

Aus der Abteilung Neuroradiologie, CharitéCentrum 6,
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

Evaluation einer kontrastmittelverstärkten MR-Venographie bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine Sinusvenenthrombose

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Jens Berger
aus Potsdam

Datum der Promotion: 22.03.2013

Meiner Familie.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Einführung in die Problemstellung	1
2	Theoretische Hintergründe	5
2.1	Bildgebende Verfahren	5
2.2	Anatomie der Hirnvenen und Sinus	24
2.3	Ätiologie, Epidemiologie und Pathophysiologie	27
2.4	Klinisches Bild und Therapie	29
2.5	Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	33
3	Patienten und Methoden	35
3.1	Durchführung	35
3.2	Nachverarbeitung	40
3.3	Bildanalyse	40
3.4	Statistische Auswertung	42
4	Ergebnisse	43
4.1	Bildqualität	43
4.2	Sensitivität und Spezifität, Vorhersagewerte	43
5	Diskussion	51
5.1	Bildqualität	55
5.2	Meßzeit und Nachverarbeitungsaufwand	56
5.3	Kontrastmittel und Dosierung	57
5.4	Methodenkritik	60
5.5	Alternativen	61
5.6	Ausblick	62
6	Zusammenfassung	65
	Tabellenverzeichnis	67
	Abbildungsverzeichnis	69

Literaturverzeichnis	71
Danksagung	I
Lebenslauf	III
Erklärung	V

1 Einleitung

1.1 Einführung in die Problemstellung

Die bildgebende Evaluierung des zervikozerebralen Gefäßsystems ist eine wichtige und für die Therapie neurovaskulärer Erkrankungen häufig entscheidende diagnostische Maßnahme.

Für den Einsatz in der klinischen Bildgebungsroutine hat sich in den vergangenen Jahrzehnten die konventionelle Angiographie als invasives Verfahren bewährt, sie besitzt allerdings inhärente Risiken.

Die farbkodierte Dopplersonographie (FKDS) sowie die Schnittbildtechniken der Computertomographie (CT) und der Magnetresonanztomographie (MRT) haben sich als nicht-invasive Verfahren etabliert.

Während mit Hilfe der FKDS die arteriellen und venösen Halsgefäße morphologisch und funktionell regelhaft dargestellt werden können (Schweizer et al. 1991; Trattig et al. 1991), ist die Evaluation der intrakraniellen arteriellen Gefäße damit nur eingeschränkt möglich, u.a. in Abhängigkeit von der jeweiligen Anatomie sowie der Dicke des sogenannten Knochenfensters. Die Beurteilung der Hirnvenen und der duralen Sinus mittels FKDS ist in Teilen möglich (Baumgartner et al. 1997), dies ist allerdings nicht Bestandteil der klinischen Routine, denn für einen sicheren Ausschluß einer Sinusvenenthrombose ist die transkraniale FKDS auch kontrastmittelverstärkt nicht sensitiv genug, kann aber in der Verlaufsbeurteilung hilfreich sein (Stolz 2008).

1 Einleitung

Die CT-Angiographie (CTA) hat durch die Einführung der Mehrschichtspiralschnitttechnik (MS-CT) eine zunehmende Verbreitung erfahren (Klingebiel et al. 2002). Sie erreicht mittlerweile eine der konventionellen Angiographie angenäherte Ortsauflösung (Bildpunktgröße von ca. 0,3 mm; (Klingebiel et al. 2008). Insbesondere bei jüngeren Patienten, die im Rahmen von Sinus- oder Hirnvenenthrombosen betroffen sein können, stellt jedoch die Magnetresonanztomographie das Verfahren der Wahl dar. Die MRT ist nicht-invasiv, arbeitet im Gegensatz zur MS-CTA ohne ionisierende Strahlung und ist wegen des deutlich besseren Weichteilkontrastes generell das Verfahren der Wahl in der Abbildung neuroanatomischer Strukturen.

Die invasive digitale Subtraktionsangiographie (DSA) ist im Rahmen nicht-interventioneller, diagnostischer Fragen heute häufig dem Nachweis von primären und sekundären Angiitiden vorbehalten.

Als Standardverfahren der MR-gestützten zerebralen Angiographie ist die Time-of-flight-Technik (TOF) zu bezeichnen. Diese kommt ohne intravenöse Kontrastmittelapplikation aus und ermöglicht eine Darstellung arterieller oder venöser intrakranieller Gefäße. Daneben sind die ebenfalls nativ durchgeführte Phasenkontrast-Angiographie (PC-MRA) sowie die kontrastmittelgestützte MR-Angiographie (ce-MRA) zu nennen. Eine in der täglichen Praxis untergeordnete Bedeutung hat das arterielle Spin-Labeling (ASL).

Die diagnostische Aussagekraft der TOF-Angiographie gegenüber der CT-Angiographie ist eingeschränkt durch immanente Bildartefakte sowie eine reduzierte Ortsauflösung (Ayanzen et al. 2000). Gegenüber der konventionellen Angiographie fehlen dynamische bzw. funktionelle Informationen bezüglich des zervikozerebralen Gefäßsystems, wie sie bei der Sinus- oder Hirnvenenthrombose bzw. arteriovenösen Malformationen bedeutsam sein können. Hierbei ist insbesondere die Möglichkeit der seitengetrenten Beurteilung des venösen Abflusses in der Hand des erfahrenen Untersuchers zu nennen. Diese dynamische und seitengetrente Information bietet die CT-Angiographie bislang nicht.

1.1 Einführung in die Problemstellung

Als weitverbreitete MR-Angiographie-Technik weist die 2D TOF-MR-Venographie (2D TOF-MRV) einige Unzulänglichkeiten im Zusammenhang mit Flussphänomenen und wechselnder Sättigung auf (Ayanzen et al. 2000). Folglich wurden zur Beurteilung des zerebralen venösen Systems kontrastmittelgestützte MR-Venographie-(MRV)-Techniken vorgeschlagen (Liang et al. 2001; Farb et al. 2003). Farb et al. entwickelten eine elliptisch-zentrische (ec) 3D-MR-Arteriographie und bewerteten diese Technik bei einer kleinen Zahl von Patienten mit arteriovenösen Malformationen im Vergleich zu einer 2D-TOF-Arteriographie (Farb et al. 2001). In einer weiteren Arbeit aus dem Jahre 2003 wurden bei acht von 23 Patienten sowohl eine 2D-TOF-Venographie als auch eine ec 3D-MRV durchgeführt (Farb et al. 2003).

Zum Zeitpunkt der der Promotionsarbeit zu Grunde liegenden Untersuchungen waren vergleichende Bewertungen von 2D TOF-MR-Venographien (2D TOF-MRV) und 3D-MR-Venographien (3D-MRV) nur in der Originalveröffentlichung von Farb et al. 2001 und in einer Studie von Rollins et al. 2005 vorgenommen worden, bei letzterer mit dem Schwerpunkt auf der MRV bei Kindern. Wenn auch beide Studien den höheren Kontrast und die verbesserte Detailauflösung der 3D-MRV unterstreichen, sind sie beschränkt auf eine kleine Zahl von Patienten (8 von 23), bei denen beide Techniken zur Anwendung kamen (Farb et al. 2003).

Die Magnetresonanztomographie kombiniert durch die zusätzliche Anwendung der MRV neben den Standardsequenzen die Darstellung des Hirngewebes mit einer Darstellung des venösen Gefäßsystems und hat die konventionelle, invasive zerebrale Angiographie ebenso wie das konventionelle CT weitgehend verdrängt.

Obwohl die Mehrschicht-CT-Angiographie (MS-CTA) als ein vielversprechendes Werkzeug bei der Diagnostik akuter cerebrovaskulärer Erkrankungen – auch der Sinus- oder Hirnvenenthrombose – beschrieben wurde (Klingebiel et al. 2002), darf die damit verbundene Strahlenexposition nicht außer acht gelassen werden, insbesondere da die Thrombose von duralen Sinus oder Hirnvenen heute hauptsächlich eine Erkrankung der jüngeren

1 Einleitung

Frau ist. Vor diesem Hintergrund ist die Magnetresonanztomographie das in den meisten Fällen zu bevorzugende Verfahren.

Die 2D-TOF-MR-Angiographie ist eine weitverbreitete Technik, die die konventionelle Katheterangiographie weitgehend ersetzt hat (Mattle et al. 1991).

Es existieren jedoch verschiedene Bildartefakte bei der 2D-Time-of-Flight-Angiographie, die eine Sinus- oder Hirnvenenthrombose vortäuschen können, wie Sättigungseffekte und physiologische Varianten. Dazu zählen langsamer und/oder unregelmäßiger Fluß, oder auch eine Sinushypoplasie, wie von Ayanzen et al. beschrieben (Ayanzen et al. 2000). Dies ist zumindest dann problematisch, wenn aufgrund des klinischen Bildes die Fragestellung eine Hirnvenenthrombose einschließt.

Die Zielsetzung der vorliegenden Promotionsarbeit war die vergleichende Evaluation einer weiterentwickelten, kontrastmittelgestützten, venösen MR-Angiographie bei Patienten, die anamnestisch und/oder in der klinisch-neurologischen Untersuchung Zeichen einer Sinus- oder Hirnvenenthrombose aufwiesen. Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Analyse von Untersuchungen, die in der Abteilung Neuroradiologie der Charité erfolgten.

2 Theoretische Hintergründe

2.1 Bildgebende Verfahren

2.1.1 Historie

Der Begriff Angiographie stammt aus dem Griechischen. Er leitet sich ab aus den Worten *angeion* für Gefäß und *graphien* für schreiben.

Die Darstellung von Gefäßstrukturen in der Radiologie ist so alt wie die Radiologie selbst. Bereits drei Monate nach der Entdeckung der Röntgenstrahlung durch W.C. Röntgen wurde am 17. Januar 1896 von E. Haschek und O. Lindenthal die erste Angiographie der Hand einer Leiche durchgeführt. Zum Einsatz kam dabei die sogenannte Teichmann'sche Masse, eine Mischung aus Zinnober, Wismut und Kreide (Beck 1992). Nach vielen Tierversuchen fand die erste Angiographie am lebenden Menschen im Jahre 1923 statt. Die erste Becken-Bein-Angiographie durch B. Brooks wird ins Jahr 1924 datiert (Beck 1992).

Einer der wichtigsten Pioniere auf dem Gebiet der zerebralen Angiographie war Egas Moniz, ein portugiesischer Neurologe. Er entwickelte 1927 die Technik der kontrastmittelverstärkten zerebralen Angiographie für die Beurteilung vaskulärer und neoplastischer Erkrankungen des Gehirns (Petit-Dutaillis 1954) und führte 1929 über die operativ freigelegte A. carotis die erste zerebrale Angiographie in vivo durch.

Werner Forssmann bewies 1929 in einem Selbstversuch die Möglichkeit der Katheterisierung des rechten Herzens und begründete damit den Sieges-

2 Theoretische Hintergründe

zug der Koronarangiographie (Forssmann 1954). Seither haben viele technische Entwicklungen aus dem Bereich der Koronarangiographie insbesondere in Bezug auf die Draht- und Kathetermaterialien Einzug in die Neuroradiologie gehalten.

Seldinger entwickelte 1953 die bis heute benutzte Methode der perkutanen Gefäßpunktion mit Hilfe einer Hohnadel, über die zunächst ein flexibler Draht eingeführt wird, um nach Entfernung der Punktionsnadel weitere Materialien über den Draht in das Gefäßsystem einbringen zu können (Seldinger 1953). Auf die Freilegung der Gefäße konnte von nun an verzichtet werden. Diese sogenannte Seldinger-Technik stellt einen wichtigen Meilenstein in der Geschichte der Angiographie dar und hat sich auch für Punktionen außerhalb des Gefäßsystems durchgesetzt.

2.1.2 Digitale Subtraktionsangiographie

Bei der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) wird von einer Leeraufnahme ohne kontrastierte Gefäße eine Serie von Bildern mit kontrastmittelgefüllten Gefäßen auf digitalem Weg subtrahiert, so daß man ein Bild erhält, auf dem ausschließlich die Gefäße abgebildet sind. Die DSA ist bis heute das Standardverfahren für die invasive Angiographie (Meaney et al. 1980; Reuter 1980).

Die räumliche Auflösung der DSA liegt bei etwa 0,2–0,3 mm (Villablanca et al. 2002), die einer CT-Angiographie bei einem Mehrzeilen-CT mit 0,35 mm in annähernd derselben Größenordnung. Die DSA besitzt jedoch das bessere Signal-Rausch-Verhältnis und gilt für bestimmte diagnostische Fragestellungen, u.a. den Nachweis einer primären Angiitis des ZNS, weiterhin als das zentrale angiographische Verfahren. Die DSA gewinnt besondere Bedeutung bei der Beurteilung von Gefäßen mittleren und kleinen Kalibers und stellt darüber hinaus das Verfahren der Wahl dar, wenn eine gefäßverschliessende oder -eröffnende Massnahme geplant ist.

2.1 Bildgebende Verfahren

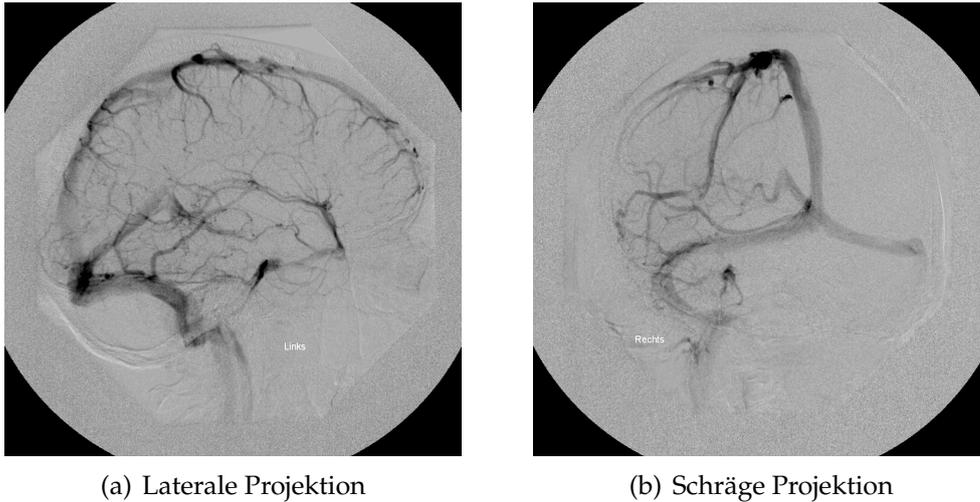


Abbildung 2.1: Digitale Subtraktionsangiographie, Normalbefund

Die Seriographien erfolgen typischerweise mit 2-3 Bildern/s bis hin zu 6 Bildern/s. Damit liefert die DSA Zusatzinformationen zur zerebralen Hämodynamik wie kein anderes Verfahren. Hier liegt auch ein wichtiger Vorteil der DSA. Sie ist in den Händen des erfahrenen Untersuchers in der Lage, Aussagen zur seitengetrenten Zirkulationszeit zu machen und damit neben dem offensichtlichen Füllungsdefekt eines Sinus oder einer zerebralen Vene über Veränderungen der Zirkulationszeit auch indirekte Hinweise für eine Sinus- oder Hirnvenenthrombose zu liefern. Die Menge des verabreichten Kontrastmittels ist abhängig von der jeweiligen Fragestellung. Nach Leffers und Wagner sind für ein Vier-Gefäß-Angiogramm etwa 100 ml Kontrastmittel (300 mg Jod/ml) erforderlich (Leffers et al. 2000).

2.1.3 Computertomographie

Die Mehrschicht-Spiral-Computertomographie schaffte die technischen Voraussetzungen für eine ausreichend schnelle Bildakquisition, wie sie für eine CT-Angiographie benötigt wurde – bislang eine Domäne der invasiven Angiographie.

Die CTA ist in der heutigen Praxis als ein Standardverfahren in der bildgebenden Diagnostik der Sinus- und Hirnvenenthrombose etabliert. Dies liegt zunächst an der schnellen Verfügbarkeit und weiten Verbreitung von CT-Geräten sowie der damit verbundenen Erfahrung auch in Notfällen. Auch die kurze Untersuchungszeit und der Wegfall vieler für die MR-Angiographie relevanter Kontraindikationen sind eindeutige Vorteile für die CTA. Letzlich sind auch die Kosten einer CTA im Vergleich zur MR-Angiographie geringer. Die Kooperationsfähigkeit des Patienten über einen längeren Untersuchungszeitraum ist bei der CTA nicht von vordergründiger Bedeutung, anders ist das bei der MR-Angiographie.

Ein Problem sind die Dosis an ionisierender Strahlung und die Kontrastmittelgabe im Hinblick auf das Risiko einer Nierenfunktionseinschränkung sowie die mögliche allergische Reaktion auf das Kontrastmittel und die Kontrastmittelgabe bei (latenter) Hyperthyreose.

Zur Anfertigung einer CT-Venographie ist ein Multidetektor-Spiral-CT zu fordern. Über einen venösen Zugang werden üblicherweise ca. 60-80 ml jodhaltiges Kontrastmittel appliziert und nach einer Zeitspanne von ca. 35 s erfolgt die Bildakquisition. Es werden aus dem Rohdatensatz multiplanare Reformationen in coronaler und sagittaler Schichtführung angefertigt, wobei hier Maximum-Intensitäts-Projektionen zum Einsatz kommen. Für die Multidetektor-Spiral-CT-Venographie ist eine Sensitivität und Spezifität von 100 % für die Sinusvenenthrombose beschrieben (Linn et al. 2007).

2.1.4 Magnetresonanztomographie

Die Physiker F. Bloch (Harvard) und E. M. Purcell (Stanford) beschrieben 1946 unabhängig voneinander die physikalischen Grundlagen der Kernresonanz, welche die Basis für die magnetresonanztomographische Bildgebung darstellt.

R. R. Ernst und seine Arbeitsgruppe legten 1975 mit einer Arbeit über die Ortskodierung mittels Phasen- und Frequenzkodierung und zweidimensionaler Fouriertransformation (2D-FT) die Grundlage für die heutige Art der Signalverarbeitung in der Magnetresonanztomographie (Kumar et al. 1975).

Die von Lauterbur und Mansfield in den siebziger Jahren veröffentlichten Arbeiten, die die Grundlage für die heute benutzten Methoden zur Ortskodierung darstellen, ebneten den Weg zur einer medizinischen Nutzung der Kernresonanz.

MR-Angiographie-Techniken

Prinzipiell unterscheidet man MRA-Techniken, die das fließende Blut hell abbilden (Bright-Blood) und solche, die es dunkel abbilden (Black-Blood). In der täglichen Praxis zählen die Bright-Blood-Techniken zu den am häufigsten verwendeten, was zu einem großen Teil daran liegt, daß hell kontrastierte Gefäße besser zu erkennen sind. Es ist sowohl die Erfassung von 2D- als auch 3D-Datensätzen möglich. Eine nachträgliche Verarbeitung von 2D-Datensätzen zu 3D-Volumina ist ebenfalls möglich.

Im klinischen Routinebetrieb sind im Wesentlichen die Time-of-Flight-MR-Angiographie (TOF-MRA), die Phasenkontrast-MRA (PC-MRA) und die kontrastmittelgestützte MR-Angiographie (ce-MRA) im Einsatz. Das arterielle Spin-Labeling (ASL) hat sich in der klinischen Routine nicht durchsetzen können.

2 Theoretische Hintergründe

Time-of-Flight-MRA, Phasenkontrast-MRA und das arterielle Spin-Labeling sind flußsensitive Verfahren mit zum Teil methodenbedingten Einschränkungen wie Flussartefakten bei hohen oder sehr niedrigen Strömungsgeschwindigkeiten. Dazu zählen Sättigungseffekte und Artefakte durch Bewegung wie Pulsation oder Atmung. Die kontrastmittelunterstützte MRA ist frei von den erwähnten Sättigungseffekten und aufgrund ihrer kürzeren Messzeit auch unempfindlicher für Bewegungsartefakte.

Time-of-Flight (TOF)-MRA Diese Form der MR-Angiographie kommt ohne die Gabe von Kontrastmittel aus. Der Begriff *time of flight* stammt aus der Massenspektroskopie, bei der eine Trennung von beschleunigten Ionen in einer Vakuumröhre durch unterschiedlich lange Flugzeiten aufgrund unterschiedlicher Massen möglich ist (Flugzeitmassenspektrometer, TOF-MS).

Die Analogie zum Massenspektrometer findet sich bei der MR-Angiographie im sogenannten In-Flow-Effekt (in-flow-enhancement). Der zugrunde liegende Effekt der kürzeren T_1 -Zeit von fließendem Wasser im Vergleich zu unbewegtem Wasser wurde von Suryan 1951 beschrieben (Suryan 1951).

Das in eine senkrecht zum Blutgefäß orientierten angeregten Schicht ständig neu einfließende, ungesättigte Blut wird dabei hell abgebildet. Das stationäre umgebende Gewebe ist aufgrund der kurzen Repetitionszeiten dauerhaft gesättigt und trägt nur sehr wenig zum Signal bei (siehe Abbildung 2.2 auf der nächsten Seite). Somit heben sich die Blutgefäße oder vielmehr deren durchflossenes Lumen in dem gemessenen Volumen hell ab.

Bei den Time of Flight-MR-Angiographien handelt es sich um Gradientenechosequenzen (GRE) mit Repetitionszeiten zwischen 30 und 50 ms. Die Flipwinkel liegen bei 3D-Messungen zwischen 20° und 50° , größer sind

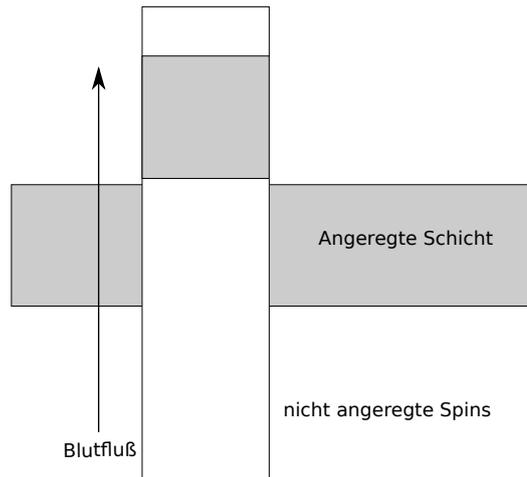


Abbildung 2.2: Prinzip der Time-of-Flight-MR-Angiographie. Eine durch multiple, wiederkehrende Anregungen gesättigte Schicht wird von einem Blutgefäß orthogonal durchquert, hierbei fließen immer wieder ungesättigte Spins in die Schicht ein und erzeugen ein Signal. Je länger der Gefäßverlauf durch die angeregte Schicht ist, z. B. bei schräger Durchquerung, desto höher ist der Anteil an Spins, die gesättigt werden

sie bei 2D-Messungen. Die mit dem Blutstrom in die Messebene einfließenden ungesättigten Spins werden mit zunehmender Verweildauer oder zurückzulegender Strecke in der Schicht zunehmend gesättigt und tragen somit immer weniger zum Signal bei. Daher ist bei großen Scanvolumina und bei langsamem Blutfluss, z. B. aufgrund eines Aneurysmas, ein Signalverlust zu erwarten, der zu Fehlinterpretationen führen kann. Der maximale In-Flow-Effekt ist bei dünnenschichtigen 2D-Messungen mit orthograde Orientierung zum Gefäß zu erzielen. Damit eignet sich diese Form der Messung besonders bei Gefäßen mit langsamem Fluss. Diese Tatsache wird bei der Multiple-Overlapping-Thin-Slab-Angiography-Technik (MOTSA) ausgenutzt – hierbei wird ein größeres Volumen aus mehreren sich überlappenden Schichten zusammengesetzt. Die einzelnen Schichten sind dabei dünn genug, um eine übermäßige Sättigung der Spins zu verhindern.

Der Kontrast zwischen durchflossenem Gefäß und umliegendem stationären Gewebe kann durch eine Technik verbessert werden, die als Ma-

2 Theoretische Hintergründe

gnetisierungstransfer-Technik (Magnetization-transfer-contrast-Technik, MTC) bezeichnet wird. Dabei werden RF-Impulse mit einer geringfügig abweichenden Larmorfrequenz als der für freie Protonen benutzt, um in Makromolekülen gebundene Protonen zu sättigen. Diese Sättigung überträgt sich anschließend auf die in unmittelbarer Nähe befindlichen freien Protonen und führt zu einem Signalabfall des stationären Gewebes und somit zur Kontrastanhebung im Vergleich zum durchflossenen Gefäß (Pike et al. 1992).

Bei entsprechend langer Messzeit ist eine Unterscheidung von venösen und arteriellen Gefäßen ohne spezielle Vorkehrungen unter Umständen sehr schwierig, da es für die Signalgebung unerheblich ist, aus welcher Richtung die ungesättigten Spins in die zu messende Schicht einfließen. Dem lässt sich durch Vorsättigungsschichten begegnen, die entsprechend der gewünschten Darstellung proximal oder distal des zu untersuchenden Volumens platziert werden. Dadurch gelangen in dem jeweils nicht zur Abbildung bestimmten Gefäßsystem gesättigte Spins in das Volumen, die nicht hell abgebildet werden.

Die 2D-Technik zeichnet sich durch einen besonders guten Kontrast zwischen Gefäßen und Hintergrund aus. Sie ist gut in der Darstellung auch langsamen Flusses und ist deshalb für eine Venographie-Sequenz besonders geeignet. Die 3D-TOF-MRA hat sich für intrakranielle Arteriographien durchgesetzt, weil sie ein größeres Signal-zu-Rausch-Verhältnis (Signal-Noise-Ratio, SNR) hat und somit insbesondere kleinere Gefäße besser darstellen kann als die 2D-TOF. Außerdem erreicht sie in Schichtrichtung eine deutlich höhere Ortsauflösung.

Nachteilig sind die geringe Empfindlichkeit gegenüber langsamem Fluß sowie die fehlende Differenzierbarkeit von perivaskulären Strukturen mit kurzer T_1 -Zeit, wie z. B. Hämatomen.

Die wesentlichen Vorteile der TOF-MRA liegen in ihrer Robustheit in der klinischen Routine und der kurzen Messzeit aufgrund nur einer notwendigen Messung.

Phasenkontrast-MRA (PC-MRA) Auch diese Art der MR-Angiographie gehört zu den Bright-Blood-Techniken und ist fluß-sensitiv.

Bei der Phasenkontrast-MRA wird Blut hell dargestellt, welches sich in Richtung eines speziellen Gradientenfeldes bewegt. Feldstärke und Richtung des Feldes können entsprechend den Erfordernissen, in erster Linie dem anatomischen Verlauf und den zu erwartenden Flussgeschwindigkeiten angepasst werden. Mit einer Phasenkontrast-MRA ist eine quantitative Bestimmung von Flussgeschwindigkeiten möglich.

Technisch handelt es sich auch hier um Gradientenechosequenzen mit kurzen Repetitionszeiten zwischen 10 und 20 ms und Echozeiten von 5 bis 10 ms. Durch einen zwischen RF-Impuls und Signalaufnahme platzierten Gradientenimpuls wird eine messbare Phasenveränderung von sich bewegenden Spins induziert. Dieser Impuls hat keine Auswirkungen auf unbewegliche Spins in stationärem Gewebe, da es sich um einen sogenannten bipolaren Impuls mit je einem im Vorzeichen entgegengesetzten Teilimpuls handelt. Die Phasenunterschiede von stationären Spins heben sich demzufolge auf und führen zu keinem Signal aus stationärem Gewebe. Bei beweglichen Spins ist eine vollständige betragsmäßige Aufhebung der Phasenverschiebung durch den bipolaren Gradientenimpuls nicht möglich, da der zweite Teilimpuls diese örtlich veränderlichen Spins nicht mehr am selben Ort antrifft.

Die hieraus resultierende Phasenverschiebung ist proportional zur Flussgeschwindigkeit, welche sich quantitativ und mit hoher Genauigkeit messen lässt. Zur Gewinnung eines Angiographie-Datensatzes hat sich eine zweite Messung mit einem invertierten bipolaren Gradientenimpuls und die Subtraktion beider Messungen bewährt, um Störsignale zu eliminieren. Zudem werden Gradientenimpulse auch in den anderen beiden Raumrichtungen geschaltet, um dem nichtlinearen Verlauf der Gefäße Rechnung zu tragen. Zur Minimierung von Bewegungsartefakten werden diese einzelnen Messungen ineinander verschachtelt (Interleaving).

Eine Besonderheit der Phasenkontrast-MRA ist die Notwendigkeit, vor der

2 Theoretische Hintergründe

Datenakquisition die maximal zu erwartende Geschwindigkeit anzugeben, um mit Hilfe des VENC-Parameters (Velocity Encoding) das sogenannte „phase aliasing“ zu vermeiden. Dies kommt zum Tragen, wenn bei sich schnell bewegendem Spins eine Phasenänderung von über 180° eintritt. Das wird dann seitens der verarbeitenden Computerprogramme als gegenseitige Phasenänderung interpretiert – mit der Folge einer dunklen Abbildung dieser Gefäßabschnitte. Je nach Konfiguration kann es dabei zu Signalverlusten im Zentrum eines Gefäßes kommen oder aber zu dunklerer Darstellung von Randbereichen des Gefäßes. Ersteres ist leichter als Artefakt zu interpretieren, letzteres kann jedoch als Stenose fehlgedeutet werden. Der VENC-Parameter hat Einfluß auf die Ausprägung des Gradientenimpulses und den Zusammenhang zwischen Phasenänderung und Flußgeschwindigkeit. Er ist somit dazu geeignet, die Sequenz für bestimmte Geschwindigkeitsbereiche besonders sensitiv zu machen.

Häufig werden Messungen mit zwei verschiedenen Velocity Encodings vorgenommen, beispielsweise mit 15 cm/s und 40 cm/s.

Die Phasenkontrast-MRA findet vor allem Anwendung für die nichtinvasive Darstellung von Gefäßen mit langsamerem Fluß, wie z.B. in Venen. Auch für die Abbildung von arteriovenösen Malformationen und duralen Fisteln ist sie gut geeignet.

Zu den Vorteilen der Phasenkontrast-MRA zählen die Möglichkeit der quantitativen und örtlich aufgelösten Flußgeschwindigkeitsmessung sowie die gute Unterdrückung des Signals von stationärem Gewebe. Im Gegensatz zur TOF-MRA ist es hiermit möglich, Hämatomate in der Nähe von Gefäßen mit entsprechend kurzer T_1 -Zeit effektiv zu supprimieren (Dumoulin et al. 1989) und so eine Fehlinterpretation beispielsweise als Aneurysma zu vermeiden.

Nachteilig sind die prinzipbedingten Mehrfachmessungen mit deutlicher Verlängerung der Gesamtmesszeit. Wie auch für die TOF-MRA bekannt ist, werden Stenosen durch die Phasenkontrast-MRA eher überschätzt (Weisshaupt et al. 2006).

Arteriellles Spin-Labeling (ASL) Ein weiteres, ohne Kontrastmittelgabe auskommendes MR-angiographisches Verfahren basiert auf der Benutzung des Blutes selbst als Trägersubstanz. Hierbei erfolgt außerhalb des Meßvolumens eine Markierung (Labeling) von Spins mittels eines Sättigungs- oder Inversionspulses. Das in seiner Längsmagnetisierung veränderte Blut strömt in das zu untersuchende, nicht invertierte oder gesättigte Gebiet ein und erzeugt ein Signal. Dieses Signal hat jedoch zum einen eine nur geringe Intensität, zum anderen fällt es aufgrund der Relaxation sehr schnell wieder ab und ist nach wenigen Sekunden nicht mehr ableitbar. Das arterielle Spin-Labeling findet hauptsächlich in der Perfusionsbildgebung Anwendung, jedoch ist auch eine Darstellung von größeren vaskulären Strukturen möglich. Es eignet sich als dynamische Spin-Labeling-Angiographie (DSL) auch für eine Anwendung im Bereich der zeitaufgelösten MR-Angiographie (Warmuth et al. 2005). In der täglichen Routine, insbesondere bei der Suche nach Sinusvenenthrombosen, ist das arterielle Spin-Labeling eher selten anzutreffen.

Kontrastmittelunterstützte MR-Angiographie (CE-MRA) Anders als bei der Phasenkontrast-MRA und der Time-of-Flight-Angiographie erfolgt bei der kontrastmittelunterstützten MR-Angiographie die Abbildung des fließenden Blutes mit Hilfe einer von außen herbeigeführten Änderung des T_1 -Verhaltens des Blutes. Durch die Gabe eines paramagnetischen Kontrastmittels resultiert eine deutliche Verkürzung der T_1 -Relaxationszeit der Protonen im Blut. Dies verbessert sich die Darstellung der Gefäße erheblich. Für angiographische Zwecke haben sich Gadoliniumhaltige Kontrastmittel durchgesetzt.

Ein Maß für die Stärke der Relaxation ist die sogenannte Relaxivität R , die von der Larmorfrequenz, der Temperatur und der Dosis abhängig ist. Gadolinium reduziert jedoch nicht nur die longitudinale Relaxationszeit, sondern auch die transversale Relaxationszeit.

2 Theoretische Hintergründe

Kontrastmittel Gadolinium zählt als Nebengruppenelement zu den seltenen Erden und findet als dreiwertiges Gd^{3+} mit sieben einzeln besetzten Elektronenorbitalen aufgrund seiner ausgeprägten paramagnetischen Eigenschaften Anwendung. Die ungepaarten Elektronen führen über eine Wechselwirkung mit den Protonen in ihrer unmittelbaren Nähe (Spin-Gitter-Wechselwirkung) zu einer schnelleren longitudinalen Relaxation dieser Protonen. Demzufolge nimmt die Signalintensität in der Nähe von Gadolinium deutlich zu, was in T_1 -gewichteten Bildern eine positive Kontrastierung zur Folge hat.

Da das Lanthanid Gadolinium hochtoxisch ist, wird es in einem Chelatkomplex gebunden. Erstmals für die Diagnostik zugelassen wurde 1988 ein Komplex aus Gadolinium und Diethylenetriaminpentaessigsäure (Gd-DTPA, Magnevist®, Bayer Vital, Leverkusen). Die von anderen Herstellern auf dem Markt verfügbaren Gadoliniumhaltigen Kontrastmittel unterscheiden sich in erster Linie im verwendeten Chelat.

Die Bindung zwischen dem Zentralatom und dem Chelatkomplex ist jedoch prinzipiell reversibel und kann zu einer geringen Freisetzung des Zentralatoms führen. Die Dissoziationskonstante liegt im Bereich von 10^{-20} .

Durch Zugabe freier Komplexe im Überschuss wird versucht, das möglicherweise freigesetzte Gadolinium wieder abzufangen. Problematisch ist in erster Linie der zum Ca^{2+} -Ion nahezu identische Ionendurchmesser des Gadoliniums, was zur Blockierung von Kalziumkanälen führen kann und freies Gadolinium zum Kalziumantagonisten macht.

Eine Überwindung der Blut-Hirn-Schranke durch Gadolinium-Komplexe ist aufgrund der ausgeprägten Hydrophilie normalerweise nicht zu beobachten, anderenfalls ist hierbei eine Pathologie zu vermuten.

Gd-DTPA und ähnliche komplexgebundene T_1 -relaxierende Kontrastmittel haben bei Nierengesunden eine Plasma-Eliminationshalbwertszeit von ca. 90 Minuten. Die Elimination erfolgt fast ausschließlich über passive glomeruläre Filtration. Nach 24 Stunden sind in aller Regel über 90 % der Do-

2.1 Bildgebende Verfahren

sis eliminiert. Die häufigsten Nebenwirkungen während der Untersuchung sind Geschmacks- und Sensibilitätsstörungen, Flush-Sensationen, Urtikaria, Parästhesien und Kopfschmerzen.

Bei Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz bzw. einer abgeschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von unter 30 ml/min/1,73 m² besteht für die Gabe von linearen Gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln eine Kontraindikation. Die 1997 erstmals beschriebene nephrogene systemische Fibrose (NSF) ist mit hoher Sicherheit Gadolinium-assoziiert und ist bis jetzt ausschließlich bei Patienten mit Dialysepflichtigkeit, hochgradiger Niereninsuffizienz oder passagerem Nierenversagen beobachtet worden (Cowper et al. 2000; Cowper 2008). Sie ist mit etwas mehr als 200 beschriebenen Fällen weltweit zwar selten, jedoch ein hoher Anteil der betroffenen Patienten war mit linearen Chelaten gadoliniumhaltiger Kontrastmittel untersucht worden, ein Zusammenhang gilt hier als sicher (Broome et al. 2007; Thomsen 2006). Die genaue Pathogenese der NSF ist noch nicht abschließend geklärt und ist Gegenstand aktueller Forschung.

Die typischen klinischen Veränderungen, die sich Tage oder Wochen nach der Gadoliniumgabe in zunächst kutanen Verhärtungen mit meist bräunlichen Verfärbungen zumeist der distalen Extremitäten äußern, konnten mittlerweile im Tiermodell – zum Teil auch bereits histologisch – nachvollzogen werden (Morcos et al. 2010).

Die Stärke der Bindung des Gadoliniums im Trägermolekül scheint für das Risiko einer NSF entscheidend zu sein (Cowper 2008; Sadowski et al. 2007). Das größte Risiko für die Ausbildung einer NSF geht offenbar von den sogenannten linearen Chelaten wie beispielsweise Gadodiamid (Omniscan[®], GE Healthcare) und Gadopentetat (Magnevist[®], Bayer Vital, Leverkusen) mit der geringsten Bindungsstärke aus (Thomsen et al. 2007). Hier kommt es zur vermehrten Freisetzung von Gadolinium (Dekomplexierung oder Dechelation) im Vergleich zu den sogenannten makrozyklischen Verbindungen wie zum Beispiel Gadobutrol (Gadovist[®], Bayer Vital, Leverkusen), Gadoterat (Dotarem[®], Guerbet) sowie Gadoteridol (Prohance[®], Brac-

2 Theoretische Hintergründe

co). Sie sind nach bisherigen Erkenntnissen aufgrund einer höheren Bindungsstärke mit einem niedrigeren Risiko für NSF behaftet.

Das Kontrastmittel wird in den meisten Fällen über einen kubitalen venösen Zugang appliziert. Dabei kommen Dosierungen von 0,05 bis 0,3 mmol Gadolinium pro Kilogramm Körpergewicht zum Einsatz. Eine routinemäßige Dosisreduktion auf 0,05 mmol/kg Körpergewicht scheint – zumindest bei einer Magnetfeldstärke von 3 T – auch im Rahmen einer MRV möglich, allerdings mit einer Einschränkung der Beurteilbarkeit der sehr kleinen Venen (Tomasian et al. 2009; Trattinig et al. 1991; Villablanca et al. 2002).

Applikation des Kontrastmittels und Messung Eine besondere Bedeutung bei der kontrastmittelverstärkten MR-Angiographie kommt dem Zeitpunkt der Messung zu (siehe Abbildung 2.3 auf der nächsten Seite). Ziel ist es, zum Zeitpunkt der höchsten Kontrastmittelkonzentration mit der Füllung des *k*-Raums im Zentrum zu beginnen, da dort die Kontrastinformationen kodiert sind. Das Zeitfenster mit ausreichender Kontrastierung beträgt nicht mehr als 20 Sekunden. Die Kontrastmittelanflutung im Zielgebiet ist im Wesentlichen von der Kreislaufzeit, damit von der Herzleistung abhängig und interindividuell sehr variabel. Um so exakt wie möglich die Messung starten zu können, gibt es verschiedene Möglichkeiten.

- Zunächst kann mit Hilfe einer kleinen Testdosis und der Messung des Zielgebietes mit Hilfe von schnellen Sequenzen – meist ist ein Bild pro Sekunde ausreichend – die individuelle Kreislaufzeit bestimmt werden. Dabei ist die applizierte Dosis groß genug zu wählen, daß sie eine erkennbare Signalverstärkung hervorrufen kann. Sie sollte jedoch klein genug sein, um die folgende Messung nicht durch die Kontrastierung von Parenchym zu überlagern. Üblicherweise werden 1 bis 2 ml 0,5-molares Gadoliniumhaltiges Kontrastmittel mit NaCl verdünnt für den Testbolus benutzt. Durch die Bestimmung der Kreislaufzeit läßt sich das Timing der eigentlichen Messung sehr genau planen, wodurch sich der Kontrast optimieren läßt.

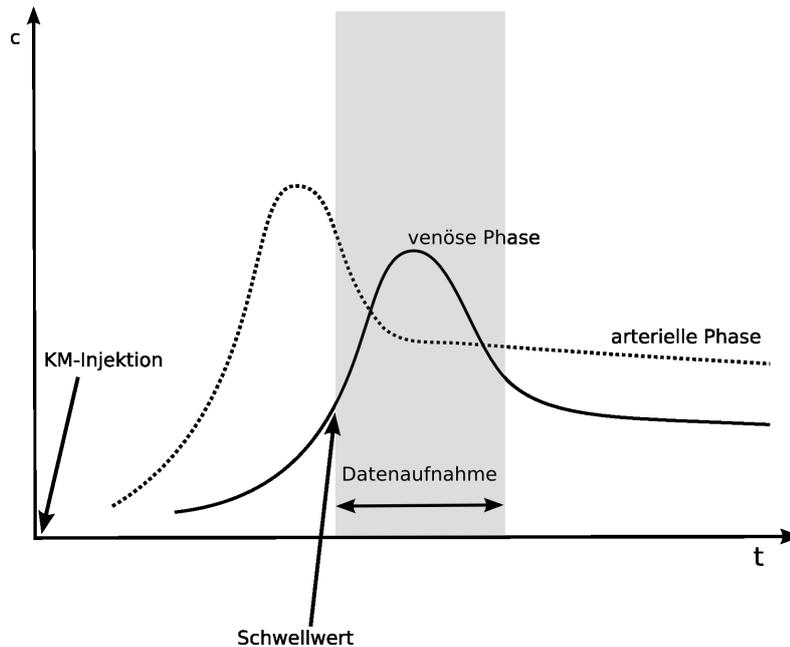


Abbildung 2.3: Der für den optimalen Kontrast in den Venen und Sinus günstigste Zeitpunkt der Datenaufnahme ist während der Anflutung des Kontrastmittels in diesen Gefäßen und seinem Maximum

- Eine andere Möglichkeit ist ein Verfahren, dessen Prinzip aus der Computertomographie bekannt ist. Hierbei erfolgt in einem Meßvolumen (Region of Interest, ROI) proximal des Zielgebietes mit Hilfe schneller Sequenzen eine intermittierende Messung der Signalstärke, während bzw. kurz nachdem das Kontrastmittel injiziert wird. Wird ein vorher festzulegender Schwellwert überschritten, löst das Gerät nach einem einstellbaren Delay selbsttätig den Start der eigentlichen Meßsequenz aus.
- Als fluoroskopische Triggerung wird eine Variante bezeichnet, bei der die Meßsequenz manuell gestartet wird, während die Anflutung des Kontrastmittels im Zielgebiet am Bildschirm beobachtet wird. Diese Art der Auslösung der Meßsequenz kam im Rahmen dieser Arbeit zur Anwendung.

2.1.5 Biologische Effekte und Kontraindikationen der Magnetresonanztomographie

In Abgrenzung zu anderen bildgebenden Verfahren in der Medizin wie dem konventionellen Röntgen und der Computertomographie zeichnet sich die Magnetresonanztomographie durch das Fehlen ionisierender Strahlung aus. Trotzdem ist sie nicht ohne Risiko und eine Untersuchung mit dieser Technik bedarf bei bestimmten Patienten einer Risikoerschätzung.

Bei den Auswirkungen der Magnetresonanztomographie auf den Organismus ist zu unterscheiden zwischen den Effekten des Hauptmagnetfeldes und denen der Gradientenfelder sowie des Hochfrequenz-Wechselfeldes.

Bislang sind in mehreren hundert Millionen MR-Untersuchungen weltweit unterhalb einer Magnetfeldstärke von 2 T keine sicher reproduzierbaren negativen Auswirkungen durch das statische Hauptmagnetfeld B_0 auf den menschlichen Organismus nachgewiesen (Kangarlu et al. 2000). Im Jahre 2003 hat die US Food and Drug Administration (FDA) aktualisierte Richtlinien veröffentlicht, laut derer eine statische Magnetfeldstärke von bis zu 8 T keine signifikante Gefährdung für den menschlichen Organismus darstellt (US Food and Drug Administration 2003).

Durch die Gradientenfelder erfolgt zwangsläufig in jedem Organismus eine Induktion von Strömen, deren Intensität von der elektrischen Leitfähigkeit des Gewebes, der Orientierung des Gradientenfeldes in Relation zum untersuchten Gewebe und von Frequenz und Zeit der Feldeinwirkung abhängt. Hieraus resultieren neuronale/neuromuskuläre Stimulationen, wobei es bei den üblicherweise verwendeten Gradientenstärken nicht zu für den Patienten wahrnehmbaren Effekten kommt. Prinzipiell kann es zu zerebralen Anfällen kommen, wobei hierzu Stromdichten von ca. 3 mA/cm^2 notwendig sind. Bei einer Magnetfeldstärkenänderung von 1 T/s ergeben sich allerdings Stromdichten von lediglich ca. $1 \text{ }\mu\text{A/cm}^2$.

Die Hauptwirkung des Hochfrequenz-Wechselfeldes liegt in der Erwärmung des Untersuchungsobjektes. Diese Erwärmung ist signifikant und an der Oberfläche am stärksten und für den Patienten durchaus spürbar. Die Erwärmung liegt aber in der Größenordnung von ca. 1 °C. Ein signifikantes Risiko für den Patienten ergibt sich aus dieser Temperaturerhöhung nicht.

Elektronische, magnetische Implantate wie Cochlea-Implantate und nervale Stimulatoren sowie implantierte Insulinpumpen, elektronisch gesteuerte Geräte wie Defibrillatoren oder Herzschrittmacher, auch ferromagnetische Fremdkörper ohne bindegewebige Kapsel und eine Schwangerschaft im ersten Trimenon stellen absolute Kontraindikationen für eine magnetresonanztomographische Untersuchung dar. Es gibt einzelne Berichte über erst- bis zweitgradige Hautverbrennungen bei Tätowierungen mit eisenhaltigen, jedoch auch eisenfreien Farben (Franiel et al. 2006; Wagle et al. 2000).

Rohdatenverarbeitung und k -Raum

Für jeden Phasenkodierschritt innerhalb der selektierten Schicht erfolgt üblicherweise die Erfassung einer Zeile (k_y , Phasenrichtung) in einer temporären Rohdatenmatrix, dies entspricht der sogenannten linearen oder kartesischen Akquisition dieser Matrix. Dabei werden für die jeweilige Zeile die frequenzkodierte Signale in den an Anzahl durch die Matrixgröße vorgegebenen Spalten des k -Raumes (k_x , Frequenzrichtung) erfasst. Der k -Raum enthält nach Abschluss der Messungen frequenzkodierte Informationen über den Ort verschiedener Signalintensitäten. Sie lassen sich durch eine zweidimensionale Fouriertransformation in ein Bild überführen. Diese temporäre Rohdatenmatrix hat dieselbe Zahl an Zeilen und Spalten wie das spätere Bild, jedoch entspricht ein Punkt im k -Raum keineswegs einem Pixel im späteren Bild, vielmehr enthält jeder Punkt im k -Raum Informationen zu jedem Pixel im späteren Bild. Die Art der Füllung des k -Raumes mit Daten (sog. Trajektorie) hängt von der Art der Sequenz und somit von

2 Theoretische Hintergründe

der zeitlichen Abfolge der Schaltung von Phasen- und Frequenzkodiergradienten ab.

So führt die Schaltung eines ausreichend starken und langen negativen Frequenzkodiergradienten (auch als Auslesegradient bezeichnet) im Rahmen einer Gradientenechosequenz zu einer Bewegung vom Zentrum des k -Raums entlang der k_x -Achse in negativer Richtung, je stärker oder länger der Gradient aktiv ist, desto größer ist die Verschiebung der aktuellen Position. Durch anschließende Schaltung eines positiven Phasenkodiergradienten wird in Abhängigkeit von der gewählten Stärke bzw. Dauer des Gradienten in positiver Richtung entlang der k_y -Achse eine neue Zeile des k -Raumes ausgewählt und den Spins eine für die jeweilige y -Position eindeutige Phase aufgeprägt. Eine Schaltung eines positiven Auslesegradienten für den Zeitraum des zu erfassenden Echos führt zur Befüllung der selektierten Zeile mit den frequenzkodierten Meßdaten, dies nimmt nur Millisekunden in Anspruch. Bei Spinechosequenzen kommt es durch den 180° -Impuls zu Verschiebung des Startpunktes in den diagonal gegenüberliegenden Quadranten des k -Raumes.

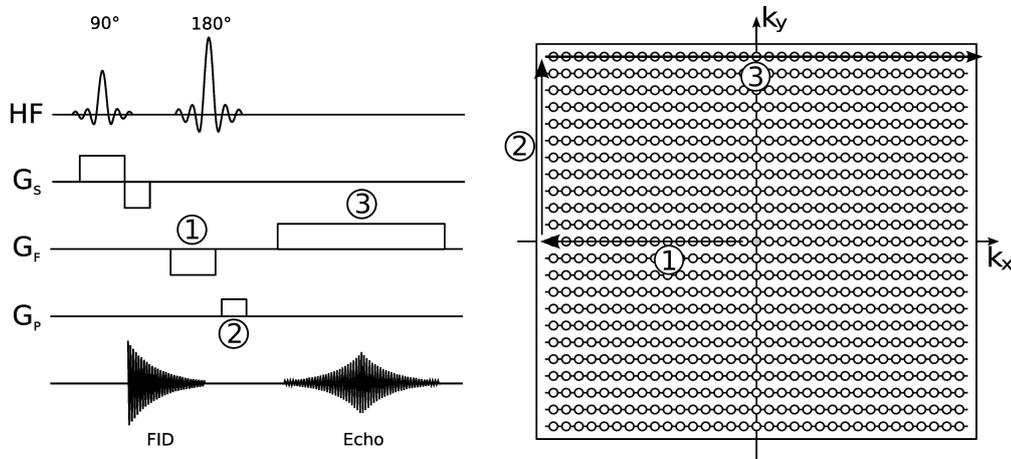


Abbildung 2.4: Schematisierte Darstellung einer einfachen k -Raum-Trajektorie. (Schema in Anlehnung an McRobbie et al. 2003)

In Abbildung 2.4 ist eine einfache k -Raum-Trajektorie dargestellt: Der mit (1) bezeichnete negativ orientierte Frequenzkodiergradient G_f führt zu einer Verschiebung des Startpunktes auf der x -Achse in negativer Richtung.

Anschließend erfolgt durch einen positiv orientierten Phasenkodiergradienten (2) eine Verschiebung in Phasenkodierrichtung k_y . Zum Zeitpunkt des zu messenden Echos erfolgt die erneute Schaltung eines positiven Frequenzkodiergradienten zur Auslese des Signals in positiver k_x -Richtung (3).

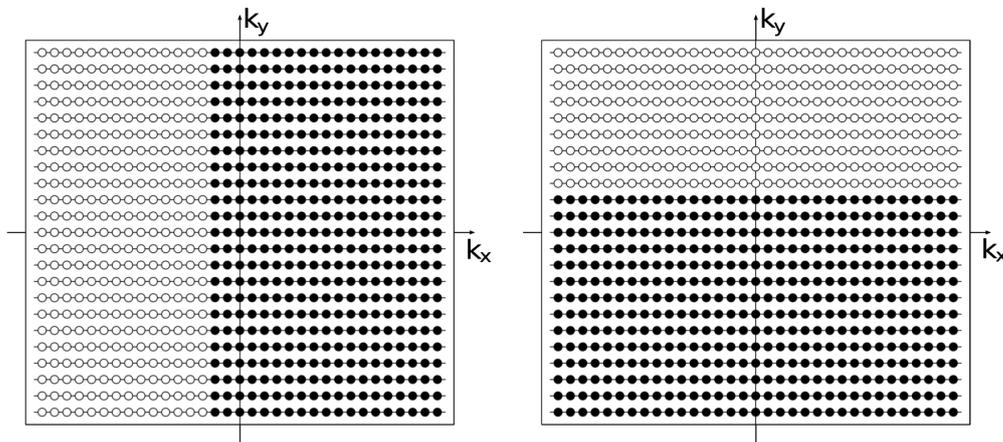


Abbildung 2.5: Verminderte Füllung des k -Raumes bei Verwendung der Fractional-Echo-Technik (rechts) und der Partial-Fourier-Technik (links). (Schema in Anlehnung an McRobbie et al. 2003)

Die Messzeit einer Sequenz errechnet sich im Wesentlichen aus der Zahl der sich direkt aus der gewünschten Matrixgröße ergebenden Zahl der nötigen Phasenkodierschritte N_p und der Repetitionszeit TR ($N_p \times TR$). Zur Reduktion der Messzeit bietet sich zunächst eine veränderte Füllung des k -Raumes an, bei der nur etwas mehr als die Hälfte der Phasenkodierschritte ausgeführt wird. Dies ist unter dem Begriff Partial-Fourier-Technik bekannt geworden. Als Fractional-Echo-Technik wird ein Verfahren bezeichnet, bei dem nur ca. 60% der Frequenzkodierungsspalten benutzt werden. Zu diesen Techniken siehe auch Abbildung 2.5. Beide Techniken arbeiten mit dem kartesischen und sequentiellen System und basieren auf der Symmetrie des k -Raumes, die sich daraus ergibt. In beiden Fällen läßt sich eine erhebliche Meßzeitverkürzung erreichen. Jedoch hat dies auch eine Verminderung des Signal-Rausch-Abstandes zur Folge. Bei der Partial-Fourier-Technik werden die fehlenden Daten durch Interpolation ergänzt.

Nicht-sequentielle Füllung des k -Raumes

Durch nicht-sequentielle Füllung des k -Raumes in k_x - und k_y -Richtung lassen sich bestimmte Effekte erzielen. Das Zentrum der Rohdatenmatrix kodiert den Kontrast und die Grobstruktur des Bildes, während die Punkte in der Peripherie nur marginale Informationen über den Kontrast enthalten. Hier sind Struktur- und Auflösungsinformationen abgelegt.

Es existieren verschiedene Techniken mit unterschiedlichen Ansätzen, um die so wichtige Kontrastinformation optimal zu akquirieren ohne die Messzeit zu verlängern. Bereits 1981 wurde eine spiralförmige k -Raum-Trajektorie beschrieben (Likes 1981). Desweiteren existieren radiale, rosettenförmige und so genannte Propeller- und zick-zack-Trajektorien. Sie erzielen eine hohe Abtasteffizienz und verringern die Meßzeit. Zudem sind sie relativ unempfindlich gegenüber pulsatilem Fluss und Bewegungsartefakten. Allerdings stellen sie höhere Anforderungen an die mathematischen Transformationsalgorithmen. Für die Anwendbarkeit der Fouriertransformation müssen diese nicht-kartesischen Rohdatensätze auf ein kartesisches System überführt werden.

Der Idee der elliptisch-zentrischen k -Raum-Füllung liegt die Tatsache zugrunde, daß die Kontrastinformation im Zentrum dieser Datenmatrix codiert wird und eine Verbesserung der Kontrastierung durch exakte zeitliche Abstimmung zwischen größtem Kontrastmittelgehalt im Zielgefäß und der Aufnahme der Daten im Zentrum der Matrix erfolgt. Um die Datenaufnahme möglichst lange zentral zu halten, ist eine spiralförmige Trajektorie notwendig.

2.2 Anatomie der Hirnvenen und Sinus

Die zerebralvenöse Drainage des Gehirns erfolgt über ein oberflächliches und ein tiefes Venensystem. Kortikale Venen nehmen das Blut aus Rinde und oberflächlichem Mark auf, um es durch den Subarachnoidalraum

2.2 Anatomie der Hirnvenen und Sinus

in die Sinus durae matris zu transportieren. Diese großlumigen Blutleiter sind Duplikaturen der harten Hirnhaut, deshalb sind sie starrwandig. Sie sind klappenlos und mit Endothel ausgekleidet. Aus dem tieferliegenden Mark und den Stammganglien stammt das Blut, das in die tiefen Hirnvenen fließt. Diese drainieren in die V. cerebri magna (Galen), welche wiederum in den Sinus rectus mündet.

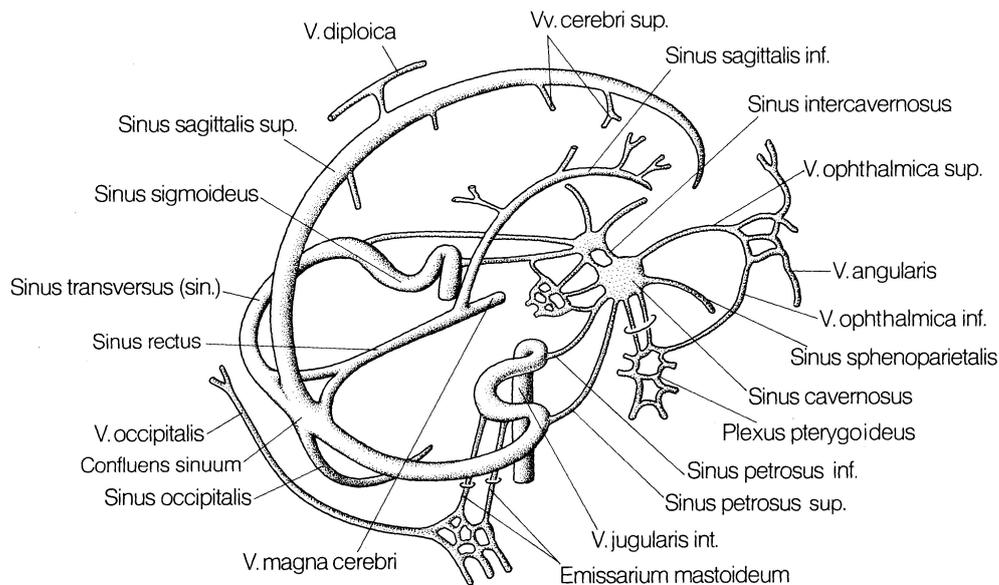


Abbildung 2.6: Skizze der intrakraniellen Venen und duralvenösen Blutleiter (nach Schiebler/Schmidt/Zilles, Anatomie, Berlin 1997)

Über Sinus sagittalis superior, Sinus rectus und Sinus transversus gelangt das venöse Blut in den occipital gelegenen Confluens sinuum, dann in die Sinus transversus und sigmoideus sowie letztlich in die Vv. jugulares internae.

Klinisch bedeutsam ist die Tatsache, daß sich nicht selten arachnoidale Granulationen in das Lumen der großen Blutleiter vorwölben und gelegentlich zu Schwierigkeiten bei der Interpretation führen können (Ikushima et al. 1999; Liang et al. 2002; Freund et al. 2011). Auch sind häufig die Sinus transversus asymmetrisch angelegt, was ebenfalls zu berücksichtigen ist.

Surendrababu beschreibt in einer Stichprobe von 100 Patienten Hypoplasie-

2 Theoretische Hintergründe

en des rechten Sinus transversus in 13 %, auf der Gegenseite in 35 %. Der linke Sinus transversus war in einem Prozent der Fälle aplastisch. Hypoplasien des Sinus sigmoideus fanden sich rechts in 6 %, links in 19 %. In zwei von hundert Fällen wurde eine Aplasie des Sinus sigmoideus links nachgewiesen. Bei 17 % der Patienten fand sich ein Sinus occipitalis (Surendrababu et al. 2006). In einem Kollektiv von 50 Kindern fand Widjaja in 18 % einen Sinus occipitalis, wobei diese in etwas mehr als der Hälfte der Fälle bilateral ausgeprägt waren – bei 67 % dieser Kinder fanden sich dabei hypo- oder aplastische Sinus transversus (Widjaja et al. 2004).

In einer Untersuchung der Sinus transversus von Alper et al. zeigten sich in 39 % der Fälle Hypoplasien, allerdings auch in 20 % aplastische Sinus transversus links. Ähnlich wie in der Untersuchung von Surendrababu et al. war der rechte Sinus transversus deutlich seltener von einer Hypoplasie (6 %) oder einer Aplasie (4 %) betroffen (Alper et al. 2004).

Gelegentlich finden sich verkürzte Varianten des anterioren Teils des Sinus sagittalis superior. Diagnostische Probleme kann auch eine selten auftretende hohe Teilung des occipitalen Sinus sagittalis superior bereiten. Auch partielle Teilungen der Sinus transversus sind hin und wieder zu beobachten.

2.3 Ätiologie, Epidemiologie und Pathophysiologie der Hirn- und Sinusvenenthrombose

Die Hirnvenenthrombose wurde im Jahre 1825 durch M.F. Ribes erstmalig beschrieben (Ribes 1825).

Die Thrombose zerebraler Venen ist für weniger als 1 % aller Schlaganfälle verantwortlich. Sie tritt in allen Altersgruppen auf mit einer erhöhten Inzidenz für Neugeborene und Erwachsene im dritten Lebensjahrzehnt. Die Inzidenz insgesamt wird mit ca. 1-2:100.000 angegeben.

Frauen sind etwas häufiger betroffen (w/m 3:2), wobei wie bei extrazerebralen venösen Thrombosen hormonelle Risikofaktoren wie z.B. Schwangerschaft, Wochenbett und Kontrazeptiva oder eine Hormonersatztherapie eine Rolle spielen. Mit ca. 34 % ist neben diesen genannten Faktoren eine Thrombophilie ein weiterer häufiger Risikofaktor (Ferro et al. 2004).

In neueren Untersuchungen zeigte sich, daß von einer Sinus- oder Hirnvenenthrombose betroffene Frauen signifikant jünger als Männer mit dieser Erkrankung sind und spezifische Risikofaktoren existieren, aber die Prognose bei Frauen mit geschlechtsspezifischen Risikofaktoren deutlich besser ist (Coutinho et al. 2009). Eine maligne Grunderkrankung liegt häufig bei Patienten in höherem Alter der Sinus- oder Hirnvenenthrombose zugrunde.

Es werden grundsätzlich aseptische (blande) und septische Hirnvenenthrombosen unterschieden. Die septische Form hat ihren Ursprung oft in entzündlichen Prozessen am Schädel, wie Sinusitiden, Furunkeln oder Orbitaphlegmonen, als häufigster Erreger ist hier *Staphylococcus aureus* zu nennen. Am häufigsten kommt es dabei zur Thrombosierung des Sinus cavernosus. Auch eine Otitis media oder eine Mastoiditis können für Verschlüsse von Sinus transversus oder Sinus sigmoideus ursächlich sein. In den Industrienationen liegt der Anteil an septischen Thrombosen unter

2 Theoretische Hintergründe

10%, die Letalität ist jedoch mit 30% deutlich höher als bei den blanden Hirnvenenthrombosen. Eine septische Sinus- oder Hirnvenenthrombose im Rahmen einer bakteriellen Meningitis ist selten. Ein entzündlicher Fokus in größerer Entfernung ist eine Rarität (Southwick et al. 1986).

Weitaus häufiger sind jedoch die aseptischen, blanden Hirnvenenthrombosen mit einer großen Zahl an möglichen Ursachen, seien sie hämatologischer, posttraumatischer/postoperativer, metabolischer, pharmakologisch-toxischer oder paraneoplastischer Genese.

Stark mit der Thrombose von duralen Sinus oder Hirnvenen assoziierte Faktoren sind

- Schädel-Hirn-Trauma, Operationen an Kopf oder Gehirn
- Gerinnungsstörungen (z.B. APC-Resistenz)
- Systemerkrankungen (u.a. Lupus erythematoses, Wegenersche Granulomatose, Sarkoidose, Morbus Behçet)

Zunächst kommt es in Rahmen einer Hirnvenenthrombose zur venösen Stauung mit der Folge einer lokalen Hypoxie und aufgrund der sich daraus ergebenden Ischämie sowie der kapillären Druckerhöhung zu einem Ödem. Die Blut-Hirn-Schranke wird durch zytotoxische Substanzen geschädigt und es kann ein venöses Infarktgeschehen mit Stauungsblutungen resultieren. Zudem kommt es bei ca. 50% der Patienten aufgrund veränderter Liquorresorption zu einer Erhöhung des intrakraniellen Druckes. Hierbei kann es zu dem klinischen Erscheinungsbild eines Pseudotumor cerebri kommen. Lin et al. fanden in 9,4% der Fälle einer klinisch vermuteten idiopathischen intrakraniellen Hypertension eine Sinusvenenthrombose als Ursache (Lin et al. 2006). Die klinischen Zeichen einer intrakraniellen Hypertension können der einzige Hinweis für eine Sinusvenenthrombose sein (Biousse et al. 1999) – in dieser Untersuchung war dies bei 37% der Patienten der Fall. Damak et al. fanden in einer Studie mit 195 Patienten mit Hirn- oder Sinusvenenthrombose bei 24% der Fälle eine isolierte intrakranielle Hypertension (Damak et al. 2009).

2.4 Klinisches Bild und Therapie der Sinus- und Hirnvenenthrombose

Eine Sinus- oder Hirnvenenthrombose ist eine schwerwiegende, sich klinisch sehr variabel präsentierende Erkrankung, deren sichere Diagnose daher immer wieder Schwierigkeiten bereitet. Sie kann sich durch eine Reihe unterschiedlicher klinischer Symptome äußern – von alleinigem Kopfschmerz bis hin zu akutem Koma. Eine frühe Diagnosestellung ist entscheidend, weil eine rechtzeitige Antikoagulationstherapie das Risiko eines schweren Verlaufes oder späterer Behinderungen senken kann (Masuhr et al. 2004). Das klinische Bild hängt von der Ausdehnung der Thrombose und ihrer Lokalisation ab, wie auch vom Ausmaß der venösen Kollateralisation.

Kopfschmerz ist das führende und oft erste Symptom. Er tritt in 75-92 % der Fälle (Ameri et al. 1992) auf – oft Tage, unter Umständen Wochen, selten Monate vor anderen neurologischen Symptomen. Selten ist ein perakuter Beginn mit sehr starken Kopfschmerzen, was eine Subarachnoidalblutung differentialdiagnostisch möglich erscheinen lässt. Auch unspezifische Zeichen wie Übelkeit und Erbrechen sind häufig und Ausdruck der intrakraniellen Druckerhöhung, ebenso wie auftretende Bewußtseinsstörungen. In 35-50 % der Fälle kommt es im Krankheitsverlauf zu epileptischen Anfällen (Ameri et al. 1992). Diese Anfälle können aufgrund eines generalisierten Schwellungszustandes im Sinne einer Hirnödems oder als Folge von fokalen Ischämien im Rahmen eines venösen Infarktes auftreten. Fokale neurologische Defizite finden sich bei 36 %, Vigilanzminderungen bei 12 % und bilaterale Papillenödeme bei 8 % der Patienten (Ameri et al. 1992).

In etwa der Hälfte der Fälle kommt es zu einer unspezifischen Liquorpathologie in Form von Eiweißerhöhungen oder Pleozytose, die den Verdacht auf einen enzephalitischen Prozeß lenken können.

Wie oben erwähnt, hängt die klinische Präsentation des Krankheitsbildes auch von der Lokalisation ab. Eine isolierte Thrombose eines Gefäßes ist

2 Theoretische Hintergründe

jedoch eher selten, was die Vielfältigkeit der Symptomatik weiter erhöht. Eine Thrombose kortikaler Venen äußert sich oft in Form motorischer oder sensibler Defizite und epileptischen Anfällen. Eine Verlegung innerer Hirnvenen hingegen führen oft zu Kopfschmerz und Bewußtseinsveränderungen. Bei Thrombosen der großen Sinus wie z.B. des Sinus sagittalis superior finden sich typischerweise motorische Einschränkungen, beidseitige fokale Ausfälle und auch epileptische Anfälle.

Bei der Thrombose des Sinus cavernosus zeigen sich überwiegend okuläre Symptome – Protrusio bulbi, Chemosis, okulomotorische Ausfälle und Sensibilitätsstörungen im Versorgungsgebiet des N. trigeminus sind die Hauptsymptome bei dieser Lokalisation.

Eine Sinus- oder Hirnvenenthrombose ist eine eher seltene Ursache für einen Apoplex im jüngeren Erwachsenenalter (Bogousslavsky et al. 1992). Bei der Diagnosestellung einer Sinus- oder Hirnvenenthrombose ist die neuroradiologische Bildgebung bedeutsam aufgrund der häufig unspezifischen klinischen Befunderhebung (Ameri et al. 1992). Dies begründet sich darin, daß der sichere Beweis oder Ausschluß einer solch schwerwiegenden Erkrankung nur durch gemeinsame Beurteilung von Klinik und bildgebenden Verfahren zu führen ist. Ohne Bildgebung ist diese Erkrankung weder sicher zu beweisen noch auszuschließen. Aus dem Nachweis einer Sinus- oder Hirnvenenthrombose ergeben sich wichtige therapeutische Konsequenzen. Hierbei ist einerseits eine frühzeitige und korrekte Diagnose entscheidend, weil eine Antikoagulationstherapie das Risiko eines schweren Verlaufes und späterer Behinderungen deutlich reduzieren kann; auf der anderen Seite setzt eine falsche Diagnose den Patienten den Risiken einer nicht indizierten antithrombotischen Therapie aus.

Heute ist die Gabe von unfraktioniertem Heparin die Therapie der Wahl (Bruijn et al. 1999; Einhüpl et al. 1991). Die meisten Patienten (ca. 80 %) zeigen unter dieser Therapie einen guten klinischen Verlauf. Die Arbeiten von de Bruijn und Einhüpl zeigten, daß es auch bei hämorrhagischen Infarkten zu keinen therapiebedingten Blutungskomplikationen kam.

Eine lokale oder systemische Thrombolyse kann insbesondere bei initial höhergradigen Vigilanzstörungen erwogen werden, da in dieser Patientengruppe das Risiko eines letalen Ausgangs trotz Heparintherapie deutlich erhöht ist (Mehraein et al. 2003; Ferro et al. 2004). Die Verzögerung des Therapiebeginns ist für den Patienten mit einem höheren Risiko einer schlechteren Genesung verbunden (Ferro et al. 2009).

Es wird, zunächst in Kombination mit Heparin, eine Therapie mit Cumarinderivaten mit einer Ziel-INR (International Normalized Ratio) von 3-4 begonnen, welche zwischen drei und sechs Monaten fortgeführt werden sollte. Nach Absetzen dieser Therapie sollte eine vollständige Gerinnungsdiagnostik erfolgen. Liegt der Thrombose eine Gerinnungsstörung zugrunde, muß eine lebenslange orale Antikoagulation erfolgen, um das Rezidivrisiko zu senken.

Ein Problem ist das Versagen einer systemischen Heparintherapie oder das Vorliegen von Kontraindikationen für diese Standardtherapie. Einen alternativen, interventionellen Ansatz untersuchten 2009 La Barge et al. an einem Kollektiv von 16 Patienten mit Sinusvenenthrombose und Kontraindikationen oder Versagen einer systemischen Heparintherapie. Sie applizierten über einen transfemorale zugeführten, intrasinusoidal gelegenen Katheter lokal Heparin (median 400 I.E./h über median 3,3 Tage). In einigen Fällen (56,3 %) kam zusätzlich eine Ballon-Thrombektomie oder eine Angioplastie zum Einsatz. Diese Form der Therapie ist gegenüber der lokalen Applikation von Thrombolytika mit einem signifikant geringeren Risiko der intrakraniellen Blutung verbunden (La Barge et al. 2009).

Kontrovers wird in der Literatur die Frage einer prophylaktischen antiepileptischen Therapie bei der Behandlung einer Hirnvenenthrombose diskutiert. Insbesondere die mögliche Entwicklung eines Status epilepticus birgt ein dreifach höheres Risiko eines letalen Ausgangs (Masuhr et al. 2006).

Andere schwerwiegende Komplikationen wie ein generalisiertes Hirnödem mit intrakraniell Druckanstieg werden je nach klinischer Symptomatik mit hyperosmolaren Infusionslösungen und kontrollierter

2 Theoretische Hintergründe

Hyperventilation therapiert, bei Einklemmungszeichen kann sich in seltenen Fällen als Ultima ratio auch eine Kraniektomie erforderlich machen. Eine offene (=operative) Thrombektomie ist in nur sehr wenigen Fällen durchgeführt worden und gehört nicht zu den primären Therapieoptionen.

Bei den seltenen septischen Sinus- oder Hirnvenenthrombosen wird primär eine chirurgische Sanierung des Infektionsherdes angestrebt.

Die Therapie mit oralen Antikoagulantien hat einschneidende Veränderungen im Leben des Patienten zur Folge, es ist von einer generellen Verschlechterung der Lebensqualität für die Dauer der Therapie auszugehen. Dies läßt sich bei geeigneten Patienten zum Teil durch eine INR-Selbstbestimmung und eigenverantwortliche Dosierung der Antikoagulation verbessern. Jedoch sind beispielsweise Urlaubs- und Freizeitgestaltung im Einzelfall deutlich eingeschränkt. Vor operativen Eingriffen, auch kleineren wie z.B. Zahnoperationen ist ein entsprechendes Prozedere einzuhalten und behindert die Betroffenen erheblich in Ihrem Alltag. Betroffene Patientinnen befinden sich häufig im gebärfähigen Alter und müssen demzufolge zumindest zeitweise eine strikte, nach einem solchen Ereignis am ehesten nicht-medikamentöse Kontrazeption durchführen.

2.5 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit soll Antworten auf folgende Fragen liefern:

- Wie kann die in der Literatur beschriebene kontrastmittelgestützte, ec MRV zur Anwendung auf das zentralvenöse System optimiert werden?
- Lässt sich eine Überlegenheit der kontrastmittelverstärkten, ec 3D-MRV gegenüber der 2D TOF-MRV in der Darstellung von Sinus- oder Hirnvenenthrombosen nachweisen?
- Ist die ec 3D-MRV für den Einsatz in der neuroradiologischen Bildgebungsroutine bei Patienten mit dem klinischen Verdacht auf das Vorliegen einer Sinus- oder Hirnvenenthrombose geeignet?

3 Patienten und Methoden

Im Rahmen dieser Arbeit wurde, auf der Arbeit von Farb et al. (Farb et al. 2001) aufbauend, eine für die Erfordernisse des venösen Systems optimierte ec 3D-MR-Venographie-Sequenz verwendet.

3.1 Durchführung

3.1.1 Patienten

Innerhalb eines Zeitraums von 23 Monaten wurden bei insgesamt 25 Patienten (19 Frauen, 6 Männer im Alter zwischen 16 und 78 Jahren mit einem mittleren Alter von $40,6 \pm 6,5$ Jahre, siehe Tabelle 3.1) sowohl eine 2D TOF-MRV als auch eine ec 3D-MRV angefertigt.

Tabelle 3.1: Geschlechter- und Altersverteilung des Patientenkollektives

Gesamtanzahl	25
Weiblich	19
Männlich	6
Altersrange	16-78 Jahre
mittleres Alter	$40,6 \pm 6,5$ Jahre

Alle Patienten wurden durch die Klinik für Neurologie der Charité zugewiesen aufgrund von klinischen Befunden und/oder anamnestischen Hinweisen auf eine Sinus- oder Hirnvenenthrombose.

3 Patienten und Methoden

Ausschlusskriterien beinhalteten alle üblichen Kontraindikationen für eine MR-Untersuchung wie Herzschrittmacher, ferromagnetische Metallimplantate, Insulinpumpen oder bekannte allergische Reaktionen auf MR-Kontrastmittel.

Bei diesen Patienten wurde durch den untersuchenden Neuroradiologen zusätzlich zum Standard-Untersuchungsprotokoll die hier untersuchte kontrastmittelgestützte ec 3D-MRV-Sequenz durchgeführt, wenn die Standardsequenzen eine eindeutige Diagnose nicht zuließen oder ein pathologischer Befund vermutet wurde, für dessen hinreichend sicheren Ausschluss der Einsatz einer KM-gestützten MRV-Technik erforderlich war.

Alle untersuchten Patienten wurden bezüglich der Kontrastmittelgabe und der durchzuführenden MR-Untersuchungen aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

3.1.2 Bildakquisition

Die in dieser Arbeit benutzte Sequenz ist durch eine elliptisch-zentrische k-Raum-Trajektorie gekennzeichnet. Um diese Art der Trajektorie auszuführen, ist es nötig, den Frequenzkodiergradienten und den Phasenkodiergradienten in einer oszillierenden Weise zu schalten. Während der gesamten Zeit erfolgt die Datenaquisition, siehe dazu auch Abbildung 3.1 auf der nächsten Seite.

Diese ec 3D-MRV-Sequenz weist einen hohen Signal-Rausch-Abstand auf und kombiniert dies mit einer verringerten Messzeit.

Die entscheidenden Neuerungen liegen in einer fluoroskopischen Triggierung des Kontrastmittelbolus und der Nutzung der Subtraktionstechnik, die zusätzlichen Segmentationsaufwand minimiert. Zudem kommt auf Grund der fluoroskopischen Triggierung dem exakten Timing des Kontrastmittelbolus eine besondere Bedeutung zu.

Tabelle 3.2: Übersicht über die Sequenzparameter der 2D TOF-MRV

Parameter	Wert
Repetitionszeit (TR)	30 ms
Echozeit (TE)	6,5 ms
Flipwinkel	50°
Field of View	250 mm
Schichtdicke	3 mm
Schichtanzahl	64
Voxelgröße	1,0 × 1,0 × 3,0 mm
Messzeit	7:19 min

Diese Technik mit einer elliptisch-zentrischen Trajektorie vor und nach Kontrastmittelgabe wurde bei Patienten mit dem klinischen Verdacht auf eine Sinus- oder Hirnvenenthrombose benutzt.

Sie wurde im Vergleich zu einer ebenfalls durchgeführten 2D-TOF-MRV-Sequenz bewertet (siehe Tabelle 3.2).

Sämtliche Untersuchungen wurden mit einem 1,5 Tesla-MR-Gerät mit Kopfspule durchgeführt (Symphony, Siemens, Erlangen). Der Patient wur-

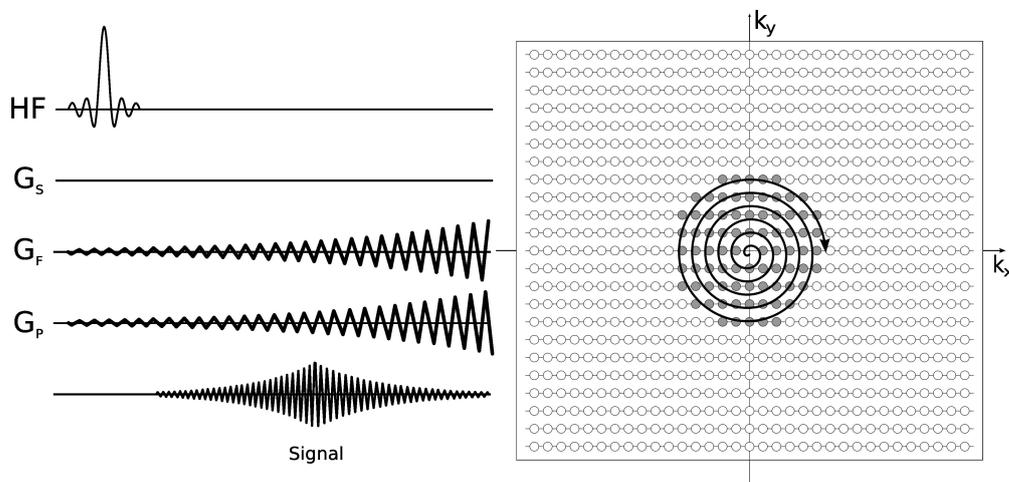


Abbildung 3.1: Schematische Darstellung der ec Füllung des k -Raumes bei der kontrastmittelverstärkten 3D-MRV. Die Akquisition der für den Kontrast entscheidenden Anteile der Sequenz erfolgt in der Mitte des k -Raumes. (Schema in Anlehnung an McRobbie et al. 2003)

3 Patienten und Methoden

de dazu auf der Untersuchungs-liege gelagert und der Kopf fixiert, um Bewegungsartefakte zu vermeiden.

Bei allen Patienten wurde zunächst ein Routine-MR des Kopfes durchgeführt. Dies bestand aus einem T1- und T2-gewichteten Spinecho und einer Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery-Sequenz (FLAIR). Ebenso erfolgte eine 2D TOF-MRV mit einer Meßzeit von 7:19 min. Zu den genauen Sequenzparametern siehe Tabelle 3.2 auf der vorherigen Seite.

Tabelle 3.3: Sequenzparameter der verwendeten ec 3D-MRV

Parameter	Wert
Repetitionszeit (TR)	5,28 ms
Echozeit (TE)	1,91 ms
Flipwinkel	30°
Field of View	250 mm
Schichtdicke	1 mm
Schichtanzahl	144
Voxelgröße	0,7 × 0,7 × 1,0 mm
elliptisch zentrische k-Raum-Füllung	ja
Messzeit	1:11 min

Die im Anschluß an die 2D TOF-MRV durchgeführte ec 3D-MRV bestand aus insgesamt zwei Messungen mit einer Messzeit von jeweils 1:11 min vor und nach Kontrastmittelgabe (siehe Tabelle 3.3).

Tabelle 3.4: Sequenzparameter des verwendeten Bolusscans

Parameter	Wert
Repetitionszeit (TR)	500 ms
Echozeit (TE)	1,61 ms
Flipwinkel	8°
Field of View	320 mm
Schichtdicke	40 mm

Zwischen beiden Messungen kam eine kurze Bolus-Messung während der Injektion des Kontrastmittels zum Einsatz (Koronalschnitt auf Höhe des Sinus confluens, siehe Tabelle 3.4).

3.1 Durchführung

Die Messung nach Gabe des Kontrastmittels wurde vom Assistenzpersonal gestartet, sobald sich der Sinus während des Bolus-Scans angefärbt hatte (siehe Abbildung 3.2).

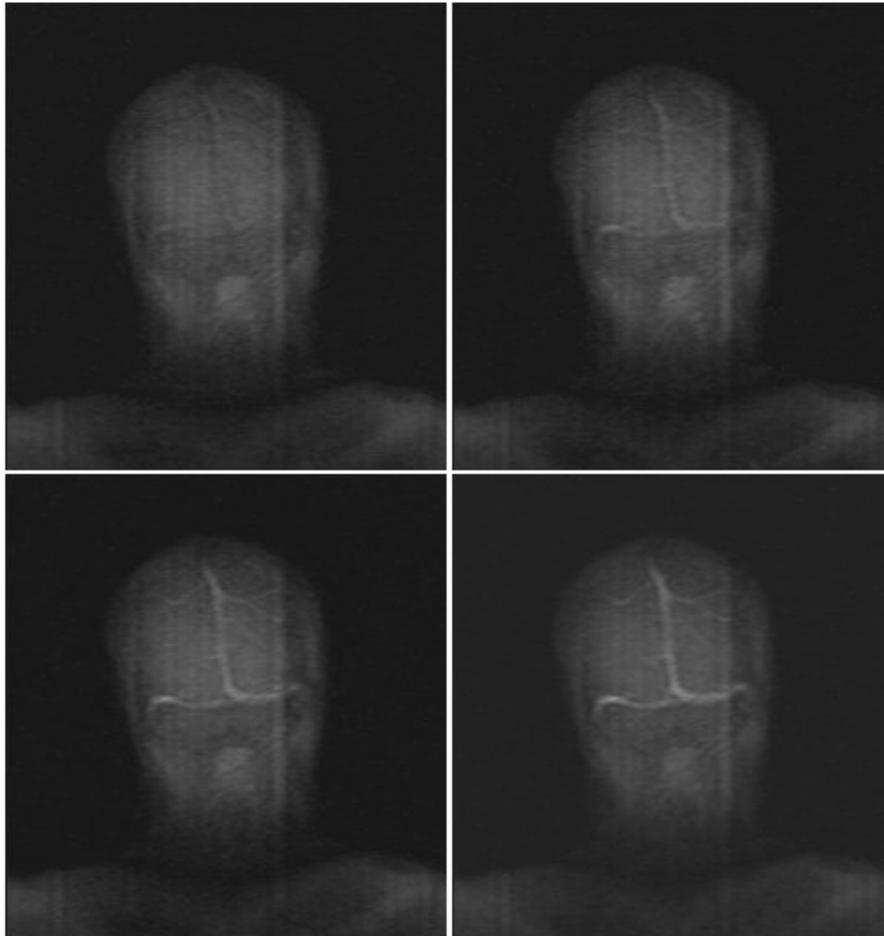


Abbildung 3.2: Zunehmende Kontrastierung der Sinus während des Bolusscans in coronaler Schnitfführung auf Höhe des Sinus confluens, Schichtdicke 4 cm

Die verwendete Dosis von Gadolinium (Gadopentetat-Dimeglumin, Magnevist® 0,5 mmol/ml, Bayer Vital, Leverkusen) betrug 0,4 ml/kg Körpergewicht (0,2 mmol/kg Körpergewicht) und wurde über den meist in der Cubitalvene gelegenen i.v.-Zugang von mindestens 20 G Größe mit einer Flußrate von 2 ml/s über eine Spritzenpumpe (Spectris, Medrad, Indianola, Pennsylvania, USA) appliziert.

3.2 Nachverarbeitung

Die Subtraktion von prä- und post-Kontrastmittel-Bildern wurde an der Konsole des Scanners durchgeführt.

Anschließend erfolgte der Datentransfer über das interne Computernetzwerk in das digitale Bildarchiv. Entweder direkt am Gerät oder an einer separaten Workstation (Vitrea, Vital images, Plymouth, USA) wurden Maximum-Intensitäts-Projektionen (MIP) generiert. Diese umfassten mindestens neun verschiedene Rotationen (alle 20° über 180°) sowohl in der horizontalen als auch in der vertikalen Achse.

3.3 Bildanalyse

Alle 2D- und 3D-MR-Venographien wurden einschließlich der Quellbilder und Sekundärrekonstruktionen (Maximum-Intensitäts-Projektionen, MIP) in einem verblindeten Verfahren durch zwei erfahrene Neuroradiologen unabhängig voneinander und in separaten Befundungssitzungen nach den folgenden Kriterien ausgewertet:

- Bildqualität (1=unzureichend, 2=ausreichend, 3=befriedigend, 4=gut, 5=sehr gut)
- diagnostische Sicherheit (1=sehr gering, 5=hoch)
- Hinreichende diagnostische Beurteilbarkeit (ja/nein)
 - des Sinus sagittalis superior/inferior
 - des Sinus rectus
 - des Sinus transversus
 - des Sinus sigmoideus
 - der inneren Hirnvenen

- der Vena Labbé und
- der Vena galeni

Ebenso wurde die Wahrscheinlichkeit einer Sinus- oder Hirnvenenthrombose auf der Grundlage der radiologischen Befunde definiert. Die hierbei verwendeten Graduierungen waren:

- eindeutig/sicher
- wahrscheinlich
- möglich
- nicht wahrscheinlich
- sicher keine Sinus- oder Hirnvenenthrombose

Abschliessend wurde die Notwendigkeit des Einsatzes zusätzlicher bildgebender Verfahren zur neuroradiologischen Abklärung der Frage einer Sinus-/Hirnvenenthrombose mit hinreichender diagnostischer Sicherheit erfasst (erforderlich/nicht erforderlich).

Als Outcome-Parameter wurde die abschliessende klinische Diagnose, wie sie in den Patientenakten bzw. Arztbriefen der Patienten dokumentiert war, herangezogen.

3.4 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde eine kommerziell verfügbare Software benutzt (SigmaStat 3.1, Systat Software, Inc., Richmond, USA).

Für die beiden verglichenen Methoden 2D TOF-MRV und ec 3D-MRV wurden in Kenntnis der endgültigen Diagnose aus dem Entlassungsbericht die Sensitivität und Spezifität der jeweiligen Methode bestimmt. Die Sensitivität ist hier das Maß für die Wahrscheinlichkeit, dass durch die verwendete Untersuchung eine vorliegende Sinus- oder Hirnvenenthrombose auch als solche erkannt wird. Die Spezifität ist in dieser Studie die Wahrscheinlichkeit, dass eine gesunde Person als solche identifiziert wird.

Auch positiver und negativer prädiktiver Wert wurden ermittelt. Der positive prädiktive Wert oder positive Vorhersagewert gibt in diesem Fall an, wie sicher die mittels einer Untersuchung festgestellte Sinus- oder Hirnvenenthrombose tatsächlich vorliegt.

Der negative prädiktive Wert gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit bei einem negativen Untersuchungsergebnis auch tatsächlich keine Sinus- oder Hirnvenenthrombose vorliegt.

Aufgrund einer für den ordinalskalierten Parameter *Bildqualität* (1-5) nicht zu unterstellenden Normalverteilung wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test angewendet.

Für die dichotomen Parameter *Beurteilbarkeit der einzelnen Sinus und Venen* und *Notwendigkeit einer zusätzlichen bildgebenden Diagnostik* sowie zur Ermittlung der statistischen Signifikanz in der Übereinstimmung der Befundung von 2D TOF-MRV und ec-3D-MRV fand der McNemars-Test Anwendung. Dieser Test dient dem Vergleich zweier verbundener Stichproben hinsichtlich eines dichotom ausgeprägten Merkmals und testet Häufigkeitsunterschiede.

4 Ergebnisse

4.1 Bildqualität

Mit einem Wert von $4,3 \pm 0,8$ wurde die ec 3D-MRV im Vergleich zur 2D TOF-MRV ($3,1 \pm 0,7$) als signifikant besser bewertet ($p < 0,001$).

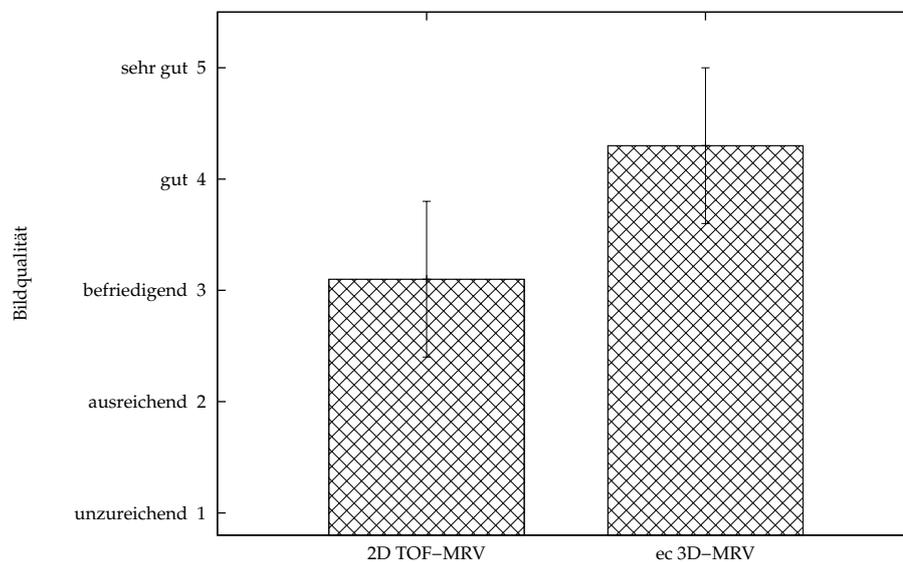


Abbildung 4.1: Beurteilung der Bildqualität von 2D TOF-MRV und ec 3D-MRV

4.2 Sensitivität und Spezifität, Vorhersagewerte

Die Sensitivität der ec 3D-MRV lag bei dieser Untersuchung mit 85,7% deutlich höher als die der 2D TOF-MRV mit 71,4%. Der Wert für die Spezi-

4 Ergebnisse

fität der ec 3D-MRV betrug 97,2 %, bei der 2D TOF-MRV lag er bei 55,6 %. Auch bei den Voraussagewerten zeigt sich eine deutliche Überlegenheit der kontrastmittelunterstützten, ec 3D-MRV, der positive Vorhersagewert lag bei 0,92 (0,39 für die 2D TOF-MRV). Der negative prädiktive Wert lag für die ec 3D-MRV mit 0,95 ebenfalls höher als bei der 2D TOF-MRV (0,83).

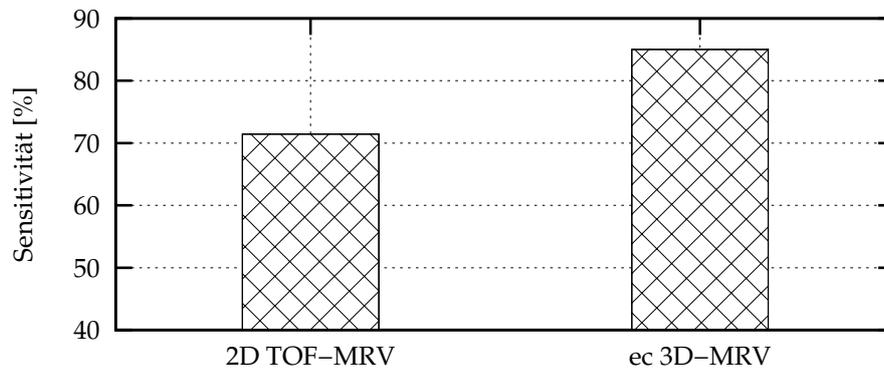


Abbildung 4.2: Sensitivität von 2D TOF-MRV und ec 3D-MRV

Nach Auswertung der ec 3D-MRV war eine zusätzliche bildgebende Diagnostik mit 28 % signifikant weniger häufig erforderlich als nach Analyse der 2D-TOF-Bilddaten (in 66 % der Fälle Empfehlung zusätzlicher Bildgebung; $p < 0,001$).

Die hinreichende diagnostische Beurteilbarkeit konnte durch den Einsatz

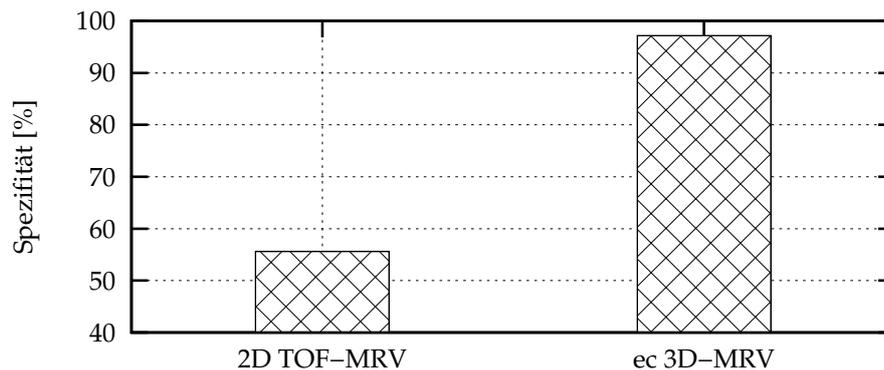


Abbildung 4.3: Spezifität von 2D TOF-MRV und ec 3D-MRV

4.2 Sensitivität und Spezifität, Vorhersagewerte

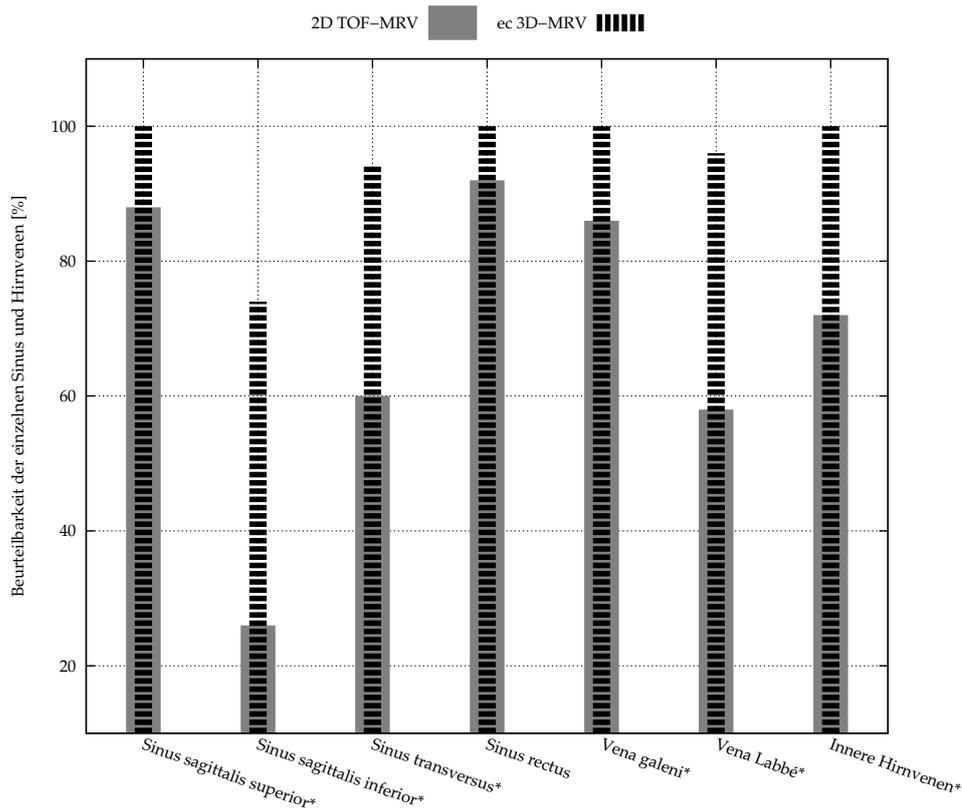


Abbildung 4.4: Diagnostische Beurteilbarkeit der einzelnen Sinus und Hirnvenen mittels 2D TOF-MRV und ec 3D-MRV, * $p < 0,05$.

der ec 3D-MRV signifikant verbessert werden bezüglich der Sinus sagittalis inferior und transversus sowie der inneren Hirnvenen und der Vena Labbé ($p < 0,05$). Lediglich bezüglich der Beurteilbarkeit des Sinus rectus ließ sich keine signifikante Verbesserung nachweisen.

Insbesondere die diagnostische Beurteilbarkeit des Sinus sagittalis inferior, der Sinus transversus und der Vena Labbé war in den ec 3D-MRV signifikant häufiger gegeben (siehe Abbildung 4.4).

Abbildung 4.5 auf der nächsten Seite illustriert die optimierte Darstellung der venösen Gefäßanatomie anhand von korrespondierenden Maximum-Intensitäts-Projektionen der 2D TOF-MRV (a-b) und ec 3D-MRV (c-d). Die ec 3D-MRV bietet eine verbesserte Auflösung von Gefäßstrukturen, z.B.

4 Ergebnisse

des Sinus sagittalis inferior (Pfeil), Sinus sigmoideus (Pfeilspitze) und der Vena Labbé (gebogener Pfeil).

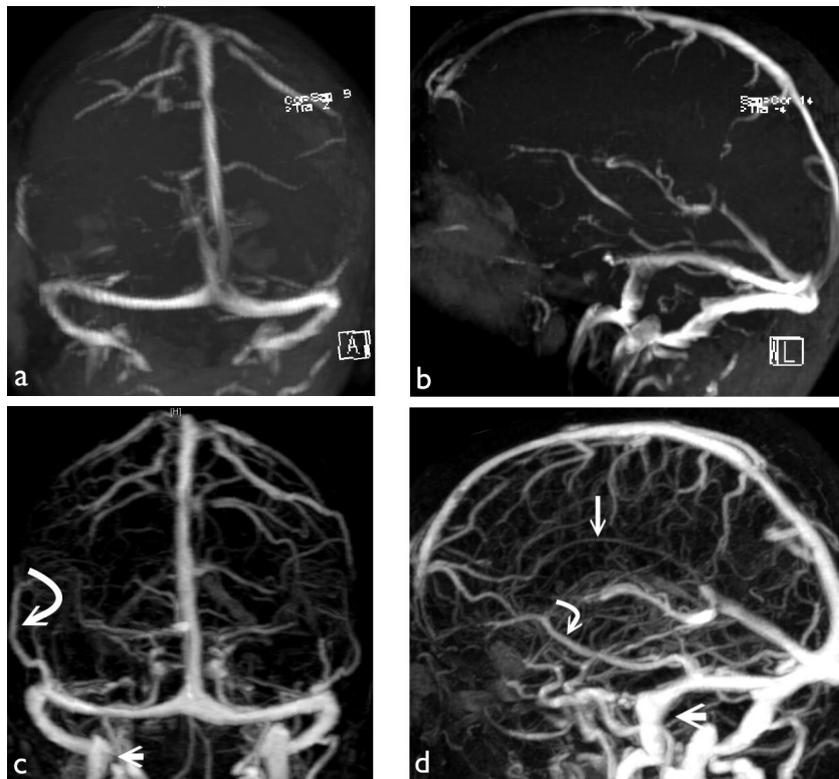


Abbildung 4.5: Detailbeurteilbarkeit der Hirnvenen-Anatomie. 2D-TOF (a-b) und einer ec 3D-MRV (c-d).

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde in sieben Fällen die endgültige Diagnose Sinus- oder Hirnvenenthrombose gestellt (zu Alter, Risikofaktoren, klinischer Symptomatik und betroffenen Sinus siehe auch die Übersicht in Tabelle 4.1 auf Seite 49).

Eine Meningitis oder Enzephalitis fand sich in vier Fällen. In weiteren vier Fällen fanden sich als Ursache der Beschwerden ein ischämischer Insult bzw. eine Vaskulitis. Eine Migräne mit Aura lag bei drei Patienten vor.

Bei zwei Patienten fand sich Kopfschmerz in Verbindung mit einer systemischen Infektion, bei zwei weiteren Patienten konnte die Erstmanifestation einer genuinen Epilepsie als Grunderkrankung gesichert werden. Jeweils

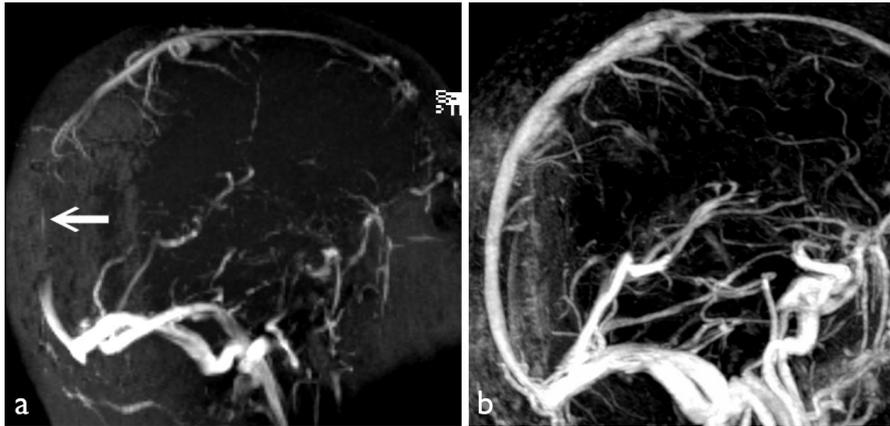


Abbildung 4.6: MIP-Rekonstruktionen einer 2D TOF-MRV (a) sowie ec 3D-MRV (b) bei klinischem Verdacht auf eine Sinusvenenthrombose. Der Signalverlust im posterioren Teil des Sinus sagittalis superior (Pfeil) in der 2D TOF MRV (a) täuscht eine umschriebene SVT vor. In der entsprechenden Projektion der ec 3D-MRV (b) ist eine regelrechte Darstellung des Sinus sagittalis superior abgrenzbar. Als endgültige klinische Diagnose dieses Patienten fand sich eine Meningeosis carcinomatosa mit symptomatischer Epilepsie.

ein Patient war betroffen von einer Meningeosis carcinomatosa, einer zuvor unerkannten Sinusitis und Hochdruckkopfschmerz bestand bei weiteren drei Patienten.

Zur Bestimmung der endgültigen Diagnose wurden die in den Patientenakten hinterlegten Entlassungsberichte ausgewertet. Bei fünf der sieben Patienten mit einer Sinus- oder Hirnvenenthrombose wurde die Diagnose durch eine digitale Subtraktionsangiographie oder eine CT-Angiographie bestätigt.

4 Ergebnisse

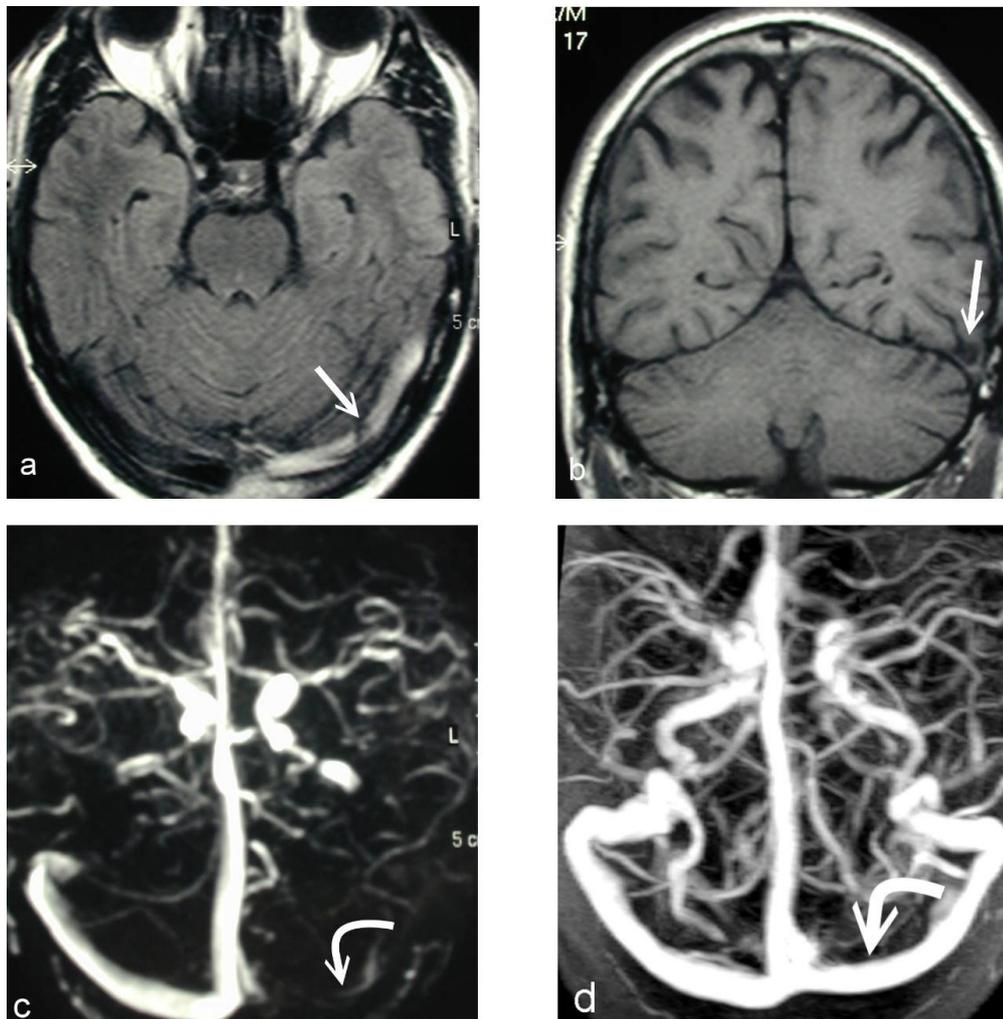


Abbildung 4.7: Externe MR-Bildgebung (a-c) incl. 2D TOF-MRV (c) sowie ec 3D-MRV (d) bei einem 43-jährigen Patienten, zugewiesen mit dem V.a. auf Sinusvenenthrombose. (a-b) Erhöhte Signalintensität (Pfeil) in der FLAIR-Sequenz (a), fehlendes Flow-Void (Pfeil) innerhalb des linken Sinus transversus im T1w-Spinoecho-Bild (b) und Minderkontrast des Sinus transversus in der 2D TOF-MRV (c) – im auswärtigen MR-Befund als bildgebendes Korrelat einer Sinusvenenthrombose beschrieben. (d) Die ec 3D-MRV schließt bei regelrechtem Sinus transversus-Kontrast eine Sinusvenenthrombose aus, so dass auf eine antikoagulatorische Therapie verzichtet werden konnte.

Tabelle 4.1: Demographische Daten, Risikofaktoren, klinische Symptome und betroffene Gefäße der Patienten mit gesicherter Sinus- oder Hirnvenenthrombose

Pat.	Alter	Geschlecht	Risikofaktoren	Klinische Symptome	Lokalisation
1	17	weiblich	orale Kontrazeption, Rauchen	Kopfschmerz, Aphasie, Somnolenz	Labbésche Vene, Sinus transversus und Sinus sigmoideus links
2	38	weiblich	keine	Kopfschmerz, Hemiparese	Sinus sagittalis superior, Sinus transversus und Sinus sigmoideus links
3	58	weiblich	keine	Kopfschmerz	Sinus transversus und Sinus sigmoideus rechts
4	45	weiblich	orale Kontrazeption	Kopfschmerz, bilaterales Papillenödem	Sinus transversus und Sinus sigmoideus links
5	30	weiblich	orale Kontrazeption, Rauchen	Kopfschmerz, bilaterales Papillenödem	Sinus sagittalis superior
6	43	weiblich	Thrombophilie (Prothrombin-Mutation)	Kopfschmerz, Fokale Anfälle, Aphasie	Labbésche Vene
7	30	weiblich	orale Kontrazeption, Rauchen	Kopfschmerz, Hemiparese	Sinus sagittalis superior, Sinus transversus rechts

5 Diskussion

Die Diagnosestellung und auch der sichere Ausschluß einer Hirn- oder Sinusvenenthrombose sind eine Herausforderung für die bildgebenden Verfahren und für die betroffenen Patienten von großer Wichtigkeit – eine definitive Diagnose ist Voraussetzung für eine korrekte Therapie. In den letzten Jahren hat sich neben dem langjährigen Goldstandard der digitalen Subtraktionsangiographie und der CT-Angiographie die MR-Angiographie in Gestalt der venösen TOF-Angiographie einen wichtigen Platz in der Diagnostik dieser Erkrankung erarbeitet. Sie kann als Standardverfahren angesehen werden. Die TOF-Angiographie, insbesondere die 2D TOF-Venographie, hat jedoch prinzipbedingte Limitationen. Diese treten insbesondere bei Anwendung am venösen System in Erscheinung. Deshalb ist einige Aufmerksamkeit auf eine kontrastmittelgestützte MR-Venographie gelenkt worden.

Die wichtigsten methodenbedingten Limitationen der Time-of-Flight-Technik betreffen einen möglichen Signalverlust in den Hirnvenen und Sinus. Dies birgt die Gefahr der Fehlinterpretation der Signalreduktion als Thrombus. Insbesondere anatomische Strukturen, die annähernd parallel zur Ebene des gewählten TOF-Blockes verlaufen, werden durch den längeren Aufenthalt in der Schicht und durch die relative geringe Strömungsgeschwindigkeit zunehmend gesättigt. Hierdurch tragen sie zunehmend weniger zum intravasalen Signal bei und täuschen hierdurch unter Umständen einen thrombusbedingten Signalverlust vor.

Die invasive konventionelle Angiographie kommt auf Grund der methodisch immanenten Risiken u.a. bei Patienten mit (prä-)terminaler Nieren-

5 Diskussion

insuffizienz, bekannter Kontrastmittelallergie oder Gerinnungsstörungen etc. nicht in Betracht. Aufgrund der Strahlungsbelastung und Invasivität wird dieses Verfahren in Kindheit, Jugend und Schwangerschaft nur in wenigen Ausnahmefällen sowie nach strengster Indikationsstellung eingesetzt, z.B. zur Behandlung einer arterio-venösen Fehlbildung (AVM) im Kindesalter mit Zeichen der kardialen Dekompensation.

Aufgrund der Notwendigkeit eines arteriellen Zugangsweges sind als potentielle Komplikationen der arteriellen Punktion die Risiken einer Nachblutung, einer Infektion, der Ausbildung von arteriovenösen Fisteln oder Pseudoaneurysmata dem Patienten im Aufklärungsgespräch explizit zu benennen. Darüber hinaus beinhaltet die Gabe jodhaltiger Kontrastmittel das Risiko von Nebenwirkungen im Hinblick auf die Nierenfunktion und bei Vorliegen einer Schilddrüsenüberfunktion sowie die Gefahr allergischer Reaktionen.

Die Inzidenz vorübergehender neurologischer Defizite in der Folge einer DSA beträgt etwa 1-2,3 %. Die Inzidenz bleibender neurologischer Defizite nach einer zerebralen Angiographie wird in der Literatur mit 0,4 %–0,5 % angegeben (Heiserman et al. 1994; Leffers et al. 2000). Bendszus et al. wiesen allerdings in bis zu 44 % der Fälle bei Patienten mit vaskulären Risikofaktoren klinisch stumme Embolisationen mittels diffusionsgewichteter MR-Aufnahmen nach (Bendszus et al. 1999).

Eine große retrospektive Analyse von 19.826 zerebralen Angiographien aus den Jahren 1981 bis 2003 von Kaufmann et al. zeigte in 2,63 % der Fälle neurologische Komplikationen, in 0,14 % mit bleibenden Defiziten. Die mit 4,2 % häufigste Komplikation bestand in Hämatomen im Punktionsbereich (Kaufmann et al. 2007).

Die Studie von Leffers et al. 2000 zeigte bei 14,7 % der untersuchten Patienten nicht-neurologische Komplikationen, wobei hierfür in den meisten Fällen Leistenhämatome verantwortlich waren.

Zielsetzung vorliegender Arbeit war die Evaluierung einer kontrastmittelgestützten ec 3D-MR-Venographie im Vergleich zum bisherigen Standard-

verfahren, der 2D TOF-Venographie bei Patienten mit dem klinischen Verdacht auf eine Sinus- oder Hirnvenenthrombose.

Zur vergleichenden Bestimmung und Graduierung der diagnostischen Wertigkeit der kontrastmittelverstärkten ec 3D-MRV in der Diagnostik von Sinus- und Hirnvenenthrombosen wurden als Parameter die Bildqualität, Spezifität und Zahl diagnostisch hinreichend beurteilbaren Hirnvenen und Sinus sowie die diagnostische Sicherheit, ausgedrückt durch die Notwendigkeit weiterer bildgebender Diagnostik zur Diagnosesicherung, herangezogen.

Hierbei zeigte sich für die ec 3D-MRV eine erhöhte Sensitivität (85,7 % vs. 71,4 %) und Spezifität (77,2 % vs. 55,6 %) im Vergleich zur 2D-Time-of-Flight-Venographie. Insbesondere eine optimierte Beurteilbarkeit der Sinus sagittalis inferior und transversus sowie der Vena Labbé und der inneren Hirnvenen war zu verzeichnen. In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, daß eine zusätzliche bildgebende Diagnostik nach ec 3D-MRV in signifikant weniger Fällen (28 %) im Vergleich zur 2D-TOF-MRV (66 %) erforderlich war.

Die bekannten, der 2D TOF-MRV innewohnenden Flußartefakte u.a. bei sehr langsamem Fluß mit der Gefahr falsch positiver Befunde insbesondere in den Sinus transversus und dem posterioren Sinus sagittalis superior treten bei der kontrastmittelverstärkten ec 3D-MRV nicht auf. Sie bietet durch eine für die MTRA einfach handhabbare Subtraktionstechnik einen zeitlichen Vorteil und einen hervorragenden Gefäß-Hintergrund-Kontrast. Die Studienergebnisse von Farb et al. (Farb et al. 2003) sowie die Ergebnisse dieser Studie in bezug auf die verbesserte Darstellung des Sinus sagittalis inferior und des Sinus transversus sowie die insgesamt bessere Bildqualität im Vergleich zur 2D TOF-MRV entsprechen einander.

In der Originalveröffentlichung von Farb et al. 2001 und der Arbeit von Rollins et al. 2005 waren die Indikationen, die zur MRV führten sehr unterschiedlich (Farb et al. 2003; Rollins et al. 2005) und in der Studienpopulation besaß die Sinus- oder Hirnvenenthrombose eine geringe Inzidenz

5 Diskussion

(Rollins et al. 2005). Zudem war eine Bolus-Kontrastmittelgabe nur in einer kleinen Untergruppe von pädiatrischen Patienten möglich und die Beurteilung der Aufnahmen erfolgte in einem nicht-verblindeten Verfahren (Rollins et al. 2005).

Erstmals 2003 wurde von Farb et al. aus einer ursprünglich für die Angiographie der Nierenarterien (Maki et al. 1996) und von arteriovenösen Malformationen (Farb et al. 2001) sowie von spinalen duralen AV-Fisteln beschriebenen Sequenz (Farb et al. 2002) eine MR-Venographie-Technik mit elliptisch-zentrischer Trajektorie des k -Raumes abgeleitet (Farb et al. 2003). Diese Technik zeigte gegenüber der Time-of-Flight-Technik einen verbesserten Kontrast und optimierte Detailauflösung. Ein wichtiges Detail der hier untersuchten ec 3D-MRV-Sequenz liegt in der verwendeten elliptisch-zentrischen Füllung des k -Raumes.

Bereits Anfang der 1980er Jahre wurde eine spiralförmige Füllung des k -Raumes beschrieben (Likes 1981). Im Zentrum des k -Raumes als „Rohdatenspeicher“ des MRT sind die für eine Gefäßdarstellung essentiellen Informationen über den Kontrast abgelegt. Mit einer im Zentrum beginnenden und dann um das Zentrum spiralförmig verlaufenden Ablage der Daten im k -Raum kann die so wichtige und zeitkritische Kontrastinformation in den wenigen Sekunden der höchsten Kontrastmittelkonzentration in den Sinus und Hirnvenen optimal erfaßt werden. So kann die Bildqualität zusätzlich zur Kontrastverstärkung durch das Kontrastmittel noch weiter verbessert werden. Dies zeigt sich in den vorliegenden Daten besonders deutlich an den venösen Strukturen, die in der 2D-TOF schlechter zu beurteilen waren, z.B. dem Sinus sagittalis inferior oder der Vena Labbé (siehe Abbildung 4.4 auf Seite 45).

Eine wesentliche Modifikation der hier untersuchten, ursprünglich von Farb et al. beschriebenen Sequenz (Farb et al. 2003) bestand neben der elliptisch-zentrischen k -Raum-Füllung in der Verwendung eines fluoroskopisch getriggerten Starts der Meßsequenz mit Hilfe eines Bolusscans, ähnlich wie in der Arbeit von Maki et al. (Maki et al. 1996). In der Studie

von Farb et al. aus dem Jahre 2003 wurde ein automatischer Start der Kontrastmittelstudie mit fest eingestellten acht Sekunden Verzögerung nach Erreichen der maximalen Konzentration in einem vorher definierten Zielvolumen (Region of Interest, ROI) benutzt. Die Zielvolumina lagen hier in zwei arteriellen Gefäßen (A. carotis und A. basilaris). Die gewonnenen Bilder enthielten neben den Hirnvenen und Sinus auch kontrastierte Arterien. Farb et al. empfahlen in ihrer Arbeit auch die Überprüfung alternativer Triggerungen der Bildakquisition (Farb et al. 2003). Die ungewollte Abbildung arterieller Gefäße ist unter Verwendung der im Rahmen der vorliegenden Arbeit benutzten fluoroskopischen Triggerung in Höhe des Confluens sinuum in geringerem Maße gegeben, die Beurteilung dessen war jedoch nicht Gegenstand der Untersuchung. Mit der fluoroskopischen Triggerung war zudem eine von den schwer kalkulierbaren Kreislaufparametern des jeweiligen Patienten unabhängige, optimale Kontrastierung der Zielgefäße sichergestellt. Dem festgelegten Delay von acht Sekunden in der Arbeit von Farb (Farb et al. 2003) steht somit die in der vorliegenden Arbeit benutzte patientenindividuelle Anpassung des Messbeginns durch fluoroskopische Triggerung gegenüber. Wichtig hierbei ist eine entsprechende Instruktion und eine erhöhte Aufmerksamkeit der MTRA, die jedoch in unserer täglichen Routine nach diesbezüglichem Training kein Problem darstellte. Aufgrund der direkten Abhängigkeit der resultierenden Bildqualität von der Fähigkeit der MTRA, ein exaktes Timing des Starts der Meßsequenz zu erreichen, sollte der Einarbeitung an diesem Punkt besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden, z. B. durch ein dediziertes Training.

5.1 Bildqualität

Eine Beurteilung von Untersuchungen auf der Basis einer Einschätzung eines Parameters wie der „Bildqualität“ stellt sich insbesondere im Vergleich mit der Literatur als schwierig dar. Dies liegt in den unterschiedlichen Ansätzen zur Graduierung verschiedener Qualitätsstufen begründet. Auch unterliegt dieser Parameter einer gewissen subjektiven Einfärbung.

5 Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die Bildqualität mit Hilfe einer Skala von 1 bis 5 bewertet, wobei 5 die höchste Bildqualität darstellte.

Die Bildqualität der hier untersuchten ec 3D-MRV wurde mit $4,3 \pm 0,8$ im Vergleich zur 2D TOF-MRV ($3,1 \pm 0,7$) bewertet. Diese Bewertung wies eine Signifikanz von $p < 0,001$ auf.

Die vollständige Erkennbarkeit der großen Sinus (Sinus sagittalis superior, Sinus rectus, Sinus transversus und Sinus sigmoideus) in der ATECO-Sequenz von Farb et al. wurde mit 99 % angegeben, im Gegensatz zu 75 % in der untersuchten TOF-MRV (Farb et al. 2003, S. 205-206). In der vorliegenden Arbeit betrug die diagnostische Erkennbarkeit der genannten Sinus in der ec 3D-MRV 97 %, in der 2D-TOF 74 %.

Auch in einer anderen Arbeit von Lettau et al. aus dem Jahr 2011, in der die kontrastmittelunterstützte MR-Venographie mit paralleler Bildgebung bei 3 T neben einer CE-3D-MP-RAGE und einer 2D-TOF-MRV bei elf Patienten mit Hirn - oder Sinusvenenthrombose Anwendung fand, war die kontrastmittelunterstützte MR-Venographie in Bezug auf die Differenzierbarkeit deutlich im Vorteil (3,33 vs. 2,78 (MP-RAGE) vs. 1,32 (TOF), Score D) (Lettau et al. 2011).

5.2 Meßzeit und Nachverarbeitungsaufwand

Eine wesentliche Bedeutung in der Beurteilung von Untersuchungen hinsichtlich ihrer Effektivität hat die hierfür erforderliche Zeitdauer. Insbesondere bei den stark frequentierten und nachgefragten MRT-Untersuchungen spielt die Gesamtmeßzeit einer Untersuchung eine wesentliche Rolle. Unter Berücksichtigung der hohen Anschaffungs- und Betriebskosten ist die Meßzeit auch unter ökonomischen Gesichtspunkten ein wichtiger Faktor. Denn längere, unter Umständen mehrtägige Wartezeiten stationärer Patienten auf eine MRT-Untersuchung stellen vor dem Hintergrund der DRG-Fallpauschalen ein ernstzunehmendes wirtschaftliches Problem im Kran-

kenhausbetrieb dar. Deshalb ist jede Minute Meßzeitverkürzung bei erhaltener oder verbesserter diagnostischer Aussagekraft in der Summe der täglich anfallenden Untersuchungen nicht nur unter ökonomischen Gesichtspunkten von Bedeutung.

Mit einer Meßzeit von 3:22 min für Bolusscan, prä- und post-KM-Studie ist bei der verwendeten ec 3D MRV-Sequenz eine insbesondere bei schwerkranken Patienten wichtige Beschleunigung der bildgebenden Diagnostik möglich. Sie liegt unter der von Farb et al. angegebenen Meßzeit von 4:38 min (Farb et al. 2003). Da SVT-Patienten bei teilweise stark reduziertem Allgemeinzustand eine hinreichende Kooperation während der Messung nicht regelhaft möglich ist, kann es aus Zeitgründen von Vorteil sein, ausschließlich eine Messung nach Kontrastmittelgabe durchzuführen, hierdurch läßt sich eine Meßzeitverkürzung auf unter zwei Minuten erreichen. Messungen mit paralleler Bildaquisition zeigen, daß eine weitere Reduktion der Meßzeit um den Faktor 2 möglich ist, Lettau et al. beschrieben für eine CE-MRV bei 3 T eine Meßzeit von 1:15 min (Lettau et al. 2009).

Da Farb et al. eine abgewandelte Gradienten-Echo-Sequenz ohne Fettsuppression und Subtraktionstechnik verwendeten, mußten die Segmentationsverfahren manuell durchgeführt werden, um hyperintense Signale, wie sie durch subkutanes Fettgewebe hervorgerufen werden, zu eliminieren. Die im Rahmen dieser Arbeit benutzten prä- und post-KM-Studien ließen eine automatische Subtraktionstechnik zu, was den Zeitgewinn dieser Methode bezogen auf Daten-Akquisition und -Nachverarbeitung weiter erhöhte.

5.3 Kontrastmittel und Dosierung

Die Gabe gadoliniumhaltiger Kontrastmittel ist bei höhergradig niereninsuffizienten Patienten mit einer erhöhten Gefahr der Entwicklung einer nephrogenen systemischen Fibrose verbunden.

5 Diskussion

Die Erkenntnisse bezüglich der Zusammenhänge zwischen dem Auftreten der nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) und der Applikation von Gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln haben dazu geführt, dass das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Risikoeinschätzung zur Gabe von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln veröffentlicht hat und darin von der Nutzung linearer Chelate abrät (BfArM 2010). Ähnliches findet sich in der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Uroradiologie (ESUR 2007). Falls sich eine Kontrastmittelgabe bei höhergradiger Niereninsuffizienz nicht vermeiden läßt, sollte auf makrozyklische Präparate zurückgegriffen werden, wobei die niedrigstmögliche Dosis zu verwenden ist. Bei dialysepflichtigen Patienten sollte die Dialyse unmittelbar im Anschluß an die Untersuchung stattfinden. Eine wiederholte Kontrastmitteluntersuchung sollte nicht innerhalb der nächsten sieben Tage erfolgen. Keinesfalls sollte jedoch eine Kontrastmittelgabe unterbleiben, wenn sie für eine Diagnosesicherung erforderlich ist.

Für die meisten Patienten mit starkem Kopfschmerz und fokalen neurologischen Defiziten ist zum Ausschluss eines Entzündungsprozesses eine Kontrastmittelgabe notwendig. In der vorliegenden Studie lag bei 16 der eingeschlossenen Patienten (64 %) mit Verdacht auf eine Sinus- oder Hirnvenenthrombose eine Entzündung vor, die eine kontrastmittelgestützte MR-Bildgebung erforderte. Im Rahmen dessen wurden Dosen von 0,2 mmol/kg KG Gadolinium (Magnevist) verwendet. Tomasian et al. zeigten in einer Arbeit von 2009, dass für cerebrale MR-Venographien eine Reduktion der Dosis auf einen Wert von 0,05 mml/kg KG möglich ist. Allerdings wurde hier bei einer Feldstärke von 3 T untersucht und selbst die volle Dosis im Rahmen dieser Studie betrug lediglich 0,1 mmol/kg KG. Eine deutlich schlechtere Beurteilbarkeit fand sich nur bei den kleinsten Hirnvenen (Tomasian et al. 2009). Eine routinemäßige Dosisreduktion erscheint zumindest für Geräte mit höherer Feldstärke in näherer Zukunft möglich. Da aber in der Arbeit von Tomasian et al. selbst die volle Dosis nur die Hälfte dessen betrug, was im Rahmen der in dieser Arbeit unter-

suchten ec 3D-MRV appliziert wurde, könnte es auch für zukünftige Untersuchungen trotz der zunehmenden Verbreitung von 3 T-Geräten von Interesse sein, wie weit sich für MR-Venographien die Dosis von Gadolinium auch bei 1,5 T reduzieren lässt, ohne dass die diagnostische Bildqualität leidet.

Mit der untersuchten Sequenz ist es möglich, im klinischen Routinebetrieb eine gegenüber der 2D TOF-MRV sicherere Diagnostik mit zusätzlichem Zeitgewinn zu erzielen. Die Sequenz wurde von den technischen Assistentinnen und Assistenten gut angenommen und hat sich im klinischen Alltag als robust bewährt. Sie ist mittlerweile im Routinebetrieb fest integriert.

Verglichen mit anderen in der Literatur vorgestellten MR-Venographie-Protokollen, wie z.B. der MP-RAGE-Sequenz (Liang et al. 2001) oder der 3D-FLASH-MRV wie von Kirchhof (Kirchhof et al. 2002) verwendet, ist die ec 3D-MRV überlegen in Bezug auf Meßzeit (die von Liang et al. beschriebene MP-RAGE-Sequenz hat eine Meßzeit zwischen 6:43 und 7:43 min und ist damit etwa doppelt so lang wie die ec 3D-MRV) und Signal-Rausch-Abstand (MP-RAGE) sowie das Auflösungsvermögen (3D-FLASH). In der Arbeit von Kirchhof et al. zur 3D-FLASH-MR-Venographie kam allerdings eine recht geringe Dosis von 0,05 mmol Gadolinium/kg KG zum Einsatz. Wie dies im Vergleich zu der in vorliegender Arbeit benutzten Dosierung zu bewerten ist, war nicht Gegenstand der Untersuchung. Auch in der Arbeit von Kirchhof et al. kam ein fest eingestelltes Delay von in diesem Falle 20 Sekunden nach Bolusinjektion zum Einsatz und berücksichtigt damit nicht die interindividuellen Unterschiede in den Kreislaufzeiten. Die Meßzeit der beschriebenen 3D-FLASH-MRV liegt mit 57 Sekunden deutlich unter den 3:22 min. der im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersuchten ec 3D-MRV, dies ist ein eindeutiger Vorteil dieser Sequenz und insbesondere bei schwer erkrankten Patienten bedeutsam. Allerdings ist die Ortsauflösung mit $2,5 \times 2,4 \times 1,3$ mm deutlich unter dem Auflösungsvermögen einer 2D-TOF-MRV. Zudem präferierten Kirchhof et al. eine sagittale Schichtführung, mit der Einschränkung, dies bei vermuteter Thrombose beispielsweise septaler Venen gegen eine coro-

nare Schichtführung auszutauschen. Dies setzt allerdings eine klinisch relativ eindeutige Symptomatik voraus, die so eher selten anzutreffen sein dürfte.

5.4 Methodenkritik

Als Limitationen der vorliegenden Studie sind das retrospektive Studiendesign und ein möglicher Bias bei der Auswertung der Patienten zu nennen, welche mit beiden Techniken (2D-TOF und ec 3D-MR-Venographie) untersucht wurden.

Aufgrund der Tatsache, daß die ec 3D-MRV-Sequenz vom diensthabenden Radiologen in Abhängigkeit von der diagnostischen Konklusivität der vorliegenden 2D TOF-MRV zum MR-Standardprotokoll hinzugefügt wurde, sind mutmasslich überdurchschnittlich viele Patienten in die Studie eingeschlossen worden mit venösen Fluß- und/oder anatomischen Varianten. Dennoch stellen insbesondere diese Patienten eine diagnostische Herausforderung dar, so dass eine diesbezügliche potentielle Selektion die Wertigkeit der Studienbefunde hinsichtlich der klinischen Relevanz eher verstärkt als schwächt.

Ein häufig erwähntes Problem von kontrastmittelgestützten MR-Venographien wurde von Dormont vorgestellt (Dormont et al. 1995) – ein chronischer Thrombus kann als Ausdruck von Organisation und Revaskularisation eine Kontrastmittelanreicherung zeigen. Da in vorliegender Arbeit bei Verwendung der ec 3D-MRV keine falsch negativen Ergebnisse auftraten, bleibt es unklar, ob diese Problematik hier ebensoviel Gewicht hatte. Unterschiede in Auflösung und Meßzeit (Dormont benutzte eine kontrastmittelgestützte T1-gewichtete Spin-Echo-Sequenz mit einer Schichtdicke von 6 mm) könnten auch das geringere Risiko der Nichterkennung von chronischen Sinus- oder Hirnvenenthrombosen bei Anwendung der ec 3D-MRV erklären.

Leach et al. zeigten in einer Arbeit von 2007 bei einem kleinen Kollektiv von 6 Patienten mit chronischer, partiell rekanalisierter Sinusvenenthrombose, die sowohl eine TOF-MRV als auch eine kontrastmittelgestützte ec MRV erhielten, dass auch hier die kontrastmittelgestützte ec MRV die Rekanalisation bildmorphologisch sehr gut darstellen kann (Leach et al. 2007).

Potentielle Probleme der ec 3D-MRV bestehen in der Notwendigkeit einer höheren Aufmerksamkeit der MTRA während der Bilderzeugung als bei der 2D TOF-MRV aufgrund der fluoroskopischen Triggerung, der Notwendigkeit eines intravenösen Zugangs sowie der Applikation eines Gadolinium-Kontrastmittelbolus durch eine Spritzenpumpe.

5.5 Alternativen

Edelman et al. zeigten 2009 einen weiteren interessanten Ansatz zur Darstellung der intrakraniellen venösen Blutleiter. Sie benutzten eine von der sogenannten STAR-Sequenz (Signal Targeting Alternative Radiofrequency) abgeleitete nicht-flußsensitive Sequenz namens STARFIRE (Signal Targeting Alternative Radiofrequency and Flow-Independent Relaxation Enhancement), die ohne Kontrastmittelgabe auskommt (Edelman et al. 2009a). Diese Sequenz ist im Gegensatz zur 2D-TOF-MRV unabhängig von der Flußgeschwindigkeit in den Venen und auch den Arterien. Wesentliches Kennzeichen dieser Sequenz ist eine Subtraktionstechnik zweier sogenannter bSSFP-Pulssequenzen, wobei es zur Unterdrückung des Signals von Gewebe und auch von Fett kommt (Edelman et al. 2009b). Sie hat sehr gute Ergebnisse in der anatomischen Darstellung gezeigt, allerdings ist sie in dieser Arbeit an sieben gesunden Probanden untersucht worden. In einer anderen Arbeit fand sie Anwendung bei Thrombosen der unteren Extremitäten. Die Meßzeit der cerebralen Venographie lag zwischen 8 und 12 Minuten (Edelman et al. 2009a), was derzeit die Anwendung im Fall schwerkranker Patienten verhindert. Die Überprüfung dieser Technik in der Darstellung der Sinusvenenthrombose steht noch aus.

5 Diskussion

Eine insbesondere für kleinere Akutkrankenhäuser bedeutsame bildgebende Methode ist die CTA als CT-Venographie, sie stellt aufgrund der im Gegensatz zur MRT jederzeitigen Verfügbarkeit und einer großen Unempfindlichkeit gegenüber Bewegungsartefakten eine sehr gute Alternative in der Diagnostik der Sinusvenenthrombose dar. Sie ist auch in Notfällen gut beherrschbar und mit sehr einfachem Protokoll durchzuführen. In einer Arbeit von Linn et al. konnte eine hervorragende Sensitivität und Spezifität (jeweils 100 %) in der Diagnostik der Sinusvenenthrombose gezeigt werden (Linn et al. 2007). Von Nachteil ist die hierzu notwendige Gabe von bis zu 120 ml jodhaltigem Kontrastmittel mit den damit verbundenen Gefahren der Beeinträchtigung der Nierenfunktion, der allergischen Reaktion und der Möglichkeit der thyreotoxischen Krise bei entsprechend vorbelasteten Patienten. Auch die Strahlenbelastung ist ein Nachteil, insbesondere weil Frauen jüngeren und mittleren Alters häufig zu den Betroffenen zählen, wenn auch eine Dosis von < 1 mSv (bei 120 kV) für diese Venographie postuliert wird (Linn et al. 2010).

5.6 Ausblick

In Zukunft können auch andere MR-Techniken für die Diagnostik der Hirn- und Sinusvenenthrombose ergänzende Anwendung finden. Hier kann unter Umständen die zeitaufgelöste MR-Venographie (time-resolved MR-Angiographie, TR-MRA) (Meckel et al. 2008) helfen. Primär wird diese Methode bei der Untersuchung von arteriovenösen Malformationen angewendet. Es ist denkbar, dass die dynamischen Informationen, die diese Technik liefern kann, z.B. Laufzeitverzögerungen bei thrombusbedingten Flußbehinderungen, Hinweise auf eine Hirn- oder Sinusvenenthrombose geben können.

Meckel et al. zeigten 2009, dass mit der sogenannten Combo-4D-MRV die zusätzlichen dynamischen Informationen Sensitivität und Spezifität der gesamten Untersuchung erhöhte (Meckel et al. 2010). Die Sensitivität lag

bei 90 %, die Spezifität zwischen 95 % und 100 %. Die untersuchte Combo-4D-MRV besteht aus einem transversalen und coronaren T2-TSE (Meßzeit 2:15 und 3:24 min), einer transversalen GRE (1:54 min), einer 2D TOF MRV (3:51 min), einer zeitgleich zur KM-Gabe gestarteten dynamischen (zeitaufgelösten) MR-Venographie (0:37 sec) sowie einer statischen 3D VIBE MRV (2:46 min). Die Gesamtmesszeit der Combo-4D-MRV liegt damit bei 14:47 min.

Die STARFIRE-Sequenz (Edelman et al. 2009a) stellt aufgrund der nicht notwendigen Kontrastmittelgabe und der fehlenden Flußsensitivität einen interessanten und vielversprechenden Ansatz zur Beurteilung der cerebralen Sinus und Hirnvenen dar. Dies gewinnt besondere Bedeutung bei niereninsuffizienten Patienten vor dem Hintergrund der Nephrogenen Systemischen Fibrose. Es stehen allerdings noch Studien zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit bei der Sinusvenenthrombose aus. Außerdem bedarf diese Technik noch einiger Optimierung bezüglich der Meßzeit, welche unter Einsatz der parallelen Bildgebung möglich erscheint.

Nicht zuletzt sollte die Reduktion der Kontrastmitteldosis auch bei 1 T oder 1,5 T Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

6 Zusammenfassung

Die Diagnose der Sinus- oder Hirnvenenthrombose stellt hohe Anforderungen an die klinische und insbesondere auch die bildgebende Diagnostik. Während viele Jahre lang die digitale Subtraktionsangiographie als invasives Verfahren die Standarduntersuchung darstellte, hat sich in den letzten zehn Jahren die Magnetresonanztomographie dieses Terrain erobert und in dieser Zeit eine erstaunliche Entwicklung erfahren. Immer noch stellt die 2D-Time-of-Flight-Venographie hier die Standarduntersuchung dar, ist jedoch auch mit methodentypischen Artefakten behaftet.

In der vorliegenden Arbeit wurden die 2D-Time-of-Flight-Venographie und die in der Abteilung Neuroradiologie der Charité optimierte kontrastmittelverstärkte 3D-MRV mit elliptisch-zentrischer k -Raum-Füllung mit einer Subtraktionstechnik bei der Diagnostik von klinisch vermuteten Sinus- und Hirnvenenthrombosen vergleichend beurteilt. Dazu wurden bei einem Patientenkollektiv von 25 Patienten beide Verfahren angewendet und hinsichtlich verschiedener Parameter evaluiert.

Die erhobenen Daten bezogen sich auf die Bildqualität, die diagnostisch verwertbare Detailerkennbarkeit definierter Hirnvenen, die Wahrscheinlichkeit einer Sinus- oder Hirnvenenthrombose sowie die Notwendigkeit weiterer bildgebender Diagnostik. Zudem erfolgte eine Bestimmung von Sensitivität und Spezifität beider Methoden auf der Basis der endgültigen Diagnose laut Entlassungsbrief. Bei sieben der 25 untersuchten Patienten wurde eine Sinus- oder Hirnvenenthrombose nachgewiesen, bei fünf dieser Patienten erfolgte eine zusätzliche CT-Angiographie oder eine digitale Subtraktionsangiographie.

6 Zusammenfassung

Ein Vergleich beider Methoden belegt die Überlegenheit der von uns optimierten kontrastmittelverstärkten ec 3D-MRV gegenüber der 2D-Time-of-Flight-Venographie: Der kontrastmittelverstärkten ec 3D-MRV fehlen die bekannten, methodenbedingten Artefakte der 2D-Time-of-Flight-Venographie insbesondere bei langsamem Fluß mit der sich daraus ergebenden Gefahr falsch positiver Befunde und dem Risiko einer antithrombotischen Therapie. Es zeigte sich eine generell verbesserte Bildqualität bei ebenfalls signifikant verbesserter Detailerkennbarkeit venöser Hirngefäße. Hoch signifikant fiel die Verbesserung der Darstellung für den Sinus sagittalis inferior, den Sinus transversus und die Labbesche Vene aus – Lokalisationen, die mit der 2D-Time-of-Flight-Venographie besonders schlecht zu beurteilen sind. Die Sensitivität und Spezifität der optimierten, kontrastmittelverstärkten ec 3D-MRV für die Detektion der Sinusvenenthrombose ist höher als die der 2D-TOF-Venographie. Die Überlegenheit der kontrastmittelverstärkten ec 3D-MRV drückt sich auch in der wesentlich seltener für erforderlich gehaltenen Notwendigkeit weiterer bildgebender Diagnostik gegenüber der 2D-TOF-Venographie aus.

Die hier verwendete Sequenz im Vergleich zu den in der Literatur beschriebenen kontrastmittelgestützten 3D-MR-Venographien kombiniert eine geringere Meßzeit mit einer höheren Signalausbeute und macht aufgrund der Subtraktionsmöglichkeit zusätzliche Segmentationschritte überflüssig. Dies führt zu einer Reduktion auch des personellen Aufwandes, da gerade die Segmentation ein zeitraubendes Verfahren darstellt.

Die 2D TOF-MRV hat möglicherweise ihre Berechtigung als zusätzliches Verfahren bei Vorliegen einer organisierten chronischen Sinusvenenthrombose.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung belegen die Überlegenheit der kontrastmittelgestützten 3D-MRV verglichen mit der 2D TOF-MRV für Diagnose oder Ausschluß der akuten Sinusvenenthrombose in der täglichen klinischen Praxis.

Tabellenverzeichnis

3.1	Geschlechter- und Altersverteilung	35
3.2	Sequenzparameter der 2D TOF-MRV	37
3.3	Sequenzparameter der verwendeten ec 3D-MRV	38
3.4	Sequenzparameter des verwendeten Bolusscans	38
4.1	Alter, Risikofaktoren, Symptome und betroffene Gefäße . .	49

Abbildungsverzeichnis

2.1	Digitale Subtraktionsangiographie, Normalbefund	7
2.2	Prinzip der Time-of-Flight-MR-Angiographie	11
2.3	Günstigster Zeitpunkt der Datenaquisition bei KM-Gabe	19
2.4	Einfache k -Raum-Trajektorie	22
2.5	Verminderte Füllung des k -Raumes	23
2.6	Intrakranielle Venen und duralvenöse Blutleiter	25
3.1	Schematische Darstellung der ec Füllung des k -Raumes	37
3.2	Bolusscan	39
4.1	Bildqualität von 2D TOF-MRV und ec 3D-MRV	43
4.2	Sensitivität von 2D TOF-MRV und ec 3D-MRV	44
4.3	Spezifität von 2D TOF-MRV und ec 3D-MRV	44
4.4	Beurteilbarkeit der einzelnen Sinus und Hirnvenen	45
4.5	Detailbeurteilbarkeit der Hirnvenen-Anatomie	46
4.6	Vortäuschung einer umschriebenen Sinusvenenthrombose	47
4.7	Externe TOF und ec 3D-MRV bei einem 43-jährigen Patienten	48

Literaturverzeichnis

- Alper F, Kantarci M, Dane S, Gumustekin K, Onbas O und Durur I (2004). *Importance of anatomical asymmetries of transverse sinuses: an MR venographic study*. Cerebrovasc Dis. 18 (3), S. 236–239.
- Ameri A und Bousser MG (1992). *Cerebral venous thrombosis*. Neurol Clin. 10 (1), S. 87–111.
- Ayanzen RH, Bird CR, Keller PJ, McCully FJ, Theobald MR und Heiserman JE (2000). *Cerebral MR venography: normal anatomy and potential diagnostic pitfalls*. AJNR Am J Neuroradiol. 21 (1), S. 74–8.
- Baumgartner RW, Gönner F, Arnold M und Müri RM (1997). *Transtemporal power- and frequency-based color-coded duplex sonography of cerebral veins and sinuses*. AJNR Am J Neuroradiol. 18 (9), S. 1771–1781.
- Beck A (1992). *Die Geschichte der Angiographie*. Verlag der Schwarzwälder Chronik.
- Bendszus M, Koltzenburg M, Burger R, Warmuth-Metz M, Hofmann E und Solymosi L (1999). *Silent embolism in diagnostic cerebral angiography and neurointerventional procedures: a prospective study*. The Lancet. 354 (9190), S. 1594–1597.
- Biousse V, Ameri A und Bousser MG (1999). *Isolated intracranial hypertension as the only sign of cerebral venous thrombosis*. Neurology. 53 (7), S. 1537–1542.

Literaturverzeichnis

- Bogousslavsky J und Pierre P (1992). *Ischemic stroke in patients under age 45*. Neurol Clin. 10 (1), S. 113–24.
- Broome DR, Girguis MS, Baron PW, Cottrell AC, Kjellin I und Kirk GA (2007). *Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned*. AJR Am J Roentgenol. 188 (2), S. 586–92.
- Bruijn SF de und Stam J (1999). *Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis*. Stroke. 30 (3), S. 484–8.
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2010). *Hauptinformationen zu gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln: Risiko für nephrogene systemische Fibrosen (NSF)*. URL: http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/DE/Pharmakovigilanz/roteHandBriefe/2010/gadolinium_hauptinformation.pdf?__blob=publicationFile.
- Coutinho JM, Ferro JM, Canhão P, Barinagarrementeria F, Cantú C, Bousser MG und Stam J (2009). *Cerebral venous and sinus thrombosis in women*. Stroke. 40 (7), S. 2356–2361.
- Cowper SE (2008). *Nephrogenic systemic fibrosis: an overview*. J Am Coll Radiol. 5 (1), S. 23–28.
- Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S und LeBoit PE (2000). *Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients*. Lancet. 356 (9234), S. 1000–1001.
- Damak M, Crassard I, Wolff V und Bousser MG (2009). *Isolated lateral sinus thrombosis: a series of 62 patients*. Stroke. 40 (2), S. 476–481.
- Dormont D, Sag K, Biondi A, Wechsler B und Marsault C (1995). *Gadolinium-enhanced MR of chronic dural sinus thrombosis*. AJNR Am J Neuroradiol. 16 (6), S. 1347–52.

- Dumoulin CL, Souza SP, Walker MF und Wagle W (1989). *Three-dimensional phase contrast angiography*. Magn Reson Med. 9 (1), S. 139–49.
- Edelman RR, Koktzoglou I, Ankenbrandt WJ und Dunkle EE (2009a). *Cerebral venography using fluid-suppressed STARFIRE*. Magn Reson Med. 62 (2), S. 538–543.
- Edelman RR und Koktzoglou I (2009b). *Unenhanced flow-independent MR venography by using signal targeting alternative radiofrequency and flow-independent relaxation enhancement*. Radiology. 250 (1), S. 236–245.
- Einhäupl KM, Villringer A, Meister W, Mehraein S, Garner C, Pellkofer M, Haberl RL, Pfister HW und Schmiedek P (1991). *Heparin treatment in sinus venous thrombosis*. Lancet. 338 (8767), S. 597–600.
- Farb RI, McGregor C, Kim JK, Laliberte M, Derbyshire JA, Willinsky RA, Cooper PW, Westman DG, Cheung G, Schwartz ML, Stainsby JA und Wright GA (2001). *Intracranial arteriovenous malformations: real-time auto-triggered elliptic centric-ordered 3D gadolinium-enhanced MR angiography - initial assessment*. Radiology. 220 (1), S. 244–51.
- Farb RI, Kim JK, Willinsky RA, Montanera WJ, terBrugge K, Derbyshire JA, Dijk JM van und Wright GA (2002). *Spinal dural arteriovenous fistula localization with a technique of first-pass gadolinium-enhanced MR angiography: initial experience*. Radiology. 222 (3), S. 843–50.
- Farb RI, Scott JN, Willinsky RA, Montanera WJ, Wright GA und terBrugge KG (2003). *Intracranial venous system: gadolinium-enhanced three-dimensional MR venography with auto-triggered elliptic centric-ordered sequence - initial experience*. Radiology. 226 (1), S. 203–9.
- Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG und Barinagarrementeria F (2004). *Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT)*. Stroke. 35 (3), S. 664–70.

Literaturverzeichnis

- Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F, Massaro A, Ducrocq X, Kasner SE und ISCVT Investigators (2009). *Delay in the diagnosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: influence on outcome*. Stroke. 40 (9), S. 3133–3138.
- Forssmann W (1954). *Historical development and methodology of heart catheterization; its application, with special reference to lung diseases*. Langenbecks Arch Klin Chir Ver Dtsch Z Chir. 279, S. 450–73.
- Franiel T, Schmidt S und Klingebiel R (2006). *First-degree burns on MRI due to nonferrous tattoos*. AJR Am J Roentgenol. 187 (5), S. 556.
- Freund W und Schmitz B (2011). *A patient with severe headache: the differential diagnosis of sinus transversus obstruction*. Rofo. 183 (6), S. 570–573.
- Gaa J, Lehmann KJ und Georgi M (2000). *MR-Angiographie und Elektronenstrahl-CT-Angiographie*. Stuttgart: Thieme.
- Heiserman JE, Dean BL, Hodak JA, Flom RA, Bird CR, Drayer BP und Fram EK (1994). *Neurologic complications of cerebral angiography*. AJNR Am J Neuroradiol. 15 (8), S. 1401–7.
- Ikushima I, Korogi Y, Makita O, Yamura M, Kawano H, Kohama M, Arikawa K und Takahashi M (1999). *MRI of arachnoid granulations within the dural sinuses using a FLAIR pulse sequence*. Br J Radiol. 72 (863), S. 1046–1051.
- Kalender WA (2006). *Computertomographie - Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen*. 2., überarbeitete und erweiterte. Erlangen: Publicis Corporate Publishing.
- Kangarlu A und Robitaille P (2000). *Biological Effects and Health Implications in Magnetic Resonance Imaging*. Concepts Magn Res. 12 (5), S. 321–359.
- Kaufmann TJ, Huston J, Mandrekar JN, Schleck CD, Thielen KR und Kallmes DF (2007). *Complications of diagnostic cerebral angiography: evaluation of 19,826 consecutive patients*. Radiology. 243 (3), S. 812–819.

- Kirchhof K, Welzel T, Jansen O und Sartor K (2002). *More reliable noninvasive visualization of the cerebral veins and dural sinuses: comparison of three MR angiographic techniques*. Radiology. 224 (3), S. 804–10.
- Klingebiel R, Busch M, Bohner G, Zimmer C, Hoffmann O und Masuhr F (2002). *Multi-slice CT angiography in the evaluation of patients with acute cerebrovascular disease - a promising new diagnostic tool*. J Neurol. 249 (1), S. 43–9.
- Klingebiel R, Bauknecht HC, Bohner G, Kirsch R, Berger J und Masuhr F (2007). *Comparative evaluation of 2D time-of-flight and 3D elliptic centric contrast-enhanced MR venography in patients with presumptive cerebral venous and sinus thrombosis*. Eur J Neurol. 14 (2), S. 139–143.
- Klingebiel R, Kentenich M, Bauknecht H, Masuhr F, Siebert E, Busch M und Bohner G (2008). *Comparative evaluation of 64-slice CT angiography and digital subtraction angiography in assessing the cervicocranial vasculature*. Vascular Health and Risk Management. 4 (4), S. 901–907.
- Kumar A, Welti D und Ernst RR (1975). *NMR Fourier zeugmatography*. Journal of Magnetic Resonance. 18 (1), S. 69–83.
- La Barge D.V. I, Bishop F, Stevens E, Eskandari R, Schmidt R, Skalabrin E und Ng P (2009). *Intrasinus Catheter-Directed Heparin Infusion in the Treatment of Dural Venous Sinus Thrombosis*. AJNR Am J Neuroradiol. 30 (9), S. 1672–1678.
- Leach JL, Wolujewicz M und Strub WM (2007). *Partially recanalized chronic dural sinus thrombosis: findings on MR imaging, time-of-flight MR venography, and contrast-enhanced MR venography*. AJNR Am J Neuroradiol. 28 (4), S. 782–9.
- Leffers AM und Wagner A (2000). *Neurologic complications of cerebral angiography. A retrospective study of complication rate and patient risk factors*. Acta Radiol. 41 (3), S. 204–10.

Literaturverzeichnis

- Lettau M, Sartor K, Heiland S und Hähnel S (2009). *3T high-spatial-resolution contrast-enhanced MR angiography of the intracranial venous system with parallel imaging*. AJNR Am J Neuroradiol. 30 (1), S. 185–187.
- Lettau M, Laible M, Barrows RJ, Heiland S, Bendszus M und Hähnel S (2011). *3-T contrast-enhanced MR angiography with parallel imaging in cerebral venous and sinus thrombosis*. J Neuroradiol.
- Liang L, Korogi Y, Sugahara T, Onomichi M, Shigematsu Y, Yang D, Kitajima M, Hiai Y und Takahashi M (2001). *Evaluation of the intracranial dural sinuses with a 3D contrast-enhanced MP-RAGE sequence: prospective comparison with 2D-TOF MR venography and digital subtraction angiography*. AJNR Am J Neuroradiol. 22 (3), S. 481–92.
- Liang L, Korogi Y, Sugahara T, Ikushima I, Shigematsu Y, Takahashi M und Provenzale JM (2002). *Normal structures in the intracranial dural sinuses: delineation with 3D contrast-enhanced magnetization prepared rapid acquisition gradient-echo imaging sequence*. AJNR Am J Neuroradiol. 23 (10), S. 1739–1746.
- Likes RS (1981). *Moving gradient zeugmatography*.
- Lin A, Foroozan R, Danesh-Meyer HV, De Salvo G, Savino PJ und Sergott RC (2006). *Occurrence of cerebral venous sinus thrombosis in patients with presumed idiopathic intracranial hypertension*. Ophthalmology. 113 (12), S. 2281–2284.
- Linn J, Ertl-Wagner B, Seelos KC, Strupp M, Reiser M, Brückmann H und Brüning R (2007). *Diagnostic value of multidetector-row CT angiography in the evaluation of thrombosis of the cerebral venous sinuses*. AJNR Am J Neuroradiol. 28 (5), S. 946–952.
- Linn J und Brückmann H (2010). *Cerebral Venous and Dural Sinus Thrombosis: State-of-the-Art Imaging*. Klin Neuroradiol.

- Maki JH, Prince MR, Londy FJ und Chenevert TL (1996). *The effects of time varying intravascular signal intensity and k-space acquisition order on three-dimensional MR angiography image quality*. J Magn Reson Imaging. 6 (4), S. 642–651.
- Masuhr F, Mehraein S und Einhüpl K (2004). *Cerebral venous and sinus thrombosis*. J Neurol. 251 (1), S. 11–23.
- Masuhr F, Busch M, Amberger N, Ortwein H, Weih M, Neumann K, Einhüpl K und Mehraein S (2006). *Risk and predictors of early epileptic seizures in acute cerebral venous and sinus thrombosis*. Eur J Neurol. 13 (8), S. 852–6.
- Mattle HP, Wentz KU, Edelman RR, Wallner B, Finn JP, Barnes P, Atkinson DJ, Kleefield J und Hoogewoud HM (1991). *Cerebral venography with MR*. Radiology. 178 (2), S. 453–8.
- McRobbie DW, Moore EA, Graves MJ und Prince MR (2003). *MRI – From Picture to Proton*. 2. Aufl. Cambridge University Press.
- Meaney TF, Weinstein MA, Buonocore E, Pavlicek W, Borkowski GP, Gallagher JH, Sufka B und MacIntyre WJ (1980). *Digital subtraction angiography of the human cardiovascular system*. AJR Am J Roentgenol. 135 (6), S. 1153–60.
- Meckel S, Glücker TM, Kretzschmar M, Scheffler K, Radü EW und Wetzel SG (2008). *Display of dural sinuses with time-resolved, contrast-enhanced three-dimensional MR venography*. Cerebrovasc Dis. 25 (3), S. 217–224.
- Meckel S, Reisinger C, Bremerich J, Damm D, Wolbers M, Engelter S, Scheffler K und Wetzel S (2010). *Cerebral Venous Thrombosis: Diagnostic Accuracy of Combined, Dynamic and Static, Contrast-Enhanced 4D MR Venography*. AJNR Am J Neuroradiol. 31 (3), S. 527–535.

Literaturverzeichnis

- Mehraein S, Schmidtke K, Villringer A, Valdueza JM und Masuhr F (2003). *Heparin treatment in cerebral sinus and venous thrombosis: patients at risk of fatal outcome*. Cerebrovasc Dis. 15 (1-2), S. 17–21.
- Morcos SK und Haylor J (2010). *Pathophysiology of nephrogenic systemic fibrosis: A review of experimental data*. World J Radiol. 2 (11), S. 427–433.
- Petit-Dutaillis D (1954). *Egas Moniz' cerebral angiography*. Med Contemp. 72 (12), S. 573–9.
- Pike GB, Hu BS, Glover GH und Enzmann DR (1992). *Magnetization transfer time-of-flight magnetic resonance angiography*. Magn Reson Med. 25 (2), S. 372–9.
- Reuter SR (1980). *Digital subtraction angiography*. AJR Am J Roentgenol. 135 (6), S. 1316.
- Ribes MF (1825). *Des recherches faites sur la phlébite*. Rev Med Franc Etrang. 3, S. 5–41.
- Rollins N, Ison C, Booth T und Chia J (2005). *MR venography in the pediatric patient*. AJNR Am J Neuroradiol. 26 (1), S. 50–5.
- Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, Wentland AL, Garrett AL, Garrett RW und Djamali A (2007). *Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation*. Radiology. 243 (1), S. 148–157.
- Schweizer J, Altmann E, Hoffmann A, Oehmichen F, Spranger C, Brandl HG und Schmidt PK (1991). *Value of color-coded duplex sonography in diagnosis of extracranial vascular changes*. Z Gesamte Inn Med. 46 (16), S. 621–3.
- Seldinger SI (1953). *Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique*. Acta radiol. 39 (5), S. 368–76.
- Southwick FS, Richardson E. P. J und Swartz MN (1986). *Septic thrombosis of the dural venous sinuses*. Medicine (Baltimore). 65 (2), S. 82–106.

- Stolz EP (2008). *Role of ultrasound in diagnosis and management of cerebral vein and sinus thrombosis*. Front Neurol Neurosci. 23, S. 112–121.
- Surendrababu NR, Subathira und Livingstone RS (2006). *Variations in the cerebral venous anatomy and pitfalls in the diagnosis of cerebral venous sinus thrombosis: low field MR experience*. Indian J Med Sci. 60 (4), S. 135–142.
URL: <http://www.indianjmedsci.org/text.asp?2006/60/4/135/24677>.
- Suryan G (1951). *Nuclear Resonance in flowing liquids*. Proc. Indian. Acad. Sci. 33, S. 107–111.
- Thomsen HS (2006). *Nephrogenic systemic fibrosis: A serious late adverse reaction to gadodiamide*. Eur Radiol. 16 (12), S. 2619–21.
- Thomsen HS und European Society of Urogenital Radiology (ESUR) (2007). *ESUR guideline: gadolinium-based contrast media and nephrogenic systemic fibrosis*. Eur Radiol. 17 (10), S. 2692–2696.
- Thomsen HS und Morcos SK (2007). *Nephrogenic systemic fibrosis and nonionic linear chelates*. AJR Am J Roentgenol. 188 (6).
- Tomasian A, Salamon N, Krishnam MS, Finn JP und Villablanca JP (2009). *3D high-spatial-resolution cerebral MR venography at 3T: a contrast-dose-reduction study*. AJNR Am J Neuroradiol. 30 (2), S. 349–355.
- Trattnig S, Hubsch P, Schwaighofer B, Karnel F und Eilenberger M (1991). *Vascular space-occupying lesions of the carotid artery - detection with color-coded Doppler sonography. Comparison with duplex sonography and angiography*. Ultraschall Med. 12 (2), S. 70–3.
- US Food and Drug Administration (14. März 2003). *Guidance for Industry and FDA Staff: Criteria for Significant Risk Investigations of Magnetic Resonance Diagnostic Devices*. URL: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm072686.htm>.

Literaturverzeichnis

- Villablanca JP, Jahan R, Hooshi P, Lim S, Duckwiler G, Patel A, Sayre J, Martin N, Frazee J, Bentson J und Vinuela F (2002). *Detection and characterization of very small cerebral aneurysms by using 2D and 3D helical CT angiography*. AJNR Am J Neuroradiol. 23 (7), S. 1187–98.
- Wagle WA und Smith M (2000). *Tattoo-induced skin burn during MR imaging*. AJR Am J Roentgenol. 174 (6), S. 1795.
- Warmuth C, Ruping M, Forschler A, Koennecke HC, Valdueza JM, Kauert A, Schreiber SJ, Siekmann R und Zimmer C (2005). *Dynamic spin labeling angiography in extracranial carotid artery stenosis*. AJNR Am J Neuroradiol. 26 (5), S. 1035–43.
- Weishaupt D, Köchli VD und Marincek B (2006). *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. 5. Aufl. Heidelberg: Springer.
- Widjaja E und Griffiths PD (2004). *Intracranial MR venography in children: normal anatomy and variations*. AJNR Am J Neuroradiol. 25 (9), S. 1557–62.

Danksagung

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Randolph Klingebiel für die Überlassung des Themas und seine wohlwollende, überaus geduldige Betreuung und Hilfestellung in allen Aspekten dieser Arbeit danken.

Herrn Dr. med. Georg Bohner möchte ich danken für seine Einführung in die Thematik und für viele fachliche Anregungen sowie das Korrekturlesen. Herrn Dr. med. Christian Bauknecht danke ich für seine Hilfestellung bei der Datenauswertung.

Herrn Dr. med. Ramin Tavakolian danke ich für motivationsfördernde Gespräche, das kritische Korrekturlesen der Arbeit und zahllose hilfreiche Kommentare und Hinweise. Ulrike Große sei herzlich für das Korrekturlesen und viele wertvolle Hinweise und Anregungen gedankt.

Prof. Dr. med. Wolfram Wermke bin ich zu ausserordentlichem Dank verpflichtet. Er hat nicht nur durch seine freundschaftliche Ermutigung entscheidend zum Fortgang der Arbeit beigetragen, sondern mich auch als Arzt und Mensch tief beeindruckt. Von ihm lernen zu können – wenn auch in einer ganz anderen bildgebenden Methode – ist ein großes Privileg.

Meiner Frau und meinen Kindern danke ich für die unendliche Geduld und immerwährende Ermutigung während der Erstellung dieser Arbeit.

Nicht zuletzt gebührt meinen Eltern besonderer Dank für jederzeitige und bedingungslose Unterstützung, nicht nur während Studium und Dissertation.

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

Erklärung

Ich, Jens Berger, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema *Evaluation einer kontrastmittelverstärkten MR-Venographie bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine Sinusvenenthrombose* selbst verfasst und keine anderen als die anderen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift