

Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Aus der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. K.-J. Wolf

**Eisenoxidverstärkte MR-Venographie
zur Detektion von katheterinterventionell
induzierten Thromben im Tiermodell**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Charité – Universitätsmedizin Berlin

vorgelegt von
Sascha Schiffler
aus Berlin

Referent: Prof. Dr. K.-J. Wolf

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. R. Klingebiel

Gedruckt mit Genehmigung der Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 17.12.2004

ÜBERSICHT

Zusammenfassung

Ziel

Betreffend der Detektion von Venenthromben sollte die diagnostische Treffsicherheit konventioneller gegenüber kontrastverstärkter MRV-Techniken im Tiermodell verglichen werden. Zur Kontrastverstärkung wurde ein neues Blood-pool-Kontrastmittel mit der Laborbezeichnung DDM43/34/102 aus der Gruppe der ultrakleinen superparamagnetischen Eisenoxidpartikel (USPIO) verwendet.

Methoden

Bei 50 Kaninchen wurden durch ein neues katheterinterventionelles Verfahren venöse Stasethromben induziert. Die Thrombusinduktion in der Konfluenz von Vena jugularis und Vena facialis erfolgte durch Okkludierung mit Akrylkleber sowie nachfolgender lokaler Thrombininjektion. Die erfolgreiche Thrombusformation wurde mit Hilfe eines kombinierten Goldstandards aus Phlebographie und Histopathologie von zwei Untersuchern im Konsens beurteilt.

In einem 1,5 Tesla-Magneten wurden alle Kaninchen mit einer zweidimensionalen Time-of-flight-Sequenz (TR/TE/FA/AT 29 ms/9 ms/50°/6 min 57 s), einer zweidimensionalen (TR/TE/FA/AT 104 ms/14 ms/25°/32 s) und einer dreidimensionalen Phasenkontrast-Sequenz (TR/TE/FA/AT 104 ms/14 ms/10°/10 min 1s) untersucht. 19 Kaninchen wurden zusätzlich mit zwei kontrastverstärkten Gradientenecho-Sequenzen untersucht, einer ultraschnellen dreidimensionalen FISP (TR/TE/FA/AT 5ms/2ms/25°/39 s) und einer schnellen dreidimensionalen FISP (TR/TE/FA/AT 22 ms/7 ms/40°/3 min 36 s). Das experimentelle Kontrastmittel DDM43/34/102 (hydrodynamischer Durchmesser 25 nm; Plasmahalbwertszeit 56 ± 17 min) wurde vor den kontrastverstärkten Messungen in einer Dosierung von 30 $\mu\text{mol Fe/kg KG}$ verabreicht. Abschließend erfolgte die unabhängige Befundung von MIP-Rekonstruktionen der MR-Angiographien durch vier Untersucher. Als Maß der Übereinstimmung zwischen den Befunden des kombinierten Goldstandards und denen der Untersucher wurde das gewichtete Kappa berechnet.

Ergebnisse

In allen 50 Fällen konnte eine Thrombose induziert und mittels phlebographischer und histologischer Techniken nachgewiesen werden. Hinsichtlich der diagnostischen Treffsicherheit erbrachte der Vergleich von kontrastverstärkten und konventionellen Techniken für den Abschnitt der Vena jugularis keine signifikanten Unterschiede. Für den Abschnitt der Vena facialis konnten mit Hilfe der kontrastverstärkten 3D-FISP-Sequenz hingegen signifikant mehr zutreffende Diagnosen gestellt werden.

Schlussfolgerungen

Mit Hilfe der neuen katheterinterventionellen Technik lassen sich experimentelle Venenthromben im Tiermodell induzieren. Der Ausschluss sowie Nachweis von Venenthromben kann gegenüber konventionellen MRV-Techniken durch den Einsatz der USPIO-verstärkten MRV verbessert werden. Insbesondere in kleinkalibrigen Gefäßen erweist sich die Kontrastmittelverstärkung als diagnostisch vorteilhaft. Die Kombination aus First-pass- und Steady-state-Effekt von Blood-pool-KM wie DDM43/34/102 könnte die Unterscheidungen zwischen einer Totalokklusion und einer kompletten Blutstase, turbulentem oder retrogradem Blutfluss erleichtern.

Summary

Purpose

Aim of this study was to compare the diagnostic accuracy of contrast enhanced and conventional MR venography techniques for detecting venous thrombosis in an animal model. Contrast enhancement was induced by using a new blood pool contrast agent (code DDM43/34/102) from the group of ultrasmall superparamagnetic iron-oxide particles.

Methods

Venous stasis thrombosis was induced in 50 rabbits by using a new endovascular catheter technique. Thrombosis in the confluence of jugular and facial vein was induced by vessel occlusion with acrylate tissue adhesive and local application of thrombin subsequently. Presence of thrombosis was confirmed by a combined reference standard based on fluoroscopical phlebography and histological examination and was finally assessed by the agreement of two investigators.

All rabbits were examined in a 1.5 Tesla magnet using a two-dimensional time-of-flight sequence (TR/TE/FA/AT 29 ms/9 ms/50°/6 min 57 s), a two-dimensional (TR/TE/FA/AT 104 ms/14 ms/25°/32 s) and a three-dimensional phase contrast sequence (TR/TE/FA/AT 104 ms/14 ms/10°/10 min 1s). 19 rabbits were additionally examined by using two contrast enhanced gradient-echo sequences: ultra fast, three-dimensional breath hold FISP sequence (TR/TE/FA/AT 5ms/2ms/25°/39 s) and fast FISP sequence (TR/TE/FA/AT 22 ms/7 ms/40°/3 min 36 s). First the experimental contrast medium DDM43/34/102 (hydrodynamic diameter, 25 nm; plasma half-life, 56±17 minutes) was administered at a dose of 30 µmol Fe per kilogram of body weight. Finally, an independent evaluation of MIP reconstructions was performed by four investigators. As a measurement of agreement between diagnoses of the reference standard and investigated MR images the weighted kappa was calculated.

Results

In all 50 cases venous thrombosis was successfully induced and finally proven by phlebographical and histological techniques. With regard to the diagnostic accuracy there was no significant difference between contrast enhanced and conventional mr angiography especially concerning the segment of jugular vein. The use of contrast enhanced threedimensional FISP sequence in the segment of facial vein in contrast led to significantly more correct diagnoses.

Conclusion

The new endovascular catheter technique is useful to perform experimental vein thrombosis in an animal model. USPIO-enhanced MR venography in contrast to conventional methods is useful to improve exclusion or diagnosis of vein thrombosis. The contrast enhancement is especially profitable in small calibre vessels. The combination of first pass and steady state effect of blood pool agents like DDM43/34/102 may relieve distinction between total occlusion or stagnant, turbulent and retrograde flow in accessory vessels.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
2	STAND DER FORSCHUNG	4
2.1	MR-Angiographie	4
2.1.1	Signalverhalten von stationärem Blut	4
2.1.2	Flussphänomene und Artefakte	7
2.1.3	Konventionelle MRA-Messtechniken	13
2.1.4	MR-Kontrastmittel	15
2.1.5	Kontrastverstärkte MRA	22
2.1.6	MR-Pulmonalisangiographie (MRPA)	27
2.1.7	MR-Venographie	29
2.2	Venöse Thromboembolie	32
2.2.1	Definition und Terminologie	32
2.2.2	Epidemiologie	33
2.2.3	Lokalisation und Ausbreitung	33
2.2.4	Physiologische Blutstillung	34
2.2.5	Thrombogenese	35
2.2.6	Thrombosemodelle	42
2.2.7	Diagnostik	43
2.2.8	Therapie	49
3	PROBLEMSTELLUNG	51
3.1	Entwicklung des Tiermodells zur Induktion von Venenthromben	51
3.2	Planung der kernspinvenographischen Vergleichsstudie - USPIO-verstärkte MRV versus konventionelle MRV	52
4	MATERIAL UND METHODIK	54
4.1	Studiendesign	54
4.2	Versuchstiere	54
4.3	Narkose und Prämedikation	54
4.4	Experimentelle Thromboseinduktion	55
4.5	Phlebographische Untersuchung	56
4.6	MR-angiographische Untersuchung	57
4.6.1	Konventionelle MRA-Messtechniken	57
4.6.2	Kontrastmittel und Dosierung	57
4.6.3	Kontrastverstärkte MRA-Messtechniken	58

4.7	Histologische Untersuchung	59
4.8	Auswertung	60
4.8.1	Auswertung Goldstandard	60
4.8.2	Auswertung MRA	60
4.8.3	Statistik	62
5	ERGEBNISSE	63
5.1	Tiermodell	63
5.1.1	Zuverlässigkeit des Modells	63
5.1.2	Histologische Thrombusdarstellung	63
5.2	Bildanalyse Goldstandard	66
5.3	Bildanalyse MRA	66
5.3.1	Quantitative Bildanalyse	66
5.3.2	Qualitative Bildanalyse	71
6	DISKUSSION	74
6.1	Thrombosemodell	74
6.2	MR-Venographie	75
6.2.1	Konventionelle MR-Venographie	75
6.2.2	USPIO-verstärkte MR-Angiographie und MR-Venographie	77
6.2.3	Zukunftsaussichten	81
7	ÜBERSICHT	83
7.1	Zusammenfassung	83
7.2	Summary	85
8	ANHANG	87
8.1	Abkürzungsverzeichnis	87
8.2	Abbildungen	90
8.3	Fallstricke des Thrombosemodells	93
8.4	Anmerkungen zur Auswertung der MR-Angiographien	94
9	LITERATURVERZEICHNIS	96
10	DANKSAGUNG	117
11	LEBENS LAUF	118

LEBENS LAUF

Persönliche Daten:

Name: Sascha Schiffler
Geburtsdatum/-ort: 17. April 1971, Berlin

Schulbildung:

1977 - 1983 Bruno-H.-Bürgel-Grundschule, Berlin
1983 - 1990 Luise-Henriette-Gymnasium, Berlin
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Medizinischer Werdegang:

1990 - 1991 Freiwilliges Soziales Jahr, Deutsches Rotes Kreuz
1991 - 1992 Wehrdienstzeit im Sanitätsdienst
1992 - 2001 Studium der Humanmedizin, Freie Universität Berlin
Abschluss: Staatsexamen
1993 - 1999 Studentische Extrawache im Pflegebereich,
Krankenhaus Neukölln, Berlin
1997 – 2000 Mitglied der Ausbildungskommission im Fachbereich
Humanmedizin, Freie Universität Berlin
1998 - 1999 Studentische Studienfachberatung im Fachbereich
Humanmedizin, Freie Universität Berlin
seit Juli 1999 Doktorand in der Abteilung für Radiologie,
Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Berlin
1999 – 2001 Drittmittelanstellung in der Abteilung für Radiologie,
Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Berlin
1999 – 2001 Unterrichtsdozent in der Krankenpflegeschule, Max-
Bürger-Geriatriezentrum, Berlin
Febr. 2002 – Juli 2003 AiP in der Abteilung für Neurochirurgie, Vivantes
Klinikum Neukölln, Berlin, Chefarzt: Prof. Dr. J. Zierski
Aug. 2003 – Mai 2004 Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Klinik für
Neurochirurgie, Charité – Universitätsmedizin Berlin,
Campus Benjamin Franklin,
Chefarzt: Prof. Dr. Dr. h.c. M. Brock
ab Juni 2004 Assistenzarzt in der Neurochirurgischen Klinik,
Klinikum Stuttgart, Katharinenhospital, Stuttgart
Chefarzt: Prof. Dr. N. Hopf