

## **2 STAND DER FORSCHUNG**

Zum besseren Verständnis der Problemstellung und Methodik dieser Arbeit werden hier die notwendigen allgemeinen und speziellen Grundlagen der MR-Angiographie und der venösen Thromboembolie aufgezeigt.

### **2.1 MR-Angiographie**

Dieser Abschnitt soll in die Prinzipien der konventionellen und kontrastverstärkten MR-Angiographie einführen. Die komplexen Grundlagen der MRT werden vorausgesetzt und können der umfassenden Sekundärliteratur entnommen werden.

Derzeit sind drei MR-angiographische Techniken klinisch etabliert: die sogenannte Flugzeitmethode (engl. time of flight, TOF-MRA), die Phasenkontrastmethode (engl. phase contrast, PC-MRA) und die kontrastmittelgestützte MRA (engl. contrast enhanced, CE-MRA). Die Gefäßdarstellung in den konventionellen Techniken TOF- und PC-MRA beruht auf Flusseffekten, wohingegen bei der CE-MRA das Kontrastmittel selbst mit seinem extremen Signalverhalten zur Darstellung kommt.

#### **2.1.1 Signalverhalten von stationärem Blut**

Das Signalverhalten von Blut ist komplex und variiert mit den Veränderungen seiner physiologischen Eigenschaften. Das MR-Signal von Blutgerinnseln, Hämatomen und Thromben wird durch Alter, Lokalisation und Ausdehnung, Hämatokrit, Hämoglobin- und Fibringehalt des Blutes, dem Oxygenierungs- bzw. Oxidationszustand des Hämoglobins (Hb) sowie durch äußere Einflussfaktoren wie Temperatur und Magnetfeldstärke beeinflusst [12].

Stationäres ungeronnenes Vollblut unterscheidet sich hinsichtlich seiner Relaxationszeiten nur wenig von frisch geronnenem Blut. Bei für klinische MR-Tomographen typischen Feldstärken von 1,5 Tesla haben Vollblut und frisches Blutgerinnsel lange T1-Relaxationszeiten von 1250 ms gegenüber 1205 ms und T2-Relaxationszeiten von 182 ms gegenüber 172 ms. Somit erscheinen sie auf T1-gewichteten Bildern signalarm und auf T2-gewichteten Bildern signalreich. Durch Wasserverlust und Retraktion des Gerinnsels kommt es zur Verkürzung der T1- und T2-Relaxa-

tionszeiten auf 833 ms respektive 95 ms [13]. Stationär geronnenes Blut wechselt seine Signaleigenschaften weiter mit Verlust der Erythrozytenintegrität und mit dem Hämoglobinabbau. Der Oxygenierungs- und Oxidationszustand des zentralen Eisenatoms im Häm (jedes Hämoglobin-Molekül besteht aus vier Peptidketten mit je einem Häm-Molekül) ist dabei bestimmend für die Änderungen der magnetischen Eigenschaften des Hämoglobins (siehe Tab. 2-1 [12, 14]). So weisen Desoxyhämoglobin und Methämoglobin paramagnetische Eigenschaften auf, die sie zu körpereigenen MR-Kontrastmitteln machen. Das intrinsische Signal von Methämoglobin kann einerseits bei der Reifecharakterisierung von Hämatomen und Thrombosen hilfreich sein, andererseits aber auch hinderlich, wenn signalreiche Thromben mit Hilfe von T1-gewichteten MRA-Sequenzen detektiert oder vermessen werden sollen.

Der T2- bzw. T2\*-Effekt von Desoxyhämoglobin kann als BOLD-Kontrast (engl. blood oxygenation level dependent contrast) für die funktionelle MRT (fMRT) speziell zur Lokalisation eloquenter Hirnareale genutzt werden. Grundlegend für das T2-/T2\*-Signal ist ein regional-venös abfallender Desoxyhämoglobin-Spiegel im Zuge einer aktivitätsbedingten arteriellen Mehrdurchblutung [15, 16].

Stadium	Zeitfenster	Hb-Status	Fe-Status	Hb-Verteilung	Magnetische Eigenschaften
<b>hyperakut</b>	< 1 Tag	Oxy-Hb	Fe <sup>2+</sup> (keine ungepaarten e <sup>-</sup> )	intrazellulär	diamagnetisch
<b>akut</b>	1. - 3. Tag	Desoxy-Hb	Fe <sup>2+</sup> (4 e <sup>-</sup> )	intrazellulär	paramagnetisch
<b>früh subakut</b>	4. - 6. Tag	Met-Hb	Fe <sup>3+</sup> (5 e <sup>-</sup> )	intrazellulär	paramagnetisch
<b>spät subakut</b>	> 1 Woche	Met-Hb	Fe <sup>3+</sup> (5 e <sup>-</sup> )	extrazellulär	paramagnetisch
<b>chronisch</b>	> 4 Wochen	Hämosiderin, Ferritin	Fe <sup>3+</sup> (2000 x 5 e <sup>-</sup> )	in Makrophagen und Gliazellen	superparamagnetisch

Tabelle 2-1 Magnetische Eigenschaften der Hämoglobinabbauprodukte im zeitlichen Verlauf (modifiziert nach Bradley und Brückmann)

Mit Hilfe des jeweiligen Signalverhaltens auf T1- und T2-gewichteten Bildern lassen sich im Idealfall grobe zeitliche Einordnungen von Blutungen respektive Thrombosen herleiten (siehe Tab. 2-2 [12, 14]). Der individuelle Zeitverlauf kann jedoch in Abhängigkeit zu den übrigen Einflussfaktoren, insbesondere hinsichtlich der Blut- bzw. Thrombusmasse, erheblich variieren. Reihenfolge und zonale Aufteilung des Blutab-

baus in Hämatomen sind aus kernspintomographischen Verlaufsuntersuchungen bei extrakraniellen [17] und intrakraniellen Blutungen hinreichend bekannt [14, 18, 19, 20] und prinzipiell auf Thrombosen übertragbar [21, 22].

Stadium	Zeitfenster	SI in T1w	SI in T2w
hyperakut	< 1 Tag	isointens	leicht hyperintens
akut	1. - 3. Tag	iso-/hypointens	stark hypointens
früh subakut	4. - 6. Tag	stark hyperintens	stark hypointens
spät subakut	> 1 Woche	stark hyperintens	stark hyperintens
chronisch zentral peripher	>2 - 4 Wochen	isointens leicht hypointens	leicht hyperintens stark hypointens

Tabelle 2-2 Signaleigenschaften von Hämatomen und Thrombosen im zeitlichen Verlauf (modifiziert nach Bradley und Brückmann)

## 2.1.2 Flussphänomene und Artefakte

Flussphänomene wurden bereits sehr früh mit der Magnetresonanz dargestellt [23]. Ihre Kenntnis ist für die Interpretation und Befundung von MR-Bildern unerlässlich [24]. Erst mit dem Verständnis ihrer Entstehung konnten neben wichtigen Kompensationsmethoden die Verfahren der konventionellen Magnetresonanzangiographie (MRA) entwickelt werden.

### Einflussphänomen

Das Einflussphänomen (engl. inflow) oder paradoxe Enhancement (engl. auch flow-related enhancement) beschreibt eine Signalerhöhung von einfließendem Blut gegenüber stationärem Gewebe. Stationäres Gewebe wird durch wiederholte Anregungen gesättigt, wenn die Repetitionszeit der Messung kürzer als seine T1-Relaxationszeit gewählt wird.

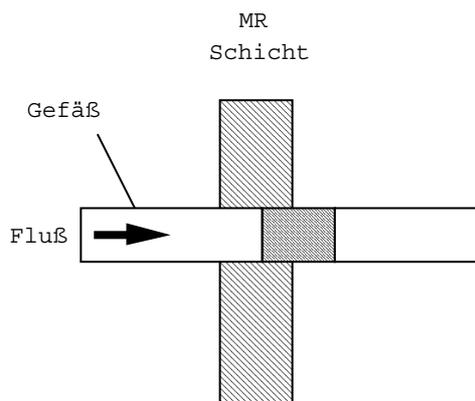


Abbildung 2-1 Einflussphänomen. Wiederholte Anregungen sättigen das Gewebe in der Schicht (schraffiert). Durch den Blutfluss wird gesättigtes (schraffiert) durch ungesättigtes, vollrelaxiertes (unschraffiert) Blut ersetzt. Eine erneute Anregung dieses Blutes führt zu einem höheren MR-Signal im Gefäßlumen als im stationären Gewebe der Schicht.

Gelangen mit dem Blutfluss vollständig relaxierte Spins in die akquirierte Schicht, können diese nach einer erneuten Anregung ein höheres Signal als die gesättigten Spins des stationären Gewebes abgeben. Die Anzahl der vollrelaxierten Spins und somit das Gefäßsignal in der akquirierten Schicht nimmt mit abnehmender Schichtdicke und zunehmender Flussgeschwindigkeit zu. Das Inflow-Phänomen findet sich typischerweise bei ultraschnellen Gradientenechosequenzen und wird in Form der Time-of-flight-Technik (TOF) für die MRA genutzt (siehe Kapitel 2.1.3).

### Auswaschphänomen

Mit zunehmender Echozeit verlassen immer mehr vollrelaxierte Spins die akquirierte Schicht, wodurch ihr Signal verloren geht. Dieser Effekt wird als Auswaschphänomen (engl. wash out bzw. flow void) bezeichnet und ist spezifisch bei den Spin- und Turbospinechosequenzen mit ihren langen Echozeiten anzutreffen.

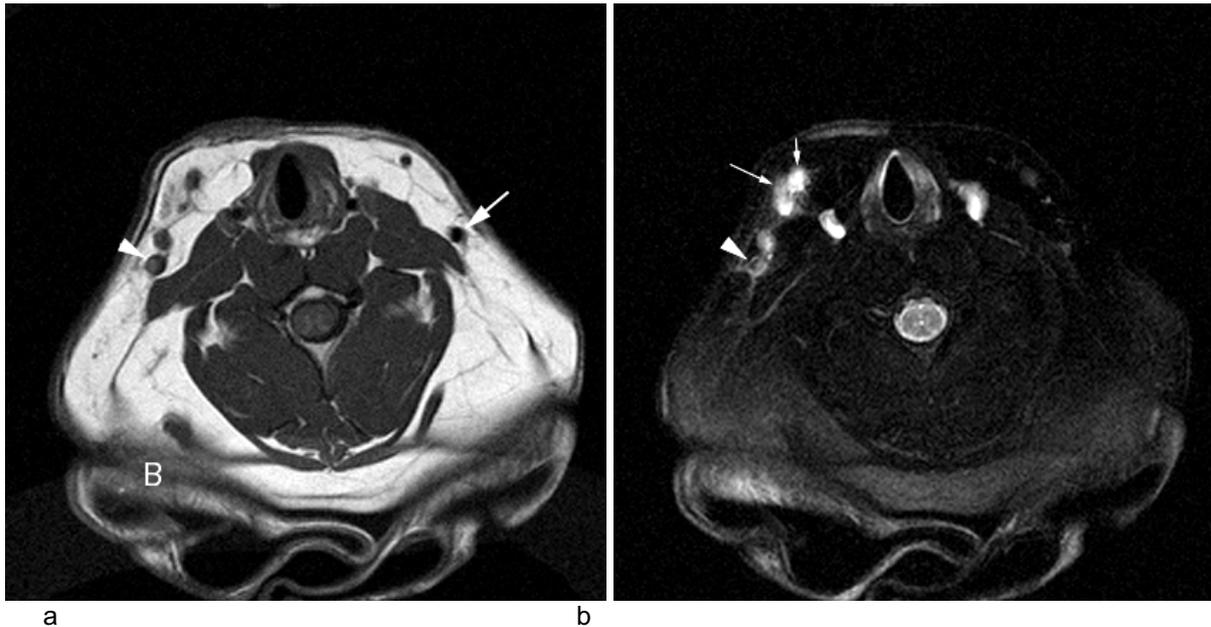


Abbildung 2-2 a-b

a) T1-gewichtete Spinechosequenz (TR 450 ms, TE 10 ms). Thrombus (Pfeilkopf) in der rechten Vena jugularis externa eines Kaninchens. Signalauslöschung durch Auswaschphänomen in der Vene der Gegenseite (Pfeil); Bewegungsunschärfe (B) durch Vibration.

b) T2-gewichtete Turbospinechosequenz (TR 3000 ms, TE 96 ms, Echozuglänge 7) mit Fettsättigung; Thrombus in der rechten Vena jugularis externa (Pfeilkopf) und Vena facialis (kleiner Pfeil); Umgebungsödem (langer Pfeil); Befund histologisch bestätigt.

### Phaseneffekte

Phaseneffekte beruhen darauf, dass Spins, die sich entlang eines Magnetfeldgradienten bewegen, einen Phasenshift ihrer Quermagnetisierung erfahren. Der Phasenwinkel ist proportional zur Geschwindigkeit der Spins und zur Stärke des Gradienten. Nach einer Anregung besitzen die Protonen eines homogenen Magnetfeldes die gleiche Präzessionsfrequenz. Schaltet man einen zusätzlichen Gradienten, so erfahren alle Spins eine Änderung ihres Phasenwinkels. Die Größe des Pha-

senwinkels nimmt entlang des Gradienten zu. Durch einen entgegengesetzten Gradienten gleicher Länge und Amplitude werden die stationären Spins wieder in die Ausgangsphase zurückgebracht. Spins, deren Position sich zwischen der bipolaren Gradientenschaltung entlang dem Gradienten verschoben hat, behalten hingegen eine Phasenverschiebung (siehe Abb. 2-3), die proportional zu ihrer Geschwindigkeit ist. Da die Phase zur Ortskodierung verwendet wird, spielen Phaseneffekte besonders in Zusammenhang mit Bewegungsartefakten eine Rolle. Jede unwillkürliche aber auch physiologische Bewegung des Patienten verfälscht die Phase und stört die korrekte und räumliche Zuordnung des MR-Signals. Phaseneffekte können jedoch auch für die MRA genutzt werden (siehe Kapitel 2.1.3).

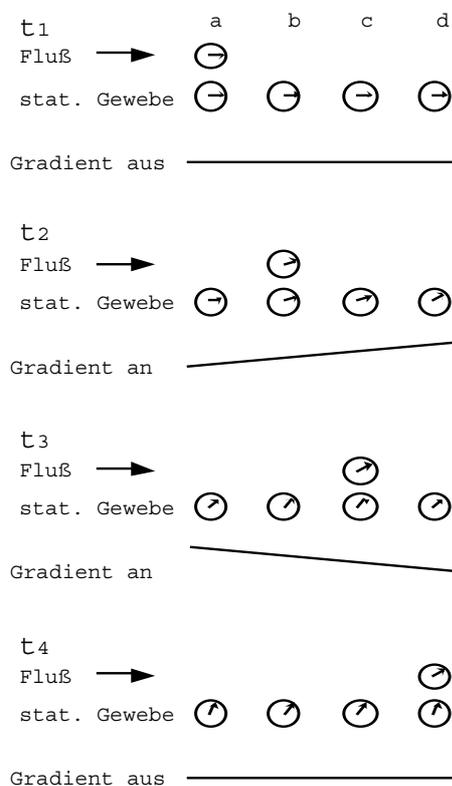


Abbildung 2-3 Phaseneffekte. Durch Fluss entlang eines Gradienten nimmt eine Spin zu vier verschiedenen Zeitpunkten  $t_1$ -4 die unterschiedlichen Positionen a-d ein. Bei  $t_1$  haben die Spins des stationären Gewebes und des fließenden Spins eine identische Phase. Stellt man den Gradienten an, dann drehen die Spins je nach Position unterschiedlich schnell, so dass die Spins bei  $t_2$  in Position a bis d unterschiedliche Phasenwinkel haben. Ein entgegengesetzter Gradienten gleicher Dauer und Intensität hebt bei  $t_3$  die Phasendifferenz der stationären Spins wieder auf. Die Phasendifferenz, die der fließende Spin in Position b erfahren hat, kann nicht rückgängig gemacht werden und bleibt bei  $t_4$  erhalten. Fluss bewirkt daher eine Phasendifferenz zwischen stationärem und fließendem Gewebe.

### **Einfaltungsartefakte**

Werden außerhalb des gewählten Bildausschnittes (engl. field of view, kurz: FOV) gelegene Strukturen in das Bild hineingefaltet, spricht man von Einfaltungsartefakten (engl. phase wrapping). Sie hängen von der Richtung der Phasencodierung ab und treten in Erscheinung, wenn an das FOV angrenzende Regionen ebenfalls eine Phasenverschiebung erfahren, die je nach Phasenrichtung größer oder kleiner als  $+180^\circ$  respektive  $-180^\circ$  ist. Aufgrund der vektoriellen  $360^\circ$ -Aufteilung der Phase entspricht eine Phasenänderung von  $+190^\circ$  oder  $-220^\circ$  exakt einer Phasenänderung von  $-170^\circ$  oder  $+140^\circ$ . Als Folge werden innerhalb und außerhalb des FOV gelegene Strukturen mit identischer Phase im Bild übereinander gelegt, so dass Strukturen jenseits der rechten FOV-Grenze an den linken Bildrand projiziert werden und umgekehrt.

### **Chemische Verschiebung**

Das Artefakt der Chemischen Verschiebung (engl. chemical shift) beruht auf der Tatsache, dass Protonen im Fett eine höhere Resonanzfrequenz aufweisen als im Wasser. Die Differenz ist abhängig von der Feldstärke des Hauptmagneten und beträgt bei 1,5 Tesla 220 Hz. Da die Resonanzfrequenz auch für die Ortskodierung verwendet wird, kann die chemische Zusammensetzung einer Probe zu einer fehlerhaften örtlichen Zuordnung des Resonanzsignals führen. Sind Fett und Wasser in einem Volumenelement enthalten, so stellt sich im MR-Bild der Wasseranteil korrekt im Bildpunkt des korrespondierenden Volumenelementes dar, der Fettanteil aber in einem Bildpunkt daneben. Liegt in einem Volumenelement nur Fett und im benachbarten nur Wasser vor, dann addieren sich in einem Bildpunkt das Fett- und das Wassersignal beider Volumenelemente, während der benachbarte Bildpunkt signalfrei bleibt. Chemische Verschiebung ist richtungsgebunden und tritt nur in Richtung des Frequenzkodiergradienten auf. Sie ist ein besonderes Problem bei der Darstellung von Gefäßen und Hohlorganen, weil sie Wandveränderungen vortäuschen kann (siehe Abbildung 2-4). Der Effekt der chemischen Verschiebung kann durch Erhöhung der Bandbreite oder durch Fettunterdrückung (engl. fat suppression) unterbunden werden. Bei letzterer Technik wird durch einen vorgeschalteten, um 220

Hz verschobenen Hochfrequenzimpuls eine chemisch-selektive Sättigung der Fettprotonen erreicht, die folglich kein Signal mehr geben.

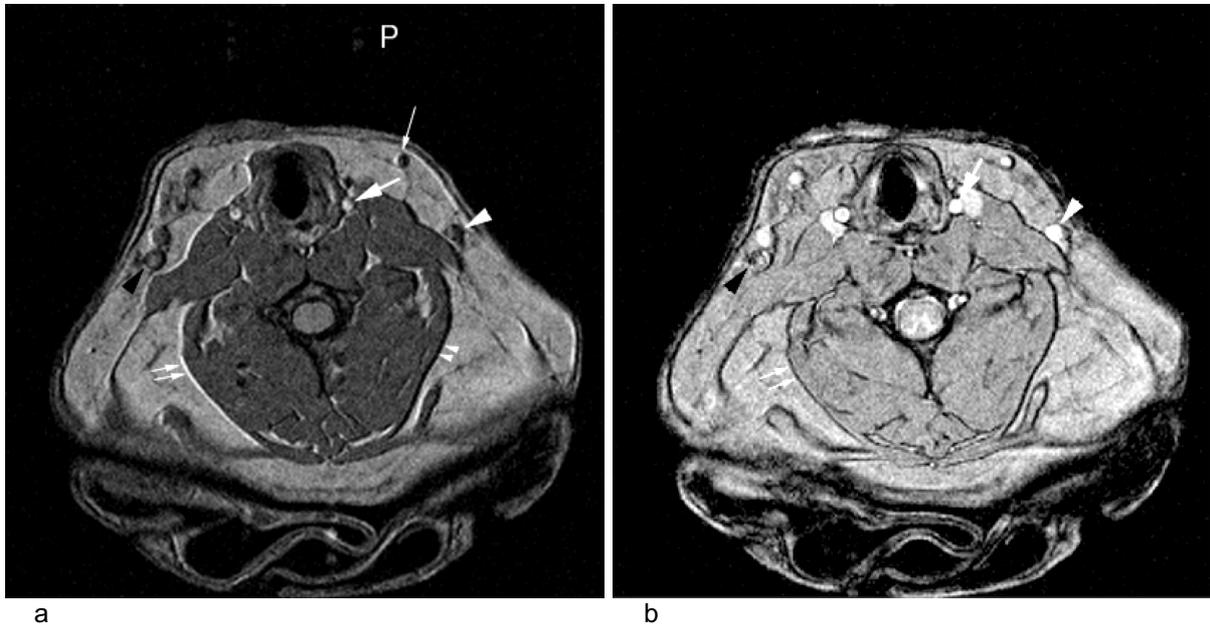


Abbildung 2-4 a-b 3D-Gradientenechosequenz a) in T1-Wichtung (TR 21 ms, TE 11 ms, FA 30). und b) in moderater T2\*-Wichtung (TR 54 ms, TE 18 ms, FA 15); Thrombose der Vena jugularis externa (a und b, schwarzer Pfeilkopf); Phasenartefakt (P); Chemische Verschiebung an der Fett-Muskel-Grenze führt zur Überlappung in Ausleserichtung. Das „Fettbild“ ist nach rechts verschoben, wodurch es das „Muskelbild“ teils überlagert (a, Doppelpfeil), teils von ihm abrückt (a, Doppelpfeilspitze). Paradoxes Enhancement nimmt mit längerem TR und kleinerem Anregungswinkel zu (a und b, weiße Pfeilspitze).

### **Bewegungsartefakte**

Die Bewegungsartefakte in der MR-Bildgebung werden gemeinhin in Phaseneffekte umgesetzt. Bewegte Spin erfahren entlang einem Schichtwahl-, Phasen- oder Frequenzgradienten eine Phasenverschiebung, die wiederum die räumlich korrekte Zuordnung der gemessenen Signale stört (siehe Kapitel 2.1.2 Phaseneffekte). In Abhängigkeit von Amplitude, Periodik und Frequenz können Bewegungen zu Verschmierungen oder gar Geisterbildern führen. Letztere entstehen insbesondere durch periodische Bewegungen wie Atmung oder Herzschlag. Dabei wird das eigentliche Objekt schwächer und örtlich in Phasenrichtung versetzt dargestellt. Als Verschmierung bezeichnet man eine fehlerhafte Ortskodierung in Phasenrichtung durch nicht-periodische Bewegungen. Typische Beispiele sind Verschmieren durch Pulsationen, einzelne Atembewegungen und Darmperistaltik. Abhilfe können schnellere

Messtechniken wie die Turbo-Gradientenechosequenzen oder EKG- und Atemzyklus-gesteuerte Messungen zum Zeitpunkt des Bewegungsstillstandes (engl. cardiac bzw. respiratory gating) leisten.

### **Suszeptibilitätsartefakte**

Suszeptibilität ist die Magnetisierbarkeit des Gewebes, d. h. dessen Fähigkeit selbst magnetisch zu werden. Durch Heterogenitäten des Grundmagnetfeldes  $B_0$  und unterschiedliche Suszeptibilität eng benachbarter Gewebe kommt es von Ort zu Ort zu einer unterschiedlich starken Magnetisierung. Die Variation der Magnetisierung innerhalb eines Volumenelementes führt zu einer Dephasierung der transversalen Magnetisierung und zum Signalverlust. Die Suszeptibilität schwankt insbesondere im Rand- und Übergangsbereich von Geweben, z. B. am Übergang von Knochen- zu Weichteilgewebe, an der Grenze von Gewebe zu Luft, am Übergang von der Gefäßwand zum Gefäßlumen oder dem Umgebungsfett. Besonders empfindlich für Suszeptibilitätsartefakte sind Gradientenechosequenzen.

### **Intra-Voxel-Dephasierung**

Intra-Voxel-Dephasierung beruht auf Phasendephasierung, die bevorzugt bei Turbulenzen aber auch bei laminarem Fluss auftreten kann. Turbulenzen führen zu starken Änderungen der Flussrichtung und Flussgeschwindigkeit innerhalb eines Volumenelementes, mit konsekutivem Verlust von Phasenkohärenz und einer Signalauslöschung im entsprechenden Bildpunkt. Selbst bei laminarem Fluss können sich aufgrund von Reibung in der Peripherie eines Gefäßquerschnitts minimal kleinere Flussgeschwindigkeiten als im Zentrum finden. Die resultierende Signalauslöschung wird z. B. als signalarmes Band im Randbereich des Gefäßlumens sichtbar. Eine Verkürzung der Echozeit vermag flussabhängigen Signalverlust zu reduzieren, da ein verkürztes Anrege- und Ausleseintervall die Wahrscheinlichkeit für flussbedingte Dephasierung verringert.

### **2.1.3 Konventionelle MRA-Messtechniken**

Fließendes Blut in Gefäßen kommt je nach MR-Technik hell (engl. bright blood) oder dunkel (engl. black blood) zur Darstellung. Das Prinzip der konventionellen, kontrastmittellosen MRA beruht bezogen auf eine akquirierte Schicht auf dem Einströmen (Inflow-Technik) bzw. Ausströmen (Outflow-Technik) von signalgebendem oder gesättigtem Blut (siehe Kapitel 2.1.2). Je nach Technik kann Bewegung somit in positiven oder negativen Gefäßkontrast umgesetzt werden. Die gebräuchlichsten Bright-blood-Techniken sind die Flugzeit- und die Phasenkontrast-MRA.

#### **Flugzeitmethode (Time-of-flight-MRA)**

Bei der auf dem Inflow-Effekt beruhenden Flugzeitmethode wird die Bildgebungsschicht durch schnelle repetitive Anregungen gesättigt, so dass sie nur wenig Signal liefert. Bei sehr kurzen Echozeiten gibt neu in diese Schicht einfließendes, vollrelaxiertes Blut ein kräftiges Signal (siehe Abbildung 2-1). Durch einen zusätzlichen Sättigungsimpuls ober- bzw. unterhalb der untersuchten Schicht lassen sich selektiv Venen oder Arterien ausblenden. Ein Nachteil der Time-of-flight-Technik (TOF) ist die starke Signalabhängigkeit von der Flussgeschwindigkeit, der Flussrichtung und dem Untersuchungsvolumen. So wird bei langsamem Fluss gesättigtes Blut nicht mehr schnell genug durch relaxiertes, signalgebendes Blut ersetzt. Signal geht ebenfalls verloren, wenn das Gefäß nicht senkrecht zur Schicht, sondern in der Schichtebene oder gar schleifenförmig verläuft. Die Akquirierung der Bilddaten kann zweidimensional, in dünnen, überlappenden Schichten oder dreidimensional als Volumen erfolgen. Problematisch bei größeren 3D-Untersuchungsvolumina ist der innerhalb der Blutgefäße in Flussrichtung auftretende Signalverlust durch die kontinuierliche Abfolge von Hochfrequenzimpulsen. Ihm kann durch Zerlegung des Akquisitionsvolumens in multiple Schichten (sequenzielle 2D-Technik) ggf. mit schichtselektiven Vorsättigungsimpulsen entgegengewirkt werden. Der verbesserte Gefäß-Hintergrund-Kontrast bei einer zweidimensionalen Technik geht allerdings auf Kosten einer schlechteren Ortsauflösung mit den typischen Artefakten an den Schichtgrenzen, die in Form von Treppenphänomenen in Erscheinung treten. Sie können durch Reduzierung der Schichtdicke minimiert werden. Einen Kompromiss zwischen zwei- und dreidimensionaler Technik bietet die Aneinanderreihung mehrerer, sich

überlappender 3D-Blöcke (MOTSA, engl. multiple overlapping thin slice acquisition) [25]. Diese Technik vereint die gute Ortsauflösung der 3D-TOF mit dem homogenen Gefäßkontrast der sequenziellen 2D-TOF.

Mit Hilfe spezieller k-Raumakquisitionsalgorithmen wie SLINKY (engl. sliding interleaved  $k_y$  acquisition) können die für 2D- und MOTSA-Techniken typischen Schichtgrenzen-Artefakte, die SI-Oszillationen und Treppenphänomene entlang der Gefäße verursachen, eliminiert werden [26].

Zur Kontrastverbesserung der dreidimensionalen TOF-MRA dient eine als TONE (engl. tilted optimized non-saturating excitation) bezeichnete Methode. Bei dieser Technik wird über die Variation des Hochfrequenz-Auslenkwinkels eine homogenere Signalverteilung im Gefäßverlauf erreicht. An der Schichteinflussseite wird ein kleiner Flipwinkel gewählt, welcher in Flussrichtung kontinuierlich vergrößert wird [27, 28].

Der Gefäßkontrast kann einerseits durch Betonung des Gefäßsignals, andererseits durch Unterdrückung des Signals der perivaskulären Strukturen verbessert werden. Letzteres lässt sich mit der Magnetisierungstransfersättigung (MTS) erreichen. Durch einen Sättigungsimpuls, der 1000-2500 Hz unterhalb ihrer Resonanzfrequenz liegt, werden auch Spins gebundener Wassermoleküle abgesättigt. Die Reduzierung des Hintergrundsignals mit dieser Technik beschränkt sich allerdings auf fettarme Gefäßregionen wie Hirnparenchym, weil die hohe Signalintensität (SI) von Fett durch MTS nicht unterdrückt, sondern eher noch betont wird [29, 30].

In Bezug auf die Thrombendetektion muss darauf hingewiesen werden, dass frische Thromben oft ein sehr kurzes T1 aufweisen und durch repetitive Anregungen nicht ausreichend gesättigt werden. So könnten signalgebende Thromben bei der TOF-Technik vom fließenden Blut maskiert werden.

### **Phasenkontrast-MRA (PC-MRA)**

Der Phaseneffekt wurde bereits unter 2.1.2 ausführlich beschrieben. Bei der PC-MRA gibt ein zusätzlicher Geschwindigkeitsgradient einen positiven Impuls bestimmter Stärke, wodurch alle Spins je nach ihrer Position und der Stärke des Gradienten eine individuelle Phasenverschiebung erfahren. Nach einer bestimmten Zeit

wird durch einen negativen Impuls gleicher Stärke diese Phasenverschiebung rückgängig gemacht, sofern sich die Spins noch an exakt der selben Position befinden. Bei sich in Bewegung befindlichen Spins bleibt nach dem bipolaren Gradientenimpuls eine Phasenverschiebung zurück, die proportional zu ihrer Geschwindigkeit ist. Die Geschwindigkeitsabhängigkeit der Phase des MR-Signals kann auf diese Weise zur Quantifizierung von Flussgeschwindigkeiten genutzt werden.

Die Sequenz ist allerdings nur in Richtung des Geschwindigkeitsgradienten flussempfindlich, weshalb bei geschwungen verlaufenden Gefäßen in allen drei orthogonalen Raumrichtungen ein Gradient geschaltet werden muss. Diese drei Datensätze werden abschließend jeweils von einer flusskompensierten Sequenz (gradient motion rephasing - GMR [31]) subtrahiert. Das aufwändige Sequenzdesign impliziert lange Messzeiten, welche die gute Empfindlichkeit auch bei langsamem Fluss und den hervorragenden Gefäßkontrast relativieren. Weil Thromben unabhängig von ihrem Methämoglobingehalt wie stationäres Gewebe signalarm dargestellt werden, wird die schnelle 2D-PC-MRA im klinischen Alltag gelegentlich als Plausibilitätskontrolle zum Ausschluss von signalreichen Thromben in einer vermeintlich unauffälligen TOF-MRA herangezogen.

#### **2.1.4 MR-Kontrastmittel**

Etwa die Hälfte aller MR-Untersuchungen wird mit Hilfe eines exobiotischen Kontrastmittels durchgeführt. Als solche eignen sich Substanzen, die ein genügend großes magnetisches Moment aufweisen, um die Relaxationszeiten der Gewebe zu beeinflussen. Eine verkürzte longitudinale Relaxationszeit ( $T_1$ ) bewirkt in  $T_1$ -gewichteten Sequenzen eine Erhöhung, die Verkürzung der transversalen Relaxationszeit ( $T_2$ ) in  $T_2$ -gewichteten Sequenzen hingegen eine Reduktion des MR-Signals. Das Maß des KM-Effektes, die sogenannte Relaxivität einer Substanz, hängt von ihrem magnetischen Moment ab. Paramagnetische Kontrastmittel beeinflussen die longitudinale, superparamagnetische Substanzen eher die transversale Relaxationszeit. Eine Kategorisierung als rein positives oder negatives Kontrastmittel ist allerdings unzulässig. Beide Effekte,  $T_1$ -Verkürzung mit Zunahme sowie  $T_2$ -Verkürzung mit Abnahme des MR-Signals sind stets parallel vorhanden. Der dominierende Effekt hängt schlussendlich von der Kontrastmittel-Konzentration und der Sequenzwichtung ab.

### **Paramagnetische Kontrastmittel**

Das magnetische Verhalten von Substanzen in einem äußeren Magnetfeld umfasst der Begriff der Suszeptibilität. Qualitativ lässt sich die Magnetisierbarkeit als diamagnetisch, paramagnetisch, superparamagnetisch oder ferromagnetisch beschreiben. Paramagneten weisen im Gegensatz zu Diamagneten durch wenigstens eine ungepaarte Ladung Dipolcharakter auf und zeigen somit positive Suszeptibilität. Diese ist um so ausgeprägter, je mehr unpaare Ladungen eine paramagnetische Substanz aufweist. Im Magnetfeld richten sich Paramagneten parallel zu den Feldlinien aus und bewirken durch ihr eigenes magnetisches Moment eine lokal-fluktuierende Erhöhung der Feldstärke und konsekutiv eine Erhöhung der Relaxationsrate benachbarter Protonen. Dosisproportional kommt es nebeneinander zu Dipol-Dipol-Interaktionen sowie Feldinhomogenitäten und in der Folge zu einer Verkürzung sowohl der T1- als auch der T2- bzw. T2\*-Relaxation. Welcher der beiden Effekte sich dominierend auf die Signalintensität (SI) auswirkt, hängt schlussendlich von der absoluten Konzentration der paramagnetischen Substanz ab. In optimaler Dosierung überwiegt bei paramagnetischen Kontrastmitteln der T1-Effekt und die SI-Zunahme, die als positiver Kontrast auf T1-gewichteten Bildern zur Geltung kommt. In hoher Konzentration verursachen ursprünglich paramagnetische Substanzen zunehmend Feldinhomogenitäten, die über die Dephasierung der Quermagnetisierung mit T2-Verkürzung zu einer SI-Abnahme oder sogar zu einer Signalauslöschung auf T1w-Bildern führen können. In dieser Weise bestreiten die T1- und T2-Einflüsse von para- und superparamagnetischen Substanzen einen dosis- und gewichtungsabhängigen Signalantagonismus [32]. Paramagnetische Effekte aufgrund von Dipol-Dipol-Interaktionen weisen insbesondere solche Ionen mit ungepaarten Elektronen auf ( $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$ ). Die meisten von ihnen sind jedoch in freier Form für die klinische Anwendung wegen ihrer Toxizität und schlechten Wasserlöslichkeit unbrauchbar. Das der Gruppe, der auch als seltene Erden bezeichneten Lanthaniden zugeordnete Gadolinium-Ion (Gd) zeigt mit sieben ungepaarten Elektronen den stärksten paramagnetischen Effekt. Seine in freier Form toxischen Eigenschaften werden durch Komplexierung mit wasserlöslichen Liganden wie DTPA, DOTA oder EDTA unterdrückt. Die Chelate haben in vitro wie in vivo eine hohe Stabilitätskonstante, die einer Freisetzung toxischer Gd-Ionen im Plasma entgegenwirkt [33].

### **Superparamagnetische Kontrastmittel**

Aus ferromagnetischen Multidomänenpartikeln lassen sich kleinere superparamagnetische Eindomänenpartikel fraktionieren. Das Präfix „super“ bezieht sich auf die vielfache Wirkung der im Kristallgitter angeordneten paramagnetischen Ionen. Superparamagnetische Substanzen wie Eisenoxid zeigen eine hohe Magnetisierbarkeit bei nur geringen Feldstärken und richten sich im externen Magnetfeld in paralleler Richtung aus. Im feldfreien Raum kehren sie in den ungeordneten, frei beweglichen Zustand zurück. Die Gefahr einer residualen Restmagnetisierung und Partikelaggregation wie bei ferromagnetischen Permanentmagneten besteht hingegen nicht. Eindomänenpartikel auf Eisenoxidbasis werden zur besseren Verträglichkeit und Steuerung der Kinetik mit einer Kohlenhydrathülle aus Dextran oder Karboxydextran versehen und werden je nach Partikelgröße in SPIO (superparamagnetische Eisenoxide; > 50 nm) und USPIO (ultrakleine superparamagnetische Eisenoxide; < 50 nm) unterteilt [34]. USPIO werden aufgrund ihrer monokristallinen Struktur von einzelnen Autoren auch als Monokristalline Eisenoxidverbindungen, kurz MION (engl. monocrySTALLINE iron oxide nanocompounds) bezeichnet. Zur Gruppe der SPIO gehören die RES- und lymphknotenspezifischen Kontrastmittel AMI-25 (Endorem<sup>®</sup>) und SH U 555 A (Resovist<sup>®</sup>, Ferucarbotran) mit einer Partikelgröße von 80 nm respektive 65 nm. Subfraktionierte Partikel mit einem noch kleineren Durchmesser werden zu den USPIO gerechnet. In diese Gruppe gehören experimentelle Substanzen wie das aus AMI-25 fraktionierte AMI-227 (Sinerem<sup>®</sup>), das vom SH U 555 A abgeleitete SH U 555 C (Resovist-S) sowie das für diese Studie verwendete DDM43/34/102. Die Partikelgröße selbst beeinflusst sowohl die Plasmahalbwertszeit als auch die Relaxivität des Kontrastmittels. Eine Verkleinerung der Partikel führt zu einer kleineren Relaxivität und in der Folge zu einem besseren T1-Effekt. Die kleinere Partikeloberfläche der USPIO scheint zudem die Protein-vermittelte Opsonierung und damit die Phagozytose durch Zellen des RES zu erschweren [10]. Die dadurch verzögerte Eliminierung bzw. verlängerte intravasale Verweildauer der USPIO qualifiziert sie als Blood-pool-Kontrastmittel (engl. blood pool agents) für Ganzkörper-Angiographien oder auch für dynamische Messungen.

Wegen ihrer ausgeprägten T2-verkürzenden Eigenschaften verbunden mit der gewebespezifischen Aufnahme in RES-Zellen von Leber, Milz und Lymphknoten wurden superparamagnetische Kontrastmittel ursprünglich als negative Kontrastmittel in der hepatischen und lymphatischen MR-Diagnostik eingesetzt. Ihre T1-verkürzenden Eigenschaften werden durch den starken T2-Effekt egalisiert und kommen erst in niedrigen Konzentrationen [3] und besonders bei kurzen Echozeiten [4] zur Ausprägung. Da der starke T2-Effekt seine Dominanz auch mit abnehmendem Partikelradius an den T1-Effekt verliert, eignen sich USPIO auch in diesem Punkt mehr als SPIO für den Einsatz in der kontrastverstärkten MRA [9]. In neueren Ansätzen werden USPIO auch eingesetzt, um die mikrovaskulären Eigenschaften maligner Tumoren zu beurteilen. Zumindest bei Mamma-Karzinomen korreliert die transendotheliale Permeabilität für USPIO signifikant mit dem Malignitätsgrad der Tumoren [35].

### **Subklassen paramagnetischer und superparamagnetischer Kontrastmittel**

Unter Berücksichtigung ihrer Verteilungsräume kann zwischen intrazellulären, extrazellulären und intravasalen Kontrastmitteln unterschieden werden. Betreffend der Zielgewebe können Kontrastmittel zudem spezifisch oder unspezifisch anreichern. Eine Gewebespezifität von para- oder superparamagnetischen Substanzen kann durch Kopplung an spezielle Vektormoleküle mit hoher Affinität zum Zielgewebe erreicht werden. Diese Zielspezifität kann wiederum auf einer Antikörper-Antigen-Reaktion oder auf pharmakokinetischen Eigenheiten des Biomoleküls beruhen. Eine Transferrin-Kopplung verleiht den USPIO z. B. tumorspezifische Eigenschaften [36]. Insbesondere aus den Eliminierungswegen lassen sich weitere Subklassifizierungen wie die hepatobiliären oder RES- und lymphknotenspezifischen Kontrastmittel ableiten.

### **Extrazelluläre Kontrastmittel**

Mit einzelnen Ausnahmen wie Dysprosium-DPTA-BMA [37] wird die Mehrzahl der klinisch oder experimentell verwendeten extrazellulären Kontrastmittel durch Gadolinium-Chelate repräsentiert. Als erste Verbindung wurde 1988 Gd-DTPA (Magnevist<sup>®</sup>, Gadopentetat-Dimeglumin) vier Jahre nach seiner ersten klinischen Anwendung im Jahr 1984 [38] in Deutschland, den USA und Japan für die kranielle und spinale Bildgebung zugelassen. Das Molekül vereint in sich die paramagnetischen

Eigenschaften des Gadoliniums mit den pharmakokinetischen Eigenschaften der DTPA (Diäthylentriaminpentaessigsäure). Aufgrund seiner Molekülgröße und seiner Hydrophilie vermag es die Blut-Hirn-Schranke nicht zu passieren. Als extrazelluläres Kontrastmittel verteilt sich Gd-DTPA im intravasalen wie interstitiellen Kompartiment gleichermaßen. Demzufolge bietet es sich zur First-pass-Arteriographie, zur Detektion vaskularisierter Pathologien und zur Erkennung von Barrieredefekten, beispielsweise an der Blut-Hirn-Schranke an. In optimaler Dosis von 0,1 mmol/kg Körpergewicht werden dem Körper im Vergleich zu nichtionischen jodhaltigen Kontrastmitteln eine nur geringe Menge osmotisch wirksamer Teilchen (20 mosm versus 58 mosm bei Iohexal) zugeführt. Die Substanz wird mit einer Halbwertszeit von 90 Minuten unverändert renal eliminiert [33].

Andere extrazelluläre Gadolinium-Verbindungen wie Gd-DOTA (Dotarem<sup>®</sup>, Gadoterat-Meglumin) [39], Gd-DTPA-BMA (Omniscan<sup>®</sup>, Gadodiamid) [40], Gd-HP-DO3 A (ProHance<sup>®</sup>, Gadoteridol) [41], Gd-BOPTA (MultiHance<sup>®</sup>, Gadobenat) [42], Gd-DO3A-Butriol (Gadovist<sup>®</sup>, Gadobutrol) [43] und Gadoversetamid (OptiMARK<sup>®</sup>) [44] weisen vergleichbare pharmakologische Eigenschaften auf und werden gesammelt als gewebeunspezifische, nichtionische niedermolekulare Kontrastmittel bezeichnet. Ihr Nebenwirkungsspektrum umfasst Geschmacks- und Sensibilitätsstörungen, Flushsensationen, Urtikaria, Parästhesien und Kopfschmerzen. Der nephrotoxische Effekt ist in den gebräuchlichen Dosierungen zu vernachlässigen, so dass sie auch bei insuffizienter Nierenfunktion verabreicht werden können. Bevorzugt werden extrazelluläre Kontrastmittel in der Tumor- und Gefäßdiagnostik eingesetzt. Das Indikationsspektrum umfasst intrakranielle und intraspinale Entzündungen und Neoplasien, Tumoren der Oberbauchregion, der weiblichen Brust, des muskuloskelettalen Systems sowie tumoröse Veränderungen im kleinen Becken. Innerhalb der Gefäßdiagnostik stellen Stenosen, Dissektionen, Aneurysmen und Malformationen in Gefäßen der Kopf-Hals-Region und den Abgängen der thorakoabdominellen Aorta klinisch etablierte Indikationen dar.

Extrazelluläre KM wirken in ausreichender Dosierung röntgenpositiv und könnten bei entsprechender Zulassung in Ausnahmefällen auch als Röntgen-KM eingesetzt werden [45].

### Hepatobiliäre Kontrastmittel

Als hepatobiliäre KM bezeichnet man Substanzen wie Gd-EOB-DTPA (Eovist<sup>®</sup>, Gadoxelate), Mangan-(Mn-)DPDP (Teslascan<sup>®</sup>, Mangafodipir) und Gd-BOPTA (MultiHance<sup>®</sup>, Gadobenat), die nach intravenöser Applikation von Hepatozyten aufgenommen und primär biliär eliminiert werden. Sie reichern sich vorwiegend im gesunden Leberparenchym an, weshalb sie sich für die Detektion von malignen Lebertumoren eignen.

Gd-EOB-DTPA ist ein lipophiles Derivat der Gd-DTPA, welches nach spezifischer transsinusoidaler Aufnahme in die Hepatozyten gleichermaßen biliär und renal ausgeschieden wird [46, 47, 48]. Mn-DPDP soll über verschiedene Transportsysteme in Leberzellen aufgenommen und größtenteils biliär ausgeschieden werden. Wegen seiner partiellen pankreatischen Exkretion ist es vielversprechend für die Pankreasdiagnostik. Gd-BOPTA erlangt durch eine lipophile Seitenkette, eine wenn auch schwache hepatobiliäre Spezifität. Mit seinen myokardspezifischen Eigenschaften und der renalen Eliminationsrate von 96 - 98 % zählt es aber auch in die Gruppe der gewebespezifischen extrazellulären Kontrastmittel [2, 49].

Aufgrund ihrer besonderen Eliminationskinetik eignen sich die hepatobiliären Kontrastmittel zur Leberdiagnostik, wobei sowohl die Detektion als auch die Charakterisierung von fokalen Leberläsionen wie Metastasen, Adenomen, Fokalen Nodulären Hyperplasien und Hepatozellulären Karzinomen verbessert werden kann [42, 50].

### RES- und Lymphknotenspezifische Kontrastmittel

In die Gruppe der RES-spezifischen Kontrastmittel gehören sowohl SPIO als auch USPIO, die beide aufgrund ihrer partikulären Natur über Phagozytose in Zellen des Retikuloendothelialen Systems (RES, oder MMPS, Monozyten-Makrophagen-Phagozytose-System) von Leber, Milz, Knochenmark und Lymphknoten aufgenommen und angereichert werden [2]. Die lokale Anreicherung von superparamagnetischen Partikeln führt in Geweben mit hoher RES-Aktivität wie der Leber zu einer starken Verkürzung der T2-Relaxationszeit und zu einer Signalminderung. Neoplastisches Ge-

webe ohne RES-Aktivität demarkiert sich hingegen im negativ-kontrastierten, gesunden Lebergewebe [1]. Derzeit sind die SPIO AMI-25 (Endorem<sup>®</sup>) und SH U 555 A (Resovist<sup>®</sup>) als RES-spezifische Kontrastmittel für die Leberdiagnostik zugelassen. Lymphknotenspezifische Kontrastmittel wie das USPIO AMI-227 (Sinerem<sup>®</sup>) gelangen nach subkutaner, intralymphatischer oder intravenöser Applikation auf dem Lymph- oder Blutweg in die Lymphknoten, wo sie in analoger Weise zu einer Signalmindernug von gesundem oder hyperplastischem, nicht jedoch von metastatisch verändertem Gewebe führen [51, 52].

### Blood-pool-Kontrastmittel

Kontrastmittel, deren Verteilung sich hauptsächlich auf das vasale Kompartiment beschränkt, werden als intravaskuläre oder auch als Blood-Pool-Kontrastmittel bezeichnet. Ihre Plasmahalbwertszeiten und Verweildauern im Blut hängen vom Maß ihrer interstitiellen Diffusion und der glomerulären Filtration ab. Meist handelt es sich um Polymere oder Agglomerate von paramagnetischen Substanzen mit Makromolekülen wie Albumin [53], die insgesamt schlecht oder überhaupt nicht extravasieren. Als Vertreter dieser Gruppe befinden sich einige Gd-Polymere wie Gadomer-17 (Dendrimer<sup>®</sup>) und WIN 22181 (Nycomed Amersham PLC, Buckinghamshire, Großbritannien), organische Gd-Chelate wie MS-325 (AngioMARK<sup>®</sup>), zyklische Gd-Makromoleküle wie P792 (Vistarem<sup>®</sup>) sowie Polylysin-Gd-DTPA und Albumin-Gd-DTPA in präklinischen und ersten klinischen Studien [54, 55, 56, 57, 58].

Neben den Gadolinium-Verbindungen bilden die ebenfalls makromolekular gekoppelten ultrakleinen superparamagnetischen Eisenoxide (USPIO) die zweite Gruppe. USPIO weisen analog zu den SPIO T2/T2\*-verkürzende Eigenschaften auf. Doch daneben können sie in geringen Konzentrationen und bei kurzen Echozeiten auch als positive KM verwendet werden [3]. Die Echozeiten sollten kürzer als 20 Millisekunden bei SE- und 15 Millisekunden bei GE-Sequenzen gewählt werden [7].

Die USPIO sind an Stärkemoleküle, Zitrat oder Serumalbumin gebunden, was eine frühzeitige Extravasation verhindert. Ihre eher langsame Elimination erfolgt insbesondere über das retikuloendotheliale System (RES), so dass noch Wochen nach der Applikation Reste in lymphatischen Geweben nachweisbar sein können. Als

Vertreter dieser Gruppe befinden sich NC100150 (Clariscan<sup>®</sup>), AMI-227 (Sinerem<sup>®</sup>), SH U 555 C (Resovist-S<sup>®</sup>) zur Zeit in präklinischen Studien [59, 60, 61, 62].

### **2.1.5 Kontrastverstärkte MRA**

Schon lange vor Etablierung der kontrastverstärkten MRA durch Prince et al. fand das Prinzip von Bolusapplikation eines Kontrastmittels mit zeitversetzter Datenakquisition Anwendung in der CT-Angiographie. Die kontrastverstärkte MRA wurde jedoch erst Mitte der 1990er Jahre nach Entwicklung der notwendigen technischen Voraussetzungen wie leistungsfähiger Gradientensysteme und neuer Spulentechnologie entwickelt [63]. Erst diese Mittel ermöglichten eine beschleunigte Datenakquisition und nachfolgend eine artefaktfreiere Gefäßdarstellung durch den Einsatz kleinster Kontrastmitteldosierungen.

Die Verwendung paramagnetischer Kontrastmittel in der MRA verbessert die Gefäßdarstellung nachhaltig. Neben einer Erhöhung des Signal-Rausch-Verhältnisses werden Bewegungsartefakte durch die erheblich verkürzten Akquisitionszeiten verringert. Die KM-bedingte Homogenisierung der Flusssignale lässt Sättigungseffekte durch langsamen Fluss und Signalauslöschungen durch Turbulenzen wegfallen. Diese flussunabhängige kontrastverstärkte MRA ist entgegen der konventionellen MRA in der Lage auch parallel zur Schichtorientierung verlaufende Gefäßabschnitte akkurat darzustellen (siehe Abbildung 2-5).

Zum Erreichen eines idealen Signal-Rausch-Verhältnisses und Gefäß-Hintergrund-Kontrastes müssen Dosierung und Injektionsgeschwindigkeit des Kontrastmittels so gewählt werden, dass die zu erzielende Verkürzung der Blut-T1-Relaxationszeit deutlich unter jener des Hintergrundgewebes, im Falle von Fett unter 270 ms, liegt.

Eine weitere Verbesserung der Gefäßdarstellung kann bei konstanter KM-Dosis durch eine Verkürzung der Aufnahmezeit erzielt werden. Dabei kommt der Verkürzung der Echozeit auf ca. 2–3 ms eine Bedeutung bei der Limitierung von Suszeptibilitäts- und Flussartefakten zu. Besondere Bedeutung erlangt die Verkürzung der Akquisitionszeit außerdem bei der Gefäßdarstellung im thorakoabdominalen Bereich während einer sogenannten Atemanhaltephase (engl. breath-holding). Bei Patienten

mit normaler Lungenfunktion kann auf diese Weise das Pulmonalarteriensystem sowie die thorakoabdominale Aorta nahezu artefaktfrei examiniert werden [63, 64, 65].

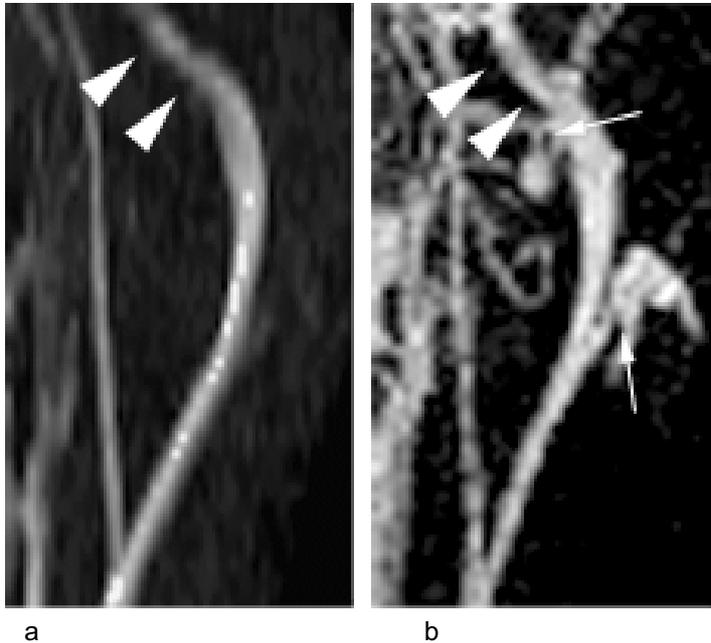


Abbildung 2-5 a-b

- a) MIP einer Time-of-flight-MRA eines teilweise in der Schichtung verlaufenden Venenabschnittes mit deutlicher Unschärfe und Treppenstufenphänomenen im Bereich der Gefäßschlinge (Pfeilspitzen);
- b) MIP einer kontrastverstärkten FISP-MRA desselben Gefäßabschnitts; bessere Randschärfe und mehr Detailtreue mit Darstellung auch kleinster Zuflüsse (Pfeile)

Über die Reduzierung der Phasen-kodierenden Einzelschritte führt jede Verkürzung der Datenakquisitionszeit jedoch auch unweigerlich zu einer Abnahme der räumlichen Auflösung, so dass letztlich immer ein Kompromiss zwischen erforderlicher räumlicher und akzeptabler zeitlicher Auflösung gefunden werden muss.

Mit den heute zur Verfügung stehenden Techniken können die Gefäßregionen von Thorax, Abdomen, Becken und Extremitäten jeweils komplett innerhalb von 20 Sekunden untersucht werden. Somit wäre rechnerisch auch eine Ganzkörper-MRA (engl. whole-body-MRA) mit Erfassung sämtlicher Gefäßabschnitte in nur kurzer Zeit möglich. Die Untersuchungszeiten verlängern sich allerdings, sobald Oberflächenspulen gewechselt und Kontrastmittelapplikationen wiederholt werden müssen. Alternativen dazu sind die automatische Tischverschiebung und der Einsatz von intravasalen Kontrastmitteln mit langer Präsenz im vaskulären Kompartiment.

### **Bolus-Timing**

Ein großes Problem der kontrastverstärkten MRA mit extrazellulären Kontrastmitteln ist die exakte Abstimmung zwischen KM-Injektion und Datenakquisition. Für einen optimalen Gefäßkontrast sollte der KM-Bolus in der First-pass-Phase erfasst werden, da nach einer Extravasation im Kapillarbett die Signalanhebung nicht mehr auf das afferente Gefäß beschränkt bleibt, sondern auch efferente Gefäße und das Umgebungsgewebe betrifft. Da die Bildschärfe in den peripheren, der Bildkontrast jedoch in den zentralen Anteilen des k-Raumes, der Rohdatenmatrix des MR-Bildes, definiert wird, sollte der First-pass mit der Akquisition der letzteren Anteile zeitlich kongruent sein. Der Modus der k-Raumabtastung sollte ebenfalls berücksichtigt werden, da die Erfassung der zentralen, kontrastdeterminierenden k-Linien je nach Sequenzmodus zu Beginn (zentrischer oder elliptischer Modus) oder in der Mitte (symmetrischer bzw. linearer Modus) der Datenakquisition erfolgen kann. Für ein optimales Timing bieten das Testbolus-Prinzip, die automatische oder halbautomatische Boluserkennung sowie die Mehrphasen-MRA Lösungen an. [66, 67]. Mit Hilfe des Testbolusverfahrens kann die Transitzeit des Kontrastmittels zum Zielgefäß bzw. der ROF (engl. region of interest) ermittelt werden. Nach Applikation einer kleinen KM-Menge und dem üblichen NaCl-Flush wird in einer zeitaufgelösten 2D-Einzel-schichtserie die Bolus-Ankunft dokumentiert. Die optimale Messverzögerung (engl. scan delay) nach der KM-Applikation kann schließlich mit Hilfe der Testboluszeit bestimmt werden. Im Falle einer zentrischen Akquisitionsstrategie entspricht die Messverzögerung der Testboluszeit, bei symmetrischer k-Raumabtastung kann sie berechnet werden [68]:

$$\text{Messverzögerung} = \text{Testboluszeit} + \text{Injektionszeit}/2 - \text{Messzeit}/2$$

Bei der automatischen oder halbautomatischen Boluserkennung wird analog dem Testbolusverfahren simultan zur KM-Applikation eine zeitaufgelöste 2D-Einzel-schichtsequenz gestartet und unmittelbar rekonstruiert. Die eigentliche 3D-CE-MRA mit zentrischer oder elliptischer k-Raumabtastung wird entweder automatisch (Smart Prep) nach Erreichen einer festgelegten Signalamplitude oder halbautomatisch (Fluoro Prep) durch den Untersucher ausgelöst. Beide Verfahren sind dem Testbolusprinzip im Punkte Genauigkeit und Zeitaufwand überlegen und sollten ihm

insbesondere bei der Darstellung von Gefäßen mit sehr kurzem arteriovenösen Transit vorgezogen werden [66, 69].

Die Mehrphasen-MRA, auch Multiphasensequenz genannt, basiert auf einer seriellen ultraschnellen 3D-Gradientenechosequenz, die ein Spektrum von MRA-Bildern aus unterschiedlichen KM-Phasen liefert. Durch entsprechende Subtraktion der Datensätze lassen sich selektive Angiogramme erstellen. Die Methode weist trotz reduzierter Matrix eine sehr gute Bildqualität auf und gestattet durch ihre Schnelligkeit die Akquisition in kurzer Atempause [66, 67].

### **Nachbearbeitung**

Nachbearbeitungs- oder Visualisierungsverfahren werden vordergründig eingesetzt, um aus der Vielzahl von Einzelbildern ein übersichtliches Angiogramm zu konstruieren. Sie können aber auch zur Qualitätsverbesserung der Bilder beitragen.

Weit verbreitet ist das Verfahren der maximalen Intensitätsprojektion, kurz MIP (engl. maximum intensity projection), bei dem alle Quellbilder zunächst zu einem 3D-Datensatz zusammengefasst werden. Vergleichbar mit einem Hologramm kann dieser Datenblock beliebig rotiert und durchleuchtet werden. Nach dem Prinzip der maximalen Intensität dominieren nichttransparente, signalreiche Bildpunkte über transparenten, signalarmen Bildpunkten und werden entlang paralleler Projektionsstrahlen zu einer Gesamtprojektion addiert. Auf diese Weise wird der ursprüngliche 3D-Datensatz auf eine 2D-Projektionsebene reduziert (siehe Abbildung 2-6). Sie enthält nunmehr die wesentliche Information in Form des signalreichen Gefäßes. Zwangsläufig gehen allerdings auch wichtige Informationen verloren, insbesondere dann, wenn es zu Überlagerungen zweier oder mehrerer signalreicher Gefäße kommt und signalreiche Bildpunkte übereinander projiziert werden. Deshalb sollten zur Bildanalyse immer auch die Quellbilder herangezogen werden [66, 67].

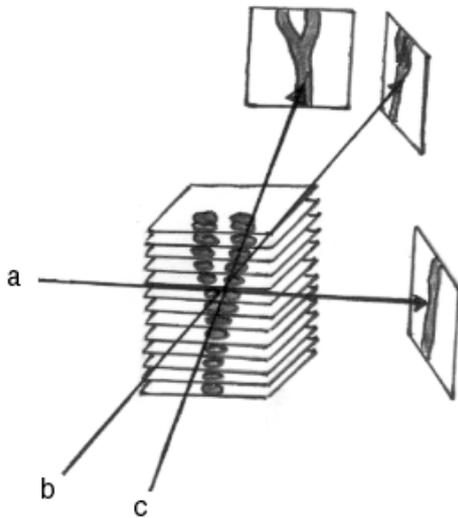


Abbildung 2-6 Prinzip der Maximalen Intensitätsprojektion (MIP): von mehreren auf einem Strahl hintereinanderliegenden Bildpunkten wird derjenige mit der größten Signalintensität zur Bildwiedergabe verwendet; je nach Projektionsebene resultiert allerdings immer ein mehr oder minder großer Informationsverlust.

Die unzureichende Darstellung der Gefäßtopographie in der reinen Projektionstechnik kann jedoch durch Oberflächenrekonstruktionen (engl. shaded surface display) und Schattenbildungen der Gefäße verbessert werden. Schwellenwert-abhängig wird das Hintergrundsignal entlang der Gefäßoberflächen eliminiert, um so dem Betrachter insbesondere an Überkreuzungsstellen den Eindruck von Gefäßplastizität und Tiefenschärfe zu vermitteln. Die Differenzierung von Gefäßgrenze und Hintergrund erfordert allerdings ein relativ hohes Signal-Rausch-Verhältnis, weshalb von diesem Nachbearbeitungsmodus vornehmlich kontrastverstärkte MRA-Techniken profitieren können.

Einen anderen Lösungsweg zur Eliminierung des Hintergrundsignals, nicht jedoch zur Beseitigung von Überlagerungen, bietet die Digitale Subtraktions-MRA (DS-MRA), bei welcher vor Akquirierung der eigentlichen KM-Sequenz eine Nativ-Sequenz geschaltet wird. In der Nachbearbeitung werden die beiden Sequenzen voneinander subtrahiert (siehe Abbildung 2-7). Die nachträgliche Ausschaltung der nativen Signale schützt in gleichem Zuge vor der Maskierung signalreicher Thromben durch das Kontrastmittel und sollte als hinreichende Standardprozedur i. R. der kontrastverstärkten Thrombendetektion dienen.

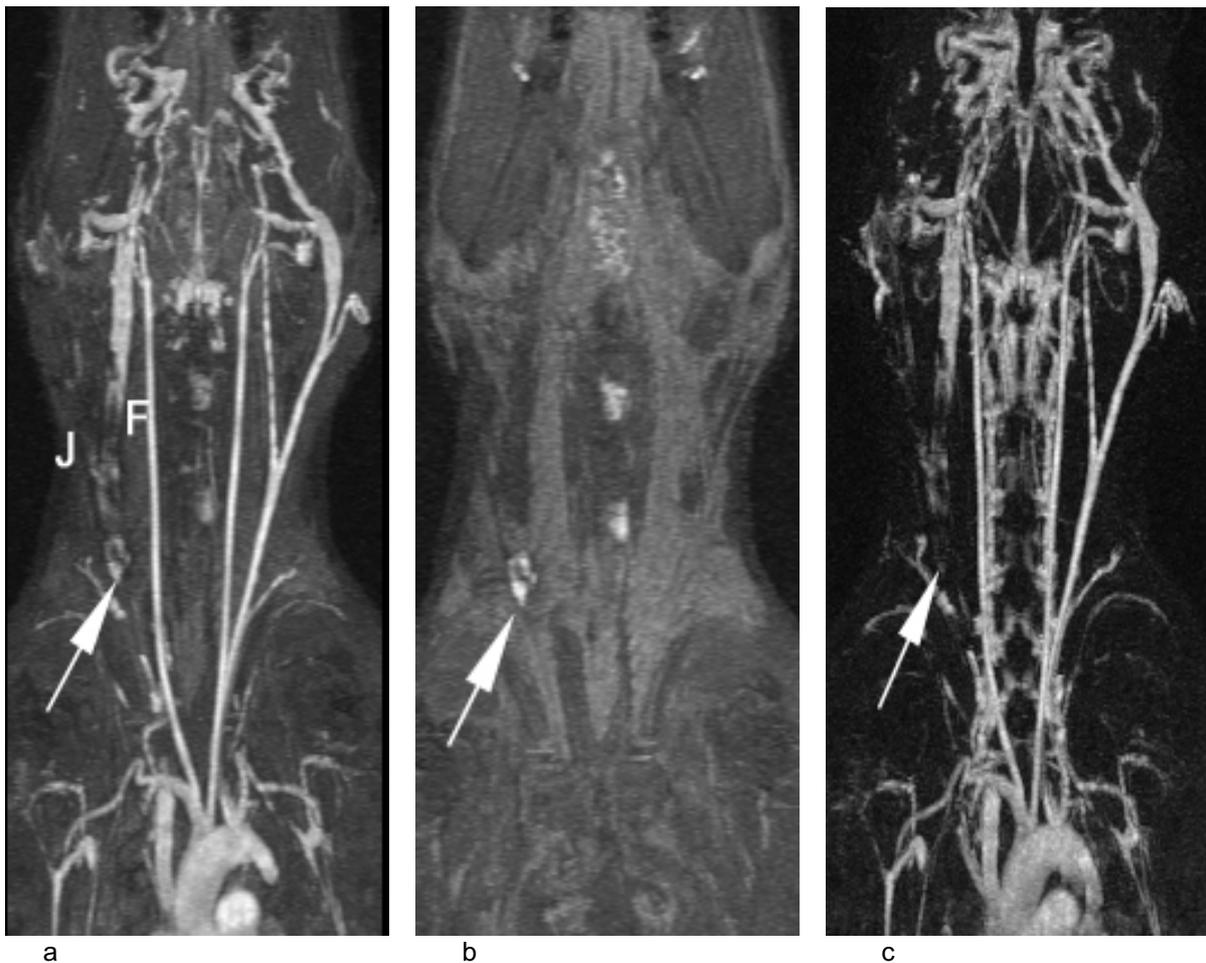


Abbildung 2-7 a-c

- a) kontrastverstärkte GE-FISP-Venographie eines Kaninchens mit einem zwei Tage alten, größtenteils signalarmen Thrombus; thrombosierte Vena jugularis (J) und Vena facialis (F) der rechten Seite; stark signalgebendes Embolisat (Pfeil);
- b) in der nativen GE-FISP ist das Embolisat (Pfeil) deutlich erkennbar;
- c) in der DS-MRA wurden Bild a und Bild b voneinander subtrahiert; deutliche Verbesserung des Gefäß-Kontrastes durch Wegfall des Hintergrundsignals; das Embolisat wurde ebenso visuell eliminiert (Pfeil).

### 2.1.6 MR-Pulmonalisangiographie (MRPA)

Erste Versuche einer konventionellen MRPA mit Black-blood- und Time-of-flight-Techniken scheiterten an den besonderen Gegebenheiten des pulmonalen Gefäßgebietes. Neben der komplex aufgezwigten Gefäßanatomie mit einer enormen Spannweite unterschiedlich schneller Blutflussgeschwindigkeiten wird die adäquate Darstellung des Lungengefäßsystems durch eine Vielzahl von Artefakten erschwert. Insbesondere Atembewegungs-, Herzpulsations- und an Luft-Gewebe-Grenzen auftretende Suszeptibilitätsartefakte stellten zunächst Hindernisse für eine adäquate

Darstellung im subsegmentalen Bereich dar. Erst mit Einführung der ultraschnellen, kontrastverstärkten dreidimensionalen MRA wurde die Basis für eine konkurrenzfähige MRPA geschaffen. Die paramagnetische Kontrastverstärkung beseitigt Flussartefakte und ermöglicht zudem schnellere Messzeiten. Zusammen mit den ultraschnellen Gradientensystemen sind Kontrastmittel wiederum Voraussetzung für Atemstillstandstechniken (engl. breath-holding) und somit für die Eliminierung von Bewegungsartefakten [70]. Bei extrem kurzen Echozeiten (unter 3 ms) werden schließlich auch Suszeptibilitätsartefakte ausgeschaltet. Für die Datenakquisition empfiehlt sich die Positionierung eines einzelnen koronaren oder zweier parasagittaler Slabs. Beide Varianten haben ihre Vor- und Nachteile. Die Akquisition eines einzelnen koronaren 3D-Volumens erfordert ein großes FOV von 40 – 48 cm. Die Akquisition von zwei Blöcken in sagittaler Schnitfführung erfordert zwar auch zwei separate KM-Bolus-Applikationen, führt im Gegenzug jedoch durch eine höhere Ortsauflösung zu einer besseren Bildqualität. Das Problem von Einfaltungsartefakten (engl. phase wrapping) bei kleinerem FOV kann einerseits durch die Verwendung von Oberflächenspulen, andererseits durch den Austausch der Frequenz- und Phasenrichtung umgangen werden, so dass die Phase in Richtung der geringsten Körperausdehnung der anteroposterioren Richtung liegt.

Als weiterer Vorteil sind für die zweigeteilte Datenakquisition kürzere Apnoephasen notwendig, was bei kardiopulmonal insuffizienten Patienten von Bedeutung ist.

In mehreren Untersuchungen konnte die kontrastverstärkte 3D-GE-MRPA mit hoher Sensitivität und Spezifität von 77 - 100 % und 95 - 100 % eine akute LAE nachweisen (siehe Tabelle 2.1) [71, 72, 73, 74, 75, 76, 77]. Besonders im segmentalen und zentralen Pulmonalarterienabschnitt erweist sich die MRPA den Konkurrenzverfahren PA und CTA sicherlich als ebenbürtig. Ein Schwachpunkt bleibt weiterhin die Auflösung und Treffsicherheit im subsegmentalen Bereich. Hier konnte in Subanalysen lediglich eine Sensitivität von 40 % erreicht werden [77]. Neben der reinen Detektion von Stenosen und Füllungsdefekten können mit der MRPA auch Aussagen über chronische Druckbelastungen im Sinne einer Pulmonal-arteriellen Hypertension (PAH) getroffen werden. Bilddiagnostische Kriterien für eine solche PAH sind zentral erweiterte und nach peripher spitz zulaufende Pulmonalarterien [75].

Autor	Publikation	MRA-Technik	Probanden- zahl	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
<b>konventionelle Techniken</b>					
<b>Grist 1993</b>	[78]	2D-TOF-MRPA	20	92 – 100	62
<b>Schiebler 1993</b>	[79]	2D-TOF-MRPA	18	akute LAE 85 chron. LAE 42	-
<b>Sostman 1996<sup>*)</sup></b>	[80]	2D-TOF-MRPA	25	71	97
<b>kontrastverstärkte Techniken</b>					
<b>Loubeyre 1994</b>	[81]	2D-CE-MRPA	23	70	100
<b>Isoda 1995</b>	[71]	3D-CE-MRPA	18	zentral – <sup>1)</sup> segmental 80	100 95
<b>Meaney 1997</b>	[72]	3D-CE-MRPA	30	87	97
<b>Bergin 1997<sup>*)</sup></b>	[82]	2D-CE-MRPA	55	zentral 36 segmental 72	zentral 65 segmental 59
<b>Gupta 1999</b>	[73]	3D-CE-MRPA	36	85	96
<b>Kreitner 2000</b>	[74]	3D-CE-MRPA	20	87	100
<b>Goyen 2001<sup>**)</sup></b>	[76]	3D-CE-MRPA	8	100	75
<b>Oudkerk 2002</b>	[77]	3D-CE-MRPA	118	zentral 100 segmental 84 subsegmental 40	98 (92 – 100)
<sup>*)</sup> CTA <sup>**)</sup> Szintigraphie/D-Dimer <sup>1)</sup> negativer prädiktiver Wert : 100 %					

Tabelle 2.1 Wertigkeit der MRPA im Vergleich mit Pulmonalisangiographie bzw. Alternativverfahren wie <sup>\*)</sup>CTA, <sup>\*\*)</sup>Szintigraphie, Bestimmung von D-Dimer

Die vorliegenden Daten aus mehreren Studien kündigen einen Wechsel in der Wertigkeit der apparativen Diagnostika an. Besonders bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen und anamnestisch schweren allergischen Reaktionen auf jodhaltige KM wird alternativ zur CTA zukünftig die 3D-kontrastverstärkte MRA die Modalität der Wahl sein.

### 2.1.7 MR-Venographie

Prinzipiell ist die kernspinangiographische Darstellung von Venen gegenüber Arterien durch ihre größere Gefäßweite und das langsamere wie auch homogenere Flussprofil leichter zu bewerkstelligen. Auch sind Venenpathologien in der Regel ausgeprägter und dadurch mit geringerer Auflösung leichter darstellbar. Im Gegensatz zu fokalen arteriellen Stenosen ist die exakte Graduierung einer ohnehin meist komplett obstruktiven Venenthrombose zudem ohne therapeutische Konsequenz. Die konventionelle TOF- und PC-MRA eignen sich zwar bedingt für die Darstellung des tiefen Venensystems, sie werden aber durch pathologisch langsamen Fluss,

gewundene Gefäßanatomie oder darzustellende kleine Kollateralgefäße in ihrer Anwendung limitiert. Zudem sind diese Techniken äußerst zeitaufwändig und für die langstreckigen Gefäßverläufe der Extremitäten unzuweckmäßig. Basierend auf den Prinzipien der kontrastverstärkten MR-Angiographie (MRA) wurden schließlich die direkte und indirekte MR-Venographie (MRV) entwickelt.

### **Indirekte MR-Venographie**

Bei der indirekten MRV erfolgt die Bildakquisition in der frühen Gleichgewichtsphase nach intravenöser Gabe eines extrazellulären Kontrastmittels. Weil einer Venenkontrastierung erst die KM-Passage des Lungenkreislaufes, der Arterien und des systemischen Kapillarbettes vorausgehen muss, treten nicht unerhebliche Verluste und Verdünnungseffekte auf, in deren Konsequenz relativ große KM-Dosierungen, typischerweise 0,3 mmol/kg benötigt werden. Um die Kontrastierung des extrazellulären Kompartiments so gering wie möglich zu halten, besteht zudem ein schmales zeitliches Fenster für die Datenakquisition, welches für die im Handel befindlichen extrazellulären Gd-Präparate ca. 11 Minuten beträgt [68]. Um selektive Venogramme zu erhalten, kann in der Nachbearbeitung eine einfache [83] oder gar doppelte Subtraktion [84] von Datensätzen aus der frühen arteriellen Phase von solchen aus der späten arteriell-venösen Gleichgewichtsphase erfolgen. Vorteil der indirekten gegenüber der direkten Technik ist die freie Auswahl einer geeigneten Zugangsvene und in diesem Sinne auch die Schonung der Gefäße der vermeintlich thrombosierten Extremität [68].

### **Direkte MR-Venographie**

Die direkte MRV basiert auf einer kontinuierlichen Infusion eines stark verdünnten paramagnetischen Kontrastmittels über den gesamten Zeitraum der Datenakquisition. Die Applikation erfolgt intravenös, unmittelbar distal zur darzustellenden Venenregion. Je nach Fragestellung kann eine proximal angelegte venöse Staubinde für adäquate Füllung und Distension der Venen sorgen. Um T<sub>2</sub>-verkürzende Effekte zu vermeiden, muss das 0,5 molare KM um den Faktor 10 - 20 verdünnt und mit einer Geschwindigkeit von 1 ml/s bis zu einem Gesamtvolumen von 120 ml pro Extremität infundiert werden. Die Datenakquisition sollte nach Applikation der ersten 30 - 60 ml KM-Lösung beginnen. Bevorzugt einzusetzen sind ultraschnelle 3D-GE-Sequenzen

mit möglichst kurzer TR und TE und einem Auslenkwinkel von etwa 40° [85]. Die Vorteile gegenüber der indirekten MR-Venographie werden insbesondere am peripheren Venensystem deutlich und liegen in dem geringeren KM-Bedarf und der überlagerungsfreien, hochauflösenden Venendarstellung.

Autor	Publikation	MRV-Technik	Probanden- zahl	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
<b>konventionelle Techniken</b>					
<b>Spritzer 1990</b>	[86]	2D-TOF-MRV	26	100	92,9
<b>Carpenter 1993</b>	[87]	2D-TOF-MRV	85	100	96
<b>Evans 1993</b>	[88]	2D-TOF-MRV	61	100	95
<b>Dupas, 1995</b>	[89]	2D-TOF-MRV	25	100	98,5
<b>Laissy 1996</b>	[90]	2D-TOF-MRV	21	100	100
<b>Catalano 1997</b>	[91]	2D-TOF-MRV	43	100	94
<b>kontrastverstärkte Techniken</b>					
<b>Fraser 2003</b>	[84]	VESPA-MRV	55	100	97 - 100
<b>Kroencke 2001<sup>*)</sup> <sup>**)</sup></b>	[92]	3D-CE-MRV	16	100	100
<b>Rodenwaldt 1999<sup>*</sup></b>	[93]	3D-CE-MRV	25	100	100
<sup>*)</sup> CTA <sup>**)</sup> Farbkodierte Duplex-Sonographie					

Tabelle 2.2 Wertigkeit von MRV-Techniken im Vergleich zur konventionellen Röntgenphlebographie bzw. Verfahren wie <sup>\*)</sup>CTA und <sup>\*\*)</sup>Farbkodierter Duplex-Sonographie

## **2.2 Venöse Thromboembolie**

Thrombosen kommen ubiquitär im Gefäßsystem sowohl in Arterien als auch in Venen vor, wobei sich die arterielle und venöse Thrombogenese im Detail nur gering voneinander unterscheiden. Ursächlich ist beiderseits eine gestörte Interaktion von Blut und Gefäß. Im Vergleich zu arteriellen Thrombosen, die vorrangig als Komplikation der Arteriosklerose auftreten, sind die Ursachen für venöse Thrombosen weitaus vielschichtiger. In Hinblick auf die in dieser Arbeit durchgeführten Experimente gibt der folgende Abschnitt einen Überblick zu Terminologie, Epidemiologie, Ätiologie, Pathologie, experimentellen Modellen, Diagnostik und Therapie speziell der venösen Thrombose. Auf Unterschiede und Gemeinsamkeiten zur arteriellen Thrombose wird an geeigneter Stelle hingewiesen.

### **2.2.1 Definition und Terminologie**

Der Thrombus ist ein an der inneren Venenwand oder an einer Venenklappe lokalisiertes Produkt eines intravitalen und intravaskulären Gerinnungsprozesses [94]. Eine ebenfalls intravitale, allerdings extravaskulär gelegene Blutansammlung wird Hämatom genannt. Demgegenüber stellt das Blutgerinnsel, engl. blood clot, ein extravitales Produkt der Blutverfestigung dar. Als solches kann es in vitro oder postmortal entstehen.

Die Thrombose der tiefen Bein- und Beckenvenen wird im deutschen Sprachgebrauch als Tiefe Venenthrombose (TVT) oder Phlebothrombose bezeichnet. Unter der Vorstellung, dass sie ätiopathogenetisch mit einer Venenwandentzündung einhergeht, wurde der Begriff Thrombophlebitis geprägt. Beide, Thrombose und Phlebitis, sind klinisch und pathologisch schwer voneinander zu trennen und können sich gegenseitig bedingen. Um Verwechslungen vorzubeugen, sollte beim Befall der tiefen, subfaszialen Venen von einer Thrombophlebitis profunda gesprochen werden. Sie ist durch eine hohe Emboliegefahr gekennzeichnet. Davon abzugrenzen ist die Thrombophlebitis superficialis, eine strangförmige Entzündung oberflächlicher, also epifaszialer Venen mit nur geringer Embolieneigung [95].

Löst sich ein Thrombus in toto von der Venenwand oder als Fragment vom Ursprungsthrombus ab, entsteht ein Embolus, der im Regelfall vor dem folgenden Ka-

pillarbett zum Gefäßverschluss führt. Abhängig vom Ursprungsort des Embolus resultiert entweder eine Pfortader- oder eine Lungenarterienembolie (LAE), engl. pulmonary embolism. Bei gegebener Kurzschlussverbindung zwischen rechtem und linkem Herzen, z. B. beim Vorhofseptumdefekt, ist in seltenen Fällen auch eine sogenannte paradoxe Embolie mit Verschluss von Gehirn-, Mesenterial- oder Extremitätenarterien möglich.

Der hohen Koinzidenz von LAE und TVT wurde insbesondere im englischen Sprachraum Rechnung getragen, wo beide Erkrankungen unter dem Begriff venöse Thromboembolie, engl. venous thromboembolism, zu einer Entität zusammengefasst werden [96].

### **2.2.2 Epidemiologie**

Die Häufigkeit der klinisch stummen TVT im unselektierten Obduktionsgut beträgt zwischen 4 - 14 % [97]. In der schwedischen Studie "The Study of Men born in 1913" wurden 855 Männer über einen Zeitraum von 30 Lebensjahren hinsichtlich venöser Thromboembolien beobachtet. Die Inzidenz (Zahl der jährlichen Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner) für thromboembolische Ereignisse betrug 387, aufgespaltet in 182 für die TVT, 107 für die LAE mit letalem und 98 mit nicht-letalem Ausgang [98]. Eine Studie der Mayo-Klinik, die im Zeitraum von 1966 bis 1990 2218 Männer und Frauen einschloss, ergab Inzidenzen von 48 für die TVT und 69 für die LAE [99].

Lungenarterienembolie und Tiefe Venenthrombose weisen eine hohe Koinzidenz auf und sind als Entitäten nur schwer voneinander zu trennen. Klinische Untersuchungen zeigen, dass einerseits bei 82 % der Patienten mit gesicherter Lungenarterienembolie auch eine, in der Hälfte der Fälle inapparente, tiefe Bein- und Beckenvenenthrombose vorliegt. Andererseits kommen bei 50 % der Patienten mit bekannter Beinvenenthrombose asymptotische Lungenembolien (engl. silent embolism) vor [101, 102, 103].

### **2.2.3 Lokalisation und Ausbreitung**

Prädilektionsstellen sind die Extremitäten- und Stammvenen des unteren Körperabschnitts. Die obere Körperregion ist wegen der besseren orthostatischen Druckverhältnisse seltener und eher im Zusammenhang mit malignen Erkrankungen oder

dem Einsatz von Venenverweilkathetern betroffen. Auch die größere Anzahl an Venenklappen, welche häufig Ausgangspunkte der Thrombosen sind, prädestinieren eher die abhängenden Körperpartien. Außerhalb der Extremitäten- und Stammvenen kommen Thrombosen auch, allerdings viel seltener in den Venen innerer Organe sowie in den venösen Blutleitern des Gehirns vor. Unabhängig von der Lokalisation verlaufen Thrombusformation und -organisation innerhalb des venösen Systems aber stets nach gleichen Mustern.

Betreffend der Ausbreitung unterscheidet man zwischen aufsteigenden und absteigenden sowie mono- und polytopen Verlaufsformen. Die häufigere aufsteigende Form beginnt meist in den Unterschenkelvenen, die absteigende Form hat ihren Ursprung häufig an einem iliakalen Venensporn [104, 105].

#### **2.2.4 Physiologische Blutstillung**

Als Blutstillung wird die Fähigkeit des Organismus bezeichnet, Gefäßläsionen umgehend und vollständig abzudichten, um Blutungen zu verhindern oder einzudämmen. Beteiligt an der Aktivierung und Durchführung, aber auch der Begrenzung dieses Reparaturvorganges, sind die Gefäßwand sowie zelluläre und plasmatische Blutbestandteile. In Anlehnung daran kann der Prozess in eine primäre Blutstillung (vaskuläre und zelluläre Blutstillung) und eine sekundäre Blutstillung (plasmatische Blutgerinnung) unterteilt werden. Unter primärer Blutstillung wird der Prozess der initialen Abdichtung einer Endothelläsion verstanden. Hierunter fallen die lokale Vasokonstriktion und die Ausbildung eines Thrombozytenthrombus [106]. Ziel der Blutgerinnung ist die Stabilisierung des Thrombozytenthrombus durch Fibrinfäden. Fibrin ist ein hochmolekulares, wasserunlösliches Protein und entsteht durch enzymatische Einwirkung aus Fibrinogen. Diese Reaktion ist die Endstrecke einer komplexen Aktivierungskaskade, an der mehrere Faktoren beteiligt sind. In zwei unabhängig voneinander ablaufenden Reaktionsketten, dem extrinsischen und intrinsischen Reaktionsweg, kommt es zu einer kaskadenförmigen Aktivierung der Enzyme untereinander. Der Initialauslöser für die intrinsische und extrinsische Kaskade ist jeweils der Kontakt mit Komponenten des vasalen bzw. extravasalen Bindegewebes. Der innerhalb von Sekunden ablaufende extrinsische Weg wird durch Gewebethromboplastin (Faktor III), der innerhalb von Minuten ablaufende intrinsische Weg durch Fremd-

oberflächen oder subendotheliales Kollagen aktiviert [107]. Beide Wege münden letztendlich in der Umwandlung von Prothrombin in Thrombin (Faktor IIa). Dieses Enzym löst einerseits die Thrombozytenaggregation aus und wandelt andererseits das quervernetzende Fibrinogen in Fibrin um [106].

### **2.2.5 Thrombogenese**

Die venöse Thrombogenese verläuft lokalisationsunabhängig in mehr oder minder gesetzmäßigen Phasen. Sie muss einerseits als physiologischer Reparaturvorgang, andererseits als pathologischer Prozess verstanden werden [94]. Die Thrombogenese im Rahmen der physiologischen Hämostase wird durch antithrombotische Faktoren und das endogene Fibrinolyse-System limitiert. Kommt es zur Verschiebung dieses fein abgestimmten Gleichgewichts zur prohämostatischen Seite hin, kann eine Thrombose entstehen.

#### **Virchow-Trias**

Entsprechend der Virchow-Trias, einer Entstehungshypothese von Rudolph Virchows Schülern [108], gelten ein verminderter Blutfluss, Schäden der Gefäßwand sowie Änderungen der Blutzusammensetzung als allgemein anerkannte Voraussetzungen für die Thrombusentstehung. Über die Wertigkeit der Einzelfaktoren im Prozess der Thrombogenese und über die Frage in welcher Kombination sie vorliegen müssen, besteht allerdings Uneinigkeit [109].

#### **Gefäßwandschäden**

Wesentlicher kausaler und lokalisierender Faktor in der Thrombogenese ist der Endotheldefekt. Ein intaktes Endothelium interagiert nicht mit Thrombozyten [107]. Ein wichtiger Mediator dieser antithrombotischen Eigenschaft ist das Prostazyklin [110]. Werden Endothelzellen jedoch durch mechanische, inflammatorische, toxische oder hypoxische Einflüsse [111] geschädigt, gehen ihre antithrombotischen Eigenschaften verloren. Mechanisch bedingte Schäden der Venenwand sind meist iatrogen im Rahmen operativer oder endovaskulärer Interventionen verursacht. Sie können aber auf dem Boden einer phlebo- bzw. arteriosklerotischen Vorschädigung auch durch physiologische Gefäßkompression und Gefäßdilatation oder flussbedingte Scherkräfte entstehen. Solche sklerotisch getriggerten Endothelläsionen sind

möglicherweise für die erhöhte Thromboseinzidenz im Alter verantwortlich [94]. Welchen Beitrag das Mikrotrauma und die reine endotheliale Dysfunktion am nichtsklerotischen Thromboseprozess haben, ist noch ungeklärt.

Ein Endotheldefekt wird heute als Voraussetzung und Ausgangspunkt für eine Thrombusbildung angesehen. Er ist jedoch weder wirksamer Einzelfaktor noch potenter Kofaktor. In mehreren tierexperimentellen Untersuchungen ließ sich allein durch kontrollierte direkte oder indirekte Endothelschädigung in Form von Kratz- oder Klemmtraumen keine Thrombusbildung induzieren [112, 113]. In Kombination mit Flussreduktionen zeigten solche Endotheldefekte als Resultat lediglich ein zelluläres Monolayer aus Thrombozyten [114, 115]. Erst gefäßpenetrierende Läsionen in Form von Schnitten und Nähten führten zur Thrombusbildung [112].

#### Verminderter Blutfluss

Blutstase galt lange Zeit als dominierender Faktor der Thrombogenese. Diese Einschätzung wurde besonders durch das kumulative Auftreten von Venenthrombosen bei immobilisierten, plegischen und herzinsuffizienten Patienten gestützt. Auch thrombotische Ereignisse im Zusammenhang mit Schwangerschaft und Wochenbett, langen Flugreisen (engl. economy-class-syndrome) oder venenkomprimierenden Tumoren unterstützen diese Ansicht. Stase als Einzelfaktor reicht jedoch nicht aus, um eine Thrombose zu induzieren. Bei vorsichtiger Präparation und Ligatur einer in situ belassenen Vene bleibt eine Thrombusbildung im isolierten Gefäßsegment über Tage aus [116]. Eine Thrombozyten- oder Thrombinaktivierung, allein ausgelöst durch Blutstase, findet demnach nicht statt. Bei nachträglicher Traumatisierung oder Thrombininjektion in das Segment kommt es schlussendlich zur Thrombusbildung [116]. Auch eine gleichzeitig, aber ortsfrem statthafte Thrombose bewirkt eine Thrombosierung des isolierten Venenabschnittes. Die Verminderung des Blutflusses ist demzufolge kein wirksamer Einzelfaktor, vielmehr ein potenzierender Kofaktor, der in Kombination mit Prokoagulabilität zudem lokalisationsgebend sein kann.

#### Änderungen der Blutzusammensetzung

Zu diesem Punkt werden neben prokoagulatorischen Konzentrations- und Aktivitätsänderungen der Hämostasefaktoren auch rheologische Einflüsse gezählt. Eine

Thrombophilie mag einerseits durch Mangel oder Insuffizienz von Gerinnungsinhibitoren, andererseits durch Aktivitätserhöhung von Gerinnungsaktivatoren entstehen. Eine derartige prokoagulatorische Verschiebung des Gleichgewichts kann wiederum angeboren oder erworben sein. Zu den häufigsten hereditären Ursachen werden die APC-Resistenz, die Hyperhomocysteinämie und der Mangel an Antithrombin III, Protein C oder Protein S gerechnet. Als klassische erworbene Thrombophilie gilt das Antiphospholipid-Syndrom. Im erweiterten Sinne zählen aber Leber- und Nierenerkrankungen mit konsekutivem Mangel oder Verlust an Gerinnungsinhibitoren ebenso wie traumatische und postoperative Zustände, insbesondere der Bein- und Becken- etage, in diese Gruppe [117].

### **Prädisponierende Faktoren**

Viele, jedoch nicht alle prädisponierenden Faktoren für Thrombosen, lassen sich mit Hilfe der Virchow-Trias erklären und einem der Einzelfaktoren zuordnen. Immobilisation begünstigt durch Adipositas, Lähmung oder Gipsverband kann ebenso wie eine vorbestehende TVT, eine Herzinsuffizienz oder ein Kreislaufschock zu Blutstase führen. Rheologische Veränderungen im Rahmen einer Exsikkose oder Polyzythämie bewirken über Zunahme von Scherkräften eine Gerinnungsaktivierung. Die prothrombotischen Eigenschaften von Östrogenen und Gestagenen verantworten die erhöhte Frauenlastigkeit, besonders im Rahmen von Schwangerschaft, hormoneller Kontrazeption oder postmenopausaler Hormonsubstitution. Paraneoplastische Thrombosen sind pathogenetisch komplex und abhängig vom Malignomtypus. Einige Pharmaka aus der Gruppe der Diuretika, Neuroleptika oder Chemotherapeutika begünstigen ebenfalls die Thrombogenese. Das Alter ist als Risikosummand der zunehmend auftretenden prädisponierenden Grunderkrankungen zu werten.

Auf arterieller Seite fördern artherogene Faktoren wie Hypercholesterinämie, Hypertonie, Hyperglykämie, Hyperhomozysteinämie, Adipositas und Rauchen die Entstehung atherosklerotischer Plaques, auf deren Ruptur sich die arterielle Thrombose nachfolgend aufbaut [118]. Obgleich es hinsichtlich der Risikofaktoren kaum zu Überschneidungen kommt, steht die Endstrecke beider, der venösen sowie der arteriellen Thrombusformation, schlussendlich unter dem Einfluss der Virchow-Trias.

### **Thrombusformation**

Unter Berücksichtigung von pathogenetischen und morphologischen Gesichtspunkten wird zwischen Plättchen-, Abscheidungs-, Gerinnungs- und hyalinem Thrombus unterschieden. Hyaline Thromben sind kapilläre Fibrinthromben, die bei intravasaler Gerinnung, z. B. im Rahmen einer Verbrauchskoagulopathie, bevorzugt in den Glomeruli der Nieren entstehen.

Der sogenannte weiße Plättchenthrombus entsteht nach initialer thrombozytärer Abdeckung eines Endotheldefektes und Fibrineinlagerung. Durch strömungsbedingte Apposition von weißen und roten Blutzellen und sich wiederholender Thrombozytenadhäsion, Thrombozytenaggregation und Fibrinbildung kommt es abwechselnd zur Bildung roter und weißer Schichten. Diese lamelläre Struktur kennzeichnet den sogenannten Abscheidungs- oder Korallenthrombus, der vom Aspekt her grau-rot und von elastischer Konsistenz ist. Dem gegenüber erscheint der sogenannte Gerinnungsthrombus eher rot und brüchig [119, 120]. Er entsteht im Zusammenspiel von Blutstase mit einer zeitgleichen, lokalen Prokoagulabilität. Diese muss nicht zwingend mit einem Endotheldefekt einhergehen, weshalb Stasethromben einen vergleichbar geringeren Kontakt zur Gefäßwand aufweisen und eher zu Embolien neigen.

Eine Kombination beider Formen entsteht, wenn ein Abscheidungsthrombus zum Gefäßverschluss und konsekutiv über die Stagnation der Blutsäule zur Ausbildung eines Gerinnungsthrombus führt. Dieser gemischte Thrombus besteht dann aus einem der Venenwand anhaftenden grauen Kopfteil und einem sich anschließenden, oftmals größeren und frei flottierenden roten Schwanzteil [119, 120].

Die Thrombusformation ist in der Regel kein Akutgeschehen, sondern ein über Tage progredienter Vorgang. Insbesondere gemischte Thromben enthalten Anteile unterschiedlicher Formations- und Organisationsstadien, was einerseits ihre histologische Altersbestimmung erschwert [104] und andererseits ein variables Verhalten gegenüber Bildgebung und Therapie erwarten lässt.

### **Thrombusorganisation**

In der frühen Thrombusphase kann der Organismus eine unmittelbare Rekanalisation des Gefäßlumens noch durch enzymatische Thrombolyse erreichen. Ist eine endogene Gleichgewichtsverschiebung zur fibrinolytischen Seite hin nicht möglich, wird das Ziel einer Rekanalisation über den Weg der Thrombusorganisation bestritten. Aus dem Blut und der thrombustragenden Venenwand wandern primitive mesenchymale Stammzellen in den Thrombus ein und differenzieren sich zu Makrophagen, Fibroblasten, Myozyten und Endothelzellen aus. Makrophagen erzielen durch Abbau von Erythrozyten und Hämoglobin eine Reduktion der Thrombusmasse. Endothelzellen trennen die prothrombotischen Thrombusränder vom Blut ab und begrenzen ein uferloses Thrombuswachstum. Der Endothelmantel stellt gleichzeitig die Auskleidung des neuen Gefäßlumens dar [104].

Bei kleinen, oberflächlichen Venen, bei denen die Rekanalisation oftmals ausbleibt, mündet die Organisation letztlich in der Gefäßobliteration, d. h. der Ausbildung eines fibrösen Narbenstranges [104, 121].

Wandadhärente, nicht okkludierende Thromben werden meist residuenfrei organisiert und sind zwischenzeitlich allenfalls in Form von Intimabuckeln erkennbar [104]. Im Gegensatz zur venösen Thrombusorganisation ist die Rekanalisation von thrombusokkludierten Arterien eine Seltenheit. Die Ursache hierfür wird in einer höheren fibrinolytischen Potenz des Venenendothels und in dem ausgeprägteren Retraktionsvermögen der eher lockeren, serumreichen venösen Thrombusmasse im Vergleich zum kompaktierten, serumärmeren Arterienthrombus vermutet [122]. In thrombosierten Venen kommt es regelmäßig zur Ausbildung von Lücken und Randsinus zwischen Gefäß- und Thrombuswand, die eine Rekanalisation begünstigen [122].

Thrombosen können in sich unterschiedliche Organisationsstadien vorweisen. Der stetige Auf- und Abbau einer Thrombose kann zum chronischen, schubförmigen Verlauf führen [105].

### **Altersbestimmung von Thromben**

Die Frage nach dem Thrombusalter hat insofern Relevanz, als dass Maximaltherapieformen wie die Thrombolyse oder die Thrombektomie im frischen Thrombusstadium bessere Erfolgsaussichten haben sollen. Die fortschreitende Thrombusendothelialisierung behindert theoretisch die Effizienz einer thrombolytischen Behandlung, und im Zuge der Ausbildung multipler Thrombus-Gefäßwandbrücken ist eine chirurgische Extraktion en bloc zunehmend unwahrscheinlich und mit einer hohen Rezidivrate behaftet.

Altersangaben von Thromben und Emboli sind jedoch nicht nur wegen ihres appositionellen Wachstums und in der Folge aufgrund ihrer strukturellen Inhomogenität problematisch [123]. Auch die in Abhängigkeit zum Gefäßdurchmesser und zu den vorherrschenden Druckverhältnissen variierende Geschwindigkeit der Thrombusorganisation trägt zum Zweifel an der Verwertbarkeit solcher Zeitangaben bei [121]. Ein fünf Tage alter Thrombus in einer kleinen superfizialen Hautvene ist im Organisationsablauf weiter fortgeschritten als ein entsprechend alter Thrombus in einer der großen Beckenvenen. So fanden sich unter aus großen Arterien und Venen operativ gewonnenen Thromben einige, die trotz eines klinisch und teilweise radiologisch dokumentierten Alters von etwa 2 Jahren keinerlei oder allenfalls geringe, meist auf Randbereiche konzentrierte Organisationszeichen vorwiesen [124]. Die Angabe des Thrombusalters korreliert demnach nur unbefriedigend mit Informationen über das jeweilige Organisationsstadium. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass die Lysierbarkeit von Thromben nur unzureichend mit ihrem Organisationsgrad korreliert [124].

Klinische Altersangaben orientieren sich am Manifestationszeitpunkt der Thrombose, der keinesfalls mit dem Entstehungszeitpunkt identisch sein muss [121]. Wann und ob eine Thrombose klinisch manifest wird, hängt von der Entstehungsgeschwindigkeit, dem Grad der Lumeneinengung und den vorhandenen Kompensationsmechanismen ab. Das Ausmaß einer Gefäßvorschädigung spielt dabei ebenso eine Rolle wie das Vorhandensein eines kompetenten Lymphabflusses und der Fähigkeit zur Ausbildung von Kollateralkreisläufen. Nicht selten werden Thrombosen auch erst durch Embolien auffällig [125]. Gegebenenfalls liegt der Manifestationszeitpunkt

dann bereits außerhalb des therapeutischen Zeitfensters, so dass ein undifferenzierter Einsatz von Thrombolytika bei Lungenarterienembolien kritisch betrachtet werden muss. Klinische Angaben sollten deshalb lediglich als grobe Anhaltspunkte dienen.

Die phlebographischen Veränderungen im Rahmen des Alterungsprozess von Thrombosen sind ebenfalls recht unspezifisch. Frische Thromben weisen oft eine nur hauchdünne Kontrastmittelsilhouette auf, die dem Thrombus einen verwaschen-kontrastierten Aspekt verleiht. Zudem hat ein frischer Thrombus meist nur eine Anheftungsstelle, welche am Initialpunkt seiner Entstehung liegt. Mit zunehmender Retraktion und Organisation des Thrombus wird die Kontrastmittelsilhouette kräftiger, die wandadhärenten Abschnitte nehmen an Zahl und Ausdehnung zu. Im Verlauf nimmt die Zahl an lokalen und regionalen Kollateralgefäßen zu, was konsekutiv zu einer Entlastung des Stromgebietes und einer Abnahme der flussbedingten indirekten Thrombosezeichen führt [126].

Größte Aussagekraft hinsichtlich des Thrombusalters haben pathologisch-histologische Merkmale. Die Genauigkeit der Altersbestimmung nimmt allerdings mit zunehmendem Thrombusalter ab. Für den klinisch vermeintlich relevanten Zeitraum der ersten vier Wochen ist eine Aussage auf 2 - 3 Tage genau möglich [123].

Als chronologischer Leitfaden dient der stets nach gleichem Muster ablaufende intrathrombotische und intimale Organisationsvorgang. Markante Zeitpunkte der Transformation sind die Lyse der korpuskulären Blutbestandteile und das Einsetzen der Intimareaktion mit einwachsenden Fibroblasten, Makrophagen und Endothelzellen. In der Folge kommt es zum Blutabbau mit Hämosiderinablagerung, zur kollagenen Durchwachsung, Endothelialisierung, Kapillarisation und schließlich Rekanalisation des Thrombus [104, 121, 122].

Als weitere chronologische Parameter können die Granulozytenzahl sowie das Auftreten und der Nekrobiosegrad von mononukleären Zellen herangezogen werden, wobei berücksichtigt werden muss, dass autolytische Vorgänge bei schlecht bzw. verspätet fixiertem Material insbesondere hier zu Ergebnisverfälschungen führen [123].

### **2.2.6 Thrombosemodelle**

Experimentelle Thrombosemodelle wurden in der Vergangenheit für die Grundlagenforschung und die präklinische Testung von neuen diagnostischen und therapeutischen Verfahren entwickelt. Prinzipiell kann die Thrombusinduktion im Körper (in vivo) oder im Reagenzglas (in vitro) stattfinden. Im strengen Sinne der Thrombose-Definition handelt es sich bei den Produkten der in vitro Modelle nicht um Thromben, sondern um Gerinnsel (engl. clots) [94]. Eine besondere Form des in vitro Modells ist das ex vivo Modell, bei dem die Hauptkomponenten Blut und Gefäß aus dem Körper isoliert werden.

#### **In-vivo-Modelle**

Auf arterieller Seite ist der Endothelschaden wichtigster initialer Trigger einer Thrombose. In Anlehnung daran herrschen Modelle zur Induzierung einer Intimaläsion vor, welche mechanisch, chemisch, elektrisch oder photochemisch erfolgen kann [108].

Ebenfalls den pathogenetischen Eigenheiten angepasst, überwiegen auf venöser Seite die Stase-Modelle immer in Kombination mit entweder der Applikation von prokoagulatorischen Substanzen oder der Induktion einer Venenwandläsion. In pharmakologischen Studien zur Evaluierung von Antikoagulantien und Thrombolytika findet besonders das an Gottlob [127] und Wessler [116] angelehnte Prinzip der Gefäßligatur in Kombination mit einer Injektion von Thrombin oder anderer prokoagulatorischer Substanzen Verwendung [128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136]. Daneben existieren diverse Abwandlungen mit Einbringen von Kunststoffimplantaten, Shunts, Platindrähten oder Baumwollfäden, die im Vergleich zum unphysiologischen abrupten Verschluss eine allmähliche Flussreduktion und Gefäßokklusion bewirken sollen [137, 138, 139, 140, 141, 142].

In der zweiten Variante wird nach Restriktion des Blutflusses ein standardisiertes Endotheltrauma gesetzt. Dies kann mechanisch [143, 144, 145], chemisch [146, 147], elektrisch [148, 149, 150, 151], laserinduziert [152, 153], kälteinduziert [154], durch Venodilatation [155] oder durch die Applikation sklerosierender Substanzen [156] erfolgen. Neuere endovaskuläre Techniken verwenden temporäre Ballonkatheter [157] oder permanente Okklusionsspiralen [158].

### **Vor- und Nachteile einzelner Modelle**

Einzelne Autoren kritisieren den oftmals unphysiologischen Charakter der gängigen In-vivo-Experimente. Insbesondere das weit verbreitete Stasemodell nach Wessler wird wegen seines konstruierten Aufbaus fernab heutiger Kenntnisse der Thrombogenese kritisiert [109]. Dem kann entgegen gehalten werden, dass mit Hilfe dieses Modelltyps die meisten klinisch etablierten Antikoagulantien und Fibrinolytika präklinisch evaluiert wurden.

Breddin fordert als Minimalbedingungen eines guten venösen Thrombosemodells einen definierten Gefäßwandschaden, ungehemmten Blutfluss und eine gut definierte Methode zur Dokumentation des Thrombuswachstums [109].

Für die Bedürfnisse der kernspintomographischen Thrombosedagnostik sind chirurgisch-invasive Methoden wegen der möglichen Überlagerung der eigentlichen Gefäßpathologie mit den operationsbedingten Veränderungen ungeeignet [11]. Katheterinterventionelle Modelle mit Staseinduktion durch Okklusionsspiralen oder definierter Endotheltraumatisierung durch Strom-, Laser- oder Kälteapplikation sind sehr aufwändig und hinsichtlich der Anschaffungs- und Durchführungskosten bei Reihenuntersuchungen sehr teuer.

### **2.2.7 Diagnostik**

#### **Anamnese und körperliche Untersuchung**

Klassische Symptome wie Spannungsschmerzen der Wade, Ödem, Erweiterung epifaszialer Venen (Prattsche Warnvenen) oder Wadenschmerz bei Dorsalextension des Fußes (Homans-Zeichen) werden bei weniger als einem Drittel der symptomatischen Fälle angetroffen. Die präapparative klinische Diagnostik ist dennoch wichtig und kann Entscheidungshilfen für die weitere Diagnostik geben und durch eine verhältnismäßig hohe Pretestwahrscheinlichkeit unnötige invasive Untersuchungen vermeiden [159].

Allerdings darf die Aussagekraft der teilweise in Scores zusammengefassten klinischen Daten und einfachen diagnostischen Tests nicht überbewertet werden. So werden je nach Scoresystem 14 – 28 % der Patienten mit gesicherter LAE präap-

parativ als „geringes Risiko“ falsch eingestuft [160]. Analog dazu fand sich bei 10 % der Patienten mit einer „geringen“ Score-Wahrscheinlichkeit später eine TVT in der apparativen Diagnostik [161].

### **Laboruntersuchungen**

Bei klinischem Verdacht auf ein thromboembolisches Geschehen kann die Bestimmung von Fibrinolyseprodukten, speziell der D-Dimere, hilfreich sein. Trotz der geringen Spezifität kann wegen des hohen negativen Vorhersagewertes von 98 % das Vorliegen einer proximalen Thrombose bei normalem D-Dimeren-Spiegel annähernd ausgeschlossen werden. Die Sensitivität erhöhter D-Dimere liegt bei 93 % für proximale, 70 % für distale Thrombosen, entsprechend einer kumulativen Sensitivität von 77 % [162].

Der hohe negative Vorhersagewert der D-Dimere trifft auch auf Lungenarterienembolien zu. Die Bestimmung der D-Dimere zeigt hier eine Sensitivität und Spezifität von 85 % respektive 68 % und einen negativen Vorhersagewert von 96 % [163].

### **Apparative Diagnostik**

Primäre nichtinvasive Standarddiagnostikverfahren der TVT sind die Sonographie und die Venenverschlussplethysmographie. Die Phlebographie als invasiver Goldstandard ergänzt beide, insbesondere bei unklaren Befunden. Der Einsatz von Spiral-CT und MRT ist in Einzelfällen zur Abklärung einer Aszension in die Vena cava gerechtfertigt.

In der Diagnostik der LAE dient die Ventilations-Perfusions-Szintigraphie als primäres nichtinvasives Standardverfahren. Die Pulmonalisangiographie (PA) büßt als Referenzverfahren zunehmend ihre klinische Bedeutung durch den vermehrten Einsatz der Spiral-CT-Angiographie ein.

Daneben existierende Verfahren wie Jod-125-Fibrinogen-uptake, Radionuklid-Venographie, Thrombozyten-Szintigraphie, Thermographie, Laser-Doppler-Flowmetrie und schlussendlich auch MRT respektive MRA spielen in der klinischen Anwendung keine vordergründige Rolle [164].

### Venenverschlussplethysmographie

Die Venenverschlussplethysmographie (VVP) mit einem negativen Vorhersagewert von 98 % wurde in der Vergangenheit ebenfalls als Sondierungsverfahren eingesetzt. Bei einem positiven Vorhersagewert von 76 % ergibt sich allerdings eine hohe Fehlerrate, mit der sich das mittlerweile veraltete Verfahren nicht als alleiniges Diagnostikum empfehlen kann [165]. In Kombination mit klinischen Scores lässt sich die Aussagekraft des Verfahrens jedoch steigern [166].

### Sonographie

Zu unterscheiden sind Doppler-, Grauwert- und Duplex-Sonographie. Die Duplex-Sonographie vereint die hämodynamischen Informationen der Doppler- mit den bildlichen der Grauwertsonographie. Eine zusätzliche Farbkodierung erleichtert die Gefäßzuordnung. Die Farbkodierte Duplexsonographie (FKDS) hat sich mit niedrigen Anwendungskosten, geringem Materialaufwand und fehlender Invasivität als Standardverfahren in der initialen Diagnostik etabliert. Sie weist als Screening-Verfahren auch bei asymptomatischer TVT eine hohe Sensitivität und Spezifität von 92 % respektive 96 % auf. Selbst Unterschenkelvenenthrombosen können mit der FKDS mit einer Sensitivität von 89 % und einer Spezifität von 92 % diagnostiziert werden [167]. Die früher oftmals propagierte infrapopliteale Lücke der Sonographie ist somit kaum mehr existent. Im Vergleich zur Phlebographie ist mit der Sonographie zudem eine sichere differentialdiagnostische Abgrenzung zu anderen Entitäten, etwa Hämatomen, Baker-Zysten, AV-Fisteln und Tumoren möglich. Die direkte Beurteilbarkeit von Venenwand, Venenklappen und Thrombus sind in Verbindung mit der beliebigen Wiederholbarkeit (bed-side monitoring) weitere Vorteile. Als diagnostische Thrombose-Kriterien gelten Kompressibilität, Venendurchmesser und Veränderungen der Blutströmung. Anhand von Thrombusmorphologie und Thrombusechogenität, Venenwanddicke und Kollateralen vermag ein geübter Untersucher sogar zwischen frischen, alten und abgelaufenen Thrombosen zu unterscheiden. Dem gegenüber stehen Einschränkungen bei ungünstigen Ultraschallbedingungen aufgrund von Adipositas oder starken Ödemen, eine nicht unerhebliche methodische Untersucherabhängigkeit sowie kasuistische untersuchungsbedingte Lungenembolien [164, 168]. Insbesondere die Diagnostik asymptomatischer Thrombosen in der Unterschenkel-

etage sowie die Beurteilung einer Thrombusaszendierung in die Becken- und Bauchetage bereitet sonographisch Schwierigkeiten [169].

## Phlebographie

### Geschichte

Mit der Entdeckung der Röntgenstrahlen im Jahre 1895 beginnt auch die beispiellos rasante Entwicklung der Angiographie. Bereits im Jahr darauf veröffentlichte die „Wiener klinische Wochenschrift“ das erste Angiogramm einer Leichenhand. Die erste Phlebographie am lebenden Menschen wurde im Jahre 1923 von den beiden jungen Ärzten Berberich und Hirsch an der Frankfurter Universität durchgeführt. Als Kontrastmittel dienten damals Strontiumbromid und jodiertes Oleum Papaveris (Lipiodol®). Durch die Verwendung wasserlöslicher Kontrastmittel konnte die Entwicklung weiter vorangetrieben werden, so dass Frimann-Dahl 1935 erstmalig der phlebographische Nachweis einer Tiefen Venenthrombose am Patienten gelang. Die Einführung von Strahlenschutzvorkehrungen, nichtionischen Kontrastmitteln und der digitalen Subtraktionstechnik waren weitere Voraussetzungen für die klinische Etablierung des Verfahrens [170].

### Röntgen-Kontrastmittel

In der Angiographie werden röntgenpositive (jodhaltige) und röntgennegative (CO<sub>2</sub>) Kontrastmittel eingesetzt. Bei den vornehmlich verwendeten jodhaltigen Kontrastmitteln stehen je nach Einsatzgebiet wasserlösliche und ölige Formulierungen zur Verfügung. Entsprechend ihrer chemischen Eigenschaften werden die jodhaltigen, wasserlöslichen Kontrastmittel außerdem in ionische und nichtionische Verbindungen unterteilt. Die meisten ionischen Präparate weisen eine relativ hohe Osmolalität von 1500 mOsmol/kg H<sub>2</sub>O auf und verhalten sich dem Organismus gegenüber stark hyperosmolal. Nichtionische Kontrastmittel sind ladungsneutral und interagieren weniger mit körpereigenen Proteinen und Membranen, weshalb sie seltener Kontrastmittelreaktionen und postphlebographische Thrombosen hervorrufen. Ihr Einsatz hat sich heute weltweit durchgesetzt, wenngleich ein geringes pharmakologisches Risiko aufgrund ihrer Nephrotoxizität und allergenen Potenz bestehen bleibt. Ein erhöhtes Risiko besteht für Patienten mit bekannter Allergie oder anaphylaktischer Reaktion in

der Anamnese, Autoimmunopathie, manifester oder latenter Hyperthyreose, euthyreoter Struma, kardiovaskulärer Insuffizienz, obstruktiver oder restriktiver Lungenerkrankung, diabetischer Nephropathie oder einer andersgearteten bestehenden Niereninsuffizienz [171].

In der dritten bis fünften Lebensdekade scheinen Kontrastmittelnebenwirkungen gehäuft aufzutreten. Fatale Kontrastmittelreaktionen ereignen sich überwiegend nach dem 50. Lebensjahr. Die Rate des kontrastmittelinduzierten akuten Nierenversagens (ANV) nach Angiographien bei hospitalisierten Patienten beträgt immerhin 4 - 5 %. Damit sind jodhaltige Kontrastmittel in etwa 12 % aller Fälle von ANV beteiligt. Im Falle einer latenten oder manifesten Hyperthyreose können jodhaltige Kontrastmittel zur Triggerung und ggf. zur Auslösung einer thyreotoxischen Krise führen. Bei Neugeborenen kann durch Plummerung eine temporäre Unterfunktion verursacht werden. Im Rahmen der Neuroangiographie sind Komplikationen von transienter kortikaler Blindheit und Krampfgeschehen wahrscheinlich als direkter neurotoxischer Kontrastmitteleffekt zu werten [172].

### Verfahren

Die Phlebographie wird zur Diagnostik von Thrombosen, Varizen und Gefäßanomalien eingesetzt. In der heutigen Routinediagnostik der TVT werden je nach Fragestellung die von Hach entwickelte ascendierende Pressphlebographie, die Varikographie nach May und Nissl und die retrograde Pressphlebographie nach Gullmo angewandt. Neben diesen verfahrenstechnischen Modifikationen werden Phlebographien analog dem klassischen Angiographieprinzip durchgeführt. Unter simultaner Injektion eines wasserlöslichen jodhaltigen Kontrastmittels in eine periphere Vene erfolgen Durchleuchtungs-, Einzelbild- oder Sequenzaufnahmen. Die Bilderfassung kann in analoger (konventionelle Angiographie) oder digitaler Form erfolgen (Digitale Subtraktionsangiographie - DSA). Zentrale Gefäßterritorien können mittels endovaskulärer Kathetertechnik sondiert und selektiv dargestellt werden. Die Pulmonalangiographie erfordert eine Sondierung des rechten Herzens, zur Darstellung der Hirnvenen ist sogar eine Karotidenangiographie notwendig [95, 170].

Die mit dem Verfahren verbundenen wichtigsten Nebenwirkungen und Komplikationen sind Schmerzen, lokale Hämatome, Paravasate und Hautnekrosen, Osteomyelitiden, Thrombophlebitiden, Nervenläsionen, Perforationen oder Dissektionen von Gefäßen, die Ausbildung von Thrombosen und arteriovenösen Fisteln sowie Lungenarterienembolien [173, 174].

### Thrombosezeichen

Im Rahmen der Phlebographischen Untersuchung unterscheidet man zwischen direkten und indirekten Thrombuszeichen. Zu den indirekten Zeichen zählen Füllungsdefekte, Nichtdarstellbarkeit von kompletten Venenabschnitten, Venenerweiterung, Auftreten von Kollateralvenen, überschneller Kontrastmittelabfluss über Kollateralen und schneller Fluss in nicht kontrastierten Gefäßen mit Einmündungsphänomenen, sogenannten Astloch-Zeichen (engl. knot-hole sign). Die genannten Phänomene sind allesamt nicht thrombusspezifisch und können auch bei raumfordernden Umgebungsprozessen wie Ödem, Hämatom, Muskelabriss oder Gelenkzysten entstehen. Als direktes Thrombuszeichen gilt einzig die Visualisierung des mit Kontrastmittel umflossenen Thrombus, vollständig in Form einer Silhouette mit „Eisenbahn-ähnlicher Konfiguration“ oder partiell als Kuppelzeichen [126, 164].

### Diagnostische Wertigkeit

Die konventionelle Phlebographie ist als diagnostisches Verfahren noch weit verbreitet, wenngleich sie eine Komplikationsrate von 2 - 5 % hat [175, 176, 177, 178]. Sie gilt weiterhin als Referenzverfahren, kann jedoch bei kritischer Betrachtung selbst lediglich eine Sensitivität von 86 % und eine Spezifität von 95 % vorweisen [95].

### Pulmonalisangiographie

Von der klassischen Phlebographie abgeleitet, stellt die Pulmonalisangiographie (PA) weiterhin den Goldstandardtest für Lungenarterienembolien (LAE) dar, obgleich ihr die weniger invasive und im klinischen Alltag bevorzugt eingesetzte Spiral-CT-Angiographie (CTA) zunehmend diese Stellung streitig macht. Nach Punktion der Vena femoralis und transatrialer Katheter-Sondierung erfolgt bei diesem Verfahren die Kontrastmittelapplikation direkt in den Truncus pulmonalis. Die einst hohe Rate

schwerwiegender Komplikationen, die insbesondere bei Patienten mit geringer kardiopulmonaler Reserve auftreten, wurde in der Vergangenheit durch die Verwendung nichtionischer niedrigosmolarer Kontrastmittel weiter reduziert [179] und liegt in einer retrospektiven Untersuchung bei nunmehr 0,3 % [180]. Fatale Ereignisse während der PA gehören heute eher zu seltenen Ausnahmen.

Trotz ihrer hohen Treffsicherheit stellt auch die PA kein diagnostisch perfektes Verfahren dar. Patienten mit normalem Pulmonalis-Angiogramm haben im ersten Folgejahr ein Risiko von 2,2 % für ein neuerliches thromboembolisches Ereignis [181].

#### Perfusions-Ventilations-Szintigraphie

Die Szintigraphie nimmt in der initialen Diagnostik der LAE weiterhin eine führende Stellung ein. Da der hohen Sensitivität von 98 % jedoch nur eine geringe Spezifität von 10 % gegenübersteht, muss sich bei unklaren Untersuchungsergebnissen stets ein weiteres diagnostisches Verfahren anschließen [182].

#### Spiral-CT-Angiographie

Die Spiral-CT-Angiographie (CTA) kann die Äste des Pulmonalgefäßbaumes akkurat bis zur Segmentebene darstellen. Zudem und als großer Vorteil gegenüber der PA kann das Verfahren mit hoher Sensitivität differentialdiagnostisch relevante oder eine LAE begleitende parenchymatöse und pleurale Pathologien identifizieren. Die Sensitivität und Spezifität der CTA hinsichtlich der Diagnose LAE liegt einer Metaanalyse zufolge bei 72 % und 95 % [183]. Die großen Spannweiten der Sensitivität und Spezifität von 53 – 100 % respektive 81 – 100 % führen die Untersucher auf eine unselektive Betrachtung der LAE-Lokalisationen zurück. Liegen Sensitivität und Spezifität des Verfahrens bei Embolien in zentralen, herznahen Gefäßabschnitten noch bei jeweils 94 %, sinken die Werte für Embolien in subsegmentalen Pulmonalisabschnitten auf 53 % respektive 81 % ab [183].

### **2.2.8 Therapie**

Ziel der Therapie der TVT ist ein Verhindern von Akut- und Residualschäden in Form von embolischen Komplikationen oder einem postthrombotischen Syndrom. Zur Eindämmung der Thromboseprogredienz sind Allgemeinmaßnahmen wie Kompressionstherapie, Bettruhe, Stuhlregulierung und die Antikoagulation mit niedermoleku-

laren Heparinen oder oralen Antikoagulantien indiziert. Antikoagulantien wirken durch Verschiebung des Hämostasegleichgewichtes einem appositionellen Thrombuswachstum entgegen, haben jedoch keine genuine fibrinolytischen Wirkung. Die Gefäßrekanalisierung wird vielmehr durch endogene Fibrinolyseaktivitäten und die Thrombusorganisation erreicht. Die Antikoagulationsdauer beträgt in der Regel 3 – 6 Monate, richtet sich aber individuell nach Ursache und Frequenz der Thrombosen sowie dem Vorliegen von prädisponierenden Faktoren.

Fundament der LAE-Therapie ist neben Basismaßnahmen wie Atmungs- und Kreislaufstabilisierung ebenfalls die adjuvante Antikoagulation. Bei schweren Verläufen kann zusätzlich eine Thrombolysetherapie mit Fibrinolytika wie Streptokinase, Urokinase oder rt-PA erwogen werden. Andere Therapieoptionen wie chirurgische Thrombektomie, interventionelle Thrombusfragmentierung oder Implantation eines Vena-cava-Schirmes bleiben speziellen Verläufen und Lokalisationen vorbehalten [184].