

### **3 PROBLEMSTELLUNG**

In einer ersten Machbarkeitsstudie konnten im Rattenmodell mit der experimentellen Substanz DDM43 (Institut für Diagnostikforschung, Berlin) Thromben detektiert werden [11]. Bedingt durch die Größe der Versuchstiere und die begrenzte Auflösung des verwendeten MR-Tomographen waren Detailaussagen hinsichtlich einer Thrombusstruktur oder des Okklusionsgrades in jener Studie jedoch nicht möglich. Da die Thromben durch operative Gefäßligatur induziert wurden, waren zudem Überlagerungen der eigentlichen Thrombuspathologie mit den postoperativen perivaskulären Veränderungen unvermeidlich.

#### **3.1 Entwicklung des Tiermodells zur Induktion von Venenthromben**

Die erste Aufgabenstellung dieser Arbeit war es, ein verbessertes Tiermodell zu entwickeln, welches die bekannten Defizite des operativen Modells eliminieren würde. Auf der Suche nach einem geeigneten Tiermodell für eine weiterführende Evaluierung der USPIO-Partikel wurden zudem folgende Forderungen aufgestellt. Zum einen sollte hinsichtlich der Detektion von Venenthromben die diagnostische Treffsicherheit sowohl der USPIO-unterstützten als auch der konventionellen MRV-Methoden miteinander verglichen werden können. Zum anderen sollten im Sinne einer direkten MRT-Thrombusdarstellung strukturelle und reifecharakteristische Aspekte im Thrombus aufgezeigt und mit Hilfe korrespondierender pathohistologischer Schichtanalysen verifiziert werden können. In diesem Sinne musste ein ausreichend großer, topographisch markanter Gefäßabschnitt ausgewählt werden, dessen MRT-Schichtung sowohl auf phlebographische Bilder als auch auf histologische Schnitte exakt übertragen werden konnte. Dieser Gefäßabschnitt sollte auch Gefäße verschiedener Kaliberstärke aufweisen, um potenzielle Unterschiede der Untersuchungstechniken bei der Gefäßdarstellung und Thrombendetektion aufzudecken. Die Versuchstiergröße sollte einer kernspintomographischen Detektion und Charakterisierung der Thrombusstruktur entgegenkommen und andererseits einer einfachen Handhabung nicht im Wege stehen. Die Methode der experimentellen Thrombeninduktion sollte kostengünstig, gemäß geltender ethisch-moralischer Richtlinien für das Versuchstier tolerierbar und betreffend ihrer Induktionsrate maximal effektiv sein. Die Invasivität

der Methode war zur Vermeidung von perivaskulären Traumatisierungen und konsekutiven Überlagerungen der Pathologien minimal zu halten (siehe Tabelle 3-1).

### **3.2 Planung der kernspinvenographischen Vergleichsstudie - USPIO-verstärkte MRV versus konventionelle MRV**

In zweiter Instanz sollte das Blood-pool-Kontrastmittel mit der Kennung DDM43/34/102, stellvertretend für die intravaskuläre KM-Gruppe vom Typ USPIO, für die Detektion der experimentell induzierten Thromben erprobt werden. Im direkten Vergleich zwischen kontrastverstärkten und konventionellen MRV-Techniken sollten potenzielle Unterschiede hinsichtlich ihrer diagnostischen Treffsicherheit und der Bildqualität dargestellt werden. Parallel zur kernspinangiographischen Studie sollte in einer kernspintomographischen Studie, welche nicht Gegenstand dieser Arbeit ist, ermittelt werden, ob mit Hilfe des experimentellen Blood-pool-Kontrastmittels DDM43/34/102 eine bessere Reifecharakterisierung der induzierten Venenthromben möglich ist. Als Referenzmethoden beider Studien sollten klinisch etablierte Verfahren mit höchster diagnostischer Treffsicherheit bei gleichzeitig vertretbarem Untersuchungsaufwand sowie Kostenfaktor dienen. Das Studiendesign sollte bei ausreichend hohen Fallzahlen prospektiv-randomisiert konzipiert werden. Die Ergebnisse sollten abschließend fachgerecht statistisch aufgearbeitet und überschaubar zusammengefasst werden. In Analogie zur Entwicklung des Tiermodells waren Bedingungen hinsichtlich einer einfachen Versuchsdurchführung, des schnellen Erlernens der Methodik, der Einhaltung ethisch-moralischer Richtlinien und des niedrig zu haltenden Kostenfaktors zu beachten (siehe Tabelle 3-1).

PROBLEMSTELLUNG	EXPERIMENTELLE ANFORDERUNGEN
1. Entwicklung des Tiermodells	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schaffung optimaler Voraussetzungen (vergleichbare Angiogramme, korrespondierende Tomogramme) zur Erfassung von Unterschieden zwischen den verschiedenen Untersuchungsmethoden besonders bezüglich ihres thrombenspezifischen Detektions- und Reifecharakterisierungsvermögen</li> <li>• einfache Handhabung (Versuchstiere, Durchführung)</li> <li>• minimale Invasivität, Vermeidung perivaskulärer Artefakte</li> <li>• hohe Zuverlässigkeit (hohe Induktions-/Überlebensrate)</li> <li>• schnelle Einarbeitung, kurze Pilotphase</li> <li>• Einhaltung ethisch-moralischer Richtlinien</li> <li>• niedriger Kostenfaktor</li> </ul>
2. Durchführung der MRV-Vergleichsstudie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich und ggf. Erfassung signifikanter Unterschiede der verschiedenen Untersuchungsmethoden in Bezug auf ihr thrombenspezifisches Detektionsvermögen</li> <li>• Verwendung klinisch etablierter Referenzmethoden (Phlebographie, Histopathologie)</li> <li>• prospektiv-randomisiertes Studiendesign</li> <li>• adäquate Fallzahlen</li> <li>• einfache Handhabung (Versuchstiere, Durchführung)</li> <li>• schnelle Einarbeitung, kurze Pilotphase</li> <li>• pragmatische statistische Auswertung</li> <li>• Einhaltung ethisch-moralischer Richtlinien</li> </ul>

Tabelle 3-1 Zusammenfassende Darstellung der Problemstellungen und der experimentellen Anforderungen