

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Direktor Herr Univ.-Prof. Dr. med. Arno Bücker
Fakultät 2 - Klinische Medizin, Fachrichtung 2.19
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

***Magnetresonanzangiographie zur Detektion von
pulmonalen arteriovenösen Malformationen
bei Morbus Osler-Rendu-Weber
(Hereditäre Hämorrhagische Teleangiektasie)***

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin

der MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2008

vorgelegt vom Promovenden

Alexander Maria Maßmann
geboren am 9. Mai 1977 in Saarbrücken

Dekan Herr Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

eingereicht April 2008

Datum der Promotion

Gutachter

Inhaltsverzeichnis

<i>Inhaltsverzeichnis</i>	3
<i>Abkürzungen</i>	5
<i>Abbildungen</i>	7
<i>Gleichungen</i>	7
<i>Tabellen</i>	8
I. Zusammenfassung	9
II. Zusammenfassung in Englisch	11
III. Einleitung	13
III.1 Curaçao-Kriterien	14
III.2 Subtypen der HHT	16
III.3 Klinische Manifestationen	18
III.3.1 Mukokutane Teleangiektasien	18
III.3.2 Pulmonale arteriovenöse Malformationen	19
III.3.3 PAVM und Schwangerschaft	22
III.3.4 Morphologie der PAVM	23
III.3.5 Zerebrale arteriovenöse Malformationen	24
III.3.6 Hepatische arteriovenöse Malformationen	25
III.3.7 Viszerale arteriovenöse Malformationen	27
III.4 Untersuchungsmethoden zum Screening auf PAVM	28
III.4.1 Pulsoxymetrie und 100%-Sauerstoffmethode	28
III.4.2 Transthorakale Echokardiographie	29
III.4.3 Radionuklid-Perfusions-Lungenzintigraphie	30
III.4.4 Röntgenuntersuchung des Thorax	30
III.4.5 Computertomographie	32
III.4.6 Digitale Subtraktionsangiographie	34
III.5 Interventionelle Therapie der PAVM	36
III.6 Magnetresonanztomographie und -angiographie	40
IV. Material und Methoden	50
IV.1 Patientenpopulation	50
IV.2 MRA Screening Untersuchung der LungengefäÙe	52
IV.3 MRT des Gehirns	59
IV.4 MRT des Oberbauches	60
IV.5 Technik der DSA der LungengefäÙe	61

<i>IV.6</i>	<i>Statistische Analyse</i>	<i>63</i>
<i>V.</i>	<i>Ergebnisse</i>	<i>64</i>
<i>V.1</i>	<i>Kontrastmittelverstärkte MRA der Lungengefäße</i>	<i>64</i>
<i>V.2</i>	<i>DSA der Lungengefäße</i>	<i>71</i>
<i>V.3</i>	<i>Komplexe PAVM</i>	<i>75</i>
<i>V.4</i>	<i>Zusätzliche Ergebnisse aus dem MRT-Screening</i>	<i>77</i>
<i>VI.</i>	<i>Diskussion</i>	<i>78</i>
<i>VII.</i>	<i>Literatur</i>	<i>87</i>
<i>VIII.</i>	<i>Aus der Arbeit hervorgegangene Veröffentlichungen</i>	<i>94</i>

Abkürzungen

2D	Zweidimensional
3D	Dreidimensional
Abb.	Abbildung
Abk.	Abkürzung
AVM	Arteriovenöse Malformation
CAVM	Zerebrale arteriovenöse Malformation
CE-MRA	Kontrastmittelverstärkte MRA (engl.: contrast-enhanced MRA)
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DWI	Diffusionsbildgebung (engl.: diffusion weighted imaging)
engl.	Englisch
F	French = Charrière, 1 F = 1 Ch = 1/3 mm
FLAIR	Inversionssequenz mit Flüssigkeitsunterdrückung (engl.: fluid attenuated inversion recovery)
FLASH 2D	Gradientenecho Sequenz mit defokussierter Transversalmagnetisierung (engl.: fast low angle single shot 2D)
FOV	Blickfeld (engl.: field of view)
Gd	Gadolinium
Gd-BOPTA	Gadolinium-Benzyl-Oxy-Propionin-Tetra-Azetat
GRE	Gradientenecho Sequenz
HASTE	Turbo Spin Echo Sequenz mit halber k-Raum Füllung (engl.: half-Fourier acquisition single shot turbo spin echo)
HAVM	Hepatische arteriovenöse Malformation
HHT	Hereditäre Hämorrhagische Teleangiektasie
i. v.	Intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KM	Kontrastmittel
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol

MR	Magnetresonanz
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
NSF	Nephrogene systemische Fibrose
PA	Pulmonalisangiographie
PAVM	Pulmonale Arteriovenöse Malformation
ppm	Verhältnis Anteil pro Million (engl.: parts per million)
s	Sekunde
SE	Spin-Echo Sequenz
T	Tesla
T1, T1w	T1-gewichtete Sequenz
T2, T2w	T2-gewichtete Sequenz
Tab.	Tabelle
TE	Echozeit
TOF	Flugzeit (engl.: time of flight)
TR	Repetitionszeit
TSE	Turbo-Spin-Echo Sequenz
TTE	Transthorakale Echokardiographie

Abbildungen

Abbildung 1: Makroskopische Darstellung typischer mukokutaner AVM

Abbildung 2: Entwicklung und Kapillarmikroskopie mukokutaner AVM

Abbildung 3: Kontrastmittelverstärkte MRA der Lunge.

Abbildung 4: Komplikationen aufgrund von PAVM.

Abbildung 5: Schema der Variationen von einfachen und komplexen PAVM.

Abbildung 6: Zerebrale AVM.

Abbildung 7: MRT der Leber mit typischen Veränderungen bei HHT.

Abbildung 8: Endoskopisches Bild einer viszeralen AVM der Darmmukosa.

Abbildung 9: PAVM in der Röntgenaufnahme des Thorax.

Abbildung 10: Kontrastmittelunterstütztes CT des Thorax mit multiplen PAVM.

Abbildung 11: DSA der Lungengefäße.

Abbildung 12: Materialien zur Spiral-Embolisation von PAVM.

Abbildung 13: Verschluss einer sehr großen PAVM mit einem Amplatzer-Okkluder.

Abbildung 14: Methoden zur Spiral-Embolisation von PAVM.

Abbildung 15: Strukturformeln von Kontrastmittel in der MRT.

Abbildung 16: Flussdiagramm zur Vorgehensweise zum HHT-Screening.

Abbildung 17: Testbolus-Verfahren.

Abbildung 18: Native und kontrastmittelverstärkte MRA der Lungengefäße.

Abbildung 19: MPR der kontrastmittelverstärkten MRA der Lungengefäße

Abbildung 20: MIP der kontrastmittelverstärkten MRA der Lungengefäße

Abbildung 21: Kontrastmittelverstärkte MRA Verlaufskontrolle

Abbildung 22: Streudiagramme und Pearson-Korrelation der MRA und DSA

Abbildung 23: Kontrastmittelverstärkte MRA und DSA einer komplexen PAVM

Gleichungen

Gleichung 1: Larmor-Gleichung.

Gleichung 2: Berechnung der Signalintensität bei Spin-Echo Sequenzen.

Tabellen

Tabelle 1: Verteilung der PAVM nach Patientenalter und Geschlecht in der initialen kontrastmittelverstärkten MRA.

Tabelle 2: Größenverteilung der PAVM in der initialen kontrastmittelverstärkten MRA.

Tabelle 3: Neu aufgetretene PAVM in der kontrastmittelverstärkten MRA bzw. DSA Verlaufskontrolle im Vergleich zur initialen kontrastmittelverstärkten MRA bzw. DSA.

Tabelle 4: Verteilung der PAVM nach Patientenalter und Geschlecht in der kontrastmittelverstärkten MRA während des gesamten Beobachtungszeitraumes.

Tabelle 5: Größenverteilung der PAVM in der kontrastmittelverstärkten MRA im gesamten Beobachtungszeitraum.

Tabelle 6: Vergleich der kontrastmittelverstärkten MRA und der Übersichts-/selektiven DSA zur Detektion von PAVM in der initialen Untersuchung.

Tabelle 7: Vergleich aller PAVM aus der kontrastmittelverstärkten MRA und Übersichts- bzw. selektiven DSA und Zusammenfassung erfolgreicher Embolisationen im gesamten Beobachtungszeitraum.

Tabelle 8: Komplexe PAVM in der kontrastmittelverstärkten MRA mit und ohne nachfolgende DSA.

I. Zusammenfassung

Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Klärung der Frage, ob bei Patienten mit Morbus Osler-Rendu-Weber (Hereditäre Hämorrhagische Teleangiektasie, HHT) eine magnetresonanztomographische kontrastmittelverstärkte Angiographie (MRA) der Lungengefäße eine geeignete Methode zum Screening und zur Verlaufskontrolle darstellt. Es wird ein Untersuchungsprotokoll zur Detektion und Charakterisierung von pulmonalen arteriovenösen Malformationen (PAVM) vorgestellt. Die Ergebnisse werden mit der konventionellen digitalen Subtraktionsangiographie der Lungengefäße (DSA) korreliert. Die DSA wird als so genannter „Goldstandard“ verwendet, da die hieraus resultierenden Befunde bisher als entscheidend für die Embolisierungstherapie sind. Für pulmonale arteriovenöse Malformationen, die in der DSA nicht zu erkennen sind, ergibt sich keine radiologische interventionelle Therapieindikation. Die untersuchte kontrastmittelverstärkte MRA sollte alle therapie relevanten PAVM darstellen können. Damit bestände die Aussicht auf den Wechsel von der strahlenbelastenden Computertomographie, der bisherigen Methode der Wahl, zur Magnetresonanztomographie der Lungengefäße.

Patientengut und Methoden

In der durchgeführten Studie wurden am Universitätsklinikum des Saarlandes, in Homburg/Saar in den Jahren von 2000 bis 2006 insgesamt 203 Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter (männlich 87, Durchschnittsalter $47,4 \pm 17,6$ Jahre, Spannweite 6 - 83 Jahre; weiblich 116, Durchschnittsalter $46,1 \pm 15$ Jahre, Spannweite 11 - 74 Jahre) mit gemäß den Curaçao-Kriterien klinisch gesicherter oder wahrscheinlicher HHT einer kontrastmittelverstärkten magnetresonanztomographischen Screeninguntersuchung der Lungengefäße unterzogen. Dazu erfolgte die Akquisition von T1-gewichteten dreidimensionalen Gradientenechosequenzen (GRE) nach intravenöser (i. v.) Injektion eines Kontrastmittelbolus von Gadolinium-BOPTA in einer Konzentration von 0,1 mmol/kg Körpergewicht in der pulmonalarteriellen und der pulmonalvenösen Phase. Das Vorliegen von PAVM wurde eingeteilt in „0“ (keine PAVM), „1“ (eindeutiger Nachweis einer PAVM) und „2“ (fraglich vorhandene PAVM) sowie hinsichtlich Geschlecht, Alter (<25, 25-65, >65 Jahre), Lokalisation, Gefäßversorgung (einfach, komplex) und

Größenausdehnung der PAVM (<5 mm, 5-10 mm, 11-15 mm, 16-20 mm, >20 mm). Patienten, die als „1“ oder „2“ eingestuft wurden und mindestens eine PAVM von mindestens 5 mm Durchmesser aufwiesen, wurden einer DSA in Interventionsbereitschaft für eine Embolisierungstherapie zugeführt. Die nachverarbeiteten Rohdaten dienten im Vorfeld als Planungsgrundlage und erleichterten während der DSA die Navigation. Die gewonnenen Daten aus der kontrastmittelverstärkten MRA und der DSA wurden mit dem gepaarten t-Test statistisch ausgewertet.

Ergebnisse

Von den 203 untersuchten Patienten wurden bei 56 (27,6%) eindeutig („1“) eine oder mehrere PAVM in der ersten Screeninguntersuchung in der kontrastmittelverstärkten MRA erkannt. Bei 1 (0,5%) Patienten war nicht eindeutig („2“) zu entscheiden, ob eine PAVM vorliegt. Insgesamt wurden in der kontrastmittelverstärkten MRA in der ersten Screeninguntersuchung 124 PAVM und im Rahmen der Verlaufskontrolle 32 neu aufgetretene PAVM unter diesen 57 Patienten identifiziert (49 PAVM bei 27 Männern, 75 PAVM bei 30 Frauen davon 46 PAVM bei 25 Frauen jünger als 50 Jahren). 2 beziehungsweise 3 PAVM konnten bei 21 Patienten und mehr als 4 PAVM konnten bei 10 Patienten identifiziert werden. Die meisten PAVM waren klein (<5 mm: n=32; 5-10 mm: n=45). 40 von 57 Patienten mit 119 PAVM in der kontrastmittelverstärkten MRA wurden einer Übersichts- oder selektiven DSA unterzogen. Im Vergleich zur kontrastmittelverstärkten MRA wurden in der DSA mit 92 von 119 (77,3%) PAVM signifikant ($p < 0,001$) weniger PAVM festgestellt. Die dreidimensionale Darstellung mittels Maximum-Intensitäts-Projektion und Oberflächenprojektion aus den Daten der kontrastmittelverstärkten MRA leistete wertvolle Hilfe – insbesondere bei komplexen PAVM – zur Navigation im Rahmen der Intervention entlang der Pulmonalarterien zu den PAVM und der Planung der Embolisierung von 82 PAVM.

Schlussfolgerung

Mit der kontrastmittelverstärkten MRA der Lungengefäße steht für Patienten die vom Morbus Osler-Rendu-Weber betroffen sind eine geeignete Screeninguntersuchung zur Verfügung. Sie erlaubt die genaue Detektion und Charakterisierung von PAVM, die einer Embolisierungstherapie unterzogen werden sollten.

II. Zusammenfassung in Englisch

Purpose

To evaluate contrast-enhanced MR Angiography (CE-MRA) as a screening procedure for detection of pulmonary AV-malformations (PAVM) in patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HTT).

Patients and Materials

203 consecutive patients (87 men, mean age 47.4±17.6 years; 116 women, 46.1±15 years) with diagnosed or possible HHT underwent screening pulmonary CE-MRA with gadobenate dimeglumine (0.1 mmol/kg bodyweight) for the presence of PAVMs. PAVM presence was scored as 0 (=none present), 1 (=definitely present) or 2 (=uncertain) and was evaluated by patient gender, age and PAVM size (<5mm, 5-10mm, 11-15mm, 16-20mm, >20mm). Patients scored as 1 or 2 with at least one PAVM of ≥5mm were referred to conventional pulmonary angiography (PA) for possible embolization. PAVM detection on CE-MRA and PA was statistically examined using a paired t-test.

Results

PAVM presence was considered definite in 56/203 (27.6%) patients and uncertain in 1 patient on CE-MRA. Of 156 PAVMs detected overall on CE-MRA, 124 (49 in 27 men; 75 in 30 women including 46 in 25 women of <50 years) were detected on first screening CE-MRA and 32 on follow-up CE-MRA. Definite PAVMs on screening CE-MRA were solitary in 25 patients, multiple in 31 patients and predominantly small (<5 mm: n=32; 5-10 mm, n=45). Significantly ($p<0.0001$) fewer PAVMs were detected on global/selective PA (76/96 [79.2%] evaluable PAVMs in 40 patients before first PA; 92/119 [77.3%] PAVMs overall). Three dimensional CE-MRA MIP and Shaded Surface reconstructions permitted improved PAVM visualization and embolization planning particularly of complex PAVMs.

Conclusion

CE-MRA is a suitable screening procedure for patients with HHT, permitting accurate detection and staging of PAVMs, appropriate differentiation of lesions requiring embolization and accurate orientation, visualization and planning of embolization therapy.

Schlüsselwörter

Hereditäre Hämorrhagische Teleangiektasie, HHT

Morbus Osler-Rendu-Weber

Pulmonale arteriovenöse Malformation, PAVM

Magnetresonanztomographie, MRA

III. Einleitung

Übersicht

Die Hereditäre Hämorrhagische Teleangiektasie (HHT) synonym mit dem Morbus Osler-Rendu-Weber präsentiert sich typischerweise mit rezidivierender Epistaxis und charakteristischen mukokutanen Teleangiektasien insbesondere im Bereich der Lippen, der Mundschleimhaut und an den Fingern (Abb. 1).



Abbildung 1:
Die typischen mukokutanen arteriovenösen Malformationen einer HHT imponieren makroskopisch als rote punktförmige Teleangiektasien insbesondere an Lippen, Zunge (a) und den Fingerbeeren (b).

Von erheblicher klinischer Bedeutung ist die mögliche Ausbildung von äußerlich nicht erkennbaren pulmonalen AVM (PAVM) und daneben von AVM des zerebralen (CAVM) bzw. hepatischen Gefäßsystems (HAVM). Insbesondere die pulmonalen AVM führen ohne frühzeitige Erkennung und anschließende Behandlung zu einer erheblichen Morbidität und Mortalität und stehen daher im Mittelpunkt der hier vorliegenden Arbeit.

Historie

Ende des 19. Jahrhundert berichtete Henry Jules Louis Marie Rendu (1844-1902) 1896 erstmalig über die Koinzidenz von Epistaxis und mukokutanen

Teleangiektasien (RENDU, 1896). 1901 beschrieb Sir William Bart Osler (1849-1919) „eine familiäre Form rezidivierender Epistaxis mit multiplen Teleangiektasien der Haut und Schleimhäute“ (OSLER, 1901). Frederick Parkes Weber (1863-1962) erkannte 1907 weitere Organmanifestationen der HHT (WEBER, 1907). 1909 führte Hanes den Ausdruck „Hereditäre Hämorrhagische Teleangiektasie“ ein (HANES, 1909). Im klinischen Sprachgebrauch wurde bisher der Begriff „Morbus Osler-Rendu-Weber“ – oder abgekürzt „Morbus Osler“ verwendet, wobei sich international zunehmend der Name „Hereditäre Hämorrhagische Teleangiektasie“ etabliert.

Epidemiologie

In epidemiologischen Studien zeigt sich eine regional sehr variable Prävalenz (KJELDSEN, 1999). Im nördlichen Großbritannien wird von einem Verhältnis der Betroffenen pro Einwohner von 1:39000 (PORTEOUS, 1992), im Departement Ain im Osten von Frankreich ein Verhältnis von 1:2351 (BIDEAU, 1989) berichtet. Die höchste Rate an Patienten mit HHT ist mit 1:1331 auf den Niederländischen Antillen/Karibik anzutreffen (WESTERMANN, 2003).

III.1 Curaçao-Kriterien

Die klinische Diagnose des Morbus Osler-Rendu-Weber basiert auf den etablierten Curaçao-Kriterien (SHOVLIN, 2000). Der Name wurde in Anlehnung an die Insel in der Karibik eingeführt, auf der 1997 die Empfehlungen im Rahmen eines wissenschaftlichen Treffens der Gesellschaft für HHT ausgesprochen wurden. Dabei werden die verschiedenen typischen klinischen Befunde und die Familienanamnese berücksichtigt.

Curaçao-Kriterien

- ▶ Epistaxis
 - spontan und/oder rezidivierend

- ▶ Mukokutane Teleangiektasien an charakteristischer Lokalisation
 - Nasen- und Mundschleimhaut,
 - Lippen und
 - Finger

- ▶ Viszerale Manifestation
 - Pulmonale AVM
 - Hepatische AVM
 - Gastrointestinale AVM
 - Zerebrale und spinale AVM

- ▶ Familiäres Auftreten bei Verwandten 1. und niedrigeren Grades

Anhand der oben genannten Kriterien wird eine Graduierung der Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen einer HHT erstellt:

Werden drei der genannten Merkmale erfüllt, gilt die Diagnose als gesichert „*definitive HHT*“. Liegen nur zwei Eigenschaften vor, so ist eine HHT „*wahrscheinlich*“. Bei lediglich einer einzigen Übereinstimmung wird das Vorliegen einer HHT als „*unwahrscheinlich*“ eingestuft.

Genetik

Der autosomal-dominant vererbte Morbus Osler-Rendu-Weber gehört zum Formenkreis der Phakomatosen. Es resultieren arteriovenöse dünnwandige aneurysmatische Malformationen, die zu einer direkten Verbindung von arterieller und venöser Gefäßstrombahn in allen Organsystemen führen können. Dies äußert sich in der Mehrzahl der Fälle mit Epistaxis, mukokutanen Teleangiektasien, PAVM, seltener CAVM und viszeralen AVM. Generell, ohne Differenzierung der einzelnen Subtypen, liegt bei allen von HHT betroffenen Patienten in ca. 30-40% eine pulmonale Beteiligung, ein Befall der Leber bei ca. 30% und des Gehirnes bei ca. 10% vor (KJELDSEN, 2005; PLAUCHU, 1989). Bedingt durch eine variable Expression der Merkmale und verschiedene Typen der HHT kommt es während der Lebenszeit zu einem sehr heterogenen Phänotyp. Sogar unter den betroffenen

Verwandten innerhalb einer Familie ist häufig eine völlig unterschiedliche Merkmalsausprägung zu beobachten (PLAUCHU, 1989; MCDONALD, 2000; LESCA, 2007). Entsprechend dem Mendelschen Erbgang besteht ein Vererbungsrisiko der HHT von 50%. Eine Erhöhung der Abortrate ist bisher nicht bekannt. Homozygotie ist mit dem Leben nicht vereinbar. Die klinischen Erscheinungsformen und Symptome sind im Allgemeinen beim Neugeborenen und Kleinstkind noch nicht ausgebildet (SHOVLIN, 1995). Erst mit steigendem Alter kommt es zu Ausbildung bzw. Verstärkung charakteristischer Stigmata: Mit 16 Jahren weisen über 70%, mit 40 Jahren über 90% der betroffenen Patienten die typische Epistaxis und mukokutane AVM auf. Bei fehlenden Symptomen können Mitglieder einer betroffenen Familie bereits frühzeitig im Kindes- oder Jugendalter mittels einer Molekularanalyse auf das Vorliegen eines der bekannten Typen des Morbus Osler-Rendu-Weber getestet werden. (BEGBIE, 2003)

III.2 Subtypen der HHT

Am häufigsten wird die Unterform der HHT *Typ 1* (ca. 30% - 40%) beobachtet, die mit der Mutation des Endoglin Gen auf Chromosom 9q33-34 einhergeht (SHOVLIN, 1994). Molekulargenetisch konnte gezeigt werden, dass transgene Mäuse mit einem heterozygoten Endoglin Gendefekt Eigenschaften der HHT aufweisen (BOURDEAU, 1999). Der Typ 1 weist eine stärker ausgeprägte Epistaxis auf, eine bevorzugte Beteiligung der Lunge mit PAVM in ca. 43-54% und seltener der Leber (SHOVLIN, 1994). Durch die PAVM kommt es bei Typ 1 häufiger zu zerebralen Abszessen (7,5%) oder zum Apoplex. Eine pulmonale Hypertonie kann in seltenen Fällen auftreten (TREMBATH, 2001; ABDALLA, 2004). Die HHT *Typ 2* wird durch eine Mutation der Aktivin-Rezeptor-ähnlichen-Kinase „activin receptor-like kinase 1“ (ALK1) auf Chromosom 12q11-14 verursacht (BERG, 1997). Hier kommt es zu einem verstärkten Auftreten von HAVM und gastrointestinalen AVM. PAVM treten nur in 3 - 14% der Fälle auf. Die Epistaxis tritt im Vergleich zum Typ 1 später auf (LESCA, 2007). Hinsichtlich gastrointestinaler Blutungen und deren Frequenz und Stärke gibt es verschiedene Daten. Während manche Autoren ein vermehrtes Vorkommen bei Typ 1 (KJELDSEN, 2005) beschrieben, wird dies von anderen Autoren bei Typ 2 angegeben (LESCA, 2007). 1996 wurde eine weitere Form der

HHT *Typ 3* entdeckt, die weder mit Chromosom 9 noch Chromosom 12 in Verbindung steht und fraglich auf Chromosom 5 lokalisiert ist (COLE, 2005). Es wird ebenfalls ein *Typ 4* auf Chromosom 7p14 diskutiert, der vornehmlich durch Teleangiectasien der Haut und Schleimhäute charakterisiert ist (BAYRAK-TOYDEMIR, 2006). Vermutlich existieren noch weitere Subtypen auf anderen Genloci, die bisher noch nicht analysiert wurden (LESCA, 2007).

Die durch Endoglin und ALK-1 induzierten Proteine befinden sich auf Endothelzellen. Die Funktion beruht auf der Interaktion mit einer Gruppe von Wachstumsfaktoren. Diese gehören zur Rezeptorfamilie der „transforming growth factor β “ (TGF- β). ALK-1 induzierte Proteine gehören zur TGF- β Typ 1 Rezeptorfamilie und Endoglin induzierte Proteine fungieren als rezeptorassoziierte Komponente in der TGF- β Signalkaskade (ABDALLA, 2006; MCALLISTER, 1994). Durch die Beeinflussung der nachgeschalteten zytoplasmatischen Signaltransduktionskette wird die Expression von Zielgenen durch direkte Bindung an die DNS moduliert (HELDIN, 1997). Die meisten Genprodukte bei HHT Mutationen sind jedoch instabil. Endothelzellen, die unmittelbar an der Entwicklung von arteriovenösen Malformationen beteiligt sind, exprimieren nur die Hälfte der physiologischen Proteinmenge. Die unzureichende Produktion führt schließlich zu Veränderungen des Zellwachstums und der Zelldifferenzierung. (CYMERMAN, 2000; ABDALLA, 2006). Die Vielzahl der Möglichkeiten der Störungen innerhalb der Signalkaskade lässt keine Aussage über den Verlauf der HHT zu. Sämtliche Eigenschaften der HHT können unter den verschiedenen Subtypen beobachtet werden. Die unterschiedlich ausgeprägten Phänotypen innerhalb einer Familie beim Mensch und im Tiermodell lassen zudem auf eine multifaktorielle Einflussnahme schließen. (BEGBIE, 2003)

III.3 Klinische Manifestationen

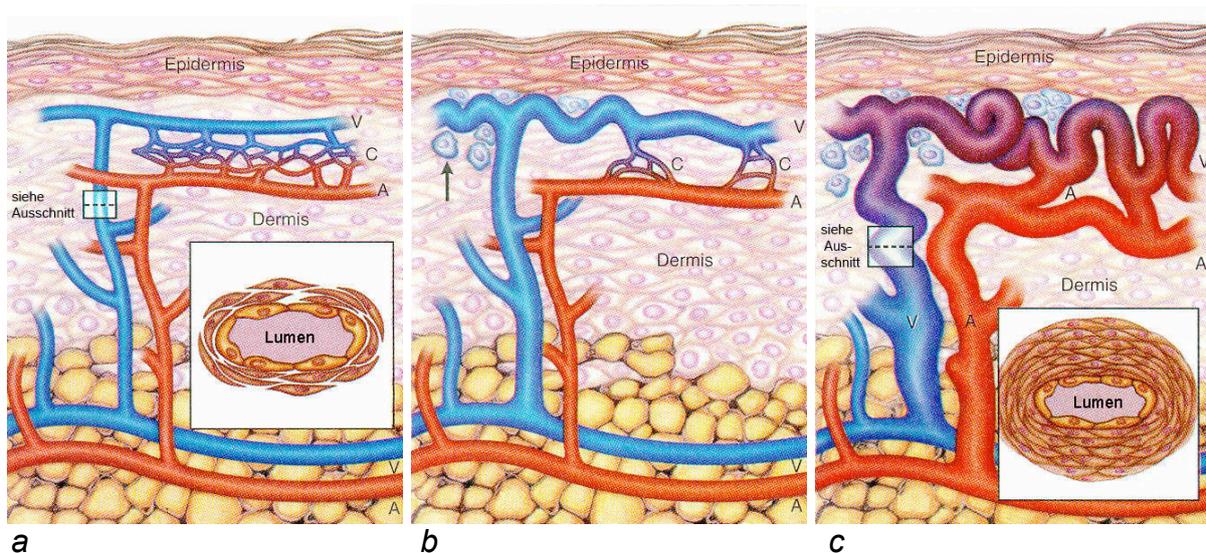
III.3.1 Mukokutane Teleangiektasien

Die spontan rezidivierende Epistaxis aus den Teleangiektasien der Nasenschleimhäute ist die häufigste Erstmanifestation und ist bei fast allen Betroffenen (ca. 90%) zu beobachten. Es kann vereinzelt oder auch mehrfach im Verlaufe des Tages zu Nasenbluten kommen. Die meisten Patienten benötigen keine Therapie. Schleimhautpflegende Nasensalben dienen als Schutz vor Austrocknung. Bei akut einsetzender, sehr heftiger Epistaxis kann die Anlage einer Nasentamponade nötig werden. Durch chronischen Blutverlust ist ggf. eine Eisensubstitution durchzuführen. Therapeutisch hat sich die lokale Behandlung mit Nd:YAG-Laser-Ablationsverfahren (Neodym dotierten Yttrium-Aluminium-Granat Kristall) und der Argon-Plasma-Koagulation bewährt. In schweren Fällen kann eine Dermatoplastik durchgeführt werden. Der früher angewandte septale Verschluss als ultima ratio ist heutzutage nur noch sehr selten notwendig. Eine Kauterisation sollte aufgrund der Gefahr der Septumperforation und des entstehenden Gewebeschadens mit nachfolgender Gefäßneubildung vermieden werden. (LENNOX, 1997; WERNER, 1997)

Teleangiektasien der Haut und der Mundschleimhaut treten bei ca. 75% der betroffenen Patienten auf. Neben den makroskopisch erkennbaren roten punktförmigen Teleangiektasien (Abb. 1) sind die AVM mit der Kapillarmikroskopie (Abb. 2) nachweisbar. Ab der dritten Lebensdekade häufen sich diese Hautveränderungen und sind bevorzugt im Gesicht an Lippen, Zunge und Fingerbeeren vorzufinden. Bei diesen kutanen AVM steht eher das kosmetische Problem im Vordergrund; zu Blutungen kommt es allenfalls sehr selten.

Abbildung 2:

Entwicklung einer AVM des Kapillarnetz (a-c). Physiologisches Gefäßsystem der Haut (a). Es kommt zur Reduktion der Dichte des Kapillarnetzes und Dilatation der postkapillären Venolen (b). Kutane AVM (c) mit deutlicher Dilatation von Arteriolen (A) bzw. Venolen (V) und Aufhebung des Kapillarnetzes (C) durch die Entwicklung direkter arteriovenöser Shunts (Abbildungen modifiziert nach: GUTTMACHER, 1995). Die Kapillarmikroskopie (d, e) zeigt korrespondierend die physiologische Darstellung der Kapillaren (d) und die Ausbildung von AVM der Mundschleimhaut (e).



III.3.2 Pulmonale arteriovenöse Malformationen

Insbesondere die pulmonalen arteriovenösen Malformationen stehen aufgrund der resultierenden Morbidität und Mortalität im Vordergrund. Es ist von höchstem Interesse alle interventionsbedürftigen PAVM bei symptomatischen als auch asymptomatischen Patienten zu identifizieren. Die Mortalitätsrate beträgt ca. 14 - 22%, in schweren Fällen bis ca. 40%, innerhalb der ersten 15 Jahre nach erstmalig aufgetretener Symptomatik (MOUSSOUTTAS, 2000; SHOVLIN, 1999; HEWES, 1985; FERENGE, 1994). Das Risiko für einen Apoplex liegt bei ca. 1,5% pro Jahr. Bei ca. 16% der Patienten tritt ein Apoplex auf, bei ca. 8% ein Hirnabszess. Diese Rate verdoppelt sich bei multiplen PAVM (WHITE, 1992). Ein relevantes Risiko

besteht ab einem Durchmesser des zuführenden Gefäßes von mehr als 3 mm, des Aneurysmasackes einer PAVM von mehr als 5 mm oder einer Reduktion der Sauerstoffsättigung unter 93%.

Die PAVM sind vermutlich schon bei Geburt vorhanden, doch meist werden sie erst im Erwachsenenalter erkannt. Bei symptomatischen Patienten erfolgt eine gezielte Untersuchung der Lungengefäße. Bei potentiell von einer HHT betroffenen asymptomatischen Patienten ist ein Screening der Lungengefäße auf PAVM nötig (HAITJEMA, 1995). Diese lassen sich dann frühzeitig erkennen und Komplikationen mit der sicheren und zuverlässigen Embolisationstherapie sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter verhindern (FAUGHNAN, 2004). Andernfalls werden die PAVM durch oben genannte Folgen erkannt (WHITE, 1996).

Morphologisch handelt es sich bei den AVM der Lungengefäße um einzelne oder multipel verstreute kleine erweiterte oder mehrere Zentimeter große sackartige aneurysmatische Gebilde (Abb. 3). Diese stellen eine direkte Kurzschlussverbindung zwischen Pulmonalarterien und Pulmonalvenen her. Diese sackförmigen arteriovenösen Shunts führen zu einem Verlust des kapillären Lungengefäßbettes. Es entsteht ein anatomischer Rechts-Links-Shunt zwischen pulmonalem und systemischem Kreislauf.

Funktionell ergeben sich folgende klinisch bedeutsame Auswirkungen:

- ▶ Der Verlust der Filterfunktion des Kapillarnetzes der Lunge kann zu paradoxen Embolien führen. Es kommt zum Apoplex (Abb. 4a) in bis zu 30% der Fälle und zur zerebralen (Abb. 4b, c) sowie viszeralen Abszessbildung (Abb. 4d) in bis zu 10% der Fälle. Obwohl die Wirksamkeit bisher nicht eindeutig belegt ist, wird bei zahnmedizinischen und chirurgischen Eingriffen, die mit potentieller Bakteriämie einhergehen können, eine Antibiotikaprophylaxe empfohlen (BYAHATTI, 1997).
- ▶ Der Rechts-Links-Shunt führt über die Reduktion der Oxygenierung zu einer Hypoxämie mit Ausbildung einer Dyspnoe (50%), körperlicher Leistungsminderung, Zyanose (30%), und Polyglobulie.

- ▶ Die dünnwandigen PAVM verursachen Hämoptysen (10%) durch Einblutungen in das Bronchialsystem oder selten einen Hämatothorax durch Einblutung in die Pleurahöhle.
- ▶ Thoraxschmerzen, je nach Größenausdehnung der PAVM ein Pulsationsgefühl der Thoraxwand und Zephalgien werden als weitere Symptome beschrieben.

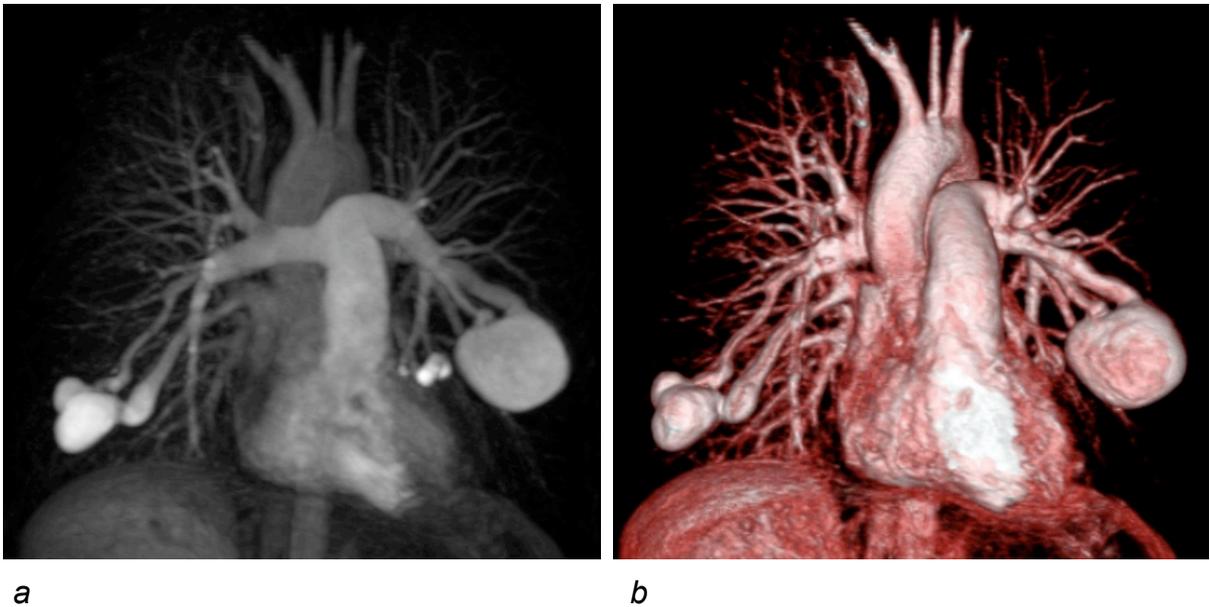


Abbildung 3:
 Kontrastmittelverstärkte MRA der Lunge nach Gd-BOPTA i. v. als Maximum-Intensitäts-Projektion (MIP) (a) und Oberflächenrekonstruktion (VRT) dargestellt (b). Darstellung von 3 großen PAVM. Die linke große PAVM verfügt über 3 pulmonalarterielle Gefäßzuflüsse.

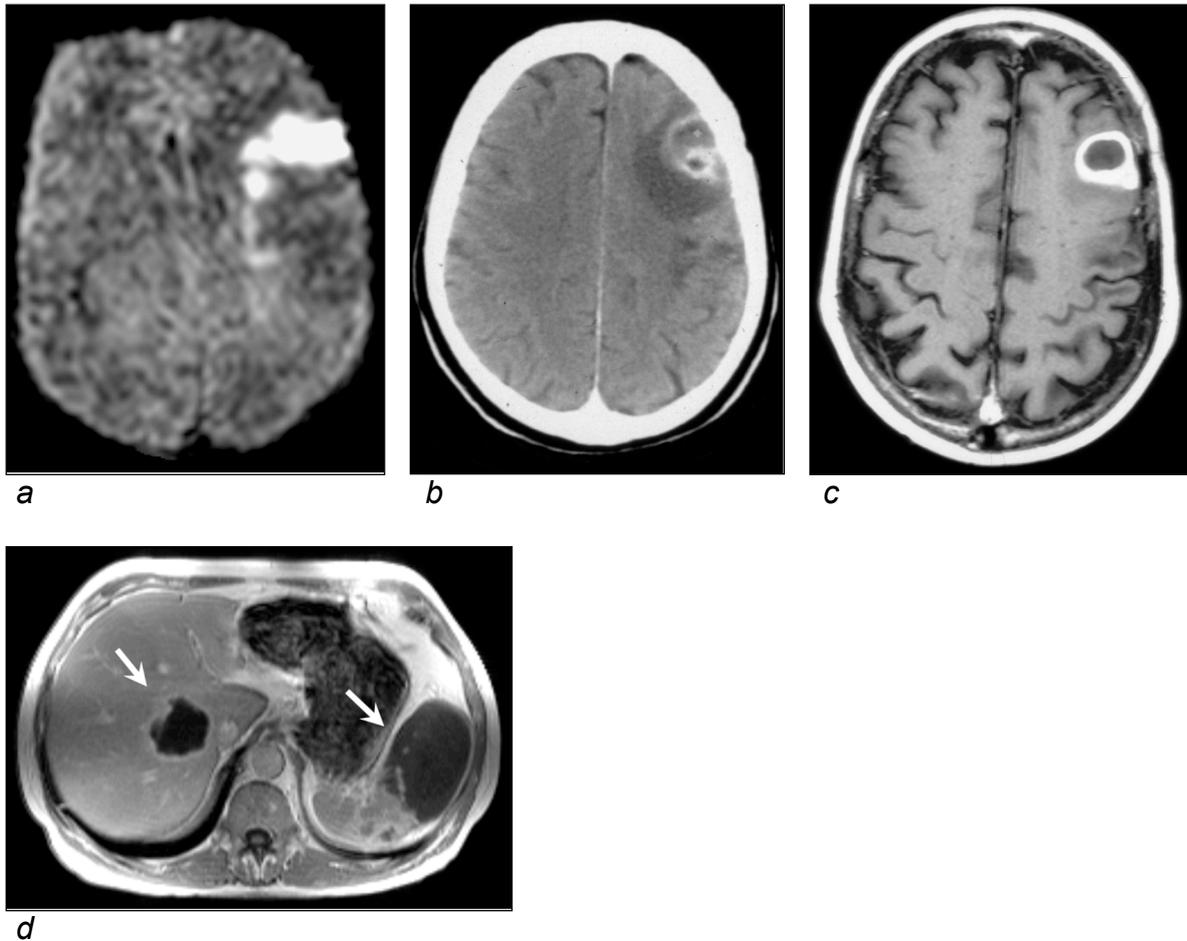


Abbildung 4:

Komplikationen einer PAVM: Akuter thrombembolischer Apoplex links frontoparietal mit typisch hyperintensivem Signal in der DWI (a). Die Kontrastmittelunterstützte CT (b) wie auch die kontrastmittelverstärkte MRT (c) in der T1-gewichteten Sequenz nach Gd-DTPA i. v. zeigt einen randständig KM-affinen und zentral hypodensen bzw. hypointensen Abszess im linken Frontallappen, im Lebersegment V/VI (d) und der Milz (d).

III.3.3 PAVM und Schwangerschaft

Für Frauen mit HHT bedeutet eine Schwangerschaft ein zusätzliches Risiko. Es kommt zum Anstieg des Blutvolumens um ca. 40% und zu einer physiologischen Erweiterung der Blutgefäße, Wachstumsfaktoren werden verstärkt gebildet. Dadurch können vorbestehende PAVM weiter anwachsen und neue PAVM entstehen, die zuvor nicht nachweisbar waren (FERENCE, 1994; ESPLIN, 1997). Durch die zunehmende Zahl und Größe der PAVM kommt es zu einer Aggravierung des

Rechts-Links-Shunts mit Dyspnoe, Polyzythämie, Zyanose und Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Das Risiko für einen Apoplex oder eine zerebrale bzw. viszerale Abszedierung steigt an. Die Epistaxis kann sich paradoxerweise verbessern aber auch verschlechtern. Zur Vermeidung von Komplikationen sollte dringlichst vor einer Schwangerschaft eine Abklärung der Lungengefäße durchgeführt werden. Beim Nachweis interventionswürdiger PAVM empfiehlt sich ebenfalls vor der Schwangerschaft eine Embolisationstherapie (SHOVLIN, 1995; WHITE, 1992, 1996). Prinzipiell besteht auch während der Schwangerschaft eine Therapiemöglichkeit. Da Komplikationen vermehrt im 3. Trimenon beobachtet werden, ist bereits eine Behandlung im 2. Trimenon anzustreben. Die Abwägung der Risiken rechtfertigt eine mögliche Strahlen- bzw. Kontrastmittelbelastung bei schwangeren Patientinnen (SALUJA, 2000). Vor einer geplanten Epidural-Anästhesie sollten spinale AVM mittels MRT ausgeschlossen werden.

III.3.4 Morphologie der PAVM

Die PAVM können sich in verschiedenen morphologischen Varianten präsentieren. Grundsätzlich werden zwei unterschiedliche Formen differenziert (Abb. 5):

- ▶ **Einfache** PAVM sind definiert durch eine einzige zuführende Pulmonalarterie (oder multiple subsegmentale Arterien von einem Segmentast), die zu einem Aneurysma führen, welches über eine einzelne Vene drainiert wird. Der Anteil an der Gesamtzahl der PAVM beträgt ca. 79%.

- ▶ **Komplexe** PAVM sind charakterisiert durch mehr als eine zuführende segmentale Pulmonalarterie und mehr als eine drainierende Vene. Die Aneurysmen können dabei zahlreiche Septierungen aufweisen.

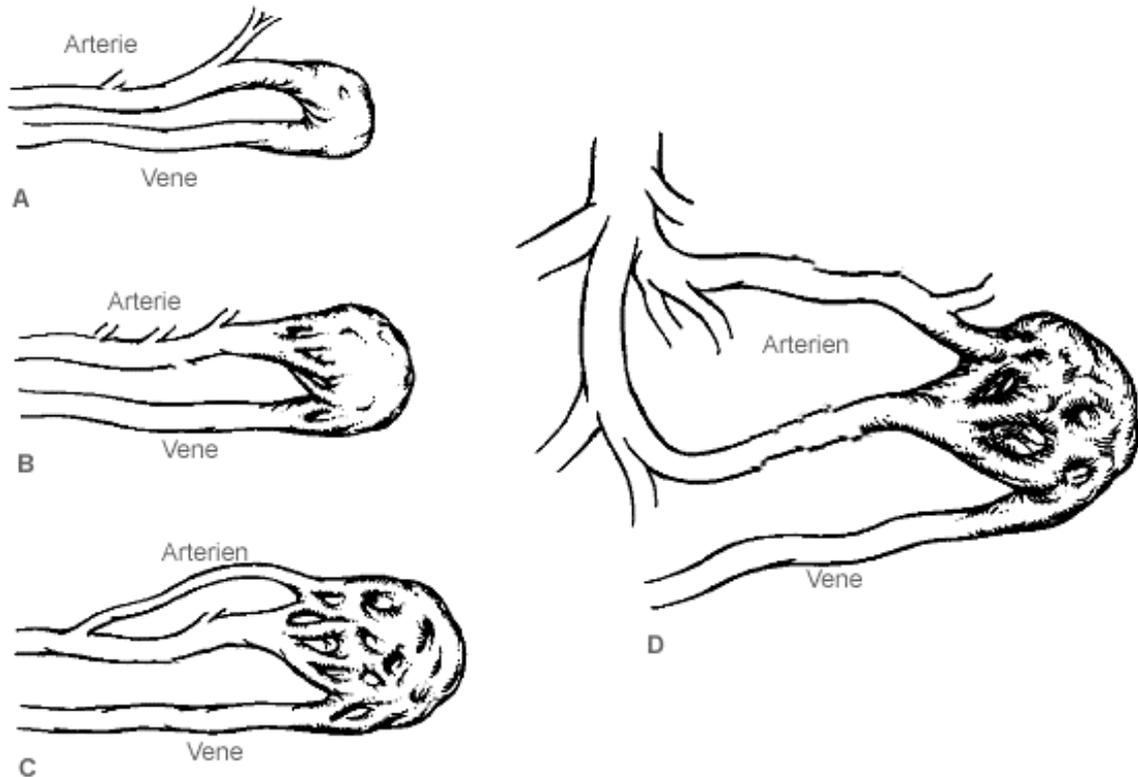


Abbildung 5:

Schema der Variationen von einfachen (A-C) und komplexen (D) PAVM. Die einfache PAVM wird von einer singulären segmentalen Pulmonalarterie versorgt. Dabei kann das zuführende pulmonalarterielle Gefäß aus einem einzigen Ast bestehen (A), multiplen Ästen (B) oder multiplen Ästen mit einem weit proximal entspringenden pulmonalarteriellen Gefäß (C). Die komplexe PAVM (D) erhält ihre Zuflüsse immer über mindestens 2 pulmonalarterielle Gefäße (Abbildung modifiziert nach WHITE, 1996).

III.3.5 Zerebrale arteriovenöse Malformationen

Zerebrale AVM (Abb. 6) treten bei bis zu 10% der Morbus Osler-Rendu-Weber Patienten auf. Klinisch werden sie durch Kopfschmerzen oder auch epileptische Anfälle auffällig. Aufgrund eines Anzapf-Effektes kann es zur umgebenden Ischämie kommen. Hämorrhagien sind zwar im Vergleich zu Patienten, die nicht von HHT betroffen sind seltener, haben jedoch eine deutlich ungünstigere Prognose hinsichtlich Morbidität und Mortalität (WILLEMSE, 2000).

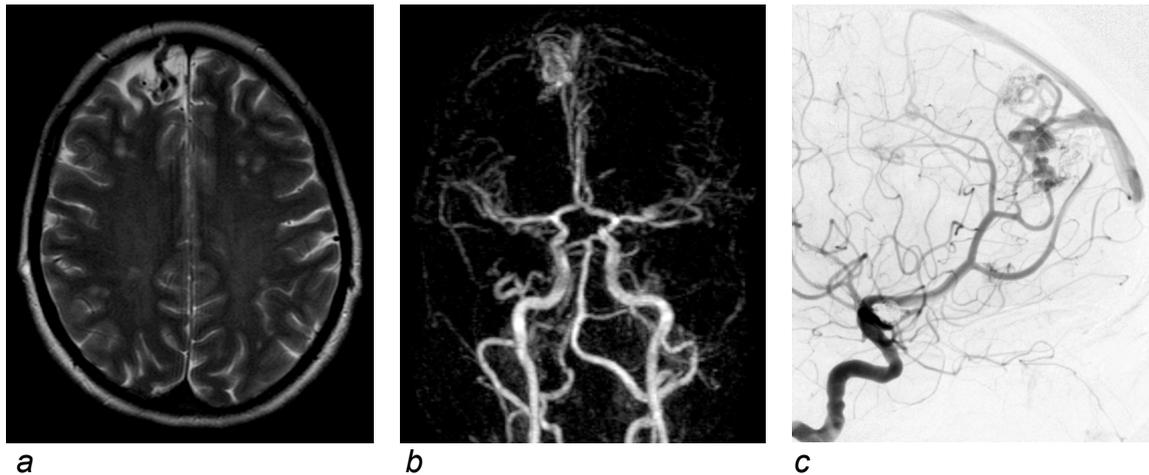


Abbildung 6:

Zerebrale AVM. Tortuös gewundene Gefäßmalformation einer CAVM rechts frontal in der T2-gewichteten Sequenz (a) mit typisch hypointensem Signal der Gefäßstrukturen durch Flussartefakte, in der Maximum-Intensitäts-Projektion der kontrastmittelverstärkten MRA (b) und in der konventionellen DSA (c).

III.3.6 Hepatische arteriovenöse Malformationen

Patienten mit einer HHT weisen in bis zu 30% eine hepatische Beteiligung (Abb. 7) auf. Bisher sind in der Literatur weltweit ca. 100 Patienten beschrieben, bei denen eine symptomatische Leberbeteiligung vorliegt. Aufgrund der vaskulären Versorgung der Leber sind verschiedene Shuntverbindungen möglich: Arterio-venös, arterio-portal und portal-venös (BUSCARINI, 1994). Die pathophysiologischen Veränderungen sind bisher jedoch noch nicht eindeutig geklärt. In den meisten Fällen kommt es zu einer Hepatomegalie. Eine vergrößerte Arteria hepatica propria ist gehäuft mit nodulären hyperplastischen Veränderungen des Leberparenchyms vergesellschaftet, wie sie sich in ähnlicher Form bei einer fokalen nodulären Hyperplasie (FNH) beobachten lassen. Dies ist vermutlich auf Shuntverbindungen auf sinusoidaler Ebene zurückzuführen. Rechtsherzbelastungszeichen, dilatierte intrahepatische Gefäße und eine erweiterte Vena portae sind die Auswirkungen arteriovenöser und arterioportal Shunts. Arteriovenöse Shunts führen über eine gesteigerte Volumenbelastung zu einer Rechtsherzinsuffizienz (BOURGEOIS, 1995). Arterioportale Shunts können die Ursache einer portalen Hypertension sein. (MILOT, 2006; GARCIA-TSAO, 2007; SIDDIKI, 2008) Es gibt Bestrebungen ein einheitliches

Vorgehen zur Behandlung der hepatischen AVM festzulegen. Eine Embolisation ist nur bei symptomatischen Patienten in Erwägung zu ziehen, die ansonsten keiner weiteren konservativen Therapie unterzogen werden können (MILLER, 2000). Insgesamt empfiehlt sich eine abwartende Haltung (BUSCARINI, 2006). Bei der Embolisation von HAVM besteht die Gefahr ausgedehnter Lebernekrosen. Pathophysiologisch ist dies durch portal-venöse Shuntverbindungen erklärbar. Durch eine Embolisation von Leberarterien kann es zur Unterbindung der einzig verbleibenden Gefäßversorgung kommen. Schließlich verbleibt die Lebertransplantation (BOILLOT, 1999) zur Behandlung der Volumenbelastung des Herzens durch die zugrunde liegenden Links-Rechts-Shunts.

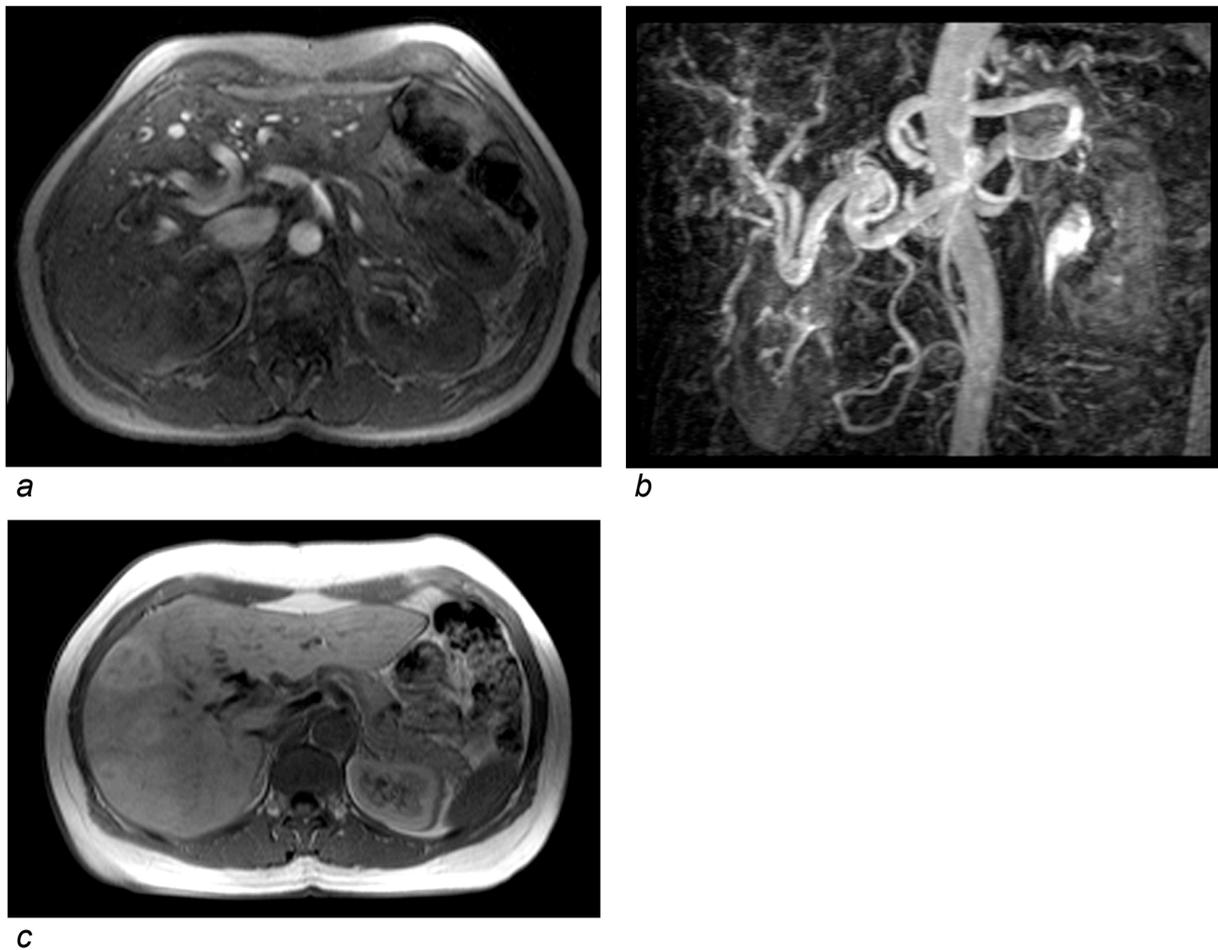
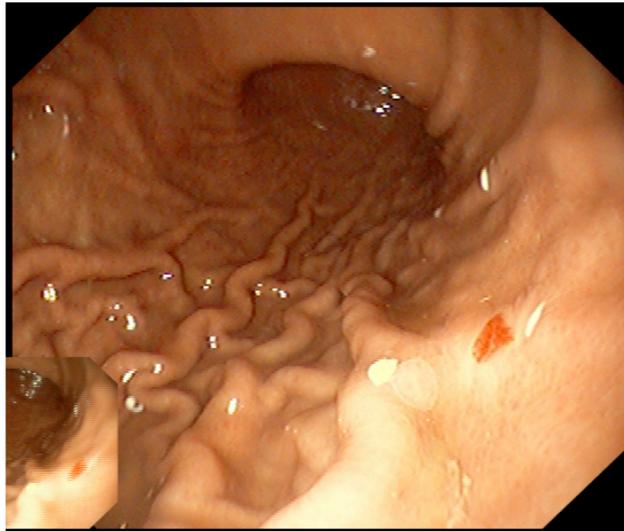


Abbildung 7:

MRT der Leber. Die phasenkontrastsensitive Darstellung (a) zeigt multiple dilatierte und tortuös gewundene Gefäße der Leberpforte. Die kontrastmittelverstärkte MRA in der arteriellen Phase der Leber nach Gd-BOPTA i. v. zeigt multiple kleine AVM im gesamten Leberparenchym (b). Die dynamische Bildgebung zeigt in der hepatobiliären Phase in der T1-Wichtung mehrere noduläre hyperplastische Leberparenchymveränderungen ähnlich einer FNH mit vergrößerter A. hepatica propria (c).

III.3.7 Viszerale arteriovenöse Malformationen

Im fortgeschrittenen Lebensalter, ab der fünften bis sechsten Lebensdekade, können durch AVM der Darmschleimhaut Blutungen innerhalb des gesamten Gastrointestinaltraktes auftreten, bevorzugt in Magen und Duodenum. Diese sind in Frequenz und Intensität, im Vergleich zur meist unterschätzten Epistaxis, deutlich geringer ausgeprägt und tragen seltener zu einer Eisenmangelanämie bei. Viszerale AVM sind bei bis zu einem Drittel der vom Morbus Osler-Rendu-Weber betroffenen Patienten beschrieben. Die AVM werden durch die Endoskopie (Abb. 8) erkannt und präsentieren sich ähnlich wie die mukokutanen AVM. Die Behandlung erfolgt konservativ. Bei akuten Blutungen des Gastrointestinaltraktes erfolgt die Blutstillung per Endoskopie oder Embolisierungstherapie, wenn endoskopische Verfahren nicht ausreichend sein sollten. Bei Bedarf wird eine Eisensubstitution ggf. Bluttransfusion eingeleitet. (KJELDSEN, 2000)



*Abbildung 8:
Endoskopisches Bild einer gastrointestinalen AVM der Darmmukosa.*

III.4 Untersuchungsverfahren zum Screening auf PAVM

Durch eine frühzeitige Erkennung und Behandlung therapierrelevanter PAVM lassen sich schwerwiegende Komplikationen verhindern. Die Embolisierungstherapie hat sich als eine sichere und zuverlässige Behandlungsmethode von PAVM erwiesen (ANDERSEN, 1998; FAUGHNAN, 2004; GUTTMACHER, 1995; KJELDEN, 1999; POLLAK, 2006; WHITE, 1992, 1996). Das niedrige Risikoprofil und die herausragenden Langzeitergebnisse sprechen für eine frühzeitige Behandlung asymptomatischer Patienten und einem Screening von Hochrisikogruppen insbesondere vor einer Schwangerschaft (GERSHON, 2001; SHOVLIN, 1995; WHITE, 1992, 1996; SALUJA, 2000).

Zur diagnostischen Abklärung von PAVM stehen mehrere Untersuchungsverfahren zur Verfügung, die auf einem Stufenkonzept von nicht-invasiven zu invasiven Techniken aufbauen.

III.4.1 Pulsoxymetrie und 100%-Sauerstoffmethode

Zur Detektion eines Rechts-Links-Shunt wird die Pulsoxymetrie im Liegen und in aufrecht sitzender oder stehender Position durchgeführt. In aufrechter Position bedingt die Orthostase eine vermehrte Perfusion und reduzierte Ventilation der basalen Anteile der Lunge, wo ca. 70% der PAVM aufzufinden sind. Im Liegen kommt es zu einer Verteilung der Perfusionsverhältnisse zugunsten des apikal gelegenen Lungenparenchyms. Reduziert sich die Sauerstoffsättigung in aufrechter Position, so ist eine Verminderung der Oxygenierung durch einen Rechts-Links-Shunt bzw. das Vorliegen von PAVM anzunehmen. Ein Unterschied der gemessenen Sättigungswerte von mehr als 2% wird als pathologisch bezeichnet. Die Sensitivität beträgt ca. 53% und die Spezifität ca. 90%.

Die Methode der Atmung von reinem Sauerstoff lässt eine Bestimmung der Shuntfraktion über die Differenz des Sauerstoffgehalts im arteriellen kapillären und venösen Blut zu. Dabei sind Messungen jeweils während der Atmung von Raumluft und während der Atmung von 100% Sauerstoff über eine Dauer von ca. 15 Minuten nötig. Bei 97,5% der Patienten mit therapierrelevanten PAVM ist eine Shuntfraktion

von mehr als 5% festzustellen. In diesen Fällen ist eine weitere Abklärung der Lungengefäße durchzuführen. Die Sensitivität beträgt ca. 73%, die Spezifität ca. 80%.

Die beiden genannten Methoden zeichnen sich zwar durch eine unkomplizierte Durchführung und niedrige Kosten aus. Sie bieten jedoch keine hohe diagnostische Sicherheit. Durch zahlreiche Einflussgrößen kann es zur Verfälschung der Ergebnisse kommen. Des Weiteren lässt sich nur eine quantitative Abschätzung der Shuntfraktion durchführen; eine Aussage über die Ursache des Rechts-Links-Shunts oder die Morphologie von PAVM ist nicht möglich. (FAUGHNAN, 2000; HAITJEMA, 1995)

III.4.2 Transthorakale Echokardiographie

Zur Abklärung von PAVM mittels kontrastmittelverstärkter transthorakaler Echokardiographie (TTE) werden nicht lungenkapillargängige Mikrosphären (engl. „echo-bubbles“) mit einem Durchmesser $>10\ \mu\text{m}$ über einen peripheren intravenösen Zugang injiziert. Aufgrund von PAVM und dem resultierenden Rechts-Links-Shunt passiert das Ultraschall-Kontrastmittel das Lungengefäßsystem und flutet nach ca. 5 Sekunden im linken Atrium und Ventrikel an. Sollte sich der Rechts-Links-Shunt nicht auf pulmonaler Ebene befinden, sondern durch einen Herzfehler, beispielsweise einen Vorhofseptumdefekt, bedingt sein, so wird das Ultraschall-Kontrastmittel nach Erreichen des rechten Herzens ohne Zeitverzögerung im linken Herzen sichtbar. Unter normalen Bedingungen ist nicht lungenkapillargängiges Ultraschall-Kontrastmittel durch das intakte Kapillarsystem der Lunge nur im rechten Atrium bzw. Ventrikel zu erkennen. Bei Verwendung von aufgeschüttelter NaCl-Lösung als nicht lungenkapillargängiges Ultraschall-Kontrastmittel können durch die zum Teil relativ großen Luftbläschen theoretischerweise zerebrale Mikroembolien auftreten. Es wurden jedoch im Rahmen der Screeninguntersuchungen keine derartigen Nebenwirkungen in der Literatur beschrieben. Die Injektion von lungenkapillargängigem Ultraschall-Kontrastmittel erlaubt keine Diagnosestellung eines extrakardialen Rechts-Links-Shunt. Unabhängig ob ein Shunt durch PAVM vorliegt, kommt es zu einer Kontrastierung des linken Herzens, da der Durchmesser der injizierten Bläschen unter dem der Lungenkapillaren liegt.

Die TTE wird zum nichtinvasiven Screening auf PAVM empfohlen. Sie ist mit einer Sensitivität von 94-100% eine der empfindlichsten Methoden zur Detektion eines Rechts-Links-Shunts durch PAVM. Sie bietet sich neben dem initialen Screening auch zur Verlaufskontrolle nach Embolisation auf das Vorliegen von PAVM an (KJELDSEN, 1999; NANTHAKUMAR, 2001; GOSSAGE, 2003). Nach durchgeführter Embolisationstherapie konnte bei 80% der Patienten ohne sichtbare PAVM in der DSA oder CT weiterhin ein Rechts-Links-Shunt mit der TTE nachgewiesen werden. Dies ist darauf zurückzuführen, dass mikroskopische Shunts bisher mit den bildgebenden Verfahren nicht nachgewiesen werden können (LEE, 2003). Eine Lokalisation oder Quantifizierung der Shuntfraktion ist mit der TTE nicht möglich.

III.4.3 Radionuklid-Perfusions-Lungenzintigraphie

Die Radionuklid-Perfusions-Lungenzintigraphie wird nach einer i. v. Injektion von Radionuklid-markiertem makroaggregiertem Albumin durchgeführt. Aufgrund der physikalischen Abmessung ist das radioaktive Pharmakon nicht lungengängig und wird im intakten Kapillarnetz der Lunge abgefangen. Aus der applizierten und der nachfolgend in der Lunge gemessenen Aktivität lässt sich ein Rechts-Links-Shunt feststellen und quantitativ abschätzen. Eine Shuntfraktion bis 3,5% gilt als normal. Wie die TTE ist die Radionuklid-Perfusions-Lungenzintigraphie zur Feststellung eines anatomischen Rechts-Links-Shunts gut geeignet. Die Sensitivität liegt bei ca. 71-87% und die Spezifität bei ca. 61%. Jedoch wird diese Methode aufgrund des hohen organisatorischen und finanziellen Aufwandes und der geringen Verbreitung nicht für das Screening auf PAVM empfohlen (SHOVLIN, 1999; COTTIN, 2004). Eine Lokalisation und Charakterisierung der Ursache für einen Rechts-Links-Shunt ist auch mit dieser Methode nicht möglich.

III.4.4 Röntgenuntersuchung des Thorax

Die Röntgenuntersuchung des Thorax zeigt im posterioren-anterioren und seitlichen Strahlengang nur größere PAVM als glatt berandete rundliche bzw. ovaläre

Strukturen. Meist sind diese mit bandförmigen Strukturen assoziiert, die den zuführenden Lungenarterien und drainierenden Lungenvene entsprechen (Abb. 9). Mittels Müller- bzw. Valsalva-Manöver kann eine Vergrößerung bzw. Verkleinerung der PAVM provoziert und in der Fluoroskopie dargestellt werden. Eine Studie mit einer geringen Anzahl vorselektionierter Patienten mit HHT schreibt der Röntgenuntersuchung des Thorax eine Sensitivität von ca. 60% und eine Spezifität von ca. 100% zu (KJELDSEN, 1999). Eine alleinige Verwendung der Röntgenuntersuchung ist für ein Screening auf PAVM nicht ausreichend.

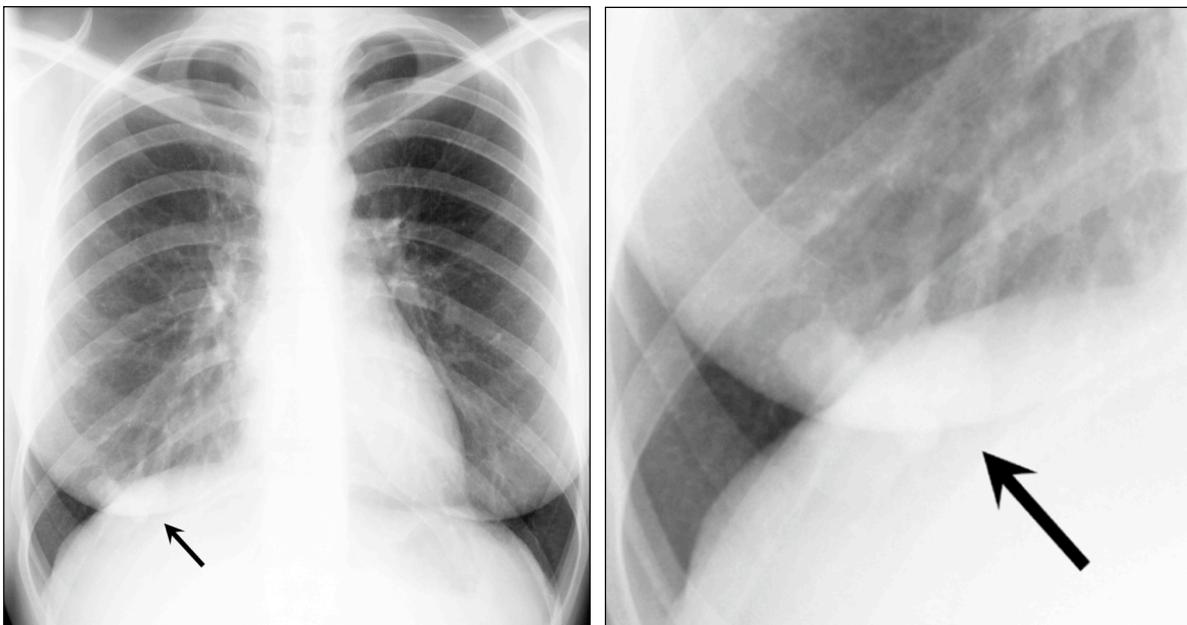
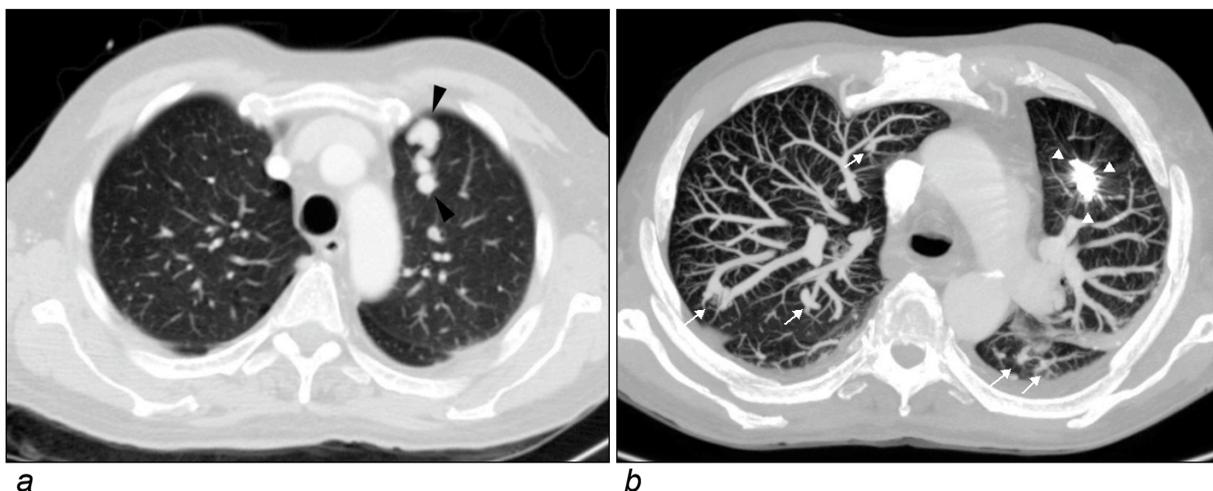


Abbildung 9:
Röntgenaufnahme des Thorax im p.-a. Strahlengang. Darstellung einer einfachen PAVM im rechten Unterlappen (Pfeil) mit sichtbaren zu- und abführenden Gefäßen in der Übersicht und Vergrößerungsdarstellung.

III.4.5 Computertomographie

Im Gegensatz zu den bislang genannten Verfahren erlaubt das bildgebende Verfahren der Computertomographie eine genaue Aussage über Lokalisation und Morphologie von PAVM. Die Computertomographie (CT) gilt bisher als die Methode der Wahl zur Evaluation von PAVM.

Bei dieser Untersuchung wird anhand einer um den Patient rotierenden Röntgenröhre innerhalb weniger Sekunden ein Absorptionsprofil der Röntgenstrahlung akquiriert. Durch komplexe mathematische Verfahren der Rückprojektion und Iteration lässt sich aus den gewonnenen Daten ein dreidimensionaler Volumendatensatz erzeugen. Mit diesen Informationen lassen sich anhand verschiedener Methoden der Bilddatennachverarbeitung beliebige Reformationen in zwei- und dreidimensionaler Orientierung erstellen. Dabei kommt zum einen die native CT-Untersuchung, als auch die deutlich aussagekräftigere Kontrastmittelunterstützte CT-Untersuchung zum Einsatz (REMY, 1992, 1994; HOFMANN, 2000). Die durch eine CT verursachte Strahlenbelastung ist im fortgeschrittenen Alter von geringerer Relevanz als in jungen Lebensjahren. Zusätzlich besteht bei der Kontrastmittelunterstützten CT das Risiko einer Kontrastmittelinduzierten Nephropathie (PORTER, 2008; KATZBERG, 2006) sowie auch einer anaphylaktischen Unverträglichkeitsreaktion (MORCOS, 2001). In Verlaufskontrollen führen die zur Embolisation von PAVM eingebrachten Metallspiralen durch Artefakte zu deutlichen Einschränkungen der Bildqualität. Eine Beurteilung hinsichtlich einer Reperfusion der embolisierten PAVM kann durch die Überlagerungen unter Umständen nicht mehr eindeutig möglich sein.



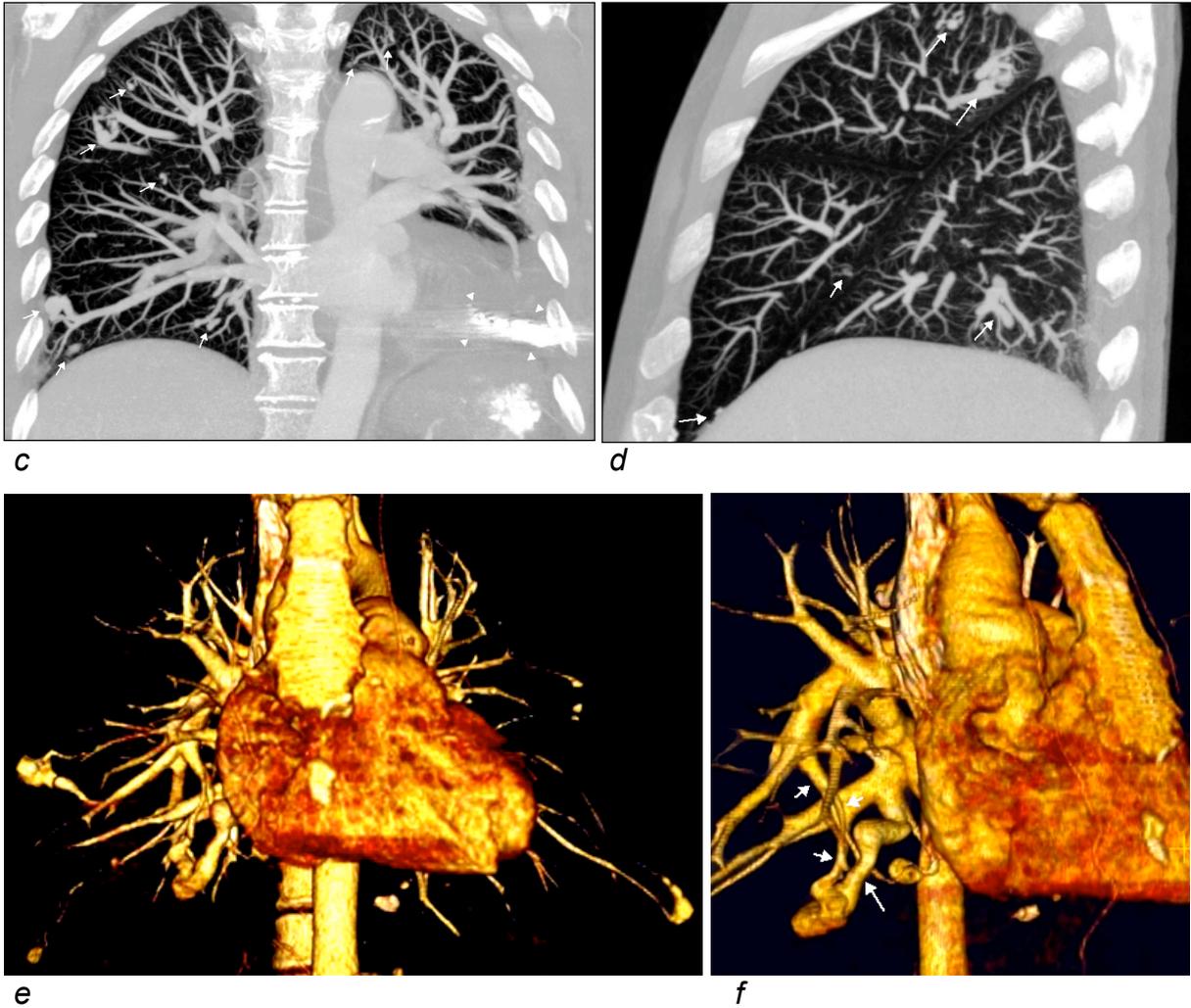


Abbildung 10:

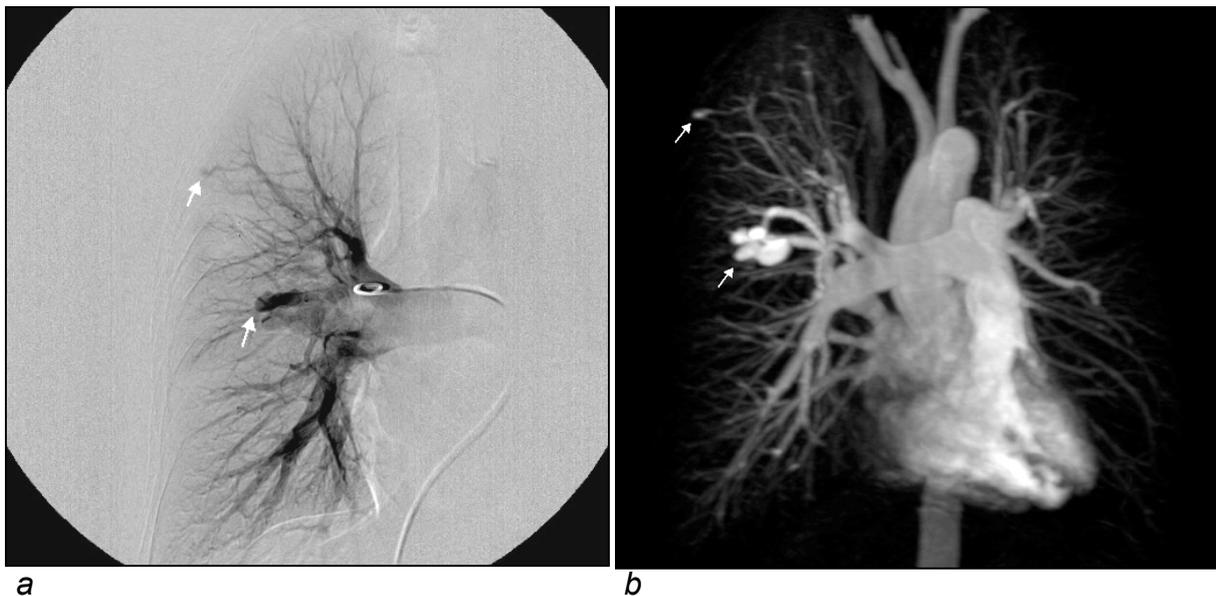
Kontrastmittelunterstützte CT des Thorax nach lomeprol 400 mg/ml i. v. mit multiplen PAVM. Die axiale Schicht in der Lungenfensterung (a) zeigt eine PAVM (Pfeilspitzen) im linken Oberlappen. Die Maximum-Intensitäts-Projektion nach Embolisation (b) verdeutlicht die erheblichen Artefakte durch das eingebrachte Embolisationsmaterial (Pfeilspitzen). Die übrigen Reformationen in koronarer (c) und sagittaler (d) Orientierung in Lungenfensterung zeigen weitere multiple PAVM (Pfeile). In der koronaren Reformation (c) markieren die Pfeilspitzen eine weitere embolisierte PAVM mit Artefaktbildung im linken Unterlappen. Die Oberflächenrekonstruktionen (e, f) geben einen dreidimensionalen Eindruck der multiplen PAVM in beiden Lungenflügeln. Die vergrößerte Darstellung (f) illustriert die Gefäßversorgung einer großen einfachen PAVM im rechten Unterlappen mit singulärer zuführender Pulmonalarterie (kurze Pfeile) und drainierender Pulmonalvene (langer Pfeil).

III.4.6 Digitale Subtraktionsangiographie

Die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) ist ein invasives bildgebendes Verfahren zur Darstellung von Gefäßen. Es gilt als der so genannte „Goldstandard“ zur Evaluation von PAVM.

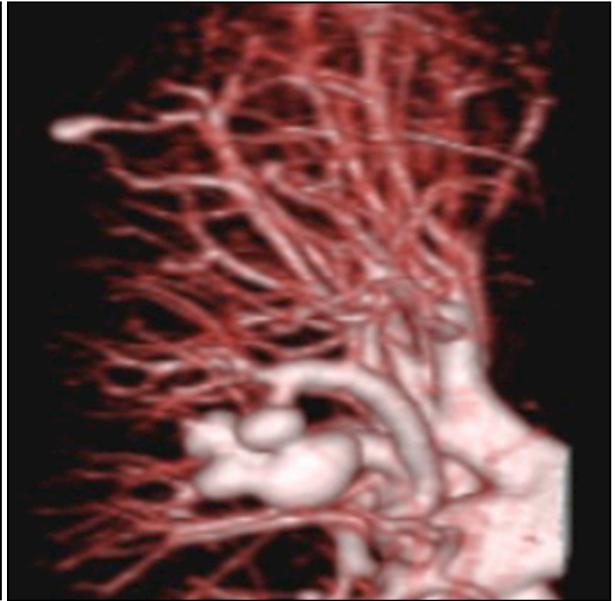
Das Funktionsprinzip beruht auf der Injektion von Kontrastmittel über einen Katheter und die Subtraktion von Röntgenaufnahmen. Zunächst wird ein initiales natives Röntgenbild der zu untersuchenden Gefäßregion erstellt – die so genannte Maske. In unmittelbarer Folge wird dann ein Kontrastmittel appliziert und eine Serie aus mehreren Röntgenbildern in hoher zeitlicher Folge akquiriert. Dabei wird die Maske, das initiale, native Röntgenbild jeweils von den Einzelbildern in der kontrastmittelunterstützten Serie subtrahiert. Das Subtraktionsbild zeigt dann nur die kontrastmittelgefüllten Gefäßstrukturen ohne Überlagerung wie z. B. Knochen – vorausgesetzt, dass es zu keinen Verschiebungen durch Bewegung gekommen ist. Die Aufnahmefrequenz der Röntgenbilder richtet sich nach der Flussgeschwindigkeit in der betreffenden Gefäßregion.

Als positives Röntgenkontrastmittel wird routinemäßig ein Jod-haltiges Röntgenkontrastmittel verwendet. Wie bei der CT besteht bei der DSA durch das jodierte Röntgenkontrastmittel das Risiko einer anaphylaktischen Reaktion und einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie.

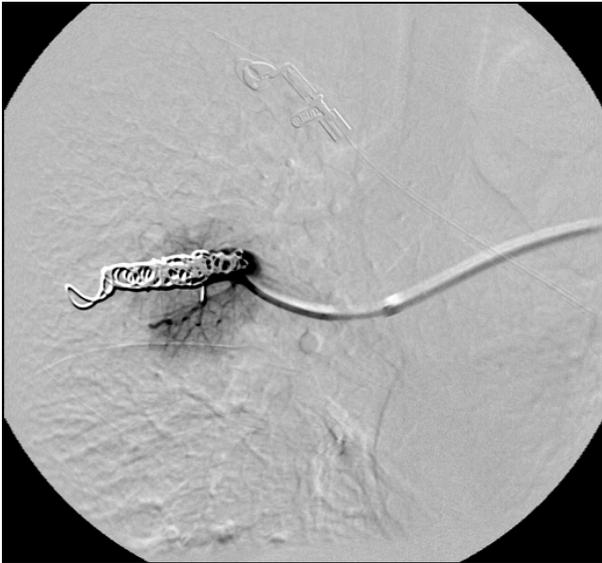




c



d



e



f



g

Abbildung 11:

DSA der Lungengefäße eines 50-jährigen von HHT betroffenen Patienten. Übersichtsangiographie (a) des rechten Lungenflügels. Ein Pigtail-Katheter liegt in der rechten Arteria pulmonalis. Nachweis von 2 einfachen PAVM im rechten Oberlappen (Pfeile). Zum Vergleich die korrespondierende Maximum-Intensitäts-Projektion (MIP) der kontrastmittelverstärkten MRA (b). Zur selektiven DSA der beiden PAVM vor (c, f) und nach (e-g) Embolisation befindet sich ein Koaxial-Katheter jeweils in dem singulären zuführenden pulmonalarteriellen Gefäß. Zum Vergleich Oberflächenrekonstruktion (VRT) des korrespondierenden Subvolumens der kontrastmittelverstärkten MRA (d). Der weiße Pfeil (f) bezeichnet die kleinere PAVM. Aufgrund des direkten arteriovenösen Shunts ist bereits frühzeitig eine singuläre drainierende Pulmonalvene (f, Pfeilspitzen) kontrastiert. Der schwarze Pfeil (f) markiert die kompakt positionierten Platinspiralen zur Embolisation der größeren PAVM. Das direkte Anspritzen der zuführenden Gefäße nach Embolisation (e, g) zeigt einen erfolgreichen Verschluss beider PAVM mit vollständiger Okklusion der jeweils zuführenden Pulmonalarterie.

III.5 Interventionelle Therapie der PAVM

Nach genauer Lokalisation und Sondierung der zuführenden pulmonalarteriellen Gefäße der therapielevanten PAVM wird ein dauerhafter Gefäßverschluss durchgeführt. Dies wird durch eine Platzierung von Embolisationsspiralen aus Platin mit zusätzlichem Kunststoffaserbesatz (Abb. 11 e-g, 12) zur Erhöhung der Koaguabilität erreicht. Auch der Verschluss mit so genannten Gefäßokkludern ist bei sehr großen zuführenden Gefäßen möglich (Abb. 13). Aufgrund der Steifheit des notwendigen Führungsbestecks hat sich dieses Verfahren aber nicht allgemein durchgesetzt. Halt und Stabilisierung gibt ein Führungskatheter, der sich proximal in dem zu okkludierenden Gefäß befindet. Dieser enthält einen weiteren kleineren koaxialen Katheter, der zur Platzierung der Spiralen dient (Abb. 11 b-e). (WHITE, 1992, 1996; FAUGHNAN, 2000)

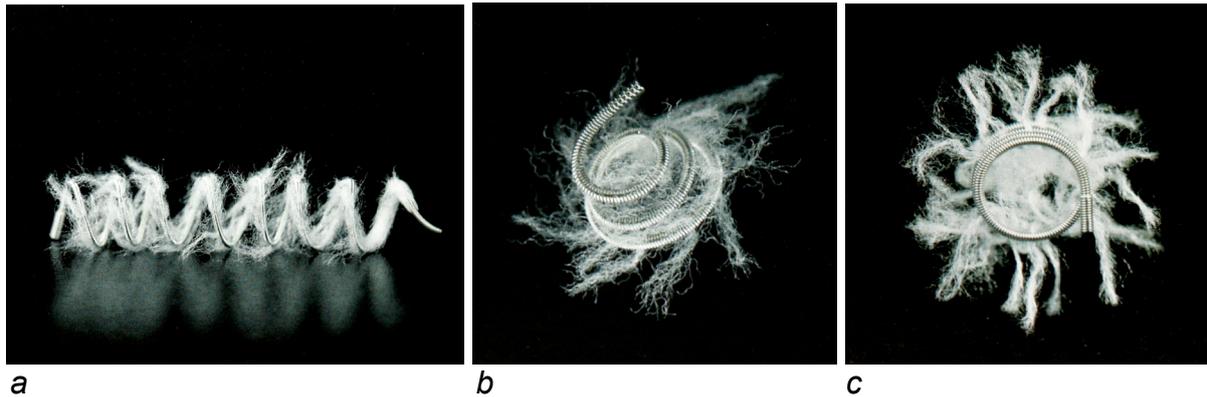
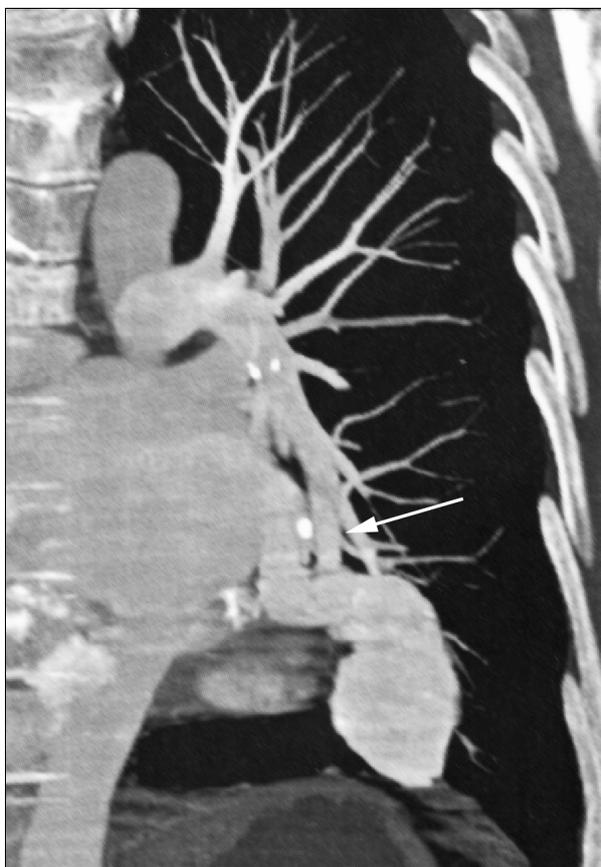


Abbildung 12:
 Embolisationsmaterialien (Cook). Nester- (a), Tornado- (b) und MR eye-Platinspiralen (c) nach Freisetzung in ihrer endgültigen Konfiguration. Der dichte Kunststofffaserbesatz führt zur Erhöhung der Koaguabilität.

Abbildung 13:
 PAVM des linken Unterlappens mit einem großen zuführenden pulmonalarteriellen Gefäß (Pfeil) bei einem 64-jährigen Patienten mit HHT. Präinterventionelle koronare MIP-Rekonstruktion eines kontrastmittelunterstützten Spiral-CT des Thorax (a) und selektive DSA (b). Die postinterventionelle DSA (c) und das kontrastmittelunterstützte Spiral-CT (d) zeigt jeweils einen kompletten Verschluss des pulmonalarteriellen Gefäßes durch einen 14 mm großen Amplatzer-Gefäßokkluder (Pfeil).



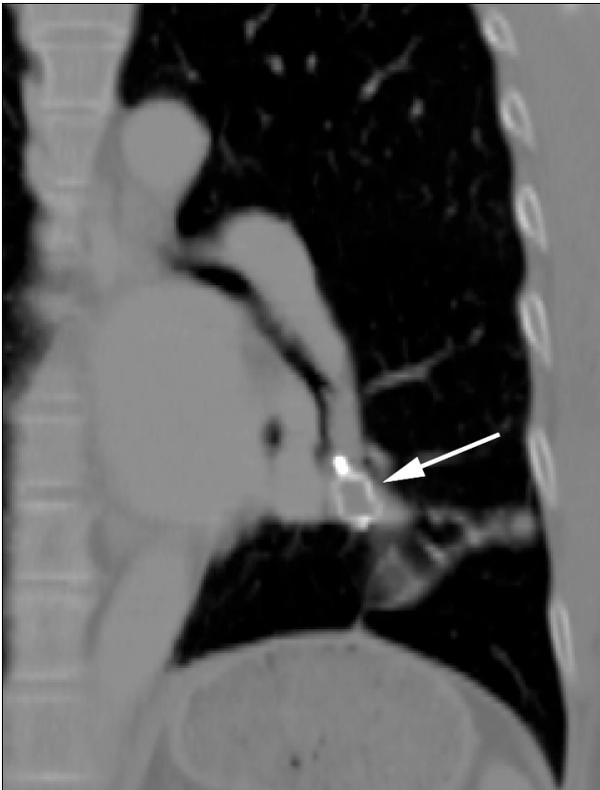
a



b



c



d

Zur Spiral-Embolisation kommen grundsätzlich folgende Methoden zum Einsatz:

- Anker-Technik (nach Prof. Robert White jr., Yale University, New Haven, USA)
Diese Verankerungstechnik findet meist Verwendung, wenn die Möglichkeit des Abwanderns der Embolisationsspirale distal der gewünschten Position besteht. Der Führungskatheter befindet sich in der zuführenden Pulmonalarterie. Die ersten 2 cm der im gestreckten Zustand insgesamt 14 cm langen so genannten „Nester“-Embolisationsspirale werden in einem kleinen Seitenast proximal der PAVM platziert. Der verbleibende Teil der Embolisationsspirale wird in einem kompakten Depot abgesetzt. (Abb. 14 a)

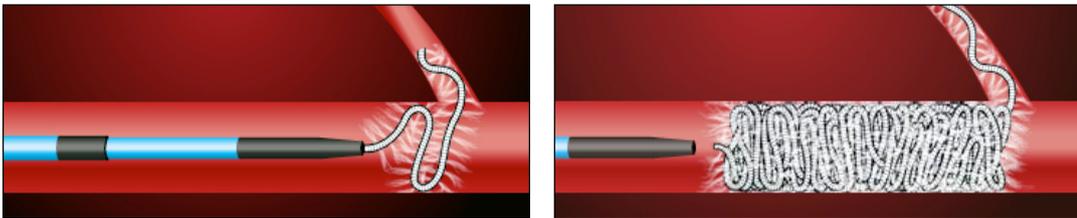


Abbildung 14 a:
Embolisation in "Anker"-Technik nach Prof. Dr. Robert White jr., Yale University, New Haven, USA. (Bildmaterial: Cook Medical GmbH, Deutschland)

- Gerüst-Technik
Die Platzierung der ersten beiden Platinspiralen dient zum Aufbau eines „Endoskelettes“ innerhalb des Gefäßlumens, das den nötigen Halt bietet und die weiteren dicht gepackten Platinspiralen zur vollständigen Okklusion aufnimmt. (Abb. 14 b)

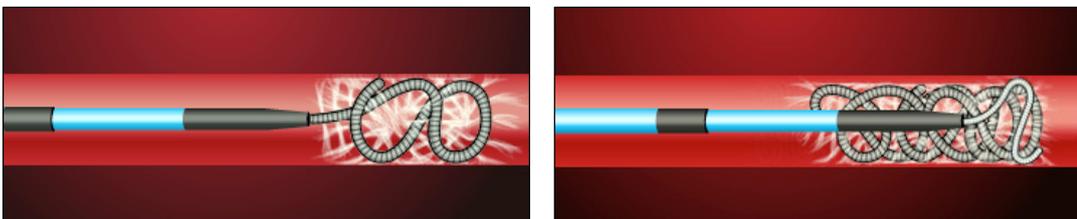


Abbildung 14 b:
Embolisation in "Gerüst"-Technik. (Bildmaterial: Cook Medical GmbH, Deutschland)

Ein kompletter Gefäßverschluss gelingt meist mit ein oder zwei weiteren Embolisationsspiralen. Bei einem größeren Gefäßdurchmesser müssen ggf. weitere Embolisationsspiralen verwendet werden. Bei den aufgeführten

Verfahren ist zu beachten, dass die Embolisationsspiralen unter ständigem Wechsel von Druck und Spiel als kompaktes Depot abgesetzt werden. Nur so ist ein vollständiger und dauerhafter Gefäßverschluss zu erreichen. (Abb. 14 c)

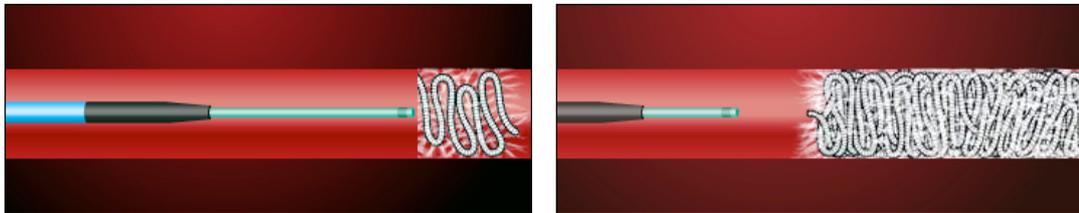


Abbildung 14 c:
Kompaktes Depot nach Abwerfen der Embolisationsspiralen. (Bildmaterial: Cook Medical GmbH, Deutschland)

III.6 Magnetresonanztomographie und -angiographie

Grundlagen

Grundlage des nicht-invasiven bildgebenden Verfahrens der Magnetresonanztomographie (MRT) ist die Wechselwirkung von Atomkernen mit einem Magnetfeld und elektromagnetischer Wellen aus dem Spektrum der Ultrakurzwelle. Im Gegensatz zur CT kommt es hierbei nicht zu ionisierenden Wechselwirkungen. Voraussetzung für die MRT sind zunächst Atomkerne mit einer ungeraden Anzahl an Nukleonen. Diese Atomkerne mit unpaaren Protonen zeichnen sich nach außen hin durch eine Ladung (Kernladung) aus. Zudem weisen Atomkerne eine Kreiselbewegung bzw. Präzession (engl. "spin") auf. Wie jede bewegte elektrische Ladung erzeugt diese präzedierende elektrische Kernladung (Kernspin) ein Magnetfeld. Präzedierende Atomkerne stellen also magnetische Dipole bzw. Vektoren dar. Wasserstoffkerne in Wasser (H_2O) und annähernd jeder organischen Verbindung ($-CH_2-$) machen den Hauptbestandteil des menschlichen Organismus aus. Andere Elemente mit unpaaren Protonen (z. B. Kohlenstoff ^{13}C , Sauerstoff ^{17}O , Fluor ^{19}F und Natrium ^{23}Na) kommen in vergleichsweise nur geringen Mengen vor, so dass die klinisch eingesetzte MRT auf Wasserstoffprotonen ausgerichtet ist. Ein sehr starkes homogenes Magnetfeld B_0 eines Kernspintomographen (z. B. 1,5 Tesla ~ 20.000 -fache des Erdmagnetfeldes) bewirkt eine parallele bzw. antiparallele

Ausrichtung der Magnetfeldvektoren M_0 der Protonen zum äußeren Magnetfeld B_0 ; sie werden longitudinal magnetisiert. Der Großteil von M_0 löscht sich gegenseitig aus. Netto verbleiben von den Magnetfeldvektoren M_0 der Protonen ca. 7 ppm, die eine nach außen hin messbare Magnetisierung verursachen und somit zu den folgenden Betrachtungen beitragen. Das äußere Magnetfeld B_0 bestimmt die Frequenz der Kreisbewegung der Protonen. Diese Präzessionsfrequenz (Larmor-Frequenz) wird durch die Larmor-Gleichung beschrieben.

$$\omega = \gamma \cdot B_0$$

ω : Präzessionsfrequenz

γ : gyromagnetische Proportionalitätskonstante (42,5 MHz/T)

Gleichung 1: Larmor-Gleichung

Strahlt man nun einen elektromagnetischen Hochfrequenzimpuls ein, dessen Frequenz gleich der Larmor-Frequenz ist, wird die Energie des Hochfrequenzimpulses durch die Wasserstoffprotonen mit der zugehörigen Larmor-Frequenz aufgenommen. Diese Energieübertragung führt zu einer Auslenkung des Vektors M_0 aus seiner ursprünglichen Richtung. Es erfolgt eine so genannte Transversalmagnetisierung, gleichzeitig nimmt die Longitudinalmagnetisierung ab. Dies basiert zum einen darauf, dass sich Protonen durch den Hochfrequenzimpuls vermehrt antiparallel ausrichten, zum anderen, dass die Protonen in ihrer Präzession synchronisiert werden und in Phase präzedieren. Nach Abschalten des Hochfrequenzimpulses dephasieren die Protonen (T2-Relaxation) und richten sich allmählich wieder parallel zur Achse des Hauptmagnetfeldes aus (T1-Relaxation). Die Transversalmagnetisierung nimmt wieder ab und die Longitudinalmagnetisierung nimmt zu. Der Vorgang der erneuten Ausrichtung zur Achse des Hauptmagnetfeldes wird als Longitudinalrelaxation, Spin-Gitter-Relaxation oder T1-Relaxation bezeichnet. Die Abnahme der Magnetisierung in der Transversalebene heißt Spin-Spin-Relaxation oder T2-Relaxation. Die Änderungen der Magnetisierungsvektoren führen zur Induktion von Signalen in Empfängerspulen, die mit komplexen mathematischen Verfahren zur Bildgebung weiterverarbeitet werden. (EDELMAN, 2006; HASHEMI, 2004)

T1-Relaxationszeit

Die T1-Relaxationszeit beschreibt eine Zeitkonstante, nach der die Longitudinalmagnetisierung 63% ihres ursprünglichen Wertes wieder erreicht hat. Sie ist ein Maß für die Fähigkeit der Protonen ihre überschüssige Energie an das umgebene Gitter abzugeben. Wassermoleküle weisen eine sehr hohe Eigenbewegung auf und geben daher relativ schlecht die Energie ihrer Protonen ab. Dementsprechend resultiert eine relativ lange T1-Relaxationszeit für Wasser. Im Gegensatz haben Fettmoleküle aufgrund ihrer Größe und ihres Aufbaus eine relativ geringe Eigenbewegung, mit entsprechend günstigerer Energieübertragung. Folglich ist die T1-Relaxationszeit für Fettgewebe kurz.

T2-Relaxationszeit

Die T2-Relaxationszeit beschreibt eine Zeitkonstante, nach der die Transversalmagnetisierung auf 37% ihres ursprünglich maximalen Wertes abgenommen hat. Die Dephasierung der zuerst noch phasenkohärenten Magnetvektoren erfolgt umso rascher, je inhomogener das umgebende Magnetfeld ist. Da Wasser eine geringe und Fettgewebe aufgrund der unterschiedlichen molekularen Zusammensetzung eine große Inhomogenität aufweist, werden die Protonen durch die störenden Einflüsse in Fettgewebe schneller dephasiert als in Wasser. Folglich ist die T2-Relaxationszeit für Fettgewebe kürzer als die für Wasser. Generell ist die T2-Relaxationszeit deutlich kürzer als die T1-Relaxationszeit. Die T2-Relaxation läuft also schneller ab als die T1-Relaxation.

Spin-Echo Sequenzen

Die in der Magnetresonanztomographie grundlegende und am häufigsten verwendete Technik ist die Spin-Echo Sequenz. Zunächst wird ein so genannter 90°-Impuls eingestrahlt. Dadurch werden die parallel zu B_0 ausgerichteten Magnetfeldvektoren M_0 der Protonen synchronisiert und um 90° in die Transversalebene gekippt. Unmittelbar nach Abschalten des Hochfrequenzimpulses beginnen die Protonen zu dephasieren und die entstandene Transversalmagnetisierung nimmt wieder ab. Nach einer Echozeit $TE/2$ werden die Protonen erneut angeregt und zwar durch einen 180° Puls. Die Dephasierung der Protonen läuft nahezu unverändert weiter ab, allerdings hat der 180° Puls eine Vorzeichenumkehr der Dephasierungs-

richtung bewirkt. Die Transversalmagnetisierung nimmt somit bedingt durch die Rephasierung wieder zu. Nach der Zeit T_E hat die Transversalmagnetisierung ihre größte Signalstärke erreicht und zu diesem Zeitpunkt – der Echozeit – wird das gemessene Signal abgeleitet. Man bezeichnet diese Zeit T_E als Echozeit (engl. "time to echo"). Nach Auslesung des Echosignals beginnt erneut der gesamte Vorgang mit der Einstrahlung eines 90° -Impulses. Der zeitliche Abstand zwischen zwei Impulsfolgen wird als Repetitionszeit T_R (engl. „time to repeat“) bezeichnet. Die Intensität des Signals bei dieser Sequenz kann durch folgende Gleichung dargestellt werden:

$$S = \rho \cdot e^{-\frac{T_E}{T_2}} \cdot \left[1 - e^{-\frac{T_R}{T_1}} \right]$$

ρ	Wasserstoffatomkerndichte	T_E	Time to Echo
T_1	Longitudinale Relaxationszeit	T_R	Time to Repeat
T_2	Transversale Relaxationszeit		

Gleichung 2: Berechnung der Signalintensität bei Spin-Echo Sequenzen

Wählt man T_R und T_E kurz, so ergibt sich gemäß der Gleichung, dass das Signal im Wesentlichen durch die T_1 -Relaxationszeit bestimmt wird. Da T_1 für Fettgewebe gegenüber Wasser relativ kurz ist, die Longitudinalmagnetisierung sich also schneller wieder aufbaut, ergibt Fettgewebe ein stärkeres Signal. Im T_1 -gewichteten Bild stellt sich Fett im Vergleich zu Wasser entsprechend heller (hyperintens) dar.

Bei längerer T_R und T_E folgt aus der oben genannten Gleichung 2, dass die Signalintensität im Wesentlichen durch T_2 bestimmt ist. Aus wasserreichem Gewebe kommt ein stärkeres Signal, da dort aufgrund der schlechteren Energieübertragung mit der Umgebung die Protonen länger angeregt bleiben. Dies bedeutet, dass in T_2 -gewichteten Aufnahmen Wasser heller (hyperintens) als Fett dargestellt werden.

Wählt man T_R lang und T_E im Vergleich dazu relativ kurz, so ist weder die T_1 - noch die T_2 -Relaxationszeit für die Signalintensität bestimmend. Lediglich die Anzahl der anregbaren Protonen, der Gehalt an Wasserstoffkernen im zu untersuchenden Gewebe, ist für die Bildgebung ausschlaggebend. Man bezeichnet diese deshalb als Protonendichte-gewichtete Aufnahme.

Durch geschickte Wahl der Sequenzparameter TR und TE ist es möglich, die Gewebeparameter T1 und T2 weitgehend isoliert darzustellen. Diese unterschiedliche Gewichtung der Aufnahmen spielt eine zentrale Rolle zur differentialdiagnostischen Analyse pathologischer Veränderungen. (EDELMAN, 2006; HASHEMI, 2004)

Gradienten-Echo Sequenzen

Zur MR-Angiographie sind die klassischen SE-Sequenzen ungeeignet. Es werden Untersuchungstechniken benötigt, die innerhalb weniger Sekunden das interessierende Bildvolumen abdecken können. Gradientenechosequenzen (GRE) führen zu einer signifikanten Reduktion der Akquisitionsdauer und bilden die Grundlage für die Techniken zur schnellen Bildgebung. Statt eines 90°-Impulses wie bei der SE-Technik werden bei der GRE-Technik Impulse eingestrahlt, die zu einer deutlich geringeren Auslenkung der Longitudinalmagnetisierung führen. Das Echosignal wird nicht wie bei der SE-Technik durch einen Refokussierungspuls, sondern durch geeignetes, zeitlich versetztes Schalten eines invertierten Gradienten erreicht. Dadurch sind deutlich kürzere Echozeiten und Repetitionszeiten realisierbar. Allerdings wird die durch statische Feldinhomogenitäten ausgelöste Dephasierung der transversalen Magnetisierung nicht refokussiert, so dass die Signalintensität neben T1 nicht von T2, sondern von T2* abhängt. Da im Vergleich zur SE-Sequenz lange Echozeiten ($TE \gg T2^*$) aufgrund des schnellen Signalzerfalls nicht möglich sind, wird der Bildkontrast durch eine Mischgewichtung aus T1 und T2* bestimmt. Bei kurzen Wiederholzeiten ($TR < T2^*$) ist die transversale Magnetisierung noch nicht vollständig zerfallen, so dass in diesem Fall nach Auslesen des Signals durch die weitere Anregungen kohärente Überlagerungen durch Magnetisierungsanteile vorhergehender Anregungen zu erhalten sind. Für ein gegebenes TR kann der Anregungswinkel so optimiert werden, dass die zur Signalerzeugung zur Verfügung stehende Magnetisierung maximiert wird. Für ein kurzes TR von einigen Millisekunden ergeben sich bei den T1-Zeiten des Körpergewebes kleine Anregungswinkel von nur 5° - 30°. Bei Anwendung von kleinen Anregungswinkeln kombiniert mit kurzen Repetitionszeiten wird die GRE-Technik auch als FLASH-Technik (engl.: fast low angle shot) oder FFE-Technik (engl.: fast-field-echo) bezeichnet. (EDELMAN, 2006; HASHEMI, 2004)

Magnetresonanzangiographie

Zur MR-Angiographie stehen neben einigen nicht routinemäßig angewendeten Spezialtechniken folgende Techniken zur Verfügung (MAKI, 1997; EDELMAN, 2006; HASHEMI, 2004):

- ▶ Flugzeit-Angiographie (engl. „time of flight“, Abk.: TOF)
- ▶ Phasenkontrast-Angiographie (engl. „phase contrast“, Abk.: PC)
- ▶ Kontrastmittelverstärkte Angiographie

Die *TOF-MRA* basiert auf Flusseffekten strömenden Blutes auch bekannt unter dem Begriff „Eintrittsphänomen“. Dazu werden die Protonen in der zu messenden Schicht vollständig abgesättigt. Durch den Blutfluss treten an die Stelle der abgesättigten und somit kein Signal gebenden Protonen ungesättigte Protonen in die Schicht ein. Die einströmenden Protonen geben nach Anregung ein Signal und sind auf diese Weise signalreich vor dem signalarmen Hintergrund der abgesättigten statischen Protonen zu erkennen.

Die *Phasenkontrast-MRA* kann die Flussgeschwindigkeit und die Flussrichtung messen. Dazu wird ein bipolarer Flusskodiergradient verwendet. Im Gegensatz zu stationären Protonen, die durch die symmetrische Schaltung der Gradienten keine Phasenverschiebung erfahren, kommt es bei fließendem Blut zu einer geschwindigkeitsabhängigen Phasenverschiebung. Außerdem beeinflusst die Flussrichtung im Verhältnis zur Orientierung der geschalteten Flusskodiergradienten das Signal. Durch Messungen in 3 Raumebenen mit Flusskodiergradient und einer Messung ohne Flusskodiergradient kann die Flussrichtung dargestellt werden und mittels Subtraktion der Hintergrund unterdrückt werden. Von Nachteil ist die nötige Voreinstellung der Geschwindigkeitskodierung (VENC-Faktor, engl.: velocity encoding) sowie auch die Mehrfachmessungen für alle Raumebenen sowie die notwendige zusätzliche Messung zur Subtraktion des Hintergrunds. Hierdurch entstehen relativ lange Messzeiten für die Phasenkontrast-MRA, die sich vor allem zur Darstellung von langsam fließendem venösem Blut und zur Flussgeschwindigkeitsbestimmung bewährt hat.

Die *kontrastmittelverstärkte MRA* nutzt die T1-Effekte eines injizierten MR-Kontrastmittels im Gefäßlumen. Grundlage ist die T1-verkürzende Wirkung von Gadolinium oder ultrakleinen Eisenpartikeln kombiniert mit einer schnellen 3D-GRE, die vor und nach KM-Gabe durchgeführt werden. Im Idealfall kommt das gesamte umliegende nicht Kontrastmittel enthaltende Gewebe hypointens zur Darstellung und nur die Kontrastmittelgefüllten Gefäße geben Signal (MEANEY, 1999). Die Subtraktion des Datensatzes ohne Kontrastmittel ermöglicht eine weitere Steigerung des Kontrastes zwischen Blutgefäßen und Hintergrund durch eine Hintergrundunterdrückung. Aufgrund eines großen Blickfeldes und gleichzeitig hoher Auflösung können auch kleine Gefäße in sehr kurzer Zeit dargestellt werden. Das Ergebnis ist eine Gefäßdarstellung, die mit der konventionellen Katheterangiographie vergleichbar ist. Durch Verwendung von schnellen GRE Sequenzen können Bildaufnahmezeiten erreicht werden, die der Dauer eines Atemanhalteverfahrens entsprechen. Jedoch ist für eine adäquate Untersuchung eine exakte zeitliche Abstimmung zwischen Kontrastmittelinjektion, Ankunft des Kontrastmittelbolus in der gewünschten Gefäßregion und Bildakquisition notwendig (MAKI, 1997). Dephasierungsartefakte, wie sie insbesondere bei turbulentem Fluss bei der TOF- und PC-MRA auftreten, werden in der kontrastmittelverstärkten MRA nicht beobachtet. Die Akquisitionszeiten bei der TOF- und PC-MRA von mehreren Minuten führen zu Atem- und Pulsationsartefakten, so dass diese Techniken für die angiographische Untersuchung der Lungengefäße nicht in Frage kommen. Nur die kontrastmittelverstärkte MRA bietet die nötigen Voraussetzungen für die detailreiche Darstellung der Lungengefäße. (GOYEN, 2001; KHALIL, 2000; MEANEY, 1999)

Kontrastmittel

Kontrastmittel in der MRT sind Substanzen mit paramagnetischen Eigenschaften. Das bedeutet, dass sie mindestens ein ungepaartes Elektron in der Atomhülle bzw. eine ungerade Anzahl von Hüllelektronen besitzen (z. B. Gadolinium Gd^{3+} , Mangan Mn^{2+} , Eisen Fe^{3+} , Fe^{2+}). Diese ungleiche Ladungsverteilung führt zu einem elektromagnetischen Dipolmoment. Dieses elektromagnetische Feld bewirkt eine schnellere Energieabgabe der angeregten Protonen an das umgebene Gitter; die Spin-Gitter-Relaxation wird beschleunigt. In geringerem Ausmaß wird der Energietransfer auf andere Protonen, die Spin-Spin-Relaxation begünstigt. Die

Verkürzung der T1-Relaxationszeit führt zu einem Anstieg der Signalintensität in T1-gewichteten Sequenzen. Die Dosierung der Kontrastmittel spielt dabei eine entscheidende Rolle. Es besteht eine nicht-lineare Abhängigkeit von der Konzentration des Kontrastmittels und der Signalintensität. Der Anregungswinkel der GRE-Sequenz ist auf die Konzentration abzustimmen. Steigt die Konzentration an, so kann in begrenztem Maße der Anregungswinkel verringert werden. Ist die Konzentration des applizierten Kontrastmittels zu hoch, kommt es zur Ausbildung eines so genannten T2-Effektes. Dabei wird die T2-Relaxationszeit so deutlich verkürzt, dass es auch in T1-gewichteten Aufnahmen zu Signalverlusten kommt. Die Beeinflussung der Signalintensität durch paramagnetische Substanzen führt zu folgenden Eigenschaften: Aus überwiegender Verkürzung von T1 resultiert eine Zunahme der Signalintensität. Die erhöhte Signalintensität führt bei entsprechender Signalintensität der Umgebung zu einem verbesserten Bildkontrast zwischen Kontrastmittel enthaltenden Gefäßen und Hintergrund.

Unspezifische Kontrastmittel finden seit langem Verwendung in der MRT. Als erstes positives (signalverstärkendes) Kontrastmittel wurde Gd-DTPA (Magnevist®, Schering, Berlin, Germany) (Abb. 15 a) für die klinische Verwendung eingeführt (CARR, 1984). Gd-DTPA besteht aus dem Chelatbildner DTPA (Diäthyl-triamin-pentaessigsäure), der mit Gadolinium (Gd), einem Element aus der Gruppe der Seltenen Erden (Lanthanide/Aktinide) einen stabilen Chelat-Komplex bildet. Dabei ist der Chelatbildner DTPA für die physikalischen, pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften und Gadolinium für die Kontrasterzeugung durch die T1-Relaxationszeitverkürzung verantwortlich. Die Wirkung beruht darauf, dass Wasserstoffprotonen mit dem Zentralatom (Gd) in Wechselwirkung treten können und somit deren Relaxationszeit beeinflusst wird. Nach intravenöser Applikation verteilt sich Gd-DTPA ausschließlich im Extrazellulärraum und kann wegen seiner Molekülgröße und Hydrophilität die intakte Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden. Die Elimination erfolgt zu annähernd 100% in überwiegend unveränderter Form durch glomeruläre Filtration über die Nieren. Aufgrund dieser pharmakokinetischen Eigenschaften gehört Gd-DTPA heute zu den Standardkontrastmitteln in der MRT.

Das seit 10 Jahren klinisch verfügbare Gd-BOPTA (Benzyl-Oxy-Propionin-Tetra-Acetat) (Multihance®) (Abb. 15 b) unterscheidet sich vom Gd-DTPA durch eine substituierte lipophile Carboxylseitenkette des Chelatbildners. Gd-BOPTA besitzt

eine hohe Relaxivität (Gd-DTPA $4,2 \text{ Lmmol}^{-1}\text{s}^{-1}$ vs. Gd-BOPTA $9,7 \text{ Lmmol}^{-1}\text{s}^{-1}$ bei 37°C und $1,5 \text{ T}$ in Blutplasma) durch die schwache und transiente Interaktionen zwischen dem Chelat Gd-BOPTA und Serumproteinen, insbesondere dem Albumin (PINTASKE, 2006). Zudem kommt es zu einer Verringerung der Extravasation. Durch die höhere Relaxivität ergibt sich ein deutlich höherer intravaskulärer Signalintensitätsanstieg im Vergleich zu anderen konventionellen Gd-Chelaten bei äquivalenter Dosis.

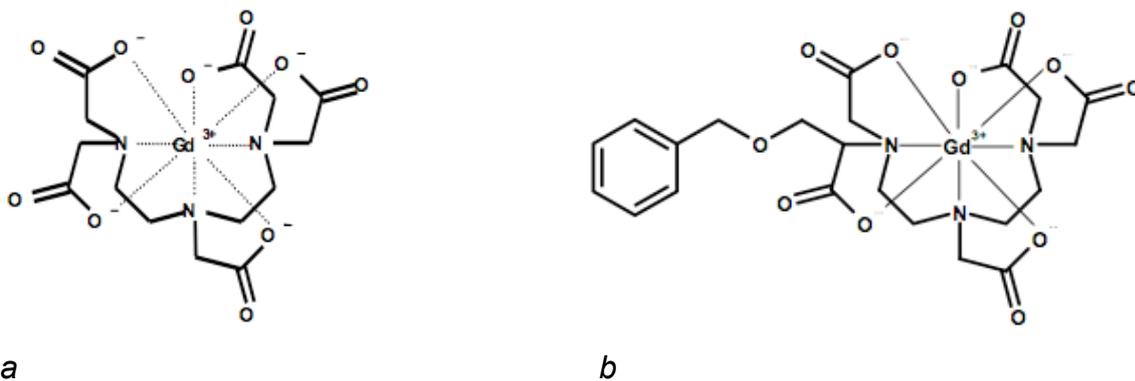


Abbildung 15:
Kontrastmittel in der MRT. Strukturformel des Chelates Gadolinium-DTPA (a) und Gadolinium-BOPTA (b). Aufgrund der lipophilen Seitengruppe zeichnet sich Gd-BOPTA durch eine verbesserte Relaxivität und Proteinbindung aus.

Kontrastmittelverstärkte MRA der Lungengefäße

In der kontrastmittelverstärkten MRA der Lungengefäße werden typischerweise $0,1 \text{ mmol/kg KG}$ Gadolinium-BOPTA (GOYEN, 2000, 2001, 2004) über eine periphere Venenverweilkanüle injiziert, was einem Volumen von ca. 15 ml bei einem Körpergewicht von 75 kg entspricht. Die Rate allergischer Reaktionen ist bei den MRT-Kontrastmitteln extrem gering (DILLMAN, 2007; RUNGE, 2001). Zudem fehlt eine klinisch relevante Nephrotoxizität (NIENDORF, 1991; SHELLOCK, 2006). Allerdings wurde in jüngster Zeit über das Auftreten einer nephrogenen systemischen Fibrose im Zusammenhang mit Gadoliniumhaltigen MR-Kontrastmitteln berichtet (BROOME, 2008; MARTIN, 2008; PENFIELD, 2008). Um beim Einsatz der kontrastmittelverstärkten MRA die Detektionsrate von Veränderungen der pulmonalen Gefäße zu erhöhen, sollte eine pulmonalarterielle und pulmonalvenöse Phase nach Bolusinjektion des Kontrastmittels akquiriert

werden. Die intravenöse Injektion des Kontrastmittelbolus erfolgt typischerweise in eine Vene des rechten Armes. Dadurch wird eine Überlagerung durch die hohe Kontrastmittelkonzentration in der linken Vena brachiocephalica vermieden. Nach ca. 15 Sekunden flutet das Kontrastmittel über den Truncus pulmonalis in den Lungengefäßen an. In der pulmonalarteriellen Phase der Lungenperfusion kommt es zu einer kontrastreichen Darstellung der Lungenarterien. Wichtig ist dabei die optimale Wahl des Zeitpunktes der Datenakquisition in Abhängigkeit von der Kontrastmittelinjektion, da die selektiv pulmonalarterielle Phase der Lungenperfusion nur sehr kurze Zeit zu beobachten ist. Im Anschluss kommt es zur Überlagerung durch das dann mit Kontrastmittel gefüllte pulmonalvenöse Gefäßsystem. Bei größeren PAVM kann es durch den direkten AV-Shunt in der pulmonalarteriellen Phase neben den Pulmonalarterien bereits zu einer Kontrastierung der zugehörigen drainierenden Pulmonalvenen kommen. (GOYEN, 2000, 2001; HOFMANN, 1999; LEUNG, 1997; REMY-JARDIN, 1999; STEHLING, 1997)

Einschränkungen zur Durchführung einer MRT bzw. MRA ergeben sich durch eine Klaustrophobie oder das Vorhandensein von Biostimulatoren oder ferromagnetischer Fremdkörper bzw. elektrischen/elektronischen Implantaten z. B. Herzschrittmacher, Insulinpumpen, Hirnstimulatoren.

Kontrastmittelverstärkte MRA zur Detektion von PAVM

Über die Aussagekraft der MRT in der Diagnostik der PAVM gibt es zurzeit noch äußerst wenig Erfahrung. Es liegen Fallbeschreibungen (PUVANESWARY, 2002;) und Untersuchungen zur Durchführbarkeit vor (KHALIL, 2000; GOYEN, 2001). Bisher sind in der Literatur noch keine Daten bezüglich der Evaluation der kontrastmittelverstärkten MRA zur prä- und postinterventionellen Darstellung von PAVM bei einer HHT in einer großen Patientenpopulation vorhanden.

Nachfolgend werden Vorgehensweise, Technik, Ergebnisse und Interpretation der kontrastmittelverstärkten MRA von PAVM in Korrelation zur DSA der Lungengefäße vorgestellt und in Zusammenschau mit den übrigen diagnostischen Möglichkeiten diskutiert.

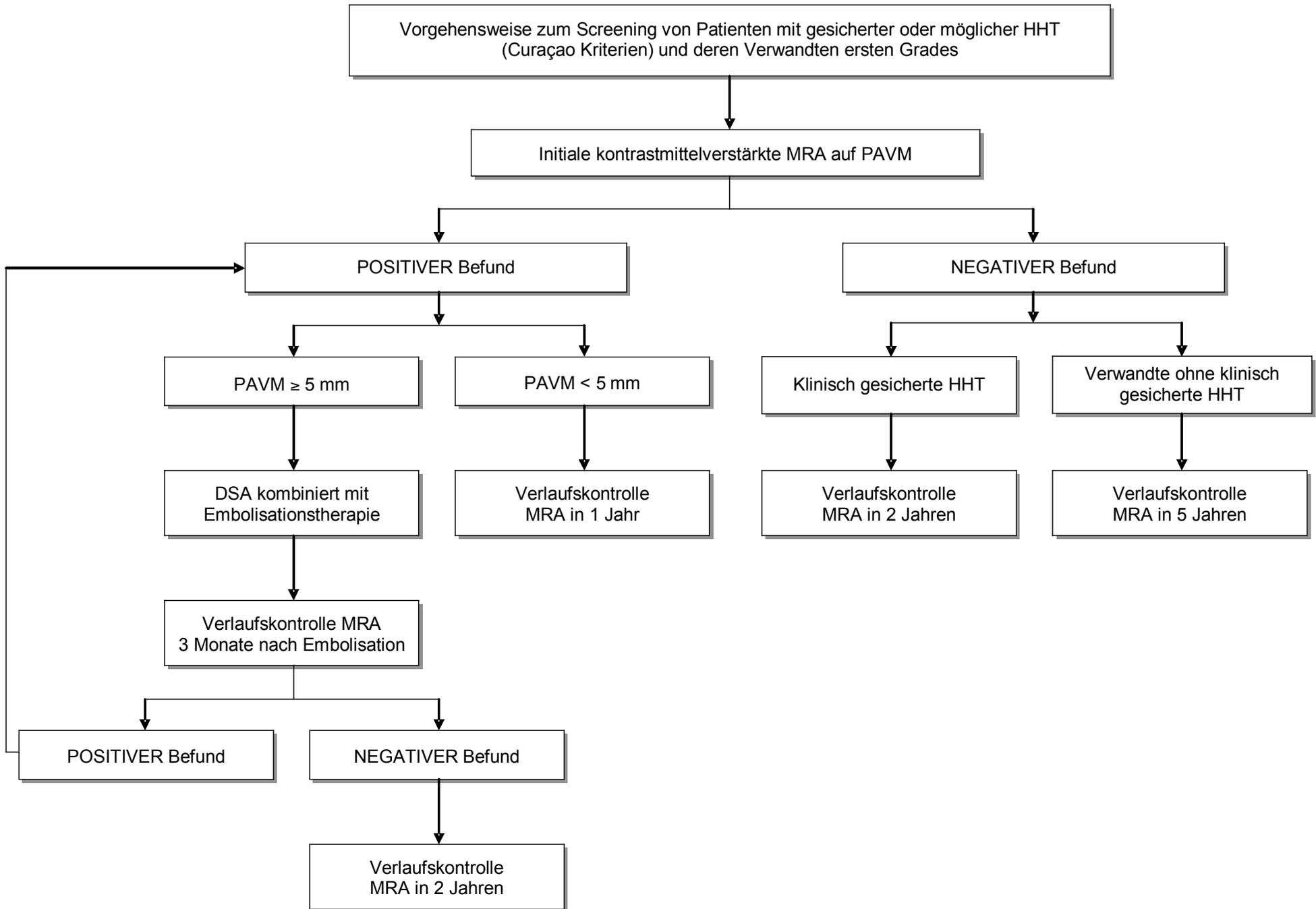
IV. Material und Methoden

IV.1 Patientenpopulation

In der durchgeführten Studie wurden am Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar in den Jahren zwischen 2000 und 2006 insgesamt 203 Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter (männlich 87, Durchschnittsalter $47,4 \pm 17,6$ Jahre, Spannweite 6 - 83 Jahre; weiblich 116, Durchschnittsalter $46,1 \pm 15$ Jahre, Spannweite 11 - 74 Jahre) mit gemäß den Curaçao-Kriterien (SHOVLIN, 2000) klinisch gesicherter oder wahrscheinlicher HHT einer kontrastmittelverstärkten MRA Screeninguntersuchung der Lungengefäße unterzogen. 27 dieser 203 Patienten mit klinisch gesicherter HHT wurden positiv auf die bisher bekannten Gendefekte der HHT getestet. Die übrigen 176 Patienten erhielten bisher keine genetische Abklärung. Bei 8 Patienten wurde jeweils in einer auswärtigen Klinik eine Computertomographie des Thorax angefertigt. Alle Patienten erhielten – unabhängig von vorangegangenen Untersuchungen – eine initiale MRT/MRA Screeninguntersuchung von Gehirn, Thorax und Abdomen. Abhängig vom initialen Befund wurden in regelmäßigen Abständen (siehe Abb. 16) Verlaufskontrollen per kontrastmittelverstärkter MRA der Lungengefäße durchgeführt. Eine Verlaufskontrolle bei Patienten ohne Hinweis auf PAVM in der initialen MRA wurde bei Patienten mit gesicherter HHT nach 2 Jahren durchgeführt und bei Patienten mit möglicher HHT bzw. bei Verwandten ersten Grades nach 5 Jahren durchgeführt bzw. eingeplant. Patienten mit kleinen (<5 mm) PAVM, bei denen zum Untersuchungszeitpunkt eine Embolisationstherapie aufgrund der geringen Größe nicht indiziert war, erhielten eine kontrastmittelverstärkte MRA nach 1 Jahr. Patienten nach Embolisation wurden 3 Monate später einer kontrastmittelverstärkten MRA unterzogen und zusätzlich nach 1 Jahr bei erneutem Auftreten von kleinen (<5 mm) PAVM. Patienten ohne erneut nachweisbare PAVM wurden wie Patienten mit gesicherter HHT ohne PAVM in der initialen kontrastmittelverstärkten MRA geführt und dementsprechend nach 2 Jahren eine kontrastmittelverstärkte MRA angefertigt.

Abbildung 16:

Flussdiagramm zur Vorgehensweise beim Screening von Patienten mit HHT und deren Verwandte ersten Grades.



IV.2 MRA Screening Untersuchung der Lungengefäße

Die magnetresonanztomographischen Untersuchungen wurden an einem 1,5 Tesla Kernspintomographen durchgeführt (Siemens Magnetom Vision oder Siemens Magnetom Sonata; Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland; Magnetom Vision mit einem Gradienten von $25 \text{ mT}\cdot\text{m}^{-1}$ und einer Anstiegsgeschwindigkeit von $40 \text{ T}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$; Magnetom Sonata mit einem Gradienten von $40 \text{ mT}\cdot\text{m}^{-1}$ und einer Anstiegsgeschwindigkeit von $200 \text{ T}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$). Das Untersuchungsprotokoll beinhaltet eine native MRT des Gehirns und des Oberbauches, an die sich die kontrastmittelverstärkte MRA der Lungengefäße anschließt.

IV.2.1 Kontrastmittelverstärkte MRA der Lungengefäße

Vor Untersuchungsbeginn entledigt sich der Patient aller metallischer Gegenstände. Für die Kontrastmittelinjektion wird ein intravenöser Zugang über eine antekubitale Vene des rechten Armes gewählt. Die Kontrastmittelinjektion erfolgt später mit Hilfe einer MR-kompatiblen Hochdruckinjektionspumpe (Injectron MR, Medtron, Saarbrücken, Deutschland). Anschließend wird der Patient in Rückenlage und mit den Armen über dem Kopf im MR-Tomographen gelagert. Zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnis kommt eine semiflexible Körper-Oberflächen Spule zum Einsatz. Die Platzierung des Patienten erfolgt so, dass sich die gewünschte Untersuchungsregion (ROI) optimal in Magnetfeldmitte befindet. Die folgenden Messungen erfolgen alle in Atemstillstand nach Inspiration. Zur exakten Planung der Untersuchung erfolgt zunächst die Anfertigung von Übersichtsbildern (Topogramm) in drei orthogonal zueinander ausgerichteten Ebenen. Es handelt sich dabei um schnelle T1-gewichtete FLASH-Sequenzen (TR 15 ms, TE 6 ms; Anregungswinkel 30° ; Matrix 128×256 ; Blickfeld (FOV) 500 mm; Schichtdicke 10 mm; Schichtanzahl 5). Für eine morphologische Darstellung der Thoraxregion folgen T2-gewichtete HASTE-Sequenzen (Half-Fourier acquisition single shot turbo spin echo) (TE 90 ms; Anregungswinkel 150° ; Echoabstand 4,4 ms; Akquisitionszeit 14 s; Matrix 160×256) in transversaler, koronarer und sagittaler Ebene. Für Bilder in transversaler und sagittaler Orientierung wird typischerweise ein rechteckiges FOV von $300 \times 400 \text{ mm}^2$ und in koronarer Orientierung ein FOV von $400 \times 400 \text{ mm}^2$ gewählt. Je nach Abmessungen der Lunge des Patienten werden diese Werte angepasst.

IV.2.2 Testbolus-Verfahren

Das Testbolus-Verfahren dient zur Bestimmung der Zeit zwischen Injektion des Kontrastmittels und dessen Ankunft in der zu untersuchenden Gefäßregion. Dadurch wird eine optimale Koordination zwischen der maximalen Kontrastmittelkonzentration und dem k-Raum Zentrum - das den ausschlaggebenden Bildkontrast bestimmt - gewährleistet. Zur Messung der Kontrastmittelpassage mit dem Testbolus-Verfahren werden 2 Milliliter Gd-BOPTA (Multihance®; Bracco Altana Pharma GmbH, Konstanz, Deutschland) gefolgt von 20 ml NaCl-Lösung mit einer Flussgeschwindigkeit von 2,5 ml/s injiziert. Simultan mit dem Beginn der Injektion werden auf Höhe der Pulmonalarterien transversale T1-gewichtete FLASH-Sequenzen (TR 5,8 ms; TE 2,4 ms; Anregungswinkel 10°; Matrix 128 x 256; FOV 300 x 400 mm²; Schichtdicke 8 mm) über die Dauer von 30 s mit einer Frequenz von 1 Bild/s durchgeführt (Abb. 17). Die Verzögerung bis zum Start der Sequenz ergibt sich aus der Differenz des Zeitintervalles zwischen Injektion des Testbolus bis zum Erreichen des Intensitätsmaximum in den Pulmonalarterien und der durch die Einstellungsparameter der Sequenz bestimmten Zeit zum Erreichen des k-Raum Zentrums.

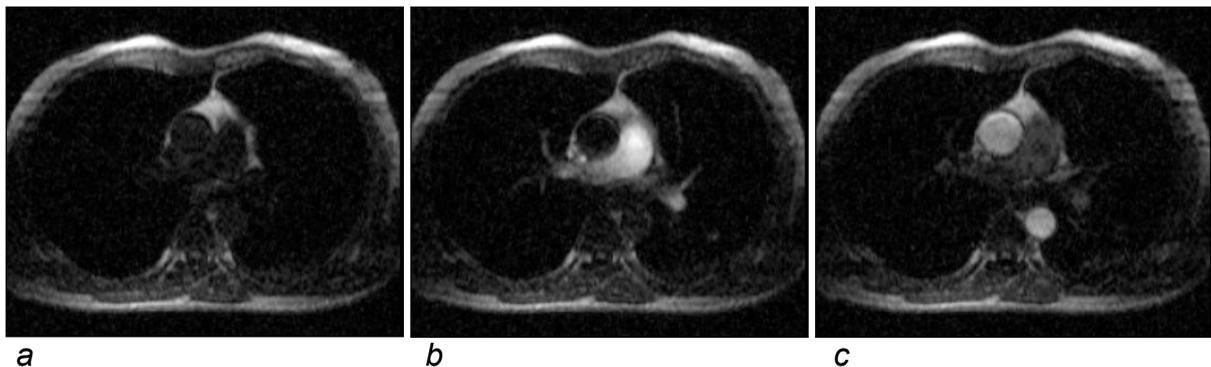


Abbildung 17:

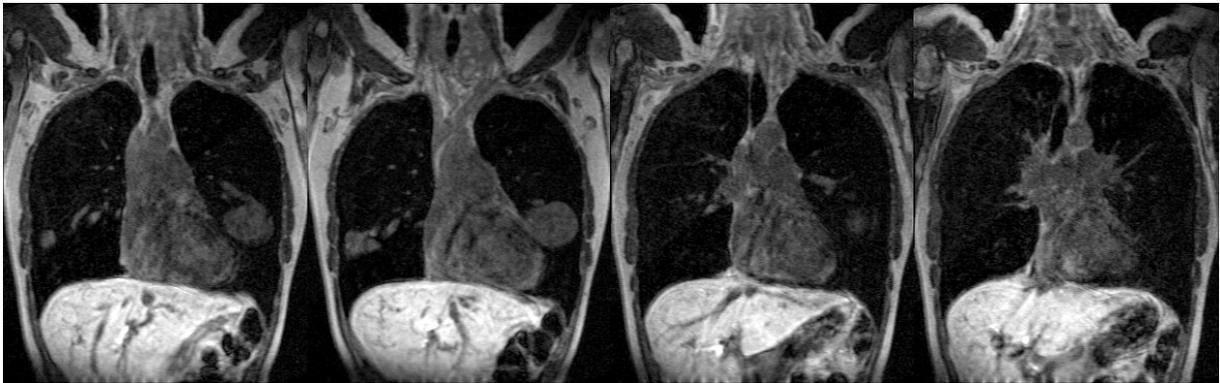
Testbolus-Verfahren. Kontinuierliche Messung der Anflutung eines Testbolus von 2 ml Gd-BOPTA i. v. in Höhe der Bifurkation des Truncus pulmonalis mit einer Frequenz von 1 Bild/s. Nativ (a), Intensitätsmaximum im Truncus pulmonalis (Zielvorgabe) (b), Intensitätsmaximum in der Aorta thoracalis (für die MRA der Lungengefäße ungeeignet) (c).

IV.2.3 Durchführung der MR-Angiographie

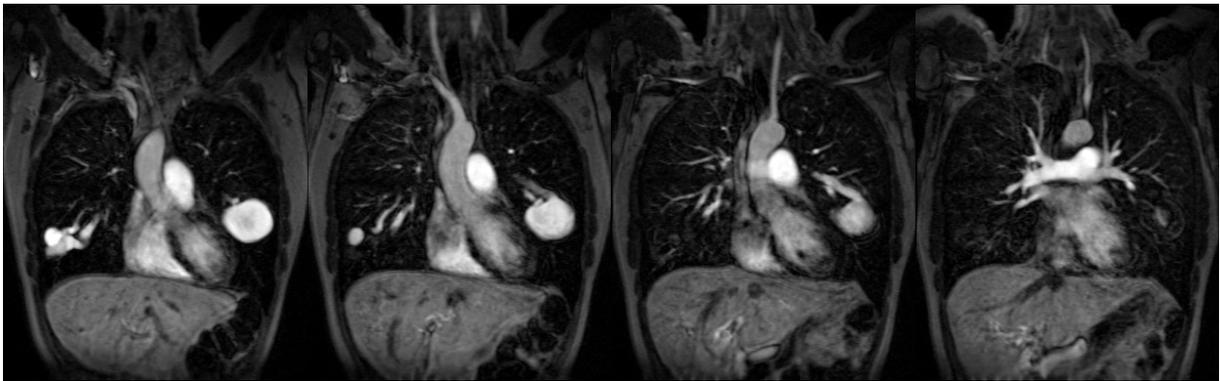
Abhängig vom Thoraxdurchmesser des Patienten werden zur kontrastmittelverstärkten MRA zwei verschiedene Vorgehensweisen verwendet: Bei einem Durchmesser von weniger als 160 mm in anterior-posterior Richtung wird ein einziges *koronares* 3D-Volumen für den gesamten Thorax gemessen, so dass beide Lungenflügel zeitgleich dargestellt werden. Bei Patienten mit einem größeren Durchmesser werden die beiden Lungenflügel jeweils getrennt in *sagittaler* Orientierung untersucht. Dadurch steigt der Bedarf an Kontrastmittel und die Untersuchungszeit wird verlängert. In beiden Fällen werden eine native und eine kontrastmittelverstärkte MRA in pulmonalarterieller und pulmonalvenöser Phase durchgeführt. Die zunächst akquirierte native MRA der Lungengefäße ohne Kontrastmittel dient als Maske für die Bildsubtraktion in der Datennachverarbeitung. Unter Berücksichtigung der mit dem Testbolus-Verfahren ermittelten Zeitverzögerung wird im Anschluss die kontrastmittelverstärkte MRA in der pulmonalarteriellen und pulmonalvenösen Phase durchgeführt (Abb. 18). Dabei werden die beiden kontrastmittelverstärkten Messungen von einer Pause von 8 Sekunden für ein Atemmanöver unterbrochen. Um Artefakte durch die Bildsubtraktion zu vermeiden werden die Patienten zu gleichmäßigen Atemexkursionen angehalten. Die durchgeführten 3D-GRE-Sequenzen verwenden eine asymmetrische k-Raum Akquisition. Das Zentrum des k-Raumes liegt dabei innerhalb des ersten Drittels (TR 4,6 ms; TE 1,8 ms; Anregungswinkel 30°; Bandbreite 400 Hz; Matrix 160-180 x 512; FOV 320 x 450-500 mm² in koronarer Orientierung, 250 x 380-400 mm² in sagittaler Orientierung; Blockdicke 120-160 mm; rekonstruierte Schichtdicke 1,5 - 2,2 mm). Aus den Sequenzparametern ergibt sich je nach Abmessung des Patienten eine örtliche Auflösung von 2-4 mm³. Die zeitliche Auflösung der Sequenz liegt zwischen 15 und 20 s. Die Patienten, bei denen beide Lungenflügel simultan untersucht werden, erhalten eine Kontrastmitteldosis von 0,1 mmol/kg KG Gd-BOPTA gefolgt von einem Bolus NaCl-Lösung von 20 ml mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 2,5 ml/s. Patienten, die einer seitengetrenten Untersuchung beider Lungenflügel zugeführt werden, erhalten zwei Injektionen von jeweils 0,05 mmol/kg KG Gd-BOPTA. Die Untersuchungszeit für die gesamte kontrastmittelverstärkte MRA beträgt ca. 20 Minuten. (GOYEN, 2000, 2001, 2004; HOFMANN, 1999; LEUNG, 1997; STEHLING, 1997)

Der *Algorithmus des Untersuchungsablaufes* für die kontrastmittelverstärkte MRA der Lungengefäße gliedert sich zusammengefasst in folgende Abschnitte (Abb. 17, 18):

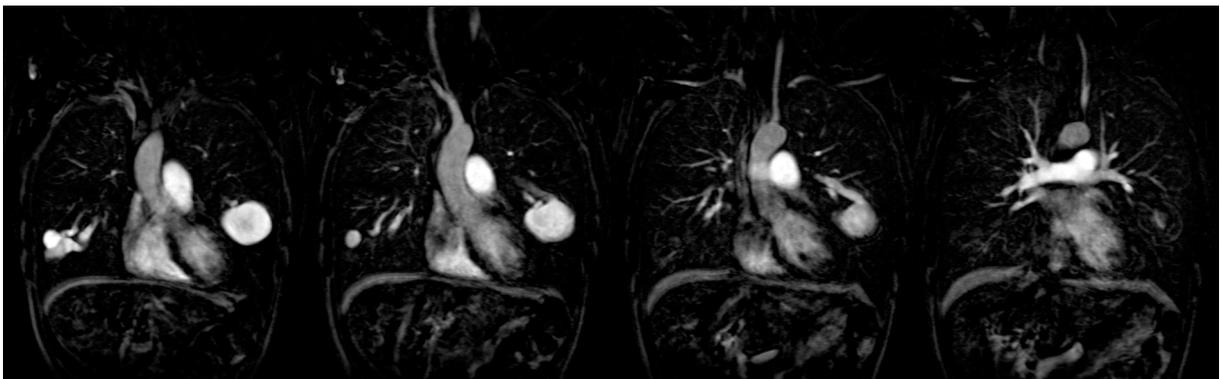
- ▶ Übersicht zur Untersuchungsplanung
- ▶ Testbolus-Verfahren (Abb. 17)
- ▶ Native MRA des Thorax (Abb. 18 a)
- ▶ Kontrastmittelinjektion gemäß Testbolus-Verfahren
- ▶ Kontrastmittelverstärkte MRA in der pulmonalarteriellen Phase (Abb. 18 b, c)
- ▶ Kontrastmittelverstärkte MRA in der pulmonalvenösen Phase (Abb. 18 d, e)



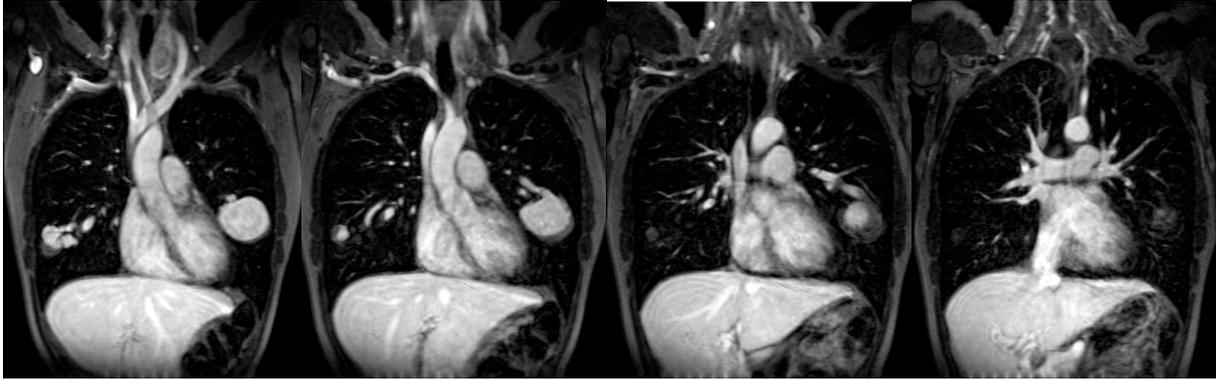
a



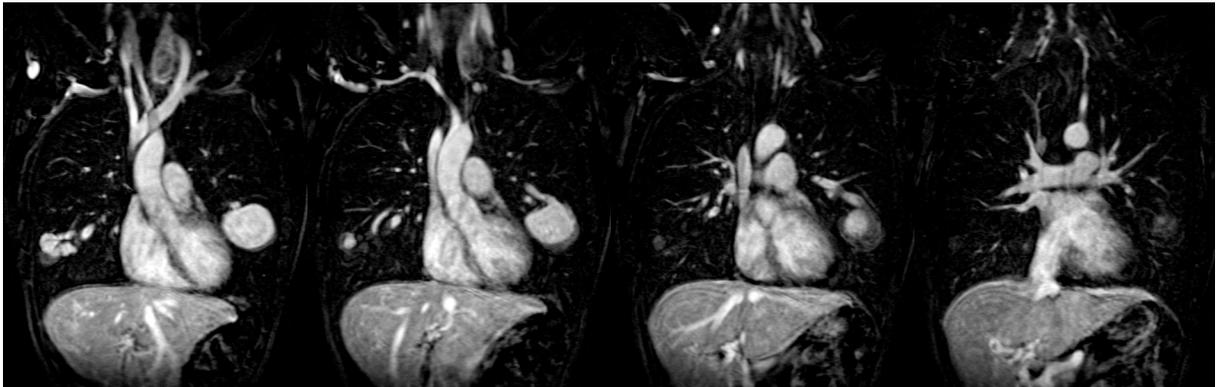
b



c



d

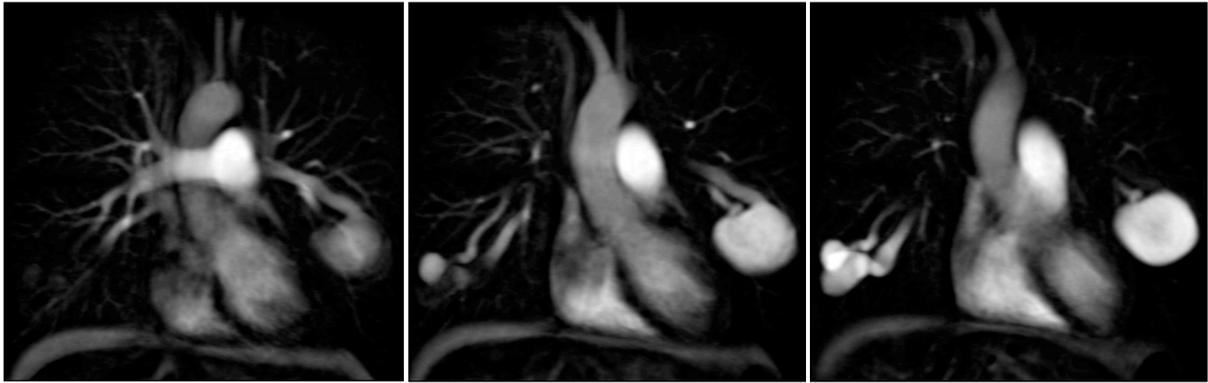


e

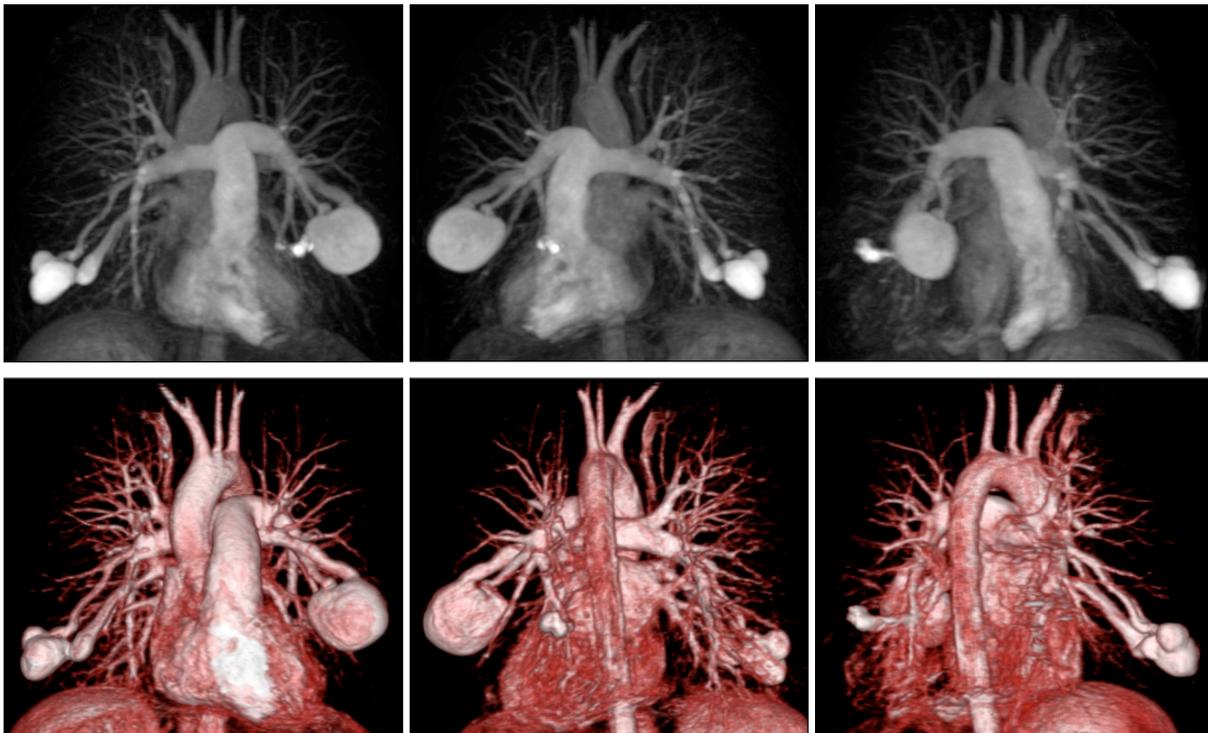
Abbildung 18: Rohdaten der MRA des Thorax in 2 mm Schichtdicke: Nativ (a), nach Gd-BOPTA 0,1 mmol/kg KG i. v. in pulmonalarterieller Phase vor (b) bzw. nach (c) Bildsubtraktion und pulmonalvenöser Phase vor (d) bzw. nach (e) Bildsubtraktion.

IV.2.4 Datennachverarbeitung

Für die Bildanalyse werden die Rohdaten der nativen und kontrastmittelverstärkten MRA an einer Nebenkonzole nach dem folgenden standardisierten Protokoll nachverarbeitet: Zur Unterdrückung der umgebenden nicht relevanten Strukturen wird eine Bildsubtraktion der nativen (Abb. 18 a) und kontrastmittelverstärkten MRA-Sequenzen ausgeführt (Abb. 18 b, d). Aus dieser Subtraktion (Abb. 18 c, e) werden multiplanare Rekonstruktionen (MPR) (Abb. 19) und Maximum-Intensitäts-Projektionen (MIP) bzw. Oberflächenprojektionen (VRT) (Abb. 20) der thorakalen Gefäßstrukturen für die pulmonalarterielle und -venöse Phase berechnet. Die MIP-Bilder werden in der Longitudinalachse des Patienten in einem Winkel von 5° Schritten um 360° rotiert. Bei komplexen Befunden oder Gefäßüberlagerungen werden beide Lungenflügel seitengetreunt bzw. weitere Subvolumina der Region berechnet.



*Abbildung 19:
 Multiplanare Rekonstruktionen (MPR) der Rohdaten der kontrastmittelverstärkten MRA Lungengefäße nach Bildsubtraktion in koronarer Orientierung mit einer Schichtdicke von 10 mm und einem überlappenden Schichtabstand von 5 mm zeigen exakt die Gefäßanatomie der PAVM (identischer Patient aus Abb. 18).*



*Abbildungen 20:
 Maximum-Intensitäts-Projektionen (MIP) (oben) und Oberflächenrekonstruktion (VRT) (unten) der kontrastmittelverstärkten MRA der pulmonalarteriellen Phase nach Bildsubtraktion aus verschiedenen Blickwinkeln von frontal (links), dorsal (Mitte) und links dorsolateral (rechts) (identischer Patient aus Abb. 18 bzw. 19).*

IV.2.5 Bildinterpretation

Als Basis der Befunderstellung und Bildinterpretation dienen die Rohdaten und die erstellten MPR, MIP und VRT Projektionen, die interaktiv an einer Nebenkonzole durchgesehen werden. In einem ersten Durchgang wird festgestellt, ob PAVM vorliegen. Dazu wird eine 3-Punkte Skala verwendet:

- ▶ keine PAVM = 0
- ▶ eindeutiger Nachweis einer PAVM = 1
- ▶ unklar, ob eine PAVM vorliegt = 2

Bei Patienten, die mit 1 oder 2 eingestuft wurden, wird die Lokalisation (RO (rechter Oberlappen), RM (rechter Mittellappen), RU (rechter Unterlappen), LO (linker Oberlappen) und LU (linker Unterlappen) und die Größenausdehnung bestimmt. Dies erfolgt ebenso in der DSA der Lungengefäße, um einen Vergleich identischer PAVM zwischen den beiden Modalitäten zu ermöglichen.

IV.3 MRT des Gehirns

Der Patient wird in Rückenlage und mit den Armen neben dem Körper im MR-Tomographen gelagert. Zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnis kommt eine Kopf-Spule zum Einsatz. Die MRT des Gehirns erfolgt vor der Kontrastmittelunterstützten MRA der Lungengefäße. Zur Untersuchung des Gehirns werden native T1-, T2-, und diffusionsgewichtete Sequenzen in transversaler Orientierung verwendet.

▶ *FLAIR*

TR 7400 ms; TE 120 ms; TI 2200 ms; Anregungswinkel 150°; Matrix 256 x 192-256; FOV 200-250 x 200-250 mm²; Schichtdicke 6 mm (örtliche Auflösung 1 x 1 x 6 mm³); Schichtanzahl 19.

▶ *T2w TSE*

TR 4000 ms; TE 100 ms; Anregungswinkel 150°; Matrix 256x192-256; FOV 200-250 x 200-250 mm²; Schichtdicke 6 mm (örtliche Auflösung 1 x 1 x 6 mm³); Schichtanzahl 19.

▶ *T1w SE*

TR 500 ms; TE 13 ms; Anregungswinkel 80°; Matrix 256 x 192-256; FOV 200-250 x 200-250 mm²; Schichtdicke 6 mm (örtliche Auflösung 1 x 1 x 6 mm³); Schichtanzahl 19.

▶ *FLASH 2D*

TR 800 ms; TE 26 ms; Anregungswinkel 20°; Matrix 256 x 128-192; FOV 200-250 x 200-250 mm²; Schichtdicke 6 mm; (örtliche Auflösung 1 x 2 x 6 mm³); Schichtanzahl 19.

▶ *DWI*

TR 3800 ms; TE 120 ms; Anregungswinkel 90°; b-Wert 1000 s/mm²; Matrix 96-128 x 128; FOV 200-250 x 250 mm²; Schichtdicke 6 mm (örtliche Auflösung 2 x 2 x 6 mm³); Schichtanzahl 19.

IV.4 MRT des Oberbauches

Der Patient wird in Rückenlage und mit den Armen über dem Kopf im Kernspintomographen gelagert. Zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnis kommt eine semiflexible Körper-Oberflächen Spule zum Einsatz. Zur Untersuchung des Oberbauches werden native T1- und T2-gewichtete Sequenzen in Atemanhaltetechnik in transversaler und koronarer Orientierung verwendet. Für die T2-gewichtete Darstellung des Oberbauches kommen T2-gewichtete TSE- und HASTE-Sequenzen (Half-Fourier acquisition single shot turbo spin echo) zum Einsatz. Die T1-gewichtete Bildgebung der Leber und des übrigen Oberbauches erfolgt zum Screening nativ vor der kontrastmittelverstärkten MRA der Lungengefäße. Auf die kontrastmittelverstärkte dynamische Untersuchung der Leber muss verzichtet werden, da dies sonst zu einer relativ hohen Kontrastmittelbelastung führen würde.

▶ *T2w TSE*

TR 3200 ms; TE 130 ms; Anregungswinkel 180°; Echozug 29; Matrix 192–256 x 256; FOV 300-450 x 300-450 mm²; Schichtdicke 6 mm (örtliche Auflösung 2 x 2 x 6 mm³); Schichtanzahl 11 pro Atemanhaltemanöver in 17 s.

▶ *HASTE*

TR 4,4 ms; TE 90 ms; Anregungswinkel 150°; Matrix 192-256 x 256; FOV 300-450 x 300-450 mm²; Schichtdicke 6 mm (örtliche Auflösung 2 x 2 x 6 mm³); Schichtanzahl 11 pro Atemanhaltemanöver in 14 s.

▶ *T1w GRE*

TR 150 ms; TE 4,8 ms; Anregungswinkel 70°; Matrix 192-256 x 256; FOV 300-450 x 300-450 mm²; Schichtdicke 6 mm (örtliche Auflösung 2 x 2 x 6 mm³); Schichtanzahl 23 pro Atemanhaltemanöver in 20 s.

▶ *PC-MRA*

TR 50 ms; TE 3,9 ms; Anregungswinkel 20°; Matrix 256 x 192-256; FOV 300-450 x 450 mm²; Schichtdicke 6 mm (örtliche Auflösung 2 x 3 x 6 mm³); VENC-Faktor 300 cm/s. Schichtanzahl 4 pro Atemanhaltemanöver in 10 s.

IV.5 Technik der DSA der Lungengefäße

Zur Angiographie der pulmonalen Gefäße wurde die Angiographieanlage Axiom Artis (Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland) verwendet. Zunächst erfolgt nach Lokalanästhesie mit Mepivacain 2% die Punktion einer Vena femoralis in modifizierter Seldinger-Technik mit einer 18G Punktionskanüle Surflo (Terumo, Tokio, Japan) und einem gleitbeschichteten Draht (Radifocus Guidewire, Terumo, Tokio, Japan). Mit Hilfe eines atraumatischen und distal flexiblen Bentson-Drahtes (Cook, Bjaeverskov, Dänemark) wird ein Pigtail-Katheter (Beacon Tip Royal Flush, Cook, Bjaeverskov, Dänemark), über den Truncus pulmonalis in die rechte bzw. linke Pulmonalarterie vorgeführt. Während der Passage des rechten Ventrikels wird hierbei auf eine geschlossene Pigtailkonfiguration des Katheters geachtet, um ein „Einfangen“ von Trabekeln mit dem Katheter sicher zu vermeiden. Zur Darstellung der pulmonalen Gefäßstrombahn erfolgt eine DSA jeweils der rechten und linken Lungenstrombahn nach Injektion von 25 ml eines nichtionischen monomeren Röntgenkontrastmittels (Iomeprol, Iomeron 300 ®, Bracco Altana Pharma GmbH, Konstanz, Deutschland) mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 10 ml/s. Zur Untersuchung der Lungengefäße bietet eine Bildfrequenz von 2 oder 3 Bildern pro Sekunde eine ausreichende zeitliche Auflösung. Nachfolgend wird ein White-Lumax-Koaxialkatheter (Cook, Bjaeverskov, Dänemark) über einen steifen Rosen-Draht (Cook, Bjaeverskov, Dänemark) eingewechselt. Sodann werden die pulmonalarteriellen Zuflüsse der therapielevanten PAVM mit dem White-Lumax-Koaxialkatheter selektiv sondiert, wobei in seltenen Fällen ein gleitbeschichteter Draht (Radifocus Guidewire, Terumo, Tokio, Japan) zur Sondierungshilfe verwendet wurde. Durch verschiedene Projektionen lassen sich gezielt die Morphologie und Hämodynamik der versorgenden pulmonalarteriellen und drainierenden pulmonalvenösen Gefäße beurteilen. (WHITE, 1992, 1996) (Abb. 11)

Die aus der kontrastmittelverstärkten MRA erstellten Bildrekonstruktionen (Abb. 18, 19, 20) wurden vor der Durchführung der DSA zur Planung einer Embolisierungstherapie herangezogen. Während der Intervention diente die anschauliche dreidimensionale Darstellung zur Erleichterung der Orientierung und Ansteuerung der zu embolisierenden PAVM. Die in der kontrastmittelverstärkten MRA erkennbaren interventionsbedürftigen PAVM konnten in der DSA z. T. erst in Kenntnis der MRA nach gezieltem Absuchen der Segmente eines Lungenlappens

bestätigt werden. Eine systematische angiographische Abklärung aller Segmente beider Lungenflügel wurde nicht durchgeführt. Abgesehen vom Zeitaufwand würde dies eine unzumutbare Kontrastmittelbelastung und Strahlenexposition verursachen. Während des Aufsuchens der zu embolisierenden PAVM erfolgte zwangsläufig die selektive Darstellung der Segmente des gleichen Lungenlappens. Dabei konnten die PAVM, die in der Übersichtsangiographie nicht nachweisbar waren, jeweils korrespondierend zur kontrastmittelverstärkten MRA identifiziert werden.

Technisch anspruchsvoll gestaltete sich die selektive Sondierung der Lingula. PAVM waren in den meisten Fällen nur durch die vorherige Darstellung aus der kontrastmittelverstärkten MRA in der superselektiven DSA darstellbar. Die PAVM der Lingula sind für die superselektive Darstellung bzw. eine Embolisation aufgrund der anatomisch bedingten komplex verlaufenden Gefäßversorgung schwieriger zu sondieren.

IV.6 *Statistische Analyse*

Die in der kontrastmittelverstärkten MRA identifizierten Patienten mit PAVM wurden nach Geschlecht, Lebensalter (<25 Jahre, 25-65 Jahre, >65 Jahre), Verteilung und Größenausdehnung der PAVM (<5 mm, 5-10 mm, 11-15 mm, 16-20 mm, >20 mm) analysiert. Ebenso wurde das Vorhandensein von PAVM bei Frauen im gebärfähigen Alter (<50 Jahre) ausgewertet.

Um zu erkennen, ob die kontrastmittelverstärkte MRA zunächst alle therapielevanten PAVM detektieren kann, erfolgte eine Gegenüberstellung von Anzahl und jeweiliger Lokalisation der PAVM in der initialen kontrastmittelverstärkten MRA und DSA der Lungengefäße. Die beiden Untersuchungsmodalitäten MRA und DSA wurden mit dem t-Test für verbundene Stichproben bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ verglichen. Des Weiteren wurden die kontrastmittelverstärkte MRA und DSA der Lungengefäße mittels Streudiagramm und der Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson verglichen (Abb. 22). Neben der Untersuchung hinsichtlich Zahl und Größe der PAVM in der initialen kontrastmittelverstärkten MRA und DSA wurden ebenfalls die Daten aus den Verlaufsuntersuchungen evaluiert. Es konnten so zum einen neu aufgetretene PAVM erfasst werden, sowie bereits therapierte nun erneut perfundierte bzw. rekanalisierte PAVM festgestellt werden.

Schließlich wurde die Wertigkeit der kontrastmittelverstärkten MRA in der Erfassung von komplexen PAVM ermittelt, da eine genaue Charakterisierung der komplexen Gefäßversorgung Planung und Orientierung während der Embolisationstherapie erleichtern sollte.

V. Ergebnisse

V.1 Kontrastmittelverstärkte MRA der Lungengefäße

Bei 56 von insgesamt 203 (27,6%) Patienten waren eine oder mehrere PAVM in der initialen kontrastmittelverstärkten MRA der Lungengefäße zu identifizieren. Bei einem Patienten (0,5%) war es unklar, ob eine PAVM vorliegt. Insgesamt wurden in der initialen kontrastmittelverstärkten MRA 124 PAVM gefunden.

Davon entfielen 49 PAVM auf 27 Männer und 75 PAVM auf 30 Frauen. Die Verteilung der PAVM ist in Tabelle 1 gezeigt. 25 Patienten hatten jeweils eine solitäre PAVM. Bei 12 bzw. 9 Patienten lagen jeweils 2 bzw. 3 PAVM vor. Patienten mit 4 und mehr PAVM waren vorwiegend Frauen im Alter von 25 bis 65 Jahre.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter (Frauen <50 Jahre) wurden 46 PAVM gefunden. Das Durchschnittsalter dieser Frauen lag bei 37,4 Jahren mit einer Standardabweichung von ± 10 Jahren.

Die überwiegende Zahl der von den in der initialen kontrastmittelverstärkten MRA detektierten 124 PAVM war klein. Die Anzahl der PAVM kleiner als 5 mm Durchmesser betrug 32; die Anzahl der PAVM von 5 bis 10 mm Durchmesser betrug 45. 19 PAVM überschritten einen Durchmesser von 20 mm. Die größte PAVM wies einen Durchmesser von 60 mm auf. Die kleinste in der kontrastmittelverstärkten MRA zu identifizierende PAVM war 2 mm klein (Tabelle 2).

In den initialen als auch den Verlaufsuntersuchungen kam es bei keinem der Patienten zu einer anaphylaktischen Unverträglichkeitsreaktion durch das applizierte MR-Kontrastmittel.

Tabelle 1:
Verteilung der PAVM nach Patientenalter und Geschlecht in der initialen kontrastmittelverstärkten MRA.

Alter (Jahre)	Geschlecht	Verteilung der PAVM in der initialen kontrastmittelverstärkten MRA (Anzahl)								Gesamtzahl PAVM
		1	2	3	4	5	6	7	8	
< 25	Männlich (n=2 von 9; 22±2 Jahre)		1							2
	Weiblich (n=4 von 14; 22,3±2,7 Jahre)	2	2							6
25 – 65	Männlich (n=23 von 66; 44±13 Jahre)	11	7	3	1	1				43
	Weiblich (n=25 von 89; 49±8,6 Jahre)	11	4	2	4	2		1	1	66
> 65	Männlich (n=2 von 12; 77±2 Jahre)	1		1						4
	Weiblich (n=1 von 13; 67 Jahre)			1						3
Männlich (n=27 von 87; 44,7±16,2 Jahre)		12	8	4	1	1				49
Weiblich (n=30 von 116; 46±12,7 Jahre)		13	6	3	4	2		1	1	75
Gesamt (n=57 von 203; 45,4±14,3 Jahre)		25	12	9	5	1		1	1	124

*Tabelle 2:
Größenverteilung der PAVM in der initialen kontrastmittelverstärkten MRA.*

Alter (Jahre)	Geschlecht	Größenverteilung der PAVM in der initialen kontrastmittelverstärkten MRA					Gesamtzahl PAVM
		< 5	5 - 10	11 - 15	16 - 20	> 20	
< 25	Männlich (n=2 von 9)			1		1	2
	Weiblich (n=4 von 14)		1		2	3	6
25 - 65	Männlich (n=23 von 66)	7	14	7	6	9	43
	Weiblich (n=25 von 89)	24	26	7	4	5	66
> 65	Männlich (n=2 von 12)	1	2		1		4
	Weiblich (n=1 von 13)		2			1	3
Männlich (n=27 von 87)		8	16	8	7	10	49
Weiblich (n=30 von 116)		24	29	7	6	9	75
Gesamt (n=57 von 203)		32	45	15	13	19	124

In der Verlaufskontrolle fanden bei den 57 Patienten, die in der initialen kontrastmittelverstärkten MRA eine oder mehrere PAVM aufwiesen, bei 26 Patienten eine oder mehrere kontrastmittelverstärkte MRA Verlaufskontrollen statt. Hierbei wurden bei 6 Patienten 32 neu aufgetretene PAVM nachgewiesen, die weder in den vorangegangenen kontrastmittelverstärkten MRA noch den DSA (16 von 26 Patienten) Untersuchungen vorhanden waren (Tabelle 3). Von diesen 32 neu aufgetretenen PAVM verteilten sich 16 PAVM auf 5 Frauen zwischen 40 und 49 Jahre. Die übrigen 16 PAVM wurden bei einem Mann im Alter von 54 Jahren nachgewiesen (Abb. 21).

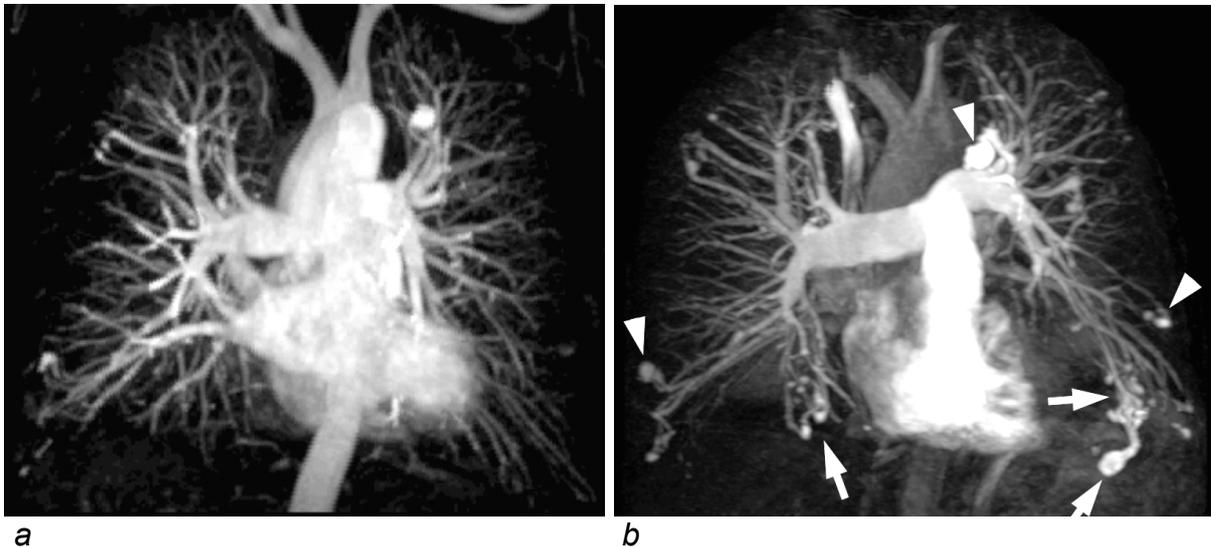


Abbildung 21:

Verlaufskontrolle bei einem 54 Jahre alten Patienten mit HHT und multiplen PAVM nach einem Zeitintervall von 5 Jahren (Vater der Patientin in Abb. 23). Die Maximum-Intensitäts-Projektion (MIP) der kontrastmittelverstärkten MRA nach Gd-BOPTA 0,1 mmol/kg KG i. v. zeigt deutlich die fortschreitende Größenausdehnung vorbestehender PAVM (Pfeilspitzen) und im zeitlichen Verlauf zahlreiche neu aufgetretene PAVM (Pfeile).

Das durchschnittliche Zeitintervall zwischen initialer kontrastmittelverstärkter MRA und der ersten kontrastmittelverstärkten MRA Verlaufskontrolle betrug 13,9 Monate mit einer Standardabweichung von $\pm 7,2$ Monaten bei den 5 weiblichen Patienten. In dieser Zeit wurden 14 von den 16 neu aufgetretenen PAVM festgestellt. Die übrigen 2 PAVM der insgesamt 16 PAVM wurden bei 2 von 3 Frauen gefunden,

die einer zweiten kontrastmittelverstärkten MRA Verlaufskontrolle 21,2 Monate (Standardabweichung \pm 18,6 Monate) nach der ersten kontrastmittelverstärkten MRA Verlaufskontrolle unterzogen wurden. Die 16 PAVM aus der kontrastmittelverstärkten MRA Verlaufskontrolle bei einem Mann verteilten sich gleichmäßig auf beide Lungenflügel. Die 32 neu aufgetretenen PAVM waren meist klein. Die Zahl der PAVM kleiner als 5 mm Durchmesser betrug 16; die Zahl der PAVM mit einem Durchmesser von 5 - 10 mm betrug 15; die Zahl der PAVM mit einem Durchmesser von 11 - 15 mm betrug 1.

Tabelle 4 zeigt die Gesamtzahl und Tabelle 5 die Größenverteilung der durch die kontrastmittelverstärkte MRA detektierten PAVM während des gesamten Beobachtungszeitraumes.

Tabelle 3:

Neu aufgetretene PAVM in der kontrastmittelverstärkten MRA bzw. DSA Verlaufskontrolle im Vergleich zur initialen kontrastmittelverstärkten MRA bzw. DSA.

Alter (Jahre)	Neu aufgetretene PAVM					
	Männlich (n=1)		Weiblich (n=5)		Gesamt (n=6)	
	MRA	DSA	MRA	DSA	MRA	DSA
< 25 (n=0)	0	0	0	0	0	0
25 - 65 (n=6)	16 (9)	7	16	9	32 (25)	16
> 65 (n=0)	0	0	0	0	0	0
Gesamt (n=6)	16 (9)	7	16	9	32 (25)	16

In der kontrastmittelverstärkten MRA hatte ein männlicher Patient 16 neu aufgetretene PAVM. Da nur eine selektive DSA eines Lungenflügels durchgeführt wurde, werden die mit der DSA vergleichbaren Untersuchungsergebnisse (9 PAVM) in Klammern gezeigt.

*Tabelle 4:
Verteilung der PAVM nach Patientenalter und Geschlecht in der
kontrastmittelverstärkten MRA während des gesamten Beobachtungszeitraumes.*

Alter (Jahre)	Geschlecht	Verteilung der PAVM in kontrastmittelverstärkten MRA (Anzahl)										Gesamt- zahl PAVM	
		1	2	3	4	5	6	7	9	16	18		
< 25	Männlich (n=2 von 9)		1										2
	Weiblich (n=4 von 14)	2	2										6
25 - 65	Männlich (n=23 von 66)	11	6	3	1	1						1	59
	Weiblich (n=25 von 89)	10	3	4	4		1	1	1	1			82
> 65	Männlich (n=2 von 12)	1		1									4
	Weiblich (n=1 von 13)			1									3
Männlich (n=27 von 87)		12	7	4	1	1						1	65
Weiblich (n=30 von 116)		12	5	5	4		1	1	1	1			91
Gesamt (n=57 von 203)		24	12	9	5	1	1	1	1	1	1		156

Tabelle 5:

Größenverteilung der PAVM in der kontrastmittelverstärkten MRA während des gesamten Beobachtungszeitraumes.

Alter (Jahre)	Geschlecht	Größenverteilung der PAVM in kontrastmittelverstärkten MRA					Gesamtzahl PAVM
		< 5	5 - 10	11 - 15	16 - 20	> 20	
< 25	Männlich (n=2 von 9)			1		1	2
	Weiblich (n=4 von 14)		1		1	4	6
25 - 65	Männlich (n=23 von 66)	16	21	7	6	9	59
	Weiblich (n=25 von 89)	31	36	7	3	5	82
> 65	Männlich (n=2 von 12)	2	1		1		4
	Weiblich (n=1 von 13)		2			1	3
Männlich (n=27 von 87)		18	22	8	7	10	65
Weiblich (n=30 von 116)		31	39	7	4	10	91
Gesamt (n=57 von 203)		49	61	15	11	20	156

V.2 *DSA der Lungengefäße*

Von den 203 Patienten, denen in der initialen kontrastmittelverstärkten MRA eine oder mehrere PAVM nachzuweisen waren, wurden 40 Patienten einer erstmaligen digitalen Subtraktionsangiographie der Lungengefäße (DSA) unterzogen. Die 40 Patienten bestanden aus 17 Männern und 23 Frauen. Die 40 DSA gliederten sich in 36 Übersichts-DSA und 4 selektive DSA der Lungengefäße. Die DSA identifizierte bei den 40 Patienten insgesamt 103 PAVM. Die 4 Patienten, bei denen eine selektive DSA durchgeführt wurde, erhielten eine KM-Injektion zur Darstellung des Gefäßsystems entweder in die linke oder in die rechte Arteria pulmonalis. Darunter befand sich ein Mann im Alter von 41 Jahren mit einer großen (60 mm x 30 mm) PAVM im linken Lungenflügel und einer kleinen (5 mm) PAVM in der rechten Lunge, sowie 3 Frauen (2 Frauen zwischen 25 und 65 Jahren, eine Frau im Alter von 67 Jahren) mit insgesamt 8 PAVM in der linken Lunge und 5 PAVM in der rechten Lunge. Durch die selektive DSA konnten 7 PAVM der jeweils nicht untersuchten kontralateralen Seite nicht festgestellt werden. Folglich ist nur ein direkter Vergleich von 96 PAVM der kontrastmittelverstärkten MRA zu korrespondierenden DSA-Serien möglich. Von diesen 96 PAVM, die in der kontrastmittelverstärkten MRA detektiert wurden und für die eine vergleichende DSA vorliegt, konnten in der Übersichts- bzw. selektiven DSA nur 76 (79,2%) PAVM identifiziert werden (Tabelle 6). Die 20 PAVM, die nicht in der DSA identifiziert werden konnten, wiesen alle einen kleinen Durchmesser auf ($14 \leq 5$ mm, 3 von 7 mm, 2 von 10 mm und 1 von 12 mm). Im rechten Oberlappen lokalisierten sich 3 PAVM, im Mittellappen keine PAVM und im rechten Unterlappen 7 PAVM. Im linken Oberlappen befanden sich 7 PAVM und im linken Unterlappen 3 PAVM. Der Patient, der in der kontrastmittelverstärkten MRA fraglich eine PAVM von 7 mm im rechten Unterlappen aufwies, wurde auf Basis der DSA und den nachfolgenden kontrastmittelverstärkten MRA Untersuchungen als „0“ (keine PAVM nachweisbar) klassifiziert. Eine Übersichts-DSA wurde bei 15 von 17 Frauen im gebärfähigen Alter durchgeführt. Die kontrastmittelverstärkte MRA detektierte 43 PAVM; in der DSA wurden nur 32 PAVM (74,4%) festgestellt. In den initialen als auch den Verlaufsuntersuchungen kam es bei keinem der Patienten zu einer anaphylaktischen Unverträglichkeitsreaktion durch das applizierte Röntgenkontrastmittel.

Tabelle 6:

Vergleich der kontrastmittelverstärkten MRA und der Übersichts-/ selektiven DSA zur Detektion von PAVM in der initialen Untersuchung.

Alter (Jahre)	Gesamtzahl der PAVM initial					
	Männlich (n=17)		Weiblich (n=23)		Gesamt (n=40)	
	MRA	DSA	MRA	DSA	MRA	DSA
< 25 (n= 1 m + 3 w)	2	2	4	4	6	6
25 - 65 (n= 15 m + 19 w)	31	25	54	41	85	66
> 65 (n= 1 m +1 w)	3	3	2	1	5	4
Gesamt (n= 17 m + 23 w)	36	30	60	46	96	76
p-Wert	p = 0,055		p = 0,0005		p < 0,0001	

Bei 4 Patienten (männlich 1, weiblich 3) wurde nur eine selektive DSA eines Lungenflügels durchgeführt. Bei diesen Patienten werden nur die mit der durchgeführten DSA vergleichbaren Untersuchungsergebnisse gezeigt.

Einen Überblick der in der kontrastmittelverstärkten MRA und der Übersichts- bzw. selektiven DSA detektierten PAVM gibt Tabelle 7. Insgesamt wurden in der DSA nur 92 PAVM (77,3%) im Vergleich zu 119 PAVM in der kontrastmittelverstärkten MRA gefunden. Von diesen 92 PAVM wurden 83 (90,2%) erfolgreich embolisiert. Diejenigen PAVM, die nicht embolisiert wurden (n=9), waren entweder nicht therapierelvant (6 PAVM <3 mm) oder zu groß und komplex mit einerseits nicht erkennbarem zuführendem pulmonalarteriellen Gefäß (eine solitäre PAVM von 10 mm mit großem aneurysmatischem Sack und geringem Fluss) und andererseits multiplen zuführenden pulmonalarteriellen Gefäßen (PAVM von 60 mm x 30 mm). In beiden Fällen wurde mehrfach eine Embolisationstherapie versucht, die jedoch jeweils nicht zu einer kompletten Embolisation führten. Die verbleibende noch nicht behandelte PAVM ist in einer weiteren Sitzung zur Embolisation vorgesehen.

Tabelle 7:

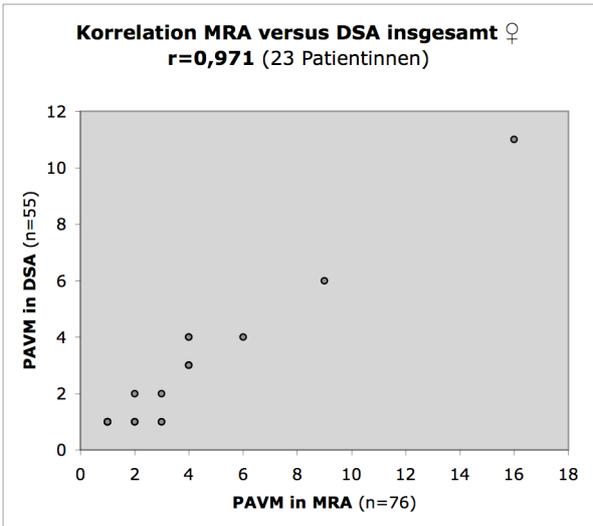
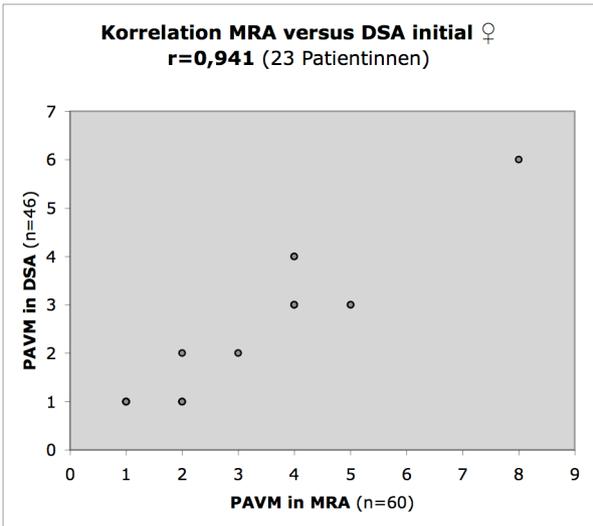
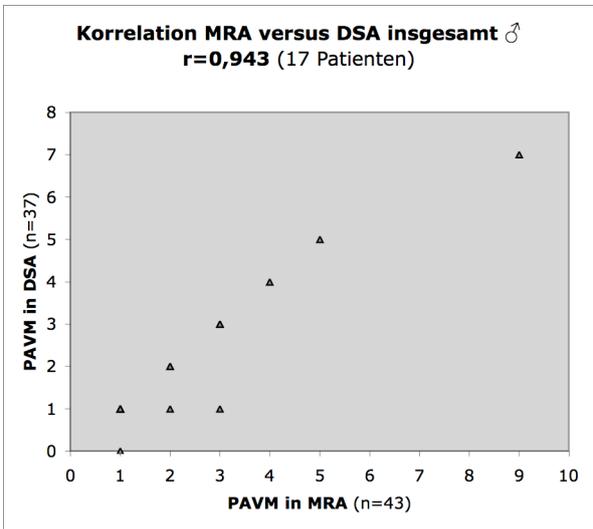
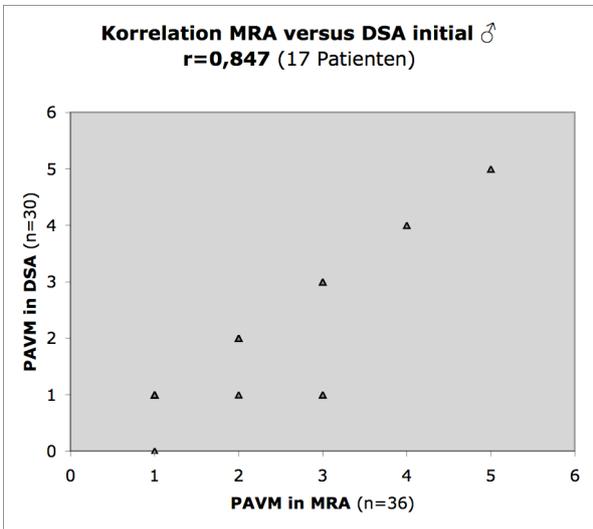
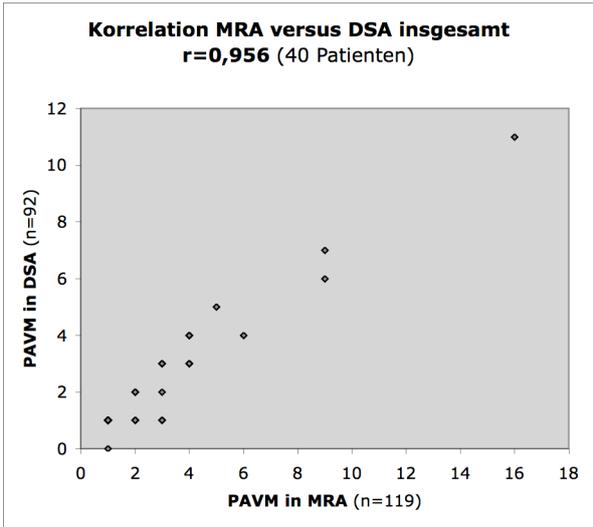
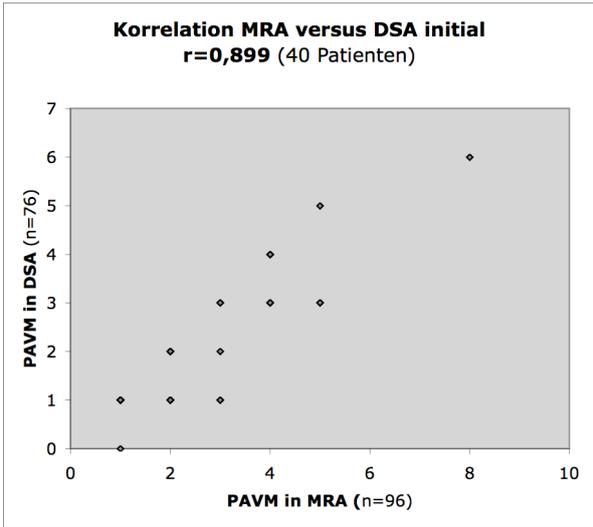
Vergleich aller PAVM aus der kontrastmittelverstärkten MRA und Übersichts- bzw. selektiven DSA und Zusammenfassung erfolgreicher Embolisationen im gesamten Beobachtungszeitraum.

Alter (Jahre)	Gesamtzahl der PAVM gesamt					
	Männlich (n=17)		Weiblich (n=23)		Gesamt (n=40)	
	MRA	DSA	MRA	DSA	MRA	DSA
< 25 (n= 1 m + 3 w)	2	2 (2)	4	4 (4)	6	6 (6)
25 – 65 (n= 15 m + 19 w)	38	32 (28)	70	50 (46)	108	82 (74)
> 65 (n= 1 m + 1 w)	3	3 (2)	2	1 (1)	5	4 (3)
Gesamt (n= 17 m + 23 w)	43	37 (32)	76	55 (51)	119	92 (83)
p-Wert	p = 0,055		p = 0,002		p = 0,0003	

Bei 5 Patienten (männlich 2, weiblich 3) wurde nur eine selektive DSA eines Lungenflügels durchgeführt. Bei diesen Patienten werden nur die mit der durchgeführten DSA vergleichbaren Untersuchungsergebnisse gezeigt. Zahlen in Klammern geben die erfolgreichen Embolisationen an.

Abbildung 22:

Streuungsdiagramme mit Korrelationskoeffizienten nach Pearson der Anzahl der PAVM in der initialen MRA und DSA bzw. im gesamten Beobachtungszeitraum und jeweils getrennt für männliche und weibliche Patienten.



V.3 Komplexe PAVM

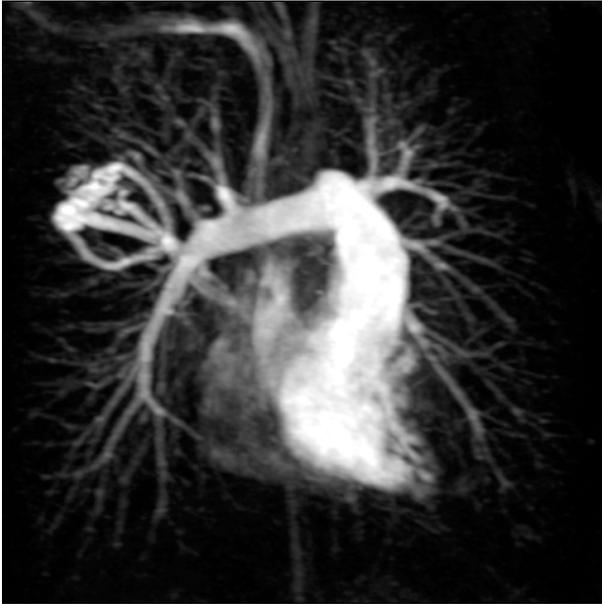
In der kontrastmittelverstärkten MRA wurden bei 26 von 56 Patienten, die eindeutig eine oder mehrere PAVM aufweisen insgesamt 51 komplexe PAVM identifiziert (Tabelle 8). Die meisten Patienten mit komplexer PAVM hatten nur eine solitäre komplexe PAVM (n=17, männlich 5, weiblich 12) oder 2 PAVM (n=5, männlich 2, weiblich 3), wohingegen 4 Patienten 3 oder mehr komplexe PAVM (1 Mann und 1 Frau mit je 3 komplexen PAVM, 1 Mann mit 4, und 1 Mann mit 8 komplexen PAVM) zeigten. Die kleinste komplexe PAVM war 3 mm; die übrigen waren größer als 5 mm (17 von 5 - 10 mm, 8 von 11 - 15 mm, 5 von 16 - 20 mm und 14 von > 20 mm im maximalen Durchmesser). Die größte PAVM betrug 40 mm x 50 mm x 60 mm bei einer 67-jährigen Patientin. 2 der 51 komplexen PAVM konnten wie bereits im vorigen Abschnitt erwähnt nicht erfolgreich embolisiert werden.

Tabelle 8:

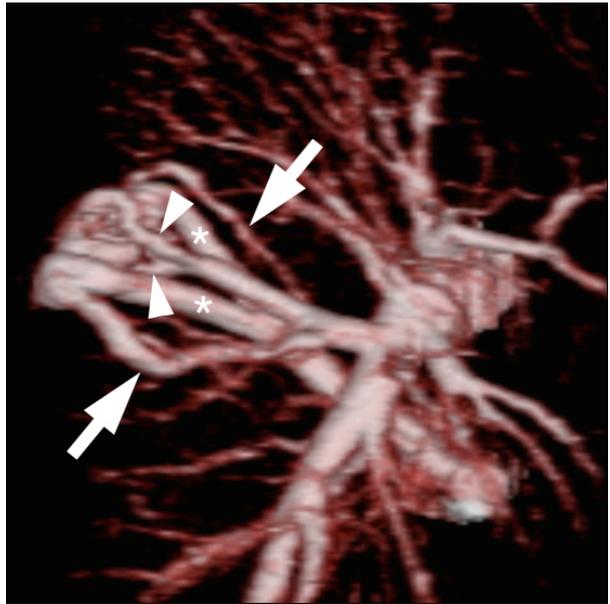
Komplexe PAVM in der kontrastmittelverstärkten MRA mit und ohne nachfolgende DSA.

Alter (Jahre)	Komplexe PAVM in kontrastmittelverstärkten MRA		
	Männlich (n=9)	Weiblich (n=13)	Gesamt (n=22)
< 25 (n= 1 m + 2 f)	2	4 (2)	6 (2)
25 - 65 (n= 8 m + 13 f)	23 (4)	18	41 (4)
> 65 (n= 1 m + 1 f)	3	1	4
Gesamt (n= 10 m + 16 f)	28 (4)	23 (2)	51 (6)

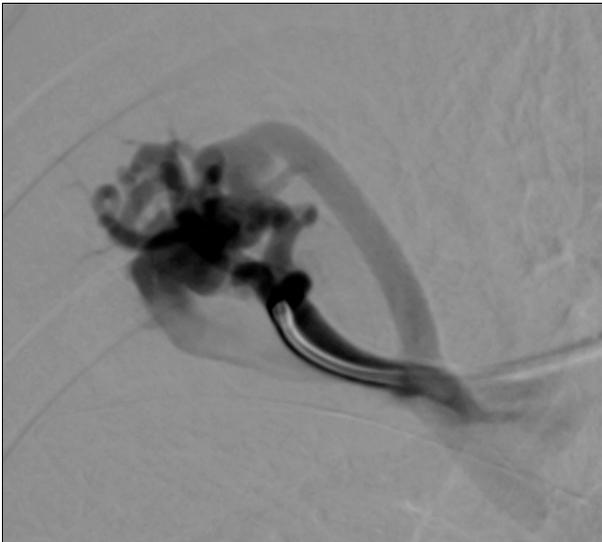
Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf PAVM, die in einer kontrastmittelverstärkten MRA ohne eine vergleichende DSA detektiert wurden.



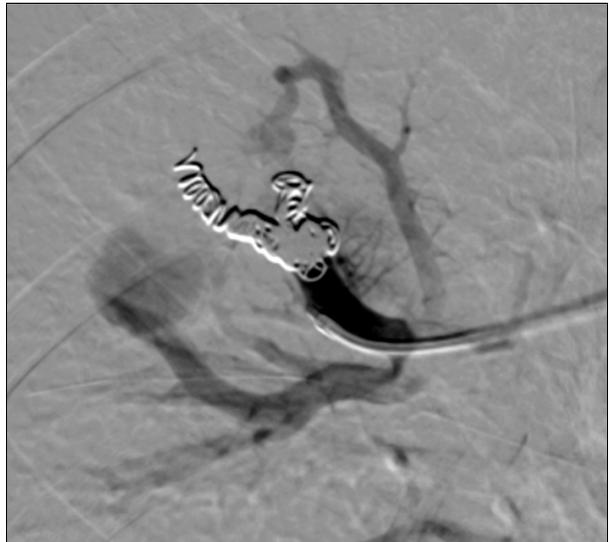
a



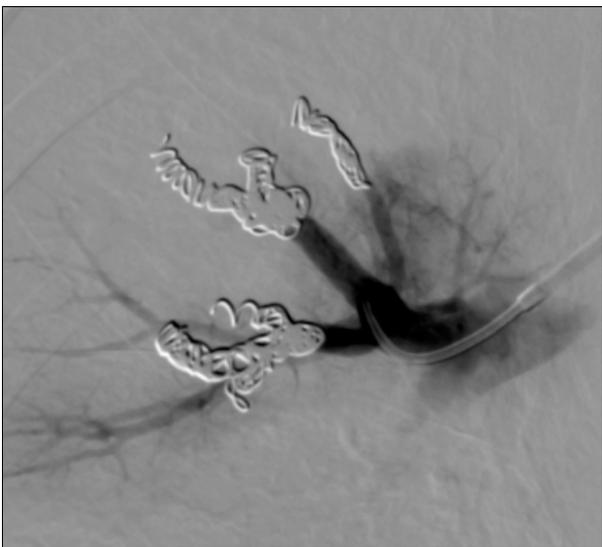
b



c



d



e

Abbildung 23:

Die Maximum-Intensitäts-Projektion (MIP) einer kontrastmittelverstärkten MRA der Lungengefäße zeigt die Gefäßversorgung einer komplexen PAVM (a) im rechten Oberlappen bei einer 26-jährigen HHT-Patientin (Tochter des Patienten in Abb. 21). Die Oberflächenrekonstruktion des Subvolumens demonstriert exakt die Gefäßversorgung aus einem pulmonalarteriellen zentralen Gefäß, das sich in zwei weitere aufteilt (Pfeilspitzen) und zwei periphere pulmonalarterielle Gefäßen (Pfeile). Die pulmonalvenöse Drainage erfolgt über zwei Venen (Stern). Korrespondierende Darstellung der selektiven DSA vor (c) und nach (d) Embolisation der zentralen pulmonalarteriellen Äste der komplexen PAVM mit Platin-Embolisationsspiralen. Die übrigen Zuflüsse wurden im Anschluss ebenfalls erfolgreich verschlossen (e).

V.4 *Zusätzliche Ergebnisse aus dem MRT-Screening*

Bei 2% der Patienten wurden zerebrale AVM festgestellt. Die native MRT des Oberbauches stellte bei 17% der Patienten (männlich 21% mit einem Durchschnittsalter von 60,3 Jahre und weiblich 79% mit einem Durchschnittsalter von 53,7 Jahre) eine viszerale Beteiligung mit hepatischen AVM fest. Bei 74% konnte eine Hepatomegalie beobachtet werden. 55% hatten ausgeprägte intrahepatische Gefäßerweiterungen. Einzelne Patienten zeigten zusätzlich zu den HAVM äußerst komplexe Gefäßanomalien mit Shunts zu epigastrischen und retroperitonealen Gefäßen. Die Hälfte der Patienten (50%) bildeten noduläre hyperplastische Leberparenchymveränderungen aus. Durch einen resultierenden Links-Rechts-Shunt resultierten bei 24% der Patienten Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz. Im Gegensatz zu einem geringen bis mittleren Durchmesser der Arteria hepatica propria, zeigen sich interessanterweise bei deutlicher Vergrößerung der Arteria hepatica propria vermehrt ausgeprägte noduläre hyperplastische Leberparenchymveränderungen bei gleichzeitig geringerer Rechtsherzinsuffizienz-Rate. Dies kann durch unterschiedliche mikroskopische Shunts erklärt werden. In der Gruppe mit ausgeprägten nodulären hyperplastischen Leberparenchymveränderungen liegen möglicherweise vermehrt Shunts auf sinusoidaler Ebene vor. Bei geringen nodulären hyperplastischen Leberparenchymveränderungen können vermehrt direkte arteriovenöse wie auch arterioportale Shunts vermutet werden. Dies würde sowohl die nodulären hyperplastischen Leberparenchymveränderungen wie auch die Rate an Patienten mit einer Rechtsherzinsuffizienz erklären.

VI. Diskussion

Die im Rahmen der Hereditären Hämorrhagischen Teleangiektasie (HHT) auftretenden vaskulären Malformationen der Lungengefäße (PAVM) werden in den meisten Fällen vom Patienten selbst nicht bemerkt und können daher lange Zeit klinisch inapparent sein. Jedoch können sie bereits in geringfügiger Ausprägung zu verheerenden Folgen führen. Die Kurzschlussverbindungen bewirken einen Rechts-Links-Shunt und verhindern eine suffiziente Funktion der Lungenkapillaren als Filtersystem. Es drohen Apoplex sowie zerebrale und viszerale Abszesse. Es ist daher von hohem Interesse die PAVM möglichst frühzeitig vor dem Auftreten von Komplikationen zu erkennen und zu behandeln. Mit der minimal invasiven Embolisierungstherapie steht heute eine sichere radiologische interventionelle Methode zur Behandlung der PAVM zur Verfügung, die größere thoraxchirurgische Eingriffe zur Entfernung der PAVM obsolet macht. (BEGBIE, 2003; WHITE, 1992, 1996)

Ziel der vorliegenden Studie war die Beantwortung der Frage, ob die kontrastmittelverstärkte MRA als Screeninguntersuchung auf PAVM bei Patienten mit HHT geeignet ist und alle therapie relevanten PAVM zuverlässig detektieren kann. Die in der Literatur veröffentlichten Daten beschränken sich auf Fallbeschreibungen und die grundsätzliche Durchführbarkeit einer kontrastmittelverstärkten Magnetresonanztomographie (MRA) zur Feststellung von PAVM, ohne dass eine wissenschaftliche Aufarbeitung anhand eines größeren Patientkollektivs berichtet wird. Es existieren bislang keine Arbeiten, die eine systematische Analyse der kontrastmittelverstärkten MRA mit der DSA der Lungengefäße in Kombination mit einer langjährigen Nachbeobachtung einer größeren Patientengruppe berichten.

Die DSA der Lungengefäße ist der so genannte „Goldstandard“ zur Abklärung der Lungengefäße auf PAVM. Dies erklärt sich dadurch, dass sich die DSA vor der Einführung von Mehrschicht-Computertomographen und der modernen Techniken der MRA etabliert hat. Außerdem stellt die DSA eine valide Methode zur Detektion der PAVM dar, die eine klinische Relevanz besitzen und für die eine sinnvolle minimal invasive radiologische interventionelle Therapieoption gegeben ist. Die Katheterangiographie ist eine aufwendige strahlenbelastende, invasive Methode, die

grundsätzlich in Interventionsbereitschaft durchgeführt werden sollte. Für ein Screening ist die DSA aufgrund der Strahlenbelastung und der wenn auch geringen Invasivität nicht ideal geeignet.

Im Vorfeld werden zunächst die nicht-invasiven Verfahren angewendet. Als unspezifische Screening Methode auf das Vorliegen eines Rechts-Links-Shunts, hat sich die kontrastmittelverstärkte transthorakale Echokardiographie bewährt. Diese Untersuchung verlangt keine hohen Anforderungen an die Compliance des Patienten und ist kostengünstig mit geringem Aufwand durchzuführen. Jedoch liefert sie keine Informationen über Lokalisation, Ausdehnung und Art der möglicherweise zugrunde liegenden PAVM.

Bisher wurde die CT als Methode der Wahl zur Erkennung der durch PAVM bedingten strukturellen Veränderungen der pulmonalarteriellen und -venösen Lungengefäße akzeptiert (HOFMANN, 2000; REMY, 1992, 1994; REMY-JARDIN, 1999; WHITE, 1992, 1996). Jedoch existiert in der Literatur nur eine aussagekräftige Studie mit einem Vergleich von CT und DSA vor und nach Embolisationstherapie von Remy et al. (REMY, 1992). Die CT als weit verbreitetes und schnell verfügbares bildgebendes Verfahren bietet ähnliche Bildverarbeitungsmöglichkeiten wie die kontrastmittelverstärkte MRA. Aus strahlenhygienischen Gründen ist die wiederholte Anwendung für regelmäßige Kontrolluntersuchungen hinsichtlich des Vorhandenseins bzw. zur Verlaufskontrolle bereits bekannter PAVM, insbesondere im Kindesalter und bei Frauen im gebärfähigen Alter, jedoch problematisch (SHOVLIN, 1996). Aufgrund des erforderlichen frühzeitigen Screenings und der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen ab einem jungen Lebensalter, jeweils 3 Monate bzw. 1 Jahr nach Embolisationstherapie und alle 5 Jahre nach Therapieerfolg, darf die nicht unerhebliche und mit zunehmendem Alter kumulierende Strahlenbelastung keinesfalls unterschätzt werden (MARTIN, 2006). Zudem birgt die Verwendung von Jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln die Gefahr einer anaphylaktischen Unverträglichkeitsreaktion sowie das Risiko einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie.

Im nordamerikanischen Raum besteht gegenüber der CT eine weniger kritische Haltung, so dass dort diese Modalität häufiger zum Einsatz kommt. Es ist jedoch zu bedenken, dass die effektive Dosis durch die Röntgenstrahlenexposition bei einer CT des Thorax für eine Pulmonalisangiographie durchschnittlich 4 - 6 mSv beträgt (DAS, 2005; HEGGIE, 2005; COCHE, 2006; TSAPAKI, 2006). Insbesondere

ist dabei die Strahlenexposition der weiblichen Mammae nicht zu vernachlässigen (PARKER, 2005). Die effektive Dosis entspricht etwa der doppelten durchschnittlichen jährlichen Strahlenbelastung in Deutschland von ca. 2,5 mSv durch natürliche Strahlung. Die bei der Diagnose einer HHT notwendige lebenslange Verlaufskontrolle verursacht – ohne kurzfristige Verlaufskontrollen nach etwaiger Embolisationstherapie – über beispielsweise 30 Jahre eine kumulative Dosis von ca. $8 \cdot 5 \text{ mSv} = 40 \text{ mSv}$. Statistisch liegt das Risiko an einer malignen Sekundärerkrankung zu versterben unterhalb des Promillebereiches. Nach Hochrechnungen werden ca. 18 Todesfälle/100.000 mSv im Alter zwischen 10 - 20 Jahren und 3,5 Todesfälle/100.000 mSv im Alter zwischen 30 - 40 Jahre angegeben (PROKOP, 2003). Das Einwirken der Energiedosis von 10 mGy auf die weibliche Brust vor dem 35. Lebensjahr soll das Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken um ca. 13,6% gegenüber der übrigen Bevölkerung erhöhen (REMY-JARDIN, 1999). Bei all diesen Angaben ist zwar zu bedenken, dass die errechneten Zahlen auf theoretischen Überlegungen basieren; die Reduktion der Strahlenbelastung ist aber ein nicht nur anerkanntes sondern auch entsprechend der Röntgenverordnung in Deutschland zwingend anzustrebendes Ziel.

Die kontrastmittelverstärkte MRA kommt ohne eine ionisierende Strahlenbelastung aus und zeichnet sich durch die wesentlich bessere Verträglichkeit der verwendeten Kontrastmittel aus. Wenngleich auch Gadoliniumhaltige Kontrastmittel zu unerwünschten Nebenwirkungen wie einer Anaphylaxie oder der nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) (BROOME, 2008; MARTIN, 2008; PENFIELD, 2008) führen können, tritt dies in einer vergleichsweise sehr geringen Zahl auf. Ein Hinderungsgrund gegen die Durchführung einer MRT ist die Klaustrophobie. Eine Untersuchung in Sedierung ist aufgrund der nötigen Atemcompliance schwierig; für ein aussagekräftiges Ergebnis ohne Atemartefakte ist hier nur eine Intubationsnarkose mit koordiniertem Atemstillstand in Erwägung zu ziehen. Je nach Ausmaß der Klaustrophobie kann ein Versuch zur Durchführung der MRT mit Hilfe von anxiolytischen Medikamenten durchgeführt werden. Als Kontraindikation ist das Vorhandensein von nicht MR-sicheren Metallteilen oder elektrischen Stimulatoren zu beachten.

An ein Screening sind hohe Anforderungen zu stellen. Zwar handelt es sich in der Studie um ein vorselektioniertes Patientengut, aber auch hier ist nur ein sehr hoher negativer prädiktiver Wert akzeptabel. Falsch negative Untersuchungsergebnisse können durch die beschriebenen schwerwiegenden Komplikationen zu einer massiven Beeinträchtigung der Gesundheit führen. Andererseits sollten aus einem Screening keine unnötigen Folgeuntersuchungen wie eine etwaige DSA bzw. der Versuch einer Embolisationstherapie resultieren, die zu vermeidbaren Risiken und Kosten führen würden. Eine weitere Forderung an Screeningmodalitäten besteht in der möglichst geringen Invasivität des Screeningverfahrens.

Im Vergleich zu den bisherigen Literaturangaben stimmt die Größenordnung der Patienten mit PAVM im untersuchten Patientengut mit einem Anteil von 27,6% überein. Mit dem Screening mittels kontrastmittelverstärkter MRA der Lungengefäße konnten insgesamt mehr PAVM identifiziert werden, als mit dem „Goldstandard“ der DSA. Alle therapierelevanten PAVM wurden in der kontrastmittelverstärkten MRA erkannt. Dementsprechend wurden in der kontrastmittelverstärkten MRA keine falsch-negativen Befunde erhoben. Es ergibt sich somit ein negativer prädiktiver Wert der kontrastmittelverstärkten MRA von 100%. Zwar muss einschränkend festgestellt werden, dass nicht sämtliche Segmente beider Lungenflügel in der DSA selektiv dargestellt wurden. Bei Patienten, die einer Embolisationstherapie zugeführt wurden, erfolgte durch das notwendige Aufsuchen der zu embolisierenden PAVM automatisch eine selektive Darstellung des umliegenden Gefäßgebietes bzw. des betroffenen Lungenlappens. Hierbei konnte die DSA im Vergleich zur kontrastmittelverstärkten MRA jedoch bei keinem Patienten zusätzliche PAVM identifizieren. Auch ergab sich in den durchgeführten Verlaufskontrollen der MRA und DSA retrospektiv kein Hinweis auf falsch-negative Untersuchungsergebnisse. Ebenfalls wurden klinischerseits keinerlei Komplikationen beobachtet, die auf fälschlicherweise nicht diagnostizierte PAVM in der kontrastmittelverstärkten MRA zurückzuführen wären.

Die Ergebnisse des t-Tests und die sehr hohen Korrelationskoeffizienten nach Pearson zeigen in Zusammenschau mit den gewonnenen Daten, dass die kontrastmittelverstärkte MRA eine deutlich höhere Sensitivität als die DSA aufweist. Die zusätzlich mit Hilfe der kontrastmittelverstärkten MRA nachgewiesenen PAVM sind nicht als falsch positiv zu werten, da im Rahmen der Verlaufskontrollen diese

kleinen Befunde nach Wachstum nachfolgend auch mit der DSA nachgewiesen werden konnten. Der kontrastmittelverstärkten MRA gelingt es signifikant mehr PAVM darzustellen, sowohl insgesamt mit 154 PAVM ($p=0,0003$) (Tab. 7) im gesamten Verlauf über mehr als 5 Jahre gesehen, als auch in den jeweils initialen ($p<0,0001$) (Tab. 6) Untersuchungen mit 124 PAVM. In Korrelation zeigt die Übersichts-DSA in der initialen Untersuchung nur 79,2% bzw. insgesamt 77,2% und im Speziellen bei Frauen im gebärfähigen Alter nur 74,4% der PAVM. Die Überlegenheit der MRA gegenüber der DSA macht eine Berechnung der Sensitivität und Spezifität der MRA-Methode unter Festlegung der DSA als Goldstandard zur Berechnung hinfällig. Die Technik der kontrastmittelverstärkten MRA kann als ausreichend etabliert angesehen werden, um sicher zu sein, dass es sich bei den zusätzlich zur DSA dargestellten PAVM nicht um falsch positive Befunde handelt.

Aus den zur Verfügung stehenden Möglichkeiten zur Behandlung von PAVM hat sich die Spiralembolisation als sichere, effektive und minimal invasive Methode herausgestellt (ANDERSEN, 1998; ESPLIN, 1997; GUPTA, 2002; POLLAK, 2006; WHITE, 1992, 1996). Voraussetzung ist zunächst die Visualisierung der zuführenden pulmonalarteriellen Gefäße, um die therapiebedürftigen PAVM selektiv mit dem Embolisationskatheter anzusteuern. Bei einfachen solitären PAVM ist dies in der Regel problemlos möglich. Insbesondere bei komplexen oder diffus verteilten PAVM bietet die MRA die Möglichkeit verschiedener Projektionen aus jeder beliebigen Blickrichtung. Die Erfahrung der durchführenden Interventionalisten sahen die dreidimensionale Darstellung, wie sie mit den eingeschränkten Möglichkeiten der zweidimensionalen Projektion einer DSA nicht möglich ist, als vorteilhaft für Planung und Durchführung der Embolisation. Eine systematische Untersuchung zur Verkürzung der Interventionszeiten oder aber eine subjektive Auswertung der dreidimensionalen MRA-Bilder im Hinblick auf eine bessere Durchführbarkeit der Intervention ist im Rahmen dieser Studie aber nicht durchgeführt worden. Zwar besteht die Möglichkeit zu einer dreidimensionalen Rotationsangiographie, jedoch bedeutet dies wiederum eine zusätzliche Kontrastmittel- und Strahlenbelastung. Des Weiteren ist die diagnostisch essentielle pulmonalarterielle Phase nur kurzzeitig überlagerungsfrei von der pulmonalvenösen Phase dargestellt. Bei einer Rotationsangiographie ist eine alleinige Darstellung der pulmonalarteriellen Phase aufgrund der Dauer der Aufnahmezeit nicht möglich. Die Zeitverzögerung für eine

180° Rotation der Röntgenröhre führt gegen Ende der Durchleuchtung zu einer zwingenden Überlagerung der pulmonalarteriellen und -venösen Phase. Eine Verkürzung der Rotationszeit ist zwar möglich, aber dies bedingt eine Reduktion der akquirierten zweidimensionalen Projektionsebenen. Bisher liegen keine Daten zur Rotationsangiographie zur Darstellung der PAVM in der Literatur vor.

Die Untersuchungsergebnisse im Verlauf sowie die klinischen Daten legen nahe, dass in der kontrastmittelverstärkten MRA keine falsch-positiven Befunde erhoben wurden. Insbesondere PAVM der Lingula waren durch die anatomisch komplexe Gefäßversorgung in den meisten Fällen nur in Kenntnis der kontrastmittelverstärkten MRA in der superselektiven DSA darstellbar.

Bei den PAVM, die in der kontrastmittelverstärkten MRA zusätzlich zur Übersichts-DSA gefunden wurden, handelte es sich zum Untersuchungszeitpunkt jeweils um nicht therapierelevante Befunde. Diese PAVM wiesen nur eine geringe Größe auf und aufgrund des geringen Durchmessers der zuführenden Pulmonalarterien bzw. drainierenden Pulmonalvenen von weniger als 3 mm bestand keine Indikation zur Embolisationstherapie (WHITE, 1992, 1996). Jedoch sind diese PAVM keinesfalls zu vernachlässigen. Die vorgelegten Untersuchungsergebnisse und weitere Literaturberichte (HAITJEMA, 1995; SHOVLIN, 1999; WHITE, 1992) belegen eine weitere Größenprogredienz der PAVM im zeitlichen Verlauf. Es ist daher eine regelmäßige Verlaufskontrolle gemäß dem Ablauf zum Screening auf PAVM bei HHT Patienten (Abb. 16) nötig.

Der größte Vorteil durch die kontrastmittelverstärkte MRA in der Detektion von PAVM ergibt sich in der Gruppe der Frauen. Auch nach Angaben in der Literatur treten PAVM häufiger bei Frauen als bei Männern auf (SHOVLIN, 1995). Dies kann durch die Tatsache bedingt sein, dass bei Frauen insgesamt mehr und häufiger multiple PAVM auftreten. Das spielt insbesondere während einer Schwangerschaft eine wichtige Rolle, da eine Schwangerschaft zu einer gesteigerten Wachstumsrate der PAVM führt (FERENCE, 1994; KHURSHID, 2002; ESPLIN, 1997). Dies wiederum bedingt ein deutlich erhöhtes Komplikationsrisiko wie z. B. Blutungen durch PAVM (FERENCE, 1994; SHOVLIN, 1999; SHOVLIN, 1995; GERSHON, 2001). In diesem Zusammenhang sollte die Tatsache Beachtung finden, dass bei 15

Frauen im gebärfähigen Alter in der DSA nur 32 (74,4%) gegenüber 43 PAVM in der kontrastmittelverstärkten MRA entdeckt wurden.

Von besonderem Interesse in dieser Studie war die Detektion von 32 im zeitlichen Verlauf zusätzlich neu aufgetretenen PAVM bei 6 Patienten, die in der initialen kontrastmittelverstärkten MRA und der darauf folgenden DSA zur Intervention bekannter bereits vorhandener PAVM nicht zu sehen waren. Die meisten PAVM bei Patienten mit HHT sind angeboren. Sekundär erworbene PAVM sind selten (KHURSHID, 2002). In der vorliegenden Studie wurden 16 neu aufgetretene PAVM bei 5 Frauen im Alter von 40 bis 49 festgestellt, während die übrigen 16 neu aufgetretenen PAVM bei einem Mann im Alter von 54 Jahren festgestellt wurden. Bei keinem dieser Patienten war eine auffällige medizinische Vorgeschichte bekannt, die für die Entwicklung sekundärer PAVM verantwortlich gemacht werden konnte. Das Untersuchungsprotokoll der kontrastmittelverstärkten MRA und die weitere Bildbearbeitung für alle durchgeführten Untersuchungen und sämtliche Patienten waren identisch. Es ist einerseits möglich, dass über die Zeit gänzlich neue PAVM entstanden sind, oder sehr viel wahrscheinlicher, dass die Größenausdehnung der PAVM unterhalb der Auflösungsgrenze der initialen kontrastmittelverstärkten MRA und DSA lag. In der Zwischenzeit müssen die PAVM dann soweit angewachsen sein, dass sie schließlich die Auflösungsgrenze überschritten haben und in der nächsten MRA Verlaufskontrolle nachweisbar waren. Diesbezüglich waren die meisten neu nachweisbaren PAVM, die in der MRA Verlaufskontrolle festgestellt wurden vergleichsweise klein. Nur eine zusätzliche PAVM war größer als 10 mm; die Hälfte war kleiner als 5 mm im Durchmesser. Die kleinste PAVM, die in der kontrastmittelverstärkten MRA festgestellt werden konnte, war 2 mm im Durchmesser. Es ist daher sehr wahrscheinlich, dass sehr kleine PAVM bei diesen Patienten in der initialen kontrastmittelverstärkten MRA nicht gesehen wurden. Die in der MRA Verlaufskontrolle zusätzlichen neu nachweisbaren 32 PAVM sind allesamt bei Patienten aufgetreten, bei denen bereits multiple PAVM vorlagen, die bereits aus den Voruntersuchungen bekannt waren. Vorangegangene Veröffentlichungen legten bereits nahe, dass eine Größenzunahme bei vorbestehenden multiplen PAVM häufiger zu beobachten ist (SHOVLIN, 1999). Mit der zunehmenden Verfügbarkeit von 3 Tesla MRT-Systemen, die eine weiter verbesserte räumliche Auflösung bieten und damit eine noch feinere Darstellung der

Lungengefäße erlauben, kann zukünftig mit der Detektion sogar von sehr kleinen (<2 mm) PAVM gerechnet werden (PEDERSEN, 2006).

Einschränkungen der durchgeführten Studie ergeben sich dadurch, dass aufgrund der eingeschränkten Compliance einzelne Patienten nicht vollständig untersucht werden konnten. Das betrifft sowohl die Durchführung der initialen MRT Screeninguntersuchungen, die Verlaufskontrollen als auch die DSA zur Korrelation bzw. Embolisationstherapie. Die prospektiv angelegten Verlaufsuntersuchungen der kontrastmittelverstärkten MRA bzw. die Durchführung einer Embolisationstherapie wurden teilweise von Patienten abgelehnt, obwohl in der initialen kontrastmittelverstärkten MRA PAVM erkannt wurden.

Patienten ohne Hinweis auf einen Rechts-Links-Shunt bzw. ohne nachweisbare PAVM oder PAVM <5 mm in der kontrastmittelverstärkten MRA wurden keiner DSA der Lungengefäße zugeführt. Bei 4 Patienten, die in der kontrastmittelverstärkten MRA nur PAVM in einem Lungenlappen aufwiesen, wurde die DSA nur auf diesen Lungenflügel bzw. Lungenlappen beschränkt, so dass hier nur eine eingeschränkte Vergleichbarkeit gegeben ist. Diese restriktive Anwendung der DSA ist durch eine nicht rechtfertigbare Strahlen- und Kontrastmittelexposition begründet, insbesondere bei Patienten, die zukünftig über mehrere Jahre weitere Verlaufskontrollen benötigen.

Bei der Durchführung der DSA wurde ebenfalls auf eine restriktive Strahlen- und Kontrastmittelexposition geachtet. Es war jedoch in jedem Fall eine ausreichende Darstellung der Lungengefäße gewährleistet, so dass eine Korrelation beider Methoden bezüglich therapierelevanter und noch nicht behandelbarer kleinerer PAVM durchgeführt werden konnte. Nur 4 von 40 Patienten erhielten eine selektive DSA ohne eine Übersichts-DSA, da die kontrastmittelverstärkte MRA nur kleine nicht therapierelevante PAVM zeigte, die noch keine Interventionsmöglichkeit boten.

Des Weiteren wurde auf die Durchführung und einen Vergleich mit der nichtinvasiven jedoch mit ionisierender Strahlung einhergehenden CT verzichtet. Auch hier bestanden Bedenken, Patienten im Kindesalter und Frauen im gebärfähigen Alter einer regelmäßigen Verlaufskontrolle über mehrere Jahre dieser Strahlenbelastung zu unterziehen. Es ist unbestritten, dass mit der nativen oder kontrastmittelunterstützten CT eine sehr sensitive, nichtinvasive Methode zur

Feststellung von PAVM zur Verfügung steht (HAITJEMA, 1995; HOFMANN, 2000; REMY, 1992, 1994; REMY-JARDIN, 1999). Hier könnten weitere Studien folgen, um die beiden nicht invasiven Methoden der CT und MRT miteinander zu vergleichen. Der direkte Vergleich würde eine eindeutige Antwort auf die Frage liefern können, ob die CT als bisherige Methode der Wahl zugunsten der MRT zukünftig verlassen werden kann. Die Ergebnisse dieser Studie belegen allerdings einen ausreichend hohen negativen Vorhersagewert und eine derartige hohe Sensitivität, dass lediglich die Frage des Screeningintervalls mit der MRA noch genauer zu beantworten wäre. Die Vorteile der MRA gegenüber der CT-Angiographie hingegen wiegen so schwer, dass ein Vergleich der beiden Techniken nicht mehr zu rechtfertigen ist.

Zusammenfassend ergibt sich aus der Analyse der gewonnenen Daten, dass die kontrastmittelverstärkte MRA eine geeignete Methode zur Detektion therapie-relevanter PAVM ist. Darüber hinaus ermöglicht sie die Kontrolle kleiner PAVM, die zum Zeitpunkt der initialen Darstellung keine Therapieindikation darstellen.

Die Untersuchung kommt bekanntermaßen ohne ionisierende Strahlenbelastung aus und es besteht eine sehr gute Kontrastmittelverträglichkeit. Es wurden keinerlei anaphylaktische Reaktionen beobachtet.

Die kontrastmittelverstärkte MRA erfüllt die Anforderungen an eine Screeninguntersuchung, alle therapie-relevanten PAVM darzustellen entsprechend einem negativen prädiktiven Wert von 100%. Anhand des dargestellten Flussdiagramms (Abb. 16) steht eine praktikable Richtschnur zur Verfügung, die ein sinnvolles und rationelles Screening und eine ebensolche Verlaufskontrolle erlaubt.

Vor einer Embolisationstherapie stellt die kontrastmittelverstärkte MRA eine wertvolle Planungsgrundlage dar. Zudem dient sie kurzfristig zur Kontrolle des Embolisationserfolges. Langfristig ermöglicht sie in der Verlaufskontrolle die Detektion einer Rekanalisation bereits embolisierter PAVM und die Feststellung von therapie-relevanten neu aufgetretenen PAVM bzw. einer Progredienz vorhandener PAVM.

VII. Literatur

1. Abdalla SA, Letarte M (2006) Hereditary haemorrhagic telangiectasia: Current views on genetics and mechanisms of disease. *J Med Genet* 43(2):97-110
2. Abdalla SA, Gallione CJ, Barst RJ, Horn EM, Knowles JA, Marchuk DA, Letarte M, Morse JH (2004) Primary pulmonary hypertension in families with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Respir J* 23(3):373-7
3. Andersen PE, Kjeldsen AD, Oxhøj H, Vase P, White RI Jr (1998) Embolotherapy for pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Acta Radiol* 39:723–726
4. Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Akarsu N, Toydemir RM, Calderon F, Tuncali T, Tang W, Miller F, Mao R (2006) A fourth locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 7. *Am J Med Genet* 15;140(20):2155-62
5. Begbie ME, Wallace GM, Shovlin CL (2003) Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. *Postgrad Med J* 79:18–24
6. Berg JN, Gallione CJ, Stenzel TT, Johnson DW, Allen WP, Schwartz CE, Jackson CE, Porteous ME, Marchuk DA (1997) The activin receptor-like kinase 1 gene: genomic structure and mutations in hereditary hemorrhagic telangiectasia type 2. *Am J Hum Genet* 61:60-7
7. Bideau A, Plauchu H, Brunet G, Robert J (1989) Epidemiological investigation of Rendu-Osler disease in France: its geographical distribution and prevalence. *Popul* 44:3-22
8. Boillot O, Bianco F, Viale JP, Mion F, Mechet I, Gille D, Delaye J, Paliard P, Plauchu H (1999) Liver transplantation resolves the hyperdynamic circulation in hereditary hemorrhagic telangiectasia with hepatic involvement. *Gastroenterology* 116:187-92
9. Bourdeau A, Dumont DJ, Letarte M (1999) A murine model of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Clin Invest* 104:1343-51
10. Bourgeois N, Delcour C, Deviere J, et al. (1990) Osler-Weber-Rendu disease associated with hepatic involvement and high output heart failure. *J Clin Gastroenterol* 12:236-8
11. Broome DR (2008) Nephrogenic systemic fibrosis associated with gadolinium based contrast agents: A summary of the medical literature reporting. *Eur J Radiol* [Epub ahead of print]
12. Buscarini E, Plauchu H, Garcia Tsao G, White RI Jr, Sabbà C, Miller F, Saurin JC, Pelage JP, Lesca G, Marion MJ, Perna A, Faughnan ME (2006) Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: consensus recommendations. *Liver Int* 26(9):1040-6
13. Byahatti SV, Rebeiz EE, Shapshay SM (1997) Hereditary hemorrhagic telangiectasia: what the otolaryngologist should know. *Am J Rhinol* 11(1):55-62

14. Carr DH, Brown J, Bydder GM, Steiner RE, Weinmann HJ, Speck U, Hall AS, Young IR (1984) Gadolinium-DTPA as a contrast agent in MRI: initial clinical experience in 20 patients. *AJR Am J Roentgenol* 143:215-24
15. Coche E, Vynckier S, Octave-Prignot M (2006) Pulmonary embolism: radiation dose with multi-detector CT and digital angiography for diagnosis. *Radiology* 240:690-7
16. Cole S, Begbie M, Wallace G, Shovlin C (2005) A new locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT3) maps to chromosome 5. *J Med Genet* 42:577-82
17. Cottin V, Dupuis-Girod S, Lesca G, Cordier JF (2007) Pulmonary vascular manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (rendu-osler disease). *Respiration* 74(4):361-78
18. Cottin V, Plauchu H, Bayle JY, Barthelet M, Revel D, Cordier JF (2004) Pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Respir Crit Care Med* 169:994-1000
19. Cymerman U, Vera S, Pece-Barbara N, Bourdeau A, White RI jr, Dunn J, Letarte M (2000) Identification of hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1 in newborns by protein expression and mutation analysis of endoglin. *Pediatr Res* 47:24-35
20. Das M, Mahnken AH, Muhlenbruch G, Stargardt A, Weiss C, Sennst DA, Flohr TG, Gunther RW, Wildberger JE (2005) Individually adapted examination protocols for reduction of radiation exposure for 16-MDCT chest examinations. *AJR Am J Roentgenol* 184:1437-43
21. Dillman JR, Ellis JH, Cohan RH, Strouse PJ, Jan SC (2007) Frequency and severity of acute allergic-like reactions to gadolinium-containing i.v. contrast media in children and adults. *AJR Am J Roentgenol* 189(6):1533-8
22. Edelman RR, Hesselink JR, Zlatkin M, Crues JV (2006) Clinical magnetic resonance imaging Volume 1. Saunders Elsevier, Philadelphia,
23. Esplin MS, Varner MW (1997) Progression of pulmonary arteriovenous malformation during pregnancy: case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 52:248-253
24. Faughnan ME, Lui YW, Wirth JA, Pugash RA, Redelmeier DA, Hyland RH, White RI jr (2000) Diffuse pulmonary arteriovenous malformations. *Chest* 117:31-38
25. Faughnan ME, Thabet A, Mei-Zahav M, Colombo M, Maclusky I, Hyland RH, Pugash RA, Chait P, Henderson KJ, White RI jr (2004) Pulmonary arteriovenous malformations in children: Outcomes of transcatheter embolotherapy. *J Pediatr* 145:826-31
26. Ference BA, Shannon TM, White RI Jr, Zawin M, Burdge CM (1994) Life-threatening pulmonary hemorrhage with pulmonary arteriovenous malformations and hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Chest* 106(5):1387-90
27. Garcia-Tsao G (2007) Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). *J Hepatol* 46(3):499-507

28. Gershon AS, Faughnan ME, Chon KS, Pugash RA, Clark JA, Bohan MJ, Henderson KJ, Hyland RH, White RI jr (2001) Transcatheter embolotherapy of maternal pulmonary arteriovenous malformations during pregnancy. *Chest* 119:470-7
29. Gossage JR (2003) The role of echocardiography in screening for pulmonary arteriovenous malformations. *Chest* 123:320-2
30. Goyen M, Debatin JF (2004) Gadopentetate dimeglumine-enhanced three-dimensional MR-angiography: dosing, safety, and efficacy. *J Magn Reson Imaging* 19:261-73
31. Goyen M, Ruehm SG, Debatin JF (2000) MR-angiography: the role of contrast agents. *Eur J Radiol* 34:247-56
32. Goyen M, Ruehm SG, Jagenburg A, Barkhausen J, Kroger K, Debatin JF (2001) Pulmonary arteriovenous malformation: Characterization with time-resolved ultrafast 3D MR angiography. *J Magn Reson Imaging* 13:458-60
33. Gupta P, Mordin C, Curtis J, Hughes JM, Shovlin CL, Jackson JE (2002) Pulmonary arteriovenous malformations: effect of embolization on right-to-left shunt, hypoxemia, and exercise tolerance in 66 patients. *AJR* 179:347–355
34. Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI jr (1995) Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 333(14):918-24
35. Hanes FM (1909) Multiple hereditary telangiectases causing hemorrhage (hereditary hemorrhagic telangiectasia). *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital* 20:63–73
36. Haitjema T, Disch F, Overtoom TT, Westermann CJ, Lammers JW (1995) Screening family members of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med* 99:519-24
37. Hashemi RH, Bradley WG, Lisanti CJ (2004) *MRI The Basics*. Lippincott Williams & Wilkins
38. Heggie JC (2005) Patient doses in multi-slice CT and the importance of optimisation. *Australas Phys Eng Sci Med* 28:86-96
39. Heldin CH, Miyazono K, ten Dijke P (1997) TGF- β signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins. *Nature* 390:465–71
40. Hewes RC, Auster M, White RI jr (1985) Cerebral embolism: first manifestation of pulmonary arteriovenous malformation in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Cardiovasc Intervent Radiol* 8:151–155
41. Hofmann LV, Kuszyk BS, Mitchell SE, Horton KM, Fishman EK (2000) Angioarchitecture of pulmonary arteriovenous malformations: characterization using volume-rendered 3-D CT angiography. *Cardiovasc Intervent Radiol* 23:165-70
42. Katzberg RW, Haller C (2006) Contrast-induced nephropathy: a clinical and evidence-based approach. *Circulation* 113:1799-806

43. Khalil A, Farres MT, Mangiapan G, Tassart M, Bigot JM, Carette MF (2000) Pulmonary arteriovenous malformations. Diagnosis by contrast-enhanced magnetic resonance angiography. *Chest* 117:1399-403
44. Khurshid I, Downie GH (2002) Pulmonary arteriovenous malformation. *Postgrad Med J* 78:191-197
45. Kjeldsen AD, Kjeldsen J (2000) Gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol* 95:415–8
46. Kjeldsen AD, Moller TR, Brusgaard K, Vase P, Andersen PE (2005) Clinical symptoms according to genotype amongst patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Intern Med*. 258(4):349-55
47. Kjeldsen AD, Vase P, Green A (1999) Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): a population-based study of prevalence and mortality in Danish HHT patients. *J Intern Med* 245:31–9
48. Kjeldsen AD, Oxhøj H, Andersen PE, Elle B, Jacobsen JP, Vase P (1999) Pulmonary Arteriovenous Malformations. Screening Procedures and Pulmonary Angiography in Patients With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Chest* 116:432-439
49. Lee WL, Graham AF, Pugash RA, Hutchison SJ, Grande P, Hyland RH, Faughnan ME (2003) Contrast echocardiography remains positive after treatment of pulmonary arteriovenous malformations. *Chest* 123:351-8
50. Lennox PA, Harries M, Lund VJ, Howard DJ (1997) A retrospective study of the role of the argon laser in the management of epistaxis secondary to hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Laryngol Otol* 111:34-7
51. Lesca G, Olivieri C, Burnichon N, Pagella F, Carette MF, Gilbert-Dussardier B, Goizet C, Roume J, Rabilloud M, Saurin JC, Cottin V, Honnorat J, Coulet F, Giraud S, Calender A, Danesino C, Buscarini E, Plauchu H (2007) Genotype-phenotype correlations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: data from the French-Italian HHT network. *Genet Med* 9(1):14-22
52. Leung DA, Debatin JF (1997) Three-dimensional contrast-enhanced magnetic resonance angiography of the thoracic vasculature. *Eur Radiol* 7:981-9
53. Maki JH, Chenevert TL, Prince MR (1997) Three-dimensional contrast-enhanced MR angiography. *Top Mag Res Imag* 8(6):322-344
54. Martin DR (2008) Nephrogenic systemic fibrosis. *Ped Rad* 38(Suppl 1):S125-9
55. Martin DR, Semelka RC (2006) Health effects of ionising radiation from diagnostic CT. *Lancet* 367:1712-4
56. McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, Gallione CJ, Baldwin MA, Jackson CE, Helmbold EA, Markel DS, McKinnon WC, Murrell J, McCormick MK, Pericak-Vance MA, Heutink P, Oostra BA, Haitjema T, Westerman CJJ, Porteous ME, Guttmacher AE, Letarte M, Marchuk DA (1994) Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet* 8:345-51

57. McDonald JE, Miller FJ, Hallam SE, Nelson L, Marchuk DA, Ward KJ (2000) Clinical manifestations in a large hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) type 2 kindred. *Am J Med Gen* 93:320-7
58. Meaney JFM, Johansson LOM, Ahlstrom H, Prince MR (1999) Pulmonary magnetic resonance angiography. *J Mag Res Imag* 10:326-38
59. Miller FJ Jr, Whiting JH, Korzenik JR, White RI jr (1999) Caution with use of hepatic embolization in the treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Radiology* 213:928-30
60. Milot L, Gautier G, Beuf O, Pilleul F (2006) Hereditary hemorrhagic telangiectases: magnetic resonance imaging features in liver involvement. *J Comput Assist Tomogr* 30(3):405-11
61. Morcos SK, Thomsen HS (2001) Adverse reactions to iodinated contrast media. *Eur Radiol* 11:1267-75
62. Moussouttas M, Fayad P, Rosenblatt M, Hashimoto M, Pollak J, Henderson K, Ma TY, White RI (2000) Pulmonary arteriovenous malformations: cerebral ischemia and neurologic manifestations. *Neurology* 10;55(7):959-64
63. Nanthakumar K, Graham AT, Robinson TI, Grande P, Pugash RA, Clarke JA, Hutchison SJ, Mandzia JL, Hyland RH, Faughnan ME (2001) Contrast echocardiography for detection of pulmonary arteriovenous malformations. *Am Heart J* 141:243-246
64. Niendorf HP, Haustein J, Cornelius I, Alhassan A, Clauss W (1991) Safety of Gadolinium-DTPA: extended clinical experience. *Magn Reson Med* 22:222-8
65. Osler W (1901) On a family form of recurring epistaxis associated with multiple telangiectases of skin and mucous membranes. *Bull John Hopkins Hosp* 122:333-7
66. Parker MS, Hui FK, Camacho MA, Chung JK, Broga DW, Sethi NN (2005) Female breast radiation exposure during CT pulmonary angiography. *AJR Am J Roentgenol* 185:1228-33
67. Pedersen MR, Fisher MT, van Beek EJ (2006) MR imaging of the pulmonary vasculature - an update. *Eur Radiol* 16:1374-1386
68. Penfield JG, Reilly RF (2008) Nephrogenic Systemic Fibrosis Risk: Is There a Difference between Gadolinium-Based Contrast Agents? *Semin Dial* 21(2):129-34
69. Pintaske J, Martirosian P, Graf H, Erb G, Lodemann KP, Claussen CD, Schick F (2006) Relaxivity of Gadopentetate Dimeglumine (Magnevist), Gadobutrol (Gadovist), and Gadobenate Dimeglumine (MultiHance) in human blood plasma at 0.2, 1.5, and 3 Tesla. *Invest Radiol* 41:213-21. Erratum in: *Invest Radiol* 41:859
70. Plauchu H, de Chadarévian JP, Bideau A, Robert JM (1989) Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. *Am J Med Genet* 32(3):291-7

71. Pollak JS, Saluja S, Thabet A, Henderson KJ, Denbow N, White RI Jr (2006) Clinical and anatomic outcomes after embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radio* 17:35–44
72. Porteous MEM, Burn J, Proctor SJ (1992) Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical analysis. *J Med Genet* 29:527-30
73. Porter GA (2008) Contrast-associated nephropathy (2008) *The American Journal of Cardiology* E22-E26
74. Prokop M, Galanski M (2003) *Spiral and multislice computed tomography of the body*. Thieme; Stuttgart, New York, pp. 132-137
75. Puvaneswary M (2002) Three-dimensional gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography of pulmonary arteriovenous malformation. *Australasian Radiology* 46(2):189-193
76. Remy J, Remy-Jardin M, Giraud F, Wattinne L (1994) Angioarchitecture of pulmonary arteriovenous malformations: clinical utility of three-dimensional helical CT. *Radiology* 191:657-664
77. Remy J, Remy-Jardin M, Wattinne L, Deffontaines C (1992) Pulmonary arteriovenous malformations: evaluation with CT of the chest before and after treatment. *Radiology* 182:809-816
78. Remy-Jardin M, Remy J (1999) Spiral CT angiography of the pulmonary circulation. *Radiology* 212:615-636
79. Rendu H (1896) Epistaxis répétées chez un sujet porteur de petits angiomes cutanés et muqueux. *Bull Mem Soc Med Hop* 13:731-3
80. Runge VM (2001) Safety of magnetic resonance contrast media. *Top Magn Reson Imaging* 12(4):309-14
81. Saluja S, Henderson KJ, White RI Jr (2000) Embolotherapy in the bronchial and pulmonary circulations. *Radiol Clin North Am* 38:425-448
82. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, Kjeldsen AD, Plauchu H (2000) Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 91:66-7
83. Shovlin CL, Hughes JM (1996) Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 334(5):330-1
84. Shovlin CL, Hughes JM, Tuddenham EG, Temperley I, Perembelon YF, Scott J, Seidman CE, Seidman JG (1994) A gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 9q3. *Nat Genet* 6:205-9
85. Shovlin CL, Letarte M (1999) Hereditary haemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: issues in clinical management and review of pathogenic mechanisms. *Thorax* 54:714-29

86. Shovlin CL, Winstock AR, Peters AM, Jackson JE, Hughes JM (1995) Medical complications of pregnancy in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *QJM* 88:879-87
87. Siddiki H, Doherty MG, Fletcher JG, Stanson AW, Vrtiska TJ, Hough DM, Fidler JL, McCollough CH, Swanson KL (2008) Abdominal findings in hereditary hemorrhagic telangiectasia: pictorial essay on 2D and 3D findings with isotropic multiphase CT. *Radiographics* 28(1):171-84
88. Stehling MK, Niedermeyer M, Laub G (1997) Contrast medium enhanced magnetic resonance angiography. Theory, technique and practical implementation. *Radiologe* 37:501-7
89. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, Morgan NV, Atkinson C, Winship I, Simonneau G, Galie N, Loyd JE, Humbert M, Nichols WC, Morrell NW, Berg J, Manes A, McGaughran J, Pauciulo M, Wheeler L (2001) Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 345(5):325-34
90. Tsapaki V, Aldrich JE, Sharma R, Staniszewska MA, Krisanachinda A, Rehani M, Hufton A, Triantopoulou C, Maniatis PN, Papailiou J, Prokop M (2006) Dose reduction in CT while maintaining diagnostic confidence: diagnostic reference levels at routine head, chest, and abdominal CT - IAEA-coordinated research project. *Radiology* 240:828-34
91. Weber FP (1907) Multiple hereditary developmental angiomas (telangiectases) of the skin and mucous membranes associated with recurrent epistaxis. *Lancet* 2:160-2
92. Werner JA, Lippert BM, Geisthoff UW, Rudert H (1997) Nd:YAG laser therapy of recurrent epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngorhinootologie* 76:495-501
93. Westermann CJ, Rosina AF, De Vries V, de Coteau PA (2003) The prevalence and manifestations of hereditary haemorrhagic telangiectasia in the Afro-Caribbean population of the Netherlands Antilles: a family screening. *Am J Med Genet* 116:324-332
94. White RI jr (1992) Pulmonary arteriovenous malformations: How do we diagnose them and why is it important to do so? *Radiology* 182:633-5
95. White RI jr, Pollak JS, Wirth JA (1996) Pulmonary arteriovenous malformations: diagnosis and transcatheter embolotherapy. *J Vasc Interv Radiol* 7:787-804
96. Willemsse RB, Mager JJ, Westermann CJ, Overtoom TT, Mauser H, Wolbers JG (2000) Bleeding risk of cerebrovascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Neurosurg* 92:779-84

VIII. Aus der Arbeit hervorgegangene Veröffentlichungen

Vorträge:

Schneider G, Köhler M, Massmann A. MRA zum Screening auf PAVM bei HHT.

Bundesweites Treffen der Selbsthilfegruppe HHT Deutschland 2006 unter Schirmherrschaft von Prof. R. I. White. Grevenbroich/Deutschland.

Schneider G, Massmann A, Fries P, Geithoff U. Contrast-enhanced MR angiography for screening of pulmonary AV-malformations (PAVMs) in patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT). 18th MR Angio Club 2006, Basel/Schweiz.

Schneider G, Koehler M, Massmann A, Fries P, Kramann B, Geithoff U. Contrast-enhanced MR Angiography for Screening of Pulmonary AV-malformations (PAVMs) in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT). RSNA 2006, Chicago/USA.

Schneider G, Massmann A, Fries P, Geithoff U, Koehler M, Uder M, Buecker A. Contrast enhanced MR angiography for detection of pulmonary arterio-venous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). ECR 2007, Wien/Österreich.

Schneider G, Massmann A, Fries P, Kirchin MA, Geithoff U, Buecker A. Contrast enhanced MR angiography for detection of pulmonary arterio-venous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). ECR 2008, Wien/Österreich.

Publikation:

Schneider G, Uder M, Koehler M, Kirchin MA, Massmann A, Buecker A, Geithoff U (2008) MR Angiography for Detection of Pulmonary Arteriovenous Malformations in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. American Journal of Roentgenology AJR April 2008;190:892-901