Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie der Philipps-Universität Marburg

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. K.J. Klose

Abteilung für Strahlendiagnostik, Direktor: Prof. Dr. med. K.J. Klose

Magnetresonanztomografie mit superparamagnetischem Kontrastmittel:

Ergebnisse und Anwendungsempfehlung bei Patienten mit hepatisch metastasiertem neuroendokrinen Tumor

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

Dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt von

Tobias Fischer

aus Marburg

Marburg 2005

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am

14.07.2005.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. B. Maisch

Referent: Prof. Dr. med. K.J. Klose

Korreferent: Prof. Dr. med. S. Bien

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis 3
Abbildungsverzeichnis 5
Abkürzungsverzeichnis 6
1. EINLEITUNG 7
1.1. Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes und des Pankreas 9
1.1.1. Epidemiologie und Ätiologie 9
1.1.2. Klinisches Bild 9
1.1.3. Fazit – NET des GI-Traktes und Pankreas 13
1.2. Diagnostik 13
1.2.1. Diagnostische Möglichkeiten 13
1.2.2. Radiologische Schnittbildverfahren in der Leberdiagnostik 15
1.2.3. Fazit – Diagnostik 17
1.3. Die Magnetresonanztomografie 18
1.3.1. Technik der Magnetresonanztomografie 18
1.3.2. Die verwendeten Kontrastmittel 22
1.3.2.1. Gadolinium-DTPA – Magnevist® 22
1.3.2.2. Superparamagnetisches Eisenoxid (SPIO) – Endorem® 23
1.3.2.3. Nebenwirkungen von Endorem® 25
1.3.3. MRT-Artefakte 26
1.4. Die Leber 27
1.4.1. Gliederung der Leber nach Couinaud 28
1.5. Therapie bei Lebermetastasierung 29
1.5.1. Operative Therapiemöglichkeiten 31
1.5.1.1. Resektionsverfahren 31
1.5.1.2. Lebertransplantation 34
1.5.2. Interventionelle Therapiemöglichkeiten 35
1.5.3. Medikamentöse Therapiemöglichkeiten 36
1.5.3.1. Somatostatinanaloga 36
1.5.3.2. Interferon-α 37
1.5.3.3. Kombinationstherapie 37
1.5.3.4. Weitere Therapeutika 38
1.5.3.5. Chemotherapie 38
1.5.4. Fazit 38
1.6. Fragestellung 40
2. PATIENTEN UND METHODEN 42
2.1. Studienform 42
2.2. Aufnahmekriterien und Ausschlusskriterien 42
2.3. Dropouts 43
2.4. Patienten 43
2.5. Kontrastmittel 44
2.5.1. Gadolinium-DTPA 44
2.5.2. Superparamagnetisches Eisenoxid (SPIO) 44
2.6. Gerät und Sequenzen 45
2.7. Untersuchungsablauf 46
2.7.1. Native und gadoliniumverstärkte Sequenzen – KM-Untersuchung 1 46
2.7.2. SPIO-verstärkte Sequenzen – KM-Untersuchung 2 47
2.7.2.1. Verträglichkeitskontrolle von Endorem® während der Applikation 47
2.7.2.2. Die MRT-Untersuchung 48
2.8. Dokumentation und Datenerhebung 50

2.8.1. Visuelle Datenerhebung ... 50
2.8.1.1. Abweichungen vom Studienprotokoll ... 51
2.9. Studienauswertung ... 52
2.9.1. Zwischenauswertung ... 52
2.9.2. Goldstandard ... 53
2.9.3. Gesamtauswertung ... 53
2.9.4. Auswertungsmethoden ... 54
2.9.4.1. Bestimmung der diagnostischen Effizienz der beiden Kontrastmittel ... 54
2.9.4.2. Bestimmung der Sensitivität der einzelnen Sequenzen ... 54
2.9.4.3. Formale Änderung der chirurgischen Therapie ... 54
2.9.5. Statistische Auswertung ... 55
2.9.5.1. Berechnung der Stichprobengröße ... 55
2.9.5.2. Signifikanzprüfung ... 55
2.10. Datenschutz ... 56
2.11. Software ... 57
3. ERGEBNISSE ... 58
3.1. Patienten ... 58
3.1.1. Demografische Daten ... 59
3.1.1.1. Studienpatienten ... 59
3.1.1.2. Ausgeschlossene Patienten ... 59
3.1.2. Klinische Situation ... 59
3.2. Nebenwirkungen in Verbindung mit der KM-Applikation ... 60
3.3. Ergebnisse der Zwischenauswertung ... 61
3.3.1. Stichprobengröße ... 62
3.3.2. Bestimmung der diagnostisch effizienten Sequenzen ... 62
3.4. Ergebnisse der Gesamtauswertung ... 65
3.4.1. Die Hypothesenprüfung ... 66
3.4.1.1. Kolmogorov-Smirnov-Test ... 66
3.4.1.2. Wilcoxon-Test ... 67
3.4.2. Ergebnis der Hypothesenprüfung ... 68
3.5. Das Endorem®-Sequenzschema ... 69
3.6. Formale Änderungen der chirurgischen Therapie durch Endorem® ... 72
4. DISKUSSION ... 73
4.1. Hintergrund ... 73
4.2. Studienpatienten ... 74
4.2.1. Entität und Lokalisation der Primärtumoren ... 74
4.3. Verträglichkeit von Endorem® ... 75
4.4. Das Endorem®-Sequenzschema ... 77
4.5. Auswirkungen auf die chirurgische Therapie ... 80
4.6. Wirtschaftliche Gesichtspunkte der SPIO-MRT ... 81
4.7. Fazit ... 82
5. ZUSAMMENFASSUNG ... 83
6. LITERATURVERZEICHNIS ... 84
7. ANHANG ... 94
7.1. Studienunterlagen ... 94
7.1.1. Sequenzbezeichnungen der Fa. Siemens ... 94
7.1.2. Patienteninformation, Einverständniserklärung und Auswertungsbögen 94
7.1.3. Rohdatenliste der Studienpatienten ... 103
7.2. Verzeichnis meiner akademischen Lehrer ... 104
7.3. Danksagung ... 105

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Tabelle 1.1 Hormonproduktion, Klinik und Malignitätsrate von NET 11
Tabelle 1.2 Möglichkeiten der Leberresektion nach Couinaud (réglées) 31
Tabelle 2.1 Übersicht aller verwendeten Sequenzen 45
Tabelle 2.2 Sequenzen nach Magnevist®: 47
Tabelle 2.3 Sequenzschema nach Endorem® - Studienpatient 1-18: 48
Tabelle 2.4 Sequenzschema nach Endorem® - Studienpatient 19-30: 48
Tabelle 2.5 Sequenzschema nach Endorem® - Studienpatient 31-44: 49
Tabelle 2.6 Übersichtstabelle zur Sequenzauswahl 49
Tabelle 3.1 Tumorentitäten 59
Tabelle 3.2 Lokalisation des Primärtumors 60
Tabelle 3.3 Berichtete Nebenwirkungen von Endorem® 60
Tabelle 3.4 Anzahl der Läsionen nach der Zwischenauswertung 61
Tabelle 3.5 Sequenzschema für Endorem® 64
Tabelle 3.6 Metastasierungstyp 65
Tabelle 3.7 Ergebnisse der Schnittbildauswertung 66
Tabelle 3.8 Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung 67
Tabelle 3.9 Ränge 68
Tabelle 3.10 Wilcoxon-Test auf Signifikanz 68
Tabelle 3.11 Das optimale Sequenzschema 69
Tabelle 3.12 Formale Änderung der chirurgischen Therapie 72
Tabelle 4.1 Lokalisation und Entität des Primärtumors 75
Tabelle 4.2 Vergleich der Nebenwirkungen von Endorem® 76
Tabelle 4.3 Das Endorem®-Sequenzschema 78
Tabelle 4.4 Sensitivitätsvergleich der Sequenzen mit Halavaara et al. 79
Tabelle 7.1 Sequenzbezeichnungen der Fa. Siemens 94
Tabelle 7.2 Rohdatenliste 103

Abbildung 1.1 Präzessionsbewegung und mag. Vektorkomponenten 20
Abbildung 1.2 Die Relaxationszeiten T1 & T2 21
Abbildung 1.3 Beispielbilder – Kontrastmittel 24
Abbildung 1.4 Beispielbilder – charakteristische Artefakte 27
Abbildung 1.5 Segmentanatomie der Leber nach Couinaud 28
Abbildung 1.6 Vergleich Überlebenskurven nach R0-Resektion KK 33
Abbildung 2.1 MRT-Gerät und Steuerungskonsole mit Injektionsautomat 45
Abbildung 3.1 Rekrutierungsdiagramm aller 48 Patienten 58
Abbildung 3.2 Sensitivität aller Sequenzen in der Zwischenauswertung 63
Abbildung 3.3 Artefaktüberlagerungen bei den Endorem®-Sequenzen 64
Abbildung 3.4 Verteilung der Läsionszahlen 67
Abbildung 3.5 Sensitivität der ausgewählten Sequenzen 70
Abbildung 3.6 MRT bei LM – rechte Leber 71

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

CT	Computertomografie
CT-AP	angioportale Computertomografie
FS	fettsaturiert/ Fettsaturierung – MRT-Parameter
Gd	Gadolinium – chemisches Element; Gruppe der Lanthaniden
Gd-DTPA	Gadopentat Dimegluminat – Kontrastmittel
GEP	gastro-entero-pankeatisches System
HCC	hepatozelluläres Karzinom
INF-α	α-Interferon
IOUS	intraoperative Ultraschall-Untersuchung
KK	kolorektales Karzinom
KM	Kontrastmittel
LITT	laserinduzierte Thermotherapie
MEN	multiple endokrine Neoplasien – unterteilt in I, II a & II b
MRT	Magnetresonanztomografie
NET	neuroendokrine Tumoren
PET	Positronenemissionstomografie
RFA	Radiofrequenzablation
SCT	Spiral-Computertomografie
SPIO	superparamagnetisches Eisen(iron)oxid
SRS	Somatostatinrezeptor-Szinitgrafie
TA	Akquisitionszeit
TE	Echozeit
TR	Relaxationszeit
ÜLR	Überlebensrate – hier als 5-Jahres-ÜLR
US	Ultraschall(-Untersuchung)
VIP	vasoaktives intestinales Polypeptid
VRS	VIP-Rezeptor-Szinitgrafie

1. EINLEITUNG

Neuroendokrine Tumoren (NET) des Gastrointestinaltraktes sind mit einer Inzidenz von 1/100.000 eine seltene, zumeist langsam progrediente Erkrankung. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung besteht bereits bei etwa der Hälfte der Patienten eine Lebermetastasierung. Eine sichere und genaue Diagnostik bei der Frage nach einer Lebermetastasierung ist deshalb bei diesem Krankheitsbild besonders wichtig. Liegt ein positiver Befund vor, ist eine möglichst präzise Aussage über Art, Anzahl, Lokalisation und Ausdehnung der Läsionen von entscheidender Bedeutung für die Therapie, da in dieser Situation neben der operativen Therapie mit dem Ziel einer tumorgerechten Sanierung des Primärherdes in ausgewählten Fällen auch die Resektion befallener Leberanteile in Frage kommt. Aber auch bei einem fehlenden Ansatz für eine kurative Resektionsbehandlung kann bei konservativ nicht ausreichend beeinflussbaren Symptomen eines hormonaktiven Tumors die Indikation zu einer palliativen Leberresektion gegeben sein. Darüber hinaus erfordern auch andere palliative Maßnahmen, wie die Chemoembolisation oder eine Interferontherapie, im Sinne der Verlaufskontrolle eine möglichst exakte Bildgebung.

Hintergrund dieser Studie ist deshalb das Bestreben, mittels möglichst genauer und gut differenzierender Bildgebung eine immer bessere diagnostische Aussage bei gegebener Fragestellung treffen und damit die Voraussetzung für die bestmögliche Therapie bieten zu können.

In der radiologischen Tumordiagnostik spielen die Computertomografie (CT) und die Magnetresonanztomografie (MRT) die wichtigste Rolle. Hier hat sich in den letzten Jahren die MRT gegenüber der CT aufgrund unterschiedlicher Kontrastierungsmöglichkeiten und besserer Weichteilauflösung als vorteilhaft erwiesen. Auch gegenüber der excellenten Bildqualität, die mit modernen CT-Mehrzeilen-Detektorsystemen erreicht wird, gebührt bei langen Krankenverläufen mit häufigen Verlaufskontrollen aus Strahlenschutzgründen der MRT der Vorzug gegenüber der CT. In der MRT-Routinebildgebung bei der Frage nach Leberläsionen kommen native und Gadolinium-verstärkte Sequenzen zum Einsatz.

Endorem® gehört zu der MR-Kontrastmittelgruppe der leberspezifischen superparamagnetischen Eisenoxide (SPIO). Die SPIO-MRT hat bereits in der Diagnostik bei Lebermetastasen kolorektalen Ursprungs ihren Stellenwert bewiesen. Zu der Frage, ob Endorem® auch bei der Suche nach Lebermetastasen bei NET einen

Vorteil gegenüber der Standard-MRT-Diagnostik bietet, gibt es bislang in der Literatur keine Aussage, was zu der vorliegenden prospektiven Studie Anlass gab. Dabei bilden die Ergebnisse und Erfahrungen aus der SPIO-MR-Diagnostik bei Lebermetastasen kolorektaler Herkunft die Grundlage dieser Studie.
Die Möglichkeit dabei in einem absehbaren Zeitraum eine ausreichende Zahl von Patienten für eine derartige Studie zu rekrutieren, ist dem Umstand zu verdanken, dass sowohl in der Klinik für Innere Medizin, der Klinik für Operative Medizin und der Klinik für Strahlendiagnostik der Philipps-Universität Marburg Patienten mit endokrinologischen Erkrankungen auch aus überregionalen Einzugsgebieten behandelt werden.

Im Rahmen dieser Magnetresonanz-Studie wurde die diagnostische Effizienz von Endorem®, einem leberspezifischen Kontrastmittel aus der Gruppe der superparamagnetischen Eisenoxide (SPIO), mit der von Magnevist® (Gadolinium-DTPA), dem Standard-Kontrastmittel in der MR-Diagnostik und der nativer MRT-Aufnahmen bei Patienten mit hepatisch metastasierenden neuroendokrinen Tumoren (NET) verglichen. Der Begriff „diagnostische Effizienz“ meint dabei die unterschiedliche Anzahl detektierbarer Leberläsionen in Abhängigkeit von dem jeweiligen Untersuchungsprotokoll, d.h. die Abhängigkeit vom jeweils verwendeten Kontrastmittel und MR-Sequenz. Ob die Verwendung von SPIO-verstärkten Sequenzen im Vergleich zu nativen und Gadolinium-verstärkten Sequenzen bei Patienten mit Lebermetastasen neuroendokriner Herkunft einen diagnostischen Mehrwert erbringt und ob sich die Ergebnisse auf eine chirurgische Therapieentscheidung auswirken würden, wird in dieser Arbeit untersucht.

Die folgenden Kapitel geben einen kurzen Überblick über das in dieser Schrift behandelte Krankheitsbild, sowie den jeweiligen Fragestellungen, denen in dieser Arbeit nachgegangen wird. Dabei geht es zunächst allgemein um neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes, dann um die etablierte Bildgebung bei diesem Krankheitsbild und schließlich speziell um die Leber und die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten bei Lebermetastasen neuroendokriner Herkunft.

1.1. Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes und des Pankreas

1.1.1. Epidemiologie und Ätiologie

Bei den neuroendokrinen Tumoren (NET) des Gastrointestinaltraktes und des Pankreas handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von etwa 1/100.000 (*Oberg 1996*). Das Verhältnis von Männern zu Frauen ist gleich (1:1).
Ätiologisch unterscheidet man sporadische und familiäre Formen mit genetischer Ursache. Die familiären Formen bezeichnet man als multiple endokrine Neoplasien - MEN, die in zwei Hauptformen unterteilt werden: MEN-I und MEN-II. Beide Formen werden autosomal dominant vererbt und zeichnen sich durch ein syn- oder metachrones Auftreten neoplastischer, neuroendokriner Läsionen in mindestens zwei unterschiedlichen Organen aus. Die MEN-I zeichnen sich durch das Auftreten von Nebenschilddrüsenhyperplasien oder –adenomen, neuroendokrine Tumoren des Pankreas und/oder Duodenums, sowie Hypophysenadenomen aus. Bei den MEN-II treten C-Zell-Karzinome der Schilddrüse, Phäochromozytome (beidseits) sowie entweder Nebenschilddrüsenveränderungen (MEN-II a) oder Schleimhautneurome (MEN-II b) auf (*Komminoth 1997*). Im Rahmen der NET des gastroenteropankreatischen Systems spielen deshalb nur die MEN-I eine Rolle. Beim überwiegenden Teil der NET handelt es sich jedoch um sporadische Formen, bei denen keine weitere Systematik zu erkennen ist (*Raue 1999*).

1.1.2. Klinisches Bild

Unabhängig von ihrer Ätiologie zeichnen sich alle NET durch ähnliche zellbiologische Eigenschaften aus. Es handelt sich um hochdifferenzierte, in der Regel langsam proliferierende Zellen, die in der Lage sind, autonom Peptidhormone, Neuropeptide bzw. Neurotransmitter und Granine freizusetzen. So werden u.a. Karzinoide (Serotonin, Histamin etc.), Insulinome, Gastrinome, VIPome und Somatostatinome unterschieden.
Hierbei ist anzumerken, dass sich die in dieser Arbeit verwendete Nomenklatur nach der 1995 von Capella et al. (*Capella et al. 1995*) vorgeschlagenen Systematik richtet und der „alte“ Begriff Karzinoid als Gruppenbezeichnung durch den Begriff neuroendokrine Tumoren ersetzt wurde. Als Karzinoide werden nur noch, wie oben

erwähnt, Serotonin und Histamin produzierende NET bezeichnet, die das charakteristische Karzinoid-Syndrom hervorrufen.

Wenn die oben genannten Sekretionsprodukte ein sich klinisch manifestierendes Hypersekretionssyndrom hervorrufen, werden die NET als funktionell aktiv eingeordnet (siehe Tabelle 1.1.). Diese autonome Hormonfreisetzung beruht auf der Unfähigkeit der Tumorzellen, ihre Hormone zu speichern bzw. kontrolliert freizusetzen. Etwa die Hälfe der Tumoren zählt zu den funktionell nicht aktiven NET, die erst durch ihr verdrängendes Wachstum und neoplasie-assozierte Symptome wie Anämie, Inappentenz und Gewichtsverlust symptomatisch werden und nur durch ihre Histologie den NET zugeordnet werden können (*Ihse et al. 1995*).

Neuroendokrine Zellen stammen vom Neuroektoderm ab und wandern während der embryonalen Entwicklung unter anderem in den entodermalen Darmkanal ein, um dort je nach Abschnitt spezielle funktionelle Aufgaben zu übernehmen.

In Anlehnung daran kann man zwischen Vorderdarm-, Mitteldarm- und Hinterdarmtumoren unterscheiden (*Williams et al. 1963*). Diese Einteilung ist jedoch heutzutage umstritten, da laut Arnold auf kein einheitliches Verhalten hinsichtlich Hormonproduktion, Klinik und Wachstum geschlossen werden kann (*Arnold 1997*).

In der folgenden Tabelle sind einige Charakteristika der NET zusammengestellt.

Tabelle 1.1 Hormonproduktion, Klinik und Malignitätsrate von NET

Tumor / Syndrom	Hormon	Klinik	Malignitätsrate	Häufigkeit von Leber-metastasen
Karzinoid	Serotonin, Histamin, Prosta-glandine etc.	Karzinoid-Syndrom: „Flush“, Diarrhö, abdom. Krämpfe, Asthma; Herzbeteiligung	90% - 100%	26% - 68%
Gastrinom	Gastrin	Zollinger-Ellison-Syndr.: peptische Ulzera, Diarrhö, Maldigestion	50% - 90%	25% - 40%
Insulinom	Insulin	Hypoglykämie	5% - 10%	selten
VIPom	VIP	Verner-Morrison-Syndr.: Diarrhö, Hypokaliämie, Achlorhydrie	40% - 90%	?
Glukagonom	Glukagon	Diabetes mellitus, nekrol. migr. Erythem, Anämie	50% - 70%	40%
Somatostatinom	SMS	Steatorrhö, Diarrhoe, Diabetes mellitus, Cholelithiasis	50% - 70%	?

modifiziert nach Arnold (*Arnold et al. 2000*), Lehnert (*Lehnert et al. 1997*) u. Pape (*Pape et al. 2000*)

Die häufigsten Lokalisationen der NET sind die Appendix mit 30%-45%, der Dünndarm (vor allem das Ileum) mit 28%-38% und das Rektum mit 15%-17% (*Godwin 1975*, *Marshall et al. 1993*). In bis zu 10% finden sich die NET in der Lunge (*Bader et al. 2001*). Die Tumoren metastasieren zunächst in die regionären Lymphknoten, danach portal in die Leber. Liegt eine Metastasierung vor, so ist abgesehen von den lokalen Lymphknoten (90%) am häufigsten die Leber (44%) befallen, dann folgen Lunge (14%) und Peritoneum (14%) (*Modlin et al. 1997*). Das Auftreten von Metastasen korreliert bei NET mit der Größe des Primärtumors. Dabei

ist die Größe, ab der eine Metastasierung zu erwarten ist, vom Tumortyp abhängig. Beispielsweise metastasieren Gastrinome des Duodenums schon häufig ab einem Durchmesser von 0,5 cm, Insulinome erst ab etwa 3 cm Durchmesser (*Hofler et al. 1997*). Karzinoide mit einem Durchmesser von < 1 cm metastasieren in unter 10% der Fälle. Ab einem Durchmesser von über 1 cm muss in mehr als 60% und ab 2 cm in 95% der Fälle mit einer Metastasierung gerechnet werden (*Moertel 1987*). Dadurch lässt sich erklären, dass sich bei vorhandenen Metastasen in einigen Fällen trotz intensiver Suche kein Primärtumor finden lässt. Durch die portale Metastasierung ist die Leber Hauptziel der Metastasierung. Extraabdominelle Fernmetastasen sind durch die Filterfunktion der Leber selten bzw. kommen erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung vor. Bei Erstdiagnose eines NET besteht bereits bei 45% - 60% der Erkrankten eine Lebermetastasierung (*Lehnert et al. 1997*, *Modlin et al. 1997*).

Von den in Tabelle 1.1 genannten funktionell aktiven NET ist das Karzinoid-Syndrom (Flush, Diarrhoe, abdominelle Krämpfe, Asthma etc.) das häufigste klinische Syndrom bei den funktionell aktiven Tumoren des Gastrointestinaltraktes. Verantwortlich hierfür sind neben Histamin und Serotonin Substanz P, Prostaglandine und andere Kinine. Relativ häufig sind auch die endokrinen Tumoren des Pankreas, wie das Insulinom, das Glukagonom, das Gastrinom oder das VIPom. Kleine Mengen der sezernierten Stoffe können von der Leber noch metabolisiert werden und führen in der Regel zu keinen Symptomen. Eine systemische Wirkung, also die klassische Symptomatik, tritt erst ab einer gewissen Tumorgröße bzw. Sekretionsleistung und meist erst bei einer Metastasierung der Leber auf, da in der Regel erst in diesem Stadium die Leistung der Leber nicht mehr zur Metabolisierung der symptomverursachenden Substanzen ausreicht oder die Metastasen direkten Zugang zum venösen System haben (*Lehnert et al. 1997*).

Die Zerstörung funktionstüchtigen Lebergewebes durch eine vorbestehende Zirrhose oder eine ausgeprägte Metastasierung selbst kann die Symptome bedingen oder zusätzlich verstärken.

Durch das langsame Wachstum dieser Tumorgruppe besteht im Vergleich zu anderen Neoplasien eine relativ gute Prognose (*Hofler et al. 1997*). Die 5-Jahres-ÜLR wird beim Karzinoid ohne Lebermetastasen mit 75-99%, bei Lebermetastasierung jedoch mit 0-40% angegeben (*Godwin 1975*, *Modlin et al. 1997*, *Zeitels et al. 1982*). Insgesamt liegt die 5-Jahres-ÜLR bei etwa 50% (*Modlin et al. 1997*).

Dies zeigt einerseits den dringenden Handlungsbedarf bei einer Lebermetastasierung, andererseits die relativ guten Aussichten bei einer erfolgreichen Tumorentfernung.
Eine TNM-Klassifikation der NET ist nicht gebräuchlich. Die Einteilung richtet sich nach der hormonellen Aktivität und histologischen Differenzierung.

1.1.3. Fazit – NET des GI-Traktes und Pankreas

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es sich bei den NET um eine seltene Erkrankung mit einem klinisch differenzierten Krankheitsbild handelt. Symptomatisch werden NET häufig erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung durch ihre Größe oder ihre Sekretionsprodukte. Eine Lebermetastasierung liegt zu diesem Zeitpunkt häufig schon vor.
Eine sichere und genaue Diagnostik sowohl des Primärtumors, als auch der metastatisch befallenen Organe ist von entscheidender Bedeutung, um jedem Patienten die bestmögliche Therapie anbieten zu können.

1.2. Diagnostik

1.2.1. Diagnostische Möglichkeiten

Da diese Arbeit ein radiologisches Thema behandelt, soll im Folgenden nur ein kurzer Überblick über die allgemeine bildgebende Diagnostik bei neuroendokrinen Tumoren gegeben werden. Auf die Möglichkeiten der radiologischen Schnittbild-Diagnostik wird in Abschnitt 1.2.2. näher eingegangen.

Prinzipiell werden NET entweder durch ihre Metaboliten (funktionell aktive NET) oder durch die Folgen ihres raumfordernden Wachstums symptomatisch, was meist bei funktionell nicht aktiven NET der Fall ist.
Mit ihrem jeweiligen Hormon oder dem entsprechenden Abbauprodukt bieten funktionell aktive NET einen sensiblen und spezifischen Tumormarker (siehe Tabelle 1.2), der qualitativ und quantitativ labordiagnostisch bestimmt werden kann. Dabei liegt die Sensitivität der Hormonserumdiagnostik bei bis zu 95 % (*Ihse et al.*

1995). Die Hormondiagnostik ist primär der wichtigste Schritt zur Objektivierung der klinischen Symptome.
Als bildgebendes Verfahren stehen zur Tumor- bzw. Metastasensuche nuklearmedizinische Untersuchungen wie die Somatostatin- (SRS) und die VIP-Rezeptorszinigrafie (VRS) zur Verfügung. Bestimmte Zellen intestinaler Organe und im Besonderen auch ein Großteil der NET exprimieren eine Reihe von Rezeptoren, die mittels radioaktiv markiertem Octreotid (siehe Abschnitt 1.5.3.1) bzw. VIP szintigrafisch dargestellt werden können. Die Sensitivität der SRS variiert je nach Lokalisation und Entität des Primärtumors. Sie liegt je nach Lokalisation des Primärtumors zwischen 47% und 97% (*Scherubl et al. 1993*), bezüglich der Entität zwischen 63% bei Insulinomen und 95% bei Karzinoiden (*Lamberts et al. 1992*).
Die VIP-Rezeptor-Szintigrafie liefert beim VIPom eine Sensitivität von 100%, beim Insulinom von 82%, beim Gastrinom von 29% und beim Karzinoid Syndrom von 25% (*Virgolini 1997*).

Eine weitere Möglichkeit der Tumorsuche speziell bei Karzinoiden stellt die Positronenemissionstomografie (PET) dar. Dieses Verfahren arbeitet mit radioaktiv markiertem 5-Hydroxytryptophan, das zur Serotoninsynthese benötigt wird und sich so auch in den Tumoren und Metastasen anreichert. Serotonin produzierendes Gewebe stellt sich so in der PET hyperaktiv dar (*Eriksson et al. 1993*).

Das am weitesten verbreitete bildgebende Verfahren in der Leberdiagnostik ist der transabdominelle Ultraschall. Er findet im Rahmen der Leberdiagnostik als primäres Übersichtsverfahren und zur Verlaufskontrolle Anwendung. Er hält jedoch dem Vergleich mit CT und MRT aus mehreren Gründen nicht stand (*Hagspiel et al. 1995*, *Hamm 1996*).
Laut Otto et al. (*Otto et al. 1997*) sind aufgrund *patientenspezifischer Faktoren* nur bei 2/3 der Patienten die Schallbedingungen für eine ausreichende Ultraschalldiagnostik der Leber gegeben. Auch ist die Bilddokumentation und die Reproduzierbarkeit der Befunde beim transabdominellen US schwierig, da eine standardisierte und reproduzierbare Untersuchung und Schnittbilddokumentation, wie bei CT und MRT üblich, hier nur begrenzt möglich ist. Dadurch ist die objektive Strukturzuordnung und eine eventuelle OP-Planung auf der Basis von US-Bildern im Allgemeinen nur in Grenzen möglich. Eine Verbesserung der US-Bildgebung bei

Lebermetastasen sollen neue, leberspezifische US-KM ermöglichen (*Albrecht et al. 2000*, *Albrecht et al. 2001*).
All diese Verfahren werden primär zur orientierenden Tumorsuche eingesetzt. Stellt sich jedoch im Verlauf der Diagnostik – in diesem Fall der Leberdiagnostik – die Frage nach der genauen Lokalisation und Ausdehnung z.B. der Lebersegmentzuordnung von Läsionen, sind aufgrund ihrer relativ hohen Detailauflösung und des hohen Weichteilkontrastes Schnittbildverfahren wie CT oder MRT die Methoden der Wahl.

1.2.2. Radiologische Schnittbildverfahren in der Leberdiagnostik

Bei der Fragestellung nach Lebermetastasen hat die bildgebende Diagnostik die Aufgabe, eine Metastasierung der Leber möglichst sicher auszuschließen bzw. nachzuweisen. Liegt eine Metastasierung vor, ist eine genaue Bestimmung der Anzahl, Ausdehnung und Lage der Metastasen nötig, um über die adäquate Therapie entscheiden zu können. Zur Beantwortung dieser Fragestellung stehen verschiedene Techniken zur Verfügung:
Computertomografie (CT) mit den Möglichkeiten der Spiral-CT (SCT) und der portalvenösen CT (CTAP) und Magnetresonanztomografie (MRT) mit und ohne Kontrastmittel finden hier Anwendung. Die Standardverfahren bei der Fragestellung der Lebermetastasierung sind neben der SCT, insbesondere mit modernen Mehrzeilen-Detektorsystemen, die native MRT und kontrastmittelverstärkte MRT mit Gadolinium-DTPA.
Seit einigen Jahren findet auch die MRT mit superparamagnetischem Eisenoxid (SPIO) als Kontrastmittel immer mehr Anwendung in diesem Bereich. Speziell auf die beiden MR-Kontrastmittel Gd-DTPA und SPIO wird im Teil Patienten und Methoden (siehe Abschnitt 2.5) näher eingegangen. Diese Daten stammen jedoch zumeist aus Studien über Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom (KK), welches die häufigste Ursache für eine Lebermetastasierung ist, oder aus Studien über Lebermetastasen bei unterschiedlichen Primärtumoren. Um die aktuelle Wertigkeit von CT und MRT – als teilweise konkurrierende Verfahren – zu zeigen, zunächst einige Zahlen.

Während in der Literatur der letzten Jahre die Werte für Sensitivität bei der SCT (96%), der MRT nativ (93%) und der Gd-MRT (87%) leicht zu Gunsten der SCT ausfallen, fällt diese bei der Spezifität mit 48% weit hinter die von MRT nativ (71%) und Gd-MRT (88%) zurück (*Helmberger et al. 1999*, *Vogl 1999*).
Für die SPIO-MRT werden in der Literatur Sensitivitäten zwischen 94% und 100% und Spezifitäten zwischen 88% und 94% angegeben (*Helmberger et al. 1999*, *Otto et al. 1997*, *Robinson 2000*).

Neuere Publikationen zur SPIO-MRT beim hepatozellulären Karzinom (HCC), wie die von Nakamura et al. (*Nakamura et al. 2000*), geben die „Tumordetektionsrate" der SPIO-MRT mit nur 64,5% an, während die dynamische GD-MRT einen Wert von 93,5% erreicht. Auch Pauleit et al. (*Pauleit et al. 2002*) sehen bei der Diagnostik des HCC die GD-MRT der SPIO-MRT überlegen.

Die SPIO-MRT hat sich den letzten Jahren als alternatives Verfahren zur CTAP bei dieser Fragestellung etabliert. In der Literatur wurde die Sensitivität der beiden Methoden noch vor wenigen Jahren als gleichwertig, zwischen 85% und 95% (*Nelson et al. 1989*, *Vogl et al. 1996b*) beschrieben. In aktuellen Studien fallen die Ergebnisse jedoch zu Gunsten der SPIO-MRT aus (SPIO-MRT 100% / CTAP 90-95%), was mit der Methoden- und MRT-Geräteoptimierung erklärt wird (*Helmberger et al. 2000*, *Robinson 2000*).
Beim Vergleich der Spezifitäten hat die MRT in allen Fällen wegen ihrer deutlich besseren Weichteilkontrastes und damit verbundenen Gewebedifferenzierung einen klaren Vorteil gegenüber der CT(AP) (*Helmberger et al. 1999*, *Otto et al. 1997*). Neben dem im Vergleich zur MRT aufwändigen und invasiven Verfahren stellen außerdem sogenannte Perfusionsartefakte ein Problem der CTAP dar, die zu falsch positiven Ergebnissen führen können (*Nelson et al. 1989*, *Semelka et al. 1999*). In einer aktuellen Studie über die präoperative Diagnostik beim KK sprechen sich van Etten et al. (*van Etten et al. 2002*) aufgrund der non-Invasivität bei vergleichbarer Sicherheit, diagnostischer Genauigkeit und postoperativer Ergebnisse für die SPIO-MRT und gegen die CTAP aus.
Des Weiteren ist es wichtig darauf hin zu weisen, dass die Literatur nur verlässliche Daten bezüglich Läsionen mit einer Größe von über 1 cm nennt, da man bislang bei kleineren Läsionen sowohl an die Grenzen der Technik (Auflösungsvermögen der

Geräte) als auch der Beurteilbarkeit stößt. So nehmen laut Helmberger et al. (*Helmberger et al. 1999*) Sensitivität und Spezifität bei der Beurteilung kleiner Läsionen (<1cm) ab. Hagspiel et al. (*Hagspiel et al. 1995*) zeigten, dass CT, native und SPIO-verstärkte MRT bei der Korrelation mit dem intraoperativen Ultraschall (IOUS) und histologischer Resektatbeurteilung bei Läsionen unter 1 cm lediglich eine Treffsicherheit von weniger als 60% erreicht wurde.

Wie bereits oben erwähnt, beziehen sich diese Angaben auf Lebermetastasen des KK oder unterschiedlicher Herkunft. Speziell für Lebermetastasen bei NET des Gastrointestinaltraktes sind bezüglich Sensitivität und Spezifität der radiologischen Bildgebung in der Literatur keine Angaben zu finden.

1.2.3. Fazit – Diagnostik

Bei Lebermetastasen des KK hat die SPIO-MRT gegenüber der CT(AP) ihre diagnostischen Vorteile hinsichtlich Sensitivität und Spezifität gezeigt und sich damit als bildgebendes Verfahren der ersten Wahl durchgesetzt, wobei in der Beurteilung kleiner Läsionen gerätebedingt noch einige Unsicherheiten bestehen.
Daten bezüglich der diagnostischen Effizienz der SPIO-MRT bei Lebermetastasen von NET liegen bislang nicht vor und sind Gegenstand dieser Arbeit.

1.3. Die Magnetresonanztomografie

Bei der Magnetresonanztomografie (MRT) handelt es sich um ein diagnostisches Verfahren, das auf der Bildgebung mittels elektromagnetischer Wellen im Bereich der Radiowellen basiert. Es handelt sich um ein primär nicht invasives diagnostisches Verfahren, dass im klinisch üblichen Einsatz keine patientengefährdenen, biologisch wirksamen Nebenwirkungen aufweist.
Im Gegensatz zur Computertomografie kommen keine Röntgenstrahlen zum Einsatz. Auch ohne Kontrastmittel bietet die MRT eine gute Gewebedifferenzierung, die mittels Kontrastmitteln noch gesteigert werden kann. MRT-Untersuchungen sind beliebig oft wiederholbar und eignen sich deshalb und auch aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung besonders für Verlaufskontrollen.

1.3.1. Technik der Magnetresonanztomografie

Die Magnetresonanztomografie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren, das nicht, wie sonst in der Strahlendiagnostik üblich, auf der Schwächung von Röntgenstrahlung besteht, sondern das Prinzip der Magnetresonanz von Wasserstoff-Atomkernen -also Protonen- zur Bilderzeugung nutzt.
Erstmals wurde das Prinzip der magnetischen Kernspinresonanz in Flüssigkeit und Festkörpern 1946 durch Bloch (*Bloch et al. 1946*) und Purcell (*Purcell et al. 1946*) beschrieben. Zunächst wurde die Entdeckung in der Chemie zur Kernspin-Spektroskopie eingesetzt. 1967 machte Johns die ersten Kernspinexperimente mit Blick auf eine medizinische Nutzung an lebenden Tieren und 1973 gelang es Lauterbur (*Lauterbur 1973*) mittels einer Projektionsrekonstruktionsmethode nach Art der CT die ersten MR-Schnittbilder zu berechnen. Ernst führte 1975 die heutige Methode der MRT mittels Fourier-Transformation ein und 1976 machte Mansfield die ersten MR-Schnittbildaufnahmen am lebenden Menschen. Seit 1983 wird das Verfahren in der Medizin zur Bildgebung genutzt und wird seitdem immer weiter verbessert (*Klingspor*, *2000*).

Der folgende Abschnitt soll einen kurzen Einblick in die Grundlagen der MRT geben.

Nicht nur die Elektronen eines Atoms, sondern auch der Kern selbst dreht sich in Abhängigkeit von seiner Zusammensetzung (Anzahl von Protonen und Neutronen) mit einer typischen Frequenz. Durch diese Drehung und durch eine bestimmte Kernzusammensetzung (Ladung) entwickeln einige Isotope ein magnetisches Moment bzw. ein Magnetfeld. So auch der Kern des Wasserstoffatoms, das im menschlichen Körper in fast allen Bestandteilen, wie Wasser, Fett, Proteinen und Kohlenhydraten in unterschiedlicher molekularer Zusammensetzung vorkommt. Dabei dreht sich der Wasserstoff-Atomkern mit einer Frequenz von 42,58 MHz (Larmor-Frequenz bei einer Magnetfeldstärke von 1 Tesla) um sich selbst. Bringt man einen Wasserstoff in ein äußeres Magnetfeld – in diesem Fall das etwa 1 Tesla starke Magnetfeld des MRT, richtet sich der Kern aufgrund seines eigenen kleinen Magnetfeldes parallel dazu aus. Durch elektromagnetische Strahlung/Impulse von oben genannter Frequenz kann man nun den ausgerichteten Kern energetisch „aufladen“, was sich in einer Taumelbewegung um die Rotationsachse des im äußeren Magnetfeld ausgerichteten Kerns äußert (Präzessionsbewegung), vergleichbar einem taumelnden Kreisel. Nach Impulsende gibt der Kern innerhalb von Sekunden diese Energie als elektromagnetische Strahlung im Bereich der eingestrahlten Frequenz wieder ab, während er sich wieder längs zum Magnetfeld ausrichtet. Dabei nimmt die Längsmagnetisierung wieder zu und die Quermagnetisierung geht wieder auf den Wert Null zurück (Relaxation).

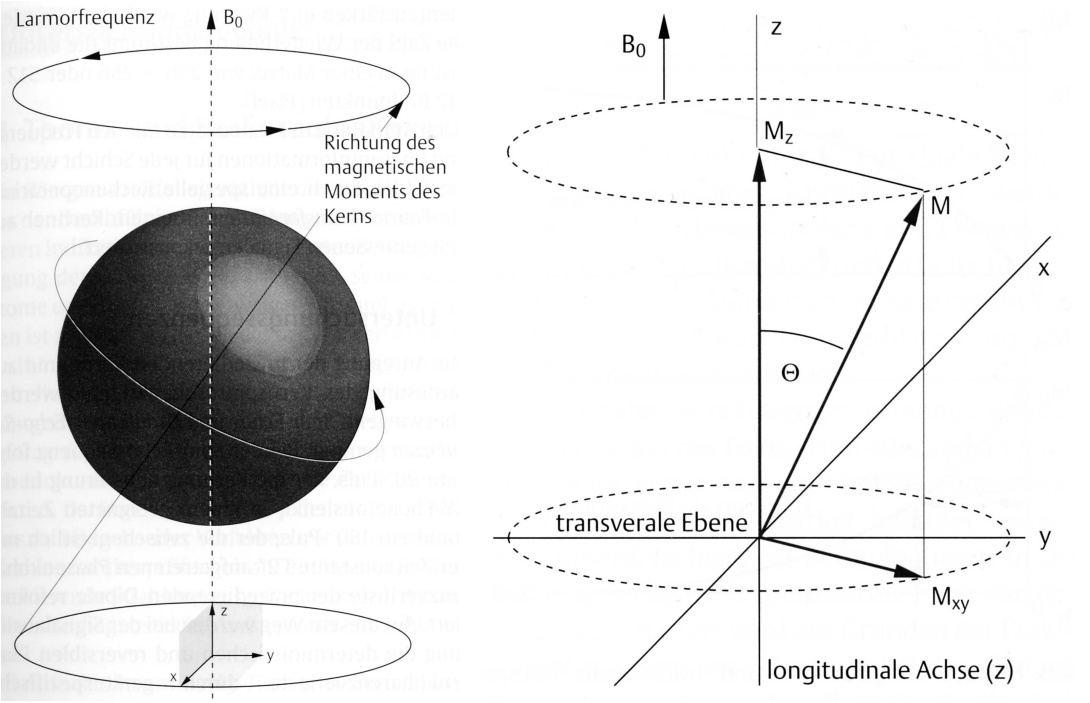
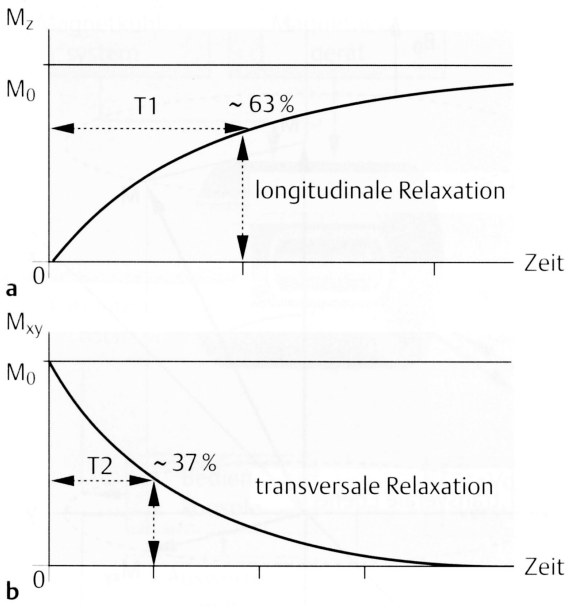


Abbildung 1.1 Präzessionsbewegung und mag. Vektorkomponenten

Präzessionsbewegung eines Atomkerns mit magnetischem Moment (M) um die Achse eines äußeren Magnetfeldes (B_0). Das magnetische Moment kann in zwei Vektorkomponenten aufgespalten werden: M_z zeigt in Richtung der longitudinalen Achse, M_{xy} rotiert in der transversalen Ebene. In der Ruhelage liegt M parallel zu B0, so dass keine transversale Komponente und damit kein Signal entsteht.
nach Lackner (*Thurn et al. 1998*)

Die Zunahme der Längsmagnetisierung wird als T1-Relaxation bezeichnet, die Abnahme der Quermagnetisierung als T2-Relaxtion, beide Werte können gemessen werden und sind je nach intramolekularer Wechselwirkung typisch für die unterschiedlichen Gewebearten.



T1 ist die Zeit, die benötigt wird, bis die Z-Komponente des magn. Moments wieder zu einem Bestimmten Anteil (1-1/e; d.h. ~ 63%) ihren Ausgangswert angenommen hat. (a)

T2 ist die Zeit bis zu der die XY-Komponente des magn. Moments auf 1/e – d.h. ~ 37% - ihres Anfangswerts unmittelbar nach der Anregung abgefallen ist. (b)

T1 und T2 sind nicht unmittelbar voneinander abhängig

Abbildung 1.2 Die Relaxationszeiten T1 & T2
nach Lackner (*Thurn et al. 1998*)

T2*-gewichtete Sequenzen nutzen das leichte Auseinanderlaufen der Quermagnetisierung, was durch körperbedingte Inhomogenitäten im Magnetfeld verursacht wird (*Frommhold 1990*). So empfängt man aus einem Organismus je nach Masse, Wasserstoffgehalt und Molekülbindung des Gewebes bestimmte Signalzusammensetzungen. Die Kodierung der Signale erfolgt mittels ortsveränderlicher magnetischer Hilfsfeldern - den Gradientenfeldern -, sodass die Lamor-Frequenzen vorübergehend ortsabhängig sind. Diese Signale werden über einen speziellen Algorithmus (Fourier-Transformation) von einem Computer zu einem Bild zurückgerechnet. Im Gegensatz zur Röntgen-Bildgebung basieren diese so berechneten Bilder nicht direkt auf physikalischen Strukturen, sondern auf dem Gehalt und der Bindungsart von Wasserstoffatomen im untersuchten Gewebe (*Frommhold 1990*). Je nach Aufarbeitung der empfangenen Signale kann man unterschiedlich gewichtete Bilder erzeugen.

T1-gewichtete Sequenzen bieten eine gute anatomische Auflösung und werden aus diesem Grund im Bereich der Routine-Leberdiagnostik verwendet.

T2-gewichtete Sequenzen bieten zwar eine geringere anatomische Kontrastauflösung, weisen jedoch in der Regel einen stärkeren Läsion-Parenchym-Kontrast auf (*Jacobi et al. 1998*).

Die Technik der Fettsaturierung führt bei Sequenzen mit normalerweise intensiver Darstellung fetthaltigen Gewebes zur weitgehenden Unterdrückung des intensiven Fettsignals und kann somit die Beurteilbarkeit der übrigen Strukturen verbessern.
Auf dieser physikalischen Grundlage bietet die MRT im Vergleich zur CT eine bessere Möglichkeit zur Gewebedifferenzierung und hat, wenn eine subtile Parenchymdiagnostik gefragt ist, gegenüber der CT prinzipielle Vorteile.

1.3.2. Die verwendeten Kontrastmittel

In dieser Studie kamen die beiden MR-Kontrastmittel (KM) Gadolinium-DTPA und Superparamagnetisches Eisenoxid (SPIO) zum Einsatz. Die Anforderungen an ein Kontrastmittel bei der MRT sind zum Einen die Modifikation des Signalverhaltens und die dadurch verbesserte oder erst mögliche Differenzierbarkeit organischer Strukturen – also ein signifikanter Mehrwert für die Diagnostik. Zu Anderen ist eine möglichst hohe Sicherheit bezüglich Toxizität und Nebenwirkungen bei effektiver Dosierung nötig. MRT-KM entfalten ihre Wirkung indirekt, indem sie auf die Relaxationszeit einwirken und so eine Änderung im Signalverhalten des Gewebes verursachen.
Die beiden, in dieser Studie verwendeten Kontrastmittel, werden im Folgenden vorgestellt.

1.3.2.1. Gadolinium-DTPA – Magnevist®

Gadolinium-DTPA ist das Standard KM in der MRT-Diagnostik.
Gd-DTPA ist ein unspezifisches KM, das sich nach i.v.-Gabe rasch intravasal verteilt und in den Extrazellulärraum diffundiert. Es wird nahezu vollständig über die Nieren ausgeschieden. Dabei liegt die Halbwertszeit bei etwa 90 min.
Der Einsatz von Gadoliniumchelaten hat seine diagnostische Bedeutung in mehreren Studien (*Low et al. 1993*, *Semelka et al. 1998*, *Whitney et al. 1993*) bewiesen und ist fester Bestandteil der MRT-Diagnostik. Sie zählen als paramagnetische KM zu den positiven KM, da sie über eine Verkürzung der T1-Relaxationszeit eine Signalzunahme bei T1-gewichteten Sequenzen bewirken. Gd-DTPA – Magnevist®

zeichnet sich insgesamt durch eine sehr gute Verträglichkeit aus (*Nelson et al. 1995*, *Weinmann et al. 1984*).

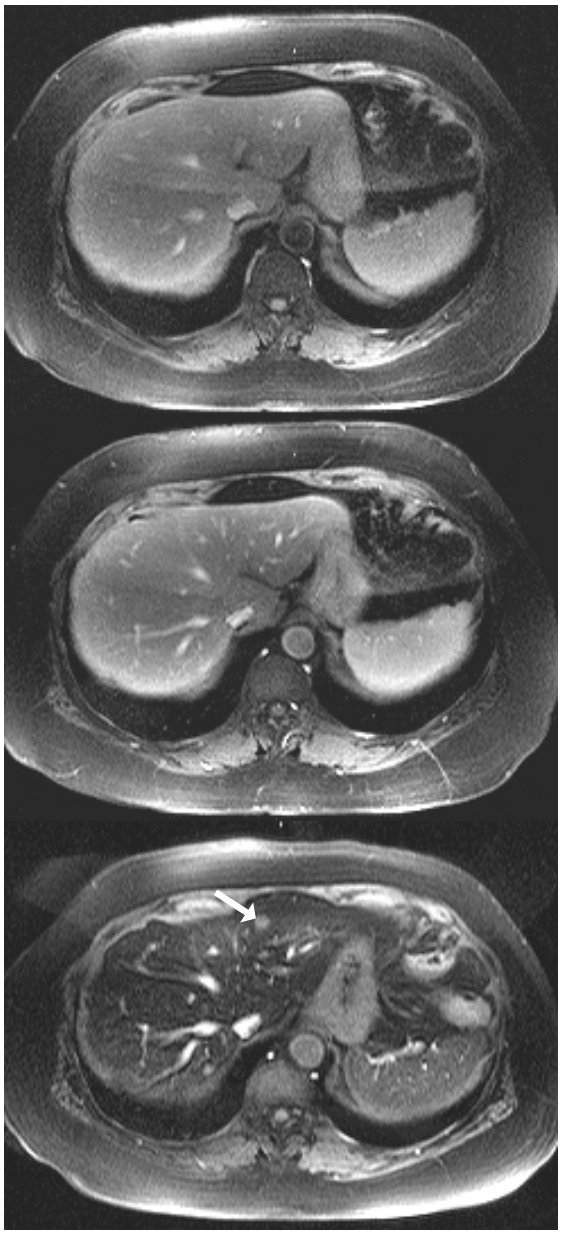
1.3.2.2. Superparamagnetisches Eisenoxid (SPIO) – Endorem®

Endorem® ist als Kontrastmittel seit 1984 zugelassen und seit Anfang der neunziger Jahre im klinischen Routinegebrauch. Im Rahmen der klinischen Erprobung wurde die Bezeichnung AMI-25 verwendet. Hierbei handelt es sich um durchschnittlich 5 nm große Eisenoxidkristalle, die mit niedermolekularem Dextran als Hülle 150 nm große Partikel bilden. Diese Partikel werden fast vollständig vom Monozyten-Makrophagen-System bzw. retikulo-endothelialem-System (RES), der Leber (zu ~83%) aber auch der Milz (zu ~7%) (*Weissleder et al. 1989*) aufgenommen. Das Monozyten-Makrophagen-System macht etwa 2 Prozent des Lebervolumens aus. Die Bluthalbwertszeit von SPIO beträgt durchschnittlich 7 min (*Urhahn et al. 1996*). Das Konzentrationsmaximum im Lebergewebe wird nach etwa 2 h erreicht (*Weissleder et al. 1989*). Das Eisenoxid wird vom Körper nicht ausgeschieden, sondern z.B. im Rahmen der Hämoglobinsynthese verwertet (*Duroux 1995*).

Im Zeitraum zwischen 2 h und 6 h p.i. (*Duroux 1995*) sind die spezifischen Kontrasteigenschaften im Lebergewebe maximal und lassen in den folgenden Tagen langsam wieder nach.

SPIO ist ein gewebespezifisches KM. Es zählt zu den negativen KM, da es die T2-Relaxationszeit verkürzt und so zu einer Signalabnahme in T2- und T2*-gewichteten Sequenzen führt. In geringem Umfang besitzt SPIO auch einen T1-Effekt (*Hammerstingl et al. 2001*). In der Bildgebung für dies zu einer Erhöhung des Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisses (*Poeckler-Schoeniger et al. 1999*, *Vogl et al. 1996a*).

In der folgenden Abbildung sind drei sich anatomisch entsprechende MR-Schnittbilder der Leber in nativer Bildgebung und mit den beiden o.g. Kontrastmitteln gegenübergestellt.



Native, T1 –gewichtete Sequenz mit Fettsaturierung
(FL2D – FA 70)

Gadolinium-verstärkte, T1-gewichtete Sequenz mit Fettsaturierung
(FL2D – FA 70)

Endorem®-verstärkte, T1-gewichtete Sequenz mit Fettsaturierung
(FL2D – FA 70)

Abbildung 1.3 Beispielbilder – Kontrastmittel

Beispielhaft sind auf den drei Bildern korresponierende Oberbauch-Schnitte durch den kranialen Teil der Leber zu sehen. Deutlich sichtbar ist die negative Kontrastierung (Hypointensität) von Leber und Milz durch Endorem® im unteren Bild. Das Gadolinium-verstärkte Schnittbild (Mitte) zeigt im Verglich zur nativen Aufnahme (oben) eine bessere Gefäßdarstellung (Aorta, Lebergefäße).

Die hyperintense Leberläsion im Endorem®-verstärkten Bild (unten) am ventralen Rand von Segment II (weißer Pfeil) ist auf den korrespondierenden Schnitten nicht zu erkennen.

1.3.2.3. Nebenwirkungen von Endorem®

Im Zusammenhang mit der i.v.-Gabe von Endorem® sind relativ häufig Nebenwirkungen beobachtet worden. Zu den häufigsten Symptomen im Rahmen von drei Multicenter-Studien zur klinischen Prüfungen der Phase III in Japan, den USA und Europa mit insgesamt 843 Patienten zählen Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, Wärmegefühl und Flush-Symptomatik.

In der japanischen Studie (163 Patienten) berichteten 6,1% der Patienten über Nebenwirkungen, die möglicherweise bzw. wahrscheinlich mit dem Kontrastmittel im Zusammenhang standen. Rückenschmerzen waren mit 3,7% die häufigste Nebenwirkung. Bei zwei Patienten (1,2%) wurde die KM-Infusion wegen Nebenwirkungen abgebrochen (*Yoshikawa et al. 1994*).

In der Studie in den USA (213 Patienten) berichteten 8% der Patienten von Symptomen, die möglicherweise bzw. wahrscheinlich kontrastmittelinduziert waren. Mit 4,2% waren Rückschmerzen ebenfalls die häufigste Nebenwirkung. Hier wurde bei fünf Patienten (2,3%) die Infusion abgebrochen (*Ros et al. 1995*).

In der europäischen Studie (467 Patienten) berichteten insgesamt 10,3% der Patienten über Symptome, die allerdings nicht in kontrastmittelabhängige und –unabhängige Symptome unterteilt wurden. Auch hier waren Rückschmerzen mit 4,3% die häufigsten Nebenwirkungen. Zum Abbruch kam es bei 2,4% der Patienten (*Bruel et al. 1993*).

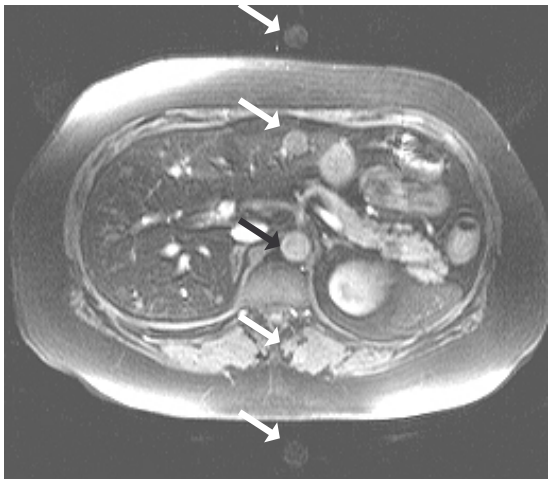
Das Auftreten der oben genannten Nebenwirkungen ist sowohl von der Dosis als auch von der Applikationszeit abhängig (*Bruel et al. 1993*, *Ros et al. 1995*, *Yoshikawa et al. 1994*). Als Ursache für das Auftreten von Rückenschmerzen wird laut Laniado et al.(*Laniado et al. 1995*) eine vorübergehende renale und/oder spinale Mikrozirkulationsstörung diskutiert. In den meisten Fällen von Nebenwirkungen konnte die KM-Infusion nach einer kurzen Pause oder mit geringerem Fluss fortgesetzt werden. Am häufigsten traten die Nebenwirkungen in den ersten 10 Minuten nach Beginn der Infusion auf.

In allen drei Studien wurden geringe, zum Teil gegensätzliche Veränderungen von Puls und Blutdruck beschrieben, die jedoch alle keine klinische Relevanz hatten. Durch die SPIO-Gabe zeigte sich weiterhin ein vorübergehender Anstieg des Serumeisens und Ferritins bzw. eine Abnahme der Eisenbindungskapazität. (*Bruel et al. 1993*, *Ros et al. 1995*, *Yoshikawa et al. 1994*). Gegen ausgeprägtere

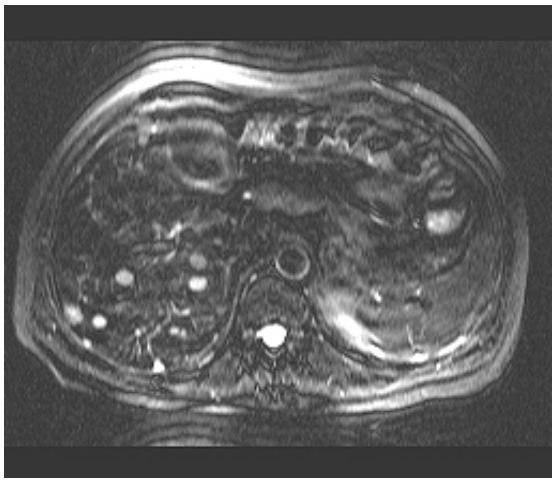
Nebenwirkungen wurden Kortikoide, Analgetika, Atropin und Antihistamininka eingesetzt. Sämtliche Nebenwirkungen bildeten sich in allen Fällen vollständig zurück. Eine Differenzierung der Verträglichkeit bezüglich der Grunderkrankung fand in keiner der Studien statt.

1.3.3. MRT-Artefakte

Bei den in dieser Studie verwendeten Sequenzen treten bei der Untersuchung des Abdomens vorwiegend Bewegungsartefakte auf. Hierbei handelt es sich um sogenannte „Geisterbilder“, die durch periodische Bewegungen, wie Pulsschlag oder gleichmäßige Atmung entstehen und um Verschmierungen, die durch nicht periodische Bewegungen wie spontane Patientenbewegungen, ungleichmäßige Atmung oder Peristaltik verursacht werden. Bildstrukturen werden von diesen Artefakten überlagert oder verzerrt. Besonders störend sind bei der Beurteilung des Abdomens die Verschmierungen, die die Auswertung der Bilder merklich beeinträchtigten oder sogar unmöglich machen können. Die sehr häufig auftretenden Geisterbilder im Bereich der großen Gefäße, sogenannte Pulsationsartefakte, wie sie im linken Bild der Abbildung 1.4 zu sehen sind, behindern die Auswertung durch ihre geringe Ausdehnung und „Berechenbarkeit“ nur in seltenen Fällen. Speziell T2-gewichtete Sequenzen sind aufgrund ihrer langen Akquisitionszeit anfällig.
Um diesen Artefakten entgegen zu wirken kommen mehrere Methoden zum Einsatz. Zum Einen die Körperspule, die durch eine Verbesserung Signal-zu-Rausch-Verhältnisses eine Reduzierung der Messzeit und damit eine Datenakquisition in Atemstillstand ermöglicht. Des weiteren können Bewegungsartefakte durch die sehr fettreiche und damit signalintensive Bauchdecke durch die Verwendung von Sequenzen mit Fettunterdrückung bzw. Fettsaturierung gemildert werden.



Pulsationsartefakt der Aorta
Sequenz: T1 FS nach SPIO



Bewegungsartefakt durch Atmung
Sequenz: TGSE nach SPIO

Abbildung 1.4 Beispielbilder – charakteristische Artefakte

Zusammenfassend können MR-Artefakte durch Überlagerungen und Verschmierungen die Beurteilbarkeit der Schnittbilder einerseits erschweren oder gar unmöglich machen, andererseits können sie auch dazu führen, dass falsch positive Herdläsionen beschrieben werden. Um eine sichere Beurteilbarkeit zu ermöglichen, sind Sequenzen zu wählen, die bei gegebener Fragestellung eine möglichst geringe Anfälligkeit gegenüber Artefakte bieten.

1.4. Die Leber

Die Leber stellt als Zielorgan der Portalvene und ihrer Zuflüsse den bedeutsamsten Absiedlungsort für Metastasen bei Neoplasien des Gastrointestinaltraktes dar.
Die Gliederung der Leber nach Couinaud (*Couinaud 1957*) stellt eine interdisziplinär akzeptierte Einteilung des Organs dar und wird deshalb auch in dieser Studie verwendet. Sie basiert auf der funktionellen, segmentalen Gliederung der Leber und hat sich als Standard zur topografischen Einteilung der Leber im klinischen Bereich etabliert.

1.4.1. Gliederung der Leber nach Couinaud

Morphologisch unterteilt sich die Leber in den rechten Leberlappen mit dem Lobus caudatus und den linken Leberlappen. Rechter und linker Leberlappen werden durch das Ligamentum falciforme getrennt. Diese anatomische Lappengliederung entspricht allerdings nicht dem inneren, funktionellen Aufbau der Leber, der durch die Anordnung und den Verlauf der Gefäße bestimmt wird. In der Regel drei, in die Vena cava inferior mündenden Lebervenen, durchziehen die Leber in sagitaler Richtung und unterteilen diese in vier funktionelle Sektoren. Eine vierte Lebervene drainiert den Lobus caudatus. Diese vier Sektoren werden jeweils von einem Ast der Vena portae versorgt. Gemeinsam mit den Ästen der Vena portae verlaufen auch die Äste der Arteria hepatica und die Gallengänge (Glisson´sche Trias).

Couinaud unterteilt die Leber in acht Segmente (Segment I-VIII), wobei das vierte Segment in die Subsegmente IVa und IVb unterteilt werden kann.
Die Leber wird, wie in den Grafiken gezeigt, anhand des Verlaufs der Lebervenen vertikal in vier Sektoren gegliedert. Abhängig von der Eintrittsebene des Gefäßbaums der Vena portae werden diese vier Sektoren nochmals in kraniale (II, IVa, VII, VIII) und caudale Segmente (III, IVb, V, VI) unterteilt. Segment I ist der Lobus caudatus (*Couinaud 1957*).

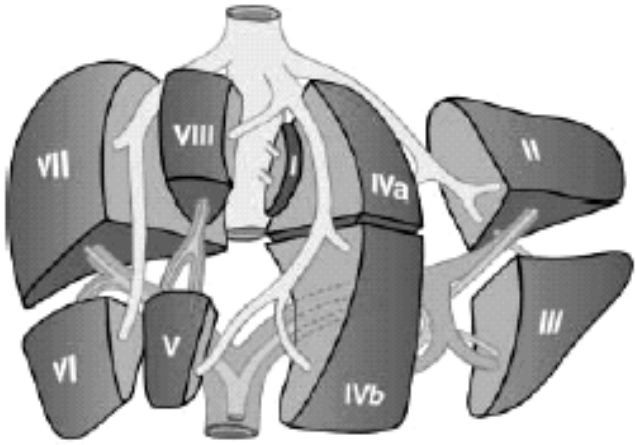


Abbildung 1.5 Segmentanatomie der Leber nach Couinaud
(*Lehnert et al. 2001*)

Anhand dieser Einteilung ergibt sich folgende Zuordnung zu den morphologischen Strukturen der Leber:

Anatomisch rechter Leberlappen: Segmente IV, V, VI, VII und VIII

Anatomisch linker Leberlappen: Segmente II und III

Jedes Segment stellt mit seiner eigenen Gefäßversorgung eine funktionelle und anatomische Untereinheit der Leber dar. Da der Gefäßverlauf jedoch interindividuell verschieden ist, variieren Volumen und Ausdehnung der Segmente von Mensch zu Mensch. Trotz systematischer Gliederung ist deshalb eine individuelle Planung bei Eingriffen an der Leber nötig.

1.5. Therapie bei Lebermetastasierung

Allgemein wird die Therapie krebskranker Patienten von vielen Parametern bestimmt. So sind Alter, körperlicher und geistiger Zustand und letztlich auch die Therapiebereitschaft des Patienten die entscheidenden Faktoren für eine Behandlung. Neben diesen „Rahmenbedingungen“ entscheiden Art und Operabilität des Primärtumors, eventuelle lokoregionäre Lymphknotenmetastasen und das Vorhandensein einer Lebermetastasierung über die Möglichkeiten und schliesslich die Wahl eines kurativen oder palliativen Therapieansatzes. Laut Bläker et al. (*Bläker et al. 2001*) sind 91% aller Neoplasien in der Leber Metastasen. Nur 9% sind primäre Leberkarzinome. Der Mehrzahl der Lebermetastasen sind entweder bronchopulmonaler (27%) oder kolorektaler (15%) Herkunft. Lediglich ein sehr kleiner Teil davon ist neuroendokriner Herkunft.

Im Rahmen dieser Arbeit werden nur die Verfahren diskutiert, die direkt die Leber betreffen und die zur Therapie einer nachgewiesenen Lebermetastasierung in Frage kommen.
Abhängig vom Ausmaß der Lebermetastasierung (Anzahl und Größe der Metastasen) muss zwischen verschiedenen Therapieansätzen unterschieden werden. Handelt es sich um eine oder wenige Metastasen von überschaubarer Ausdehnung, ist bei entsprechendem Gesamtstatus des Patienten eine operative Entfernung der Läsionen

angezeigt. Seit einiger Zeit gibt es Autoren, die auch bei mehr als vier Lebermetastasen bzw. unabhängig von deren Anzahl für eine Resektion sprechen, wenn im Gesunden reseziert werden kann (*Scheele et al. 1999*) (siehe Abschnitt 1.5.1). Daneben stehen inzwischen auch eine Reihe von interventionellen Methoden wie z.B. die Chemoembolisation zur Verfügung, auf die in Abschnitt 1.5.2 eingegangen wird. Die Resektion im Gesunden stellt laut Ott et al. (*Ott et al. 2001*) grundsätzlich den Goldstandard dar. Liegt jedoch eine disseminierte oder diffuse Metastasierung der Leber vor, bei der die ganze Leber oder ein Großteil davon betroffen ist, wird die Therapie im Allgemeinen palliativ ausgerichtet sein. Oben genannte Methoden können hier im Sinne einer Tumormassenreduktion („Debulking“) eingesetzt werden, um bei funktionell aktiven Lebermetastasen die endokrine Symptomatik und damit die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Einzig eine Lebertransplantation kann unter diesen Bedingungen als kurativ angesehen werden. Eine wichtige Bedeutung kommt bei jedem Patienten der medikamentösen Therapie zu, auf die in Abschnitt 1.5.3 näher eingegangen wird. Eine Strahlentherapie ist hingegen bei malignen neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes in der Regel nicht indiziert, da neuroendokrine Tumoren nicht ausreichend radiosensibel sind (*Bechstein et al. 1999*).

Allgemein ist für die Therapie neben den objektiven diagnostischen Verfahren, wie Laborwerten oder radiologischen Schnittbildverfahren, das subjektive bzw. klinische Bild des Patienten ausschlaggebend, da aufgrund der aktuellen klinischen Symptomatik in einem gewissen Umfang auf das Stadium der Erkrankung geschlossen werden kann. Parallel bestehende Lebererkrankungen wie z.B. Hepatitiden oder eine Zirrhose komplizieren oder schränken die Möglichkeiten einer Therapie zusätzlich ein.
Im Folgenden sind die Therapiemöglichkeiten in die drei Gruppen operative, interventionell radiologische und medikamentöse Verfahren unterteilt. Ob es sich hierbei um eine kurative oder eine palliative Therapie handelt, ist letztlich vom gesamten Krankheitsbild jedes einzelnen Patienten abhängig.

1.5.1. Operative Therapiemöglichkeiten

1.5.1.1. Resektionsverfahren

Zur operativen Therapie stehen folgende Resektionsverfahren zur Verfügung, die sich an die oben beschriebene Gliederung (siehe Abschnitt 1.4.1) anlehnen:

Tabelle 1.2 Möglichkeiten der Leberresektion nach Couinaud (réglées)

Resektionsart	Typ	Beschreibung
Lobektomie	rechts / links	Entfernung des Lebergewebes rechts bzw. links vom Ligamentum falciforme.
Hepatektomie	rechts / links	Entfernung des Lebergewebes nach funktionellen Gesichtspunkten rechts bzw. links der „portalen Haupttrennlinie“ (main portal scissura) – zwischen Seg. IV und V/VIII.
Segmentektomie	unisegmental	Es wird nur ein Segment entfernt, was theoretisch für jedes der acht Segmente möglich ist.
	plurisegmental	Es werden zwei bis drei benachbarte Segmente gemeinsam entnommen, wie z.B. Bisegmentektomie VI-VII oder Trisegmentektomie IV-V-VI.

nach Bismuth (*Bismuth 1982*)

Die von Couinaud (*Couinaud 1957*) beschriebene Gliederung der Leber (siehe Abschnitt 1.4.1) beschreibt das grundlegende anatomische Prinzip einer gewebeschonenden und chirurgisch weitestgehend sicheren Resektion von Lebergewebe. Sie bildet das Grundgerüst der segmentgerechten Leberchirurgie.

Neben „systematischen“ Leberresektionen (réglées) kommen noch die Enukleation der Metastase aus dem Leberparenchym mit einem „Sicherheitsabstand“ von ~1 cm und die Keilresektion eines Leberstücks ohne Beachtung anatomischer Strukturen (Wedge-Resektion) zum Einsatz. Diese Verfahren finden, wenn überhaupt, nur bei kleineren Läsionen Anwendung und werden zum Teil kritisch bewertet, da sie im

Vergleich zu den segmentorientierten Operationen, vermehrt zu postoperativen Komplikationen, wie Blutungen, intraabdominellen Infektionen von Hämatomen und devitalisiertem Lebergewebe, sowie Gallenfisteln führen, da in diesen Fällen die funktionellen Strukturen meist nicht beachtet werden (können) (*Scheele et al. 1999*).
Die Indikation zur potenziell kurativen Resektion von Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren folgt den Vorgaben der Metastasenchirurgie beim kolorektalen Karzinom, da bis jetzt nur für diesen Metastasentyp ausreichende Erfahrungen bestehen.
1986 formulierten Ekberg et al. (*Ekberg et al. 1986*) drei Kontraindikationen zur Lebermetastasenresektion beim kolorektalen Karzinom:

- das Vorhandensein von vier oder mehr Lebermetastasen
- zusätzliche extrahepatische Erkrankungen
- ein Resektionssaum von weniger als 1 cm

Diese „Regeln“ wurden seitdem auch für die Indikationsstellung bei Lebermetastasen anderer Herkunft verwendet und sind im Allgemeinen immer noch gegenwärtiger Standard. Allerdings wird in den letzten Jahren das Kriterium von vier oder mehr Lebermetastasen nicht mehr unbedingt als Kontraindikation angesehen. So sehen neben anderen Scheele et al. (*Scheele et al. 1999*) keinen Grund, diese Patienten deshalb nicht zu operieren, da sich in ihrer Studie bei R0-resezierten Patienten mit kolorektalem Karzinom keine Unterschiede bezüglich der Überlebensraten finden ließen. Vielmehr wird das ausschlaggebende Kriterium in der vollständigen Resektion der Metastasen gesehen.

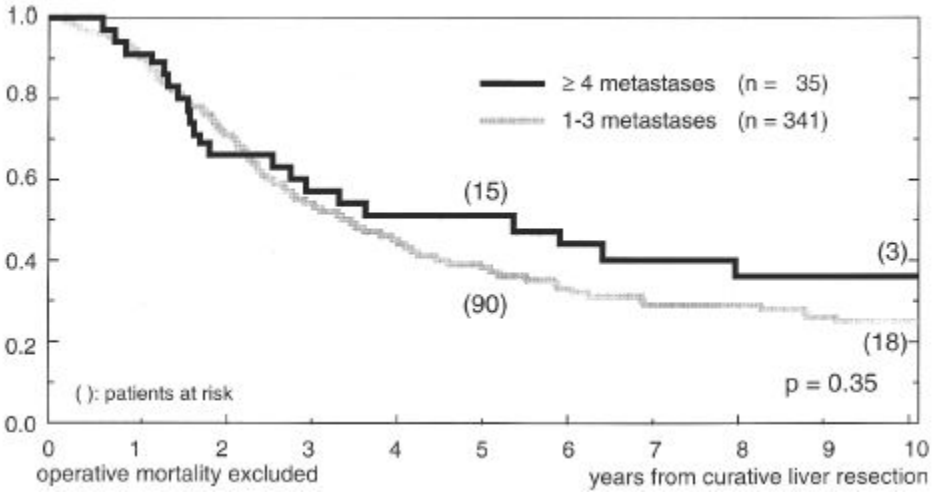


Abbildung 1.6 Vergleich Überlebenskurven nach R0-Resektion KK

Vergleich der beiden Überlebenskurven nach R0-Resektion bei Patienten mit ein bis drei bzw. vier und mehr Metastasen bei kolorektalem Karzinom
nach Scheele (*Scheele et al. 1996*)

In Anbetracht der relativ niedrigen perioperativen Letalität (<3%) sprechen sich sowohl Que et al. (*Que et al. 1995*) als auch Lehnert et al. (*Lehnert et al. 1997*) dafür aus, potentiell kurativ resezierbare NET-Lebermetastasen zu entfernen, da nur die vollständige Tumorentfernung dem Patienten eine Heilungschance gibt. Ist ein kurativer Eingriff nicht mehr aussichtsreich, kann in bestimmten Situationen eine Operation unter primär palliativen Gesichtspunkten mit dem Ziel einer Tumormassenreduktion angebracht sein, wenn die endokrine Symptomatik und damit die Lebensqualität des Patienten dadurch verbessert werden kann.
Die 5-Jahres-ÜLR nach Diagnose einer NET-Lebermetastasierung beträgt etwa 30% (*Lehnert et al. 2001*). Bei primär kurativer Resektion wird eine 5-Jahres-ÜLR zwischen 45% und 65% genannt (*Hemming et al. 2000*, *Que et al. 1995*). Bei palliativen Leberresektionen funktionell aktiver Tumoren liegt die 5-Jahres-ÜLR zwischen 40% und 60% (*Lehnert et al. 1997*).

Allgemein spielen für die Langzeitprognose der Leberresektion tumorkranker Patienten neben Alter und Allgemeinzustand, das Primärtumorstadium, der CEA-Spiegel, Anzahl, Größe und Lokalisation der Metastasen, sowie das syn- oder metachrone Auftreten von Metastasen eine Rolle. Die prognostische Aussagekraft dieser Faktoren bezeichnen Lehnert et al. (*Lehnert et al. 2001*) jedoch als „schwach“, da ihre Bedeutung in der Literatur nicht regelmäßig gesichert werden kann.

Bei Bewertung des gegenwärtigen Wissens sind laut Lehnert jedoch zwei Risikofaktoren besonders bedeutsam:

- die unvollständige lokale Resektabilität bzw. das Verbleiben eines Residualtumors (RO vs. R1/R2)
- der extrahepatische Befall (Lymphknoten bzw. weitere Metastasen)

Bei der chirurgischen Entfernung neuroendokriner Tumoren ist eine ausreichende Blockung der durch die neuroendokrinen Substanzen hervorgerufenen Symptome wichtig, die durch die Manipulation an Tumorgewebe ausgelöst werden können. Hierbei kommen neben Somatostatinanaloga, als dem wichtigsten Medikament bei dieser Erkrankung, Histamin und Kortikoide zur Prävention und Kontrolle der akuten Symptomatik zum Einsatz.
Neben der praktischen, chirurgischen Durchführbarkeit bleibt der Erhalt einer ausreichenden Menge funktionstüchtigen Lebergewebes als entscheidender Faktor bei der Operationsplanung. Dabei kann eine nicht zirrhotische Leber eine bis zu 80%ige Parenchymresektion tolerieren und kompensieren. Allgemein wird jedoch ein Erhalt von etwa einem Drittel des Lebergewebes angestrebt (*Scheele 2001*).

1.5.1.2. Lebertransplantation

Die Lebertransplantation stellt den letzten potentiell kurativen Therapieansatz dar, wenn eine endokrine Symptomatik durch andere Therapieverfahren nicht beherrschbar ist und eine Resektion unter Erhaltung einer ausreichenden Menge Restlebergewebes nicht möglich ist. Direkte Voraussetzungen für eine Transplantation sind immer eine vorangegangene erfolgreiche Entfernung des Primärtumors und eine sonst nicht eingeschränkte Lebenserwartung. Außerdem wird eine Altersgrenze von 55 Jahren diskutiert. An einigen Zentren stellt eine Tumormasse von mehr als 50% ein Ausschlusskriterium dar (*Ahlman et al. 2000*). Allerdings zeigt die 5-Jahres-ÜLR, die in einer Sammelstatistik mit 34% und die rezidivfreien 5-Jahrens-ÜLR mit 24% angegeben wird (*Lehnert 1998*), dass eine Transplantation auch bei sonst scheinbar günstigen Bedingungen selten lebensverlängernd wirkt.

1.5.2. Interventionelle Therapiemöglichkeiten

Bei den interventionell radiologischen Verfahren handelt es sich um relativ neue Methoden und Techniken. Folgende Verfahren sind hier zu nennen:

- Embolisation bzw. Chemoembolisation
- Laserinduzierte Thermotherapie (LITT)
- Radiofrequenzablation (RFA)
- Kryotherapie
- Perkutane Ethanolinstillation bzw. endotumorale Chemotherapie

Für die Embolisation/Chemoembolisation liegen schon seit einigen Jahren Daten zur Therapie bei Metastasen neuroendokriner Herkunft vor (*Drougas et al. 1998*, *Eriksson et al. 1998*, *Ruszniewski et al. 2000*). In einer Studie von Eriksson et al. (*Eriksson et al. 1998*) profitierten 52% von 21 Patienten mit Midgut-Karzinoid-Tumormetastasen über zwölf Monate von der Therapie, bei 35% stabilisierte sich der Zustand für durchschnittlich sieben Monate. Bei einem Fünftel der Patienten schritt die Erkrankung weiter fort. Der Großteil der bisherigen Veröffentlichungen zur laserinduzierten Thermotherapie (*Vogl et al. 2001*) sowie der Radiofrequenzablation (*Helmberger et al. 2001*) und Kryotherapie (*Haage et al. 2001*) beziehen sich auf Lebermetastasen kolorektaler Herkunft. Zur Behandlung von NET-Metastasen gibt es noch keine gesicherten Erfahrungen.
Vogl et al. (*Vogl et al. 1999*) sehen die lokal ablativen Verfahren (LITT, RFA, Kryotherapie) bei Patienten mit kolorektalem Karzinom bei einer niedrigen Anzahl von Läsionen und einem maximalen Läsionsdurchmesser von bis zu 4 cm indiziert. Bei größeren solitären Läsionen sehen sie in der endotumoralen Chemotherapie eine Möglichkeit.

Eine Aussage über die Wertigkeit der meisten dieser Methoden bei Metastasen neuroendokriner Tumoren ist bis dato in der Literatur nicht zu finden.

1.5.3. Medikamentöse Therapiemöglichkeiten

Der medikamentösen Therapie kommt bei der Behandlung von Patienten mit neuroendokrinen Tumoren eine zentrale Bedeutung zu. Sie ist nicht, wie die oben genannten Methoden, eine Möglichkeit oder Option der Therapie, sondern spielt als Basistherapie bei vielen Patienten eine wichtige Rolle. Dabei unterscheidet man bei diesem Krankheitsbild zwischen zwei medikamentösen Therapieansätzen, der symptomatischen und der antiproliferativen Therapie. Hier stehen sowohl bei der symptomatischen, als auch bei der antiproliferativen Therapie zwei Medikamentengruppen im Mittelpunkt. Zum einen sind dies die Somatostatinanaloga mit Octreotid® als bekanntestem Vertreter, zum anderen Interferon-α.
Die medikamentöse Therapie stellt in jedem Fall die Basis der gesamten Therapie bei diesem Krankheitsbild dar. Sie allein führt jedoch nicht zu einer Heilung, sondern im besten Fall zu einem Wachstumsstillstand des Tumors oder selten zum Rückgang der Tumormasse für eine gewisse Zeit.

1.5.3.1. Somatostatinanaloga

Somatostatin spielt eine wichtige inhibitorische Rolle im Hypothalamus-Hypophysen-System. Somatostatin und seine Analoga wie Octreotid binden an bestimmte Subtypen von Somatostatinrezeptoren und bewirken über ein G-Protein-gesteuertes System eine Inhibition der Hormonsekretion. Auf diesem Weg können ebenfalls die Symptome vieler NET, wie beispielsweise das Karzinoid-Syndrom oder das Verner-Morrison-Syndrom, wirkungsvoll bekämpft werden. Damit sind Somatostatinanaloga im Rahmen der symptomatischen Therapie neuroendokriner Tumoren das Mittel der ersten Wahl (*Arnold et al. 2000*).
Die zweite wichtige Eigenschaft der Somatostatinanaloga ist der indirekt modulierende Einfluss auf einige Wachstumsfaktoren und die daraus resultierende antiproliferative Wirkung auf Tumorzellen (*Oberg 1999*). Die Ansprechraten auf eine antiproliferative Therapie werden von Arnold et al. mit 36,5% (*Arnold et al. 1996*) und von Öberg et al. (*Oberg 1994*) mit 42% angegeben. Allerdings hielt diese Wirkung im Mittel nur 18 bzw. 32 Monate an. Eine von Öberg et al. (*Oberg 1994*) beschriebene Tumorregression in 15% der Fälle konnte von Arnold et al. (*Arnold et al. 1996*) nicht bestätigt werden. Zu den wichtigsten Nebenwirkungen zählen in

absteigender Häufigkeit Schmerzen an der Injektionsstelle, Übelkeit, Flatulenz, abdominelle Schmerzen und Diarrhö (*Arnold et al. 2000*).

1.5.3.2. Interferon-α

Interferone (INF) sind körpereigene Mediatoren des Immunsystems und können über immunmodulatorische Eigenschaften Abwehrmechanismen gegen Viren, Protozoen und Tumorzellen induzieren. NET des gastroenteropankreatischen Systems gehören zu den wenigen Neoplasien, die signifikant auf eine INF-α-Therapie ansprechen. Hier liegt die Ansprechrate bei Karzinoiden laut Öberg et al. bei etwa 50%. Eine signifikante Tumorreduktion konnte bei 15% erreicht werden. Die mediane Wirkdauer beträgt 32 Monate (*Oberg et al. 1991*). Aufgrund die Nebenwirkungen von INF-α (grippeähnliche Symptomatik, chronische Müdigkeit, Gewichtsverlust etc.) kommt es jedoch in 15%-20% der Patienten zu einem Therapieabbruch (*Sprenger et al. 1997*).

1.5.3.3. Kombinationstherapie

Eine Kombinationstherapie mit Somatostatinanaloga und Interferon-α scheint den jeweiligen Monotherapien überlegen. Zum Einen werden die Nebenwirkungen einer einfachen INF-α-Therapie gemindert, zum Anderen konnte dadurch laut Frank et al. (*Frank et al. 1999*) bei 2/3 der Patienten, die auf eine Octreotid-Monotherapie nicht ansprachen, eine antiproliferative Wirkung erzielt werden.
Allgemein kann im Rahmen einer palliativen Therapie bei endokriner Symptomatik die Lebensqualität durch eine Kombination von Octreotid und INF-α verbessert und eine Stabilisierung der Erkrankung bis hin zu einer partiellen Remission erreicht werden (*Frank et al. 1999*).

1.5.3.4. Weitere Therapeutika

Neben Somatostatinanaloga und Interferon-α als Basistherapeutika kommen je nach Art der NET zusätzlich unterschiedliche Medikamente im Rahmen der symptomatischen Therapie zum Einsatz. Dazu gehören unter anderem Serotonin-Antagonisten beim Karzinoid Syndrom, Protonenpumpeninhibitoren beim Zollinger-Ellison-Syndrom oder Diazoxid beim Insulinom. Eine wichtige Rolle spielt auch hier, wie bei fast allen malignen Erkrankungen im fortgeschrittenen Stadium, eine wirkungsvolle Schmerztherapie.

1.5.3.5. Chemotherapie

Die Chemotherapie spielt bei dieser Erkrankung eine untergeordnete Rolle, da sie wegen des meist langsamen Wachstums der hoch differenzierten Tumoren und der damit verbundenen niedrigen Mitoserate ohne nennenswerten Effekt bleibt (*Bechstein et al. 1999*, *Wiedenmann et al. 1998*). Die Ansprechrate von Karzinoiden auf eine Therapie mit Streptozotozin und Doxorubizin oder 5-Fluorouracil liegt zwischen 0% und 30% (*Moertel 1983*, *Oberg et al. 1989*). Damit ist die Chemotherapie einer Kombinationstherapie mit Somatostatinanaloga und Interferon-α bei einem Großteil der NET unterlegen. Allerdings werden für wenig differenzierte, schnell wachsende NET Ansprechraten auf eine Kombination von Cisplatin und Etoposid von 60% genannt (*Wiedenmann et al. 1998*). Endokrine Pankreastumoren sprechen in 50%-60% auf eine solche Chemotherapie an (*Oberg 1998*).

1.5.4. Fazit

Zur Therapie einer Lebermetastasierung stehen eine Vielzahl unterschiedlicher Therapieverfahren und Kombinationen zur Verfügung. Generell sollte, laut Wiedenmann et al. (*Wiedenmann et al. 1998*), eine kurative chirurgische Therapie angestrebt und interdisziplinär gemeinsam festgelegt werden. Auch in Fällen, bei denen eine kurative Therapie nicht mehr möglich ist, was einen Großteil der NET-Patienten betrifft, sollten laut Pape et al. (*Pape et al. 2000*) gegebenenfalls

Resektionen im Sinne einer Tumormassenresektion vorgenommen werden. Ist eine (kurative) Resektion nicht mehr möglich, sollte eine interventionelle und/oder medikamentöse Therapie zum Einsatz kommen.
Baker et al. (*Baker et al. 1995*) zeigten, dass bei Patienten mit KK die mediane Überlebenszeit vom Ausmaß der Leberbeteiligung, dem Zeitpunkt der Diagnosestellung, sowie von der Vollständigkeit der Resektion abhängt.

In Anbetracht dieser Vielzahl von neuen und ständig verbesserten Therapieverfahren ist eine möglichst genaue und aussagekräftige bildgebende Diagnostik von entscheidender Bedeutung. Nur anhand dieser Bildgebung ist ein zuverlässiges Staging und die daraus folgende Therapieplanung möglich. Das Ziel der gesamten Diagnostik sollte es sein, mittels bestmöglicher Bildgebung bei möglichst geringer Belastung jedem Patienten individuell die bestmögliche Therapie anbieten zu können.

1.6. Fragestellung

Erste Anwendungsbeobachtungen bei SPIO-verstärkten Oberbauch-Sequenzen von NET-Patienten mit bekannter Lebermetastasierung zeigten eine diagnostische Überlegenheit der SPIO-verstärkten Sequenzen gegenüber den Standard-MRT-Diagnostik (T1- und T2- gewichtete nativ-MRT und T1-gewichtete Gadolinium-verstärkte MRT). Mittels der SPIO-MRT wurden im Vergleich zu der Standard-MRT-Diagnostik deutlich mehr Läsionen entdeckt und die Abgrenzbarkeit von Läsionen und den vaskulären und biliären Leberstrukturen wurde als besser beurteilt. Dieses Kriterium wird in dieser Studie als „diagnostische Effizienz“ definiert.
Aus dieser Beobachtung wurden folgende Hypothese abgeleitet:

Hypothese:

Es besteht in der diagnostischen Effizienz hinsichtlich der Anzahl von Leberläsionen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Endorem® und Magnevist® als MRT-Kontrastmittel zu Gunsten von Endorem®.

Nullhypothese:

Es besteht in der diagnostischen Effizienz hinsichtlich der Anzahl von Leberläsionen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Endorem® und Magnevist® als MRT-Kontrastmittel.

Das Hauptziel dieser Arbeit ist es, die oben genannte Hypothese zu prüfen und gegebenenfalls darauf aufbauend ein für die diagnostische Praxis geeignetes MR-Sequenzschema im Sinne einer Untersuchungsempfehlung zusammenzustellen.

Zielkriterien:

Objektivierung der diagnostischen Wertigkeit von Endorem® hinsichtlich der detektierbaren Anzahl der Leberläsionen bei Patienten mit hepatisch metastasierten NET des Gastrointestinaltraktes.
Um dies zu überprüfen, wurde die Anzahl der maximal erkannten Leberläsionen in nativen und Magnevist®-verstärkten Sequenzen auf der einen und Endorem®-verstärkten Sequenzen auf der anderen Seite gegenüber gestellt.
Am Ende der Auswertung stehen sich zwei Zahlengruppen gegenüber, die auf einen signifikanten Unterschied überprüft werden sollen.
Als angestrebtes Ergebnis dieser Studie soll neben dem Ergebnis der Hypothesenprüfung eine konkrete Empfehlung eines optimalen MR-Sequenzschemas zur Diagnose von Leberläsionen bei NET des Gastrointestinaltraktes stehen.

Des weiteren wurden folgende Nebenzielkriterien formuliert:

Nebenzielkriterien:

1. Erfassung und Vergleich der Nebenwirkungen von Endorem®.

In der Literatur wird von verschiedenen Nebenwirkungen während der Applikation von Endorem® berichtet. Ob und in wieweit dies auch bei NET-Patienten in dem hier untersuchten Kollektiv der Fall ist, wird als Nebenzielkriterium in dieser Arbeit beantwortet.

2. Auswirkung derdiagnostischen Effizienz auf eine hypothetische chirurgische Behandlung der NET-Metastasen auf Basis der SPIO-MRT gegenüber der Standard-MRT.

Zu diesem Zweck wurden Lokalisation und Anzahl der Leberläsionen patientenindividuell für die SPIO-MRT und die Standard-MRT tabellarisch zusammengefasst und einem erfahrenen Viszeralchirurgen vorgelegt. Dieser fällte eine formale Therapieentscheidung bezüglich möglicher Leberresektionsverfahren.

2. PATIENTEN UND METHODEN

In der Zeit von März 1998 bis April 2000 wurde die im Folgenden beschriebene Studie in der Klinik für Strahlendiagnostik des Klinikums der Philipps-Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. med. K.J. Klose) durchgeführt.

2.1. Studienform

Die Studie wurde als prospektive, vergleichende klinische Studie angelegt.

2.2. Aufnahmekriterien und Ausschlusskriterien

Aufnahmekriterien:

- ein Mindestalter von 18 Jahren
- bekannte Lebermetastasierung oder Verdacht auf eine Lebermetastasierung bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren der Gastrointestinaltraktes
- schriftliche Einverständniserklärung (written informed consent) vor der Untersuchung

Ausschlusskriterien:

- stillende oder schwangere Frauen
- vorbekannte Unverträglichkeit von Gadolinium- oder SPIO-KM
- Kontraindikationen für die MRT-Durchführung
- Applikation von SPIO-KM in den letzten drei Monaten

2.3. Dropouts

Folgende Umstände führen zu einem nachträglichen Ausschluss von dieser Studie:

- Widerruf der Einverständniserklärung durch den Patienten
- Kontrastmittel-Unverträglichkeitserscheinungen, die ein Abbruch der Untersuchung bedingen
- eingeschränkte Patientencompliance bei der MRT, die zum Abbruch führt
- nicht verwertbare Untersuchungsdaten auf Grund von Artefaktüberlagerungen o.ä.
- technisch unzulängliche Untersuchungsdaten auf Grund von Fehlhandlungen des ärztlichen oder des MTRA-Personals, wie z.B. Eingabe falscher Untersuchungsparameter

2.4. Patienten

48 Patienten, die auf Grund ihrer Erkrankung in der Klinik für Innere Medizin, in der Abteilung für Gastroenterologie (Direktor: Prof. Dr. med. R. Arnold) in Behandlung waren bzw. sind, erklärten sich zur Teilnahme an der Studie bereit.
Eine minimale Stichprobengröße von 40 Patienten ergab sich anhand der Ergebnisse einer Zwischenauswertung (siehe Abschnitt 2.9.1). Um im Sinne der konfirmatorischen Statistik eine Hypothesenprüfung durchführen zu können, wurden zur Sicherstellung der minimalen Stichprobengröße weitere acht Patienten in die Studie aufgenommen.
Die Rekrutierung der Studienpatienten fand zwischen dem 06.03.1998 und dem 14.04.2000 statt.

Von den 48 aufgenommenen Patienten schieden vier bis zum Ende der Auswertung aus folgenden Gründen aus der Studie aus:

- Bei einem Studienpatienten kam es während der Endorem®-Gabe zu einer anaphylaktischen KM-Reaktion mit Kreislauf- und Hautsymptomatik, woraufhin die Kontrastmittelgabe abgebrochen wurde. Es wurde keine MR-Untersuchung durchgeführt.

- Bei einem weiteren Studienpatienten wurde nach der Untersuchung der bis dato unbekannte Primärtumor im Thymus lokalisiert, was zum Ausscheiden aus der Studie führte.
- Zwei Studienpatienten mussten wegen unvollständiger MRT-Daten aus der Studie ausscheiden. Hier wurden nicht alle Bilddaten gespeichert bzw. standen zur Auswertung nicht zur Verfügung.

Nach dem Ausscheiden dieser vier Patienten verblieben 44 Studienpatienten in der Auswertungsgruppe.

2.5. Kontrastmittel

In der Studie kamen die beiden MR-Kontrastmittel (KM) Gadolinium-DTPA und Superparamagnetisches Eisenoxid zum Einsatz. In Abschnitt 1.3.2 wird näher auf die physiko-chemischen Eigenschaften der verwendeten Kontrastmittel eingegangen.

2.5.1. Gadolinium-DTPA

Gadolinium-DTPA (Magnevist®, Firma Schering):
Im Rahmen der Untersuchung wurde Magnevist® den Patienten als Bolusinjektion über einen peripheren venösen Zugang unmittelbar vor der KM-Untersuchung mittels Injektionsautomat appliziert. Die Dosierung betrug dabei 0,1 mmol/kg Körpergewicht.

2.5.2. Superparamagnetisches Eisenoxid (SPIO)

Superparamagnetische Eisenoxid Partikel - SPIO (Endorem®, Firma Guerbet):
Im Rahmen der Untersuchung bekamen die Patienten Endorem® in einer Dosierung von 0,075 ml/kg Körpergewicht als Kurzinfusion in 50 ml 5% Glukoselösung über einen Zeitraum von circa 45 min über einen peripheren venösen Zugang als Tropfinfusion verabreicht. Das entspricht einer Dosis von 15µmol Eisen pro kg Körpergewicht. 2-4 h nach Infusionsende erfolgte dann die MR-Untersuchung.

2.6. Gerät und Sequenzen

Alle Untersuchungen wurden mit einem 1,0 Tesla Magnetresonanztomografen und einer konventionellen Körper-Spule durchgeführt (Magnetom Expert der Firma Siemens, Erlangen).

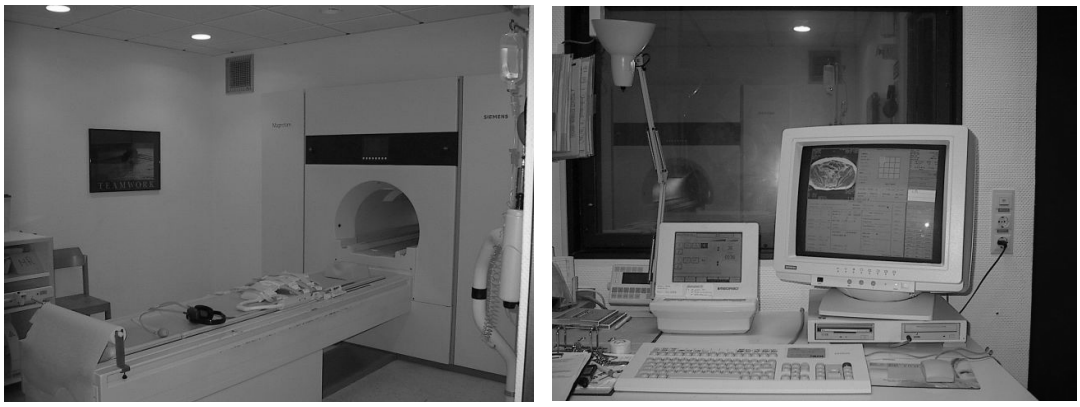


Abbildung 2.1 MRT-Gerät und Steuerungskonsole mit Injektionsautomat

In der folgenden Tabelle sind alle in dieser Studie verwendeten Sequenzen aufgeführt.

Tabelle 2.1 Übersicht aller verwendeten Sequenzen

Kontrastmittel	Sequenz	Gewichtung	Fettsat.	TR (s)	TE (s)	FA (°)	TA*
nativ	TSE 1	T2		2730,0	138,0/1	180	14
	T1 Flash2D	T1	FS	153,5	6,0/1	70	18
Gd-DTPA	T1 Flash2D	T1	FS	153,5	6,0/1	70	18
SPIO	TGSE	T2*	FS	2500,0	170,0/1	180	22
	TSE 2	T2		575,0	15,0/1	180	26
	TSE 1	T2		2730,0	138,0/1	180	14
	T2* Flash2D	T2*	FS	153,5	6,0/1	25	18
	T2* Flash2D	T2*	FS	200,0	15,0/1	25	24
	T1 Flash2D	T1	FS	153,5	6,0/1	70	18
	TrueFisp	T1/T2	FS	10,2	4,7/1	80	16

* Akquisitionszeit in Sekunden bei rechteckigem Field of View von 6/8
Die Schichtdicke betrug bei allen Sequenzen 8 mm bei einem Schichtabstand von 2 mm.

Bei den nativen und der Gadolinium-verstärkten Sequenz handelt es sich um ein übliches, im klinischen Einsatz weit verbreitetes Sequenzschema in der MRT-Oberbauchdiagnostik.

Die Auswahl der oben genannten Sequenzen für die Endorem®-verstärkten Bilder erfolgte anhand von Empfehlungen und Erfahrungsberichten aus der Literatur zum Zeitpunkt der Studienplanung 1998 (*Chachuat et al. 1995*, *Duroux 1995*, *Laniado et al. 1995*, *Rummeny et al. 1995*, *Urhahn et al. 1996*, *Vogl et al. 1995*, *Vogl et al. 1996a*, *Yu et al. 1995*).

Die Zusammenstellung der Sequenzen soll ein möglichst breites Spektrum an erfolgversprechenden Sequenzen beinhalten, die sowohl für die Abdomen-MRT geeignet sind, als auch die Kontrastgebung durch SPIO optimal ausnutzen.

2.7. Untersuchungsablauf

Im Rahmen der Studie wurden an jedem Patienten zwei MRT-Untersuchungen mit jeweils einem der oben genannten Kontrastmittel und mehreren Sequenzen durchgeführt. Die beiden Untersuchungsabschnitte erfolgten in der Regel an zwei aufeinander folgenden Tagen. Die Kommission für Ethik in der Ärztlichen Forschung hat diesem Vorgehen zugestimmt.

2.7.1. Native und gadoliniumverstärkte Sequenzen – KM-Untersuchung 1

Im ersten Untersuchungsabschnitt wurde bei allen 44 Studienpatienten eine Oberbauch-MRT mit einer T1- und einer T2-gewichteten Sequenz ohne Kontrastmittel (KM), sowie eine T1-gewichtete Sequenz mit Magnevist® als KM durchgeführt (siehe Tabelle 2.2).

Das KM wurde mittels eines KM-Injektionsautomaten der Firma Medrad, Volkach – Spectris MR-Injektor – appliziert.

Tabelle 2.2 Sequenzen nach Magnevist®:

Kontrastmittel	Sequenz	Gewichtung	Fettsaturierung	Akquisitionszeit*
nativ	TSE 1	T2		14
	T1 Flash2D	T1	FS	18
Gd-DTPA	T1 Flash2D	T1	FS	18

* bei rechteckigem Field of View von 6/8

2.7.2. SPIO-verstärkte Sequenzen – KM-Untersuchung 2

Am nächsten Tag erfolgte der zweite Untersuchungsabschnitt als Oberbauch-MRT nach Gabe von Endorem®.

2.7.2.1. Verträglichkeitskontrolle von Endorem® während der Applikation

Die Verträglichkeit bzw. klinische Sicherheit und die Tolerabilität der KM-Gabe wurden durch Messung von Blutdruck (RR), Pulsfrequenz und Sauerstoffsättigung mit zehnminütigen Abstand im Zeitraum von zehn Minuten vor bis zehn Minuten nach Ende der KM-Infusion überprüft.
Sauerstoffsättigung und Puls wurden kontinuierlich mit einem elektronischen Oximeter der Firma NONIN® Medical Inc., USA – NONIN® 8600 FO Pulse Oximeter – mittels Fingerkuppensensor kontrolliert. Der Blutdruck wurde manuell mittels einer Oberarmmanschette nach Riva-Rocci gemessen.
Dieses Überwachungs-Protokoll orientiert sich an den Protokollen dreier Verträglichkeitsstudien aus den USA, Japan und Europa (*Bruel et al. 1993*, *Ros et al. 1995*, *Yoshikawa et al. 1994*), auf die in Abschnitt 1.3.2.3 eingegangen wurde.

Während der durchschnittlich 45 Minuten dauernden Endorem®-Infusion war durchgehend ein Arzt anwesend, um bei Komplikationen kurzfristig reagieren zu können. Beschwerden wurden unmittelbar in den Datenerfassungsbögen der Studie dokumentiert.

2.7.2.2. Die MRT-Untersuchung

Die MR-Untersuchung erfolgte 2-4 Stunden nach Ende der Endorem®-Kurzinfusion. Die ersten 18 Studienpatienten wurden nach Endorem®-Gabe jeweils mit den folgenden sieben Sequenzen untersucht.

Tabelle 2.3 Sequenzschema nach Endorem® - Studienpatient 1-18:

Kontrastmittel	Sequenz	Gewichtung	fat saturation	Akquisitionszeit*
SPIO	TGSE	T2*	FS	22
	TSE 2	T2		26
	TSE 1	T2		14
	T2* Flash2D	T2*	FS	18
	T2* Flash2D	T2*	FS	24
	T1 Flash2D	T1	FS	18
	TrueFisp	T1/T2	FS	16

* bei rechteckigem Field of View von 6/8

Bei den folgenden Studienpatienten wurde die Untersuchung anhand der Ergebnisse einer Zwischenauswertung der ersten 18 Patientendatensätze auf folgenden drei Sequenzen nach Endorem®-Gabe beschränkt.

Tabelle 2.4 Sequenzschema nach Endorem® - Studienpatient 19-30:

Kontrastmittel	Sequenz	Gewichtung	fat saturation	Akquisitionszeit*
SPIO	T2* Flash2D	T2*	FS	18
	T1 Flash2D	T1	FS	18
	TrueFisp	T1/T2	FS	16

* bei rechteckigem Field of View von 6/8

Ab dem 31ten Studienpatient wurde die bereits bekannte Sequenz TSE 1 wieder in das Sequenzschema aufgenommen. Diese Sequenz hat sich zwar in der Zwischenauswertung ebenfalls als artefaktanfällig erwiesen, erweitert aber das Sequenzschema um eine diagnostisch interessante T2-gewichtet Sequenz (siehe Tabelle 2.5).

Tabelle 2.5 Sequenzschema nach Endorem® - Studienpatient 31-44:

Kontrastmittel	Sequenz	Gewichtung	fat saturation	Akquisitionszeit*
SPIO	TSE1	T2		14
	T2* Flash2D	T2*	FS	18
	T1 Flash2D	T1	FS	18
	TrueFisp	T1/T2	FS	16

* bei rechteckigem Field of View von 6/8

Das folgende Tabelle fasst die Schritte der Sequenzauswahl zusammen.

Tabelle 2.6 Übersichtstabelle zur Sequenzauswahl

Untersuchung 1 Sequenzen	Studien-patient	Untersuchung 2 Sequenzen
TSE 1 nativ T1 Flash2D nativ T1 Flash2D + Gd-DTPA	1 – 18	TGSE TSE 2 TSE 1 T2* Flash2D – TR153,5 T2* Flash2D – TR200,0 T1 Flash2D TrueFisp
	19 – 30	T2* Flash2D – TR153,5 T1 Flash2D TrueFisp
	31 – 44	TSE 1 T2* Flash2D – TR153,5 T1 Flash2D TrueFisp

Es ergeben sich folgende Studienpatientenzahlen für die einzelnen Sequenzschemata nach Endorem®:

- Bei den ersten 18 Studienpatienten wurden alle sieben Sequenzen benutzt.
- 12 Patienten wurden mit den vier Sequenzen laut Sequenzschema in Tabelle 2.4 untersucht.
- 14 Patienten wurden ebenfalls mit vier Sequenzen nach dem Sequenzschema in Tabelle 2.5 untersucht.

2.8. Dokumentation und Datenerhebung

Jedem Studienpatienten wurde vor der ersten Untersuchung eine laufende Nummer (Patientennummer) zugeteilt. Auf einem Datenerfassungsbogen (siehe Anhang) wurden unter dieser Nummer die Initialen (Beispiel: Anna Müller = AM), Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht der Studienpatienten, sowie das Untersuchungsdatum erfasst. Des Weiteren wurden, falls bekannt, die Lokalisation des Primärtumors und eventuelle Nebenwirkungen durch die beiden Kontrastmittel dokumentiert.
Nach dem Ausscheiden von vier Patienten (siehe oben) wurde noch mal eine laufende, chronologische „Studiennummer“ von 1 bis 44 vergeben, die in der folgenden Auswertung berücksichtigt wurde.
Auf demselben Bogen wurden die bei der Bildauswertung visuell erhobenen Befunde dokumentiert (visuelle Datenerhebung).

Die Datenerfassung erfolgte prospektiv.

2.8.1. Visuelle Datenerhebung

Die visuelle Datenerhebung erfolgte für beide Untersuchungsabschnitte gemeinsam und wurde von einem erfahrenen Radiologen durchgeführt.

Dabei wurden jeweils alle vorhandenen Sequenzen gemeinsam „lesion-by-lesion“ nach folgenden Kriterien ausgewertet:

- Anzahl der Leberläsionen insgesamt
- Lokation in den Lebersegmenten I bis VIII nach Couinaud (s. Abschn.1.4.1)

Bei der Auswertung der MRT-Bilder wurden auch zystische Strukturen als Läsionen im Sinne der Studie erfasst, da eine sichere artdiagnostische Zuordnung „Benigne“ vs. „maligne“ bei diesen Läsionen nicht möglich ist. Ein unabhängiger Goldstandard durch ein Zweitverfahren (z.B. bioptisch-histologische Sicherung der Läsionsdignität) stand ebenso wenig zur Verfügung wie ein historischer Vergleich, da die Studie prospektiv durchgeführt wurde.

Da jedoch zystische Läsionen prinzipell in beiden Untersuchungsarmen zu erkennen sind, nehmen sie nur indirekt und wenn, zum Vorteil der nativ- und Gadolinium-verstärkten Sequenzen, Einfluss auf die Ergebnisse. Daher wird die „diagnostische Effizienz“ der SPIO-MRT eher unter- als überschätzt.

Zusätzlich wurden hinsichtlich des Studienziels „Anwendungsempfehlung“ die bei einer Auswertung störenden Artefaktüberlagerungen der verwendeten MR-Sequenz zugeordnet und protokolliert.

2.8.1.1. Abweichungen vom Studienprotokoll

Vier der 44 Patienten wiesen eine so stark disseminierte Lebermetastasierung auf, dass eine vollständige Auszählung aller Läsionen in allen Lebersegmenten nicht möglich war. Bei diesen Patienten wurde von dem Auswerter (klinisch erfahrener Radiologe) ein über alle Sequenzen vergleichbares Schnittbild repräsentativ für die gesamte Leber als sogenannt „Referenzschicht“ ausgewählt und anstelle aller Schichtbilder protokollgerecht ausgewertet. In die qualitative Bewertung der einzelnen Sequenzen, in der es um das Verhältnis der je Sequenz sichtbaren Läsionen geht, wurden diese Werte einbezogen. Bei der Auswertung der Segmentzugehörigkeit dieser Läsionen wurden sie ausgeschlossen, da nicht alle Segmente ausgezählt wurden.

Daraus ergibt sich bei jedem Studienpatienten für jede bei ihm durchgeführte Sequenz die Gesamtzahl der erkannten Läsionen („diagnostische Effizienz“), sowie deren jeweilige Anzahl in den acht Lebersegmenten.

Der verwendete Auswertungsbogen ist im Anhang beigefügt.

2.9. Studienauswertung

Die Auswertung der gewonnenen Daten gliedert sich in zwei Schritte:

Erstens eine Zwischenauswertung nach den ersten 18 Studienpatienten. Dies diente dem Ziel der Überprüfung und gegebenenfalls Anpassung der im Studienantrag für die Ethikkommission geschätzten Stichprobengröße, sowie hinsichtlich der Patientencompliance die Beschränkung des Sequenzschemas nach Endorem® auf die diagnostisch effizientesten Sequenzen.

Der zweite Schritt beinhaltet die Prüfung der aufgestellten Hypothese und die Bearbeitung der Nebenzielkriterien und der in Abschnitt 1.6 gestellten Fragen.

2.9.1. Zwischenauswertung

Die Auswertung der ersten zehn Studienpatienten ergab einen deutlichen Unterschied der Anzahl erkannter Leberläsionen zu Gunsten der Endorem®-verstärkten Sequenzen. Dieses Ergebnis führte zu einer neuen Stichprobenberechnung auf Basis dieser Resultate. Damit konnte die vor Studienbeginn anhand von Literaturdaten berechnete Stichprobengröße von 66 Studienpatienten auf vierzig reduziert werden.
Des weiteren sollte die Anzahl der Endorem®-verstärkten Sequenzen auf die diagnostisch aussagekräftigsten, also effizientesten Sequenzen beschränkt werden, um die Studienpatienten nicht unnötig zu belasten und eine möglichst routinetaugliche, aber dennoch effektive Sequenzkombination zu erzielen. Aus diesen beiden Gründen erfolgte nach Datenakquisition von 18 Studienpatienten eine Zwischenauswertung. Ziel der Zwischenauswertung war eine neue Stichprobenberechnung (siehe Abschnitt 2.9.5.1) anhand des statistischen Vergleichs, der in beiden KM-Untersuchungen maximal erkennbaren Zahl der Leberläsionen, sowie der direkte Vergleich der sieben Endorem®-verstärkten Sequenzen untereinander und die Bestimmung der sensitivsten Sequenzen anhand der jeweiligen Anzahl der Läsionen (siehe Abschnitt 2.9.4.2).

Die entsprechenden Daten der ersten Zwischenauswertung sind in Abschnitt 3.3 im Ergebnisteil aufgeführt.

Die Auswertung der sieben Endorem®-verstärkten Sequenzen bezüglich ihrer jeweiligen Sensitivität ergibt das in Tabelle 2.4 aufgeführte Sequenzschema mit den optimalen Sequenzen.
Zur Erweiterung des zuvor auf drei Sequenzen verkleinerten Schemas wurde ab dem 31ten Studienpatienten die in der ersten Zwischenauswertung herausgenommene Sequenz TSE 1 wieder aufgenommen (Tabelle 2.5).

2.9.2. Goldstandard

Ein externer Goldstandard konnte in dieser Studie nicht herangezogen werden. Als Bezugswert für die „diagnostische Effizienz“ wurde deshalb als Goldstandard die maximale Anzahl von Leberläsionen definiert, die die Auswertung der Endorem®-MRT-Bilder ergab. Diese Entscheidung basiert auf den Angaben in der Literatur (siehe Abschnitt 1.2.1), die einen breiten Konsens in Bezug auf die Überlegenheit der SPIO-MRT gegenüber allen anderen gängigen radiologischen Verfahren bei dieser Fragestellung belegen.

2.9.3. Gesamtauswertung

Zur Prüfung der in Abschnitt 1.6 aufgestellten Hypothesen wurden zunächst für jeden Studienpatienten die in den beiden Untersuchungsabschnitten maximal gesehene Läsionsanzahl gegenübergestellt. Zum einen die maximale Anzahl an Leberläsionen bei MRT-nativ und Gadolinium-verstärktem MRT (Untersuchungsabschnitt 1), die wir bei dieser Fragestellung zu einem Wert zusammenfassten, zum anderen die maximale Zahl von Leberläsionen nach Endorem® bei allen 44 Studienpatienten (Untersuchungsabschnitt 2). Daraus ergeben sich pro Studienpatient zwei Werte, mit deren Hilfe die Hypothese der diagnostischen Überlegenheit der SPIO-MRT geprüft wurde.

Dies erfordert aus statistischer Sicht die Durchführung eines Tests für zwei verbundene Stichproben.

Im folgenden Abschnitt werden die Methoden zur Hypothesenprüfung und zur Bearbeitung der Fragen, die sich aus den Nebenzielkriterien ergeben, beschrieben.

2.9.4. Auswertungsmethoden

2.9.4.1. Bestimmung der diagnostischen Effizienz der beiden Kontrastmittel

Anhand der beiden Läsionshäufigkeiten der zwei KM-Untersuchungen wurde die Signifikanz des Unterschieds, der mit den unterschiedlichen KM nachgewiesenen Läsionen geprüft („diagnostische Effizienz“).
Die statistische Auswertung wird in Abschnitt 2.9.5.2 beschrieben.

2.9.4.2. Bestimmung der Sensitivität der einzelnen Sequenzen

Wir verglichen die Sequenzen anhand der jeweiligen Summe aller pro Sequenz erkannten bei Leberläsionen, um so aussagekräftigsten Sequenzen zu identifizieren.
Zum direkten Vergleich der Sequenzen untereinander addierten wir je Sequenz alle gesehenen Leberläsionen und teilten die Summe durch die maximal zu sehenden Leberläsionen. Diese Zahlen stellen als Prozentwerte die jeweilige „Sensitivität“ der Sequenzen gemessen am Goldstandard (siehe Abschnitt 2.9.2) dar.
Die Ergebnisse dieser Auswertung sind im Ergebnisteil in Abschnitt 3.4 im Rahmen der Zwischenauswertung und in Abschnitt 3.5 als Ergebnis der Gesamtauswertung aufgeführt.

2.9.4.3. Formale Änderung der chirurgischen Therapie

Die Daten der segmentbezogenen Auswertung der vollständig auswertbaren Patienten wurden einem erfahrenen Viszeralchirurgen vorgelegt. Dieser fällte für jeden Studienpatienten eine formale Therapieentscheidung zunächst aufgrund der Auswertung der nativen und Magnevist®-verstärkten MRT-Bilder, dann anhand der Auswertung der Endorem®-verstärkten MRT-Bilder. Es wurde postuliert, dass es sich bei allen Läsionen um Metastasen handelt.

Daraus ergeben sich je Studienpatient zwei Vorschläge für eine hypothetische chirurgische Therapie.
Die Anzahl der hypothetischen chirurgischen Verfahrensänderungen unter Berücksichtigung der Endorem®-Untersuchung wurde bestimmt und daraus der Einfluß der SPIO-MRT auf die chirurgische Therapieentscheidung abgeleitet.

2.9.5. Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen erfolgten mittels der in Abschnitt 2.11 genannten Statistiksoftware.

2.9.5.1. Berechnung der Stichprobengröße

Zur Berechnung der minimalen Stichprobengröße fand das Verfahren „Comparison of two means“ der Software Med Calc Anwendung. Hierbei wurde die jeweils maximale Anzahl an Läsionen beider KM-Untersuchungen bzw. deren Differenz zugrunde gelegt.
Die Berechnung anhand der Ergebnisse der Zwischenauswertung nach 18 Patienten ergab eine benötigte Stichprobengröße von wenigstens 40 Patienten (siehe Abschnitt 3.3.1.).

Nachdem es bereits vor der Zwischenauswertung zum unerwarteten Ausscheiden eines Patienten aus der Studie gekommen war und prinzipiell mit „drop outs“ aus medizinischen oder technischen Gründen zu rechnen ist, wurden aus Sicherheitsgründen für die vorliegende Studie 48 Patienten rekrutiert.

2.9.5.2. Signifikanzprüfung

Zur Überprüfung der Signifikanzen der Ergebnisse kam die Software SPSS für Windows, V. 10.5 zum Einsatz.

Die Verteilung der Datenwerte (die maximale Anzahl der Leberläsionen pro Studienpatient) in den beiden Untersuchungsabschnitten (nativ + Gadolinium vs.

SPIO) wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test mit der Signifikanzkorrektur nach Lilliefors geprüft. Ein Test auf Normalverteilung, der auf der größten absoluten Differenz zwischen beobachteter und auf Normalverteilungsannahmen basierender theoretischer Verteilungsfunktionen beruht. Diesem Test liegt als Nullhypothese die Normalverteilung der untersuchten Variablen zugrunde. Es wird die Wahrscheinlichkeit berechnet, mit der das Zurückweisen dieser Hypothese falsch ist. Je größer diese Wahrscheinlichkeit ist, desto eher kann von einer Normalverteilung der Werte ausgegangen werden. Da diese erwartungsgemäß nicht normalverteilt sind, wurde der Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben herangezogen (siehe Abschnitt 3.4.2.1).

Der Wilcoxon-Test vergleicht die Verteilung der Variablen anhand der Differenz zwischen den Wertepaaren. Dabei werden die Differenzen nach absoluter Größe in eine Rangordnung gebracht, mittlere Rangzahlen der positiven und negativen Differenzen berechnet und die Signifikanz bzw. Wahrscheinlichkeit für das Zutreffen der Nullhypothese, dass beide Stichproben einer Grundgesamtheit mit der gleichen Verteilung entstammen, bestimmt. Wird diese Nullhypothese verworfen, ist der Unterschied zwischen den gepaarten Stichproben signifikant.
Ein Ergebnis von weniger als fünf Prozent ($p < 0,05$) wird als signifikant gewertet.

2.10. Datenschutz

Der Umgang mit den Daten entspricht den einschlägigen Richtlinien zum Datenschutz. Dementsprechend wurden die Studienpatienten über den Umgang mit ihren Daten unterrichtet und ihr schriftliches Einverständnis dazu eingeholt.
Dem Datensatz eines jeden Studienpatienten wurde eine laufende Nummer zugewiesen, die der pseudonymisierten Datenauswertung diente. Eine „Stammdatenliste“, die einen eindeutigen Zuordnungsschlüssel enthielt, wurde Passwort-geschützt auf einem Rechner in der Klinik für Strahlendiagnostik verwahrt und nach Studienende gelöscht.

2.11. Software

Bei der computerunterstützten Auswertung der Daten und deren Dokumentation kam folgende Software zum Einsatz:

- Word 97/2000, Microsoft Corporation
- Excel 97/2000, Microsoft Corporation
- Access 2000, Microsoft Corporation
- SPSS 10.5, SPSS INC.
- Reference Manager 10.0, ISI ResearchSoft
- Med Calc 5.0, Frank Schoonjans

3. ERGEBNISSE

3.1. Patienten

In der Zeit vom 06.03.1998 bis 14.04.2000 wurden 48 Patienten in die Studie aufgenommen. Die Daten von 44 Studienpatienten wurden ausgewertet und bilden die Grundlage der Ergebnisse. Vier Patienten schieden aus den in Abschnitt 2.4 genannten Gründen aus der Studie aus.

Das folgende Diagramm stellt die Rekrutierungsphase der Patienten bzw. die Zeitpunkte der Untersuchungen grafisch dar.

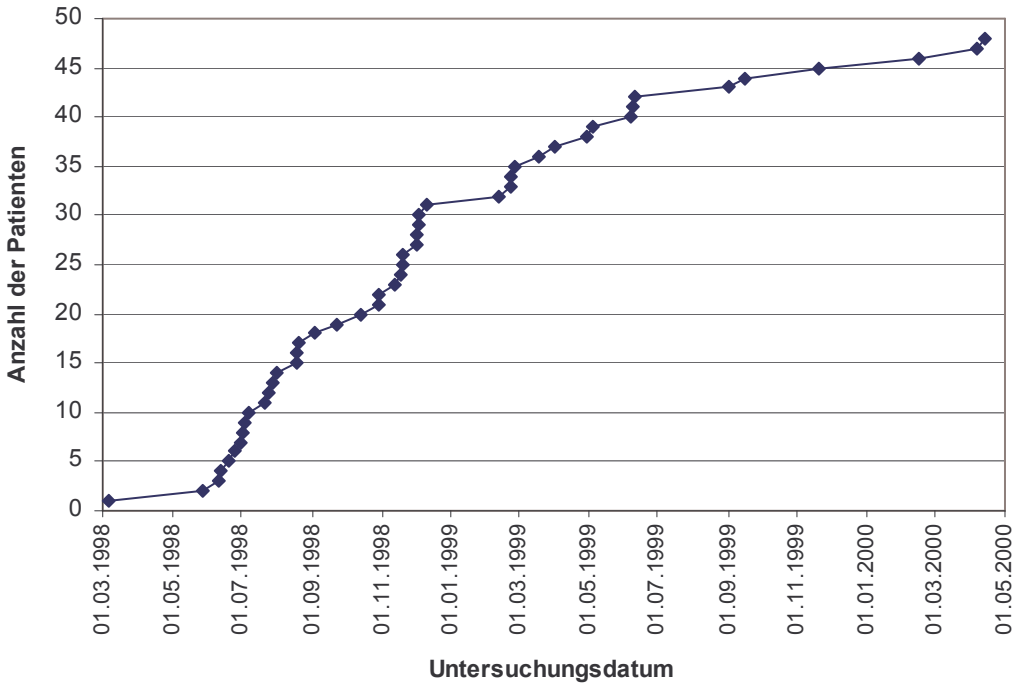


Abbildung 3.1 Rekrutierungsdiagramm aller 48 Patienten

Die steil ansteigende und flach auslaufende Kurve zeigt deutlich einen, für eine Studie an Patienten mit einer seltenen, langsam progredienten Erkrankung typischen Rekrutierungsverlauf, da nach einer gewissen Zeit der lokale „Pool“ der Erkrankten weitgehend ausgeschöpft und eine weitere Rekrutierung mangels weiterer Erkrankter nicht möglich ist.

3.1.1. Demografische Daten

3.1.1.1. Studienpatienten

Insgesamt wurden 44 Patienten, 19 Frauen (43,2%) und 25 Männer (56,8%) in die Studie aufgenommen. Das Alter der Studienpatienten lag zwischen 18 und 75 Jahren, das durchschnittliche Alter bei 54 Jahren, die Standardabweichung bei 14 Jahren.

3.1.1.2. Ausgeschlossene Patienten

Vier Patienten - zwei Frauen und zwei Männer - wurden aus in Abschnitt 2.4 genannten Gründen ausgeschlossen. Das Alter dieser Patienten lag zwischen 32 und 57 Jahren, das durchschnittliche Alter bei 48 Jahren.
Die Daten dieser vier Patienten werden bei den folgenden Ergebnissen und deren Diskussion bis auf eine Ausnahme nicht weiter berücksichtigt.

3.1.2. Klinische Situation

Die Patienten, die sich zur Teilnahme an der Studie bereit erklärten, waren zu diesem Zeitpunkt aufgrund ihrer neuroendokrinen Erkrankung stationär in der Abteilung für Gastroenterologie zur Diagnostik oder im Rahmen ihrer Therapie untergebracht.
Alle Daten bezüglich der Entität und Lokalisation des Primärtumors stammen aus der Datenbank der Arbeitsgruppe für neuroendokrine Tumoren der oben genannten Abteilung.
Tumorentität und Lokalisation des Primärtumors sind in den folgenden Tabellen 3.1 und 3.2 aufgeführt.

Tabelle 3.1 Tumorentitäten

Tumorentität	Anzahl	Prozent*
funktionell nicht aktiv	21	47,7
Karzinoid	18	40,9
Insulinom	2	4,5
Gastrinom	2	4,5
VIPom	1	2,3

*n=44

Tabelle 3.2 Lokalisation des Primärtumors

Lokalisation	Anzahl	Prozent*	Tumorentität
Darm	22	50,0	7 fna / 15 Karzinoide
Pancreas	17	38,6	12 fna / 2 Insulinome /2 Gastrinome / 1 VIPom
Bronchus	2	4,5	1 fna / 1 Karzinoid
unbekannt	3	6,8	1 fna / 2 Karzinoide

*n=44 fna = funktionell nicht aktiv

3.2. Nebenwirkungen in Verbindung mit der KM-Applikation

Zu Nebenwirkungen kam es ausschließlich bei Endorem®.

Während der Endorem®-Infusion berichteten fünf Personen über Befindlichkeitsstörungen wie Wärmegefühl, Rückenschmerzen im LWS-Bereich und Brustenge.

Bei einem Patienten entwickelte sich kurz nach Beginn der Endorem®-Infusion eine allergische Reaktion der Haut mit Rötung und Juckreiz, sowie Übelkeit und in der Folge Erbrechen. Des Weiteren wurden Rückenschmerzen angegeben. Die Infusion wurde sofort abgebrochen. Der Patient schied aus der Studie aus.

Insgesamt traten bei fünf Personen ein oder mehrere Symptome bei Endorem®-Gabe auf. Das entspricht 11,4% der Patienten, die Endorem® im Rahmen der Studie bekommen haben. Vier dieser fünf Studienpatienten litten unter einem Karzinoid-Syndrom. Darüber hinaus berichteten einige Patienten über einen metallischen oder auch bitteren Geschmack kurz nach Beginn der Endorem®-Infusion, der sie jedoch nicht beeinträchtigte.

In der folgenden Tabelle 3.3 sind alle berichteten Nebenwirkungen und deren Häufigkeit bezogen auf alle 44 Patienten, die Endorem® bekamen, aufgeführt.

Tabelle 3.3 Berichtete Nebenwirkungen von Endorem®

Symptome	Anzahl	Prozent*
Wärmegefühl	3	6,8
LWS-Schmerzen	2	4,5
Brustenge	1	2,3
allergische Reaktion	1	2,3

*n=44

Während der MRT-Untersuchung fühlten sich einige Patienten durch die Enge in der Untersuchungsröhre des MRT beeinträchtigt. Zu Unterbrechungen oder Abbrüchen der Untersuchung kam es dadurch nicht.

Die Messungen von Puls, Blutdruck und Sauerstoffsättigung während der Endorem®-Infusion zeigten mit Ausnahme des Patienten mit allergischer Reaktion keine klinisch relevanten Veränderungen. Bei einem weiteren Studienpatienten zeigte sich kurz nach Beginn der Infusion ein zwischenzeitlicher Abfall der Pulsfrequenz von 70/min auf 50/min, der jedoch vom Patienten unbemerkt blieb. Eine weitere Auswertung der vegetativen Daten fand wegen der sonst unauffälligen Messwerte nicht statt.

3.3. Ergebnisse der Zwischenauswertung

Ziel der Zwischenauswertung war eine neue Stichprobengröße bzw. Mindestanzahl an Studienpatienten, sowie eine Beschränkung von anfangs sieben auf die bezüglich der Läsionsdetektion effizientesten Sequenzen (siehe Abschnitt 2.9.1).

Bei 15 der ersten 18 Studienpatienten fand sich eine Lebermetastasierung bzw. metastasenverdächtige Leberläsionen.
Mittels der nativen und Magnevist®-verstärkten Sequenzen konnten bis dahin insgesamt 101 Leberläsionen dokumentiert werden.
Mit Hilfe der Endorem®-verstärkten Sequenzen wurden im identischen Patientenkollektiv 232 Leberläsionen entdeckt, was einem zahlenmäßigen Zugewinn von 129,7% entspricht.
Anders betrachtet wurden mittels der nativen und Magnevist®-verstärkten Sequenzen nur 43,5% der Läsionen entdeckt, die in den Endorem®-verstärkten Sequenzen gesehen wurden.

Tabelle 3.4 Anzahl der Läsionen nach der Zwischenauswertung

Sequenzschema	Läsionen	Mittelwert	Standardabw.
KM-Untersuchung 1 – nativ & Magnevist®	101	5,61	6,51
KM-Untersuchung 2 – Endorem®	232	12,89	14,36

Dieser große Unterschied in der Anzahl der erkannten Läsionen hat hauptsächlich zwei Ursachen:
Zum einen wurde häufig eine Kontrastminderung („Zulaufen“) der Läsionen nach Magnevist®-Gabe beobachtet. In diesen Fällen hatten die nativen Sequenzen eine deutlich bessere Aussagekraft als die Gd-verstärkte MRT, die das Ergebnis der KM-Untersuchung 1 in vielen Fällen verschlechterten. Zum anderen waren besonders die kleineren Läsionen unter einem Zentimeter Durchmesser im Gegensatz zu den Endorem®-verstärkten Sequenzen auf den Bildern der nativen und besonders der Magnevist®-verstärkten Sequenzen nicht zu erkennen.

3.3.1. Stichprobengröße

Zur Berechnung der Stichprobengröße wurden die Ergebnisse der ersten 18 Studienpatienten herangezogen. Es wurde die Differenz der Mittelwerte (einschließlich der Standardabweichungen) der Anzahl der Läsionen in den beiden KM-Untersuchungen (nativ / Magnevist® und Endorem®) bestimmt und bei einem gewählten Fehler erster und zweiter Ordnung (α=0,05; β=0,2) eine minimale Stichprobengröße von 40 Personen berechnet.
Die für die Berechnung relevanten Werte sind in Tabelle 3.4. aufgeführt.
Um diesen Wert durch ausscheidende Patienten nicht zu unterschreiten, wurden im Rahmen dieser Studie insgesamt 48 Patienten untersucht.

3.3.2. Bestimmung der diagnostisch effizienten Sequenzen

Zweite wichtige Aufgabe der Zwischenauswertung war die Reduzierung des Endorem®-Sequenzschemas auf die bezüglich der Läsionsdetektion effizientesten Sequenzen. Die „Sensitivität“ der einzelnen Sequenzen wurde, wie in Abschnitt 2.9.4.2 beschrieben, bestimmt. Die Ergebnisse dieser Berechnungen sind in der folgenden Grafik dargestellt. Der Wert 100% entspricht der Anzahl der in der Zusammenschau aller Endorem®-Sequenzen gesehenen Leberläsionen, also der als Goldstandard festgelegten maximalen diagnostischen Ausbeute (siehe Abschnitt 2.9.2).

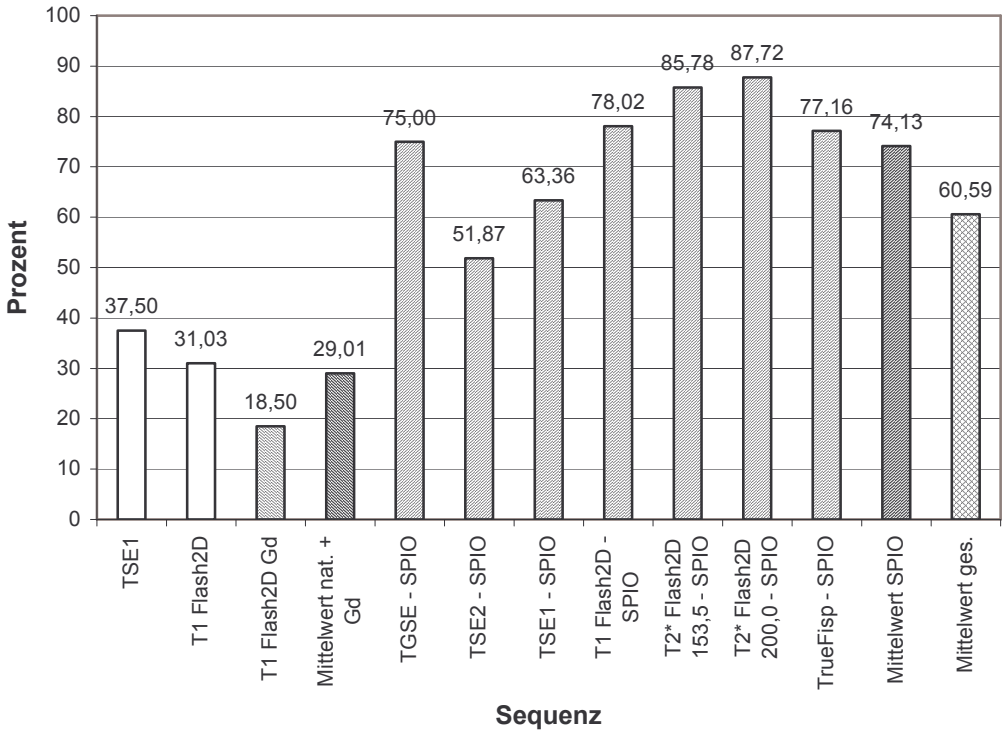


Abbildung 3.2 Sensitivität aller Sequenzen in der Zwischenauswertung

Das Bezugskollektiv der Angaben in dieser Abbildung bezieht sich mit Ausnahme der Sequenzen TGSE – SPIO, TS2 – SPIO und T2* Flash2D 200,0 – SPIO (14 Studienpatienten) auf 15 Studienpatienten.

Des Weiteren wurde die Anfälligkeit für Artefaktüberlagerungen der einzelnen Endorem®-Sequenzen untersucht, welche zu einer Beeinträchtigung der Auswertbarkeit der MR-Untersuchung führten. Eine Häufung von Artefaktüberlagerungen wirkte sich negativ auf die Bewertung dieser Sequenz aus. Die folgende Grafik 3.3 zeigt Anzahl und prozentuales Auftreten von Artefakten in den sieben Endorem®-Sequenzen.

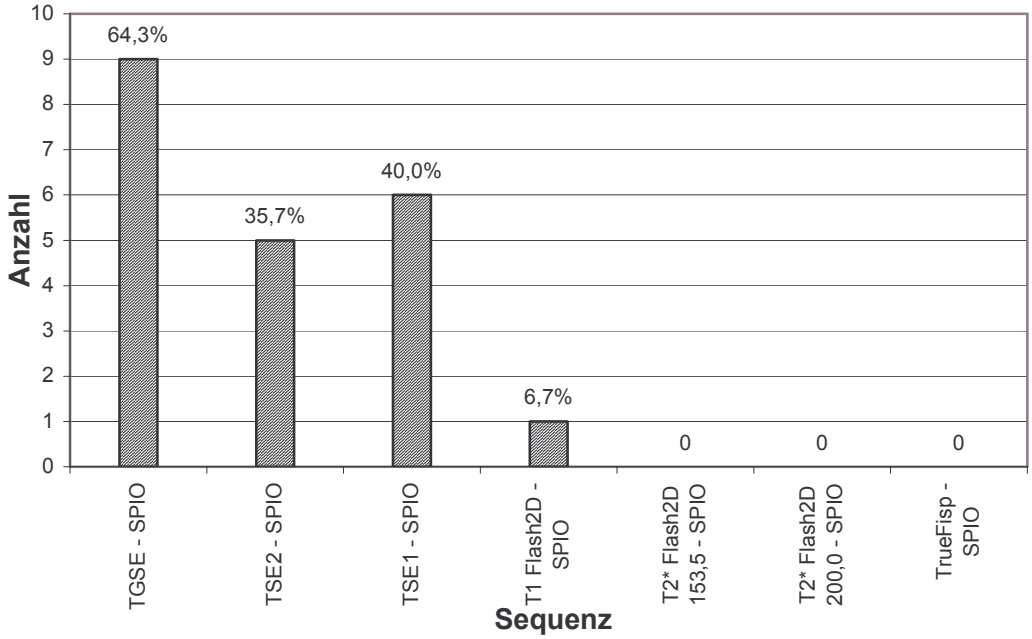


Abbildung 3.3 Artefaktüberlagerungen bei den Endorem®-Sequenzen

Das Bezugskollektiv der Angaben in dieser Abbildung bezieht sich mit Ausnahme der Sequenzen TGSE – SPIO und TS2 – SPIO (14 Studienpatienten) auf 15 Studienpatienten.

Basierend auf diesen Daten fiel die Entscheidung für das in Tabelle 3.5 abgebildete Sequenzschema zur Untersuchung mit Endorem®.

Tabelle 3.5 Sequenzschema für Endorem®

Kontrastmittel	Sequenz	Gewichtung	fat sat.	TR	TE	FA	TA*
SPIO	T2* Flash2D	T2*	FS	153,5	6,0/1	25	18
	T1 Flash2D	T1	FS	153,5	6,0/1	70	18
	TrueFisp	T1/T2	FS	10,2	4,7/1	80	16

* Akquisitionszeit bei rechteckigem Field of View von 6/8

Bei der Entscheidung zwischen den physikalisch sehr ähnlichen besten zwei Sequenzen (T2* Flash2D – TR153,5 mit 85,70% und T2* Flash2D – TR200,0 mit 87,72%) entschieden wir uns für die zahlenmäßig geringfügig unterlegene Sequenz T2* Flash2D – TR153,5.

Gründe für diese Entscheidung waren zum einen die erheblich längere Akquisitionszeit der Sequenz T2* Flash2D – TR200,0 von 24 s gegenüber der T2* Flash2D – TR153,5 mit 18 s mit der damit einhergehenden Mehrbelastungen der

Patienten, die während dieser Zeit die Luft anhalten müssen. Zum anderen erschien die Sequenz T2* Flash2D – TR200,0 der Sequenz T2* Flash2D – TR153,5 subjektiv in punkto Bildqualität, was Schärfe und Differenzierbarkeit der Parenchym- und Gefäßstrukturen angeht, unterlegen.

Das Sequenzschema der KM-Untersuchung 1 (nativ + Magnevist®) wurde beibehalten.

3.4. Ergebnisse der Gesamtauswertung

Bei 37 der 44 Studienpatienten fanden sich eine Lebermetastasierung bzw. metastasenverdächtige Läsionen. Bei vier der 37 Studienpatienten lag eine derart ausgeprägt disseminierte Lebermetastasierung vor, dass nur eine Referenzschicht ausgewertet wurde. 33 Studienpatienten konnten vollständig ausgewertet werden.
Die Tabelle 3.6 zeigt die jeweilige Anzahl der Metastasierungstypen der 44 Studienpatienten auf Basis der SPIO-verstärkten KM-Untersuchung.

Tabelle 3.6 Metastasierungstyp

Metastasierungstyp	Anzahl*
keine Metastasen	7
solitär	2
multipel	19
diffus	16

*n=44
Metastasierungstyp: solitär: eine Läsion, multipel: 2-10 Läsionen, diffus: > 10 Läsionen

Die Auswertung der Läsionszahlen der beiden KM-Untersuchungen ergab folgende Ergebnisse:
Bei 27 von 37 Studienpatienten (73%) wurden mittels Endorem® mehr Leberläsionen festgestellt, bei 10 Studienpatienten (27%) brachte die Endorem®-Untersuchung keine weiteren Informationen.
In keinem Fall wurden in den nativen und Gd-verstärkten Untersuchung mehr Läsionen gesehen.

Insgesamt wurden bei 37 Studienpatienten mittels der ersten KM-Untersuchung 1 (nativ + Magnevist®) 316 Leberläsionen entdeckt. Die KM-Untersuchung 2 (Endorem®) ergab eine Gesamtzahl von 536 Leberläsionen.

In folgender Tabelle 3.7 sind die Ergebnisse der Schnittbildauswertung dargestellt.

Tabelle 3.7 Ergebnisse der Schnittbildauswertung

Sequenzschema		Läsionen	Mittelwert	Standardabw.
KM-Untersuchung 1	nativ & Magnevist®	316	7,18	11,69
	nativ	309	8,35	12,32
	Magnevist®	180	4,86	7,95
KM-Untersuchung 2	Endorem®	536	12,18	17,15

Aus der Tabelle 3.7 ergibt sich, dass bei der KM-Untersuchung 1 nur etwa 59% (316) der in KM-Untersuchung 2 (536) erkennbaren Leberläsionen zu sehen waren. Vergleicht man Magnevist® (180) und Endorem® (536) direkt, so liegt dieser Wert sogar bei lediglich 33,4%. Im direkten Vergleich mit den nativen Sequenzen unterliegt Magnevist® mit 58,3% deutlich. Allerdings ist hierbei zu erwähnen, dass die nativen Sequenzen nicht generell besser waren als die Magnevist®-verstärkten. In einigen Fällen kam es auch vor, das die Magnevist®-verstärkte Sequenz mehr oder andere Läsionen zeigte als die native, so dass dazu keine regelhafte Aussage möglich ist. In keinem Fall zeigte die KM-Untersuchung 1 Leberläsionen, die in KM-Untersuchung 2 nicht zu sehen waren.
Eine Übersicht mit den genauen Primärdaten der Auswertung aller Patientendaten befindet sich als Tabelle 7.2 im Anhang.

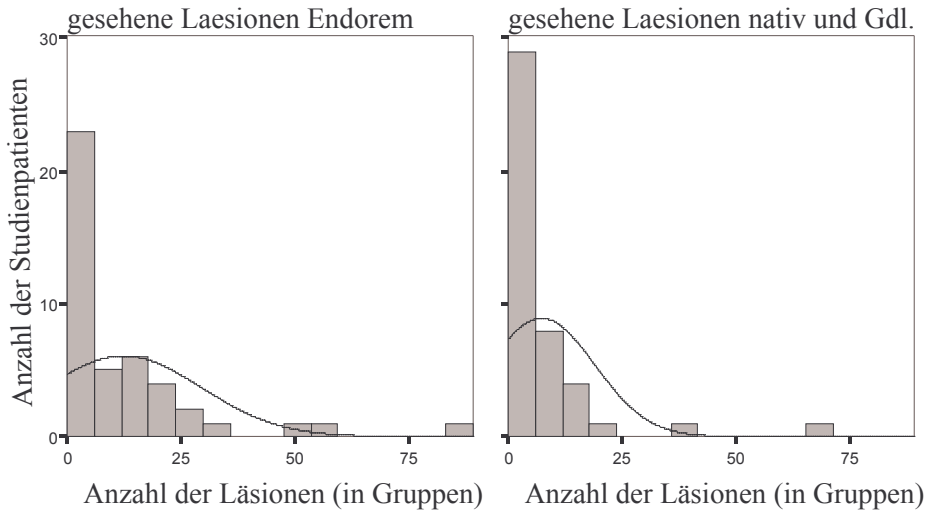
3.4.1. Die Hypothesenprüfung

Anhand der in Tabelle 3.7 bzw. Tabelle 7.2 genannten Zahlen wurde die statistische Signifikanz des Unterschieds der Ergebnisse der beiden KM-Untersuchungen berechnet und somit die Hypothese (siehe Abschnitt 1.6) geprüft.

3.4.1.1. Kolmogorov-Smirnov-Test

Die Normalverteilung der beiden Stichproben wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Tests (siehe Abschnitt 2.9.5.2) überprüft.
Es handelt sich hierbei um einen Test für zwei verbundene Stichproben.

Abbildung 3.4 Verteilung der Läsionszahlen



Schon die Betrachtung der skizzierten Normalverteilungskurven legt die Vermutung nahe, dass die Werte nicht normalverteilt sind

Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse des Tests.

Tabelle 3.8 Kolmogorov-Smirnov-Test* auf Normalverteilung

	Statistik	df	Signifikanz
KM-Untersuchung 1	,270	44	,000
KM-Untersuchung 2	,239	44	,000

*Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Aufgrund der Signifikanz von $p < 0{,}001$ ist die Annahme der Normalverteilung zurückzuweisen.

Die Läsionszahlen der beiden KM-Untersuchungen sind nicht normalverteilt.

3.4.1.2. Wilcoxon-Test

Anhand des Ergebnisses des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurde der Wilcoxon-Test zur Überprüfung der Hypothese (siehe Abschnitt 1.6) herangezogen.
Das Ergebnis dieses Tests ist in folgenden Tabellen aufgeführt.

Tabelle 3.9 Ränge

Stichprobenvergleich	Ränge	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
gesehene Läsionen: Endorem® - nativ & Gd	Negative Ränge	0*	,00	,00
	Positive Ränge	27**	14,00	378,00
	Bindungen	17***		
	Gesamt	44		

* gesehene Läsionen Endorem < gesehene Läsionen nativ und Gdl.
** gesehene Läsionen Endorem > gesehene Läsionen nativ und Gdl.
*** gesehene Läsionen nativ und Gd = gesehene Läsionen Endorem

Mittels der Daten der oberen Tabelle wurde der Wilcoxon-Test mit folgendem Ergebnis durchgeführt.

Tabelle 3.10 Wilcoxon-Test auf Signifikanz

Ergebnis des Wilcoxon-Tests	
Z	-4,549*
asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000

* basiert auf negativen Rängen.

Aufgrund der asymptotischen Signifikanz von $p < 0{,}001$ wird die Nullhypothese des Wilcoxon-Tests verworfen. Der Unterschied der Anzahl der durch die beiden KM-Untersuchungen detektierten Läsionen ist signifikant.

3.4.2. Ergebnis der Hypothesenprüfung

Basierend auf dem in Tabelle 3.10 gezeigten Ergebnis der Signifikanzprüfung der „diagnostischen Effizienz“ von Endorem® mittels des Wilcoxon-Tests wird die in dieser Arbeit aufgestellte Nullhypothese verworfen.

Folglich gilt:
Es besteht in der „diagnostischen Effizienz“ bezogen auf die Anzahl der Läsionen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Endorem® und Magnevist® als MRT-Kontrastmittel zu Gunsten von Endorem®.

3.5. Das Endorem®-Sequenzschema

Ziel dieser Arbeit war es außerdem, ein optimales Sequenzschema für eine Endorem®-Untersuchung bei der gegebenen Fragestellung zu finden. Dazu wurde aus den primär sieben als geeignet beurteilten Sequenzen (siehe Tabelle 2.1) der Zwischenauswertung ein Sequenzschema mit den drei als am geeignetsten beurteilten Sequenzen (siehe Tabelle 3.5) zusammengestellt. Im Verlauf der weiteren Auswertung wurde die T2-gewichtete Sequenz zur Vervollständigung des Schemas hinsichtlich der Wichtungen wieder in das Sequenzschema aufgenommen. Zwar ist von diesem Schritt kein Mehr an detektierbaren Leberläsionen zu erwarten, die Sequenz erweitert jedoch aufgrund ihrer Wichtung das Schema um eine, in der allgemeinen MR-Diagnostik wichtige Sequenz.

Tabelle 3.11 Das optimale Sequenzschema

Kontrastmittel	Sequenz	Gewichtung	fat sat.	TR	TE	Akquisitionszeit*
SPIO	TSE1	T2		2730,0	138,0/1	14
	T2* Flash2D	T2*	FS	153,5	6,0/1	18
	T1 Flash2D	T1	FS	153,5	6,0/1	18
	TrueFisp	T1/T2	FS	10,2	4,7/1	16

* bei rechteckigem Field of View von 6/8

Nach erfolgter Auswertung zeigt dieses Sequenzschema die besten Ergebnisse bei der gegebenen Fragestellung.

Die folgende Abbildung 3.5 stellt die diagnostische Ausbeute („Sensitivität“) (siehe Abschnitt 2.9.4.2) der nach der Zwischenauswertung weitergeführten Sequenzen dar.

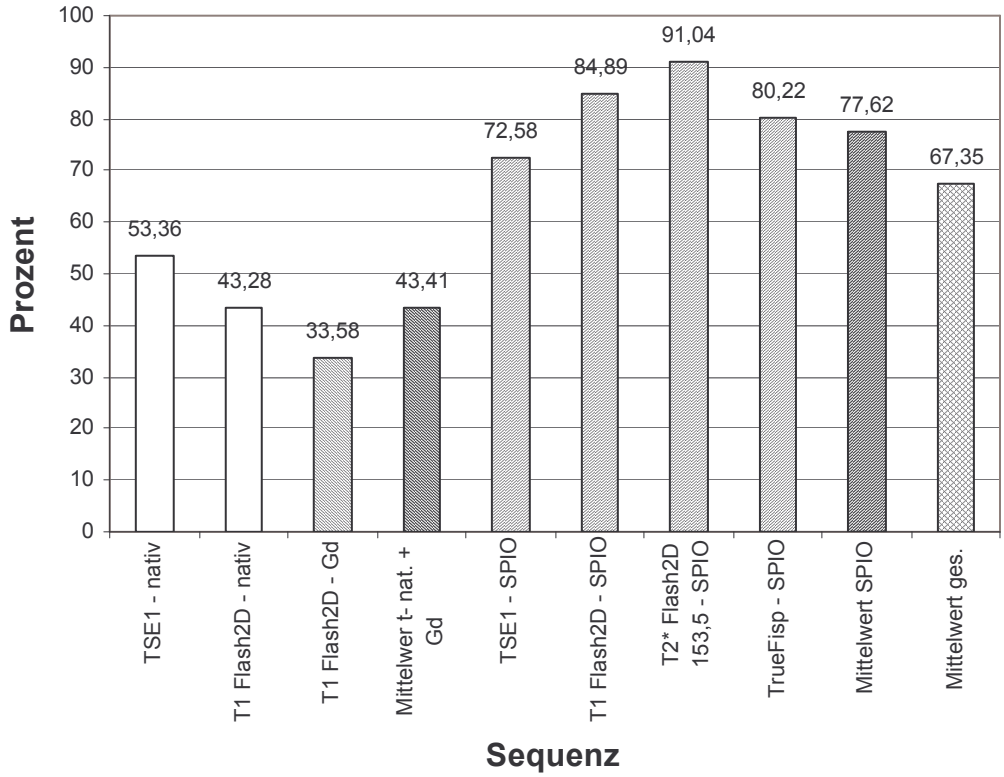


Abbildung 3.5 Sensitivität der ausgewählten Sequenzen

Das Bezugskollektiv der Angaben in dieser Abbildung bezieht sich mit Ausnahme der Sequenz TSE1 – SPIO (27 Studienpatienten) auf 37 Studienpatienten.

Zwar erreicht keine Sequenz für sich allein eine 100%ige Sensitivität, doch ergänzen sich die vier Sequenzen der Untersuchung 2 durch ihre unterschiedlichen Wichtungen sehr gut. Dabei bewegen sich die SPIO-verstärkten Sequenzen um einen Mittelwert von 77,6% mit der T2*-gewichteten Sequenz mit 91% an der Spitze.

Mit 53,4% erreichte die T2-gewichtete Sequenz TSE1-nativ den besten Wert des klassischen Sequenzschemas der Untersuchung 1, deren Mittelwert bei 43,4% liegt. Insgesamt erreichte das Sequenzschema der Untersuchung 1 eine Sensitivität von 59% gemessen am Goldstandard. Die Gd-verstärkte Sequenz erreichte mit nur 33,6% die insgesamt geringste Detektionsrate.

Die folgende Abbildung 3.6 zeigt beispielhaft die Überlegenheit der SPIO-MRT.

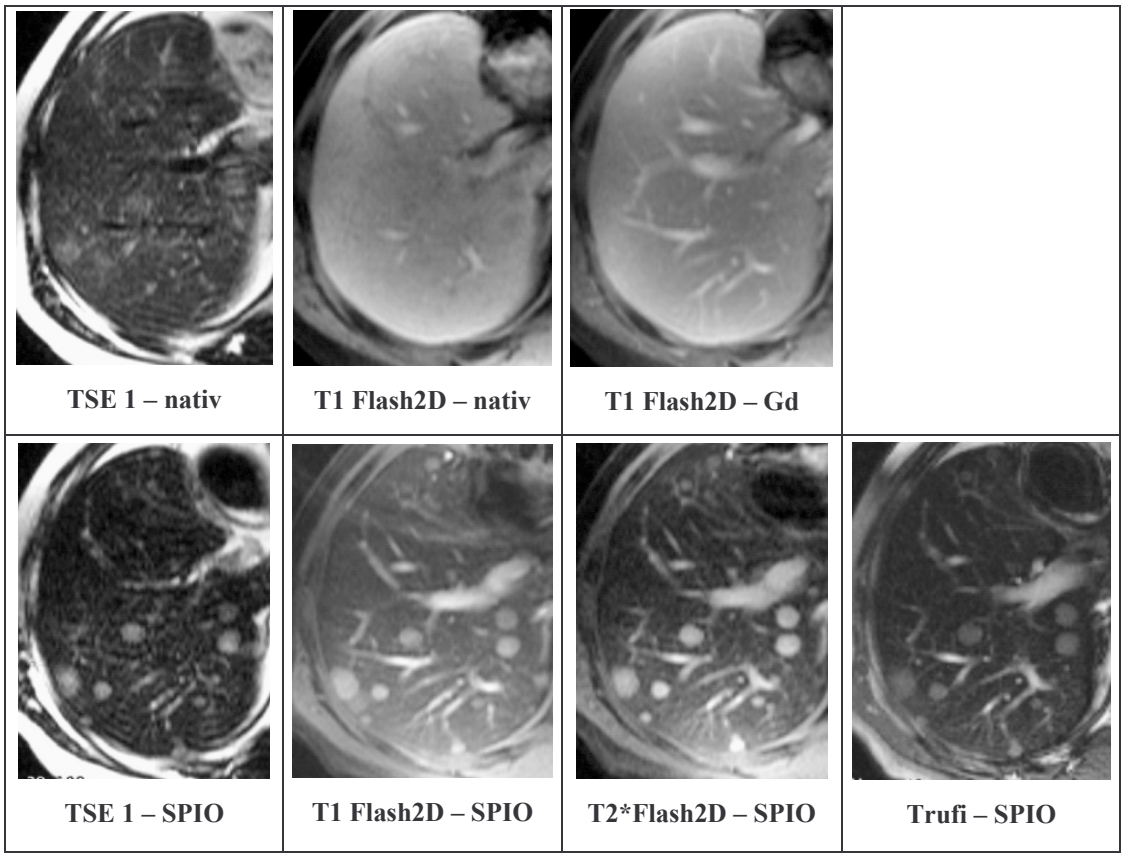


Abbildung 3.6 MRT bei LM – rechte Leber

Schnitt durch die rechte Leber in Höhe der Pfortadergabelung bei einem Patienten mit LM eines NET des Dünndarms mit Karzinoid-Syndrom
Die obere Reihe zeigt das Standard-Sequenzschema zur Oberbauchdiagnostik, die untere Reihe das Endorem®-Sequenzschema dieser Studie.

3.6. Formale Änderungen der chirurgischen Therapie durch Endorem®

Ausgewertet wurden die Daten von 33 Studienpatienten (siehe Abschnitt3.4) hinsichtlich Anzahl und Lokalisation in den Lebersegmenten in der Annahme es handle sich ausschließlich um Metastasen.

Die Auswertung durch einen erfahrenen Viszeralchirurgen ergab unter dieser Prämisse bei 11 von 33 Studienpatienten formal eine Änderung der hypothetischen chirurgischen Therapie.

Tabelle 3.12 Formale Änderung der chirurgischen Therapie

		Anzahl	Prozent
gesamt		33	100 %
keine Therapieänderung		22	67%
Therapieänderung		11	33%
	keine chir. Therapie -> chir. Therapie	1	9%
	Änderung der chirurgischen Therapie	3	27%
	chir. Therapie -> keine chir. Therapie	7	64%

Im Falle einer Therapieänderung (33% der Studienpatienten) fiel die Entscheidung in etwa zwei Drittel der Fälle (64%) dahingehend aus, dass nach Endorem® aufgrund der zusätzlich gesehenen Leberläsionen und ihrer Lokalisation von der Empfehlung einer chirurgischen Therapie abgesehen wurde.

Insgesamt wäre in diesem Szenario ohne die Endorem®-MRT 25 Patienten eine chirurgische Therapie empfohlen worden. Mit den Informationen bezüglich der höheren Anzahl der Leberläsionen durch die Endorem®-MRT fiel die Empfehlung zu einer Operation nur noch bei 19 Patienten. Bei einem von diesen 19 Patienten wurde erst durch die Endorem®-MRT die Indikation zur Leberresektion gestellt, da zuvor keine Läsionen gesehen wurden.

Daraus ergibt sich, dass bei sieben von 25 Patienten (28%) anhand der Standard-Oberbauch-MRT zu einer Operation geraten worden wäre, die nach der Auswertung der Endorem®-MRT als nicht resektabel eingestuft wurden.

4. DISKUSSION

4.1. Hintergrund

Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes sind mit einer Inzidenz von etwa 1:100000 eine seltene Erkrankung. Symptomatisch werden NET entweder durch die Folgen ihres lokalen Wachstums bzw. ihrer Metastasen, oder durch ihre Sekretionsprodukte (funktionell aktive NET), die häufig charakteristische Syndrome (Karzinoid-Syndrom, Verner-Morrison-Syndrom etc.) verursachen. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines NET haben bereits 45%-60% der Patienten Lebermetastasen (*Lehnert et al. 1997*, *Modlin et al. 1997*).
Um NET-Patienten die bestmögliche Therapie anbieten zu können, ist eine sichere und genaue Aussage bei der Frage nach Lebermetastasen von entscheidender Bedeutung. Hier sind die radiologischen Schnittbildverfahren insbesondere die MRT mit ihren Vorteilen gegenüber den Computertomografie bezüglich der Parenchymdarstellung und fehlender Strahlenexposition das Mittel der Wahl (*Helmberger et al. 1999*, *Helmberger et al. 2000*, *Otto et al. 1997*, *Robinson 2000*). Die MRT nativ und mit Gd-DTPA als KM haben seit Jahren einen festen Platz in der Diagnostik bei dieser Fragestellung.

Endorem® (SPIO) ist als leberspezifisches KM seit 1984 Zugelassen und im Handel und hat sich in der MRT-Leberdiagnostik speziell bei kolorektalem Karzinom bewährt (*Helmberger et al. 1999*, *Helmberger et al. 2000*).
Die SPIO-MRT ist bei diesem Krankheitsbild der Gd-DTPA-MRT sowie den CT-Verfahren bezüglich Sensitivität als auch Spezifität überlegen (*Helmberger et al. 1999*, *Otto et al. 1997*, *Robinson 2000*).
Beim hepatozellulären Karzinom gehen die Meinungen in der Literatur auseinander. Hier finden sich sowohl Stimmen, die SPIO einen Vorteil gegenüber der Gd-DTPA bescheinigen (*Vogl et al. 1996a*), als auch solche, die in Gd-DTPA einen Vorteil vor SPIO gerade bei kleinen Läsionen (< 1 cm) sehen (*Nakamura et al. 2000*, *Pauleit et al. 2002*).

Zu der Frage, ob Endorem® auch bei der Suche nach Lebermetastasen bei NET einen Vorteil gegenüber der Standard-MRT-Diagnostik bietet, gibt es bislang in der Literatur keine Aussage. Dieser Frage wurde in dieser Studie nachgegangen.

Dabei geht diese Arbeit speziell auf die Auswertung der „Sensitivität“ - also der diagnostischen Ausbeute - der beiden KM-Untersuchungen ein. Eine artdiagnostische Auswertung der erkannten Läsionen und damit eine Bestimmung der Spezifität wurde wegen der fehlenden Möglichkeit einer exakten Befundvalidierung (z.B. Histologie) nicht durchgeführt.

4.2. Studienpatienten

Von den im Studienzeitraum März 1998 bis April 2000 insgesamt 48 rekrutierten Patienten konnten insgesamt 44 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.
Die Rekrutierung dieser 48 Patienten wurde zum Ende der Studie immer schwieriger, da es sich bei den NET des Gastrointestinaltraktes um eine seltene Erkrankung handelt, was den relativ langen Rekrutierungszeitraum von gut zwei Jahren erklärt. Der Verlauf der Patientenrekrutierung ist in Abbildung 3.1 dargestellt.
Dass es überhaupt möglich war, diese relativ große Zahl an Patienten mit einer solch seltenen Erkrankung untersuchen zu können, ist der Klinik für Innere Medizin mit der gastroenterologischen Spezialabteilung unter der Leitung von Prof. Dr. med. R. Arnold zu verdanken.

Mit einem Verhältnis von 19 Frauen (43,2%) zu 25 Männer (56,8%) und einem Durchschnittsalter von 54 Jahren bei einer Standardabweichung von 14 Jahren stellen sich die demografischen Daten trotz des kleinen Kollektivs von 44 Studienpatienten ausgeglichen dar.

4.2.1. Entität und Lokalisation der Primärtumoren

Bei etwa der Hälfte der Studienpatienten (21 Patienten - 47,7%) handelt es sich um funktionell nicht aktive NET.
Von den funktionell aktiven Tumoren in dieser Studie (23 Patienten - 52,3%) sind die Mehrzahl Karzinoide (78,3%). Insulinome (8,7%), Gastrinome (8,7%) und VIPom (4,3%) sind dagegen selten (Tabelle 4.1). Bezüglich des Verhältnisses von funktionell aktiven zu nicht aktiven NET entsprechen die Zahlen dieser Studie in etwa den Werten in der Literatur (*Ihse et al. 1995*). In der Gruppe der funktionell

aktiven NET sind die Karzinoide in dieser Studie mit insgesamt 40,9% im Verhältnis zu den Angaben in der Literatur mit 10% (*Sprenger et al. 1997*) jedoch stark überrepräsentiert. Dieses Phänomen könnte mit einer vermehrten Teilnahmebereitschaft an dieser Studie infolge eines erhöhten Leidensdrucks der Patienten mit einem Karzinoid-Syndrom erklärt werden.

Die Lokalisationsverteilung der Primärtumoren in dieser Studie, die in folgender Tabelle aufgeführt ist, zeigt Darm und Pankreas als die Hauptorgane der NET.

Tabelle 4.1 Lokalisation und Entität des Primärtumors

Lokalisation	Anzahl	Prozent*	Tumorentität
Darm	22	50,0	7 fna / 15 Karzinoide
Pancreas	17	38,6	12 fna / 2 Insulinome /2 Gastrinome / 1 VIPom
Bronchus	2	4,5	1 fna / 1 Karzinoid
unbekannt	3	6,8	1 fna / 2 Karzinoide

*n=44 fna = funktionell nicht aktiv

Die organspezifische Verteilung der Primärtumoren deckten sich im Wesentlichen mit den publizierten Daten (*Bader et al. 2001*, *Godwin 1975*, *Marshall et al. 1993*, *Modlin et al. 1997*).

Insgesamt lässt sich sagen, dass das Studienkollektiv trotz geringer Patientenzahl die Verteilungen hinsichtlich Tumorentität und Lokalisation – bezogen auf die publizierten Zahlen – relativ gut widerspiegelt.
Dies war im Rahmen der Rekrutierung zwar nicht beabsichtigt und ist für die primäre Fragestellung nachrangig, jedoch kann die Frage nach der Verträglichkeit von Endorem® so an einer für größere Kollektive repräsentativen Population beantwortet werden.

4.3. Verträglichkeit von Endorem®

Die gute Verträglichkeit eines Kontrastmittels ist die Voraussetzung für die Verwendung in der klinischen Routinediagnostik. In mehreren Studien wurde die Verträglichkeit und Sicherheit von Endorem® bewiesen (*Bruel et al. 1993*, *Ros et al. 1995*, *Yoshikawa et al. 1994*). Doch treten im Fall von Endorem, im Vergleich zu

anderen KM, häufiger Unverträglichkeiten bzw. Nebenwirkungen auf. Deshalb sollte geklärt werden, inwieweit es bei Patienten mit NET vermehrt Nebenwirkungen kommt.

In Rahmen dieser Studie kam es bei insgesamt fünf Patienten zu einer oder mehreren Symptomen, die auf die Applikation von Endorem® zurückgeführt wurden. Von diesen fünf Studienpatienten litten vier unter einem Karzinoid-Syndrom. Ein Studienpatient mit LWS-Schmerzen hatte einen funktionell nicht aktiven NET.

In der folgenden Tabelle sind die häufigsten Nebenwirkungen, die im Rahmen dieser Studie auftraten, denen der europäischen Multicenter-Studie (*Bruel et al. 1993*) gegenübergestellt, da in dieser Studie die gleiche Dosierung (15 µmol Eisen pro kg Körpergewicht) und Applikationsart von Endorem® zum Einsatz kam.

Tabelle 4.2 Vergleich der Nebenwirkungen von Endorem®

Symptome*	diese Studie in Prozent**	Europa[x] in Prozent***
Wärmegefühl	6,8	1,7
LWS-Schmerzen	4,5	4,5
Brustschmerz	2,3	1,5[xx]
allergische Reaktion	2,3	2,4
Gesamt	**11,4**	**10,3**

*Mehrfachnennung möglich; **n=44; ***n=467;

[x]Bruel et al. (*Bruel et al. 1993*); [xx]Quelle: Fa. Guerbet, Sulzbach/Taunus

Die Art der Nebenwirkungen von Endorem® und deren charakteristisches Auftreten zu Beginn der Applikation (siehe Abschnitt 1.3.2.3) konnte auch in dieser Studie beobachtet werden. Auch die Häufigkeit des Auftretens einer klinisch objektivierbaren allergischen KM-Reaktion korreliert mit den Ergebnissen der europäischen Studie (*Bruel et al. 1993*).

Die Tatsache, dass vier der fünf Studienpatienten mit Nebenwirkungen ein Karzinoid-Syndrom hatten, gibt Anlass zu der Vermutung, dass dies mit einer höheren Empfindlichkeit des Organismus, bedingt durch das Karzinoid-Syndrom, zu tun haben könnte. Diese These ist jedoch aufgrund der geringen Fallzahl nicht verifizierbar. Dieser mögliche Zusammenhang sollte bei weiteren Untersuchungen bedacht werden. Insgesamt verursachte Endorem® bei den 44 NET-Patienten in dieser Studie in fünf Fällen Nebenwirkungen und liegt damit sowohl mit dem sich daraus ergebenden Gesamtwert von 11,4%, als auch bezüglich der Häufigkeit der

einzelnen Symptome im Bereich der Ergebnisse der europäischen Multicenter-Studie von 10,3% (*Bruel et al. 1993*).

4.4. Das Endorem®-Sequenzschema

In den letzten Jahren hat die SPIO-MRT ihre diagnostischen Vorteile bei Lebermetastasen kolorektalen Ursprungs gezeigt.

Nun stellte sich die Frage, ob SPIO – in diesem Fall Endorem® – auch bei Lebermetastasen neuroendokriner Herkunft die Diagnostik verbessern könnte. Dabei steht der Nachweis der statistisch gesicherten Vorteile der SPIO-MRT mit Endorem® bezüglich der Sensitivität im Mittelpunkt dieser Arbeit.

Zum Vergleich der beiden KM-Untersuchungen (MRT nativ + Gd-MRT vs. SPIO-MRT) standen nur Daten zur Sensitivität der einzelnen Sequenzen, jedoch nicht zur Spezifität der Läsionen zur Verfügung. Eine Läsion, die sich in den SPIO-Sequenzen darstellt, in den nativen und auch den Gd-DTPA-verstärkten Sequenzen nicht abgrenzbar ist, ist somit nicht zwangsläufig als eine maligne Läsion anzusehen. Trotzdem lässt sich sagen, dass mit Hilfe der SPIO-MRT deutlich mehr Läsionen dargestellt werden können als mit den Standard-MRT-Verfahren.

In dieser Studie konnten bei 44 Patienten mit Hilfe der SPIO-verstärkten Sequenzen der Untersuchung 2 insgesamt 536 Leberläsionen gegenüber 316 Leberläsionen mit der nativen und Gd-verstärkten Sequenzen der Untersuchung 1 abgegrenzt werden. Das entspricht einem relativen Nachweiszuwachs an Läsionen von 70% und einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Untersuchungen zugunsten der SPIO-verstärkten Untersuchung 2 (siehe Abschnitt 3.4.1.2). Insgesamt erreichte das Sequenzschema der Untersuchung 1 nur eine Sensitivität von 59% gemessen am definierten Goldstandard. Dabei fielen besonders die Ergebnisse der Gd-verstärkte Sequenz auf, die nur 33,6% aller Läsionen zur Darstellung brachte.

In der Gegenüberstellung mit den SPIO-verstärkten Sequenzen aber auch den nativen Untersuchungen zeigte sich eine erhebliche Kontrastminderung vieler Läsionen in den Gd-verstärkten Sequenzen. Es hat den Anschein als maskiere die Verabreichung von Gd-DTPA als KM einen beträchtlichen Anteil der Leberläsionen.

Durch die negativen Kontrastierung des Leberparenchyms mittels Endorem® konnten insgesamt deutlich mehr Läsionen dargestellt werden, darunter auch viele Läsionen

kleiner als 1 cm, die in den nativen und Gd-verstärkten Sequenzen nicht sicher zu beurteilen oder gar nicht sichtbar waren. Allgemein waren die Läsionen deutlich besser abgrenzbar und damit sicherer beurteilbar als in den nativen und Gd-verstärkten Sequenzen (siehe Abbildung 3.6). Die Sicherheit der Beurteilung nahm aber auch bei den SPIO-verstärkten Sequenzen subjektiv ab einer Läsionengröße von etwa 0,5 cm ab. Dieser Eindruck konnte im Rahmen der Studie jedoch nicht weiter objektivert werden.

Das in Tabelle 4.3 aufgeführte Sequenzschema mit seinen vier unterschiedlich gewichteten Sequenzen zeigte sich gegenüber den nativen und Gd-verstärkten Sequenzen deutlich überlegen.

Tabelle 4.3 Das Endorem®-Sequenzschema

Kontrastmittel	Sequenz	Gewichtung	Fettsat.	Sensitivität*
SPIO	TSE1	T2		72,6%
	T2* Flash2D	T2*	FS	91,0%
	T1 Flash2D	T1	FS	84,9%
	TrueFisp	T1/T2	FS	80,2%

* von 100% in der Zusammenschau aller SPIO-Sequenzen

Die Auswahl dieser vier Sequenzen basiert grundsätzlich auf den Ergebnissen der statistischen Auswertung bezüglich der „Sensitivität“ der einzelnen Sequenzen (siehe Abschnitt 3.5).

Zusätzlich flossen die Daten über die Robustheit gegenüber Artefakten der verwendeten Sequenzen (siehe Abschnitt 3.3.2), als auch das Bestreben ein praxistaugliches Sequenzschema zu erstellen, in die Entscheidung mit ein. D gewählte Schema stellt daher einen gewissen Kompromiss hinsichtlich der Sequenzauswahl dar.

So fiel die Entscheidung aufgrund der höheren Artefaktanfälligkeit der T2* Flash2D 200 trotz höherer Sensitivität auf die T2* Flash2D 153,5 (siehe Abschnitt 3.3.2).

Auch die T2*-gewichtete TGSE schied trotz guter Sensitivität aufgrund der hohen Artefaktanfälligkeit von fast 65% aller Untersuchungen zu Gunsten der T2-gewichteten TSE1 aus (siehe Abschnitt 3.3.2).

Zwei aktuelle Studien (*Del Frate et al. 2002*, *Halavaara et al. 2003*) in denen ebenfalls Gd- und SPIO-verstärkte Sequenzen – allerdings bei malignen Leberläsionen unterschiedlicher Genese – verglichen werden, kommen zu ähnlichen Ergebnissen.

Del Frate et al. (*Del Frate et al. 2002*) untersuchten 20 Patienten an einem 1 Tesla MRT mit einer T1-gewichteten (GRE) nativ und Gd-verstärkt sowie einer T2-gewichteten (STIR) Sequenz nativ und SPIO-verstärkt. Dabei wurden die Ergebnisse der MRT mittels folgender Operation unter IOUS-Kontrolle und histopathologischer Beurteilung der Läsionen verifiziert. Durch die SPIO-verstärkten (97%) konnten statistisch signifikant mehr maligne Läsionen beschrieben werden als mittels der GD-verstärkten (81%) Aufnahmen.

Halavaara et al. (*Halavaara et al. 2003*) untersuchten 16 Patienten an einem 1,5 Tesla MRT jeweils nativ, Gd-verstärkt, SPIO-verstärkt und kombiniert Gd- und SPIO-verstärkt mit in Tabelle 4.3 folgenden Sequenzen. Als Goldstandard diente ebenfalls die Histopathologie.

Tabelle 4.4 Sensitivitätsvergleich der Sequenzen mit Halavaara et al.

Sequenzen	**nativ**		**Gd-verstärkt**		**SPIO-verst.**		**SPIO + Gd**	
Studie*	**H**	**M**	**H**	**M**	**H**	**M**	**H**	**M**
True FISP	70				84	80		
T2 FS (HASTE)	85				90			
FSE-STIR	89				92			
T1 FS Flash2D	69	43	77	34	69	85	80	
Gesamt	90		77		95	(100)	80	

Sensitivität in Prozent / * H = Halavaara et al. (n=61 Läsionen); M = diese Studie (n=536 Läsionen)

Im Vergleich der Sensitivitäten der beiden sowohl von Halavaara et al. (*Halavaara et al. 2003*) als auch in dieser Studie verwendeten Sequenzen (True FISP; FS T1 Flash2D), stimmen diese bei der SPIO-verstärkten True FISP mit 84% (*Halavaara et al. 2003*) zu 80% gut überein.

Die Ergebnisse der FS T1 Flash2D Sequenzen korrelieren dagegen nicht.

In einer Studie von Ward et al. (*Ward et al. 2000*) an einem 1 Tesla MRT bei KK-Patienten erzielen T2-gewichtete Flash-Sequenzen nach Endorem® in einer ROC-Analyse gegenüber weiteren T2-gewichteten Sequenz die besten Ergebnisse, was sich auch in dieser Studie bestätigte.

Insgesamt lassen sich die Ergebnisse der genannten Studien aufgrund der vielfältigen Unterschiede nur bedingt mit denen dieser Studie vergleichen.
Die Hauptaussage, dass die SPIO-MRT bei der Frage nach malignen Leberläsionen die Methode der Wahl ist, haben jedoch alle Studien gemein.

4.5. Auswirkungen auf die chirurgische Therapie

Die vollständige Tumorresektion stellt im Falle einer Lebermetastasierung sicherlich die Methode mit der höchsten Erfolgsaussicht auf eine kurative Therapie dar. Eine chirurgische Resektion ist jedoch nur unter den Bedingungen einer geringen Anzahl und Masse, sowie der günstigen Lokalisation der Metastasen aussichtsreich. Ist eine Resektion aufgrund einer fortgeschrittenen Metastasierung nicht mehr möglich, bieten die interventionellen Verfahren (siehe Abschnitt 1.5.2) eine in der Regel palliative Therapieoption. In Anbetracht des zum Teil erheblichen diagnostischen Vorteils der SPIO-MRT hinsichtlich Anzahl und Ausdehnung der Leberläsionen stellte sich die Frage, in wieweit sich dies auf eine hypothetische chirurgische Therapie auswirken könnte.
Ziel dieser Auswertung war es abzuschätzen, in wieweit eine verbesserte Detektion von Leberläsionen durch Endorem® die Therapieentscheidung verändert. Zum Einen ist darauf hinzuweisen, dass bei der Therapieempfehlung allein die Lebermetastasierung Berücksichtigung fand. Weitere Daten über die Patienten flossen nicht in die Auswertung ein. Zum Anderen relativiert natürlich die Tatsache, dass bei der Auswertung alle Leberläsionen als maligne betrachtet wurden, die Aussagekraft der Ergebnisse.
Die erfolgte Auswertung (siehe Abschnitt 3.6) bestätigt dennoch die Annahme, dass sich durch die zusätzlich entdeckten Läsionen bei vielen Studienpatienten die Therapieempfehlung von der kurativen chirurgischen Therapie zur Palliation ändert.
So zeigt sich, dass bei sieben von 25 Studienpatienten (28%) durch die SPIO-MRT die ursprüngliche Empfehlung zur Operation aufgrund der Zunahme der Läsionen zurückgenommen wurde. Hier erschien dem auswertenden Chirurgen aufgrund der Anzahl und Lokalisation der Läsionen eine Leberresektion nicht mehr erfolgversprechend.

In diesen Fällen würde den Patienten einerseits der chirurgische Eingriff erspart bleiben, andererseits könnten alternativ mit größerer Sicherheit interventionelle Verfahren im Rahmen eine palliative Therapie angeboten werden.
Damit bringt die SPIO-MRT im Vergleich zur nativen und Gd-verstärkten MRT eine Reihe neuer Informationen, die bei der Wahl der Therapie eine entscheidende Rolle spielen. Dem Patienten kommt dies durch ein korrekteres Staging und damit durch eine bessere individuelle Therapie zu Gute.

4.6. Wirtschaftliche Gesichtspunkte der SPIO-MRT

Ein Faktor, der in heutiger Zeit zunehmend eine Rolle in der Beurteilung eines diagnostischen Verfahrens spielt, ist dessen Wirtschaftlichkeit. So ist generell bei der Wahl des diagnostischen Verfahrens eine möglichst konkrete Aussage zum Kosten-Nutzen-Verhältnis bei gegebener Fragestellung von zunehmender Bedeutung.
Laut Hamm (*Hamm 1996*) liefert dabei *die Vermeidung der herkömmlichen Stufendiagnostik einen ersten und nicht unerheblichen Beitrag zur Kosteneffektivität. Angestrebt wird heute, nur ein Verfahren einzusetzen, welches möglichst alle diagnostischen Fragen ausreichend beantwortet („one stop shopping“)*.
In der Diagnostik fokaler Leberläsionen hat sich die SPIO-MRT gegenüber der KM-verstärkten CT und der nativen MRT in zwei Studien von Schultz et al. (*Schultz et al. 1999*) und Helmberger et al. (*Helmberger et al. 2000*) auch in wirtschaftlicher Hinsicht als überlegen erwiesen. Der Kostenvorteil ergibt sich durch die Vermeidung unnötiger bzw. falscher Behandlungen aufgrund besserer Bildgebung.
Die Ergebnisse der chirurgischen Auswertung (siehe Abschnitt 4.5) dieser Studie weisen in die gleiche Richtung. Eine konkrete, zahlenmäßig zu belegende Aussage zur Wirtschaftlichkeit ist im Rahmen dieser Studie nicht beabsichtigt gewesen. Das erarbeitete Endorem®-Sequenzschema könnte jedoch ein Schritt in Richtung effizienterer und wirtschaftlicherer Diagnostik und Verlaufskontrollen bei Patienten mit Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren sein.

4.7. Fazit

Zusammenfassend lässt sich festhalten, das sich die Endorem®-verstärkte MRT bei der Frage nach Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren des Gastrointestinaltraktes gegenüber der Standard-MR-Diagnostik als vorteilhaft erwiesen hat. Zum einen stellten sich mittels Endorem® deutlich mehr Leberläsionen dar als in den nativen und Gd-verstärkten Sequenzen, zum anderen werden auch die vaskulären und biliären Strukturen der Leber durch die negative Kontrastierung des Parenchyms besser dargestellt.
Als Umsetzung der Ergebnisse der Studie ist das in Tabelle 4.3 abgebildete Endorem®-Sequenzschema mit vier unterschiedlich gewichteten Sequenzen herausgearbeitet worden, wobei die Sensitivität als auch die Praxistauglichkeit der Sequenzen im Rahmen der Tumordiagnostik im Mittelpunkt standen. Dabei ist Endorem® bezüglich seiner Verträglichkeit auch bei NET-Patienten trotz relativ häufiger, aber klinisch gut beherrschbarer Nebenwirkungen, als unkritisch zu bewerten.
Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die zusätzlichen Informationen durch die SPIO-MRT einen Einfluss auf eine hypothetische chirurgische Therapie haben. Die SPIO-MRT scheint sowohl aus wirtschaftlichen Gesichtspunkten als auch im Sinne eines schonenden Patientenmanagements gerechtfertigt.

Die SPIO-MRT ist im Rahmen der Tumordiagnostik bei Patienten mit NET deshalb verstärkt zu empfehlen und hat das Potenzial, die bei anderen onkologischen Fragestellungen etablierte native und Gd-verstärkte MR-Bildgebung abzulösen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes sind eine seltene, zumeist langsam progrediente Erkrankung, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits bei etwa der Hälfte der Patienten hepatisch metastasiert hat. Eine sichere und genaue Diagnostik zur Abklärung einer Lebermetastasierung ist deshalb zur Wahl und Planung einer entsprechenden Therapie sowie deren Verlaufskontrolle besonders wichtig.

Im Hintergrund der Studie steht das Bestreben, mittels möglichst genauer und gut differenzierender Bildgebung eine optimale diagnostische Aussage bei gegebener Fragestellung treffen zu können.

Endorem® als leberspezifisches, superparamagnetisches Eisenoxid (SPIO) hat bereits in der Diagnostik bei Lebermetastasen kolorektaler Herkunft seinen Stellenwert bewiesen und wurde in dieser prospektiven klinischen Studie bezüglich der „diagnostischen Effizienz“ bei Patienten mit hepatisch metastasierten neuroendokrinen Tumoren (NET) untersucht. Dazu wurden dem Standard-MRT-Schema zur Oberbauchdiagnostik, bestehend aus nativen und einer Gadolinium-verstärkten Sequenz, sieben unterschiedlich gewichtete SPIO-verstärkte Sequenzen gegenübergestellt. Zur Bestimmung der diagnostischen Effizienz wurde die in den beiden Untersuchungen jeweils detektierte Anzahl an Leberläsionen einander gegenübergestellt und statistisch ausgewertet.

In dieser Studie konnten so bei 44 Patienten mit Hilfe der SPIO-verstärkten Sequenzen insgesamt 536 Leberläsionen gegenüber 316 Leberläsionen mit den nativen und Gd-verstärkten Sequenzen erkannt werden. Das entspricht einem Nachweiszuwachs an Läsionen von 70% und einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Untersuchungen zugunsten der SPIO-verstärkten Sequenzen.

Als Ergebnis dieser Auswertung wurde ein Sequenzschema zur Oberbauch-MRT bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren herausgearbeitet, das vier Sequenzen als Untersuchungsempfehlung bei dieser Fragestellung beinhaltet.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von Endorem® aufgrund des diagnostischen Informationszugewinns prinzipiell Änderungen des chirurgischen Vorgehens bei Lebermetastasen eines NET nach sich ziehen kann.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die SPIO-MRT im Rahmen der Tumordiagnostik bei NET-Patienten indiziert und ihr Einsatz verstärkt zu empfehlen ist.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Ahlman H, Wangberg B, Jansson S et al. *Interventional treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumours*. **Digestion 62 Suppl 1:59-68.**, 59-68, 2000.

2. Albrecht T, Blomley M, Burns P et al. *Vergleich von konventioneller Sonografie, KM-verstärkter Pulsinversions-Sonografie und 2 Phasen Spiral-CT in der Detektion von Lebermetastasen: Ergebnisse einer internationalen Multicenter-Studie*. **Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr S1**, 92, 2000.

3. Albrecht T, Hoffmann CW, Wolf K-J. *Sonographie von Lebermetastasen mit leberspezifischem Kontrastmittel*. **Radiologe 41**, 8-15, 2001.

4. Arnold R. *Das Carcinoid - eine in Frage gestellte Entität?* **Chirurg 68**, 132-135, 1997.

5. Arnold R, Simon B, Wied M. *Treatment of neuroendocrine GEP tumours with somatostatin analogues: a review*. **Digestion 62 Suppl 1:84-91.**, 84-91, 2000.

6. Arnold R, Trautmann ME, Creutzfeldt W et al. *Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumours*. **Gut 38**[3], 430-438, 1996.

7. Bader TR, Semelka RC, Chiu VC et al. *MRI of Carcinoid Tumors: Spectrum of Appearances in the Gastrointestinal Tract and Liver*. **J Magn Reson Imaging 14**, 261-269, 2001.

8. Baker ME, Pelley R. *Hepatic metastases: basic principles and implicantions for raadiologists*. **Radiology 197**, 329-337, 1995.

9. Bechstein WO, Pape UF, Wiedenmann B et al. *Maligne neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts*. **Onkologe 5**[2], 138-143, 1999.

10. Bismuth H. *Surgical Anatomy and Anatomical Surgery of the Liver*. **World J Surg 6**[1], 3-9, 1982.

11. Bläker WJ, Hofmann D, Theuer D et al. *Pathologische Befunde bei Lebermetastasen*. **Radiologe 41**, 1-7, 2001.

12. Bloch R, Hansen WW, Packard M. *Nuclear induction*. **Phys Rev 69**, 127, 1946.

13. Bruel JM, European SPIO Collaborative Study Group. *Superparamagnetic iron oxide for the detection of hepatic lesions with MR imaging: results of a phase III trial (abstract).* **Radiology 183**, 273, 1993.

14. Capella C, Heitz P, Höfler H et al. *Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut*. **Virchows Arch 425**, 547-560, 1995.

15. Chachuat A, Bonnemain B. *European clinical experience with Endorem. A new contrast agent for liver MRI in 1000 patients*. **Radiologe 35**[11 Suppl 2], S274-S276, 1995.

16. Couinaud C. Couinaud C*Le Foie. Etudes anatomiques et chirurgicales*. 1-293, 1957. Paris, Masson & Cie.

17. Del Frate C, Bazzocchi M, Mortele KJ et al. *Detection of Liver Metstases: Comparison of Gadobenate Diglumine-enhanced and Ferumoxide-enhanced MR Imaging Examinations*. **Radiology 225**, 766-772, 2002.

18. Drougas JG, Anthony LB, Blair TK et al. *Hepatic artery chemoembolization for management of patients with advanced metastatic carcinoid tumors*. **Am J Surg 175**[5], 408-412, 1998.

19. Duroux M. *Übersicht der MRT-Kontrastmittel - Ein Fall von ENDOREM. [Overview of MRI contrast media. The case of endorem]*. **Radiologe 35**[11 Suppl 2], S247-S248, 1995.

20. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R et al. *Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries*. **Br J Surg 73**[9], 727-731, 1986.

21. Eriksson B, Bergstrom M, Lilja A et al. *Positron emission tomography (PET) in neuroendocrine gastrointestinal tumors*. **Acta Oncol 32**[2], 189-196, 1993.

22. Eriksson BK, Larsson EG, Skogseid BM et al. *Liver embolizations of patients with malignant neuroendocrine gastrointestinal tumors*. **Cancer 83**[11], 2293-2301, 1998.

23. Frank M, Klose KJ, Wied M et al. *Combination therapy with octreotide and alpha-interferon: effect on tumor growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors*. **Am J Gastroenterol 94**[5], 1381-1387, 1999.

24. Frommhold W. Frommhold W*Kernspintomographie des Kopfes*. 3-37, 1990. Stutgart, New York, Thieme Verlag. Radiologische Diagnostik.

25. Godwin JD. *Carcinoid tumors. An analysis of 2,837 cases*. **Cancer 36**[2], 560-569, 1975.

26. Haage P, Tracke J. *MR-gesteuerte perkutane Kryotherapie von Lebermetastasen*. **Radiologe 41**, 77-83, 2001.

27. Hagspiel KD, Neidl KF, Eichenberger AC et al. *Detection of liver metastases: comparison of superparamagnetic iron oxide-enhanced and unenhanced MR imaging at 1.5 T with dynamic CT, intraoperative US, and percutaneous US*. **Radiology 196**[2], 471-478, 1995.

28. Halavaara J, Tervahartiala P, Isoniemi H et al. *Efficacy of sequential use of superparamagnetic iron oxide and gadolinium in liver MR imaging*. **Acta Radiol 43**, 180-185, 2003.

29. Hamm B. *Kosten-Nutzen-Überlegungen zur modernen Schnittbilddiagnostik am Beispiel der Oberbauchorgane*. **Radiologe 36**[4], 292-299, 1996.

30. Hammerstingl RM, Schwarz W, Hochmuth K et al. *Kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie von Lebermetastasen: Positive versus negative Kontrastmittel*. **Radiologe 41**, 24-39, 2001.

31. Helmberger T, Gregor M, Holzknecht N et al. *Detektion und Charakterisierung fokaler Leberlasionen. Vergleich von biphasischer, kontrastmittelverstarkter Spiral-CT, nativer und SPIO-verstarkter MRT*. **Radiologe 39**[8], 678-684, 1999.

32. Helmberger T, Gregor M, Holzknecht N et al. *Einfluss von biphasischer Spiral-CT, nativer und eisenoxidverstarkter MRT auf Therapie und Therapiekosten bei Patienten mit fokalen Leberlasionen*. **Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 172**[3], 251-259, 2000.

33. Helmberger T, Holzknecht N, Schopf U et al. *Radiofrequenzablation von Lebermetastasen - Technik und erste Ergebnisse*. **Radiologe 41**[1], 69-76, 2001.

34. Hemming AW, Sielaff TD, Gallinger S et al. *Hepatic resection of noncolorectal nonneuroendocrine metastases*. **Liver Transpl 6**[1], 97-101, 2000.

35. Hofler H, Stier A, Schusdziarra V et al. *Klassifikation der neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltrakts und des Pankreas und ihre therapeutische Relevanz*. **Chirurg 68**[2], 107-115, 1997.

36. Ihse I, Persson B, Tibblin S. *Neuroendocrine metastases of the liver*. **World J Surg 19**[1], 76-82, 1995.

37. Jacobi V, Thalhammer A. Jacobi V, Thalhammer A*Sequenz-Guideline MRT der Leber*. 5, 1998. Firma Guerbet.

38. Klingspor N. *Kernspin- und Computertomographie Proseminar: Bildverarbeitung in Robotik und Medizin*. **WWW 1**, 1-11, 2000.

39. Komminoth P. *Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 und 2. Diagnostische Leitlinien und molekulare Pathologie 1997*. **Pathologe 18**[4], 286-300, 1997.

40. Lamberts SW, Chayvialle JA, Krenning EP. *The visualization of gastroenteropancreatic endocrine tumors*. **Metabolism 41**[9 Suppl 2], 111-115, 1992.

41. Laniado M, Chachuat A. *Verträglichkeitsprofil von ENDOREM. [The endorem tolerance profile]*. **Radiologe 35**[11 Suppl 2], S266-S270, 1995.

42. Lauterbur PC. *Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance*. **Nature 242**, 190-191, 1973.

43. Lehnert T. *Liver transplantation for metastatic neuroendocrine carcinoma: an analysis of 103 patients*. **Transplantation 66**[10], 1307-1312, 1998.

44. Lehnert T, Golling M. *Indikationen und Ergebnisse der Lebermetastasenresektion*. **Radiologe 41**[1], 40-48, 2001.

45. Lehnert T, Knaebel HP. *Diagnostik und Therapie von Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren*. **Chirurg 68**[2], 122-131, 1997.

46. Low RN, Francis IR, Sigeti JS et al. *Abdominal MR imaging: comparison of T2-weighted fast and conventional spin-echo, and contrast-enhanced fast multiplanar spoiled gradient-recalled imaging.* **Radiology 186**, 803-811, 1993.

47. Marshall JB, Bodnarchuk G. *Carcinoid tumors of the gut. Our experience over three decades and review of the literature*. **J Clin Gastroenterol 16**[2], 123-129, 1993.

48. Modlin IM, Sandor A. *An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors*. **Cancer 79**[4], 813-829, 1997.

49. Moertel CG. *Treatment of the carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome*. **J Clin Oncol 1**[11], 727-740, 1983.

50. Moertel CG. *Karnofsky memorial lecture. An odyssey in the land of small tumors*. **J Clin Oncol 5**[10], 1502-1522, 1987.

51. Nakamura H, Ito N, Kotake F et al. *Tumor-detecting capacity and clinical usefullness of SPIO-MRI in patients with hepatocellular carcinoma*. **J Gastroenterol 35**, 849-855, 2000.

52. Nelson KL, Gifford LM, Lauber-Huber C et al. *Clinical safety of gadopentate dimeglumine*. **Radiology 196**, 439-443, 1995.

53. Nelson RC, Chezmar JL, Sugarbaker PH et al. *Hepatic tumors: comparison of CT during arterial portography, delayed CT, and MR imaging for preoperative evaluation*. **Radiology 172**[1], 27-34, 1989.

54. Oberg K. *Endocrine tumors of the gastrointestinal tract: systemic treatment*. **Anticancer Drugs 5**[5], 503-519, 1994.

55. Oberg K. *Neuroendocrine gastrointestinal tumours*. **Ann Oncol 7**[5], 453-463, 1996.

56. Oberg K. *Carcinoid Tumors: Current Concepts in Diagnosis and Treatment*. **Oncologist 3**[5], 339-345, 1998.

57. Oberg K. *Neuroendocrine gastrointestinal tumors--a condensed overview of diagnosis and treatment*. **Ann Oncol 10 Suppl 2:S3-8.**, S3-S8, 1999.

58. Oberg K, Eriksson B. *The role of interferons in the management of carcinoid tumors*. **Acta Oncol 30**[4], 519-522, 1991.

59. Oberg K, Norheim I, Alm G. *Treatment of malignant carcinoid tumors: a randomized controlled study of streptozocin plus 5-FU and human leukocyte interferon*. **Eur J Cancer Clin Oncol 25**[10], 1475-1479, 1989.

60. Ott R, Wein A, Hohenberger W. *Lebermetastasen - primare oder multimodale Therapie?* **Chirurg 72**[8], 887-897, 2001.

61. Otto G, Richter GM, Herfarth C. *Bedeutung bildgebender Verfahren fur die chirurgische Indikationsstellung bei soliden Lebertumoren*. **Chirurg 68**[4], 334-345, 1997.

62. Pape UF, Böhmig N, Tiling B. et al. *Diagnostik und Therapie gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumore aus internistischer Sicht*. **Onkologe 6**[7], 624-633, 2000.

63. Pauleit D, Textor J, Bachmann R et al. *Heparocellular Carcinoma: Detection withGadolinium- and Ferumoxides-enhanced MR Imaging of the Liver*. **Radiology 222**, 73-80, 2002.

64. Poeckler-Schoeniger C, Koepke J, Gueckel F et al. *MRI with superparamagnetic iron oxide: efficacy in the detection and characterization of focal hepatic lesions*. **Magn Reson Imaging 17**[3], 383-392, 1999.

65. Purcell EM, Torrey HC, Pound RV. *Resonance absorption by nuclear magnetic moments in solid*. **Phys Rev 69**, 37, 1946.

66. Que FG, Nagorney DM, Batts KP et al. *Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas*. **Am J Surg 169**[1], 36-42, 1995.

67. Raue F. Endokrine Erkrankungen, Multiple endokrine Neoplasien. In: *Thiemes Innere Medizin*. **1**[2.1.9], 274-280, 1999. Stuttgart; New York, Thieme Verlag.

68. Robinson PJ. *Imaging liver metastases: current limitations and future prospects*. **Br J Radiol 73**[867], 234-241, 2000.

69. Ros PR, Freeny PC, Harms SE et al. *Hepatic MR imaging with ferumoxides: a multicenter clinical trial of the safety and efficacy in the detection of focal hepatic lesions*. **Radiology 196**[2], 481-488, 1995.

70. Rummeny EJ, Reimer P, Daldrup H et al. *Detektion von Lebertumoren. [Detection of liver tumors]*. **Radiologe 35**[11 Suppl 2], S252-8, 1995.

71. Ruszniewski P, Malka D. *Hepatic arterial chemoembolisation in the management of advanced digestive endocrine tumors*. **Digestion 62**[S1], 79, 2000.

72. Scheele J. *Anatomiegerechte und atypische Leberresektion*. *[Anatomical and atypical liver resections]*. **Chirurg 72**[2], 113-124, 2001.

73. Scheele J, Altendorf-Hofmann A. *Resection of colorectal liver metastases*. **Langenbecks Arch Surg 384**[4], 313-327, 1999.

74. Scheele J, Altendorf-Hofmann A, Stangl R et al. *Chirurgische Resektion Kolorektaler Lebermetastasen: Goldstandard fur*. **Swiss Surg Suppl 4:4-17**, 4-17, 1996.

75. Scherubl H, Bader M, Fett U et al. *Somatostatin-receptor imaging of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors*. **Gastroenterology 105**[6], 1705-1709, 1993.

76. Schultz JF, Bell JD, Goldstein RM et al. *Hepatic tumor imaging using iron oxide MRI: Comparison with computed tomography, clinical impact, and cost analysis*. **Ann Surg Oncol 6**[7], 691-698, 1999.

77. Semelka RC, Cance WG, Marcos HB et al. *Liver metastases: comparison of current MR techniques and spiral CT during arterial portography for detection in 20 surgically staged cases*. **Radiology 213**[1], 86-91, 1999.

78. Semelka RC, Lee JK, Worawattanakul S et al. *Sequential Use of Ferumoxide Particles and Gadolinium Chelate for the Evaluation of Focal Liver Lesions on MRI*. **JMRI 8**, 670-674, 1998.

79. Sprenger A, Frank M, Wied M et al. *Therapie neuroendokriner Tumoren des Gastrointestinaltraktes*. **Chir Gastroenterol 4**[13], 308-312, 1997.

80. Thurn P, Buecheler E, Lackner KJ et al. Thurn P, Buecheler E, Lackner KJ et al.*Einführung in die radiologische Diagnostik*. **10**, 1-55, 1998. Stuttgart, New York, Gerorg Thieme Verlag.

81. Urhahn R, Adam G, Busch N et al. *Superparamagnetische Eisenoxidpartikel: Welchen Stellenwert hat der T1-Effekt fur die MR-Diagnostik fokaler*

Leberlasionen? **Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 165**[4], 364-370, 1996.

82. van Etten B, van der Sijp J, Kruyt R et al. *Ferumoxide-enhanced magnetic resonance imaging techniques in pre-operative assessment for colorectal liver metastases.* **Eur J Surg Oncol 28**[6], 645, 2002.

83. Virgolini I. *Mack Forster Award Lecture. Receptor nuclear medicine: vasointestinal peptide and somatostatin receptor scintigraphy for diagnosis and treatment of tumour patients*. **Eur J Clin Invest 27**[10], 793-800, 1997.

84. Vogl T. *Verbesserte Tumordiagnostik durch organspezifische Kontrastmittel in der MRT*. **Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 171**[1], 1-4, 1999.

85. Vogl T, Mack M, Straub R et al. *Thermische Ablation von Lebermetastasen. Aktueller Stand und Perspektiven*. **Radiologe 41**[1], 49-55, 2001.

86. Vogl TJ, Hammerstingl R, Keck H et al. *Differentialdiagnose von fokalen Leberlasionen mittels MRT unter Verwendung des superparamagnetischen Kontrastmittels ENDOREM*. **Radiologe 35**[11 Suppl 2], S258-S266, 1995.

87. Vogl TJ, Hammerstingl R, Schwarz W et al. *Superparamagnetic iron oxide--enhanced versus gadolinium-enhanced MR imaging for differential diagnosis of focal liver lesions*. **Radiology 198**[3], 881-887, 1996a.

88. Vogl TJ, Muller PK, Mack MG et al. *Therapiemoglichkeiten bei nicht resektablen Lebermetastasen - Percutane radiologische Interventionen*. **Chirurg 70**[2], 133-140, 1999.

89. Vogl TJ, Schröder RJ, Hidajat N et al. *Präoperative radiologische Diagnostik abdomineller Tumoren*. **Onkologe 2**[4], 383-392, 1996b.

90. Ward J, Chen F, Guthrie JA et al. *Hepatic lesion detection after superparamagnetic iron oxide enhancement: comparison of five T2-weighted*

sequences at 1.0 T by using alternative-free response receiver operating characteristic analysis. **Radiology 214**[1], 159-166, 2000.

91. Weinmann HJ, Brasch RC, Press WR et al. *Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent*. **Am J Roentgenol 142**, 619-624, 1984.

92. Weissleder R, Stark DD, Engelstad BL et al. *Superparamagnetic iron oxide: pharmacokinetics and toxicity*. **AJR Am J Roentgenol 152**[1], 167-173, 1989.

93. Whitney WS, Herfkens RJ, Jeffrey RB et al. *Abdominal MR imaging: comparison of T2-weighted fast and conventional spin-echo, and contrast-enhanced fast multiplanar spoiled gradient-recalled imaging.* **Radiology 189**, 863-870, 1993.

94. Wiedenmann B, Jensen RT, Mignon M et al. *Preoperative diagnosis and surgical management of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: general recommendations by a consensus workshop*. **World J Surg 22**[3], 309-318, 1998.

95. Williams ED, Sandler M. *The classification of carcinoid tumours*. **LANCET 1**, 283-239, 1963.

96. Yoshikawa K, Sasaki Y, Ogawa N et al. *Clinical application of AMI-25 (superparamagnetic iron oxide) for the MR imaging of hepatic tumors: a multicenter clinical phase III study*. **Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi 54**[2], 137-153, 1994.

97. Yu O, Namer IJ, Steibel J et al. *Susceptibility-based MRI contrast of the CSF by intravascular superparamagnetic nanoparticles*. **MAGMA 3**[3-4], 169-172, 1995.

98. Zeitels J, Naunheim K, Kaplan EL et al. *Carcinoid tumors: a 37-year experience*. **Arch Surg 117**[5], 732-737, 1982.

7. ANHANG

7.1. Studienunterlagen

Im Folgenden sind alle in dieser Studie verwendeten Unterlagen, sowie eine anonymisierte Liste mit den studienrelevanten Daten aller Studienpatienten aufgeführt.

7.1.1. Sequenzbezeichnungen der Fa. Siemens

Die folgende Tabelle stellt den firmeneigenen Bezeichnungen der Firma Siemens die allgemeingültigen Bezeichnungen gegenüber

Tabelle 7.1 Sequenzbezeichnungen der Fa. Siemens

Sequenz	Gewichtung	Siemens - Bezeichnung
TSE 1	T2	tse1 - 29 180
T1 Flash2D	T1	fl2d 70
TGSE	T2*	tgse1 - 33 180
TSE 2	T2	tse1 - 7 180
T2* Flash2D	T2*	fl2d 25
TrueFisp	T1/T2	trufi 80

7.1.2. Patienteninformation, Einverständniserklärung und Auswertungsbögen

Auf den folgenden Seiten sind der Patienteninformationsbogen, die Einverständniserklärung und die Auswertungsbögen zur Studie eingefügt.

FACHBEREICH HUMANMEDIZIN

KLINIKUM
der Philipps-Universität
Marburg

MEDIZINISCHES ZENTRUM FÜR RADIOLOGIE
ABTEILUNG FÜR STRAHLENDIAGNOSTIK

LEITER: PROF. DR. K.J. KLOSE

Studienleiter: Dr. med. M. Hoppe, Frau Dr. N. Ishaque

Postanschrift:
Baldingerstraße, 35033 Marburg
Telefon: (06421) 28-6231
Telefax: (06421) 28-8959

Magnetresonanz-(MR)-Studie zur Erarbeitung der diagnostischen Wertigkeit von Endorem® (superparamagnetische Eisenoxid-Partikel i.v.) im Vergleich zu Magnevist® (Gadopentetat Dimeglumin i.v.) in der Leberbildgebung bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren

PATIENTENINFORMATION

Sie sind zu einer Kernspintomographie überwiesen worden. Die Kernspintomographie, auch Magnetresonanztomographie (kurz MR), ist eine Untersuchung bei der ein starkes Magnetfeld und Radiowellen zur Erstellung von Schnittbildern des Körpers benutzt werden. Sie werden dazu auf einem Untersuchungstisch gelagert und in eine Röhre gefahren, die das Magnetfeld aufbaut. Röntgenstrahlung kommt nicht zur Anwendung. Ein Merkmal dieser Untersuchung kann die Verwendung eines Kontrastmittels sein, mit dessen Hilfe bestimmte krankhafte Befunde leichter zu erkennen sind.

In der hiesigen Abteilung wird gegenwärtig eine Forschungsstudie über ein neueres Kontrastmittel für die Kernspintomographie durchgeführt, das vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte bereits zugelassen ist. Wir möchten Sie bitten, daran teilzunehmen. Zweck dieser Studie ist die Bewertung der diagnostischen Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit des neueren Kontrastmittels Endorem® im Vergleich zu dem schon länger zugelassenen Kontrastmittel Magnevist®, unserem „Routine"-Kontrastmittel. Dazu wird bei Ihnen zusätzlich zu dem „Routine"-MR mit Magnevist® am Folgetag ein weiteres MR mit Endorem® durchgeführt. Das neuere Kontrastmittel wird auch in eine Vene injiziert; dies geschieht als Tropfinfusion über eine halbe Stunde. Wenn Sie sich für eine Teilnahme entscheiden, wird bei Ihnen also eine zweite Kernspintomographie vorgenommen. Sie werden einer von etwa 66 Patienten (Erwachsene) sein, die an diesem Programm teilnehmen.

Als Teilnehmer an der Studie wird bei Ihnen die Untersuchung entsprechend der Kernspintomographie-Standarduntersuchung für unsere Abteilung durchgeführt; zusätzlich werden jedoch einige Untersuchungen vorgenommen.
Vor, während und nach der Kernspintomographie werden und Ihre Vitalparameter (Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und Atemfrequenz) gemessen. Während und nach der Gabe des Kontrastmittels

Patienteninformation Seite 2

werden Sie gefragt, ob sich durch die Injektion irgendein Unwohlsein eingestellt hat. Danach werden weitere Aufnahmen gemacht.

Das Kontrastmittel Endorem®, das in dieser Studie untersucht wird, ist in Deutschland bereits zugelassen. Bei Patienten, denen dieses Mittel verabreicht wurde, traten keine bedenklichen Probleme auf. Bei MR-Kontrastmitteln allgemein können gelegentlich "metallischer Geschmack", auch andere Geschmacksveränderungen, Kopfschmerzen und Übelkeit, sowie auf den Bereich der Injektion begrenzte Hitze- oder Schmerzempfindungen auftreten. Zusätzliche Haut- und Schleimhautreaktionen sowie eine Schocksymptomatik sind sehr selten. Bei Endorem® sind noch leichte Rücken- und Brustschmerzen bekannt. Wenn während der Untersuchung eines dieser Symptome auftritt, müssen Sie sofort den Arzt informieren. Für die Behandlung aller eventueller Reaktionen stehen jederzeit geschultes Personal und die entsprechenden Geräte zur Verfügung. Ein Arzt wird das Kontrastmittel injizieren und die Kernspintomographie überwachen.

Die Verwendung von Endorem® im Zusammenhang mit einer Kernspintomographie soll weitere diagnostische Informationen über Ihren Krankheitszustand liefern. Wir erwarten, daß durch Endorem® eventuell vorliegende Veränderungen im Lebergewebe in der Kernspintomographie deutlicher sichtbar gemacht werden können und deren Zuordnung vereinfacht wird. Wir werden Sie über alle neuen Ergebnisse aus dieser Studie informieren, die Ihre Absicht, mit der Untersuchung fortzufahren, beeinflussen könnten. Durch Ihre Teilnahme können Sie helfen, die Kernspintomographie mit Kontrastmitteln weiterzuentwickeln. Ziel ist die Klärung der Frage, ob aus dieser Untersuchung mehr Informationen über den Zustand der Patienten zu erhalten erhalten sind.

Die in dieser Abteilung verantwortliche Personen für die Durchführung der Studie sind Dr. med. M. Hoppe und Frau Dr.med. N. Ishaque.

Wenn Sie sich entscheiden, nicht an dieser Forschungsstudie teilzunehmen, wird bei Ihnen die Routine- und Standarduntersuchung der hiesigen Abteilung durchgeführt werden. Sie wissen, daß die Teilnahme an dieser Studie völlig freiwillig ist und daß Sie jederzeit ausscheiden können, ohne daß Sie Gründe für Ihr ausscheiden angeben müßten und ohne daß dies Konsequenzen für Ihre künftige Behandlung hat. Außerdem ist Ihnen bekannt, daß Sie für die Teilnahme an dieser Studie keine finanzielle Vergütung erhalten.
Zur Untersuchung stehen auch andere diagnostische Verfahren zur Verfügung, z.B. die Computer-Tomographie oder die Kernspintomographie mit handelsüblichen Kontrast-Mitteln. Dr. med. M. Hoppe, Frau Dr.med. N. Ishaque oder Ihr Arzt kann Sie über diese und andere Möglichkeiten informieren.

Zum Schutz Ihrer Privatsphäre und zur vertraulichen Behandlung der Untersuchung wird Ihr Name auf keiner Liste bzw. auf keinem Studien-Befund erscheinen. Stattdessen wird Ihnen eine Patienten-Identifikationsnummer zugewiesen, die auf allen Unterlagen eingetragen wird.

Patienteninformation Seite 3

Ihnen ist bekannt, daß alle Informationen über Ihre Behandlung im Rahmen der Studie genauso vertraulich behandelt werden wie andere ärztliche Unterlagen im Krankenhaus.

Es sind Veröffentlichungen von aus der Studie gewonnenen Informationen für wissenschaftliche Zwecke geplant, wobei die Anonymität der an der Studie teilnehmenden Patienten gewahrt wird.

Sollten Sie Fragen über die Studie oder zu medizinischen Problemen haben, wenden Sie sich bitte an den für die Aufklärung zuständigen Arzt.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

FACHBEREICH HUMANMEDIZIN

KLINIKUM der Philipps-Universität Marburg

MEDIZINISCHES ZENTRUM FÜR RADIOLOGIE
ABTEILUNG FÜR STRAHLENDIAGNOSTIK

LEITER: PROF. DR. K.J. KLOSE

Studienleiter: Dr. med. M. Hoppe, Frau Dr. N. Ishaque

Postanschrift: Baldingerstraße, 35033 Marburg
Telefon: (06421) 28-6231
Telefax: (06421) 28-8959

Magnetresonanz-(MR)-Studie zur Erarbeitung der diagnostischen Wertigkeit von Endorem® (superparamagnetische Eisenoxid-Partikel i.v.) im Vergleich zu Magnevist® (Gadopentetat Dimeglumin i.v.) in der Leberbildgebung bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren

Einverständniserklärung

„Mir wurden die Patienteninformationen über die obengannte Studie im Rahmen der Kernspintomographie bezüglich des Kontrastmittels Endorem® ausgehändigt. Ich habe die Patienteninformation gelesen bzw. sie wurde mir vorgelesen und ich habe alles genau verstanden. Ich hatte ausreichend Zeit, zu überlegen, ob ich an dieser Studie teilnehmen will. Ich hatte die Gelegenheit, Fragen zu stellen, und die Fragen wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Durch meine Unterschrift bestätige ich mein Einverständnis zur freiwilligen Teilnahme an dieser Studie. Mir ist bekannt, daß ich durch mein Einverständnis zur Teilnahme auf keines meiner Rechte verzichte, und ich weiß, daß ich jederzeit aus der Studie ausscheiden kann, ohne einen Nachteil zu erleiden."

Erklärung zum Datenschutz

„Weiterhin bin ich damit einverstanden, daß die im Rahmen der obengenannten Studie ermittelten Krankheitsdaten anonym, d.h. ohne Namen und volles Geburtsdatum aufgezeichnet werden."

Datum	Teilnehmer(Patient)
Datum	Aufklärender Arzt

AUSWERTUNGSBOGEN

Version 1

Magnetresonanz-(MR)-Studie zur Evaluation der diagnostischen Effizienz von Endorem® (superparamagnetische Eisenoxid-Partikel i.v.) im Vergleich zu Magnevist® (Gadopentetat Dimeglumin i.v.) bei Patienten mit hepatisch metastasierenden neuroendokrinen Tumoren

Pat.-Initialen _____ Pat-Nr. _____
_____

Datum _____

Alter _____ (Jahre) Gewicht _____ (kg) Größe _____ (cm**)**

Zum Tumor:

Primärtumor: _____

Befindlichkeitstörungen:

bei Gadolinium welche:_____

bei Endorem® welche:_____

Gesamtzahl der Läsionen nach Magnevist®-Gabe:

	S 1	S 2	S 3	S 4	S 5	S 6	S 7	S 8

Gesamtzahl der Läsionen nach Endorem®-Gabe:

	S 1	S 2	S 3	S 4	S 5	S 6	S 7	S 8

Pat-Nr._____ Pat.-Initialen_____

Nativ- und Gadoliniumsequenzen

	nativ – tse1-29 180	nativ – fl2d 70 FS	Gd – fl2d 70 FS
Segment 1			
Segment 2			
Segment 3			
Segment 4			
Segment 5			
Segment 6			
Segment 7			
Segment 8			
Summe/Seq.			

Endorem®sequenzen

	tgse1 180 FS	tse1-7 180	tse1-29 180	fl2d 70 FS
Segment 1				
Segment 2				
Segment 3				
Segment 4				
Segment 5				
Segment 6				
Segment 7				
Segment 8				
Summe/Seq.				

	fl2d 25 FS 153,5	fl2d 25 FS 200	trufi 80 FS
Segment 1			
Segment 2			
Segment 3			
Segment 4			
Segment 5			
Segment 6			
Segment 7			
Segment 8			
Summe/Seq.			

AUSWERTUNGSBOGEN

Version 2

Magnetresonanz-(MR)-Studie zur Evaluation der diagnostischen Effizienz von Endorem® (superparamagnetische Eisenoxid-Partikel i.v.) im Vergleich zu Magnevist® (Gadopentetat Dimeglumin i.v.) bei Patienten mit hepatisch metastasierenden neuroendokrinen Tumoren

Pat.-Initialen _____ Pat-Nr. _____

_____

Datum _____

Alter _____ (Jahre) Gewicht _____ (kg) Größe _____ (cm)

Zum Tumor:

Primärtumor: _____

Befindlichkeitstörungen:

bei Gadolinium welche:_____

bei Endorem® welche:_____

Gesamtzahl der Läsionen nach Magnevist®-Gabe:

	S 1	S 2	S 3	S 4	S 5	S 6	S 7	S 8

Gesamtzahl der Läsionen nach Endorem®-Gabe:

	S 1	S 2	S 3	S 4	S 5	S 6	S 7	S 8

Pat-Nr._____ Pat.-Initialen_____

Nativ- und Gadoliniumsequenzen

	nativ – tse1-29 180	nativ – fl2d 70 FS	Gd – fl2d 70 FS
Segment 1			
Segment 2			
Segment 3			
Segment 4			
Segment 5			
Segment 6			
Segment 7			
Segment 8			
Summe/Seq.			

Endorem®sequenzen

	fl2d 25 FS 153,5	fl2d 25 FS 200,0	fl2d 70 FS	trufi 80 FS
Segment 1				
Segment 2				
Segment 3				
Segment 4				
Segment 5				
Segment 6				
Segment 7				
Segment 8				
Summe/Seq.				

7.1.3. Rohdatenliste der Studienpatienten

Tabelle 7.2 Rohdatenliste

Stu. Nr.	Init	Geschl.	Alter (a)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	U.Datum	Metasta-sierung	Läsionen nativ & Gd	Läsionen SPIO	Primärtumor	Tumorentität
1	WF	m	18	75	186	06.03.1998	multipel	3	4	Dünndarm	fna
2	WE	w	67	66	159	27.05.1998	disseminiert	4	18	Dünndarm	fna
3	RW	m	56	75	178	10.06.1998	dissem./ RS	2	25	Dünndarm	Karzinoid
4	RM	m	52	68	165	12.06.1998	multipel	4	5	Pancreas	VIPom
5	GH	m	62	98	178	19.06.1998	x	0	0	Dünndarm	Karzinoid
6	WR	w	68	61	162	25.06.1998	multipel	0	3	Dünndarm	Karzinoid
7	KB	m	61	60	170	30.06.1998	multipel	2	4	Pancreas	fna
8	HA	w	33	53	169	02.07.1998	multipel	2	4	Pancreas	fna
9	MA	m	61	72	172	03.07.1998	disseminiert	23	56	Dünndarm	Karzinoid
10	MK	w	31	72	168	07.07.1998	multipel	4	5	unbekannt	fna
11	SA	w	64	64	170	22.07.1998	x	0	0	Pancreas	fna
12	SU	w	59	52	158	24.07.1998	dissem./ RS	14	18	Pancreas	fna
13	GH	m	67	62	178	29.07.1998	multipel	5	6	Pancreas	fna
14	HR	w	49	90	140	31.07.1998	x	0	0	Pancreas	Insulinom
15	HC	w	60	60	160	18.08.1998	disseminiert	17	25	Dünndarm	fna
16	PM	m	68	79	170	20.08.1998	disseminiert	3	14	Dünndarm	fna
17	EJ	w	75	62	175	03.09.1998	disseminiert	7	15	Dünndarm	Karzinoid
18	WI	w	41	51	163	22.09.1998	disseminiert	11	30	Bronchus	fna
19	WU	m	38	105	180	14.10.1998	multipel	5	5	Pancreas	fna
20	BE	m	59	79	176	30.10.1998	disseminiert	11	16	Dickdarm	Karzinoid
21	PW	m	46	75	166	30.10.1998	x	0	0	Pancreas	Gastrinom
22	MH	m	49	75	178	13.11.1998	x	0	0	Pancreas	Insulinom
23	HH	m	73	70	171	18.11.1998	multipel	6	7	Dünndarm	Karzinoid
24	SK	m	61	77	174	20.11.1998	disseminiert	7	16	Dünndarm	Karzinoid
25	MA	w	68	54	168	20.11.1998	disseminiert	9	20	unbekannt	Karzinoid
26	JR	m	64	64	169	01.12.1998	dissem./ RS	14	16	unbekannt	Karzinoid
27	HK	m	56	72	167	02.12.1998	multipel	3	3	Pancreas	fna
28	PL	w	64	73	165	04.12.1998	disseminiert	10	22	Pancreas	fna
29	MA	w	62	86	168	04.12.1998	multipel	2	9	Dünndarm	Karzinoid
30	WM	m	52	84	167	11.12.1998	dissem./ RS	38	50	Pancreas	fna
31	KV	m	49	83	161	11.02.1999	multipel	4	5	Dünndarm	Karzinoid
32	LW	m	40	70	178	22.02.1999	solitär	1	1	Pancreas	fna
33	GM	m	60	72	171	23.02.1999	x	0	0	Dünndarm	fna
34	EK	w	55	71	167	26.02.1999	x	0	0	Dünndarm	Karzinoid
35	HU	m	27	68	170	01.04.1999	multipel	2	2	Pancreas	fna
36	TU	m	28	60	175	30.04.1999	disseminiert	67	89	Dünndarm	Karzinoid
37	OI	w	70	60	174	05.05.1999	disseminiert	14	16	Dünndarm	Karzinoid
38	GG	w	70	63	175	08.06.1999	solitär	1	1	Dünndarm	Karzinoid
39	SG	m	44	105	184	11.06.1999	multipel	3	3	Pancreas	Gastrinom
40	UF	m	64	87	193	02.09.1999	multipel	3	3	Dünndarm	Karzinoid
41	GU	w	39	61	168	15.09.1999	multipel	4	9	Bronchus	Karzinoid
42	OA	m	52	85	175	15.02.2000	multipel	2	2	Dünndarm	fna
43	SM	w	56	73	170	07.04.2000	multipel	7	7	Pancreas	fna
44	BM	w	34	125	180	14.04.2000	multipel	2	2	Dünndarm	fna
							Summe	316	536		
		25 m								21 Dünndarm	21 fna
		19 w	53,91	73,11	170,70		**Mittelwert**	7,18	12,18	17 Pancreas	18 Karzinoid
			13,82	15,08	8,66		**Std-Abw.**	11,69	17,15	3 unbekannt	2 Insulinom
										2 Bronchus	2Gastrinom
										1 Dickdarm	1 VIPom

7.2. Verzeichnis meiner akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren die Damen und Herren Dozenten und Professoren:

Alfke, Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Behr, Bertalanffy, Bien, Braune, Brilla, Christiansen, Czubayko, Daut, Diedrich, Doss, Ehlenz, Eissele, Engenhard-Cabillic, Fruhstorfer, Fuhrmann, Gemsa, Giese, Görg, Gotzen, Gressner, Grimm, Griss, Gröne, Grzeschik, Hasilik, Happle, Hellinger, Hellwig, Hemmer, Herzum, Hesse, Heufelder, Hoffmann, Hofmann, Joseph, Jungclas, Kaffarnik, Kern, Klaus, Kleine, Klenk, Klose, Köhler, König, Koolman, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Lange, Leppek, Lennartz, Lippert, Maisch, Moll, Moosdorf, Mueller, Neubauer, Niessing, Noll, Oertel, Pfeiffer, Podszus, Remschmidt, Richter, Riedmiller, Röhm, Rosenow, Rothmund, Schachtschabel, Schäfer, Schmidt, Schnabel, Schneider, Schneyer, Schüffel, Seitz, Slenczka, Sommer, Steiniger, Steinmetz, Sundermeyer, von Wichert, Vogelmaier, Vohland, Voigt, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wilke, Wirth, Wolf

7.3. Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. med. K.J. Klose, Direktor der Abteilung für Strahlendiagnostik des Medizinischen Zentrums für Radiologie der Philipps-Universität Marburg, möchte ich mich für die Möglichkeit der Promotion und die zwischenzeitliche Betreuung bedanken.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Leppek für die sehr gute Betreuung, das große Engagement und die vielen Anregungen und Hinweise, mit denen er mich beim schriftlichen Teil dieser Arbeit vielfältig unterstützt hat, bedanken.

Frau Dr. med. Natasha Ishaque und Herrn Dr. med. Martin Hoppe sei für die Überlassung der Arbeit, und die Auswertung der MRT-Bilder gedankt.

Besonders möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Daniel Berthold, Abteilung für Kinderradiologie, Universitätsklinikum in Gießen, für die Auswertung der MRT-Bilder und die allgemeine Unterstützung bedanken.

Ganz besonders bedanke ich mich bei Herrn Dipl. phys. Johannes Heverhagen für die gute Betreuung, die vielen kleinen und großen Tipps und dafür, dass er immer ein offenes Ohr für meine Fragen hatte.

Bei Herrn Prof. Dr. med. R. Arnold, Frau Dr. med. Anja Rinke und Herrn Dr. med. Matthias Wied, Abteilung für Gastroenterologie am Zentrum für Innere Medizin an der Philipps-Universität Marburg und bedanke ich mich für den Zugang zu den nötigen Patientendaten, und die Literaturtipps zum internistischen Teil der Einleitung meiner Arbeit.

Herrn PD Dr. med. A. Hellinger, Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie am Klinikum Fulda danke ich ganz herzlich für die Literaturhinweise und die Unterstützung bei der Auswertung der Daten.

Auch möchte ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Abteilung für Strahlendiagnostik für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung des klinischen Teils dieser Arbeit bedanken, besonders bei den MTRAs vom MRT.