

4. DISKUSSION

4.1 Klassifikation und Geschichte neuroendokriner Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems

1907 wurde der Terminus „Karzinoid“ durch OBERNDORFER aufgrund histologischer Kriterien eingeführt. Hiermit versuchte er eine bestimmte Gruppe von Darmtumoren mit besonderem klinischen Verhalten und besserer Prognose von den wesentlich häufiger vorkommenden Karzinomen abzugrenzen.

1927 wurden durch WILDER et al. erstmals so genannte „funktionale“ Pankreastumoren beschrieben, die Hypoglykämien verursachten.

CASSIDY präsentierte 1930 einen 31-jährigen Patienten mit einer „phänomenalen Gesichtsrötung, die bei Aufregung oder Nahrungsaufnahme verstärkt wird“.

In den 50er-Jahren wurde genau diese Flush-Symptomatik, die gemeinsam mit Diarrhoe, Bronchokonstriktion und Endokardfibrose auftrat, bei einem Karzinoid des Ileums beobachtet. Heute wird dieser Symptomkomplex als Karzinoid-Syndrom bezeichnet.

ERSPAMER und ASERO wiesen 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) in Mucosaextrakten des Gastrointestinaltraktes nach, und ein Jahr später, 1953, konnte LAMBECK chromatographisch Serotonin bei einem Appendixkarzinoid darstellen.

All diesen neuroendokrinen Tumoren ist gemeinsam, dass sie von Zellen ausgehen, die FEYTER als „helles Zellsystem“ beschrieb und denen er eine endo- und parakrine Funktion zusprach.

Gut 20 Jahre später, 1969, definierte PEARSE dieses System als APUD Zellsystem („amine precursor uptake and decarboxylation“), da die Zellen die Fähigkeit besitzen, Vorstufen biogener Amine aufzunehmen und zu decarboxylieren. Die daraus entstehenden Tumoren wurden als Apudome bezeichnet.

Anhand histogenetischer Gesichtspunkte und je nach ihrer Lokalisation unterteilten WILLIAMS und SANDER die Karzinoide in

- Vorderdarm- (Lunge, Magen, Duodenum, oberes Jejunum und Pankreas),
- Mitteldarm- (hinteres Jejunum, Ileum, Appendix, Zökum) und
- Enddarmkarzinoide (Kolon und Rektum).

Diese Klassifikation erwies sich jedoch aufgrund der biologischen und morphologischen Unterschiede der verschiedenen Tumorentitäten als zu ungenau [Klöppel et al. 2003].

Es gibt keine TNM-Klassifikation wie bei Karzinomen.

Heute werden die neuroendokrinen Neoplasien des gastroenteropankreatischen Systems anhand ihrer

- Lokalisation,
- ihres histologischen Differenzierungsgrades,
- der Dignität,
- ihres alleinigen oder hauptsächlichen Sekretionsproduktes,
- sowie der hormonellen Aktivität definiert.

Zur weiteren Charakterisierung dienen morphologisch biologische Kriterien wie

- Tumorgroße,
- Gefäßinvasion und
- Metastasierung.

Eine Aufstellung bezüglich der genannten Kriterien findet sich in Tabelle 1 und 2 in der Einleitung.

Neuroendokrine Tumoren werden anhand ihrer hormonellen Aktivität in drei Gruppen unterteilt:

- funktionell aktive,
- funktionell inaktive und
- Auftreten im Rahmen von multiplen endokrinen Neoplasien.

Tab. 14: Einteilung der neuroendokrinen Tumoren anhand ihrer Aktivität

funktionell aktive Tumoren	funktionell inaktive Tumoren	Tumoraufreten im Rahmen von multiplen endokrinen Neoplasien (MEN)
Gastrinom Insulinom VIPom Somatostatinom Karzinoid Glukagonom	keine Hormonfreisetzung	MEN I: -Hyperparathyreoidismus, -Inselzelltumore, -Adenohypophysentumoren MEN IIa (II): -C-Zell-Karzinom, -Phäochromozytom, -Hyperparathyreoidismus MEN IIb (III): -medulläres Schilddrüsenkarzinom, -Phäochromozytom, -Neurinome

Sekretionsprodukte können verschiedenartige Peptide, Hormone und Amine sein. Einige dieser Substanzen können spezifische klinische Symptome und Syndrome hervorrufen wie das:

- Karzinoid-,
- Zollinger-Ellison-,
- WDHA-Syndrom sowie Hyperglykämie.

Diese können zu lebensbedrohlichen Krankheitsbildern führen.

Andererseits können viele neuroendokrine Tumoren aufgrund ihrer geringen Größe und der hormonellen Inaktivität subklinische Verläufe aufweisen. Sie werden dann oft erst spät diagnostiziert oder gar verkannt. Umso wichtiger ist es, differentialdiagnostisch an diese Tumoren zu denken [Höring et al.1991].

4.2 Epidemiologie neuroendokriner Tumoren

Mit einer Inzidenz von 0,5 - 2 Fällen pro 100 000 Einwohner stellen die neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes eine seltene Entität dar, wobei für die einzelnen Tumorsubtypen verschiedene Angaben existieren.

Die neuroendokrinen Tumoren machen weniger als 2 % aller Malignome im Gastrointestinaltrakt aus [Pape et al. 2004, Plöckinger et al. 2004, Kaltsas et al. 2004, Adler et al. 2000, Nawroth et al. 2000, Höring et al. 1991].

4.3 Alters- und Geschlechtsverteilung

Alters- und Geschlechtsangaben neuroendokriner Tumoren variieren in der Literatur. Es wird eine Spanne zwischen der 2. - 7. Dekade angegeben. PAPE et al. gibt ein Altersmedian von 55 Jahren an (Range 14 - 85 Jahre). Frauen und Männer sind in etwa gleich betroffen [Plöckinger et al. 2004, Pape et al. 2004, Remmele et al. 1996].

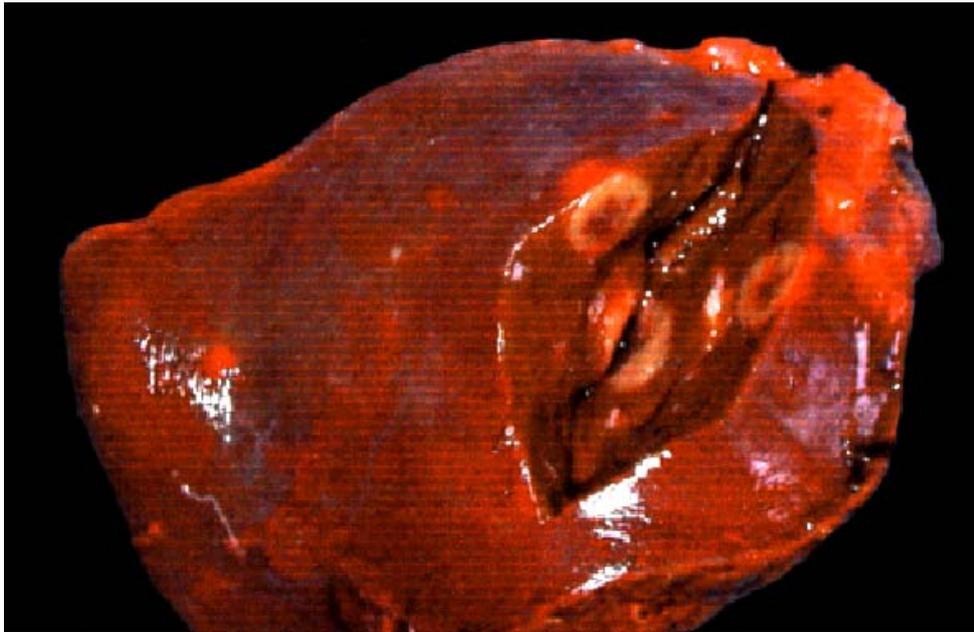
Im eigenen Patientengut lag der Altersdurchschnitt bei 54 Jahren.

Das weibliche Geschlecht war zu 55 % (n = 33) und das männliche zu 45 % (n = 27) vertreten.

4.4 Morphologie

4.4.1 Makroskopie

Makroskopisch sind die neuroendokrinen Tumoren meist gut begrenzt und einige Millimeter bis Zentimeter groß. Die Schnittfläche kann grau-gelblich erscheinen [Remmele 1996].

OP-Präparat: neuroendokrine Filiae in der Leber bei Primarius im Dünndarm**4.4.2 Mikroskopie und Immunhistochemie**

Histologisch erscheinen die neuroendokrinen Tumoren plexiform, zylindromatös oder rosettenartig. Histochemisch lassen sie sich durch Versilberungstechniken (argyrophil, argentaphil) darstellen. Immunhistologisch können Hormone/neuroendokrine Zellmarker nachgewiesen werden. Sie werden sezerniert, sind aber selten apparent. Die gebräuchlichsten sind:

- Chromogranin A, B,
- Neuronenspezifische Enolase und
- Synaptophysin.

In dieser Arbeit erfolgte bei allen Patienten eine histologische Diagnosesicherung mit immunhistochemischer Untersuchung.

Dabei wurde am meisten Synaptophysin expremiert (23 %), gefolgt von Chromogranin (22 %), Serotonin (15 %) und Neuronenspezifischer Enolase (13 %).

4.4.3 Lokalisation

Neuroendokrine Tumoren können überall auftreten, bevorzugt sind sie jedoch im Bronchial-, Gastro- und Urogenitaltrakt anzutreffen.

Die häufigsten Lokalisationen der neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes sind der Appendix vermiformis > Rektum > Ileum [Plöckinger et al. 2004, Remmele 1996].

4.5 Pathogenese

Die genaue Ätiologie ist unbekannt.

Verschiedene Onkogene, Protoonkogene, Supressorgene und eine vermehrte Expression von Wachstumsfaktoren scheinen bei der Tumorentstehung beteiligt.

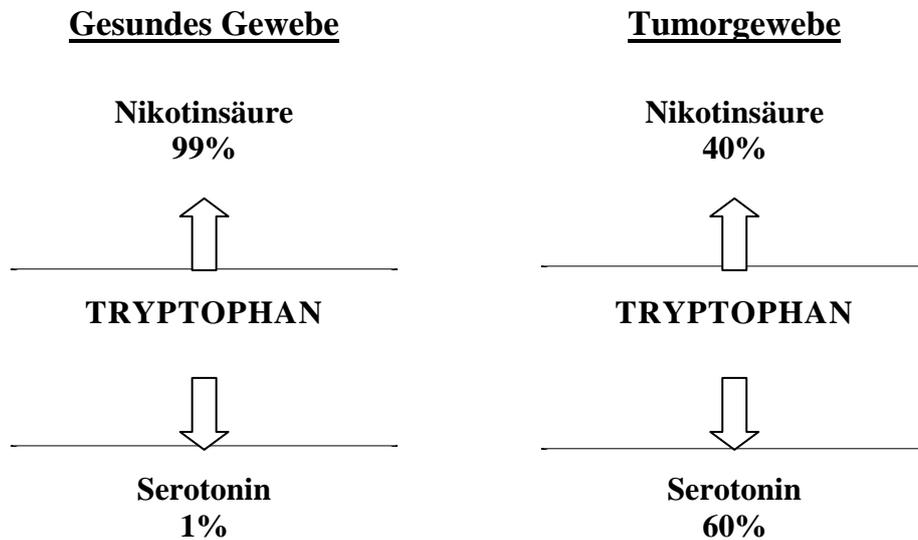
Neuroendokrine Tumoren können durch Gendefekte sporadisch oder im Rahmen von autosomal dominant auftretenden Syndromen wie den multiplen endokrinen Neoplasien gehäuft entstehen [Kaltsas et al. 2004, Wang 1999, Terris et al. 1998].

Neuroendokrine Tumoren sind Neoplasien der enterochromaffinen oder Kulchitsky Zellen, die ubiquitär, aber hauptsächlich im Bronchial-, Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt vorkommen. Sie leiten sich vom embryonalen neuronalen Ektoderm ab [Thomas 2005, Ganim et al.2000].

Einer der Hauptaufgaben dieser Zellen ist die

- Synthese,
- Speicherung und Sekretion von Serotonin aus Tryptophan.

Normalerweise werden rund 99 % des Tryptophans zur Synthese von Nikotinsäure benutzt und nur 1 % zu Serotonin metabolisiert. Im Tumorgewebe wandelt sich das Verhältnis zu Gunsten des Serotonins. Der Abbau von Serotonin erfolgt durch das Enzym Monoaminoxidase zu 5-Hydroxyindolessigsäure und wird renal ausgeschieden.

Abb. 11: Metabolisierung von Tryptophan im Gesunden und Tumorgewebe

Kommt es im Tumorgewebe zur verstärkten Serotoninproduktion (5-Hydroxytryptamin = 5-HT), können folgende Symptome auftreten:

- Flush,
- Diarrhoe,
- Dyspnoe und
- Koliken.

Dieser Komplex wird auch als Karzinoid-Syndrom bezeichnet.

In Abhängigkeit von der Tumorlokalisation treten früher oder später Beschwerden auf.

Bei gastrointestinaler Lage wird das Serotonin (5-HT) über die Pfortader in die Leber drainiert und dort inaktiviert. Erst wenn Lebermetastasen vorliegen und die Leber somit nur unzureichend metabolisiert, werden die Patienten auffällig. Liegt der Tumor außerhalb des Einzugsgebietes der Pfortader, treten die Symptome zeitiger auf

[Thomas 2005, Kulke et al.1999, Caplin et al.1998, Vinik et al.1989].

4.6 Klinik neuroendokriner Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems

Klinisch zeigen die neuroendokrinen Tumoren ein geringeres Wachstumsverhalten als Karzinome.

Bei den *funktionell aktiven* Tumoren wird die Symptomatik hauptsächlich durch das sezernierende Hormon bestimmt.

Die *funktionell inaktiven* Tumoren werden meist erst spät, nämlich durch infiltratives Wachstum oder vorhandene Fernmetastasen mit

- abdominellen Schmerzen,
- Ikterus,
- Gewichtsverlust und Leistungsminderung auffällig.

Am häufigsten sind sie jedoch Zufallsbefunde, die sich intraoperativ bei Verdacht auf „Appendizitis“ oder „Ileus“ darstellen [Gross et al. 2001, Rindi et al. 1999, Caspary et al.1997, Gilligan et al.1995].

Tab. 15: Klinik funktioneller neuroendokriner Tumoren

funktionelle Tumoren	Sekretionsprodukt	Lokalisation	Klinik
klassisches „Karzinoid“	Serotonin, Histamin, Kinine	Vorderdarm, Mitteldarm, Hinterdarm	Flush, Ödeme, Diarrhoe, Dyspnoe, Endokardfibrose
Gastrinom	Gastrin	Pankreas, Duodenum, Magen	Zollinger-Ellison- Syndrom: rec. Ulzera, Diarrhoe
Insulinom	Insulin, C-Peptid	Pankreas	Hypoglykämien
Glukagonom	Glukagon	Pankreas	Diabetes mellitus, Dermatitis
VIPom	VIP=Vasoaktives intestinales Polypeptid	Pankreas	Verner-Morrison- Syndrom = WDH-Syndrom: Diarrhoe, Achlorhydrie, Hypokaliämie
Somatostatinom	Somatostatin	Pankreas, Dünndarm	Dyspepsie, Steatorrhoe, Cholelithiasis, Diabetes

Quelle: Plöckinger et al. 2004, Gross et al. 2001, Gabril et al. 2001, Nawroth et al. 2000, Adler et al. 2000, Norton et al. 1999, Kulke et al. 1999, Modlin et al. 1997, Park et al. 1996, Wermers et al. 1996, Frankton et al. 1996, Grant CS 1996, FJ et al. 1991, Friesen et al. 1987

In dieser Arbeit klagten die Patienten am häufigsten über

- Flush (17 %),
- Diarrhoe (17 %),
- Dyspnoe (13 %) und Oberbauchschmerzen (13 %).

4.7 Diagnostik neuroendokriner Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems

Die präzise Diagnose nimmt eine wichtige Stellung ein, denn die

- Tumorlokalisierung,
- Tumorgroße,
- Metastasierung und
- Differenzierungsgrad sind entscheidend für die Prognose und Therapie des Patienten.

Die Diagnostik neuroendokriner Tumoren stützt sich auf drei Säulen:

- laborchemische Untersuchung,
- Bildgebung und
- Histologie.

4.7.1 Labormedizinische Diagnostik

Der klinische Verdacht auf einen neuroendokrinen Tumor muss zunächst laborchemisch gesichert werden [Höring et al.1991].

Bei den funktionell aktiven Tumoren ist die klinische Symptomatik wegweisend für die Bestimmung der entsprechend erhöhten Hormonspiegel im Serum und der Metabolite im Urin.

Darüber hinaus gibt es allgemeine Marker wie

- Chromogranin A (CgA),
- Chromogranin B (CgB) und
- Neuronenspezifische Enolase (NSE), die bei einem Verdacht auf einen neuroendokrinen Tumor festgestellt werden sollten. Gemeinsam weisen sie höhere Sensitivitäten auf als einzeln bestimmt [Kaltsas et al.2004, Nobels et al.1997].

Tab. 16: laborchemische Untersuchungen

	funktioneller NET	nicht funktioneller NET
spezifische Tumormarker im Serum	Hormone: Gastrin, Insulin, VIP, Glukagon, Serotonin, POMC, PP, Motilin	α - und β -HCG
Metabolite im Urin	5 HIAA	
unspezifische Tumormarker Sensitivitäten in %	CgA, 10 - 100 % CgB, NSE 30 - 50 % CEA	

Quelle: Gross et al. 2001, Lamberts et al.2001, Tomassetti et al.2001, Nobels et al.1997, Olsen et al.1995, Öberg et al. 1994, Krenning et al. 1993, Norheim et al.1986

4.7.2 Histologie

Goldstandard in der Diagnostik neuroendokriner Tumoren ist die Histologie.

Das Gewebe zur histologischen Aufarbeitung wird entweder mittels Punktion oder intraoperativ gewonnen.

4.7.3 Sequentielle Blutentnahme

Die sequentielle Blutabnahme ist ein funktioneller Test, mit dem erhöhte Hormonspiegel gemessen werden. Durch Einbringen eines Katheters in das Portalvenensystem können fraktionierte Blutabnahmen aus den einzelnen Venen erfolgen. In der entsprechenden Vene, die den Tumor drainiert, lässt sich eine erhöhte Hormonkonzentration nachweisen.

Durch die Kombination dieses Tests mit einer arteriellen Stimulation kann eine gesteigerte Hormonsekretion induziert werden, was man sich zum Beispiel in der Diagnostik eines Insulinoms zunutze macht. Hier induzieren selektive Kalziuminjektionen eine gesteigerte Insulinsekretion.

Eine Sensitivität von rund 76 % wird in der Literatur angegeben [Vick et al. 2003, Botella et al. 2002, Schürmann et al. 2000, Cannon et al. 1999, Dähnert 1999, Teichmann et al. 1997, Appleton et al. 1989].

4.7.4 Bildgebung

Zur Detektion des Primärtumors, der Metastasen sowie befallener Lymphknoten sind bildgebende Verfahren erforderlich:

- Oberbauchsonographie,
- Endosonographie,
- Computer-oder Magnetresonanztomographie,
- Octreotideszintigraphie,
- Positronenemissionstomographie,
- Angiographie,
- Echokardiographie [Teichmann et al. 1997 Höring et al. 1991].

4.7.4.1 Angiographie

Durch die selektive digitale Subtraktionsangiographie lassen sich neuroendokrine Pankreastumoren und Lebermetastasen darstellen. So wurde gezeigt, dass sie in der arteriellen Phase eine umschriebene Kontrastmittelaufnahme aufweisen. Sie sind stark durchblutet und lassen sich so von den hypovaskularisierten Karzinomen abgrenzen. Die Sensitivität für dieses invasive Verfahren liegt zwischen 50 % und 70 % [Vick et al. 2003, Angeli et al. 1997, Kaneko et al. 1997, Mössner 1997, Brambs et al. 1993].

4.7.4.2 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie beurteilt die Intensität und das Kontrastverhaltens des Tumorgewebes [Dähnert 1999, Riker et al. 1998]. Sie stellt eine bildgebende Untersuchung mit hoher Sensitivität für die Darstellung von Knochen- und Lebermetastasen dar und wird empfohlen für die Beurteilung des Therapieansprechens [McStay et al. 2002].

Im nativen MRT zeichnen sich neuroendokrine Tumoren durch folgende Eigenschaften aus:

- T1-Wichtung: iso- bis gering hypointens,
- T2-Wichtung: iso- bis gering hyperintens,
- der Primärtumor stellt sich als noduläre, gut differenzierte weiche Tumormasse oder als uniforme Darmwandverdickung dar.

Unter Signalverstärker (Gadolinium-DOTA) lässt sich arterielles homogenes Enhancement nachweisen und die Lebermetastasen zeigen ein hypervaskuläres Signalmuster [Vick et al. 2002, Bader et al. 2001].

Sensitivitäten zwischen 75 % und 100 % finden sich in der internationalen Literatur [Owen et al. 2002, Ichikawa et al. 2000, Thoeni et al. 2000, Semelka et al. 1993].

Die Spezifitäten entsprechen in etwa denen der Computertomographie. Jedoch ist die Magnetresonanztomographie ein kostenintensiveres Verfahren [Sugiyama et al. 1998, Adamek et al. 1997, Hinze et al. 1997, Hopt et al. 1997, Soto et al. 1996].

4.7.4.3 Computertomographie

Die Computertomographie nutzt in der Diagnostik neuroendokriner Tumoren Merkmale wie Densität, Begrenzung, Konfiguration und Kontrastverhalten des Tumors.

Wasser wird als Kontrast- und Distensionsmedium verwendet.

Die meisten neuroendokrinen Neoplasien stellen sich im CT als isodense Tumoren dar.

In der arteriellen Phase weisen sie ein starkes homogenes Enhancement auf und stellen sich kontrastreich zum umliegenden Gewebe dar.

In der venösen Phase bleiben die Läsionen hyperdens, sind aber vom umgebenden Gewebe schwerer abgrenzbar.

Neuroendokrine Tumoren mit zystischen Anteilen zeigen meist ein spätes Enhancement und große hormoninaktive Tumoren können zentrale Nekrosen enthalten, die sich dann inhomogen mit zentraler Hypodensität darstellen.

Im Gegensatz zur Sonographie wirkt Luft bei der computertomographischen Beurteilung nicht störend. Nachteilig ist die Strahlenbelastung.

Sensitivitäten werden mit 64 % - 92 % angegeben [Vick et al. 2002, Botella et al. 2002, Shets et al. 2002, Valdes et al. 2001, Thoeni et al. 2000, Stafford et al. 1998, Dähnert 1999, Legmann et al. 1998, Van Hoe et al. 1995].

4.7.4.4 Positronenemissionstomographie

Mehr und mehr kommt die PET in der Diagnostik neuroendokriner Tumoren zum Einsatz.

Neuroendokrine Neoplasien weisen im Gegensatz zum umliegenden Gewebe eine erhöhte Stoffwechselaktivität auf, die durch eine erhöhte Aufnahme von FDG (Fluor-Desoxy-Glucose) nachgewiesen werden kann. Die Positronenemissionstomographie ist jedoch nicht tumorspezifisch, so dass es auch falsch positive Befunde gibt [Ihmdal et al. 1999, Keogan et al. 1998, Rajput et al. 1998, Zimny et al. 1997, Higashi et al. 1995, Bares et al. 1993].

Die Sensitivitäten und Spezifitäten liegen bei 84 % bis 86 % [Sundin et al. 2004, Gambhir et al. 2001].

In der Primärdiagnostik neuroendokriner Pankreastumoren nimmt die PET einen untergeordneten Stellenwert ein [Vick et al. 2003]. Aus Kostengründen wird dieses Verfahren nicht routinemäßig eingesetzt [Riker et al. 1998].

4.7.4.5 Octreotideszintigraphie

Neuroendokrine Tumoren weisen zu 40 % - 80 % Somatostatinrezeptoren auf, die radioaktiv markierte Somatostatinanaloga (Indium markiertes Octreo- oder Pentatreotid) binden und mittels Gamma- oder SPECT-Kamera dargestellt werden können [Gross et al. 2001, Teichmann et al. 1997, Reubi et al. 1991].

Die Octreotideszintigraphie nimmt einen vorrangigen Stellenwert in der Diagnostik des Primarius und der Metastasen neuroendokriner Tumoren ein. Sie ist jedoch nicht spezifisch für diese Tumorentität, denn auch Meningiome, Astrozytome, das nicht kleinzellige Bronchialkarzinom und Mammakarzinom können Somatostatinrezeptoren besitzen [Gross et al. 2001, van Eijck et al. 1999, Öhberg et al. 1999, Charles et al. 1998, Teichmüller et al. 1997].

Die Sensitivität für dieses Verfahren variiert, da die verschiedenen neuroendokrinen Tumoren einen unterschiedlichen Prozentsatz an Somatostatinrezeptoren aufweisen [Teichmann et al. 1997]. Besonders bei der Erkennung von Insulinomen kommen falsch negative Befunde vor, da Insulinome nur in 50 % - 60 % Somatostatinrezeptoren besitzen und deshalb zum Teil nicht mit der Somatostatinrezeptorzintigraphie erkannt werden [Scherübl et al. 1993, Krenning et al. 1993].

Eine weitere Untersuchungsmodalität steht mit der I-123-Meta-Iod-Benzylguanidin-(MIBG)Szintigraphie zur Verfügung.

Nachteilige Faktoren der genannten nuklearmedizinischen Verfahren sind der Zeit- und Kostenaufwand sowie die Strahlenbelastung [van Eijck et al. 1999, Öhberg et al. 1999, Charles et al. 1998, Janson et al. 1994].

4.7.4.6 Endosonographie

Die Endosonographie liefert Informationen über die Lokalisation und Wandinfiltration. Hohe Sensitivitäten können in der Darstellung neuroendokriner Tumoren durch die Hand eines erfahrenen Untersuchers erreicht werden. Es werden Werte über 90 % angegeben. Präoperativ gehört sie zu einer der aussagekräftigsten Untersuchungsmethoden. Durch den intraoperativen Einsatz gekoppelt mit der Palpation können fast alle Tumoren identifiziert werden [Vick et al. 2003, Gross et al. 2003, Teichmann et al. 1997, Pitre et al. 1996, Ueno et al. 1996].

4.7.4.7 Ultraschall

Die abdominelle Sonographie kommt initial als bildgebendes Diagnostikum zum Einsatz, vor allem als Wegweiser zur Abklärung unklarer abdomineller Beschwerden.

Sie zeigt hohe Sensitivitäten auf, wenn sie von einem erfahrenen Untersucher durchgeführt wird, allgemein werden Werte zwischen 30 % bis 80 % angegeben. Je größer der Tumor, desto bessere Sensitivitäten liegen vor [Bottger et al. 1990]. Einschränkungen in der Aussagekraft können durch Darmgase gefüllte Schlingen oder manchmal Adipositas entstehen [Vick et al. 2003, Ingegar Ihse et al. 1995].

Die Power-Doppler-Sonographie wird heute öfter zur Tumordifferenzierung herangezogen.

Der Nachweis von Blutflüssen kleiner tief liegender Gefäße mit niedrigen Volumina bereitet Probleme. Durch die Nutzung von Echosignalverstärkern, 2nd Harmonic Imaging bzw. des Pulsinversionsverfahren können sonst nicht auswertbare Signale tief liegender Gefäße, geringvolumige Blutflüsse und Strukturen in Gebieten ungünstiger Transmissionsbedingungen für den Ultraschall dargestellt werden [Wermke und Gaßmann 1998].

Physikalische Grundlagen der Sonographie:

a) B-Bild/Grauwertsonographie

In der medizinischen Diagnostik wurden 1942 erstmals Ultraschallwellen durch DUSSIK angewandt. Die Sonographie beruht auf der

- Reflexion,
- Absorption und
- Streuung von Ultraschallwellen an Grenzflächen des inneren Gewebes.

Es wird das so genannte *Puls-Echo-Prinzip* zur Entstehung von diagnostisch verwertbaren Bildern genutzt.

Im **A-Scan** werden die *Amplituden* der Signalintensität von den reflektierenden Echos auf einer Zeitachse dargestellt. Bei einer konstanten Schallgeschwindigkeit wird die Zeit- in eine Tiefenachse umgerechnet.

Im **B-Scan** wird dann jeder Amplitude eine bestimmte Helligkeitsstufe (*Brightness*) zugeordnet. Somit entstehen aus den Signalamplituden viele helle und dunkle Punkte, die dann ein Schnittbild ergeben (**Compound-Scan**).

b) Dopplersonographie

Christian Doppler beschrieb 1842 den nach ihm benannten Dopplereffekt. Danach werden von einem Schallkopf ausgesendete Impulse durch die Erythrozyten reflektiert. Das rückläufige Echo erfährt eine Frequenzverschiebung. Diese Frequenzverschiebung : Dopplerfrequenz (kHz-Bereich) ist ein direktes Maß für die *Flussgeschwindigkeit* des Blutes.

Eine Bewegung in Richtung des empfangenden Schallkopfes führt zu einer Frequenzerhöhung, umgekehrt erniedrigt sich die Frequenz. Diese Frequenzverschiebungen können in Töne umgewandelt werden. Die farbliche Darstellung in Zuordnung zum B-Bild ergibt dann die Duplexsonographie.

Die Dopplersonographie zeichnet sich durch ihre große räumliche Auflösung aus [Wermke et al. 1998]. Die Lokalisation von Gefäßen sowie die Messung von Geschwindigkeiten des Blutflusses sind möglich. Durch die Farbkodierung des Blutflusses kann der Untersucher ein Gefäß auffinden und das Flussvolumen bestimmen [Delorme 1998].

Es gibt zwei unterschiedliche Dopplerverfahren:

- den **continuous-wave (cw)-Doppler**, bei dem die Schallwellen kontinuierlich ausgesendet werden und
- den **pulsed waved (pw)-Doppler**. Hier werden die Schallwellen pulsatil abgegeben.

Vorteil bei der cw-Arbeitsweise liegt in der Messung hoher Flussgeschwindigkeiten. Eine Tiefenselektion ist jedoch nicht möglich. Durch die pw-Sonographie können größere Blutgefäße in Raumforderungen aufgefunden werden.

Mit der Anwendung des Dopplerverfahrens in der Ultraschalluntersuchung kann

- die Durchblutung/Vaskularisation eines Tumors
- und eine Charakterisierung des Gefäßtyps,
- als auch eine Quantifizierung der Blutflussparameter vorgenommen werden.

Aussagen über Pulsatilität und Widerstand in einem Blutgefäß lassen sich durch die Auswertung der Änderungen der Flussgeschwindigkeit anhand eines Geschwindigkeitsprofils gewinnen.

c) **Farb- und Power-Doppler-Sonographie**

Zur Darstellung werden entweder die

- Richtung der Reflektoren im Blutgefäß (**Farbdoppler**) oder
- die Intensität des Flusses (**Powerdoppler**) in Projektion auf das B-Bild gebracht.

Diese beiden alternativen Darstellungsmöglichkeiten ergänzen einander.

d) Ultraschallkontrastmittel und signalverstärkte Sonographie

Erste Untersuchungen bzw. Beobachtungen eines Kontrasteffektes im Ultraschall stammen von Gramiak und Shah 1968. So wurde eine Echowolke innerhalb des Herzens nach Kochsalzinjektion bemerkt. Solche Echosignale entstehen durch Luftbläschen, die durch schnelle Injektion mit verabreicht werden.

Seitdem wurde versucht, Lösungen mit Luft- oder Gasbläschen zu entwickeln, die Strömungsphänomene im Ultraschall sichtbar machen. Lange standen nur so genannte Kochsalzlösungen zur Verfügung, die jedoch wegen mangelnder Stabilität nicht lungengängig waren und somit nur in der Herz- bzw. Shuntdiagnostik angewandt wurden.

Durch Entwicklung pulmonal stabiler Kontrastmittel erweiterte sich das diagnostische Spektrum. Die Wirkung der Kontrastmittel beruht auf der Reflektion von Ultraschallwellen. Die Amplitude des Echos wird verstärkt. Es kommt somit zu einer Anhebung der Doppler-Signale um 10 dB - 25 dB. Dadurch können Gebiete mit schwachen Flussignalen aufgrund tief liegender Gefäße, schlechter Transmissionsbedingungen als auch geringen Volumina besser untersucht werden, bzw. sind sie besser im Ultraschall darstellbar.

Ultraschallkontrastmittel und deren Wirkungsprinzip

Das Wirkungsprinzip der Ultraschallkontrastmittel sind winzige Mikrobläschen (1 - 10 µm), die viele kleine Grenzflächen mit hoher Echogenität schaffen. Es gibt verschieden verfügbare blood-pool-Kontrastmittel, die aus unterschiedlichem Hüll- und Füllmaterial bestehen und intravenös appliziert werden.

Tab. 17: Ultraschallkontrastmittel

Name	Hüllmaterial	Füllmaterial (Gas)
Levovist/Echovist [®]	Galaktose	Luft
Albunex [®]	Albumin	Luft
Optison [®]	Albumin	Perfluoropropan
Sonovue [®]	Phospholipide	Schwefelhexafluorid

Die genannten Kontrastmittel sind lungengängig und kontrastieren das gesamte Blutgefäßsystem nach intravenöser Applikation.

Die Anflutung ist abhängig von der Größe, dem Gewicht, des Herzminutenvolumens und dem Metabolismus sowie Hydratationszustand des Patienten.

Levovist[®] und Sonovue[®] weisen eine spezifische Gewebsaffinität zum retikulo-endothelialen System auf. Sie reichern sich dann am Ende der vaskulären Phase in der Leber und Milz an. Dies macht man sich wiederum diagnostisch zu Nutze.

Levovist[®]

Levovist[®] besteht aus D-Galaktose-Mikropartikeln (99,9 %) und Palmitinsäure (0,1 %) zusammen. Bei der Rekonstitution mit Wasser entstehen Luftbläschen mit einem mittleren Durchmesser von 2 µm - 3 µm. Galaktose dient als Trägersubstanz. Die Palmitinsäure umhüllt die Bläschen als dünnen Film.

Es wird in einer Konzentration von 300 mg/ml und einer Menge von 2,5 g oder 4 g als Bolus intravenös verabreicht. Somit befinden sich die Mikroblasen im Blut des Patienten. Sie sind lungengängig wegen ihrer geringen Größe, ihrer Stabilität und guten Elastizität.

Die Stabilität muss nicht nur wegen der Scherkräfte in den Lungenkapillaren, sondern auch wegen der Druckschwankungen im Ultraschallfeld gewährleistet sein. Es kann sonst zur Zerstörung der Mikroblasen unter der auftreffenden Schallenergie kommen.

Im Untersuchungsgebiet werden anschließend die Anzahl der akustischen Grenzflächen innerhalb der Blutgefäß und damit die Reflektion um 20 dB - 30 dB erhöht. Damit gelingt es, langsame Strömungen bzw. kleinere Gefäße darzustellen.

Mit dem Auftreten der Mikroblasen im Untersuchungsgebiet zeigt sich sofort der erwartete Verstärkungseffekt. Im B-Bild erkennt man den Bolus durch szintillierende Echos innerhalb der Gefäßlumina. Im Farb- oder Power-Doppler werden die Farbwerte intensiver, wodurch nativ nicht nachweisbare Gefäße sich nun anfärben.

Sonovue®

Bei dem Kontrastverstärker Sonovue® (Altana Pharma) handelt es sich um ein „blood pool“-Kontrastmittel, das aus Mikrobläschen (2,5 µm Durchmesser) besteht, die mit einer Phospholipidhülle eingeschlossenes gasförmiges Schwefelhexafluorid enthalten.

Bei der Anwendung dieses Kontrastmittels im Pulsinversionsverfahren, kommt es zu einer geringeren Zerstörung der Mikrobläschen und damit ist eine kontinuierliche Beobachtung des Kontrastverlaufs über einen Zeitraum von mehreren Minuten möglich.

Amplituden- und phasenkodierte Pulsfolgen optimieren die Darstellung des Mikrobläschenstroms mit hoher Intensität bei guter Auflösung.

e) Harmonic Imaging

Normalerweise senden und empfangen die Ultraschallsysteme bei einer Frequenz.

Bei der so genannten „harmonischen Bildgebung“ werden Signale in der Grundfrequenz gesendet und die aus den Mikrobläschen stammenden Echos in der doppelten Ausgangsfrequenz empfangen. Die Messung dieses Anteils in Verbindung mit dem fundamentalen B-Bild (Betrachten der 1. Harmonischen Welle) wird als 2nd Harmonic Imaging bezeichnet.

Die harmonischen Anteile (in erster Linie die stärkeren zweiten Schwingungen) werden durch einen Bandpassfilter von den fundamentalen Anteilen separiert. Damit die Trennung möglichst wirkungsvoll ist, muss die Bandbreite des Sendepulses schmal gewählt werden.

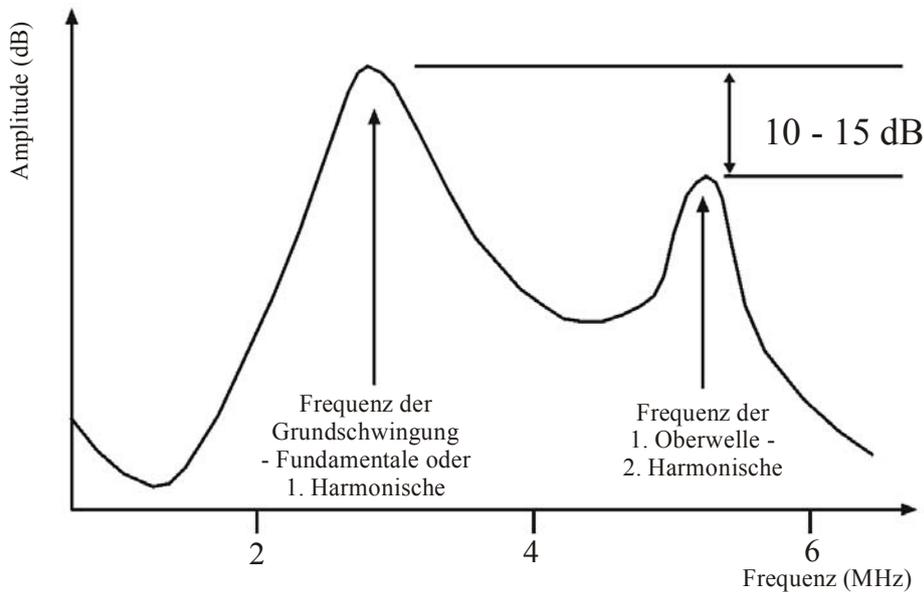
Vorteilhaft bei Nutzung dieses Verfahrens sind:

- die Minimierung des Gewebesignalanteils und
- Reduktion des Rauschens.

Nachteilig sind:

- schmale Schallköpfe mit schlechter Detailauflösung und
- die hohe Schallenergie, die zur Zerstörung der Mikrobläschen führt.

Abb. 12: Spektrum der Rückstreuung von Levovist[®] nach Anregung durch einen Ultraschallimpuls



Quelle: Wermke und Gaßmann 1998

f) Pulsinversion

Es existieren zwei Methoden zur Trennung fundamentaler von harmonischen Echos.

Bei der *Pulsinversionstechnik* werden zwei um 180° versetzte Impulse ausgesandt, die dann im Gewebe die üblichen fundamentalen Echos erzeugen. Gleichzeitig treten harmonische Schwingungen auf. Die fundamentalen Signale löschen sich bei Addition der phasenversetzten Schwingungen aus. Nicht lineare Signale werden nicht ausgelöscht und somit dargestellt. Es bleiben zum Bildaufbau nur die harmonischen Gewebsechos übrig.

Wide Band Harmonic Imaging in Verbindung mit einer Phaseninversionstechnik nutzt das volle Frequenzspektrum, um alle Signale zu erhalten. Fundamentale Signale sind im Vergleich zu den harmonischen deutlich reduziert, die Überlappung ist geringer und breitere Bandpassfilter können eingesetzt werden. Auch kann der Bandpassfilter wie beim konventionellen B-Bild dynamisch optimiert werden, um in der Tiefe eine bessere Bildqualität zu erreichen.

Vorteile gegenüber dem Harmonic Imaging sind:

- die geringere Tiefenabhängigkeit zu ortender Blutgefäße und
 - geringere Sendeleistung, damit weniger Zerstörung der Mikrobläschen.
- Das wiederum ermöglicht eine längere Untersuchung und Beobachtung.

Nachteil der Pulsinversionstechnik ist das In-Den-Hintergrund-Treten der Gewebsechos im Sonogramm. Dies erschwert die Fokussierung während der signalverstärkten Untersuchungsphase. Die klinische Anwendung beider Verfahren erfordert exakt aufeinander abgestimmte Parametereinstellungen am Sonographiegerät, gute physikalisch-technische Kenntnisse und langjährige Untersuchungserfahrung.

g) Kombiniertes Einsatz von Echosignalverstärker, Power-Doppler und 2nd Harmonic Imaging oder Pulsinversionssonographie in der Diagnostik neuroendokriner Tumoren

Echosignalverstärker können im 2nd Harmonic Imaging und Pulsinversionverfahren angewendet werden. In der vorliegenden Arbeit wurde im

- 2nd Harmonic Imaging Levovist[®] und
- in der Pulsinversionssonographie Sonovue[®] verabreicht.

Im 2nd *Harmonic Imaging* wird die Empfindlichkeit bei langsamen Blutflüssen erhöht. Es kommt zur Darstellung von angiographieähnlichen Blutgefäßbäumen sowie dem Perfusionsnachweis in parenchymatösem Gewebe.

Bei genügend hohen Schalldruckamplituden sind die harmonischen Anteile der Streuechos von Mikroblasen des Signalverstärkers sehr viel größer als die harmonischen Gewebsechos. Aufgrund der hohen mechanischen Indices ($MI > 0,7$) muss eine rasche Blasenelimination in Kauf genommen werden. Um diesen Nachteil zu minimieren, wird im getriggerten Modus untersucht, der jedoch subjektiven Einflüssen unterworfen ist.

Weiterhin ist die Detektion von Gefäßsignalen aus Raumforderungen tiefer gelegener Regionen begrenzt (z.B. in den Lebersegmenten VII oder VIII) und in vielen Fällen nicht möglich.

Durch die Kombination von 2nd Harmonic Imaging und die Power-Doppler-Sonographie ist es jedoch WERMKE und GAßMANN bereits 1996 möglich gewesen, unter getriggelter Scantech-

nik die oben geschilderten Schwierigkeiten zu beheben und hämodynamische Charakteristika bei der Kontrastierung verschiedener Raumforderungen zu erkennen.

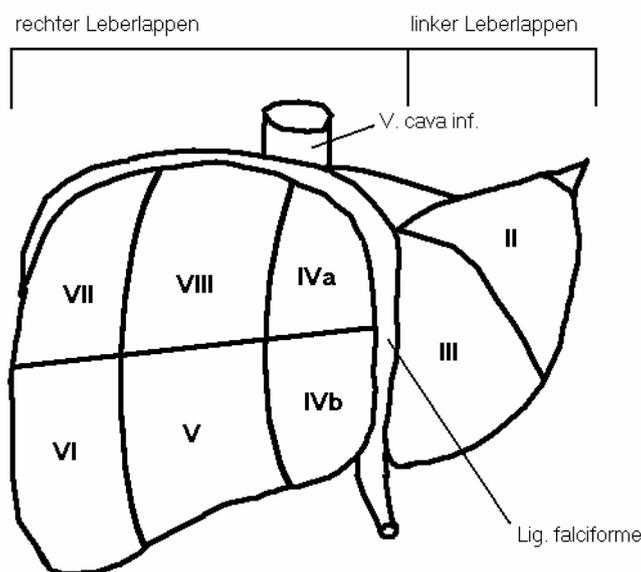
Mit der Signalverstärkung gelingt die Darstellung von Gefäßen selbst bei minimalem Fluss. Probleme des Kontrastmitteleinsatzes resultieren hauptsächlich aus der Kurzlebigkeit der Mikroblasen und des starken Signalabfalls ab 10 cm Eindringtiefe [Albrecht et al. 2001, Wermke und Gaßmann 1998].

4.8 Leber

Im B-Bild können Tumorgefäße in der Leber mit etwa einem Millimeter Lumenweite erkannt werden. Die Empfindlichkeitsgrenze des gepulsten Dopplers in der Detektion geringer Strömungsgeschwindigkeiten ist von der notwendigen Eindringtiefe und damit der Pulsrepetitionsfrequenz abhängig. Für Lebergefäße liegt sie bei 1 - 2 cm/s.

Anatomie

Abb. 13: Segmenteinteilung der Leber



Die Leber ist das am häufigsten betroffene parenchymatöse Organ, in welches bösartige Tumoren metastasieren. Im europäischen Raum gehören die Filiae von Karzinomen zu den häufigsten malignen Leberräumforderungen. Vor allem Metastasen des Gastrointestinaltraktes, Karzinome der Lunge und Mamma besiedeln die Leber.

In der internationalen Literatur finden sich keine Angaben, ob Metastasen bevorzugt in einem

bestimmten Lebersegment oder -lappen auftreten. Sie können sich lokulär oder diffus ansiedeln. Die Größe variiert von wenigen Millimetern bis zu einigen Zentimetern.

Die Sonographie wird in der Diagnostik von Leberraumforderungen am häufigsten angewendet, denn sie ist leicht verfügbar und nicht strahlenbelastend für den Patienten [Albrecht et al.2001].

4.8.1 Neuroendokrine Leberfiliae

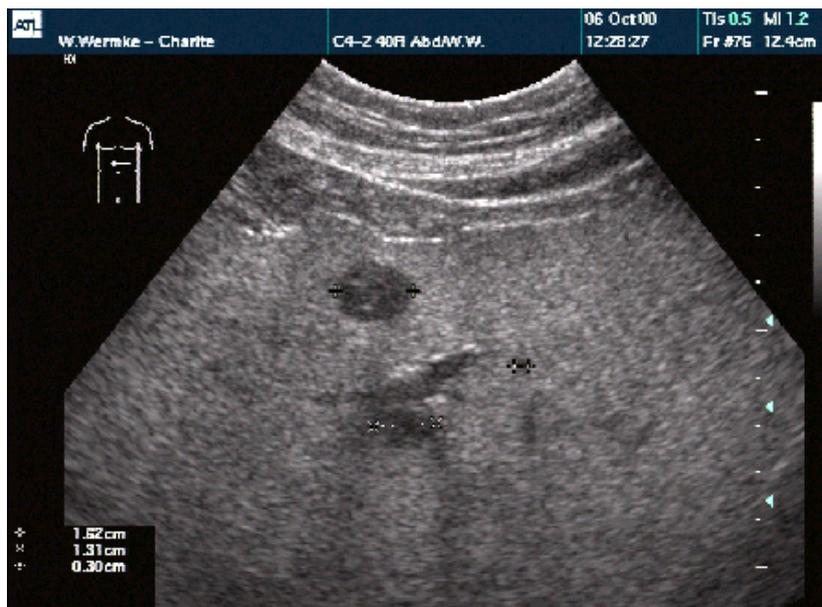
4.8.1.1 B-Bild- und Dopplersonographie

Metastasen neuroendokriner Tumoren besiedeln die Leber multilokulär. Sie können echoarm sein, wenn sie jedoch Vernarbungen oder Verkalkungen aufweisen, sind sie echoreich.

Filiae neuroendokriner Tumoren

- zeigen oft ein homogenes Verhalten,
- sind glatt konturiert,
- ein echoarmer Randsaum („Halo“) kann fehlen,
- können degenerative Veränderungen wie Nekrosen, Verkalkungen oder Fibrose aufweisen und
- sind sehr gefäßreich [Wermke 2006].

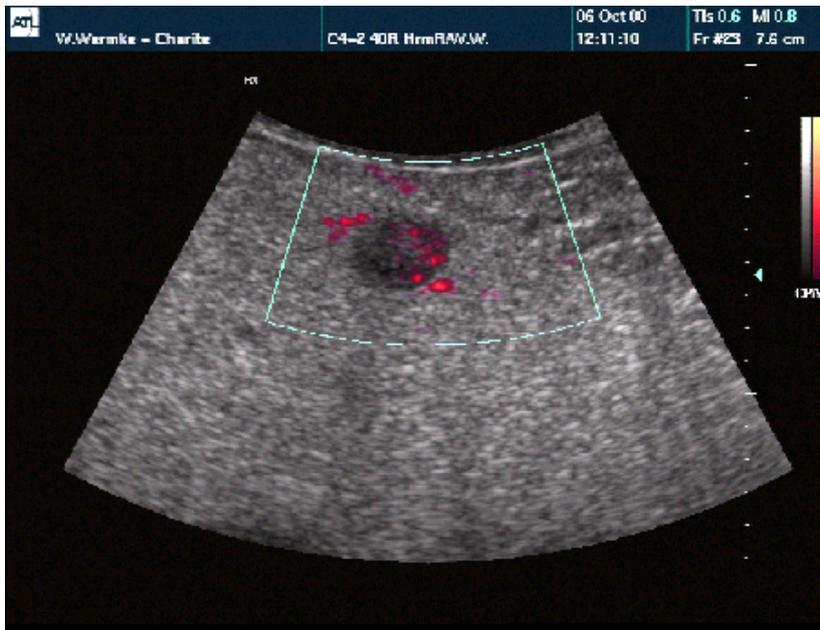
Abb. 14: B-Bild neuroendokriner Leberfiliae



4.8.1.2 Echosignalverstärkte Sonographie

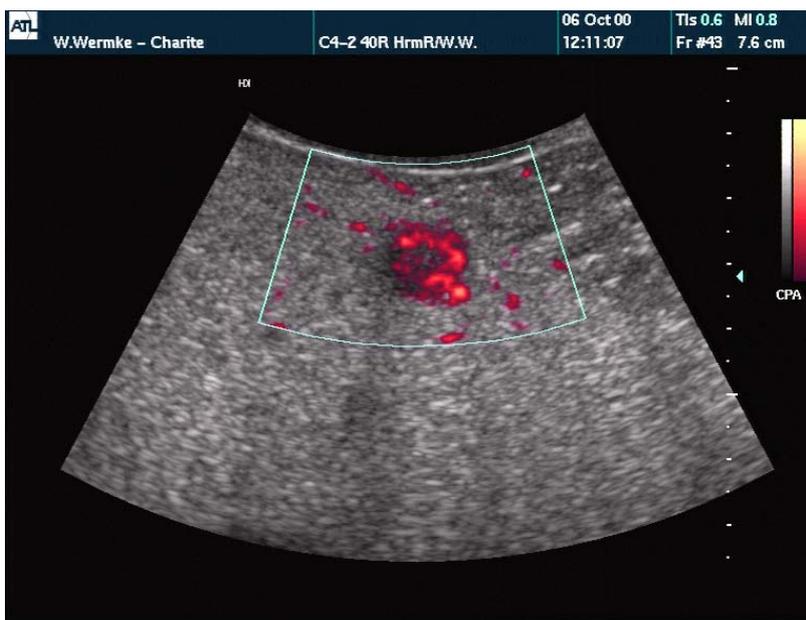
Unter Echosignalverstärkerinjektion erfahren die neuroendokrinen Lebermetastasen in der früharteriellen Phase (10 - 15 s p.i.) am Tumorrand eine Signalverstärkung.

Abb. 15: neuroendokrine Lebermetastase unter Echosignalverstärker, früharterielle Phase



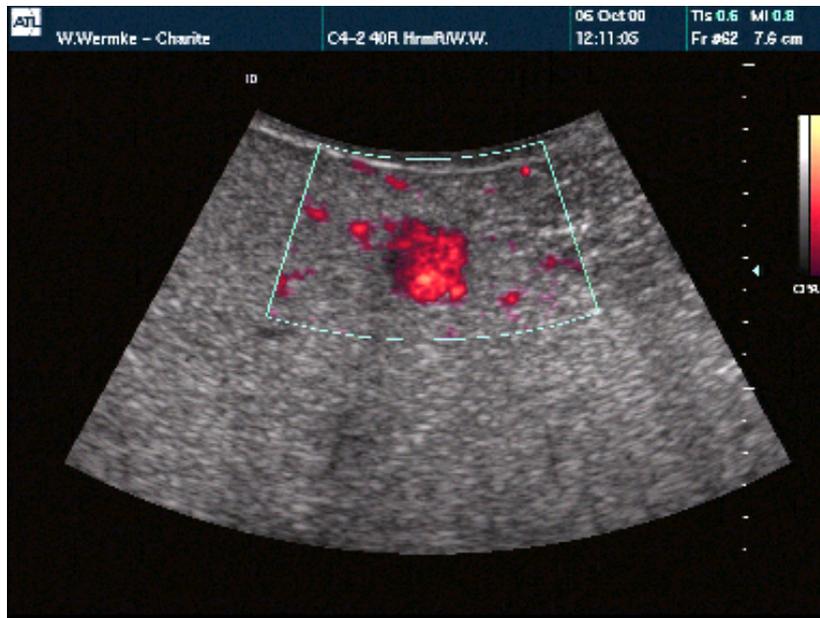
In der arteriellen Phase (15 - 20 s p.i.) zeigt sich eine zentripetale Kontrastierung und ein chaotisches Gefäßbild.

Abb. 16: neuroendokrine Lebermetastase unter Echosignalverstärker, arterielle Phase



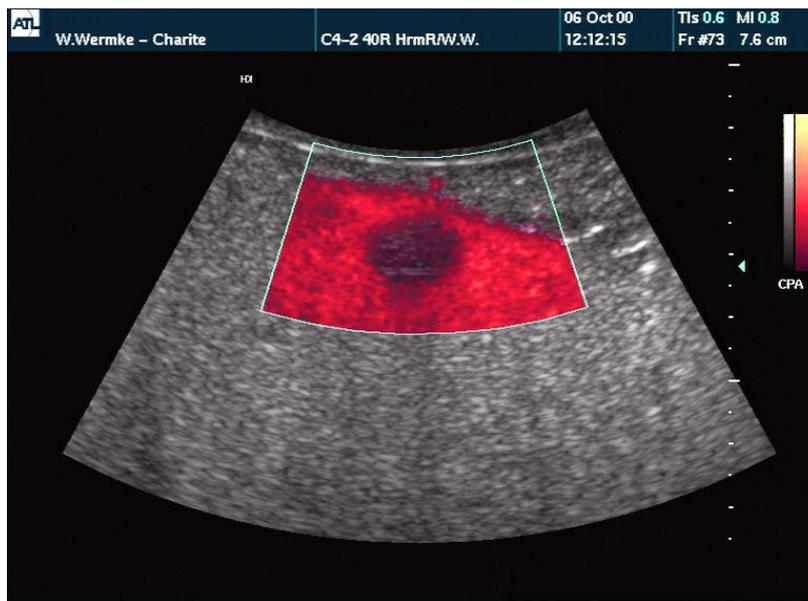
In der kapillären Phase (20 - 35 s p.i.) kommt es zu einer flächigen Signalverstärkung und die Filiae sind scharf abgrenzbar.

Abb. 17: neuroendokrine Lebermetastase unter Echosignalverstärker, kapilläre Phase



In der portalvenösen Phase (30 - 90 s p.i.) erreichen die Metastasen ihr Signalmaximum.

Abb. 18: neuroendokrine Lebermetastase unter Echosignalverstärker, portalvenöse Phase



[Wermke 1998, 2006, Dietrich et al.2002, Harvey et al. 2001]

4.8.2 Adenokarzinometastasen

4.8.2.1 B-Bild- und Dopplersonographie

Vorwiegend kommt es zu einer

- multilokulären Absiedlung.

Die Metastasen können wenige Millimeter bis einige Zentimeter groß sein. Filiae von Adenokarzinomen sind meist

- echoarm und können
- Einblutungen sowie
- Nekrosen aufweisen.

In Abhängigkeit von der Größe zeigen sie

- unter 2 cm ein homogenes und
- über 2 cm ein meist inhomogenes Verhalten.

Die Kontur kann

- scharf,
- unscharf oder
- unregelmäßig sein.
- Selten sind die Metastasen glatt konturiert.

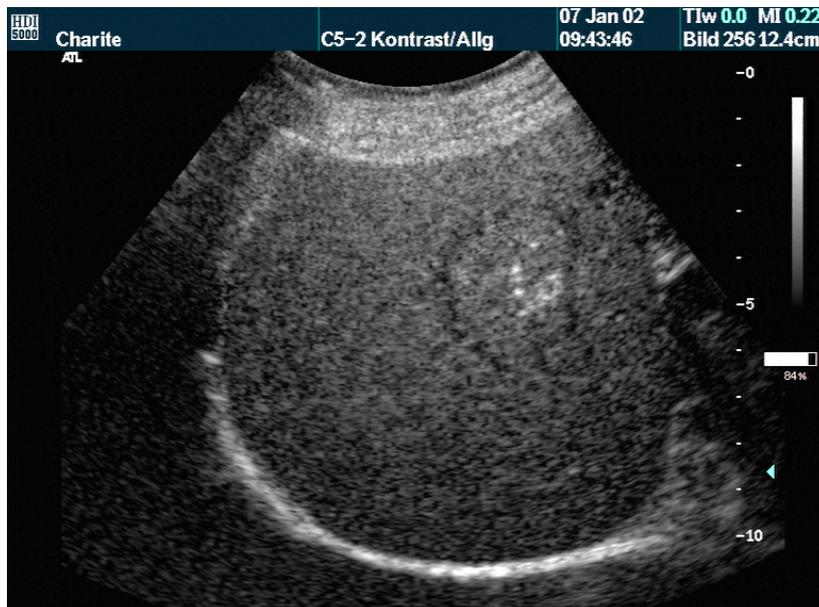
Schon ab einem Durchmesser von 5 mm sieht man einen echoarmen Randsaum, auch Halo genannt, der aber bei echoarmen Herden schwer abgrenzbar sein kann.

Absiedlungen der Adenokarzinome zeigen

- keine portalvenöse Durchblutung,
- einen irregulären Gefäßverlauf mit chaotischem Muster,
- sind gefäßarm und somit
- hypovaskularisiert.

4.8.2.2 Echosignalverstärkte Sonographie

Abb. 19: Adenokarzinommetastase in der Leber, Pulsinversion ohne KM



In der früharteriellen Phase (10 - 15s p.i.) fallen die meist gefäßarmen Metastasen noch nicht durch eine Kontrastierung auf.

In der arteriellen Phase (15 - 20 s p.i.) können die Herde anfangs eine zentripetale Kontrastierung aufweisen. Dies war auch bei 94 % der Adenokarzinommetastasen dieser Arbeit der Fall.

Es treten vereinzelt punktförmige peri- und intratumorale Signale auf.

Abb. 20: Adenokarzinommetastasen in der Leber unter KM, arterielle Phase (20 s p.i.)

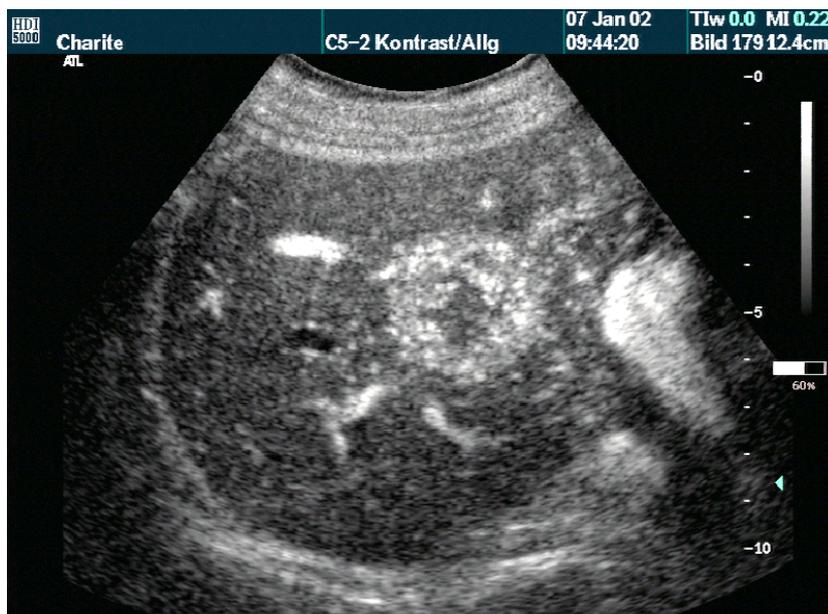
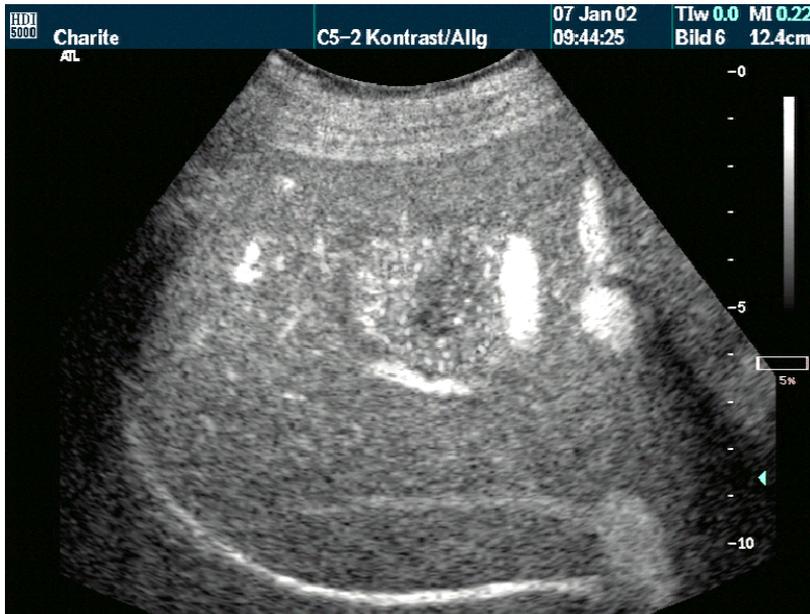


Abb. 21: Adenokarzinommetastasen in der Leber unter KM, kapilläre Phase (25 s p.i.)



Auch in der kapillären Phase (20 - 35 s p.i.) zeigen die gefäßarmen Filiae kaum Signale. Falls nekrotische Areale vorhanden sind, bleiben diese ausgespart.

Erst in der portalvenösen Phase (30 - 90 s p.i.) demaskieren sich die meisten Adenokarzinomfiliae. Wegen der fehlenden portalen Durchblutung fallen auch schon sehr kleine Herde als „ausgestanzte Kontrastdefekte“ auf.

Abb. 22: Adenokarzinommetastase in der Leber unter KM, portalvenöse Phase (34 s p.i.)



In der Spätphase (> 90 s p.i.) fallen in Abhängigkeit von der Einschalldauer hier die Metastasen als scharf abgrenzbare Areale mit „negativem Kontrast“ auf [Wermke et al. 1998, 2006, Rickes et al.2004, Albrecht et al.2001, Dietrich et al. 2002].

4.8.3 Verlaufsbeurteilung

Die Beurteilung der Metastasen im Verlauf unter oder nach Chemotherapie bzw. durch ablative Eingriffe provozierte Gewebsveränderung zur Tumordestruktion lassen sich durch die echosignalverstärkte Sonographie darstellen [Wermke 2006].

Abb. 23: B-Bild einer neu aufgetretene Lebermetastase bei bekanntem Dünndarmkarzinoid unter Interferontherapie

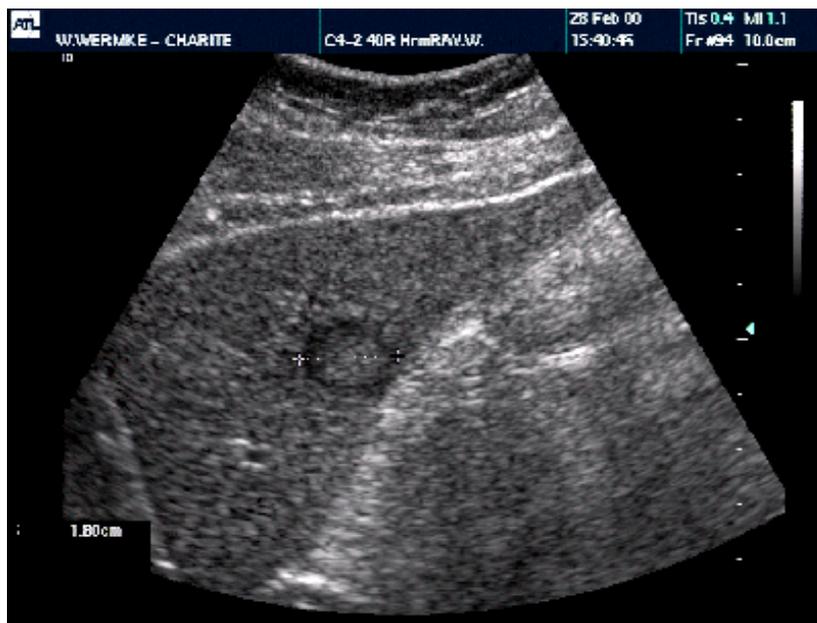
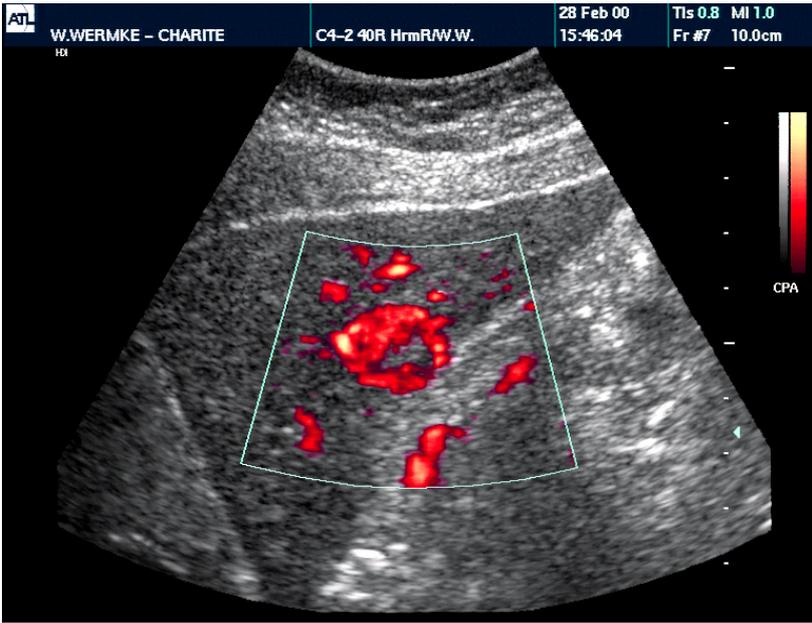


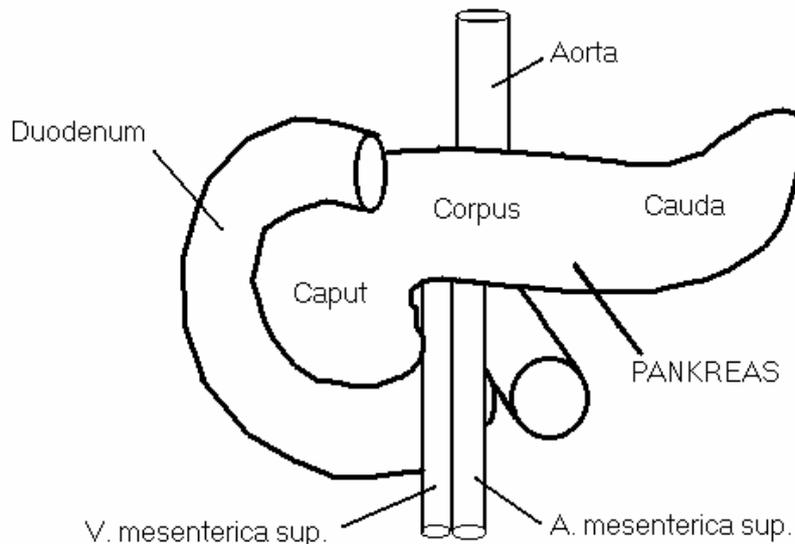
Abb. 24: Lebermetastase eines Dünndarmkarzinoids, arterielle Phase



4.9 Pankreas

Anatomie

Abb. 25: Das Pankreas und seine Einteilung



Die sonographischen oder Power-Doppler-sonographischen Befunde der Pankreastumoren resultieren aus der Beobachtung der pathologischen Anatomie und der Gefäßdarstellung unter Berücksichtigung der physikalischen Grundlagen für die Grauwert- und Power-Doppler-Sonographie [Wermke und Gaßmann 1998, Braun 1998].

Strukturunterschiede zwischen der Raumforderung und dem umgebenden Pankreasgewebe sind hinweisend für die Tumordetektion.

Indirekte Tumorzeichen wie

- Verdrängung umgebender Strukturen,
- Dislokation von Gefäßen,
- Vorwölbung der Pankreaskontur und
- Gefäßeinbruch sowie Organinfiltration

werden entscheidend von der Dignität, Tumorstruktur und dem Wachstumsmuster beeinflusst.

Unterschiedliche Tumoren weisen differente Vaskularisationsmuster auf. Aus der Struktur der Tumorgefäße ergeben sich differentialdiagnostische Erwägungen bis hin zur definitiven Tumordiagnose [Angeli et al. 1997, Kaneko et al. 1997, Mössner 1997, Brambs 1993].

4.9.1 Neuroendokrine Tumoren

4.9.1.1 B-Bild- und Dopplersonographie

Makroskopisch sind die neuroendokrinen Pankreastumoren

- gut begrenzte, runde Tumoren.
- Der Pankreasgang wird selten tangiert.

Histologisch handelt es sich um monomorphe Tumorzellen, die

- solide,
- trabekulär und
- pseudoglandulär angeordnet sind.

Sie sind histologisch oft hoch differenziert, verhalten sich jedoch mit Ausnahme des Insulinoms häufig bösartig. Die meisten neuroendokrinen Tumoren besitzen eine ausgeprägte Vaskularisation [Schmitt-Gräff 2001, Hamilton et Aaltonen 2000, Dähnert 1999, Ectors et al. 1999].

Im Graubild treten die neuroendokrinen Tumoren meist

- einzeln auf und
- bewirken keine Organdeformation.

Eine bevorzugte Lokalisation innerhalb des Pankreas findet sich nicht.

Neuroendokrine Tumoren sind

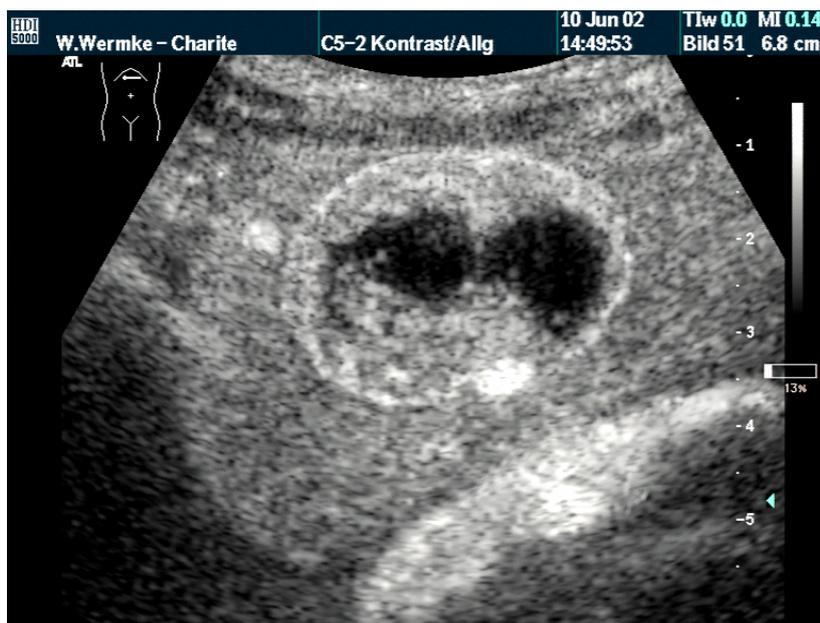
- sehr gefäßreich,
- oftmals glatt konturiert und
- scharf begrenzt.

Selten treten Gefäßinfiltrationen oder Aufstau des Pankreasganges auf.

Abb. 26: B-Bild eines neuroendokrinen Pankreastumors, Insulinom

4.9.1.2 Echosignalverstärkte Sonographie

Sie erfahren innerhalb der ersten 20 Sekunden p.i. einen hohen Signalanstieg. Ohne Nekrosen oder zystische Degenerationen ist die Intensität über den Tumor homogen verteilt. Die Kontrastierung bleibt in der Parenchymphase erhalten. Die Neoplasie besitzt im Vergleich zum umliegenden Gewebe in allen Kontrastphasen die höchste Signalintensität [Dietrich et Becker 2002, Wermke et Gaßmann 1998, 2006].

Abb. 27: neuroendokriner Pankreastumor, Pulsinversion: kapilläre Phase

4.9.2 Pankreaskarzinom

4.9.2.1 B-Bild- und Dopplersonographie

Histologisch handelt es sich beim Pankreaskarzinom um eine atypische, jedoch zumeist noch relativ gut differenzierte gangartige Drüsenstruktur mit Schleimproduktion. Durch das intraduktale Wachstum kommt es zu einer Verlegung und zum Aufstau des Ductus Wirsungianus.

Das duktale Pankreaskarzinom tritt bevorzugt

- im Pankreaskopf auf,
- ist unscharf begrenzt,
- bindegewebsreich und
- hypovaskularisiert.

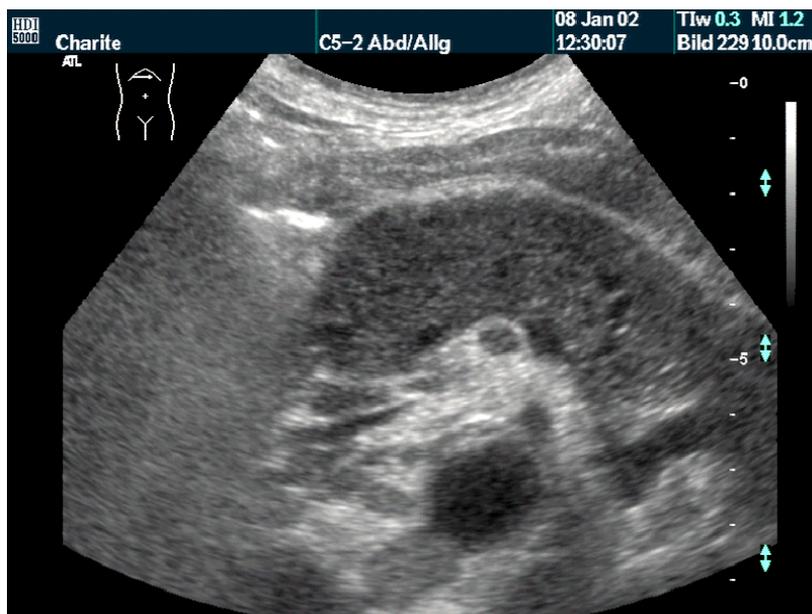
Der Tumor wächst infiltrativ.

Im B-Bild tritt das duktale Pankreaskarzinom

- meist einzeln auf,
- ist von polyzyklischer Gestalt und
- kann zur Dilatation des Ductus pancreaticus führen

[Hruban et al. 2001, Hamilton et Aaltonen 2000, Dähnert 1999].

Abb. 28: B-Bild eines duktales Pankreaskarzinoms



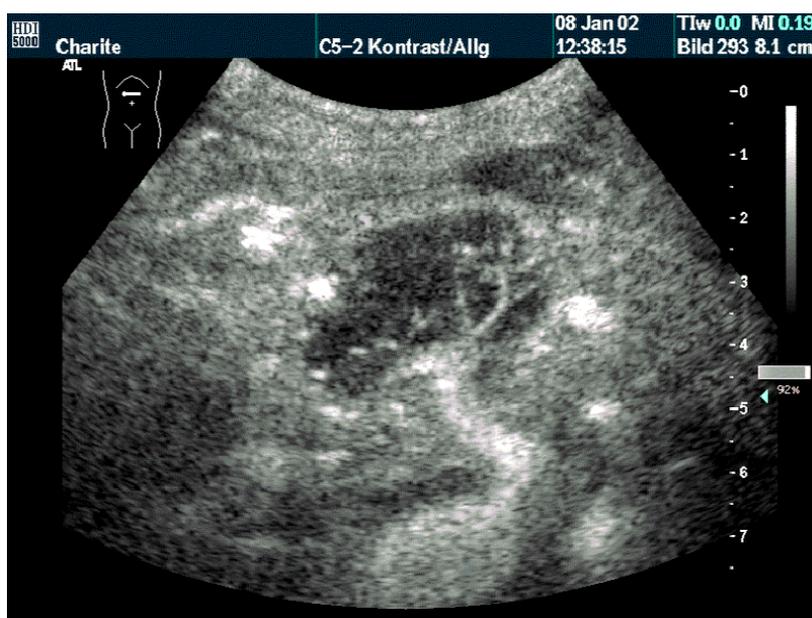
4.9.2.2 Echosignalverstärkte Sonographie

Im Kontrastverlauf ist er als bindegewebsreicher und gefäßarmer Krebs durch einen im Vergleich zum umgebenen Gewebe geringen Signalanstieg gekennzeichnet. Überwiegend im Tumorrandbereich vorkommende Arterien zeigen eine chaotische Gefäßarchitektur mit anormalem Verzweigungsmuster und Kalibersprüngen. Der Tumor bleibt in der Parenchymphase (ca. 20 s p.i.) signalarm [Dietrich et Becker 2002, Wermke et Gaßmann 1998].

Abb. 29: duktales Pankreaskarzinom, Pulsinversion vor KM-Gabe



Abb. 30: duktales Pankreaskarzinom, Pulsinversion, arterielle Phase (20 s p.i.)



4.9.3 Morphologie von Metastasen im Pankreas in der konventionellen und echo-signalverstärkten Sonographie

Im Pankreas werden Metastasen selten diagnostiziert.

Das Verhalten von Pankreasmetastasen unter Kontrastmitteln ist uneinheitlich.

Die Mehrzahl der Filiae von Adenokarzinomen haben eine

- vergleichsweise geringe Tumorgefäßdichte.
- Ihr Kontrastverhalten ähnelt denen der duktaalen Karzinome.

Filiae von Bronchial- oder klarzelligem Nierenkarzinomen sind oftmals

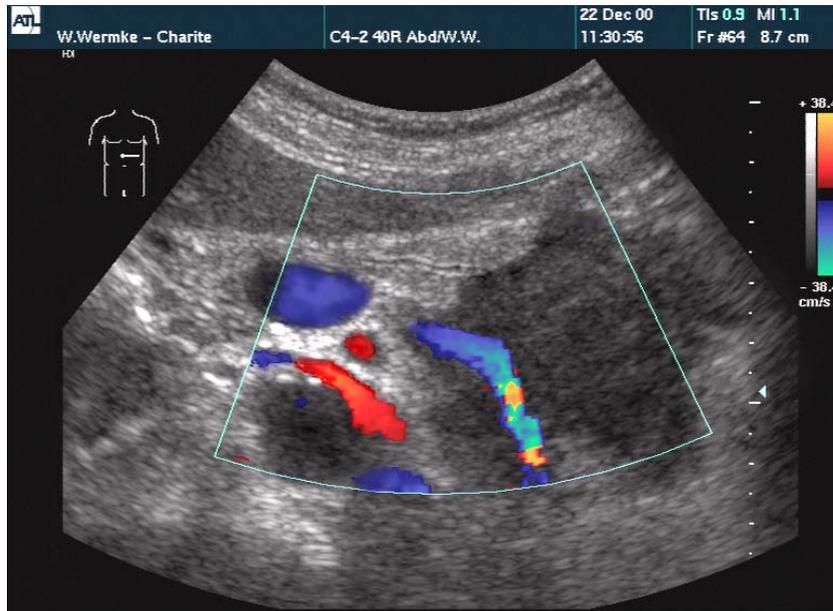
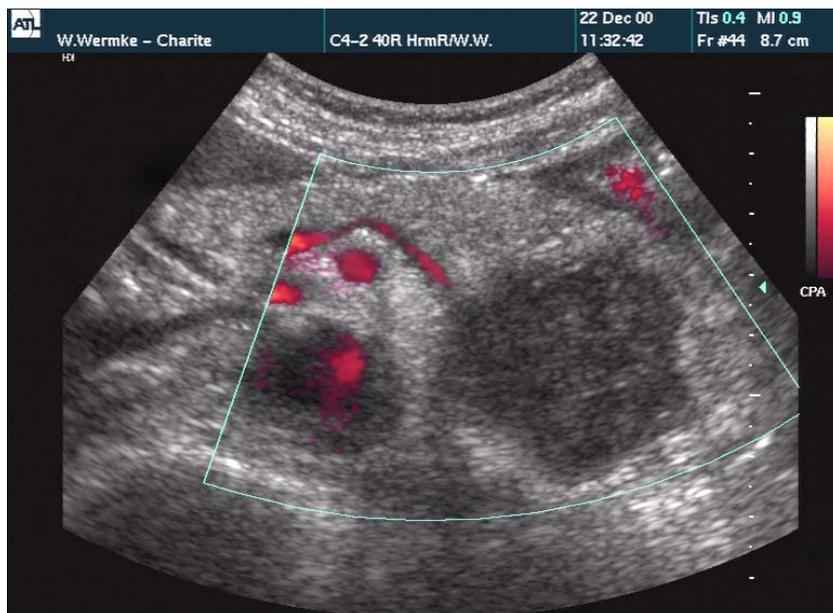
- sehr gefäßreich. Dadurch grenzen sich diese Raumforderungen innerhalb der arteriellen Kontrastphase - ähnlich wie neuroendokrine Tumoren vom umliegenden Gewebe als hypervaskuläre Tumoren ab.
- Intratumorale Areale mit fehlender Signalverstärkung markieren degenerativ veränderte Tumoranteile (zystische Degeneration, Nekrosen und Einblutungen).
- In der Parenchymphase sind die Filiae im Vergleich zum umliegenden Gewebe signalärmer

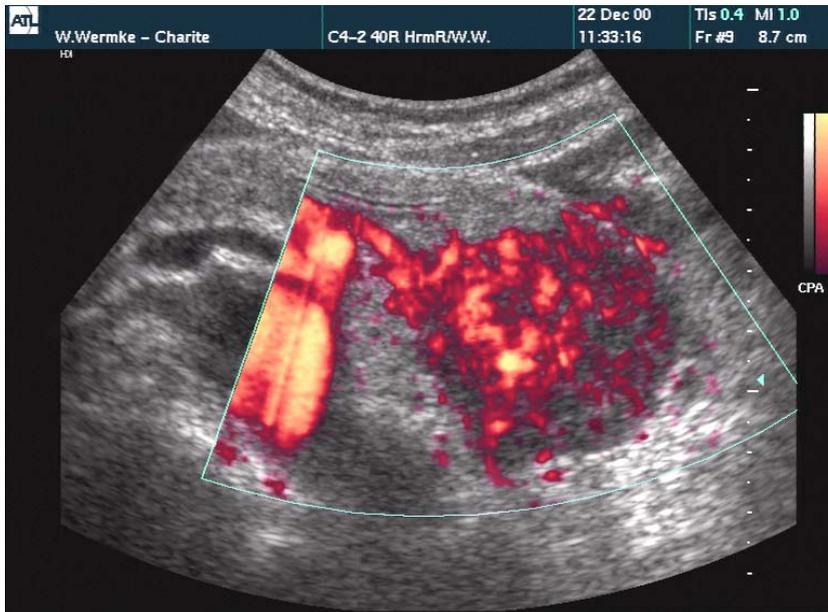
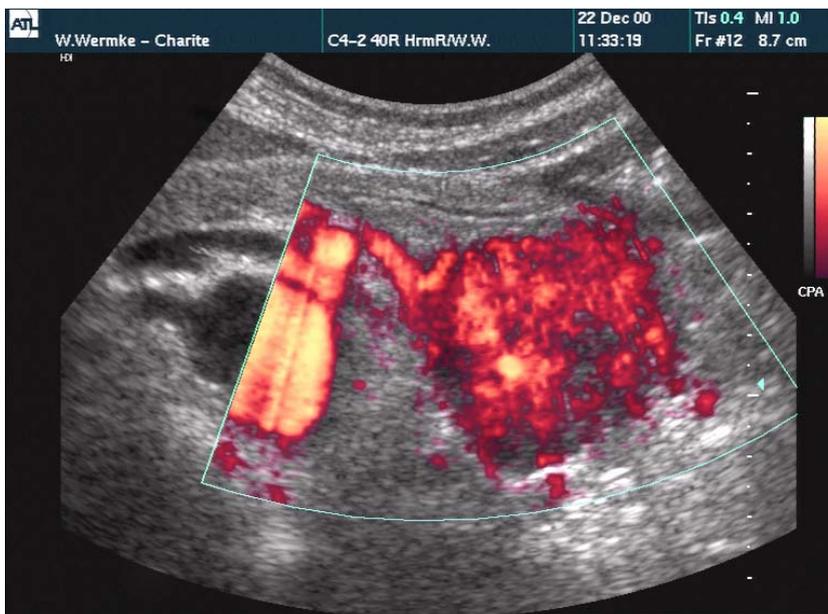
[Dietrich et Becker 2002, Wermke et Gaßmann 1998].

Abb. 31: B-Bild einer Metastase im Pankreas

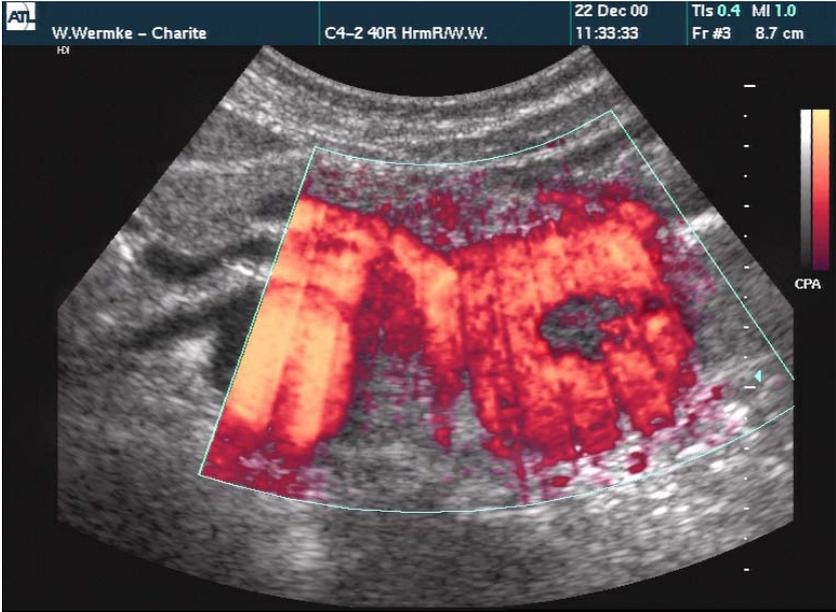
Vor 15 Jahren Nierenzellkarzinom



Abb. 32: Metastase eines Nierenzellkarzinoms im Pankreas,**Farbdoppler****Abb. 33: Metastase eines Nierenzellkarzinoms im Pankreas,
2nd Harmonic Imaging vor KM-Injektion**

**Abb. 34: Metastase eines Nierenzellkarzinoms im Pankreas
unter Echosignalverstärkung****arterielle Phase (16 s p.i.)****kapilläre Phase (19 s p.i.)**

Parenchymphase (33 s p.i.)



4.10 Zusammenfassende Bewertung und gegenwärtiger Stand der zur Verfügung stehenden bildgebenden Verfahren in der Diagnostik neuroendokriner Tumoren

Die Sensitivitäten der diagnostischen Methoden weisen unterschiedliche Werte auf. Durch die Kombination konventioneller bildgebender Verfahren können in der Lokalisationsdiagnostik neuroendokriner Tumoren befriedigende Sensitivitäten und Spezifitäten erreicht werden.

Die echosignalverstärkte Sonographie eignet sich sowohl zur Lokalisationsdiagnostik und ist als bildgebendes Diagnostikum zur Verlaufskontrolle geeignet

[Vick et al. 2003, MCLeod MK et al. 1993, Ricke et al. 2001, Gross et al. 2001].

Tab. 18: Sensitivitäten bildgebender Verfahren in der Diagnostik neuroendokriner Tumoren

Verfahren	Sensitivitäten in %	
	Leber	Pankreas
Sonographie	60	7 - 60
Endosonographie		80 - 93
MRT	85 - 91	73 - 100
CT	68 - 74	21 - 82
Octreotideszintigraphie	81 - 88	81 - 95
Angiographie		65
PET	84 - 86	84 - 86

[Vick et al. 2003, Bader et al. 2001, Albrecht et al. 2001, Adler et al. 2000, Shi et al. 1998, Chiti et al. 1998, Adams et al. 1996, Zimmer et al. 1996, Valkema et al. 1996, Meko et al. 1996, Rösch et al. 1992, Stapp et al. 1992]

Tab. 19: Sensitivitäten und Spezifitäten verschiedener bildgebender Verfahren in der Differentialdiagnostik von neuroendokrinen Pankreastumoren

Verfahren	Sensitivität	Spezifität	Literatur
Endosonographie	79 - 93	~ 95	Zimmer et al. 1996, Rösch et al. 1992
Computertomographie	21 - 47	~ 80	Shi et al. 1998, Chiti et al. 1998, Zimmer et al. 1996, Adams et al. 1996
Magnetresonanztomographie	7 - 29		Shi et al. 1998, Zimmer et al. 1996
Somatostatinrezeptorszintigraphie	14 - 95	~ 70	Shi et al. 1998, Chiti et al. 1998, Valkema et al. 1996, Meko et al. 1996, Zimmer et al. 1996, Adams et al. 1996
Grauwertsonographie	7 - 48	~ 80	Chiti et al. 1998, Zimmer et al. 1996, Adams et al. 1996
echosignalverstärkte Power-Doppler-Sonographie	~95	~95	Rickes et al. 2005, 2004, 2003, 2002, 2000

4.11 Therapie der neuroendokrinen Tumoren

Die Therapie der neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems richtet sich nach der Lokalisation und Größe des Primärtumors und dem Metastasierungsverhalten.

Je nachdem, wie ausgedehnt sich die Erkrankung darstellt, ist ein kuratives oder palliatives Vorgehen indiziert.

Nach abgeschlossener Diagnostik ergeben sich folgende Therapieoptionen, die einzeln oder kombiniert angewendet werden:

- chirurgische Therapie,
- zytoreduktive Verfahren,
- Chemotherapie,
- Biotherapie

[Kaltsas et al. 2004, Plöckinger et al. 2004, Rothmund et Kisker 1994].

4.11.1 Chirurgische Therapie

Das operative Vorgehen ist die Therapie der Wahl, da sie bei einem Primärtumor ohne Metastasen als einziges kuratives Verfahren gilt [Rothmund et al. 1994].

Auch bei singulären Metastasen sollte die Chance zur vollständigen Resektion wahrgenommen werden, da dieses Vorgehen die Überlebenszeit verlängert [Mc Entee et al. 1990, Höring et al. 1991, Arnold et al. 1996, Rothmund et al. 1994, Jaeck et al. 2001, Nawroth et al. 2000, Adler et al. 2000].

Bei ausgedehnter Metastasierung ist eine palliative Operation indiziert, wenn Gefahren wie Obstruktionen, Infarzierungen oder Blutungen bestehen [Höring et al. 1991].

Die palliative Resektion der Lebermetastasen führt jedoch zu keiner Verlängerung der Überlebenszeit, aber durch die Reduktion der Tumormasse ist eine Erleichterung der Symptome, die durch die Hypersekretion der Hormone hervorgerufen werden, möglich [McEntee et al. 1990, Ihse et al. 1995].

Bei nicht resektablen Tumoren werden die unten genannten Therapieverfahren eingesetzt, durch die versucht wird, die Tumorsymptomatik zu lindern, das Tumorwachstum einzudämmen und die Lebensqualität des Patienten zu verbessern.

4.11.2 Zytoreduktive Verfahren

Durch Zytoreduktion werden autonom sezernierende Tumormassen verkleinert. Hierzu können verschiedene Verfahren angewendet werden:

- operative Eingriffe,
- Chemoembolisation von Lebermetastasen,
- Kryo- oder Thermoablation,
- Embolisation mit radioaktiven Partikeln,
- Radio-Rezeptor-Therapie mittels ⁹⁰Y-DOTA-Tyr-Octreotid (DOTATOC) oder ¹³¹I markiertes MIBG.

Nach derzeitiger Datenlage befinden sich die aufgeführten Therapieverfahren zum Teil in der Experimentalphase, so dass keine abschließende Beurteilung der Therapieeffektivität vorliegt [Hellmann et al. 2002, Berber et al. 2002, Silberstein et al. 2001, Ihse et al. 1995, Plöckinger et al. 1990].

4.11.3 Chemotherapie

Für eine Chemotherapie stehen:

- Streptozotosin,
- 5-Fluorouracil,
- Doxorubicin,
- Cisplatin und
- Etoposid zur Auswahl, die einzeln oder in Kombination in unterschiedlicher Dosierung verabreicht werden [Plöckinger et al. 2004, Kaltsas et al. 2004].

4.11.4 Biotherapie

Durch die Biotherapie kann eine Symptomreduktion und Stabilisierung der Erkrankung erreicht werden, zum Teil ist eine antiproliferative Wirkung nachweisbar.

Zum Einsatz kommen:

- Somatostatinanaloga und
- α -Interferon

[Kaltsas et al. 2004, Gregor et al. 1994, Öberg et al. 1994].

4.12 Fehlerbetrachtung

Die Aussagefähigkeit wird zum einen durch Fehler eingeschränkt, die in der Methode der retrospektiven Analyse begründet sind, wie der unvollständigen Dokumentation. Zum anderen unterliegen die qualitativen und semiquantitativen Merkmale einem subjektiven Bewertungsmaßstab, der die Vergleichbarkeit einschränkt. Um diese Fehlerquellen zu minimieren, wurden jedoch nur Befunde eines Untersuchers berücksichtigt.

Auf die in den einzelnen Untersuchungstechniken auftretenden Schwierigkeiten und dadurch möglichen Fehler wurde in den einzelnen Kapiteln eingegangen.

Allgemeine Gegebenheiten wie

- Adipositas,
- Darmgasüberlagerung und
- fehlende Compliance des Patienten bei der Untersuchung

können eine schlechte Beurteilbarkeit der Leber und Pankreasregion nach sich ziehen und somit zu einer höheren diagnostischen Fehlerquote führen.