

Aus dem Institut für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

MR-Lymphographie bei Beckentumoren

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alexandra Dubbke

aus Berlin

Gutachter:

1. **Prof. Dr. med. M. Taupitz**
2. **Prof. Dr. med. M. Heller**
3. **Prof. Dr. med. H. Amthauer**

Datum der Promotion: 14.06.2009

Meinen Eltern

Sonja und Klaus-Dieter Dubbke

und

meiner Tante

Marianne „Harlinda“ Kopf

Inhaltsverzeichnis

0	Verwendete Abkürzungen	7
1	Einleitung und Problemstellung	10
2	Grundlagen	13
2.1	Lymphsystem	13
2.1.1	Anatomie und Funktion des Lymphsystems	13
2.1.2	Lymphknoten-anatomie	14
2.1.3	Lymphsystem Becken – Lage, Nomenklatur	16
2.1.4	Dignitätsbestimmung von Lymphknoten	16
2.2	Prostatakarzinom	18
2.2.1	Ätiologie und Epidemiologie	21
2.2.2	Diagnostik und therapeutische Richtlinien	22
2.3	Harnblasenkarzinom	27
2.3.1	Ätiologie und Epidemiologie	27
2.3.2	Diagnostik und therapeutische Richtlinien	30
2.4	MRT	33
2.4.1	Grundprinzipien	33
2.4.2	Relaxationszeiten	35
2.4.3	Bildkontrast	35

2.5	Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie	37
2.5.1	Paramagnetische Kontrastmittel	38
2.5.1.1	Gadolinium-haltige Kontrastmittel	38
2.5.2	Superparamagnetische Kontrastmittel	40
2.5.2.1	SPIO	42
2.5.2.2	USPIO	42
2.5.2.3	VSOP	45
2.6	Verfahren zur Lymphknotendarstellung	46
2.6.1	Röntgen-Lymphographie	47
2.6.1.1	Direkte Lymphographie	47
2.6.1.2	Indirekte Lymphographie	48
2.6.2	Nuklearmedizinische Verfahren	49
2.6.2.1	Sentinel-Lymphknoten-Szintigraphie	49
2.6.2.2	PET	50
2.6.3	MR-Lymphographie	51
3	Material und Methodik	52
3.1	Patientenkollektiv	52
3.2	Kontrastmittel	56
3.3	Magnetresonanztomographische Untersuchung	57
3.4	Bildanalyse	60
3.5	Pelvine Lymphadenektomie	62
3.6	Histologische Auswertung	63
3.7	Statistische Auswertung	64
4	Ergebnisse	66
4.1	MRT ohne Kontrastmittel	66
4.2	MRT nach Kontrastmittelapplikation	69
4.3	Verträglichkeit	77

5	Diskussion	78
6	Zusammenfassung	86
7	Literaturverzeichnis	88
8	Danksagung	97
9	Lebenslauf	98
10	Erklärung	100

0 Verwendete Abkürzungen

A.	Arteria
α	Anregungswinkel
BCG	Bacillus Calmette-Guérin, Immuntherapeutikum
B-Lymphozyten	Bursa-äquivalente Lymphozyten
BMA	Gadodiamide (Omniscan [®]), extrazelluläres KM
BOPTA	Gadobenate (MultiHance [®]), hepatobiliäres KM
BTA	Blasentumor-Antigen-Test
Cis	Carcinoma in situ
Cl	Chlorid
CT	Computertomographie
DCE-MRT	dynamic contrast enhanced MRT
d. h.	das heisst
DOTA	Gadoterate (Dotarem [®]), extrazelluläres KM
DRU	digito-rektale Untersuchung
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure (Komplexbildner)
dw	density weighted, Protonengewichtet
EPI	echo planar imaging
ext.	extern
EZR	Extrazellularraum
Fe	Ferrum, Eisen
Gd	Gadolinium
GRE	Gradientenecho
H	Wasserstoff/Protonen
HE	Hämatoxylin-Eosin (Färbung)
HEV	high endothelial venules = Venen mit hochprismatischem Epithel
HWZ	Halbwertszeit
int.	intern
i.v.	intravenös
k. A.	keine Angabe
lap.	laparoskopisch
li.	links

LLS	laser light scattering
M.	Morbus
MHz	Megahertz
MMPS	Monozyten-Makrophagen-Phagozytose-System
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
Na	Natrium
nm	Nanometer
NMP	nukleäre Matrix Proteine
NPV	negativer Vorhersagewert
o. g.	oben genannt
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PET	Positronen-Emissionstomographie
PLND	pelvic lymph node dissection
PDSE	Protonendichte-gewichtete Spin-Echo-Sequenz
PPV	positiver Vorhersagewert
PSA	prostata-spezifisches Antigen
R1	T1-Relaxivität
R2	T2-Relaxivität
re.	rechts
sc.	subkutan
SE	Spinecho
SH U 555 A/C	Ferucarbutran (Resovist [®] , Fa. Schering, Berlin)
SI	relative Signalintensität
SPIO	superparamagnetic iron oxide
sog.	sogenannt
ST	slice thickness
T	Tesla (Einheit der magnetischen Flussdichte, 1 T = Vs/m ²)
T-Lymphozyten	Thymus Lymphozyten
T1	Spin-Gitter-Relaxationszeit, longitudinale Relaxationszeit
T2	Spin-Spin-Relaxationszeit, transversale Relaxationszeit

T2w	T2-gewichtet
TE	Echozeit
TR	Repetitionzeit
TRUS	transrektaler Ultraschall
TUR-B	transurethrale Resektion der Blase
u. U.	unter Umständen
USPIO	ultrasmall SPIO
V.	Vena
VSOP	very small iron oxide particles
z. Zt.	zur Zeit

1 Einleitung und Problemstellung

Maligne neoplastische Erkrankungen stellen nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache in Deutschland dar. Das Robert-Koch-Institut schätzt die Zahl der jährlich auftretenden Neuerkrankungen an Krebs in Deutschland auf 220.700 Erkrankungen bei Männern und 203.600 bei Frauen (RKI 2004). Mit jährlich 48.650 (22,3%) diagnostizierten Karzinomen ist die Prostata die häufigste Lokalisation bösartiger Tumore beim Mann. Bösartige Neuerkrankungen der Harnblase werden bei 29.950 Menschen diagnostiziert, wobei Männer zweieinhalb Mal so häufig betroffen sind wie Frauen (Krebsregister 2006, Schön D 2004). Jeder zweite Krebspatient in Deutschland kann mittlerweile geheilt werden (Todesursachenstatistik 2004). Das Patientenalter sowie die Größe, Lokalisation, histopathologische Diagnose der primären Läsion und insbesondere das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen bestimmen wesentlich die Prognose der Erkrankung (Hoshi S 1999; Parra RO 1992). Rowland et al. belegten am Beispiel des Harnblasenkarzinoms eine Verringerung der 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 72% auf 59% beim Vorhandensein von mehr als 1 - 2 Lymphknotenmetastasen (Rowland RG 2006). Ob und wo genau eine lymphogene Metastasierung stattgefunden hat, kann jedoch zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bzw. Therapieplanung meist nicht mit Sicherheit gesagt werden.

Neben der klinischen Untersuchung und Labordiagnostik bieten moderne bildgebende Verfahren (MRT, CT, Sonographie) die Möglichkeit einer hohen diagnostischen Genauigkeit hinsichtlich Tumorlokalisierung und -ausdehnung (Senn et al. 1998; Speck 1998). Während die Sonographie pelvine Lymphknoten aufgrund ihrer anatomischen Lage und der Darmgasüberlagerung nicht kontinuierlich entlang der Gefäße zu beurteilen vermag, sind CT (Computertomographie) und MRT (Magnetresonanztomographie) aufgrund ihrer geringen Sensitivität und Spezifität für die Beurteilung von Lymphknoten ebenfalls nur begrenzt einsetzbar (Tempany CM 2001). Sie erlauben lediglich die Beurteilung von Lokalisation, Anzahl und Größe (Rinnab L 2005). Trotz bedeutsamer Fortschritte in der bildgebenden Diagnostik ist eine sichere

Dignitätsbestimmung von Lymphknoten bislang nur durch die pelvine Lymphadenektomie (PLND) mit anschließender histopathologischer Untersuchung möglich.

Neben der Computertomographie (CT) mit ihren Weiterentwicklungen stellt die Magnetresonanztomographie (MRT) eines der bedeutendsten Schnittbildverfahren dar. Während die Magnetresonanz zunächst für die Strukturanalyse von Molekülen verwendet wurde (Geva I 2006), tauchten Ende der sechziger Jahre erstmals Ideen auf, das Verfahren auch für die medizinische Bilderzeugung bzw. für die biochemische Charakterisierung von Gewebe zu nutzen. Eine der wesentlichen Grundlagen hierfür waren das von Lauterbur entwickelte Verfahren der variablen magnetischen Gradientenfelder sowie das von Sir Peter Mansfield entwickelte „echo planar imaging“ (EPI) - eine mathematische Operation, welche die schnelle Bilderstellung erst ermöglichte (Geva I 2006). Stetige Verbesserungen der Hard- und Software der MRT-Technik ermöglichten 1983 die erste Ganzkörper-MRT (Stark DD 1992). Mansfield erkannte frühzeitig den Nutzen paramagnetischer Substanzen zur Kontrasterhöhung in der MRT (Kresse et al. 1994) und so stand 1988 das erste Gadolinium-haltige Kontrastmittel für die i. v. Injektion zur Verfügung (Weinmann et al. 1984). Trotz ihres hohen Weichteilkontrastes vermochte die MRT jedoch weiterhin nicht zwischen metastatischem und gesundem Lymphknotengewebe zu unterscheiden. Die klassische Lymphographie verlor aufgrund ihrer Invasivität und der häufigen Nebenwirkungen zunehmend an Bedeutung und auch neue Verfahren wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder die dynamische Kontrastmittelunterstützte MRT (DCE-MRT) konnten die Differenzierung von Lymphknotengewebe nicht verbessern. Aufgrund der immensen therapeutischen Konsequenzen, die sich aus dem Lymphknotenstatus ergeben, folgte die Entwicklung spezifischer MRT-Kontrastmittel, welche sich aufgrund ihrer chemisch-physikalischen Eigenschaften nach intravenöser Applikation in definierten Zielorganen anreichern und somit einen neuen, nicht-invasiven Lösungsansatz für die Lymphknotendiagnostik darstellen. Als besonders Erfolg versprechend erweisen sich hierfür kristalline Eisenoxidpartikel, sog. USPIO (ultrasmall superparamagnetic iron oxide), welche sich derzeit in der klinischen Prüfung befinden. Im Jahre 2003 konnten die Gruppen von Barentsz und Harisinghani den verbesserten klinischen Nutzen der USPIO-gestützten MR-

Lymphographie an Patienten mit Prostatakarzinom anhand von Ergebnissen im Rahmen einer Phase-III-Studie belegen (Harisinghani MG 2003).

Die vorliegende Arbeit untersucht die Wertigkeit bzw. die diagnostische Treffsicherheit des superparamagnetischen, eisenoxidhaltigen Kontrastmittels Sinerem® der Firma Guerbet (Paris, Frankreich) für die MR-Lymphographie beim Prostata- und Harnblasenkarzinom. Im Gegensatz zu der 2003 durchgeführten Studie um Barentz und Harisinghani verwendeten wir statt einer 256er, eine 512er Matrix, welche eine deutlich verbesserte Bildqualität sowie eine höhere Auflösung ermöglichen sollte. Darüber hinaus untersuchten wir im Vergleich zu Barentsz et al. neben Patienten mit Prostatakarzinom auch Patienten mit Harnblasenkarzinom. Insgesamt untersuchten wir 68 Patienten mit histologisch gesicherten Karzinomen, welche in den etablierten radiologischen Methoden keine Zeichen der Fernmetastasierung aufwiesen, mittels MR-Lymphographie. Bei allen Patienten bestand die Indikation zur PLND. Die Patienten erhielten vor und 24 – 36 Stunden nach i.v.-Applikation der Eisenoxidpartikel eine MRT des Beckens. Die Lymphadenektomie erfolgte jeweils innerhalb von 10 Tagen. Die Auswertung der MR-Bilder erfolgte bimodal (metastatisch/nicht-metastatisch). Als Parameter zur Einschätzung der Lymphknotendignität wurden Größe und Binnenstrukturen der Lymphknoten bestimmt. Mit Hilfe der histopathologischen Untersuchungsergebnisse konnten wir die Sensitivität, Spezifität sowie den negativen und positiven prädiktiven Wert der MR-Lymphographie bestimmen und diese mit den entsprechenden Werten der nativen MRT vergleichen.

2 Grundlagen

2.1 Lymphsystem

Das lymphatische System ist ein funktionelles Organsystem, ausgehend von Lymphkapillaren bis hin zu großen Sammelgefäßen mit zwischen geschalteten Lymphknoten und Klappen. Funktionell dienen die lymphatischen Strukturen der Filtration von Lymphe und der körpereigenen Abwehr.

2.1.1 Anatomie und Funktion des Lymphsystems

Das Lymphgefäßsystem beginnt blind im interstitiellen Raum des Bindegewebes mit den Lymphkapillaren, bei denen es sich um ballonartige Endothelrohre ohne Basalmembran und ohne Fenestrierung handelt. Aus den parallel dazu verlaufenden Blutkapillaren sickert Blutplasma in das Gewebe und wird durch passagere Spalten zwischen den Endothelzellen als Lymphe von dünnwandigen Lymphkapillaren übernommen (Lodish H 1996).

Die anschließenden weitelumigen Lymphgefäße, die Vasa lymphatica, anastomosieren vielfach untereinander und vereinigen sich schließlich zu größeren Stämmen, in die Lymphknoten eingeschaltet sind, welche die Lymphe kontrollieren und Lymphozyten abgeben. Nach Passage mehrerer Lymphknoten entstehen größere Lymphstämme, die in ihrer Wandung glatte Muskelzellen sowie zahlreiche Klappen, den Venenklappen vergleichbar, aufweisen. Die zwischen je zwei Klappen liegenden Gefäßabschnitte kontrahieren sich nacheinander und pumpen die Lymphe, unterstützt von Arterienpulsationen und Kontraktionen der umliegenden Skelettmuskulatur, von Segment zu Segment herwärts. Der weitere Verlauf der Lymphgefäße ist unabhängig von den Blutgefäßen und für jedes Organ charakteristisch. Die Lymphabflüsse einer bestimmten Körperregion oder eines Organs sammeln sich stets in einer Gruppe von Lymphknoten, die als regionale Lymphknoten bezeichnet werden. Durch diese Gruppierung entsteht eine hierarchische Gliederung der Lymphknoten. Der weitere Lymphabfluss erfolgt dann in Richtung auf den Venenwinkel der unteren Halsgegend zu. Der Lymphsammelraum (Cisterna chyli) nimmt den Inhalt der kaudalen Lymphgefäße auf und mündet als Ductus thoracicus (Milchgang) in den linken Venenwinkel,

während der rechte Venenwinkel die Lympfsammelgänge der kranialen Körperregion aufnimmt (Waldeyer 2003).

2.1.2 Lymphknotenatomie

Die zwischen 2 – 20 mm dicken, kugeligen bis bohnenförmigen Lymphknoten sind als biologische Filter hintereinander in Lymphgefäße eingeschaltet. Organnahe Lymphknoten oder Lymphknotengruppen, die als erste von einem Organ, einem begrenzten Organteil oder einer umschriebenen Region Lymphe erhalten, werden regionäre Lymphknoten genannt (Leonhardt H 1990). Im Lymphknoten ist das lymphatische Gewebe von einer Kapsel aus straffem, kollagenem Bindegewebe, das außen in das Bindegewebe der Umgebung übergeht, umschlossen. An einer leichten Einbuchtung, dem Hilus, ist die Kapsel deutlich verdickt. Hier treten Blutgefäße ein bzw. aus und auch einige ableitende Lymphgefäße verlassen den Knoten durch den Hilus, während zuführende Lymphgefäße die konvexe Oberfläche des Knotens an mehreren Stellen durchdringen (s. Abb. 1). Die Lymphbahnen verlaufen subkapsulär als Randsinus und vertiefen sich als interfollikuläre Sinus bis zur Mitte des Lymphknotens, wo sie zusammenfließen und den zentralen Marksinus bilden (Klinke und Silbernagl 2002).

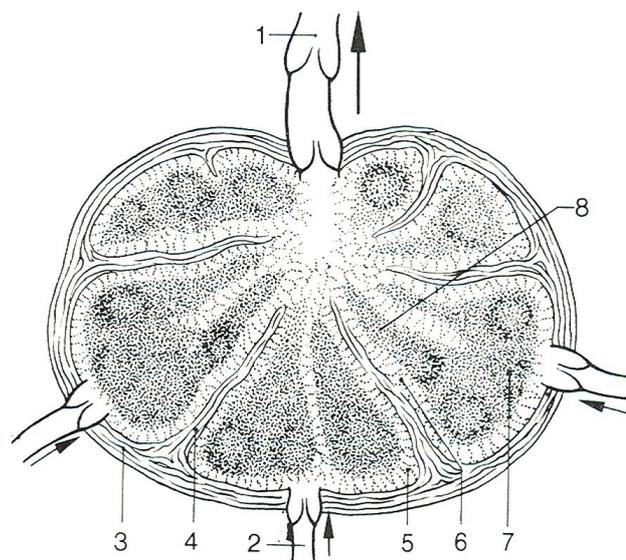


Abb. 1: Lymphknoten. 1 = Vas efferens, 2 = Vas afferens, 3 = Kapsel, 4 = Trabekel, 5 = Marginalsinus, 6 = Intermediärsinus, 7 = Rinde (Sekundärfollikel), 8 = Markstrang (Leonhardt, H [1990] Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen. Thieme Verlag Stuttgart.)

Innerhalb des Lymphknotens kommuniziert das Sinussystem über zahlreiche Spalten mit dem umgebenden lymphatischen Gewebe und ist mit modifizierten, querverlaufenden Retikulinfasern ausgekleidet. Der so verlangsamte Lymphfluss in den Sinus erhöht die Kontaktzeit mit den dort und im Mark befindlichen Makrophagen. Diese sind Fresszellen, welche sowohl körpereigene als auch körperfremde Partikel aufnehmen. Aktivierte Makrophagen nehmen rasch an Größe und Anzahl zu und bilden in ihrer Gesamtheit das Mononukleäre Monozyten-Phagozytensystem (Makrophagensystem oder MMPS) (Riede und Schaefer 2001). Das Konzept des MMPS, welches zum unspezifischem Immunsystem gehört, wurde aus dem 1924 vom Pathologen Ludwig Aschoff postulierten retikuloendotheliale System (RES) entwickelt.

Neben der unspezifischen Phagozytose von Fremdkörpern und Fremdstoffen durch Makrophagen sowie der Proliferation von Antikörpern und verschiedenen Immunzellen zählt dementsprechend auch das Abfangen von Tumorzellen zu den wichtigen Funktionen der Lymphknoten. Aus Tumoren in das umgebende Bindegewebe abgeschilferte bösartige Tumorzellen werden von der Lymphe in die regionären Lymphknoten geschwemmt, wo sie teilweise von Makrophagen eliminiert werden. Jedoch können viele Tumorzellen unbehelligt im lymphoretikulärem Grundgewebe der Lymphknoten hängen bleiben, proliferieren und Lymphknotenmetastasen bilden. Die Tumorzellen vermehren sich zunächst im Bereich der Randsinus, durchsetzen dann schließlich den gesamten Lymphknoten, um später über efferente Lymphgefäße weiter in Sammellymphknoten zu gelangen. Die Filtrationsfähigkeit führt im Verlauf infektiöser und bösartiger Erkrankungen häufig zur Vergrößerung und Empfindlichkeitssteigerung der Lymphknoten. Daher stellt die Lymphknotenuntersuchung einen wichtigen Bestandteil der klinischen Diagnostik und Prognose im Rahmen von Tumorerkrankungen dar (Geneser F 1990).

2.1.3 Lymphsystem Becken – Lage, Nomenklatur

Der Verlauf der Lymphgefäße im kleinen Becken entspricht im Wesentlichen dem der Venen. Dazwischen geschaltete Lymphknoten liegen vor allem an den großen Beckengefäßen als Nodi lymphatici iliaci externi, interni et communes und präsakral als Nodi lymphatici sacrales (s. Tab. 1). Der weitere Abfluss erfolgt über den Truncus lumbalis zur Cisterna chyli und weiter zum Ductus thoracicus (Schiebler und Schmid 2002).

Tab. 1: Lymphknotengrößen im Beckenbereich (Galanski M, Prokop M [1988] Ganzkörper-CT. Thieme Verlag Stuttgart.)

LK-Station	Tumorlokalisation	[mm]
Inguinale LK	Vulva, Penis, Anus, distale Vagina, distales Rektum	< 15
Iliaca-communis-LK	Rektum, <u>Prostata</u>	< 12
Iliaca-externa-LK	<u>Harnblase, Prostata</u> , Uterus, Ovar, proximale Vagina	< 12
Iliaca-interna-LK	<u>fast alle Beckenorgane</u>	< 10
Obturator-LK	<u>Prostata, Harnblase, Zervix</u>	< 10
Präaortale/kavale LK	Ovar, Hoden	< 10

2.1.4 Dignitätsbestimmung von Lymphknoten

Zur Unterscheidung von normalen und pathologisch veränderten Lymphknoten existieren keine sicheren Kriterien (s. Tab 2). In den Schnittbildverfahren (CT, MRT) ist die Lymphknotengröße in der Regel das einzige Bewertungskriterium, so dass ihr bei der Dignitätsabschätzung die entscheidende Bedeutung zukommt. Die genaue Erfassung bzw. Analyse der Lymphknotenmorphologie kann zusätzliche Hinweise liefern, wobei die MRT aufgrund ihres höheren Weichteilkontrastes bessere Ergebnisse liefert.

Tab. 2: Differentialdiagnostische Hinweise bei Lymphknotenveränderungen (Galanski M, Prokop M [1988] Ganzkörper-CT. Thieme Verlag Stuttgart.)

Form	
längsoval	Normale Lymphknoten, frühe Pathologiestadien
rundlich	Entzündung, Metastase, Lymphom
Dichte	
Verfettung	Fibrolipomatöse Degeneration, postentzündlicher Zustand
Verkalkung	Tbc, Histoplasmose, Sarkoidose, Silikose, Amyloidose, Metastasen knochenbildender Tumoren, Z. n. Strahlen- und Chemotherapie
Einschmelzung	Tbc, Staphylokokkeninfekt, Metastasen, Z. n. Strahlen- und Chemotherapie

Von der sonographischen Diagnostik ist bekannt, dass Lymphknoten, die eine disproportionale Größenzunahme mit einer Vergrößerung des Querdurchmessers gegen den Längsdurchmesser (L/T-Quotient oder Solbiati-Index < 2) aufweisen, metastasensuspекt sind (Seitz 2004). Da jedoch Gefäße im Allgemeinen senkrecht zur Schnittebene verlaufen, wird auf axialen CT- bzw. MRT-Bildern lediglich der Querdurchmesser des Lymphknotens erfasst. Allgemein gelten Lymphknoten ab einem Querdurchmesser > 10 mm in den nativen Schnittbildverfahren als metastasen- bzw. tumorverdächtig. Dabei kann bei kleineren Lymphknoten eine Metastasierung keineswegs ausgeschlossen werden.

2.2 Prostatakarzinom

2.2.1 Ätiologie und Epidemiologie

Das Prostatakarzinom (PCA) ist mit 22,3% der am häufigsten vorkommende bösartige Tumor beim Mann und zeigt seit Ende der 80er Jahre einen steilen Anstieg der Inzidenz (Todesursachenstatistik 2004; Fabricius PG 1994). In Deutschland werden jährlich etwa 49.000 Prostatakarzinome diagnostiziert. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwas über 70 Jahren (s. Abb. 2), etwa 2 Jahre höher als für Krebs insgesamt. Erkrankungen vor dem 50. Lebensjahr sind selten. Bei den zu Tode führenden Tumorerkrankungen steht das Prostatakarzinom mit 10,4% deutschlandweit an dritter Stelle (Todesursachenstatistik 2004).

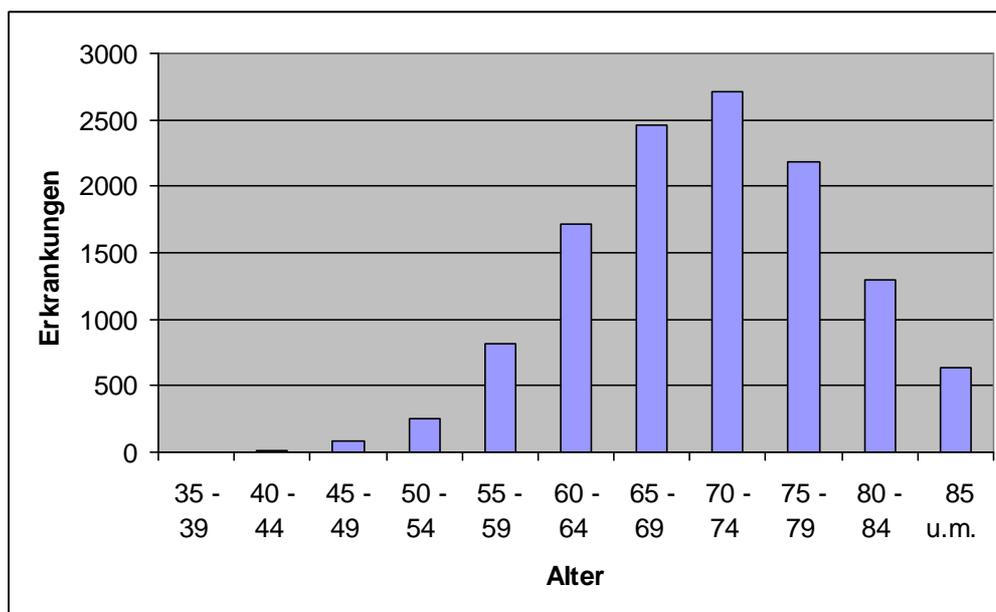


Abb. 2: Altersgruppen und Anzahl der diagnostizierten Neuerkrankungen (Krebsregister Saarland [2006] Datenbank für Krebsinzidenzen. www.krebsregister.saarland.de)

Das Prostatakarzinom nimmt in 95% der Fälle seinen Ausgang von der peripheren Zone des Organs. Das Karzinom wächst zunächst innerhalb der Drüse und infiltriert später die Prostatakapsel sowie die Samenblasen. Der periurethrale, innere Drüsenbereich wird erst gegen Ende der intraprostatichen Ausbreitung infiltriert (Sökeland J 2004). Damit wird klar, warum es im Initialstadium selten Krankheitssymptome verursacht. Histologisch betrachtet überwiegen Adenokarzinome verschiedener Differenzierungsgrade. Die lymphatische

Metastasierung erfolgt entsprechend den Abflussgebieten der Prostata in die obturatorischen, externen/internen iliakalen, pararektalen, lumbalen und präsakralen Lymphknoten. Die Häufigkeit eines Lymphknotenbefalls ist abhängig vom Ausmaß des Tumorbefalls der Prostata (T1-Tumor bis 25%, T2-Tumor bis 35% und T3-Tumor bis zu 75%) sowie vom Differenzierungsgrad des Tumors. Im Rahmen von Obduktionen werden in etwa 50% der Fälle Lymphknotenmetastasen sowie in 40% osteoplastische Skelettmetastasen gefunden (Riede und Schaefer 2001).

Klinisch macht sich das Prostatakarzinom erst in einem späteren Stadium durch Miktionsbeschwerden bemerkbar. Durch Metastasen verursachte Symptome können sich als Lymphödeme, lumbosakrale ischialgiforme Schmerzen, Gewichtsverlust, Tumoranämie und urämische Symptome zeigen. Wenn sich der Tumor klinisch bemerkbar macht, ist bei mehr als zwei Drittel der Patienten bereits eine Metastasierung eingetreten bzw. der Tumor lokal weit fortgeschritten, so dass eine kurative Behandlung nur schwer gelingt (Fabricius 1994).

Die normierte Beschreibung des gesamten Tumorstadiums (s. Tab. 3, 4 und Abb. 3) bestimmt maßgeblich die Wahl des optimalen therapeutischen Behandlungskonzeptes (Schumacher et al. 2005). Neben eingehender klinischer Untersuchung und Prostatabiopsien dienen zusätzliche Untersuchungen (Infusionsurogramm, Knochenszintigraphie) dem Entdecken von Metastasen. Typisch für das Prostatakarzinom sind sog. lymphonoduläre Mikrometastasen, welche mittels CT erst ab ca. 8 mm Durchmesser festgestellt werden können. Daher erfolgt die Bestätigung von Lymphknotenmetastasen bisher nur durch die histologische Untersuchung von – durch eine Staging-Lymphadenektomie – Lymphknoten (Graff HJ 1997).

Tab. 3: Einteilung des Prostatakarzinoms nach der TNM-Klassifikation (nach UICC [2002] TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 6. Auflage [Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F, Hrsg.]. Springer Verlag Berlin.)

Kategorie	Erklärung
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
T1	kleiner, kaum erkennbarer Tumor; weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar
T1a/b	„incidental carcinoma“ in 5% bzw. mehr als 5% des resezierten Gewebes
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z. B. wegen PSA↑)
T2	Tumor auf Prostata begrenzt
T2a/b	Tumor infiltriert die Hälfte bzw. mehr als die Hälfte eines Lappens oder weniger
T2c	Tumor infiltriert beide Lappen
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapself
T3a	extrakapsuläre Ausbreitung (ein- oder beidseitig)
T3b	Tumor infiltriert Samenblase(n)
T4	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen
Nx	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	nicht regionärer Lymphknotenbefall
M1b	Knochenmetastasen
M1c	andere Manifestation

Tab. 4 und Abb. 3: Einteilung der histologischen Befunde und Gleason-Klassifikation (Gleason DF, Mellinger GT [1974] Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol 111 (1): 58-64.)

Gleason	Erklärung
1, 2	Tumordrüsen gleichmäßig, rund, hellzellig; Abstand zwischen den Tumordrüsen gleichmäßig, dicht gelagert
3	Tumordrüsen unregelmäßig gezackt, länglich; Abstand unregelmäßig, ohne Fusion
4	Fusion von mindestens 4 Drüsen, kribriforme Muster: unscharf begrenzt, infiltrativ, unregelmäßige Lumina; papilläre Muster: unscharf begrenzt; muzinöse Prostatakarzinome
5	kribriform mit Komedonekrosen, papillär-endometrioid mit Komedonekrosen, solid-anaplastisch ohne drüsige Differenzierung, solide, mit abortiver Lumenbildung; Siegelringzellkarzinom, kleinzelliges Karzinom, sarkomatoides Karzinom



2.2.2 Diagnostik und therapeutische Richtlinien

Die Verdachtsdiagnose Prostatakarzinom erhärtet sich anhand der digito-rektalen Untersuchung (DRU), des transrektalen Ultraschall (TRUS), der Prostata-Stanzbiopsie und des im Serum bestimmten PSA-Wertes. Letzterer bedingt im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen eine zunehmende Detektion von frühen, klinisch lokalisierten Prostatakarzinomen (Graefen M 2004). Die Bestimmung des PSA-Wertes im Serum hat die Früherkennung des Prostatakarzinoms substantiell verbessert und ist derzeit der durch die höchste Spezifität bzw. Sensitivität charakterisierte Untersuchungsansatz (Leach et al. 2005).

PSA ist eine kallikreinähnliche Serinprotease, die fast ausschließlich durch die Epithelzellen der Prostata produziert wird. Es handelt sich hierbei um ein organ- aber nicht tumorspezifisches Glykoprotein. Die Serumspiegel können auch nach einer DRU, bei Vorliegen einer benignen Prostatahyperplasie, einer Prostatitis oder anderer nicht maligner Erkrankungen der Prostata sowie nach körperlicher Betätigung (Fahrradfahren, Geschlechtsverkehr) erhöht sein (Elgemal et al. 1996). Die Höhe des PSA-Wertes korreliert positiv mit dem Tumorstadium (s. auch Abb. 16), allerdings gibt es für den individuellen Patienten keine direkte Beziehung zwischen Serum-PSA und klinischem bzw. pathologischem Tumorstadium. Anhand des PSA-Wertes, des Tumordifferenzierungsgrades (Gleason-Summe) in den Prostatabiopsaten und dem lokalen Tumorstaging wird die Wahrscheinlichkeit des organbegrenzten Tumorstadiums und einer Lymphknotenmetastasierung mit Hilfe klinisch validierten Nomogramme abgeschätzt (Partin und Kattan 1997; Graefen M 2002; Haese et al. 2002). Partin et al. entwickelten als erste Anfang der Neunziger Jahre ein statistisches Modell, mit dessen Hilfe die Wahrscheinlichkeit des organbegrenzten Tumorstadiums und einer Lymphknotenmetastasierung abgeschätzt werden kann. Unter Hinzuziehung der o. g. Werte identifizierten Partin et al. eine Patientengruppe, welche ein < 10%iges Risiko im Hinblick auf einen lokoregionären Lymphknotenbefall aufweist. Zu diesen Patienten gehören solche mit einem Serum-PSA-Wert von < 20 ng/ml, einem klinischem Tumorstadium \leq T2a und einer Gleason-Summe von \leq 6. Im Falle einer Abweichung erscheint die Evaluierung des Lymphknotenstatus vor definitiver

Behandlung als sinnvoll. Als Goldstandard hierfür gilt die PLND (Steiner et al. 1999).

Die Wahl der Therapie beim Prostatakarzinom ist abhängig vom Tumorstadium, Differenzierungsgrad, PSA-Konzentration, Alter und Allgemeinzustand des Patienten. Einheitliche therapeutische Richtlinien existieren in Deutschland jedoch nicht. Bei einem lokal begrenzten Tumor (T1/T2-3/N0/M0) und negativem Lymphknotenstatus wird im Allgemeinen eine radikale Prostatektomie durchgeführt. Alternativ ist auch eine Strahlentherapie möglich (Livingston RB 1987). Bei einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Prostatakarzinom versucht man eine Wachstumshemmung durch Androgenentzug (Orchiektomie oder medikamentös). Ungefähr 80% der Tumoren sprechen darauf an. Allerdings kommt es erst spät zu einer Tumorregression durch das Entstehen von hormontauben Zellen. In diesem Fall kann eine Chemotherapie versucht werden. Eine komplette Remission des Tumors ist nicht möglich; die Behandlung hat palliativen Charakter (Graff HJ 1997).

Nach den Richtlinien der Urologischen Klinik an unserem Haus (Charité, Campus Mitte, Berlin) wird bei einer Auftretenswahrscheinlichkeit von mehr als 5% (nach Kattan-Nomogramm) für Lymphknotenmetastasen eine Staging-Lymphadenektomie durchgeführt. Bei einem negativen Lymphknotenbefund wird ein kurativer therapeutischer Ansatz angestrebt, im Fall eines positiven Lymphknotenbefundes ein palliativer. Die operative Standardtherapie mit kurativer Zielsetzung ist auch bei uns die Prostatektomie, welche bevorzugt laparoskopisch durchgeführt wird, sowie die adjuvante Strahlentherapie. Die Indikation hierzu besteht in der Regel für Patienten mit einem vor dem Hintergrund klinischer Evaluierung chirurgisch heilbaren Tumor (N0, M0) und einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren. Eine lymphogene Metastasierung (positiver Lymphknotenstatus) und damit eine generalisierte Erkrankung kann mittels intraoperativem Schnellschnitt diagnostiziert werden. Bei einem positiven Lymphknotenbefund wird die Prostata nicht entfernt und auf alternative Therapiestrategien (Hormontherapie) übergegangen. Ähnliches gilt bei klinisch vermuteter Kapselüberschreitung des Tumors. Hier wird die Indikation zu einer operativen Therapie eher zurückhaltend gestellt, da die Patienten zusätzlich zur

operativ oft schwer möglichen Tumorkontrolle ein höheres Risiko für eine regionale Lymphknoten- oder Fernmetastasierung aufweisen (Michel et al. 2003).

Insgesamt betrachtet liegt die 10-Jahres-Überlebensrate bei T1-T2-Tumoren nach radikaler Prostatavesikulotomie bei 80 - 90%, bei T3-Tumoren nur noch bei 30%. Liegen Metastasen vor ($N \geq 1$ oder M+) sind 55 - 60% der Patienten nach 5 Jahren verstorben (Graff HJ 1997).

Obgleich die Lymphadenektomie als Goldstandard in der Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms gilt, ergeben sich Unsicherheiten, was die Erfassung aller potentiell gefährdeten bzw. bereits metastasierten Lymphknoten betrifft. Zum einen können bildgebende Verfahren (CT, native MRT, Sonographie oder Radioimmunszintigraphie nach PET) Lymphknotenmetastasen nicht mit ausreichender Sicherheit nachweisen, zum anderen herrscht keine Einigkeit über das Standarddissektionsgebiet der pelvinen Lymphadenektomie (Leitlinien DGU 1999). Aus der aktuellen Literatur lassen sich im Wesentlichen drei unterschiedlich umfangreiche Dissektionsgebiete der pelvinen Staging-Lymphadenektomie herauslesen (s. Abb. 4):

1. Eine minimal-invasive Variante, laparoskopisch durchgeführt, umfasst das Lymphgewebe der Fossa obturatoria zwischen V. iliaca externa und N. obturatorius (Winfield et al. 1991).
2. Das derzeitige Standarddissektionsgebiet im Bereich um die A. und V. iliaca externa, das Fett- und Lymphgewebe der Fossa obturatoria und das, den N. obturatorius umgebende Lymphgewebe (Weingärtner et al. 1996).
3. Die radikalste Form umfasst das Lymphgewebe der A. iliaca communis, der V. und A. iliaca externa bis zum N. genitofemoralis, der Fossa obturatoria und das Gebiet medial der A. iliaca interna im Bereich ihrer anteromedialen arteriellen Abgänge einschließlich der lateralen und medialen sakralen Lymphknoten (Golimbu et al. 1979; McDowell et al. 1990; Schuessler WW 1993).



Abb.: 4: 1 = V. iliaca externa, 2 = Fossa obturatoria mit N. obturatorius, 3 = A./V. iliaca interna; Anatomische Grenzen der erweiterten Lymphadenektomie, eingeteilt in 3 Zonen (Burkhard FC, Studer UE [2004] Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 22. 198-204.)

Als problematisch erweist sich die Tatsache, dass in Anhängigkeit von der Anzahl der entnommenen Lymphknoten bis zu 50% der Lymphknotenmetastasen außerhalb des Standarddissektionsgebietes gefunden werden (McDowell et al. 1990). Eine Ausdehnung des Dissektionsgebietes wiederum ist umstritten. Nachweislich besteht ein Zusammenhang zwischen Anzahl der entfernten Lymphknoten und dem Auftreten postoperativer Komplikationen. Die Morbidität als auch das Auftreten von Komplikationen wie Wundinfektionen, Lymphozelen, Ileussyndromatik, Thromboembolien ist sehr hoch (McDowell et al. 1990; Stone et al. 1979). Stone et al. (1979) konnten zeigen, dass wenigstens die Hälfte der postoperativen Komplikationen als schwerwiegend zu bezeichnen sind. Angesichts der hohen Komplikationsrate (s. Tab. 5) und der mittleren Operationsdauer von 2,5 Stunden wurde das Dissektionsgebiet in den meisten Zentren reduziert (Wawroschek F 2003).

Tab. 5: Komplikationsraten von PLND in Abhängigkeit von Author, operativer Vorgehensweise, Anzahl der entnommenen Lymphknoten (Wawroschek F [2003] Lymph node Staging in Clinically Localized Prostate Cancer. Urol Int 71:129-135.)

Studie	Anzahl Patienten	Komplikationen [%]	Art der PLND	LK
Paul (1983)	150	51	Ausgedehnt offen	k. A.
McDowell (1990)	217	22	Ausgedehnt offen	k. A.
Schuessler (1993)	147	31	Ausgedehnt Lap. OP	45
Stone (1997)	150	35,9	Ausgedehnt Lap. OP	17,8
Lezin (1997)	22	9,1	Mini-Lap. OP	k. A.
Fahlenka, (1997)	200	12,5	Modifiziert Lap. OP	11
Herrell (1997)	38	20	Modifiziert offen	9,2

Aufgrund der Tatsache, dass die Anzahl der positiven Lymphknoten beim Prostatakarzinom nachweislich der einzige unabhängige Prognosefaktor ist (Herrell et al. 1997), bietet sich aufgrund der nicht zu negierenden postoperativen Komplikationen einer Lymphadenektomie die Etablierung einer unterstützenden, nicht-invasiven Lymphknotendiagnostik an.

2.3 Harnblasenkarzinom

2.3.1 Ätiologie und Epidemiologie

Nach dem Prostatakarzinom stellt das Harnblasenkarzinom die zweithäufigste Tumorerkrankung im Urogenitaltrakt dar. Die Tumorzinzidenz, d. h. die Anzahl der Neuerkrankungen (s. Abb. 5) pro 100.000 Einwohner pro Jahr, steigt von 0,2 bei unter 20jährigen bis auf 200 bei über 80jährigen (Rübben H 1998; Lehmann et al. 2004). Etwa ein Drittel der Erkrankten sind Frauen, wobei die Sterberate hingegen fast doppelt so hoch ist wie bei Männern (Todesursachenstatistik 2004). Als Ursache dafür gilt, dass bei Frauen die Diagnose in der Regel viel später gestellt wird als bei Männern. Zumeist ist für Frauen das typische Harnblasenkarzinom-Symptom wie Blut im Urin kein Alarmzeichen. Außerdem erkranken Frauen häufiger an Harnwegsinfekten und kennen die damit einhergehenden Schmerzen.

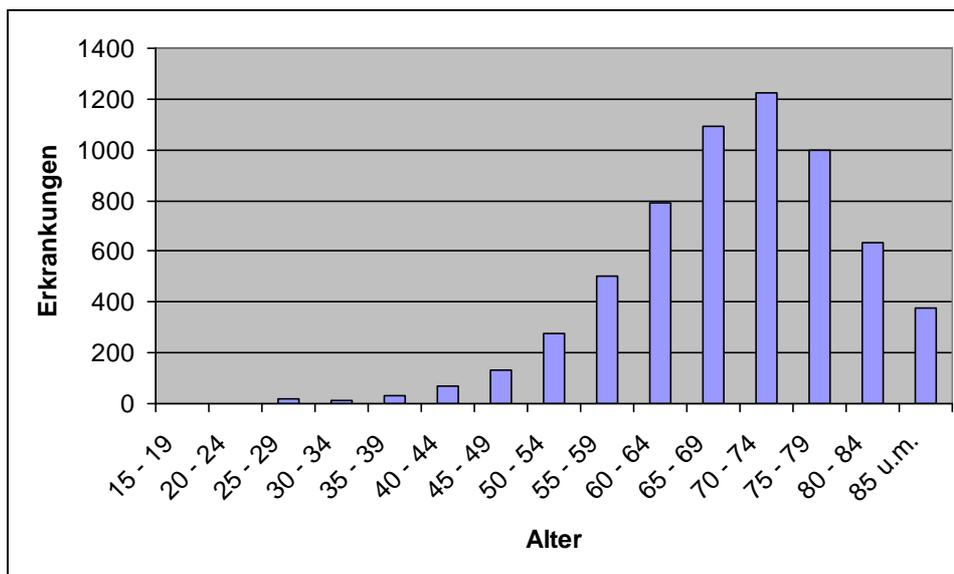


Abb. 5: Altersgruppen und Anzahl der diagnostizierten Neuerkrankungen (Krebsregister Saarland [2006] Datenbank für Krebsinzidenzen. www.krebsregister.saarland.de)

Trotz der experimentell nachgewiesenen chemischen Karzinogenese von Harnblasentumoren werden ätiologisch bislang das Alter und das Geschlecht als größte Risikofaktoren angesehen. Weitere wichtige Faktoren sind die Zugehörigkeit zu einer Rasse sowie geographische Gesichtspunkte. So erkranken weiße Amerikaner mehr als doppelt so häufig wie schwarze.

Die Todesfälle pro 100.000 Einwohner im Jahr betragen in Südafrika etwa 8, in Mitteleuropa 5,5 und in Japan nur 2,4 (Miyanaga et al. 1997). Darüber hinaus kann nach Exposition verschiedener karzinogener und kokarzinogener Substanzen nach einer Latenzzeit von 5 - 50 Jahren eine Karzinomerkrankung der Harnblase auftreten. Zu diesen Substanzen gehören unter anderem aromatische Amine, Zigaretten, Cyclophosphamid, Phenazetinmetabolite sowie chronische Entzündungen (langjährige Dauerkatheterbehandlung, Blasensteine) (Badalament et al. 1987).

Fast 95% aller Harnblasenkarzinome sind urothelialen Ursprungs, d. h. sie gehen von der inneren Schleimhaut der Harnblase aus. Ca. 5% entfallen auf Adeno- und Plattenepithelkarzinome (Voges et al. 1989). Etwa 80% der Plattenepithelkarzinome sind mäßiggradig bis schlecht differenziert und zeigen bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose muskelinvasives Wachstum. Im Gegensatz zu den Urothelkarzinomen handelt es sich bei Adenokarzinomen um solitäre Tumoren mit ausgesprochen schlechter Prognose. Grund hierfür ist ihr schnelles und invasives Wachstum. Eine Sonderform des Harnblasenkarzinoms stellt das Carcinoma in situ (Cis) dar. Dabei handelt es sich um eine, nicht die Lamina propria mucosae infiltrierende, intraepithelial wachsende Dysplasie mit Zeichen einer Entdifferenzierung (G3). In 38 - 83% entwickelt sich aus dem Carcinoma in situ binnen 5 Jahren ein invasives Karzinom (Althausen et al. 1976; Jakse et al. 1989).

Bei oberflächlichen Harnblasenkarzinomen steht die Diagnostik des lokalen Tumors im Vordergrund. Anders verhält es sich bei muskelinvasiven Tumoren: hier ist die Frage der Organüberschreitung und Metastasierung für den Behandlungsplan von Bedeutung. Regionär befallene Lymphknoten sind Lymphknoten der Aa. Iliacae internae et externae, des Nervus obturatorius und perivesikal, welche im Wesentlichen den Beckenlymphknoten unter der Bifurkation der Aa. Iliacae communes entsprechen. Lateralität beeinflusst die N-Klassifikation nicht.

Klinisch findet sich initial bei bis zu 80% der Patienten eine Mikro- oder Makrohämaturie, wobei beide Symptome häufig nur intermittierend nachweisbar

sind. Fortgeschrittene Tumorstadien (s. Tab. 6) machen sich bei periversikaler Infiltration durch suprapubische Schmerzen bemerkbar. Bei Infiltration des Ureterostiums resultiert eine uni- oder bilaterale Obstruktion, welche eine Harnstauungsniere zur Folge haben kann.

Tab. 6: Einteilung des Harnblasenkarzinoms nach der TNM-Klassifikation (nach UICC [2002] TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 6. Auflage [Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F, Hrsg.]. Springer Verlag Berlin.)

Kategorie	Erklärung
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Ta	nicht-invasiver papillärer Tumor
Tis	Carcinoma in situ, „flacher Tumor“
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
T2	Tumor infiltriert Muskulatur
T2a/b	Tumor infiltriert oberflächliche bzw. tiefe Muskulatur
T3	Tumor infiltriert perivesikales Gewebe
T3a/b	mikroskopisch bzw. makroskopisch (extravesikale Masse)
T4	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen
T4a	Prostata, Vagina, Uterus
T4b	Beckenwand, Bauchwand
Nx	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in solitärem Lymphknoten < 2 cm in größter Ausdehnung
N2	Metastase in solitärem Lymphknoten > 2 cm, aber < 5 cm in größter Ausdehnung oder multiple Lymphknoten, wobei keiner > 5 cm
N3	Metastase in solitärem Lymphknoten > 5 cm in größter Ausdehnung
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

2.3.2 Diagnostik und therapeutische Richtlinien

Verschiedene diagnostische Verfahren dienen der Differenzierung zwischen oberflächlichen und muskelinfiltrierenden Tumoren sowie der Bestimmung von Differenzierungsgrad, lymphogener bzw. hämatogener Metastasierung. Die Zystoskopie liefert Aussagen bezüglich Lokalisation, Zahl und Wachstumstyp der Tumoren sowie eine erste Unterscheidung zwischen oberflächlichem und infiltrierendem Tumor. In einer anschließenden transurethralen Resektion des Harnblasentumors (TUR-B) kann die Beurteilung von Histologie und Differenzierungsgrad des Tumors erfolgen. Des Weiteren erfolgt die Beschreibung der Harnblasenbeweglichkeit mittels bimanueller Palpation als Kriterium für extravasikales Wachstum. Die Urinzytologie ist die wichtigste Färbemethode des Urins (z. B. Methylenblau, HE, Papanicolau) und dient der Suche nach Tumorzellen im Harntrakt. Fakultativ können bei fortgeschrittenen Tumoren der Harnblase weitere Untersuchungen angeschlossen werden. Hierbei kommen CT, MRT und die Skelettszintigraphie zur Anwendung. Beurteilt wird vor allem die hämatogene bzw. lymphogene Fernmetastasierung (Lunge, Leber, Knochen, ZNS). Zur Verifizierung von Lymphknotenmetastasen im kleinen Becken ist die Sensitivität von CT und nativer MRT zu gering, so dass beide im Sinne dieser Fragestellung als ungeeignet betrachtet werden müssen (Voges et al. 1989). Alternativ zu den bildgebenden Verfahren wurden in den letzten Jahren Testverfahren als Screeningmethoden und zur Verlaufskontrolle des Harnblasenkarzinoms entwickelt. Dabei handelt es sich um Antigen-Antikörper-Tests (BTA, NMP) sowie dem Nachweis von Harnblasenkarzinom-spezifischen Fibrinolyseprodukten (FDP) und Zytokeratinen im Urin.

Die Therapie des Harnblasenkarzinoms erfolgt stadienorientiert. Prognostisch und therapeutisch entscheidend ist die Infiltration der Lamina muscularis propria. Je nach TNM-Klassifikation (s. Tab. 6), Differenzierungsgrad, Tumorhistologie, Alter und Zustand des Patienten wird eine Monotherapie oder ein kombiniertes Behandlungsverfahren angestrebt. Grundsätzlich sollte als Behandlung der Wahl die operative Entfernung des Tumors erfolgen. Bei der Behandlung des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms (pTa, pT1, pTis) wird ein tumorfreies Überleben bei gleichzeitigem Erhalt einer funktionsfähigen Harnblase angestrebt.

Grundlage der Behandlung stellt die vollständige transurethrale Resektion des Tumors inklusive der Blasenwandmuskulatur und der Tumorränder dar. In gleicher Sitzung entnommene Probenbiopsien (Mapping) aus Blasenboden, Blasendach, Blasen hinterwand, beiden Seitenwänden und beim Mann der prostatistischen Harnröhre dienen der Identifikation weiterer Tumorherde, begleitender Dysplasien oder eines Cis. Beim Vorliegen eines Cis oder multifokalem Tumorwachstum sollte eine adjuvante Therapie (Chemo-, Immun-, Laser oder photodynamische Therapie) erfolgen.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wachsen 20 - 25% der Harnblasenkarzinome muskelinvasiv (T2-4) (Rübben H 1998). Beim Nachweis eines auf die Harnblase begrenzten muskelinfiltrierenden Tumors (T2) ohne Hinweis auf lymphogene oder hämatogene Metastasen ist ein operatives Vorgehen im Sinne einer radikalen Zystektomie mit bilateraler pelviner Lymphadenektomie indiziert. Letztere steht meist am Anfang einer geplanten Radikaloperation, da die Beurteilung der regionalen obturatorischen Lymphknoten mit den etablierten bildgebenden Verfahren schwierig ist. Die Zielsetzung der PLND ist primär diagnostisch; ein therapeutischer Wert ist umstritten und nur anhand weniger Studien belegt. Auch hier würde sich eine unterstützende, nicht-invasive Diagnostik als günstig erweisen, insbesondere hinsichtlich OP-Dauer sowie Ausmaß des OP-Gebietes. Die Lymphknotendissektion erstreckt sich auf die Lymphknoten in der Fossa obturatoria und der Vasa iliaca externa bis zum Abgang der A. iliaca interna. Fakultativ kann der Eingriff bis in Höhe der Aortenbifurkation ausgedehnt werden. Wird bei der intraoperativen histologischen Schnellschnittuntersuchung keine lymphogene Metastasierung nachgewiesen, erfolgt beim Mann die Entfernung der Harnblase, Prostata und Samenblasen. Bei der Frau werden Harnblase, gegebenenfalls Harnröhre sowie Uterus mit vorderer Vaginalwand entfernt. Postoperativ kann bei Fehlen von Fernmetastasen eine kombinierte Radiochemotherapie erfolgen, um die Tumormenge maximal zu reduzieren. Bei T2 G3 Tumoren, bei denen eine lymphogene Metastasierung nicht ausgeschlossen werden kann, erfolgt eine Bestrahlung des Beckens in Abhängigkeit einer möglichen Lymphknotenmetastasierung mit Vergrößerung des Strahlenfeldes. Falls ein pN0 Stadium bewiesen ist, kann auf die Bestrahlung der Lymphknoten verzichtet werden. Zur Therapie des metastasierten

Harnblasenkarzinoms stehen die neoadjuvante (präoperative), adjuvante und die palliative Chemotherapie zur Verfügung. Bei Patienten mit metastasiertem Harnblasenkarzinom beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit nach Therapie 6 – 9 Monate (Sökeland et al. 2004; Graff HJ 1997).

2.4 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT basiert auf den Erkenntnissen der magnetischen Resonanz von Kernen (Kernspineffekt) und nutzt diese zur Bildgebung. Bloch und Purcell entdeckten unabhängig voneinander im Jahre 1946 die Kernspinresonanz und erhielten für ihre Arbeit 1952 den Nobelpreis für Physik. 1973 veröffentlichte Lauterbur die erste MRT-Abbildung von Kapillarröhrchen, die mit Mangansulfatlösung gefüllt waren. Schon damals vermutete er, dass sich mit diesem Verfahren maligne Tumoren von gesundem Gewebe unterscheiden lassen. Dieses Datum kennzeichnet die Geburtsstunde der MRT für die medizinische Diagnostik. Seit den 80er Jahren erlangte die MRT zunehmende Bedeutung als digitales Schnittbildverfahren in der Medizin (Abramjuk 2001).

2.4.1 Grundprinzipien

Die klinische MRT verwendet die Kerne von Wasserstoffatomen (H^+) zur Bildgebung, da sie ubiquitär und in großer Zahl im Gewebe vorkommen. Aus der Quantenphysik ist bekannt, dass viele Atomkerne, bestehend aus Protonen und Neutronen, die Eigenschaft besitzen, eine Drehung um die eigene Achse (Spin) zu vollführen. Liegen Protonen und Neutronen in jeweils gerader Anzahl vor, so sind sie paarig angeordnet und rotieren gegenläufig. Dabei heben sie sich in ihrer Wirkung auf, d. h. der Kernspin ist Null. Tragen diese Atome unpaarige Ladungen, so werden durch den Eigendrehimpuls Magnetfelder erzeugt. Das Wasserstoffatom besitzt als Kern ein positiv geladenes Proton, um das ein negativ geladenes Elektron kreist. Das Proton dreht sich um seine eigene Achse, es besitzt einen Spin, und die dabei gleichzeitig rotierende elektrische Ladung erzeugt ein Magnetfeld. Normalerweise sind Protonen im Gewebe regellos ausgerichtet. Nach außen ist in einem solchen Fall kein Feld messbar. Bringt man protonenhaltiges Gewebe in ein externes Magnetfeld B_0 , wird der Eigendrehimpuls der Protonen durch eine zusätzliche Kreisbewegung (Präzession) ergänzt. Je stärker das angelegte Magnetfeld, in dem sich die Protonen befinden, desto höher ist die Präzessionsfrequenz.

Die zu einem Magnetfeld bestimmter Stärke gehörende Frequenz wird als Larmorfrequenz bezeichnet. Sie ist direkt proportional der magnetischen Feldstärke B_0 und wird nach der Larmorgleichung berechnet:

$$\omega_0 = \gamma \cdot B_0$$

mit ω_0 = Larmorfrequenz [MHz]

γ = gyromagnetische Konstante

B_0 = Stärke des Magnetfeldes [T]

Die Präzessionsfrequenz von Wasserstoffprotonen beträgt bei einer Magnetfeldstärke von 1 Tesla beispielsweise 42 MHz (Edelmann et al. 1990). Durch die Anlage eines äußeren Magnetfeldes richten sich die Spins parallel oder antiparallel aus. Dabei wird der parallele, weniger Energie erfordernde Zustand bevorzugt. In dieses stabile Spinssystem kann nun per elektromagnetischer Welle Energie mit einer Frequenz eingebracht werden, welcher der Larmorfrequenz entspricht. Diesen Vorgang der Auslenkung von Kernen durch Hochfrequenzimpulse nennt man kernmagnetische Resonanz oder Kernspinresonanz. Der Hochfrequenzimpuls bewirkt eine Protonensynchronisation und damit ein messbares magnetisches Moment 90° quer zur Richtung des äußeren Magnetfeldes. Diese Magnetisierung in Querrichtung wird als Signal fassbar und somit für die Bilddarstellung verwendbar.

Da Resonanz bei gegebenem Magnetfeld und gegebener Hochfrequenz nur für eine Kernsorte eintritt, betreffen kernspintomographische Untersuchungen immer nur ein Element und dessen Verbindungen. Es existieren zahlreiche stabile Atomkerne und magnetisch aktive Isotope (H, C, F etc.). Der Kern des Wasserstoffs (^1H) ist von allen am einfachsten aufgebaut und darüber hinaus das häufigste Isotop im menschlichen Körper. Gleichzeitig besitzt er mit der höchsten Empfindlichkeit den größten Resonanzeffekt, so dass die Kombination von hoher Quantität in der Biomasse und hoher Sensibilität für die Magnetresonanz ideale Voraussetzungen bietet, den Kernspineffekt des Wasserstoffs zur medizinischen Bildgebung auszunutzen.

2.4.2 Relaxationszeiten

Wird die Einstrahlung der Hochfrequenz zu einem bestimmten Zeitpunkt unterbrochen, kippen die präzedierenden Kernspins in ihre Ausgangsposition zurück und erzeugen ihrerseits ein magnetisches Wechselfeld, das über eine Sende- und Empfangsspule gemessen werden kann. Das erhaltene Hochfrequenzsignal wird als Spinecho (SE), die Rückkehr der Kernspins in die Ausgangsposition als Relaxation bezeichnet. Die Rückkehr in den Ausgangszustand erfolgt zum einen durch Energieabgabe an die Umgebung, d. h. an die umgebenden Moleküle bzw. an das Gitter (longitudinale oder **Spin-Gitter-Relaxation, T1**) und zum anderen durch einen Energieaustausch untereinander (transversale oder **Spin-Spin-Relaxation, T2**). Da ein einzelner HF-Impuls für ein ausreichend großes Messsignal nicht ausreicht, erfolgt die wiederholte Aussendung von 90°-Impulsen. Die Zeit zwischen zwei Impulsen wird Time of Repetition (TR), die Zeitspanne zwischen der Aussendung des 90°-Impulses und der Messung des Signals Time of Echo (TE) genannt. Da sich die verschiedenen Gewebearten in ihren T1- und T2-Relaxationszeiten sowie in ihrer Protonendichte stark unterscheiden, erhält man unterschiedlich starke Antwortsignale und kann sie später im Bild aufgrund unterschiedlicher Signalintensitäten voneinander abgrenzen.

2.4.3 Bildkontrast

Die Signalintensität des Gewebes im MR-Bild und damit der Bildkontrast werden durch drei Parameter bestimmt:

- die **Protonendichte**, d. h. die Anzahl erregbarer Spins pro Volumeneinheit untersuchten Gewebes. Je mehr Protonen, desto stärker das Signal. Dies erklärt, warum Gewebe mit wenig Protonen (Lunge, Knochen) praktisch kein MRT-Signal geben, im Bild hypodens erscheinen.
- die **T1-Relaxationszeit** eines Gewebes bestimmt, wie schnell sich die Spins von einer Anregung erholen und wieder erregbar werden. Dadurch erfolgt die indirekte Beeinflussung der Signalintensität.
- die **T2-Relaxationszeit** bestimmt, wie rasch das MR-Signal nach einer Anregung abklingt.

Die Wichtung der einzelnen Kontrastparameter erfolgt über die Festlegung unterschiedlicher TR- und TE-Zeiten. Veränderungen der T1- und T2-Zeiten mit Hilfe von Kontrastmitteln haben entsprechend große Auswirkungen.

Der Einfluss der Protonendichte auf die gemessene Signalintensität wird durch eine lange TR ($TR \gg T1$) und eine kurze TE ($TE \ll T2$) erhöht. Dies wird bei der **Spinecho-Sequenz (SE-Sequenz)** genutzt. Durch einen eingestrahlten 180° -Puls, der dem initialen 90° -Puls nach der Hälfte der TE folgt, sind SE-Sequenzen relativ unempfindlich gegenüber B_0 -Inhomogenitäten. Obwohl die SE-Techniken zu den häufigsten in der klinischen Routine gehören, gehören sie mit Messzeiten von 4 - 5 Minuten bei T1-Wichtung bzw. 8 - 10 Minuten für PDw und T2w-Serien mit zu den langsamsten diagnostischen Verfahren (Rummeny et al. 2002). Eine deutliche Verkürzung der Messzeit gestattet eine TR-Reduktion auf weniger als 100 ms ($TR < T1$). Hierbei wird auf die Verwendung von 180° -Pulsen verzichtet, so dass eine Echoerzeugung ausschließlich durch **Gradientenumkehr (GE)** erfolgt. Die konstanten Feldinhomogenitäten können durch diese Technik jedoch nicht ausgeglichen werden.

2.5 Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie

Bildkontraste entstehen in der MRT durch unterschiedliche Signalintensitäten (SI) der verschiedenen Gewebe. Bereits ohne den Einsatz von Kontrastmitteln lassen sich aufgrund des hohen Weichteilkontrastes in der MRT eine Vielzahl von Fragestellungen lösen. Durch die Variation gerätespezifischer Akquisitionsparameter kann eine optimierte Bildgebung erreicht werden (Seiderer et al. 1987). Mittels verschiedener Kontrastmittel lässt sich die hervorragende Fähigkeit, in der MRT Kontraste zwischen den Weichteilgeweben darzustellen, noch weiter verstärken. Bereits in den 50er Jahren wurden die Grundlagen für Relaxationsagentien in den Arbeiten von Bloembergen und Solomon beschrieben (Solomon I 1955; Bloembergen N 1957).

Die Wirkung von Kontrastmitteln in der MRT basiert auf der Verkürzung der Relaxationszeiten der Gewebe. Als Maß für die Stärke der Relaxationszeitverkürzung von T1 oder T2 gilt die Relaxivität R1 bzw. R2 [$1/(\text{mMol}\cdot\text{s})$]. Je höher die Relaxivität eines Stoffes ist, umso kürzer werden die Relaxationszeiten der Protonen in Abhängigkeit von der Konzentration (Reiser und Semmler 1997). Da sich die Substanzen im Körper nicht gleichmäßig im Gewebe verteilen, werden die Signale entsprechend unterschiedlich beeinflusst. Prinzipiell sind demzufolge drei gewebespezifische Eigenschaften für den Kontrast des MR-Bildes entscheidend: die Konzentration der Wasserstoffprotonen sowie die T1- und die T2-Relaxationszeit. Da sich die Konzentration der Wasser- und Fettprotonen im menschlichen Körper sowie ihr Beweglichkeitszustand in vivo praktisch nicht beeinflussen lassen, kommen für die MRT nur Kontrastmittel in Frage, die über magnetische Eigenschaften verfügen, d. h. „Störfelder“ generieren, welche die Relaxationszeiten verkürzen bzw. zu einer Zunahme der T1- und T2-Relaxationsrate ($1/T1$, $1/T2$) führen. Im Unterschied zu Röntgenkontrastmitteln stellen sich MRT-Kontrastmittel nicht selbst im Bild dar, sondern beeinflussen aufgrund ihres Magnetismus das Relaxationsverhalten der umgebenden Protonen (Stark DD 1992). Daher bezeichnet man diese auch als indirekte Kontrastmittel.

Maßgeblich für die genannten Vorgänge sind Substanzen, die über ein großes magnetisches Moment verfügen bzw. ungepaarte Elektronen aufweisen (Kresse et al. 1994). Das Phänomen des Magnetismus, qualitativ als Dia-, Para-, Super- oder Ferromagnetismus beschrieben, beruht auf den Bahn- und Eigenbewegungen der sich im Atom bewegenden Ladungsträger (Kresse et al. 1994; Harms V 1998). Aufgrund der geringen bzw. zu starken magnetischen Eigenschaften werden die dia- bzw. ferromagnetischen Substanzen nicht als Kontrastmittel genutzt (Niendorf HP 1997).

2.5.1 Paramagnetische Kontrastmittel

Durch das Vorhandensein ungepaarter Elektronen auf der äußeren Elektronenschale sind insbesondere viele Übergangsmetalle und Lanthanide paramagnetisch, d. h. sie besitzen einen sehr großes magnetisches Moment. Aus letzterem resultiert die sogenannte Suszeptibilität, welche die Fähigkeit eines Materials, sich in einem extern angelegten Magnetfeld magnetisieren zu lassen, beschreibt. Im Falle der paramagnetischen Kontrastmittel ist die Suszeptibilität positiv. Paramagnetische Substanzen wie Gadolinium verteilen sich im EZR und beschleunigen durch Wechselwirkung mit Protonen in ihrer Umgebung (**positive Kontrastmittel**) die longitudinale Relaxivität (R1) sowie auch geringfügig die T2-Relaxationszeit durch die Erzeugung lokaler Magnetfeldschwankungen. Superparamagnetische Eisenoxidpartikeln hingegen erzeugen aufgrund ihrer inhomogenen Verteilung auch in schwachen, äußeren Magnetfeldern lokale Feldinhomogenitäten (Störfelder) (**negatives Kontrastmittel**), welche die T2-Relaxationszeit verkürzen (Forth et al. 1996).

2.5.1.1 Gadoliniumhaltige Kontrastmittel

Das zur Gruppe der Lanthanoiden gehörende Element Gadolinium (Gd) hat durch seinen starken Paramagnetismus Eigenschaften, die es als Kontrastmittel für die MRT prädisponieren. Da Gd^{3+} in freier, ionischer Form jedoch toxisch ist, erfolgt die Bindung an Chelate (z. B. als lineare Komplexe mit DTPA, BMA oder makrozyklische Komplexe mit DOTA). In dieser Form ist das Metallion fest eingebaut, wird vom Körper nicht erkannt und kann auch nicht gegen andere

Ionen ausgetauscht werden. Die Toxizität des freien Gadoliniums erklärt sich aus seiner Funktion als Kalziumantagonist, durch die es die Myokardkontraktilität beeinflusst und das Gerinnungssystem sowie die ATPase und die Zellatmung hemmt. Bei einem pH > 6,4 fällt Gadolinium aus und blockiert das MMPS (Forth et al. 1996; Schmidt H 1987). In den Gd-haltigen Komplexen ist das Verhältnis von freien zu gebundenen Gd-Ionen äußerst gering (de Haen C 1999).

Die i.v.-applizierten Gd-Chelate gelangen zunächst in das intravaskuläre Kompartiment, das zusammen mit dem interstitiellen Kompartiment den EZR bildet. Sie werden nicht an Proteine gebunden und später durch renale Exkretion ausgeschieden. Die unspezifischen Gd-Chelate werden auch als extrazelluläre Kontrastmittel bezeichnet und führen aufgrund ihrer ungleichmäßigen Verteilung im Körper zu einer ungleichmäßigen Beeinflussung der Signalgebung (Weinmann et al. 2003). Vor allem pathologische Prozesse können verstärkt signalgebend dargestellt werden. Durch chemische Modifikation der Liganden (z. B. durch aromatische Seitenketten) weisen einige dieser extrazellulären Kontrastmittel eine temporäre Bindung an Plasmaproteine auf und erhöhen somit den intravaskulären Anteil bzw. das intravaskuläre Relaxationsvermögen. Diese chemisch modifizierten Gd-Chelate sind daher auch als Blut-Pool-Kontrastmittel einzusetzen (Rummeny et al. 2002).

Als erstes MRT-Kontrastmittel überhaupt kam 1988 Gd-DTPA (Magnevist®, Schering AG, Deutschland) auf den Markt. Die Zulassung weiterer offenkettiger Chelate folgte (Gd-DTPA-BMA [Omniscan®, Nycomed, England], Gd-BOPTA [Multi Hance®, Bracco, Italien]). Sie alle zeichnen sich, eine ausreichende Nierenfunktion vorausgesetzt, durch gute Verträglichkeit, kurze Verteilungsphasen und relativ lange Bluthalbwertszeiten (ca. 90 Minuten) aus. Anwendungsgebiete der Gd-Chelate sind überwiegend die zerebrale Diagnostik (Störungen der Blut-Hirn-Schranke, Tumoren, Entzündungen) sowie die Diagnostik von Ausscheidungsorganen (Leber, Gallenblase, Nieren) (Weinmann et al. 2003).

Ein makrozyklisches Gd-Chelat (Gadofluorine-M) zur Lymphknotendarstellung wurde 2002 durch die Schering AG entwickelt. In Tierexperimenten zeigte sich bereits 15 Minuten nach intravenöser Verabreichung eine Akkumulation der

mizellenbildenden Substanz in den Lymphknoten und erlaubte die Differenzierung zwischen Metastasen und normalem Lymphknotengewebe (Weinmann et al. 2003). Die Weiterentwicklung der zunächst viel versprechenden Substanz wurde jedoch aufgrund von Unverträglichkeitsreaktionen nicht fortgeführt.

2.5.2 Superparamagnetische Eisenoxidpartikel

Das Charakteristikum von ferromagnetischen Stoffen beruht auf Bezirken in der enggepackten Kristallstruktur (s. Abb. 6), in denen alle Elektronenspins parallel ausgerichtet sind (Domänen oder Weissche Bezirke). Werden die ferromagnetischen Stoffe einem äußeren Magnetfeld B_0 ausgesetzt, verstärkt sich deren Magnetisierung aufgrund von Interaktionen zwischen den einzelnen Domänen sowie durch Vergrößerung der Bereiche parallel ausgerichteter Spins. Diese Magnetisierung bleibt auch im feldfreien Raum erhalten. Eisenoxidpartikel zählen unterhalb einer kritischen Größe von 350 \AA zu sogenannten Eindomänenpartikeln mit superparamagnetischen Eigenschaften. Der Begriff Superparamagnetismus beschreibt dabei die Eigenschaft, sich in einem Magnetfeld ähnlich wie Ferromagneten stark magnetisieren zu lassen. Im Gegensatz zu den Ferromagneten ist jedoch nach Abschalten des Magnetfeldes keine Restmagnetisierung mehr nachweisbar (Bean CP 1956).

Bei den superparamagnetischen Eisenoxidpartikeln handelt es sich um Kontrastmittel, die aus einem magnetischen Kern und einer umgebenden Hülle („coating“ mit Dextranen, Carboxydextranen) aufgebaut sind. Die Dextranbeschichtung dient dabei der besseren Verträglichkeit sowie der Vermeidung von In-Vivo-Aggregationen. Der Kern besteht aus wasserunlöslichem Magnetit (Fe_3O_4), einer Untergruppe der Ferrite (Eisenoxidpartikel), die in einer Kristallstruktur angeordnet sind.

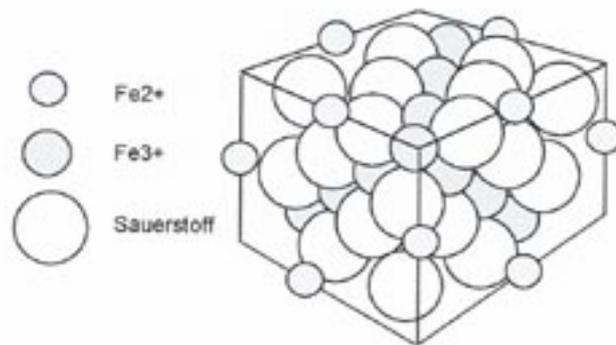


Abb. 6: Schematische Darstellung des Magnetit-Kristallgitters (Wang J, Hussain SM [2001] Superparamagnetic iron oxide contrast agents: physiochemical characteristics and applications in MRI. Eur Rad 11;2319-31.).

Aufgrund ihrer geringen Größe können sich die einzelnen Kristallpartikel frei im feldfreien Raum bewegen und sich zufällig anordnen. Dadurch heben sich die Einzelmagnetisierungen auf und außerhalb eines magnetischen Feldes besteht keine Magnetisierung mehr. Magnetische Aggregationen oder negative Beeinflussung durch intrazelluläre magnetische Wirkungen spielen somit keine Rolle. Die superparamagnetischen Substanzen sind in der MRT hocheffektiv, denn ihre T1- und T2-Relaxivitäten sind bedeutend höher als die der Gd-Chelate (Bonnemain B 1998). Superparamagnetische Eisenoxide erzeugen Magnetfeldinhomogenitäten, wodurch die Dephasierung der Protonen schneller erfolgt. In der Konsequenz wird die T2-Relaxationszeit stark verkürzt ohne die T1-Relaxationszeit wesentlich zu beeinflussen (Niendorf HP 1997). Die homogene Signalintensitätsabnahme am Anreicherungsort zeigt sich, obwohl nur ein geringer Anteil der Zellen tatsächlich Kontrastmittel enthält. Die Effektivität der T2-Beeinflussung ist dabei abhängig von der Konzentration und einem kleinen Radius der Partikel. Stärkste T2-Effekte erhält man durch viele kleine Partikel, die darüber hinaus auch in Pharmakodynamik (R1/R2-Ratio) sowie in der –kinetik (Plasmahalbwertszeit) variieren.

Die Größe der Eisenoxidkristalle variiert je nach Herstellung zwischen 4 - 10 nm, während sich die Gesamtgröße des umhüllten Partikels zwischen 30 - 300 nm bewegt. Wichtig ist hier die Unterscheidung zwischen mittlerweile drei Hauptgruppen der superparamagnetischen Substanzen: die als **SPIO**

(superparamagnetic iron oxide) bezeichnete Gruppe umfasst Partikel > 50 nm, während **USPIO** (ultrasmall SPIO) Größen < 50 nm bzw. **VSOP** (very small iron oxide particles) sogar Größen < 10 nm beinhalten.

2.5.2.1 SPIO

Im Jahre 1986 wurden erstmalig superparamagnetische Eisenoxidpartikel (superparamagnetic iron oxide, SPIO) mit organischem Hüllmaterial als immunospezifische Kontrastmittel für die MRT verwendet (Renshaw et al. 1986). Die Eigenschaft von Zellen des MMPS, unspezifische Partikel aus der Blutbahn aufzunehmen, führte ein Jahr später zur Entdeckung von SPIO als i.v.-applizierbares MRT-Kontrastmittel für die Organe des MMPS, insbesondere für die MRT von Leber und Milz (Saini et al. 1987). Seit 1996 bzw. 2001 sind die leberspezifischen SPIO **AMI 25** (Endorem®, Guerbet, Frankreich) sowie **SHU-555A** (Resovist®, Schering, Deutschland) zugelassen. Beide gelten als MMPS-spezifische Kontrastmitteln, d. h. wegen ihres relativ großen Partikeldurchmessers werden sie mit einem hohen First-Pass-Effekt nach i.v.-Applikation von den Zellen des MMPS, insbesondere von den Makrophagen in Leber und Milz aufgenommen und führen dort auf T2-gewichteten Bildern zu einer ausgeprägten Signalintensitätsabnahme. Da Tumoren und Metastasen in der Regel kein intaktes MMPS mehr enthalten, stellen sich derartige Herde nach intravenöser Kontrastmittelapplikation mit unveränderter Signalintensität dar (negativer Kontrastmitteleffekt). Ebenso kommen Leberzirrhosen und Hepatitiden zur Darstellung (Elizondo G 1990). Mittlerweile beschränkt sich der Einsatz von SPIO nicht mehr nur auf die Organe des MMPS. Derzeit sind verschiedene Varianten der Eisenoxidpartikel im Rahmen von MR-Angiographie und –Perfusionsstudien in der (prä-)klinischen Erprobung.

2.5.2.2 USPIO

Während SPIO als T2-Kontrastmittel für die Leber seit einigen Jahren mit guten Ergebnissen eingesetzt werden, sind die USPIO u. a. für die Lymphknoten-diagnostik in klinischer Erprobung und entsprechend von großem Interesse, da

bisher keine sichere Diagnostik für die Lymphknotenbefundung weder in der MRT noch mit anderen bildgebenden Verfahren (CT, Sonographie) existiert. Superparamagnetische Eisenoxidpartikel mit einem Durchmesser > 50 nm (SPIO) akkumulieren unmittelbar nach i.v.-Applikation in den Zellen des MPS von Leber und Milz (s. Abb. 7). USPIO hingegen besitzen die Fähigkeit, die Gefäße zu verlassen. Dies geschieht durch endotheliale Transzytose, interendotheliale cell-junctions sowie transendothelialen Transport (Weissleder et al. 1990). Da USPIO aufgrund ihrer geringen Partikelgröße (zwischen 20 - 40 nm) nicht sofort vom Phagozytosesystem von Leber und Milz erkannt werden, haben sie eine deutlich längere HWZ im Blut als SPIO. Die Bluthalbwertszeit der USPIO ist in von Weissleder et al. (1995) getesteten Ratten mit 81 Minuten signifikant höher als die normaler SPIO (6 Minuten). Nach Verlassen der Blutgefäße gelangen die Eisenoxidpartikel über permeable Kapillaren in das Interstitium und von dort weiter über lymphatischen Kapillaren und afferente Gefäße in den Lymphknoten. Auch eine direkte transkapilläre Passage durch die HEV im Parakortex des Lymphknotens ist durch Transzytose möglich (Weissleder et al. 1995).

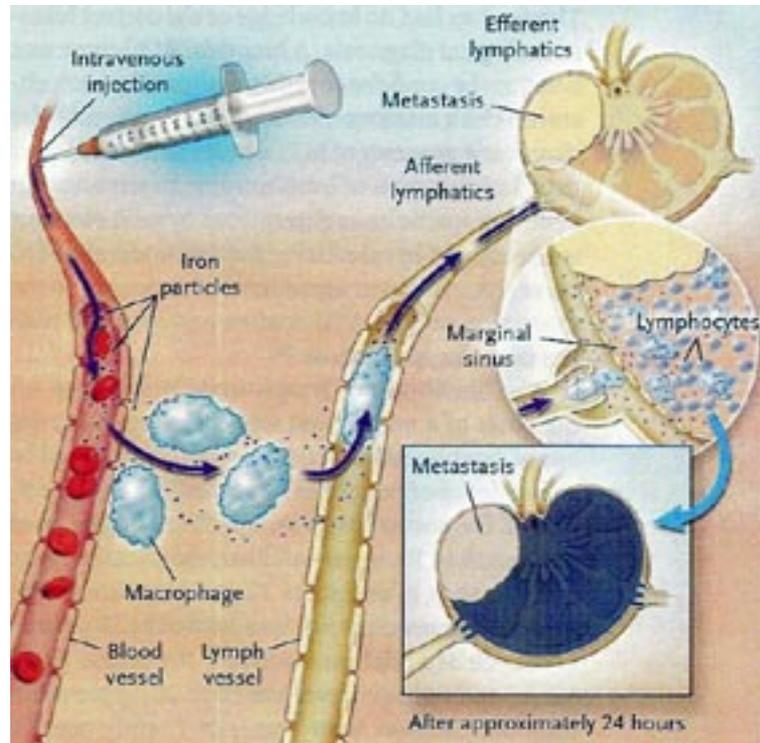


Abb. 7: Verteilung von USPIO in Lymphknoten (aus Harisinghani MG, Barentsz J et al. [2003] Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. N Eng J Med 348(25):2491-99).

Nach i.v.-Applikation lässt sich das Kontrastmittel, wenn auch mit unterschiedlichen Mengen, in allen Lymphknoten nachweisen, wobei sich die stärkste Anreicherung in den Eingeweidelymphknoten zeigt (Bengele HH 1994). Regelmäßig lässt sich dabei eine ungleichmäßige Verteilung der Kontrastmittelpartikel im Lymphknoten nachweisen, welche durch die größere Anzahl an Makrophagen in der Markregion entsteht (Wagner et al. 1995).

Während normale, gesunde sowie inflammatorische Lymphknoten ihre Signalintensität in der GE- oder T2w-Sequenz nach Aufnahme der USPIO in Form einer Intensitätsabnahme ändern, behalten metastatische Läsionen ihre Signalintensität (Weissleder et al. 1990). Guimaraes et al. (1994) erkannten in Experimenten an Ratten, dass der Verlust an Signalintensität durch die aktive Aufnahme der Nanopartikel in die Makrophagen bedingt ist. Hingegen erklärt sich ein Anstieg oder Gleichbleiben der Signalintensität durch die alterierte Kapillarpermeabilität im Tumorgewebe. Zusätzlich scheint es zu Veränderungen im Lymphabfluss und der Makrophagenaktivität in der gesunden Umgebung des metastatischen Lymphknotens zu kommen. Aus noch ungeklärter Ursache findet sich eine verminderte Aufnahme von Kontrastmittel im umgebenden, nicht metastatischem Gewebe, so dass Metastasen histologisch oft kleiner sind als die MR-Bilder suggerieren (Wunderbaldinger et al. 2002).

USPIO bestehen aus biologisch abbaubaren Eisenoxidpartikeln, welche in den normalen Eisen-Pool des Körpers eingehen. Im Vergleich zum körpereigenen Eisenpool ist die diagnostische Dosierung von 0,01 - 0,05 mmol Fe/kg gering und entspricht in etwa 5 - 10% der Gesamteisenmenge. Nach einer bestimmten Zeit findet sich das Magnetiteseisen in Form von Hämoglobin in den Erythrozyten wieder. Lediglich 16 - 21% des injizierten Eisens wird nach 84 Tagen über die Fäzes eliminiert. Der Anteil des Eisens im Urin ist mit < 1% negierbar (Weissleder et al. 1989; Pouliquen et al. 1991). Die Dextranumhüllung wird nach Aufnahme durch die Makrophagen vollständig eliminiert. Die Eliminierung erscheint fast ausschließlich im Urin (89% in 56 Tagen), der Rest wird über die Fäzes ausgeschieden (Weissleder et al. 1989; Pouliquen et al. 1991).

Die einzigste Substanz in dieser Gruppe, die sich derzeit in klinischer Prüfung befindet, ist Ferumoxtran 10 (Sinerem®, Guerbet = Combidex®, AMI 227, Advanced Magnetics). Bereits 1994 veröffentlichten Anzai et al. Resultate einer Multicenter-Studie (Phase II) an Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. Die erste Lymphknotenstudie bei Beckentumoren fand durch Bellin und Harisinghani 1997 statt. In den vergangenen Jahren konnten klinische Studien einen tendenziellen Anstieg der diagnostischen Effizienz für die Differenzierung von Lymphknoten in der MRT mittels USPIO-Kontrastmittel zeigen (Harisinghani et al. 1999; Nguyen et al. 1999; Rockall et al. 2005; Nishimura et al. 2006). Darüber hinaus konnten die Studien belegen, dass das Sicherheitsprofil der Ferumoxtrane dem anderer Kontrastmittel entspricht, obgleich ein nicht zu negierendes Risiko von hypersensitiven Reaktionen besteht, welche sich primär aus der Dextranummantelung erklären. Dennoch ist die Substanz ähnlich gut verträglich wie Gadolinium-haltige Kontrastmittel, z. B. Magnevist®, Omniscan® (Weinmann 2003).

2.5.2.3 VSOP

Die neueste Generation superparamagnetischer Eisenoxidpartikel stellt die Gruppe der very small superparamagnetic iron oxide particles (VSOP) dar, welche sich ebenfalls in der klinischen Prüfung befinden (Taupitz et al. 2003). Die Ummantelung der VSOP erfolgt im Gegensatz zu den polymeren USPIO mit Citrat in Form eines Monomers. Die Größe der Eisenkerne beträgt zwischen 2 – 5 nm, die Größe des Gesamtpartikels zwischen 4 – 10 nm. Die VSOP zeichnen sich durch eine starke Verkürzung der T1-Relaxationszeit sowie eine weniger starke Verkürzung der T2-Relaxationszeit aus, so dass der aufhellende Effekt über einen breiten Gewebekonzentrationsbereich erfolgt. Aufgrund der geringen Extravasation gewährleisten diese Partikel einen lang anhaltenden Kontrast zwischen Gefäß und Gewebe. Zukünftig wird sich zeigen, ob sich mit Hilfe dieser Substanzen charakteristische Dynamiken in Tumorgewebe nachweisen lassen.

2.6.1 Röntgen-Lymphographie

2.6.1.1 Direkte Lymphographie

Bei der von Kinmonth 1952 eingeführten (klassischen) und in den 70er Jahren häufig angewandten Röntgenlymphographie (Wilkinson BA 2001) wird unter Lokalanästhesie ein Lymphgefäß frei präpariert, nachdem es durch subkutane Injektion von Methylenblau (2,5%) sichtbar gemacht wurde (s. Abb. 9). In dieses Lymphgefäß wird ein öliges Kontrastmittel direkt injiziert. Anschließend wird in verschiedenen Ebenen ein Lymphangiogramm erstellt, nach 24 Stunden ein Lymphadenogramm der inzwischen kontrastierten Lymphknoten. Dank der Kontrastmittelspeicherung kann nun die Größe, Form, Speicherstruktur und Lokalisation des Lymphknotens beurteilt werden. Die Lymphgefäße sind nach 24 Stunden weitestgehend entleert. Da das applizierte Kontrastmittel wochenlang in angefärbten Lymphknoten verbleibt, sind Verlaufskontrollen unter einer Therapie (z. B. Radiatio oder Chemotherapie eines M. Hodgkin) möglich.



Abb. 9: Röntgen-Lymphographie (Fritz P, zum Winkel K [1985] Radiologische Verfahren beim Lymphödem. Dermatologie und Nuklearmedizin. Hrsg. Holzmann, Altmeyer, Hör. Springer Verlag Berlin).

Mit der direkten Lymphographie können lediglich Lymphstromgebiete dargestellt werden, die einem punktierbaren Lymphgefäß nachgeschaltet sind. Im Wesentlichen handelt es sich dabei um die Lymphgefäße und -knoten der Gesichts- und Halsregion, der Mammae, der Hoden sowie inguinale, iliakale und axilläre Lymphknoten. So wichtige Lymphknotengebiete wie die der Nieren-, Milz-, Leber-, Lungenhili und die mesenterialen und mediastinalen Lymphknoten entziehen sich der Darstellung (Weissleder H 1973; Guermazi et al. 2003).

Aufgrund ihrer vielen Komplikationen ist die Bedeutung der direkten Lymphographie in den Hintergrund geraten und wurde bis vor wenigen Jahren nur noch mit engumschriebenen Indikationen bei onkologischen Fragestellungen angewandt (Tiedjen KU 1993). Die Mortalität beträgt 1:1800. Im Vordergrund stehen pulmonale Komplikationen wie z. B. die Lungenarterienembolie durch das ölige Kontrastmittel (1:400) sowie allergische Reaktionen auf das Kontrastmittel (1:800) und Patentblau (1:600) (Fritz P 1985). Eine weitere Gefahr besteht in der möglichen Verklebung von Lymphbahnen (Henne-Bruns et al. 2001). Insgesamt ist das Verfahren aufwendig, nur an wenigen geeigneten Lymphknotenregionen einsetzbar und durch eine Reihe von Kontraindikationen und Nebenwirkungen (Infektionen, Nekrosen, Embolien, Pneumonien, Psychosen) eingeschränkt anwendbar.

2.6.1.2 Indirekte Lymphographie

Bei diesem Verfahren werden 6 - 8 ml eines wasserlöslichen, jodhaltigen Kontrastmittels intrakutan injiziert und über die Lymphplexus der Haut in die Präkolektoren und anschließend in die subkutanen Kollektoren aufgenommen. Danach erfolgen Röntgenaufnahmen zur Darstellung der Lymphgefäße. Vorteile gegenüber der direkten Lymphographie (Wenzel-Hora BI 1985) sind ambulante Durchführbarkeit, nicht-invasive Methode, keine allergischen Reaktionen durch Anwendung eines Vitalfarbstoffes, keine Sofort- oder Spätreaktionen durch ölige Kontrastmittel, Reduzierung der Strahlenbelastung. Anwendung findet die indirekte Lymphographie vor allem in der Differenzierung von Lymphödemen. Mikrometastasen wie sie insbesondere für das Prostatakarzinom typisch sind, können mit dieser Methode nicht identifiziert werden (Wawroschek F 2003).

2.6.2 Nuklearmedizinische Verfahren

Die konventionelle nuklearmedizinische Tumordiagnostik hat im letzten Viertel des 20. Jahrhunderts Einbußen hinnehmen müssen. Während die Schilddrüsen- und Skelettszintigraphie nahezu unverändert erhalten geblieben sind, werden für die parenchymatösen Organe kaum noch morphologisch orientierte nuklearmedizinische Untersuchungen angefordert (Golder W 2002). Zu den hoffnungsvollsten Segmenten der diagnostischen Onkoradiologie zählen die sog. „Sentinel node“-Szintigraphie sowie die Positronenemissionstomographie (PET), welche beide in der Lymphknotendiagnostik Anwendung finden.

2.6.2.1 Sentinel-Lymphknoten-Szintigraphie

Als Sentinel- oder Wächter-Lymphknoten (sentinel lymph node = SLN) werden der oder die Lymphknoten bezeichnet, welche den Lymphabfluss des Tumors bzw. der Tumorregion als erste Station drainieren (Canabas RM 1977). Weist der Sentinel-Lymphknoten keinen metastatischen Befall auf, wird ein Befall der nachgeordneten Lymphknoten nicht angenommen, weshalb auf ihre Entfernung verzichtet werden kann. Bei diesem Verfahren wird am Vortag der Operation eine geringe Menge eines Tracers (^{99m}Tc) in die Nähe des Tumors unter die Haut gespritzt, die dann von den Lymphbahnen bis zu den Lymphknoten abtransportiert wird. Anhand des mittels Szintigraphie ermittelten nuklearmedizinischen Bildes wird die Position des Wächterlymphknotens auf der Haut markiert. Während der Operation wird nunmehr mit einem speziell entwickelten Sondensystem die Radioaktivität in dem Lymphknoten aufgesucht und lokalisiert, so dass dieser gezielt mit einem kleinen Eingriff entfernt werden kann. Während sich das Konzept beim Mamma- (Miltenburg et al. 1999), Penis-Karzinom (Wawroschek F 2000) sowie insbesondere beim malignen Melanom (Morton DL 1990) gut bewährt hat, ist die Anwendung bei urogenitalen Tumoren noch nicht ausgereift. Die Lymphabflüsse im kleinen Becken sind derart variabel, dass der Ursprung der Organmetastasierung nicht genau vorher gesagt werden kann. Des Weiteren sind noch einige Studien notwendig, bevor entschieden werden kann, ob das SLN-Konzept auch beim Prostata- und Harnblasenkarzinom hilfreich ist. Derzeit ist die Sentinel-Lymphszintigraphie als unterstützendes Verfahren für die pelvine

Lymphadenektomie gedacht und stellt letztendlich ebenfalls ein invasives und aufwendiges Verfahren dar.

2.6.2.2 PET

Bei der PET werden radioaktiv markierte Biomoleküle (Tracer) eingesetzt, deren Verteilung im menschlichen Körper mit einer PET-Kamera aufgezeichnet werden kann. Bei diesen sog. Positronenstrahlern handelt es sich um Substanzen, die in den Stoffwechsel eingeschleust werden wie etwa Zucker, Eiweißbausteine, DNS-Bestandteile oder auch Wasser. Da diese markierten Substanzen im Körper weitgehend normal umgesetzt werden, ist mit der PET eine Darstellung der natürlichen Zellfunktionen – beispielsweise des Stoffwechsels oder der Proteinbiosynthese – möglich. Die dabei am häufigsten verwandte Substanz ist FDG (F18-Desoxyglukose), ein mit radioaktivem Fluor markiertes Traubenzuckermolekül, welches bis zu einer bestimmten Stufe wie normaler Traubenzucker metabolisiert wird. Die PET mit FDG macht sich zunutze, dass Tumorzellen aufgrund ihres entregulierten Wachstums einen deutlich erhöhten Glukose-Verbrauch gegenüber gesunden Zellen haben. Das FDG reichert sich in malignen Zellen an und hebt sich deutlich vom umliegenden, gesunden Gewebe ab. Etabliert hat sich diese Untersuchung vor allem bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich (Kresnik E 2001), bei Lungenrundherden (Cerfolio RJ 2004) sowie bei malignen Lymphomen. Andere Tumore hingegen nehmen relativ wenig Glukose auf, sodass sie mit radioaktivem Zucker nur unzureichend erkannt werden. Dann können radioaktiv markierte Aminosäuren (z. B. bei Hirntumoren) oder Substrate des Fettstoffwechsels (z. B. Azetat oder Cholin beim Prostatakarzinom) eingesetzt werden. Nachteil der PET ist, dass die PET-Befunde einer anatomischen Struktur nicht oder nicht genau zugeordnet werden können. Die Bilder geben kaum anatomisch-morphologische Details wieder, wodurch eine Lokalisierung des Tumors erschwert wird. Oft muss daher eine zusätzliche CT durchgeführt werden, um den Tumor lokalisieren zu können, was die Untersuchung zeitaufwendig und teuer macht.

2.6.3 MR-Lymphographie

Weniger invasiv gelingt die Darstellung von Lymphknotengewebe in der MRT. Mit Hilfe einer hochauflösenden T2w-Sequenz ohne Kontrastmittel stellen sich die Marksinus der Lymphknoten im MRT signalarm und die Follikel signalstärker dar (Lee et al. 1991). Aufgrund von überlappenden Signalintensitäten wird die Unterscheidung von metastatischem und normalem Lymphknotengewebe erschwert, so dass als verlässliches Diagnosekriterium in der nativen MRT allein die Beurteilung anhand der Größe bleibt (Dooms et al. 1985).

Die Verwendung von superparamagnetischen Eisenoxidpartikeln, welche speziell für die MR-Lymphographie entwickelt wurden, verschaffen uns detaillierte Informationen über die Lymphknotenmorphologie und -funktion (s. hierzu auch Abschnitt 2.5.2.2 USPIO). Prinzipiell existieren für die MR-Lymphographie drei verschiedene Applikationswege. Die direkteste Methode besteht in der Punktion eines Lymphgefäßes mit anschließender endolymphatischer Injektion des Kontrastmittels (Hamm et al. 1992; Taupitz, Wagner et al. 1993). Eine weitere Möglichkeit besteht darin, das Kontrastmittel durch interstitielle oder subkutane Injektion in das Interstitium zu applizieren (Weissleder et al. 1989). Bei der am einfachsten und nebenwirkungs-ärmsten intravenösen Applikation extravasieren die Eisenoxidpartikel durch Transzytose im Kapillarbett in das Interstitium und reichern sich anschließend im Lymphknoten an (Weissleder et al. 1989).

Nach der i.v.-Applikation kommt es zu einer starken, homogenen Signalreduktion in den gesunden Lymphknoten in der T2w-MRT, während komplett metastatische (positive) Lymphknoten aufgrund des nicht mehr vorhandenen MMPS hyperintens erscheinen. Dies ist die Grundlage für eine Differenzierung zwischen metastatischem und nicht-metastatischem Lymphknotengewebe.

3. Material und Methodik

3.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen von 2 prospektiven multizentrischen Phase III Studien (ALS-3-7-A, ALS-44-003-A) und einer prospektiven monozentrischen Phase IIIb Studie (ALS-3-35-A) sollte die diagnostische Treffsicherheit des für die MRT geeigneten i. v.-Kontrastmittels Sinerem® gezeigt werden. In der Zeit von 1997 - 2004 wurden insgesamt 68 Patienten (63 Männer, 5 Frauen) mit histologisch gesicherten, lokal begrenzten Karzinomen des Urogenitalsystems einer MR-Lymphographie eingeschlossen. Von diesen initial 68 Patienten wurden aus verschiedenen Gründen 8 Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Aufgrund technischer Probleme erhielt ein Patient nach Kontrastmittel-Applikation keine zweite MRT, vier Patienten lehnten diese nach bereits erfolgter Verabreichung des Kontrastmittels ab. Für einen Patienten entfiel nach weitergehenden präoperativen Untersuchungen die Operationsindikation. Ein weiterer Patient verweigerte den operativen Eingriff. Bei einem Patienten ließen sich die Post-Kontrast-Aufnahmen aufgrund unveränderter Signalintensitäten in den Lymphknoten nicht auswerten. Nachdem zunächst eine zu gering applizierte Menge des Kontrastmittels angenommen wurde, stellte sich bei weiterführender Diagnostik eine progrediente chronisch lymphatische Leukämie heraus. Letztendlich gingen insgesamt 60 Patienten (4 Frauen, 56 Männer) in unsere Auswertung ein (s. Abb. 10).

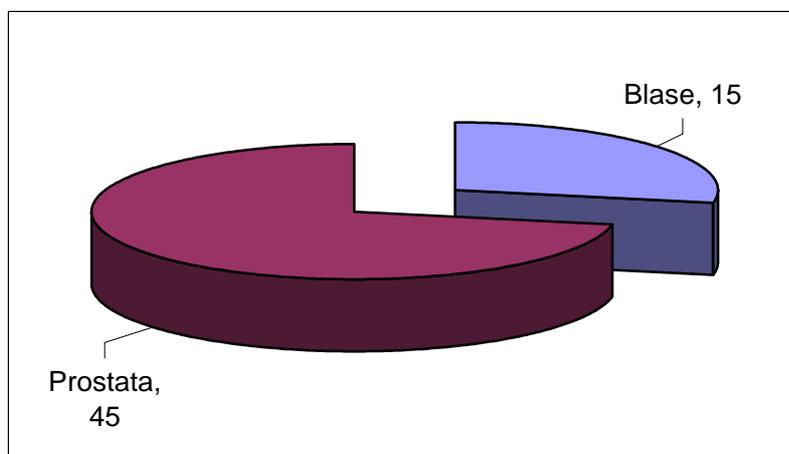


Abb. 10: Tumorverteilung im Patientenkollektiv

In der ersten Studie (**ALS-3-7-A**, durchgeführt Februar 1997 – März 1998) wurden initial 23 Patienten mit histologisch gesicherten Prostata- (13) und Harnblasenkarzinom (10), ungeachtet dessen TNM-Klassifikation oder anderer diagnostischer Parameter, untersucht. Die anschließende Lymphadenektomie erfolgte innerhalb von 10 Tagen nach Kontrastmittelgabe. Die Hospitalisierung für 24 Stunden nach der Kontrastmittelapplikation und MRT war obligat.

In der zweiten Studie (**ALS-3-35-A**, durchgeführt August 2000 – Mai 2002) wurden 15 Patienten (1 Harnblasenkarzinom) mit fraglichem Lymphknotenstatus (Anzahl, Größe, Kontur und/oder Lokalisation – mit einer beliebigen radiologischen Methode definiert [US, CT]) bei Harnblasen- bzw. Prostatakarzinom untersucht. Des Weiteren wurde die Zeit zwischen Kontrastmittelgabe und Lymphadenektomie von 10 auf 15 Tage verlängert. Eine Hospitalisierung war in dieser Studie nicht mehr gefordert.

In der dritten Studie (**ALS-44-003**, durchgeführt Mai 2002 – April 2004) erfolgte der Einschluss von 30 Patienten (8 Harnblasenkarzinome) nach definierten diagnostischen Parametern. Diese beinhalteten für das Prostatakarzinom einen PSA > 10 ng/ml und/oder ein Gleason-Score ≥ 6 sowie T1- bis T3-Stadium. Die Patienten mit Harnblasenkarzinom sollten präoperativ ein T1-T3 Stadium aufweisen. Ausgeschlossen waren darüber hinaus Tumoren, bei denen eine Metastasierung in Lymphknoten, Skelett und andere Organe nicht ausgeschlossen werden konnte bzw. der Nachweis solitärer Lymphknoten in der nativen MRT mit einem Durchmesser > 20 mm bzw. multiple Lymphknoten (> 3) mit einem Durchmesser > 11-20 mm.

Folgende epidemiologische Daten wurden für unsere Patientenpopulation erhoben: Geburtsdatum und Geschlecht, präoperativer PSA-Wert und Gleason-Score bei den Patienten mit Prostatakarzinom sowie bei allen das prä- und postoperative TNM-Stadium.

Die Altersverteilung der ausgewerteten Patienten variierte zwischen 39 und 77 Lebensjahren, bei einem durchschnittlichen Alter von 62,15 Jahren. Unterteilt man die Patienten in Altersklassen, so entspricht deren Verteilung, wie in Abb. 11

dargestellt, einer Gaußschen Normalverteilung mit einem Shift zu den höheren Altersgruppen. Das Durchschnittsalter der weiblichen Patienten lag mit 63,75 Jahren nur geringfügig unter dem der männlichen Patienten (64,2 Jahre).

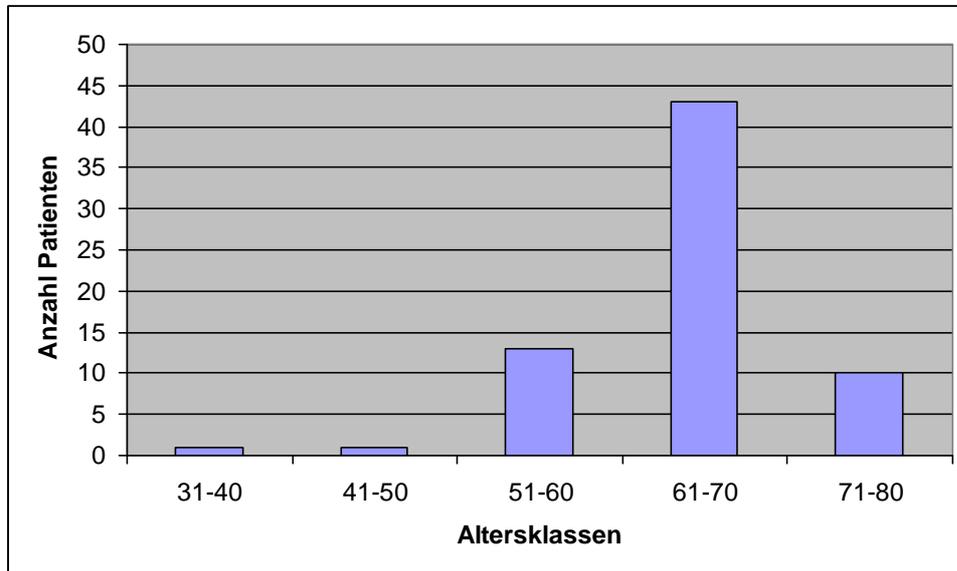


Abb. 11: Verteilung der Altersklassen in der Patientengruppe

Die Studien wurden von der Firma Guerbet (Paris, Frankreich) gesponsort. Nach strengen Ein- und Ausschlusskriterien sowie einer ausführlichen Aufklärung gaben alle Probanden ihr schriftliches Einverständnis zur kontrastmittelverstärkten MRT. Dem Studienprotokoll folgend wurden Patienten mit bekannter Kontraindikation für die MRT, Allergie auf Dextrane oder eisensalzhaltige Medikamente nicht in die Studie eingeschlossen. Darüber hinaus entfielen Patienten, die sich bereits einer Behandlung des Tumors mit Chemo-, Strahlentherapie oder chirurgischer Intervention unterzogen hatten bzw. bei denen noch eine neoadjuvante Chemo- oder Strahlentherapie erfolgen sollte. Die Applikation anderer Kontrastmittel, wie etwa Gadolinium-Komplexe, musste mindestens 7 Tage zurückliegen. Schwangere oder stillende Patientinnen waren nicht zugelassen. Das Mindestalter betrug 18 Jahre. Für die Studien lagen ein positive Voten der zuständigen Ethikkommission vor.

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten unterzogen sich einem präklinischen Staging in Form von Anamnese, klinischer Untersuchung und Ultraschall. Bei den Patienten mit Prostatakarzinom umfasste das Staging zusätzlich die digitorektale Untersuchung (DRU), die transrektale Stanzbiopsie sowie die PSA-Bestimmung. Die Harnblasenkarzinome waren mittels transabdominell Ultraschall sowie Zystoskopie histologisch gesichert worden. Die geplante Lymphadenektomie war für alle Patienten ein Einschlusskriterium, um eine radiologisch-pathologische Korrelation durchführen zu können.

Von den Patienten mit Prostatakarzinom wiesen zwölf (26,6%) einen präoperativen PSA-Wert ≤ 10 ng/ml auf. Einen PSA-Wert zwischen 10 - 20 ng/ml hatten ebenfalls 12 Patienten (26,6%), bei 15 Patienten (33,3%) lag er zwischen 20 – 50 ng/ml. Bei 6 (13,5%) Patienten betrug der PSA-Wert über 50 ng/ml. Entsprechend belief sich der mittlere PSA-Wert prätherapeutisch auf 25,42 ng/dl (2,5 – 80 ng/dl). Von den Patienten zeigten 17 (37,8%) prätherapeutisch ein Gleason-Score < 6 , während 28 Patienten ein Score ≥ 6 (62,2%) hatten. Die Aufteilung der Tumorstadien stellte sich präoperativ wie folgt dar: 9 Patienten (20%) zeigten ein T1-, 17 Patienten (37,8%) ein T2-Stadium. Einen kapselüberschreitenden T3-Tumor hatten 19 Patienten (42,2%).

Bei den Patienten mit Harnblasenkarzinom gestaltete sich die Aufteilung der Tumorstadien wie folgt: 3 Patienten (20%) zeigten präoperativ ein T1-, 5 Patienten (33,3%) ein T2- und ebenfalls 7 Patienten (46,6%) ein T3-Stadium.

3.2 Kontrastmittel

Bei dem zu prüfenden Kontrastmittel handelte es sich um Sinerem® (Firma Guerbet Paris, Frankreich). In Europa befindet sich dieses Produkt momentan in der Entwicklungsphase III als ein Kontrastmittel für die Detektion von Lymphknotenmetastasen. Bei Sinerem® handelt es sich um USPIO, die mit einem Gemisch aus Natriumcitrat (1,8 mg/g) und niedermolekularem Dextran (57 mg/g) ummantelt sind. Ein Gramm der Substanz enthält ungefähr 19 mg superparamagnetische Eisenoxide. Die Viskosität beträgt bei 25°C 1,6 cps, die Osmolalität 365 mosm/kg Wasser und die magnetische Suszeptibilität $> 23000 \times 10^{-6}$ cgs/gFe. Der Gesamtdurchmesser (hydrodynamischer Durchmesser) der Partikel liegt bei 50 nm mit einem Kerndurchmesser von 20 nm (gemessen in LLS). Die T1-Relaxivität ($r_1 = 28 - 31$ l/mmol*s) und T2-Relaxivität ($r_2 = 90 - 106$ l/mmol*s) wurden bei 0,48 Tesla und 20 MHz in Wasser gemessen.

Sinerem® lag in einem gefriergetrocknetem Zustand, d. h. in Pulverform, vor. Eine Ampulle des Kontrastmittels enthielt 210 mg Eisen, ummantelt von niedermolekularem Dextran (Ferumoxtran). Die Solution der Substanz erfolgte zunächst in 10 ml 0,9%iger NaCl-Lösung und wurde dann gewichtsadaptiert (2,6 mg Fe/kgKG) in weiteren 50 ml NaCl-Lösung in einer Tropfinfusion appliziert. Zur Vermeidung anaphylaktoider Reaktionen erfolgte dies über einen Infusionsfilter mit einer Porengröße von 0,22 µm mit 4 ml/min (Angaben des Herstellers; Firma Guerbet Paris, Frankreich). Für einen Patienten mit 70 kg Körpergewicht betrug die applizierte Menge an aufgelöstem Sinerem® 9,1 ml (0,13 ml pro kgKG). Die Gesamtmenge des verdünnten Kontrastmittels lag bei 59,1 ml.

Die Überwachung der Patienten erfolgte durch Kreislaufkontrollen und körperliche Untersuchung vor der Kontrastmittelapplikation sowie 5, 15 und 30 Minuten nach Applikation. Es wurden ausschließlich stationäre Patienten in die Studie eingeschlossen, um eine Überwachung bis 36 Stunden nach der Kontrastmittel-MRT zu gewährleisten. Da in vorangegangenen klinischen Studien anaphylaktoider Reaktionen beschrieben worden waren, wurden die Patienten insbesondere während der Kontrastmittelapplikation ärztlich überwacht. Ein Beatmungsgerät, Adrenalin, Antihistaminika und Corticosteroide standen für die notfallmäßige Behandlung einer Kontrastmittel-Reaktion zur Verfügung.

3.3 Magnetresonanztomographische Untersuchung

Die MRT-Untersuchungen aller 3 Studien wurden ausschließlich an MR-Scannern mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla (Magnetom Vison, Magnetom Symphony Vision, Magnetom Sonata; Siemens AG, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Um ein für hohe Auflösung und dünne Schichten ausreichendes Signal-Rausch-Verhältnis zu erreichen, erfolgten alle Untersuchungen mittels einer 4-Element-Body-Phased-Array-Spule für Körperstammuntersuchungen. Die Auswahl des Scanners folgte dabei der Verfügbarkeit. Nach einer ersten MRT ohne Kontrastmittel erfolgte eine zweite Untersuchung mit dem gleichen Protokoll in einem Abstand von mindestens 24 Stunden nach Applikation des Kontrastmittels. Die Empfehlung des Herstellers liegt bei 24 - 36 Stunden.

In allen Studien wurde eine PD-SE-Sequenz (TR/TE 1343 – 1580/10 – 12 msec, SL 5 – 6 mm, α 90 – 180°, NEX 3 – 4, FOV 225 – 240 x 300 – 320 mm, Matrix 384 x 512, s. auch Tab. 7, 8, 9) angefertigt, mit der für jeden Patienten vor Gabe des Kontrastmittels entschieden werden konnte, ob nach den Kriterien der Größe, Morphologie, Anzahl und Lokalisation der Verdacht auf eine Lymphknotenmetastasierung besteht, ohne dass offensichtlich eine fortgeschrittene Lymphknotenmetastasierung vorliegt. Im Anschluss daran erfolgte eine T2*-gewichtete Sequenz (GRE, TR/TE 1040 – 1457/15 msec, SL 5 – 6 mm, α 30°, NEX 2 – 3, FOV 225 – 300 mm, Matrix 384 x 512) in axialer Schichtorientierung, welche wie auch die PD-SE-Sequenz von der Aortenbifurkation bis zum Beckenboden geplant wurde. Die angegebenen Protokolle erlauben die Akquisition hoch aufgelöster MR-Aufnahmen mit einer Voxelgröße von 0,65 x 10 x 5 – 6 mm. Zusätzlich zu den o. g. Sequenzen wurde in Studie 2 eine axiale T2*-gewichtete MEDIC-Sequenz (TR 2055 msec, SL 6 mm, α 90°, NEX 2, FOV 220 x 220 mm, Matrix 256 x 256) mit einer Voxelgröße von 0,86 x 0,86 x 6 mm akquiriert. In Studie 3 wurde diese Sequenz durch eine T2*-gewichtete MEDIC-Sequenz (TR 315 msec, TE 16 msec, SL 4 mm, α 30°, NEX 3 – 4, FOV 247 x 330 mm, Matrix 384 x 512 mm) in angulierter parasagitaler Schichtorientierung mit einer Voxelgröße von 0,65 x 0,65 x 4 ersetzt.

Zur Reduktion störender Darmmotilität erhielt jeder Patient vor der MRT-Untersuchung 40 mg Butylscopolaminiumbromid (Buscopan®; Boehringer Ingelheim, Deutschland) intramuskulär appliziert.

Die Untersuchung dauert zwischen 30 – 45 Minuten.

Tab. 7, 8, 9: Pulssequenzen für die MR-tomographische Untersuchungen

Studie 1	1. Sequenz	2. Sequenz	3. Sequenz
Mode	FSE/axial	FSE/axial	GE/axial
Bezeichnung	PD-TSE	T2-TSE	T2-GRE
TR (ms)	1963	9236	1457
TE (ms)	12	90	15
Flip angle (°)	90	90	30
ST (mm)	6	6	6
FOV (mm)	300	300	300
Matrix	264x512	450x512	269x512
Anzahl Schichten	31	25	31
Interslice gap	1,2 mm	1,2 mm	1,2 mm
Aquisition Time	08min43s	09min24s	13min06s

Studie 2	1. Sequenz	2. Sequenz	3. Sequenz
Mode	FSE/axial	GE/axial	MEDIC/axial
Bezeichnung	PD-TSE	T2*-GRE	T2*-MEDIC
TR (ms)	1343	1457	2055
TE (ms)	10	15	25,8
Flip angle (°)	180	30	90
ST (mm)	6	6	6
FOV (mm)	240x320	225x300	220x220
Matrix	216x512	230x512	202x256
Anzahl Schichten	31	25	31
Interslice gap	1,2 mm	1,2 mm	1,2 mm
Aquisition Time	04min54s	11min13s	13min51s

Studie 3	1. Sequenz	2. Sequenz	3. Sequenz
Mode	FSE/axial	GE/axial	MEDIC/sagittal
Bezeichnung	PD-TSE	T2*-GRE	T2*-MEDIC
TR (ms)	1980	1570	0293
TE (ms)	10	15	16
Flip angle (°)	150	30	30
ST (mm)	5	5	4
FOV (mm)	225x300	225x300	247x330
Matrix	218x512	230x512	230x512
Anzahl Schichten	37	37	9
Interslice gap	1,0 mm	1,0 mm	0,4 mm
Aquisition Time	07min13s	12min00s	03min21s

3.4 Bildanalyse

Die Auswertung der MRT wurde durch zwei in der MRT mit Eisenoxidpartikeln erfahrene Radiologen durchgeführt. Die visuelle und quantitative Bewertung von Morphologie und Signalverhalten jedes einzelnen Lymphknotens erfolgte für die Bilder, welche vor Kontrastmittelgabe sowie im Anschluss an die post-KM-Untersuchung erstellt wurden. Die Auswertung der prä- und post-KM-Bilder geschah ohne Kenntnis des histologischen Befundes oder der prä-KM-Aufnahmen. Aufgrund der Tatsache, dass die MR-Lymphographie einer langen Lernkurve unterliegt, wurde nach Abschluss aller Studien eine verblindete Reevaluierung der MR-Bilder durchgeführt. In der nativen MRT blieben lediglich Größe und Anzahl der sichtbaren Lymphknoten für die Dignitätsbestimmung. In der kontrastmittelgestützten MRT wurde der Lymphknoten als **benigne** betrachtet, wenn wenigstens eines der folgenden Kriterien erfüllt war:

- homogener Signalverlust des Lymphknotens nach Kontrastmittel-Applikation
- zentrale Hyperintensität des Lymphknotens in T1 und T2 mit peripherem Signalverlust (Lymphknoten mit Fetthilus) oder disseminierte, tüpfelartige Hyperintensitäten nach Kontrastmittel-Applikation bei ansonsten homogenem Signalverlust (Sinushistiozytose bzw. Lymphknotenfibrose).

Lymphknoten wurden als **maligne** betrachtet, wenn sie in der post-Kontrastmittel-Untersuchung randständige oder becherförmige Hyperintensitäten aufwiesen. Für jeden Patienten wurde die Anzahl der im Bild sichtbaren Lymphknoten im Resektionsareal sowie jeweils der Durchmesser des größten Lymphknotens bestimmt (axialer Durchmesser). Die exakte Korrelation zwischen Bildgebung und Histologie (Knoten-zu-Knoten-Korrelation), d. h. die exakte Zurodnung jedes Lymphknotens wurde in einzelnen Fällen versucht. Insgesamt behielten wir uns eine Patient-zu-Patient-Korrelation vor, wodurch der Patient jeweils als gesund oder metastatisch eingestuft wurde (siehe Tabelle 10). Aus den Ergebnissen der MR-tomographischen und histopathologischen Untersuchungen wurden Sensitivität und Spezifität sowie der negative und positive prädiktive Wert der MR-Lymphographie berechnet.

Tab. 10: Bewertung der Lymphknoten.

LK	Beschreibung (Guerbet-Kriterien)	Diagnose
	kein Signalverlust, keine Schwärzung oder hyperintenser Lymphknoten; homogene oder heterogene Struktur	metastatisch
	zentral kein Signalverlust, ringförmige Schwärzung in der Peripherie; heterogene Struktur	metastatisch
	partiale Schwärzung oder lokaler Signalverlust < 50%; heterogene Struktur	metastatisch
	lokaler Signalverlust > 50%, heterogene Struktur	wahrscheinlich metastatisch
	überwiegende Schwärzung des Lymphknotens, zentraler Fetthilus; heterogene Struktur	nichtmetastatisch
	diffuser, heterogener Signalverlust	nichtmetastatisch
	homogener Signalverlust	nichtmetastatisch

3.5 Pelvine Lymphadenektomie

Nach der post-Kontrastmittel-MRT unterzogen sich die Patienten in einem Zeitraum von 0 (am Untersuchungstag selbst) bis 27 Tagen (durchschnittlich 3,12 Tage) der geplanten Lymphadenektomie. Die Grenzen der Standard-Lymphadenektomie in der Klinik für Urologie, Charité Campus Mitte, waren lateral die Aa. iliacae externae, kaudal die Symphysis pubica und kranial die Bifurkationen der Aa. iliacae communes. Die Fossa obturatoria wurde ausgeräumt und der N. obturatorius dargestellt. Das Ausmaß der Lymphadenektomie ergab sich aufgrund präoperativer oder intraoperativer Gegebenheiten unabhängig von den Ergebnissen der MRT. In Einzelfällen erfolgte eine gezielte Entnahme von Lymphknoten bei besonders prägnantem MRT-Befund. Die En-Bloc-Resektate wurden nach Lokalisation und seitengetreunt der histopathologischen Untersuchung im Institut für Pathologie zugeführt. Bei den für die Auswertung relevanten Patienten wurden insgesamt 865 (2 – 40 pro Patient, durchschnittlich 14,4 pro Patient) Lymphknoten entfernt und histologisch untersucht. Die histologische Korrelation erfolgte anhand der intraoperativ vorgenommenen Markierungen, der Lymphknotengröße und der Morphologie. Die histologische Begutachtung und Aufarbeitung der entnommenen Lymphknoten erfolgte ebenfalls ohne Bezug zur Bildgebung und beinhaltete die Befundung aller Lymphknoten, auch solcher, die in der MRT nicht gesehen wurden. Neben der allgemeinen histologischen Begutachtung (Tumorfreiheit, Metastasierung, Sinushistiozytose, Verkalkung) wurden zusätzlich die Anzahl sowie der minimale und der maximale Durchmesser des jeweiligen Lymphknotens bestimmt.

3.6 Histologische Auswertung

Die im Rahmen der pelvinen Lymphadenektomie entnommenen Lymphknotenextirpate wurden am Institut für Pathologie, Charité Campus Mitte, in 4%igem Formalin fixiert, ausgemessen und bei einem Durchmesser über 6 mm halbiert. Anschließend erfolgte die Entwässerung nach Standardverfahren in einem Automaten sowie die Einbettung in Paraffin. Pro Lymphknoten wurden je 4 µm dicke Schnittpräparate angefertigt und mit Hämatoxyllin/Eosin gefärbt. Die histopathologische Auswertung erfolgte am Lichtmikroskop in 25-, 100-, 200- sowie 400-facher Vergrößerung. Anhand der Lymphknotengröße, d. h. entsprechend des kleinsten axialen Durchmessers (< 5 mm, 5 - 10 mm, > 10 mm), wurde die Kategorisierung in metastatisch bzw. nicht-metastatisch durchgeführt.

3.7 Statistische Auswertung

Die qualitativen und quantitativen Daten wurden in ein Tabellenkalkulationsprogramm (Excel 2000, Microsoft, Atlanta, USA) eingetragen. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von SPSS für Windows (SPSS GmbH Software, München, Deutschland; Version 1.7) sowie StatXact (Cytel Software Co., Cambridge, USA; Version 6). Die Auswertung der Studie wurde mit dem statistischen Verfahren der Logistischen Regression vorgenommen. Die logistische Regression schätzt die Wahrscheinlichkeit des Eintreffens z. B. eines metastatischen Befalls eines Lymphknotens in Abhängigkeit von den interessierenden Parametern ein. Das Vorgehen in der statistischen Analyse umfasste die Lymphknotengröße sowie die -architektur. Folgende Berechnungen wurden insgesamt durchgeführt:

(rp: richtig positiv, fp: falsch positiv, rn: richtig negativ, fn: falsch negativ)

$$\text{Sensitivität} = rp/(rp + fn)$$

$$\text{Spezifität} = rn/(rn + fp)$$

Während die Sensitivität ein Maß für die Empfindlichkeit eines Verfahrens darstellt (Wie viele Kranke werden als krank dargestellt?), kann mit Hilfe der Spezifität die Eindeutigkeit beurteilt werden (Wie viele Gesunde werden als nicht krank eingestuft?).

Positiver Vorhersagewert:

$$PPV = rp/(rp + fp)$$

Dies entspricht dem Anteil der tatsächlich Kranken unter den positiv (d. h. als krank eingestuften) Getesteten.

Negativer Vorhersagewert:

$$NPV = rn/(rn + fn)$$

Analog dem positiven Vorhersagewert, entspricht der negative Vorhersagewert dem Anteil der tatsächlich Gesunden unter den negativ (d. h. als nicht krank eingestuft) Getesteten.

$$\text{Genauigkeit} = (rp + rn)/(rp + rn + fp + fn)$$

Die Genauigkeit beantwortet die Frage, wie oft das betreffende Verfahren das richtige Ergebnis geliefert hat.

Odds Ratio:

Das Odds Ratio gibt das Verhältnis der Häufigkeit eines eingetretenen Ereignisses als das Verhältnis zur Häufigkeit des nicht eingetretenen Ereignisses an und ist ein Quotient aus vier Wahrscheinlichkeiten. Im Nenner des Odds Ratios werden die Wahrscheinlichkeiten für eine Erkrankung bzw. Nicht-Erkrankung bei Abwesenheit der Exposition verglichen: $P(K=1 | E=0)$ Wahrscheinlichkeit für Erkrankung bei Nicht-Exposition geteilt durch $P(K=0 | E=0)$ Wahrscheinlichkeit für Nicht-Erkrankung bei Nicht-Exposition.

$$\text{OR} = \frac{\frac{P(K=1|E=1)}{P(K=0|E=1)}}{\frac{P(K=1|E=0)}{P(K=0|E=0)}}$$

Effizienz

Die Effizienz ist eine aus Sensitivität und Spezifität kombinierte Kennzahl dafür, wie viele richtig positive und richtig negative ein diagnostisches Verfahren liefert gemessen an der Gesamtzahl der befundeten Patienten:

$$\text{Effizienz} = (rp + rn)/\text{Gesamtanzahl}$$

4. Ergebnisse

4.1 MRT ohne Kontrastmittel

Wie bereits erwähnt, wurde vor Verabreichung des Kontrastmittels zunächst eine native MRT durchgeführt. Der Verdacht auf Lymphknotenmetastasen konnte lediglich aufgrund der Größe des Lymphknotens gestellt werden. Patienten mit Lymphknoten über 10 mm Durchmesser werteten wir als metastatisch, solche mit unter 10 mm großen Lymphknoten als nicht metastatisch. Die Ergebnisse der nativen MRT (s. Tab 11, 12) verglichen wir später mit den histopathologischen Untersuchungsbefunden.

Tab. 11: Relatives Risiko des Vorliegens von LK-Metastasen in Abhängigkeit von der LK-Größe beim Prostatakarzinom

Merkmal	n	OR	P
Lymphknoten	(Häufigkeit)	(relatives Risiko)	(Irrtumswahrscheinlichkeit)
≤ 10 mm	42	1	
> 10 mm	3	1,42	0,05

Tab. 12: Relatives Risiko des Vorliegens von LK-Metastasen in Abhängigkeit von der LK-Größe beim Harnblasenkarzinom

Merkmal	n	OR	P
Lymphknoten	(Häufigkeit)	(relatives Risiko)	(Irrtumswahrscheinlichkeit)
≤ 10 mm	13	1	
> 10 mm	2	3,33	0,012

Die Sensitivität der nativen MRT-Untersuchung betrug für das gesamte Patientenkollektiv 41%, die Spezifität 78% (s. Tab 15). Der positive prädiktive Wert betrug 41% und der negative prädiktive Wert betrug 77%. Bei den Patienten mit Harnblasenkarzinom lag die Sensitivität bei 60% im Vergleich zu lediglich 30% bei den Patienten mit Prostatakarzinom. Die Spezifität betrug 90% bzw. 76%, der PPV 75% bzw. 36% sowie der NPV 81% bzw. 71%. Als statistisch signifikante Größe erweist sich die bereits genannte Lymphknotengröße. Das Risiko eines metastatischen Befalls eines Lymphknotens steigt bei einer Durchschnittsgröße des Lymphknotens von über 10 mm gegenüber einer Größe von kleiner oder gleich 10

mm um ca. das 1,5fache beim Prostatakarzinom bzw. um das 3,3fache beim Harnblasenkarzinom.

Im Rahmen der pelvinen Lymphadenektomie wurden den Patienten mit Harnblasenkarzinom insgesamt 217 Lymphknoten (durchschnittlich 14,4 pro Patient) entnommen und histologisch ausgewertet. Der Anteil der Lymphknoten über 10 mm betrug hierbei 48 (22,1%). Eine Größe zwischen 5 – 10 mm wiesen 119 Lymphknoten (54,8%) auf und 50 Lymphknoten (23%) waren kleiner als 5 mm. Den Anteil an metastatischen Lymphknoten in der histopathologischen Aufarbeitung, entsprechend der jeweiligen Kategorie, zeigt die folgende Tabelle:

Tab. 13: Prozentualer Anteil metastatischer Lymphknoten beim Harnblasenkarzinom

Größe	benigne	maligne	Anteil der metastatischen LK
> 10 mm	34	14	29,16%
> 5 – 10 mm	114	5	4,38%
< 5 mm	50	-	-

Den Patienten mit Prostatakarzinom wurden insgesamt 648 Lymphknoten entnommen (durchschnittlich 14,4 pro Patient) und histopathologisch untersucht. In dieser Gruppe lag der Anteil der Lymphknoten über 10 mm bei lediglich 62, d. h. 9,5%. Den größten Anteil an Lymphknoten machte die Kategorie der zwischen 5 – 10 mm großen Lymphknoten aus; hier betrug die Anzahl insgesamt 384 (59,3%) entnommene Lymphknoten. Kleiner als 5 mm waren 202 (31,17%) Lymphknoten. Die Verteilung der metastatischen Lymphknoten in der histopathologischen Aufarbeitung zeigte die folgende Tabelle:

Tab. 14: Prozentualer Anteil metastatischer Lymphknoten beim Prostatakarzinom

Größe	benigne	maligne	Anteil der metastatischen LK
> 10 mm	58	4	6,45%
> 5 – 10 mm	355	29	7,5%
< 5 mm	190	12	5,9

Die Werte der histopathologischen Untersuchungen belegen deutlich, dass der überwiegende Anteil metastatischer Lymphknoten beim Prostatakarzinom kleiner als 10 mm ist und damit unter dem in der nativen MRT und CT üblichen Größenkriterium.

4.2 MRT nach Kontrastmittelgabe

Nach der i.v.-Applikation von Sinerem® kommt es, wie bereits in Abschnitt 2.5.2.2 beschrieben, zu einer Verkürzung der T2-Relaxationszeit, welche sich in den T2-gewichteten MR-Sequenzen als Signalverlust der mit Kontrastmittel angereicherten normalen Lymphknoten darstellt. Hingegen zeigen metastatische Lymphknoten typische Aussparungen der Kontrastmittel-Aufnahme. Insgesamt konnten 704 Lymphknoten visuell erkannt und ausgewertet werden (mindestens 5, maximal 24 Lymphknoten/Patient).

Von den 45 Patienten mit Prostatakarzinom wiesen insgesamt 13 (28,8%) einen positiven Lymphknotenstatus auf. Von diesen 13 Patienten bewerteten wir 12 anhand der MRT als richtig positiv (s. nachfolgende Tab.). Bei einem Patienten übersahen wir aufgrund störender Bildartefakte und ausgeprägter Darmmotilität die metastasierten Lymphknoten. Insgesamt ergibt sich für das Patientenkollektiv mit Prostatakarzinom eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 90%. Der positive und der negative prädiktive Wert betragen 80% bzw. 96,6%. Die von uns als falsch positiv bewerteten Lymphknoten waren im Durchschnitt 8,3 mm groß (7 – 12 mm) und die als falsch negativ bewerteten Lymphknoten im Durchschnitt nur 5 mm (4 – 7 mm).

Tab.15: Lymphknotenstatus der Patienten mit Prostatakarzinom (n = 45)

Patient	MRT-Befund	Histo-Befund	Tumor	Ergebnis
M. G.	N-	pN0	T1cG2aM0	Richtig -
R. A.	N+	pN1	T3G3M0	Richtig +
K. R.	N-	pN0	T3aG3bM0	Richtig -
M. P.	N-	pN0	T2cG2N0	Richtig -
L. S.	N-	pN0	T3cG3M0	Richtig -
G. S.	N+	pN1	T4aG2bM0	Richtig +
G. G.	N-	pN0	T2cG2M0	Richtig -
M. R.	N-	pN0	T2bG3M0	Richtig -
H. E.	N-	pN0	T3aG2bM0	Richtig -
C. K.	N+	pN0	T1cG2aM0	Falsch positiv
V. N.	N-	pN0	T2bG3M0	Richtig -
H. W.	N+	pN1	T3G3M0	Richtig +
R. L.	N-	pN0	T1cG2M0	Richtig -

Patient	MRT-Befund	Histo-Befund	Tumor	Ergebnis
M. S.	N-	pN0	T2aG2M0	Richtig -
H. F.	N-	pN0	T2bG3aM0	Richtig -
E. R.	N-	pN0	T3bG3bM0	Richtig -
H. S.	N-	pN0	T1cG2bM0	Richtig -
F. D.	N+	pN1	T2G2M0	Richtig +
H. E.	N+	pN1	T2bG2bM0	Richtig +
H. R.	N-	pN0	T2G1M0	Richtig -
G. K.	N+	pN0	T2bG2bM0	Falsch positiv
A. P.	N-	pN0	T3bG3M0	Richtig -
E. R.	N-	pN0	T2bG2aM0	Richtig -
F. L.	N-	pN0	T2bG2bM0	Richtig -
J. S.	N-	pN0	T3G3M0	Richtig -
W. B.	N-	pN0	T2GN0	Richtig -
F. K.	N-	pN0	T3aG3bM0	Richtig -
F. M.	N-	pN1	T3G3aM0	Falsch negativ
E. A.	N+	pN2	T3G3M0	Richtig +
W. S.	N+	pN2	T3bG3aM0	Richtig +
M. H.	N-	pN0	T2bG2M0	Richtig -
J. F.	N+	pN1	T3aG2M0	Richtig +
N. P.	N-	pN0	T2bG2bM0	Richtig -
H. K.	N-	pN0	T1cG2bM0	Richtig -
H. A.	N-	pN0	T3aG2M0	Richtig -
H. E.	N-	pN0	T1cG2aM0	Richtig -
K. K.	N-	pN0	T2aG2aM0	Richtig -
F. P.	N-	pN0	T3aG2bM0	Richtig -
H. M.	N+	pN0	T3aG3aM0	Falsch positiv
H. M.	N-	pN0	T1cG2aM0	Richtig -
D. H.	N+	pN1	T3G3M0	Richtig +
H. R.	N+	pN1	T1cG3aM0	Richtig +
F. K.	N-	pN0	T2cG2bM0	Richtig +
H. B.	N+	pN1	T1cG3aM0	Richtig +
W. P.	N+	pN1	T3G3M0	Richtig +

Von den 15 Patienten mit Harnblasenkarzinom wiesen insgesamt 4 (26,6%) einen positiven Lymphknotenstatus auf. Die in der MRT gesehenen Lymphknoten (s. Tab. 16) waren bei den von uns als richtig positiv eingestuften Patienten durchschnittlich 10,75 mm groß (7 – 18 mm). Diese vier Patienten wurden von uns richtig klassifiziert. Einen Patienten bewerteten wir als falsch positiv. Dieser Patient zeigte in der MRT multiple Lymphknoten zwischen 8 – 10 mm Größe. Für die Patienten mit Harnblasenkarzinom ergab sich somit eine Sensitivität von 100%, eine Spezifität von 90,9%. Der negative und positive prädiktive Wert betragen 100% bzw. 80%.

Tab.16: Lymphknotenstatus der Patienten mit Harnblasenkarzinom (n = 15)

Patient	MRT-Befund	Histo-Befund	Tumor	Ergebnis
G. K.	N+	pN2	T3bG3M0	Richtig +
G. M.	N+	pN2	T3bG2M0	Richtig +
M. W.	N-	pN0	T4aG3M0	Richtig -
R. W.	N-	pN0	T3aG2N0	Richtig -
S. N.	N-	pN0	T2G3M0	Richtig -
M. S.	N+	pN1	T3bG3M0	Richtig +
H. W.	N-	pN0	T4aG3M0	Richtig -
H. E.	N-	pN0	T1G3M0	Richtig -
A. S.	N+	pN0	T1G3M0	Falsch +
I. W.	N-	pN0	T2bG3M0	Richtig -
V. T.	N-	pN0	T1G3M0	Richtig -
W. M.	N+	pN1	T3bG2M0	Richtig +
M. B.	N-	pN0	T2G3M0	Richtig -
L. M.	N-	pN0	T2G3M0	Richtig -
C. W.	N-	pN0	T2G2M0	Richtig -

Im Gesamtergebnis (Prostata- und Harnblasenkarzinom) wurden 92,25% aller Patienten richtig klassifiziert (s. Tab. 15), d. h. die Sensitivität lag bei 94,11% und die Spezifität bei 90,5%. Der Falsch-Negativ-Rate liegt somit bei 5,89%. Für den negativen prädiktiven Wert ergeben sich 97,43%, d. h. die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten mit negativem Lymphknotenstatus tatsächlich gesund sind. Der positive prädiktive Wert beträgt 80% - Patienten mit positiv diagnostizierten Lymphknoten sind tatsächlich krank. Die Effizienz der Untersuchung liegt damit

bei 92%. Bei den von uns als metastatisch eingestuften Lymphknoten betrug die Größe durchschnittlich 8,4 mm (3 – 18 mm). Für die als benigne eingestuften Lymphknoten lag die Größe bei durchschnittlich 6,6 mm (3 - 12 mm).

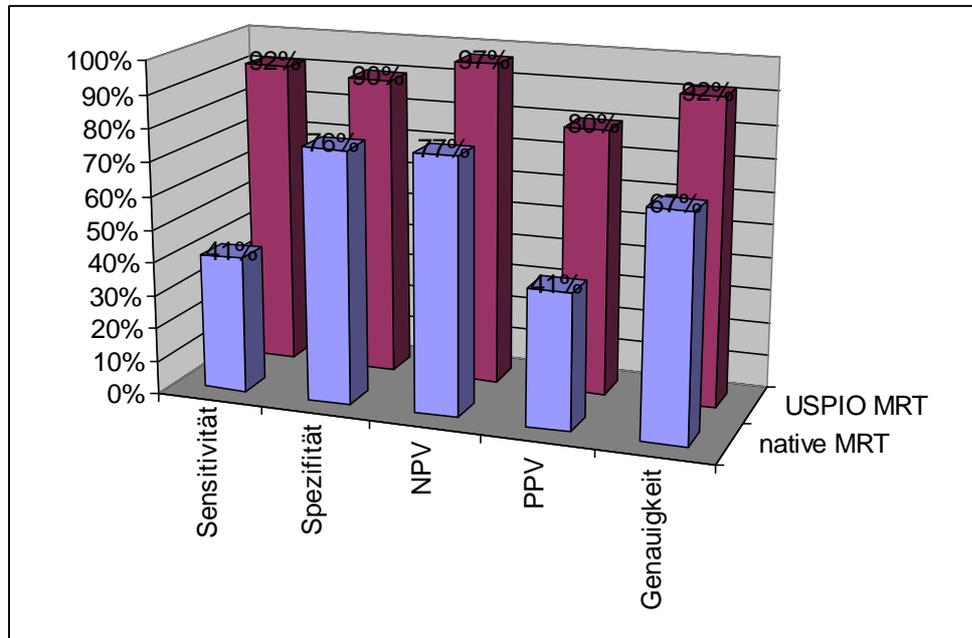


Abb. 11: Vergleich native MRT und MR-Lymphographie

Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien wiesen erwartungsgemäß eine höhere Lymphknotenmetastasierung auf (siehe Tabellen).

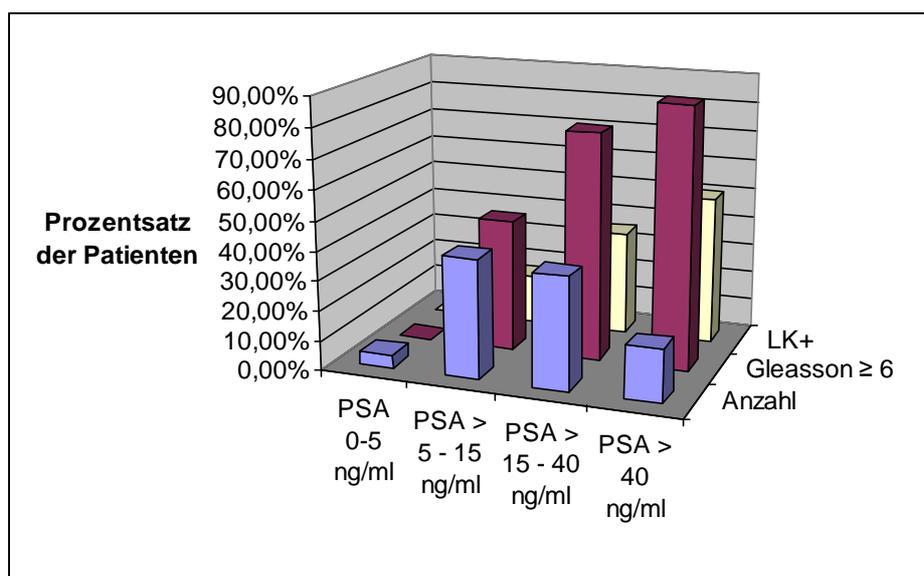


Abb 12: Zusammenhang zwischen PSA, Gleason und LK-Metastasierung bei Patienten mit Prostatakarzinom.

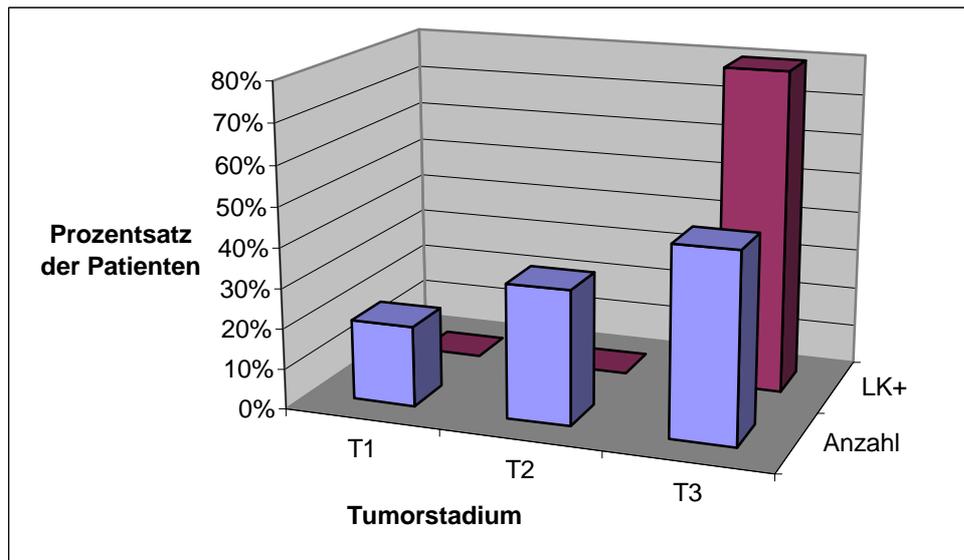


Abb. 13: Zusammenhang Tumorstadium und LK-Metastasierung bei Patienten mit Harnblasenkarzinom.

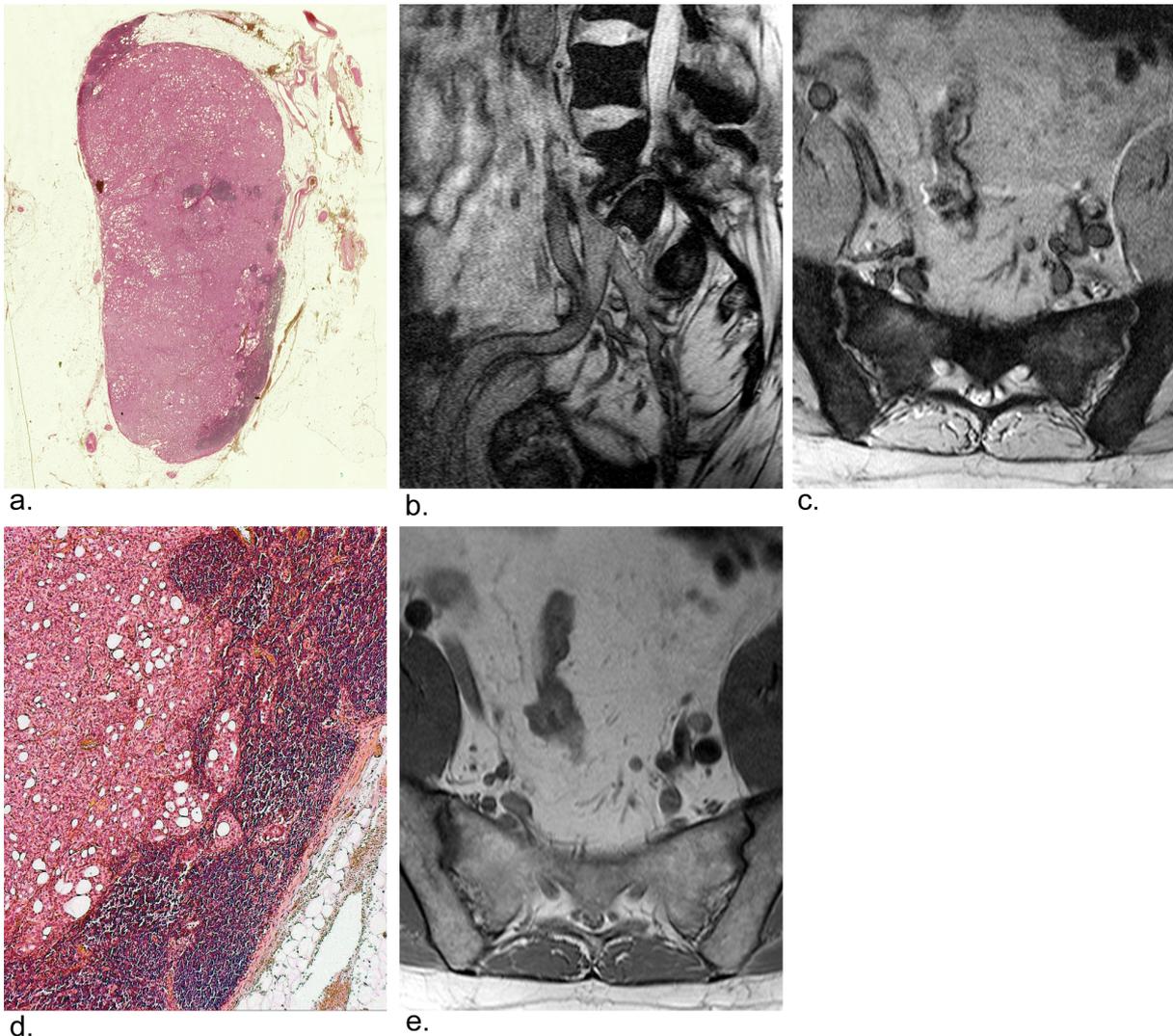


Abb. 14: Histopathologische Korrelation eines 65jährigen Patienten mit Prostatakarzinom pT1c G3a N1 M0, Gleason 3 + 5, PSA 28 ng/ml. **a.** zeigt einen nahezu vollständig metastasierten Lymphknoten (7 x 13 mm, HE-Färbung) mit nur noch in den Randbereichen regulärem, lymphatischem Gewebe. **d.** Ausschnitt aus dem unteren rechten Quadranten dieses Lymphknotens. Die hellen Zellen repräsentieren Tumorgewebe, die violett gefärbten Zellen Lymphgewebe. **b.** und **c.** zeigen den dazu korrelierten Lymphknoten rechts iliakal extern in der biangulierten parasagittalen Schichtführung mit einer T2*-MEDIC-Sequenz (**b.**) und axialen Schnittführung (**c.**) mit einer T2*-GRE in der post KM-Untersuchung. In beiden Schnittführungen zeigen sich die peripheren vom Tumorgewebe ausgesparten Regionen. **e.** ist die korrespondierende axiale Schicht in der post KM PD-Untersuchungstechnik mit einer hervorragenden anatomischen Abgrenzung des LK. Die Metastasierung lässt sich auf der PD-TSE gewichteten Sequenz nicht nachweisen.

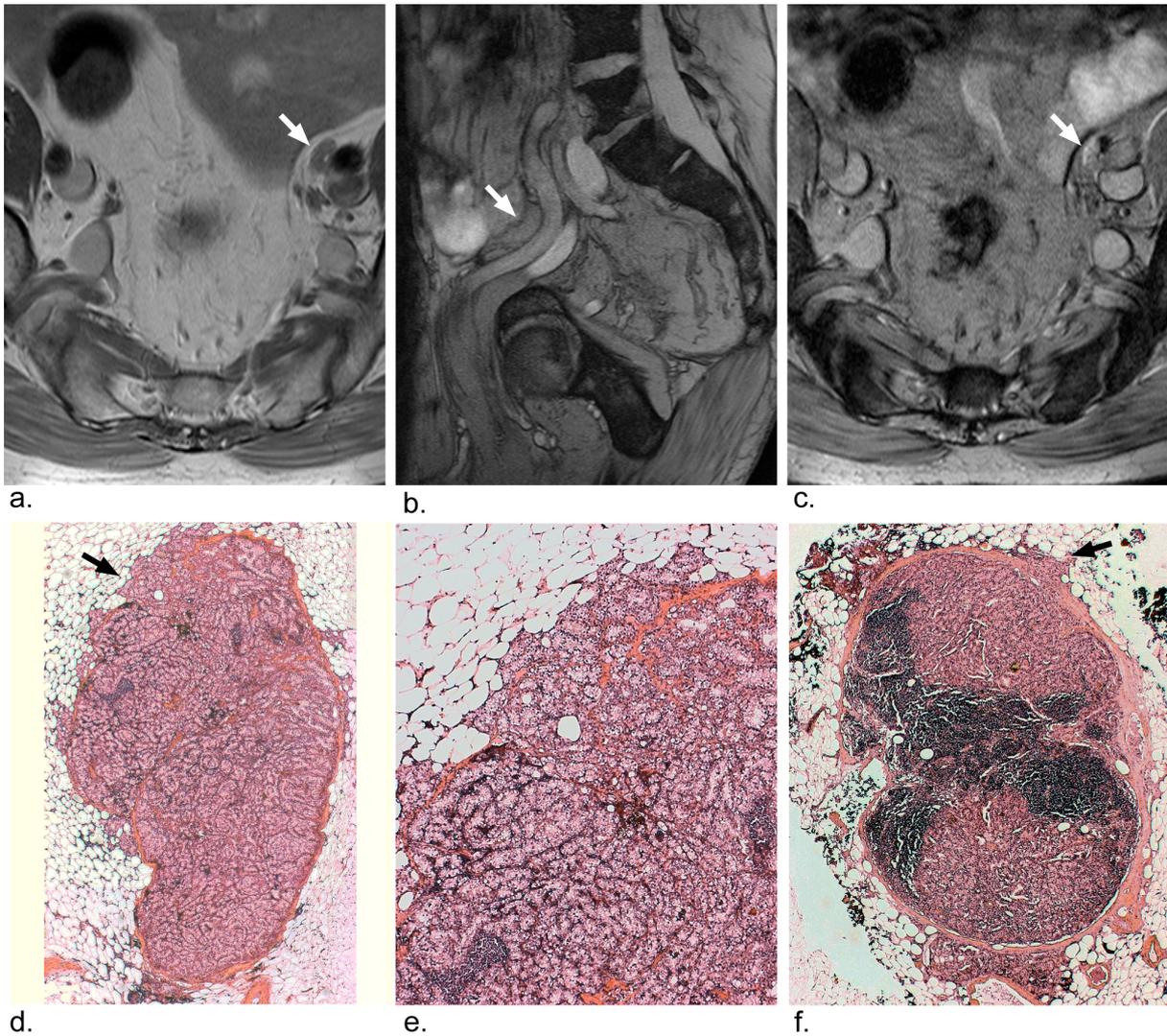


Abb. 15: Histopathologische Korrelation eines 59jährigen Patienten mit Prostatakarzinom pT3 G3 N1 Mo, Gleason 4 + 4, PSA 49,5 ng/ml. Darstellung eines links iliakal extern gelegenen Lymphknotens (Pfeil in **a.** - **c.**) in der PD-TSE in axialer Schichtführung nach KM-Applikation (**a.**). Die kleine parazentral gelegene Hyperintensität dürfte einer kleinen Verkalkung entsprechen. Diese lassen sich typischerweise nach histologischer Aufarbeitung nicht mehr nachweisen. **b.** und **c.** zeigen einen nahezu vollständig metastasierten Lymphknoten (HE-Färbung), der nur noch in einigen Randbereichen reguläres lymphatisches Gewebe aufweist (bläulichen Anteile in **f.**). Korrespondierend dazu findet sich in der post KM Untersuchung eine ventral gelegene Hypointensität im Lymphknoten, die das Verhalten gesunden Lymphknotengewebes darstellt (**c.**). Die übrigen klarzelligen Anteile (**d.** und **f.**) sind metastatische Absiedlungen des Prostatakarzinoms. In **d.** und **f.** lässt sich zudem ein Kapseldurchbruch des Tumors mit Mikroinvasion des umgebenden Fettgewebes nachweisen (schwarzer Pfeil in **d.** und **f.**, Ausschnitt aus **d.** in **e.**), der dem Nachweis in der MRT entgeht.

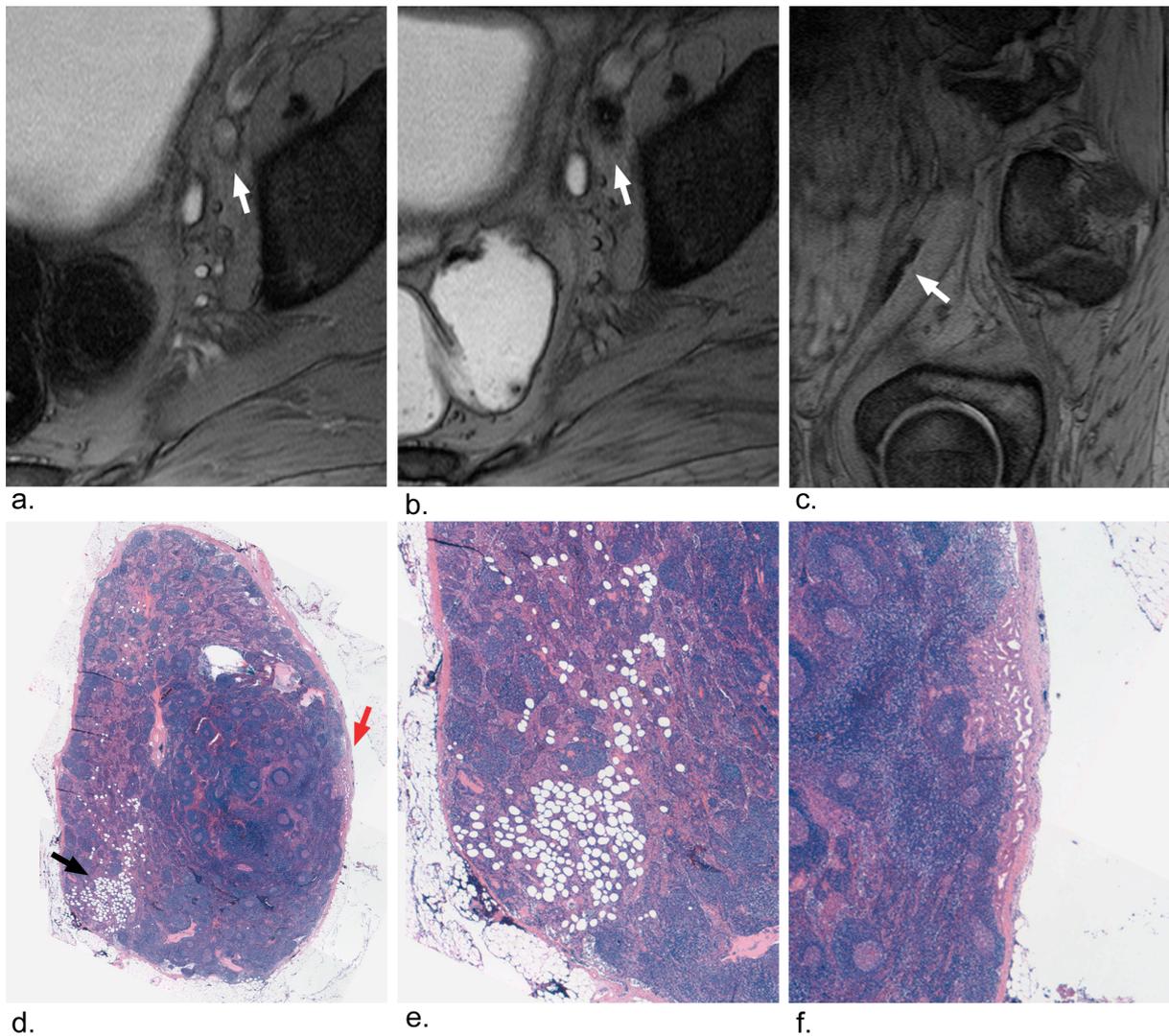


Abb. 16: Histopathologische Korrelation eines 60jährigen Patienten mit Prostatakarzinom pT3 G3a N2 M0, Gleason 4 + 4, PSA 10,9 ng/ml. **a.** und **b.** zeigen einen links iliakal extern gelegenen Lymphknoten vor (**a.**) und nach (**b.**) Kontrastmittelapplikation in der axialen T2*-GRE-Sequenz. Der Lymphknoten stellt sich in der nativen Aufnahme gering hyperintens zum umgebenden Fettgewebe dar. Nach KM-Applikation zeigt sich der Lymphknoten hypointens. Am dorsalen Rand fallen jedoch punktförmige Hyperintensitäten auf, die in der histologischen Untersuchung als Verfettungen diagnostiziert wurden (**d.** schwarzer Pfeil, Ausschnitt **e.**, HE-Färbung) Die Hyperintensität des Darmes auf **b.** erklärt sich aus der präoperativen Darmreinigung. **c.** Im gleichen Lymphknoten konnte in der post-KM-Untersuchung eine randständige Hyperintensität nachgewiesen werden (T2*-MEDIC in parasagittaler Schichtführung), die sowohl radiologisch als auch histologisch als Metastase gewertet wurde. In der pathologischen Untersuchung (**d.** roter Pfeil, Ausschnitt **f.**) kann das klarzellige Tumorgewebe randständig nachgewiesen werden.

4.3 Verträglichkeit

Die Verabreichung des Kontrastmittels im Anschluss an die native MRT wurde von den meisten Patienten gut toleriert. Von 60 Patienten hatten acht (13,3%) eine positive Allergianamnese (Medikamenten-, Pflasterallergien, Atopie). Drei (5%) von diesen acht Patienten zeigten kurz nach Ende der Kontrastmittel-Applikation (ca. 4 - 5 Minuten) eine milde allergische Reaktion mit gering ausgeprägter Dyspnoe sowie Flush-Symptomatik. Die Symptome waren nach 15 - 30 Minuten ohne medikamentöse Therapie regressiert. In einem weiteren Fall kam es während der Kontrastmittelgabe bei einem Patienten mit anamnestisch bekannter stabiler Angina pectoris zu einer Exazerbation der Symptomatik. Nach sublingualer Nitratgabe besserten sich auch hier die Symptome nach ca. 15 Minuten. Sieben Patienten (11,6%) berichteten während der Kontrastmittelapplikation über milde, ziehende Schmerzen im Bereich der Lendenwirbelsäule. Die Beschwerden sistierten nach Beendigung der Kurzinfusion.

5. Diskussion

In vielen klinischen Fachrichtungen stellt die bildgebende Diagnostik die Basis zur Therapieplanung dar. Während sich die MRT seit einigen Jahren zur Diagnostik im Bereich des ZNS oder bei muskuloskelettalen Fragestellungen bewährt, bestehen insbesondere in der Abdomen- und Beckendiagnostik Einschränkungen, welche den breiten Einsatz der MRT lange Zeit verhindert haben. Physiologische Pulsationen, Atemexkursionen und Darmbewegungen führten bei konventioneller Aufnahmetechnik zu Artefakten und somit unbefriedigenden Ergebnissen. Darüber hinaus war die MRT weniger verbreitet und ist sowohl in der Anschaffung als auch in der Unterhaltung teuer. Die Entwicklung schnellerer Einzel- und Multiechosequenzen mit höherer Auflösung (512er Matrix), neue Spulentechnologien (body-phased-array-Spulen), Fettunterdrückungstechniken sowie veränderte MRT-Kontrastmitteldosierungen Anfang der 90er Jahre konnten die Bildqualität und deren Aussagekraft deutlich verbessern und das Indikationsspektrum für die MRT erweitern. Gewebe-spezifische USPIO (z. B. Sinerem®), die sich in der klinischen Prüfung befinden, könnten neue Perspektiven für die kontrastmittelgestützte MR-Lymphographie eröffnen.

Mittlerweile hat sich die Magnetresonanztomographie speziell im onkologisch-klinischen Alltag zu einer häufig eingesetzten und bezüglich Kosten-Nutzen-Verhältnis effizienten Methode entwickelt. Die Vorteile gegenüber anderen radiologischen Verfahren sind das Fehlen potentiell schädlicher Röntgenstrahlen, der hohe und flexible Weichteilkontrast (Taupitz et al. 1996) sowie die Möglichkeit, anatomische Strukturen in verschiedenen räumlichen Ebenen mit hoher Ortsauflösung darzustellen und somit exakt radiologisch zu beschreiben (Weishaupt D 2003). Diese Eigenschaften machen die MRT insbesondere für die Lymphknotendiagnostik im Rahmen des Tumor-Stagings interessant. Wegen der Überlappung der T1- und T2-Zeiten sowie ähnlicher Relaxationszeiten kann die native MRT nicht zwischen gesundem und metastatischem Lymphknotengewebe differenzieren (Dooms et al. 1984 und 1985), so dass als verlässliches Diagnosekriterium allein die Beurteilung anhand der Größe bleibt. Mikrometastasen wie sie insbesondere beim Prostatakarzinom häufig auftreten, können nicht erfasst werden.

Tiguert (1996) belegte histologisch, dass metastasierte Lymphknoten meist kleiner als negative Lymphknoten sind. In der Konsequenz schließt die normale Größe eines Lymphknotens dessen Metastasierung also nicht aus. Die Sensitivität der nativen MRT bei nur gering vergrößerten Lymphknoten liegt damit unter 50% (Taupitz et al. 1996; Harisinghani 2003), was wir anhand unseres Patientenkollektivs bestätigen konnten.

Die meisten der zahlreich existierenden, alternativen radiologische Verfahren (Röntgen-Lymphographie, Sonographie, Sentinel-Lymphknoten-Szintigraphie, PET/CT) zur Detektion von Lymphknotenmetastasen sind in ihrer Durchführung aufwendig und häufig kostenintensiv (Helmbold P et al. 2003). Die Röntgen-Lymphographie ist sehr risikobehaftet, wodurch sie heute keine Anwendung mehr findet. Während in der Kopf-Hals-Region mittlerweile die sonographische Untersuchung von Lymphknoten routinemäßig zum Einsatz kommt, limitiert sich deren Anwendung in der Beckenregion durch Darmgasüberlagerungen und das Unvermögen, Lymphknoten unter einem Durchmesser von 20 mm abzugrenzen (Beyer D 1989; Siu SS 2004). Einen weiteren interessanten Ansatzpunkt in der Detektion metastasierter Lymphknoten stellt die Lymphszintigraphie dar. Die sog. Radioimmunszintigraphie mit Indium-markierten PSA-Antikörpern (ProstaScint, Cytogen) erbrachte jedoch nur unwesentlich bessere Ergebnisse als die CT oder native MRT. Die Sensitivität lag in Studien zwischen 44 - 75%, die Spezifität bei 80 - 86% (Jana S 2006; Bermejo CE 2003). Seit Ende der 90er Jahre liegen erste Erfahrungen in der Bestimmung von Sentinel-Lymphknoten beim Prostatakarzinom mittels ^{99m}Tc -Nanokolloiden vor. Dieses Verfahren scheint jedoch für die Diagnostik pelviner Lymphknoten wenig praktikabel. Zum einen wurden in der Beckenregion bisher nicht für alle Lymphabflussgebiete Sentinel-Lymphknoten identifiziert, zum anderen unterliegen pelvine Lymphabflusswege einer enormen Variation. Durch die hohe Hintergrundaktivität des Knochenmarks und die Nähe der Sentinel-Lymphknoten im Iliaca-interna-Bereich zum Injektionsort erscheint lediglich der Einsatz hoch sensitiver (und damit teurer) SONDENSYSTEME erfolgversprechend (Heidenreich et al. 2001; Wawroschek et al. 2005). Eine weitere Möglichkeit, Lymphknoten zu diagnostizieren, stellt die FDG-PET dar, welche insbesondere beim Staging von Lungentumoren mittlerweile eine wichtige Rolle spielt (Steinert HC 2004). Aufgrund der geringen Stoffwechselaktivität des

Prostatakarzinoms ist die PET jedoch nicht sensitiv genug, um kleine metastatische Lymphknoten zu erkennen (de Jong IJ 2002). Seung et al. verglichen an Kaninchen die Effektivität von USPIO-MRT und PET/CT miteinander und zeigten deutlich die Überlegenheit von USPIO bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen < 5 mm. Die Sensitivität und Spezifität der Kontrastmittel-gestützten MRT betrug hierbei 91% bzw. 95% gegenüber lediglich 64% und 98% für die PET/CT (Seung et al. 2007). Neue Tracer-Substanzen könnten zukünftig dazu beitragen, diesen Unterschied zu überwinden.

Als Goldstandard zur histologischen Diagnostik von Lymphknotenmetastasen hat die Lymphadenektomie weiterhin Bestand, ist jedoch wie jedes operative Verfahren mit einer Reihe von perioperativen Risiken verbunden (McDowell et al. 1990; Stone AR 1979). Die Rationale dieses primär als Staging-Lymphadenektomie gewerteten Verfahrens in der Therapie des Prostata- und Harnblasenkarzinoms besteht in der verlässlichen Diagnose lymphonodulärer Metastasen als unabdingbare Grundlage für eine sinnvolle Therapie-entscheidung und -planung. Der diagnostische Nutzen überwiegt dabei die zahlreichen peri- und postoperativen Komplikationen wie z. B. das Auftreten von Wundinfektionen und/oder Lymphabflussstörungen (Lymphozelen).

Da grundsätzlich auch stets die Indikation zum chirurgischen Vorgehen geprüft werden sollte, könnte die MR-Lymphographie mittels USPIO einen neuen nicht-invasiven, diagnostischen Ansatz darstellen. Durch ihre selektive Aufnahme im MMPS von nicht metastatisch befallenen Lymphknoten versprechen USPIO-haltige Kontrastmittel eine Verbesserung der Treffsicherheit in der Differenzierung von Lymphknoten. Seit mehr als 20 Jahren sind superparamagnetische Eisenoxidpartikel hinsichtlich der i.v. MR-Lymphographie bekannt und waren bereits Ende der 90er Jahre Ausgangspunkt verschiedenster experimenteller Studien (s. Tab. 17).

Tab. 17: Auszug klinischer Studien mit USPIO.

Autor	Region	Dosis (mgFe/kg)	Tesla	Sensitivität, Spezifität (%)
Anzai, 1994	Kopf/Hals	1,7	1,5	95/84
Bellin, 1998	Becken	1,7	1,5	100/80
Harisinghani, 1997	Becken	1,7	1,5	88/50
Harisinghani, 1999	Abdomen, Becken	1,7	1,5	93/100
Nguyen, 1999	Lungen-CA, Mediastinum	2,6	1,5	92/80
Harisinghani, 2003	Prostata	2,6	1,5	100/96
Nishimura, 2006	Ösophagus	2,6	1,5	100/95

In diesen klinischen Studien wurde eine Sensitivität von 88 - 100% bei einer Spezifität von 50 - 100% erreicht. Mit der in der vorliegenden Studie erreichten Sensitivität von 94% bei einer Spezifität von 90,5% liegen wir in diesem Bereich. Ziel der hier vorgestellten Studie war es, an einem vorselektionierten Patientenkollektiv mit Prostata- oder Harnblasenkarzinom die diagnostische Treffsicherheit des USPIO Sinerem® bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen mittels MR-Lymphographie zu evaluieren. Entsprechend unseren Ergebnissen ist die USPIO-gestützte MRT der nativen Untersuchung deutlich überlegen. Die verbesserte Detektionsrate unter Verwendung von USPIO bedingt jedoch zugleich eine fast doppelt so hohe Rate (PPV = 80%) von falsch positiven Befunden im Vergleich zur nativen MRT (PPV = 41%).

Die Tatsache, dass sich USPIO (Sinerem®) im gesunden Lymphknoten anreichert, verdankt es seiner geringen Partikelgröße. Während SPIO (Partikeldurchmesser 60 - 180 nm) überwiegend von Zellen des Monozyten-Makrophagen-Phagozytose-Systems (MMPS) der Leber sowie in geringem Umfang von der Milz aufgenommen werden, haben USPIO (Partikeldurchmesser < 50 nm) einen wesentlich geringeren First-Pass-Effekt und können aufgrund der

veränderten Pharmakokinetik (Bluthalbwertszeit 7 - 8 Stunden) von den Lymphknoten aufgenommen werden. Heterogene Lymphknoten mit möglichen Mikrometastasen werden in der nativen MRT aufgrund des Größenkriteriums als nicht metastatisch gewertet. Im Gegensatz dazu erlaubt die Applikation eisenoxidhaltiger Nanopartikel eine bessere Beurteilung der Binnenstrukturen und damit verbunden eine präzisere Charakterisierung von Lymphknoten (Wunderbaldinger et al. 2002). Während Lymphknoten beim Harnblasenkarzinom eher zu Größen > 10 mm tendieren, werden Lymphknotenmetastasen beim Prostatakarzinom überwiegend in Lymphknoten zwischen 5 – 10 mm Größe nachgewiesen (Roel A 2006), weswegen sich die meisten Lymphknotenmetastasen der nativen MRT bzw. CT entziehen. In unserem Patientenkollektiv betrug die Anzahl der metastasierten Lymphknoten mit einer Größe ≤ 10 mm einen Prozentpunkt mehr (7,5%) als die der Lymphknoten > 10 mm.

Ungewohnt erscheinen die negativen Kontrasteigenschaften der Eisenoxidpartikel. Gesundes Lymphknotengewebe erscheint in T2w-Sequenzen signalarm, hingegen zeigen metastatische Läsionen aufgrund der verdrängten MMPS-Zellen keine Signalveränderungen, d. h. sie erscheinen signalreich. Als problematisch erweist sich darüber hinaus die ungleiche Verteilung des Kontrastmittels in den verschiedenen Lymphknotenstationen mit zum Teil mangelnder Anreicherung (Taupitz et al. 1996) sowie die inhomogene intranodale Verteilung des Kontrastmittels in hyperplastischen Lymphknoten, welche zu den falsch-positiven Ergebnissen führen kann (Wagner S 1995). Darüber hinaus können Tumorabsiedlungen in den Lymphbahnen drainierte Lymphknoten derart blockieren, dass auch tumorfreie Lymphknoten nicht mehr kontrastiert werden (Taupitz et al. 1993). Der niedrige positive Vorhersagewert von 80% in unserem Patientenkollektiv ließe sich durchaus, wenn auch nicht ausschließlich, darauf zurückführen.

Bereits im Jahr 2003 stellte die Gruppe um Barentsz (Nijmegen, Niederlande) und Harisinghani (Boston, USA), ebenfalls in einer Phase-III-Studie, die klinische Bedeutung der MR-Lymphographie mittels USPIO im Vergleich zur nativen MRT dar. In einem Kollektiv von 80 Patienten mit einem histologisch gesicherten

Prostatakarzisionom der Stadien T1 bis T3 wurden insgesamt 334 Lymphknoten mittels Kontrastmittel-verstärkter MRT (Sinerem®) begutachtet. Bei 33 Patienten wurden 63 Lymphknoten als metastatisch eingestuft, von denen 45 Lymphknoten (>71%) nicht die konventionellen MRT-Kriterien für Malignität erfüllten. In unserem Studienkollektiv wären im Vergleich dazu insgesamt 15% der Patienten mit metastatischen Lymphknoten in der nativen MRT als gesund eingestuft worden. Die histologische Überprüfung der Befunde erfolgte bei Barentsz durch Punktion oder durch postoperativ histologische Aufbereitung der entnommenen Lymphknoten. Auf Basis einer Patient-zu-Patient-Korrelation konnten Barentsz et al. die Sensitivität im Vergleich zur nativen MRT von 45% auf 100% steigern, den negativen Vorhersagewert von 67% auf 100%, die Spezifität von 79% auf 96% und den positiven Vorhersagewert von 60% auf 94%. Legt man eine Knoten-zu-Knoten-Korrelation zugrunde, so stieg die Sensitivität der nativen MRT von 35% auf 90%, die Spezifität von 90% auf 97%, der negative Vorhersagewert von 80% auf 98% und der positive Vorhersagewert von 56% auf 95%.

Für die Auswertung unseres Patientenkollektives haben wir uns ausschließlich auf das Prinzip der Patient-zu-Patient-Korrelation konzentriert und auf die von Barentz et al. beschriebene Knoten-zu-Knoten-Korrelation verzichtet (Harisinghani et al. 2003). Die Zuordnung eines Lymphknotens im Bild und im OP-Situs dürfte bei normal großen, von Fettgewebe umgebenen Lymphknoten (bei Harisinghani 71%) nur mit einer hohen Fehlerrate gelingen. Auch eine zusätzlich oder gar ausschließlich retrospektive Zuordnung anhand des Größenkriteriums erschien kritisch. Zum einen können die Lymphknoten intraoperativ geteilt oder beschädigt werden, zum anderen führt die histologische Aufarbeitung der Lymphknoten zu einem Abweichen der im histologisch Präparat gemessenen Werte von den in der Bildgebung bestimmten. Unter Beachtung des methodenspezifischen Messfehlers in der MRT ergibt sich eine große Unsicherheit in der Zuordnung.

Die Patient-zu-Patient-Korrelation stellt ein solides Verfahren mit klinischer Relevanz dar. Die Superiorität der Patient-zu-Patient-Korrelation wird auch durch die von Harisinghani et al. bestimmten prädikativen Werte bestätigt. Während der negative prädikative Wert bei der Knoten-zu-Knoten-Korrelation 98% betrug, konnte er in der Patient-zu-Patient-Korrelation auf 100% gesteigert werden.

Die Strategie zur Sicherung von Lymphknotenmetastasen mittels Nadelbiopsie erscheint keine zuverlässige Methode zu sein. Zum einen treten beim Prostatakarzinom häufig die bereits erwähnten Mikrometastasen < 5 mm Größe auf, die mit dieser Methode leicht übersehen werden. Zum anderen wäre die Untersuchung einer repräsentativen Anzahl von Lymphknoten unterschiedlicher Lymphknotenstationen, wie etwa zur Detektion von sog. skip lesions, sehr invasiv. Darüber hinaus ist diese Art der Diagnosesicherung in Anbetracht nicht auszuschließender Stichkanal-Metastasen grundsätzlich abzulehnen.

Aufgrund des von uns erreichten, hohen negativen prädiktiven Wertes von 97% gelingt mittels MR-Lymphographie nachweislich die zuverlässige Selektion von Patienten mit negativem Lymphknotenstatus. Diese Patienten können kurativ therapiert werden. Patienten mit weiterhin fraglichem Lymphknotenstatus bedürfen unverändert der diagnostischen Lymphadenektomie, wobei eine gezielte Resektion von suspekten Lymphknotenregionen und bei Bedarf eine Erweiterung des Standard-OP-Feldes erfolgen sollte. Zahlreiche Studien konnten zwar die Nachteile bzw. die vermehrt auftretenden postoperativen Komplikationen einer erweiterten Lymphadenektomie belegen (Stone 1979; McDowell 1990; Link 2001; Clark 2003), dennoch könnte der Nutzen eines erweiterten Resektionsgebietes an dem dann subselektierten Patientenkollektiv überwiegen. Gleiches gilt auch für die Patienten mit Harnblasenkarzinom, die, obwohl die Lymphadenektomie in diesem Fall eine therapeutische Maßnahme darstellt, von dem verringertem peri- und postoperativem Risiko ebenso profitieren würden.

Bei nochmaliger Ansicht der als falsch positiv sowie der als falsch negativ bewerteten Patienten fiel auf, dass die MRT-Aufnahmen entweder durch zahlreiche Artefakte überlagert (Gefäßpulsation, Darm- und Atembewegungen) sowie bei den betroffenen Patienten die gesehenen Lymphknoten extrem klein waren (< 5 mm). Einen Lösungsansatz könnte eine höhere Auflösung bei höherer Magnetfeldstärke (3 T) bieten, wie sie bereits ansatzweise in den Niederlanden von Roel et al. untersucht wurde. Hierbei konnte die Bildqualität durch Reduktion von Bewegungsartefakten nachweislich verbessert werden (Roel A, 2006). Obwohl nicht Bestandteil der eigentlichen Studie, erscheint in diesem Zusammenhang interessant, dass 5 Patienten aus unserer untersuchten

Population mit einem histologisch gesicherten N0-Staging innerhalb eines Zeitraums von 3 - 4 Jahren an einem progredienten, metastasierten Tumorleiden erkrankten. Drei Patienten verstarben daran, von denen wir zwei als falsch positiv gewertet hatten. Ein weiterer Patient zeigte in der MR-Lymphographie ebenfalls metastatische Lymphknoten, welche wir jedoch als postentzündlich werteten. Auch wenn diese Einzelfälle keine zuverlässige Aussage bezüglich der Wertigkeit der Lymphadenektomie ermöglichen, sollte prinzipiell für zukünftige Studien die Einbeziehung des langfristigen klinischen Verlaufes angedacht werden, um den Nutzen der MR-Lymphographie beurteilen zu können.

Ein weiterer Aspekt der MR-Lymphographie ist das günstige Kosten-Nutzen-Verhältnis im Vergleich zum operativen Lymphknoten-Staging. Hövels et al. (2004) haben in einer Studie verschiedene Strategien zum Lymphknotenstaging bei Patienten mit Prostatakarzinom hinsichtlich ihrer Kosten verglichen. Dabei konnte gezeigt werden, dass die MR-Lymphographie deutliche Kostenvorteile besitzt. In der Schlussfolgerung kann die MR-Lymphographie helfen, Kosten im Gesundheitswesen ohne Einschränkung der Versorgungsqualität zu reduzieren. Dies begründet sich in einer Reduktion der Lymphadenektomien im gesamten Patientenkollektiv sowie in einer verringerten Operationszeit durch die präoperative Lokalisationsbestimmung verdächtiger Lymphknoten.

Die MR-Lymphographie mittels USPIO ermöglichte es, Patienten mit metastatischen Lymphknoten von Patienten mit nicht-metastatischen Lymphknoten sicher zu differenzieren und war der nativen MRT in der Detektion von metastatischen Lymphknoten nachweislich überlegen. Der hohe negative Vorhersagewert der Methode erlaubte dabei die Selektion derjenigen Patienten, welche einer diagnostischen Lymphadenektomie unbedingt zugeführt werden sollten. Durch die Informationen der mit Kontrastmittel verstärkten MRT könnten zukünftig gezielt metastasensuspikte Lymphknoten entfernt werden. Zudem besitzt die MR-Lymphographie das Potential zur Kostensenkung im Rahmen des Lymphknotenstaging beim Prostatakarzinom.

6. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Bestimmung der diagnostischen Wertigkeit der USPIO-gestützten MR-Lymphographie mittels Sinerem® gegenüber der nativen MRT bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen. Hierbei handelt es sich um ein i.v. applizierbares Kontrastmittel auf Partikelbasis für die MR-tomographische Lymphknotendiagnostik.

Das vorselektionierte Studienkollektiv umfasste ausschließlich Patienten mit lokalisiertem Prostata- oder Harnblasenkarzinom. Die insgesamt drei klinischen Multicenter-Studien (Phase III) wurden von der Firma Guerbet (Paris, Frankreich) gesponsort. Das Votum der zuständigen Ethikkommission sowie das schriftliche Einverständnis aller in der Studie untersuchten Patienten lagen vor.

Insgesamt wurden 68 Patienten (63 Männer, 5 Frauen) mit lokalisierten Karzinomen des kleinen Beckens in die Studie eingeschlossen. Aufgrund der Tumorerkrankung bestand bei allen Patienten die Notwendigkeit einer pelvinen Lymphadenektomie. Von initial 68 Patienten konnten 60 Patienten (45 Prostatakarzinom, 15 Harnblasenkarzinom) ausgewertet werden. Vier Patienten lehnten die zweite MRT-Untersuchung ab, bei einem Patienten gab es technische Probleme und zwei Patienten wollten sich nach stattgehabter MR-Lymphographie der geplanten Lymphadenektomie nicht mehr unterziehen. Ein weiterer Patient musste aufgrund einer chronisch lymphatischen Leukämie ausgeschlossen werden.

Jeweils vor und 24 Stunden nach Kontrastmittelgabe wurde eine MRT mit identischem Untersuchungsprotokoll durchgeführt. Dieses beinhaltete eine axiale PD-gewichtete SE-Sequenz, gefolgt von einer axialen T2*-gewichteten GRE-Sequenz in allen drei Studien. In der zweiten Studie erfolgte eine zusätzliche T2*-gewichtete MEDIC-Sequenz, welche in der dritten Studie durch eine parasagittale Schnittführung ersetzt wurde. Die bis dahin in ähnlichen Studien übliche 256er Matrix wurde zugunsten einer höheren Bildqualität durch eine 512er Matrix abgelöst.

Das Kontrastmittel (Sinerem®) wurde intravenös in einer Dosierung von 2,6 mmol Fe/kg Körpergewicht appliziert.

Die Auswertung der MRT-Bilder erfolgte durch zwei erfahrene Radiologen. Anhand der visuellen und histopathologischen Ergebnisse wurde eine Patient-zu-Patient

basierte Korrelation durchgeführt. Anschließend konnten die Sensitivität, Spezifität sowie der negative als auch der positive prädiktive Wert der nativen und der kontrastmittel-gestützten MRT bestimmt und miteinander verglichen werden.

In der nativen MRT konnten die Lymphknoten lediglich anhand des Größenkriteriums klassifiziert werden, so dass Patienten mit Lymphknoten über 10 mm Durchmesser als metastatisch gewertet wurden. Die Sensitivität der nativen MRT betrug 41% und die Spezifität 78% bei einem PPV von 41% und einem NPV von 77%. Die Sensitivität der MR-Lymphographie mit Sinerem® betrug hingegen 94,11% (92% beim Prostatakarzinom vs. 100% beim Harnblasenkarzinom), die Spezifität 90,5% (88% vs. 90,9%). Der PPV betrug 80% (73% vs. 80%) und der NPV 97,43% (97% vs. 100%). Die Ergebnisse zeigen deutlich der Überlegenheit der kontrastmittel-gestützten MRT.

Insgesamt wurde Sinerem® von den Patienten gut vertragen. Bei 11,6% kam es während der Kontrastmittelapplikation zu leichten, ziehenden Schmerzen im Bereich der Lendenwirbelsäule, welche jedoch nach Beendigung der Kurzinfusion sistierten. Ein Drittel der Patienten mit anamnestisch bekannter Atopie erlitten eine milde allergische Reaktion, die nach 15 Minuten ohne medikamentöse Intervention regredient war.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass der hohe negative prädiktive Wert der MR-Lymphographie mittels Sinerem® die Selektion von Patienten mit negativem Lymphknotenstatus bei bekanntem Prostata- oder Harnblasenkarzinom erlaubt. Patienten mit fraglicher Lymphknotenmetastasierung sollten sich auch weiterhin einer diagnostischen Lymphadenektomie unterziehen.

7. Literaturverzeichnis

1. **Abramjuk C** (2001): Magnetresonanztomographische und histologische Untersuchungen zum biologischen und physikalischen Verhalten eines monomer stabilisierten superparamagnetischen Kontrastmittels für die Magnetresonanztomographie am Modell der Ratte. *Dissertation FU Berlin*.
2. **Althausen AF**, Prout jr GR, Daly JJ (1976): Non-invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. *Journal of Urology*; 116(5): 575-80.
3. **Anzai Y**, Blackwell KE (1994): Initial clinical experience with dextran-coated superparamagnetic iron oxide for detection of lymph node metastases in patients with head and neck cancer. *Rad* 192(3); 709-15
4. **Badalament RA**, Kimmel M, Gay H, Cibas ES, Whitmore WF, Herr HW, Fair WR, Melamed MR (1987): The sensitivity of flow cytometry compared with conventional cytology in the detection of superficial bladder carcinoma. *Cancer*; 59(12):2078-85.
5. **Bader P**, Burkhard FC (2002): Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 168: 514-518.
6. **Bean CP**, Jacobs IS (1956): Magnetic granulometry and superparamagnetism. *J Appl Phys* 27:1448-52.
7. **Bellin M** (1997): Lymph node metastases: safety and effectiveness of MRI with ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles – initial clinical experience. *Radiology* 207(3): 799-808.
8. **Bellin M**, Roy C, Kinkel K (1998): Lymph node metastases: safety and effectiveness of MRI with ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles – initial clinical experience. *Rad* 207(3); 799-808.
9. **Bengele HH**, Palmacci S (1994): Biodistribution of an ultrasmall superparamagnetic iron oxide colloid, BMS 180549, by different routes of administration. *Magn Reso Imag*;12(3): 433-42.
10. **Bermejo CE** (2003): Histologic confirmation of lesions identified by Prostate MRI scan following definitive treatment. *Urol Oncol*. Sep-Oct; 21(5): 349-52.
11. **Beyer D**, Peters PE (1980): Real-time ultrasonography: An efficient screening method for abdominal and pelvic lymphadenopathy: *Lymphology*;13: 142-149.
12. **Bloembergen N** (1957): *J Chem Phys*. 27.

- 13. Bonnemain B** (1998): Superparamagnetic Agents in MRI: Physicochemical Characteristics and Clinical Applications, *Journal of Drug Targeting*, Vol. 6, No. 3, pp. 167-174.
- 14. Canabas RM** (1977): An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 39: 456-66.
- 15. Cerfolio RJ, Ojha B** (2004): The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*; Sep,78(3):1017-23.
- 16. Cheng L, Zincke H, Blute ML, Bergstralh EJ et al.** (2001): Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer*; 91: 66-73.
- 17. Clark T, Parekh DJ, Cookson MS et al.** (2003) : Randomized prospective evaluation of extended versus limited lymph node dissection in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 169:145-48.
- 18. de Haen C** (1999): Gadobenate dimeglumine 0,5 M solution for injection (MultiHance) pharmaceutical formulation and physicochemical properties of a new MRI contrast medium. *J Comput Assist Tomogr.* 23, Suppl 1, S. 161-8.
- 19. DGU/BDU-Mitteilungen** (1999): Leitlinien zur Diagnostik von Prostatakarzinomen. *Urologe A* 38: 388-401.
- 20. Doms GH, Hricak H, Crooks LE, Higgins CB** (1984): Magnetic resonance imaging of the lymph nodes: comparison with CT. *Radiology* 153: 719-29.
- 21. Doms GH, Hricak H, Moseley ME et al.** (1985): Characterization of lymphadenopathy by magnetic resonance relaxation times: preliminary results: *Radiology* 155: 691-97.
- 22. Edelman RR, Kleefield J, Wentz KU and Atkinson DJ** (1990): *Basic Principles of Magnetic Resonance Imaging*. Aus: Edelman RR, Hesselink JR (Hrsg.): *Clinical Magnetic Resonance Imaging*. Saunders, Philadelphia (USA).
- 23. Elgmal A et al.** (1996): The role of prostate specific antigen in the management of prostate cancer. In: *Carcinoma of the Prostate Innovations in Management*. Springer-Verlag, Berlin, 179-196.
- 24. Elizondo G, Weissleder R** (1990): Hepatic cirrhosis and hepatitis: MR imaging enhanced with superparamagnetic iron oxide. *Radiology* 174: 797-801.
- 25. Fabricius PG** (1994): Prostata und Samenblasentumoren. In: Jocham D, Miller K (Hrsg.) *Praxis der Urologie, Bd. II Spezielle Urologie*; Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

- 26. Forth W**, Henschler D (1996): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Spektrum Lehrbuch, 7. Auflage.
- 27. Fritz P**, zum Winkel K (1985): Radiologische Verfahren beim Lymphödem. Dermatologie und Nuklearmedizin. Hrsg. Holzmann, Altmeyer, Hör; Springer Verlag Berlin.
- 28. Geneser F** (1990): Histologie. Deutscher Ärzteverlag Köln, 2. Auflage.
- 29. Gesundheitsberichterstattung** des Bundes (2004): Todesursachenstatistik. www.gbe-bund.de.
- 30. Geva I** (2006): Magnetic resonance imaging: historical perspective. J Cardiovasc Mag Reson 8(4): 573-80.
- 31. Golimbu M**, Morales P (1979): Extended pelvic lymphadenectomy for prostatic cancer. J Urol 121: 617-20.
- 32. Graefen M** (2004): Combination of prostatic-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer - a multi-institutional update. Aktuelle Urol 35(5): 377-8.
- 33. Graefen M**, Karakiewicz PI (2002): Validation study of the accuracy of a postoperative nomogram for recurrence after radical prostatectomy for localized prostate cancer. J Clin Oncol 20(4): 951-6.
- 34. Graff HJ** (1997): Tumoren. In: Merkle W (Hrsg.) Urologie; Hippokrates Verlag, Stuttgart.
- 35. Guermazi A**, Brice P, Hennequin C (2003): Lymphography: An old Technique retains its usefulness. RadioGraphics; 23:1541-60.
- 36. Guimares R**, Clement O (1994): MR lymphography with superparamagnetic iron nanoparticles in rats: pathologic basis for contrast enhancement. AJR 162(1): 201-07.
- 37. Haese A**, Epstein JI, Huland H, Partin AW (2002): Validation of a biopsy-based pathologic algorithm for predicting lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma. Cancer 95(5): 1016-21.
- 38. Hamm B**, Taupitz M, Hussmann P, Wagner S (1992): MR-Lymphography using iron oxide particles: dose response studies and pulse sequence optimization in rabbits. AJR 158; 183-90.
- 39. Harisinghani MG** (2002): MR lymphangiography for detection of minimal nodal disease in patients with prostate cancer. Acad Radiol. Aug; 9 Suppl 2:312-3.

- 40. Harisinghani MG**, Barentsz J, Hahn PF et al. (2003): Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med*; 348: 2491-99.
- 41. Harisinghani MG**, Saini S, Weissleder R (1997): MRI of pelvic lymph nodes in primary pelvic carcinoma with ultrasmall superparamagnetic iron oxide (Combidex): preliminary observations. *J MRI* 7(1); 161-63.
- 42. Harisinghani MG**, Saini S, Weissleder R (1999): MR lymphography using ultrasmall superparamagnetic iron oxide in patients with primary abdominal and pelvic malignancies: radiographic-pathologic correlation. *AJR* 172(5); 1347-51.
- 43. Harms V** (1998): Physik für Mediziner und Pharmazeuten. Harms Verlag Kiel, 14. Auflage.
- 44. Heidenreich A**, Ohlmann CH (2005): Stellenwert der pelvinen Lymphadenektomie in der Therapie des Prostata- und Blasenkarzinoms. *Aktuel Urologe* 36: 219-29.
- 45. Heidenreich A**, Varga Z (2002): Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *J Urol* 167: 1681-1686.
- 46. Heidenreich P**, Wengenmair H, Vogt H (2001): The concept of sentinel lymph nodes. Principles and clinical significance. *Med Monatsschr Pharm*; 24:362-368.
- 47. Helmbold P**, Marsch WC, Bormann G (2003): Untersuchungsverfahren und Praxis des Lymphknotenstaging bei malignen Hauterkrankungen. *LymphForsch* 7(2): 72-76.
- 48. Henne-Bruns D**, Dürig M, Kremer B (2001): Chirurgie. Thieme Verlag Stuttgart.
- 49. Herrell SD**, Trachtenberg J (1997): Staging pelvic lymphadenectomy for localized carcinoma of the prostate: A comparison of 3 surgical techniques. *J Urol*;157: 1337-39.
- 50. Hövels AM**, Heesakkers RA, Adang EM et al. (2004): Cost-analysis of staging methods for lymph nodes in patients with prostate cancer: MRI with a lymph node-specific contrast agent compared to pelvic lymph node dissection or CT. *Eur Radiol* 14:1707-12.
- 51. Hoshi S**, Orikasa S, Suzuki KI, Takahashi T, Ohyama C, Sato K, Ono K (1999): Diagnosis and treatment of pelvic lymph node metastasis in bladder control. *Int J Urol*, Aug; 6(8): 400-7.

- 52. Jakse G**, Putz A, Feichtinger J (1989): Cystectomy: the treatment of choice in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder? *Europ J Surg Oncol*; 211-16.
- 53. Jana S** (2006): Nuclear medicine studies of the prostate, testes and bladder. *Semin Nucl Med. Jan*; 36(1): 51-72.
- 54. Klinke R**, Silbernagl S (2002): *Lehrbuch der Physiologie*. Thieme Verlag Stuttgart.
- 55. Kresnik E**, Mikosch P, Gallowitsch HJ (2001): Evaluation of head and neck cancer with 18F-FDG-PET: a comparison with conventional methods. *Eur J Nucl Med*; Jul,28(7):816-21.
- 56. Kresse M**, Pfefferer D, Lawaczek R (1994): *Magnetopharmaka*. Deutsche Apotheker Zeitung, 33.
- 57. Leach FS**, Koh MS, Chan YW, Bark et al. (2005): Prostate specific antigen as a clinical biomarker for prostate cancer. *Cancer Biol Ther*, Apr 28; 4(4).
- 58. Lee AS**, Weissleder R, Brady TJ, Wittenberg J (1991): Lymph nodes: microstructural anatomy at MR imaging, *Radiology* 178: 519-22.
- 59. Lehmann J**, Melz M, Stöckle M (2004): *Blasenkarzinom*. Springer Verlag Berlin.
- 60. Leonhardt H** (1990): *Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen*. Thieme Verlag Stuttgart.
- 61. Link RE**, Morton RA (2001): Indications for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer. *Urol Clin North Am* 28:491-98.
- 62. Livingston RB** (1987): The management of clinically localized prostatic cancer: NIH Consensus Development Conference. *JAMA* 258: 2727-30.
- 63. Lodish H**, Baltimore D, Berk A (1996): *Molekulare Zellbiologie*. Walter de Gruyter Verlag Berlin, 2. Auflage.
- 64. McDowell GC**, 2nd, Johnson JW, Tenney DM, Johnson DE (1990): Pelvic lymphadenectomy for staging clinically localized prostate cancer. Indications, complications, and results in 217 cases. *Urology*; 35:476-482.
- 65. Michel MS**, Trojan L, Knoll T, Bross S, Alken P (2003): Established and new urological therapeutic options in the management of prostate carcinoma. *Radiologe* 43(6): 441-7.
- 66. Miltenburg DM**, Miller C (1999): Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res* 84:138.

- 67. Miyanaga N**, Akaza H, Ishikawa S (1997): Clinical evaluation of nuclear matrix protein (NMP 22) in urine as a novel marker for urothelial cancer. *Eur Urol*; 31: 163-68.
- 68. Morton DL**, Wen DR (1990): Management of early stage melanoma by intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy. An alternative to routine elective lymphadenectomy or watch and wait. *Surg Oncol Clin North Am* 1: 247
- 69. Nguyen BC**, Stanford W, Thompson BH (1999): Multicenter clinical trial of ultrasmall superparamagnetic iron oxide in the evaluation of mediastinal lymph nodes in patients with primary lung carcinoma. *J MRI* 10(3); 468-73.
- 70. Niendorf HP**, Balzer T (1997): *Magnetresonanztomographie*. Springer Verlag Berlin, 2. Auflage.
- 71. Nishimura H**, Tanigawa N, Hiramatsu M (2006): Preoperative esophageal cancer staging: magnetic resonance imaging of lymph node with ferumoxtran-10, an ultrasmall superparamagnetic iron oxide. *J Am Coll Surg*; Apr; 202(4): 604-11.
- 72. Parra RO**, Andrus CH, Boullier JA (1992): Staging laparoscopic pelvic lymph node dissection. Experience and indications. *Arch Surg.*, Nov; 127(11): 1294-7.
- 73. Partin AW**, Kattan MW (1997): Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 277(18): 1445-5.
- 74. Pouliquen et al.** (1991): Iron oxide nanoparticles for use as an MRI contrast agent: pharmacokinetics and metabolism, *Magnetic Resonanz Imaging*. 9(3): 275-83.
- 75. Reiser M**, Semmler, W (1997): *Magnetresonanztomographie*. 2. Auflage. Springer, Berlin.
- 76. Renshaw PF**, Owen CS, Evans AE, Leigh JS (1986): Immunospecific NMR contrast agents. *Magn Reson Imaging* 4: 351-57.
- 77. Riede UN**, Schaefer HE (2001): *Allgemeine und spezielle Pathologie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 4. Auflage.
- 78. Rinnab L**, Kupfer R (2005): Innovative concepts in early cancer detection and staging of localized prostate cancer. *Urologe A* 44(11): 1262-76.
- 79. Robert-Koch-Institut** (2004): Dachdokumentation Krebs. www.rki.de.
- 80. Rockall AG**, Sohaib SA (2005): Diagnostic performance of nanoparticle-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of lymph node

metastases in patients with endometrial and cervical cancer. *J Clin Oncol*; Apr 20; 23(12): 2813-21.

81. Rowland RG (2006): Impact of the number of positive lymph nodes. *Urol Oncol*, Mar-Apr; 24(2): 175-6.

82. Rübber H, Otto T (1998): Harnblasenkarzinom. In: *Uroonkologie*. Springer Verlag Berlin.

83. Rummeny EJ, Reimer P, Heindel W (2002): *Ganzkörper-MR-Tomographie*, Thieme-Verlag Stuttgart.

84. Saini S, Stark DD, Hahn PF, Wittenberg J, Brady TJ, Ferrucci JT (1987): Ferrite particles: a superparamagnetic MR contrast agent for the reticulo-endothelial system. *Radiology* 162: 217-22.

85. Schiebler TH, Schmid (2002): *Anatomie*, Springer Verlag Berlin.

86. Schmidt, H (1987): *Klinische Kernspintomographie*. Enke Verlag Stuttgart.

87. Schön D, Bertz J, Görsch B et al. (2004): Die Dachdokumentation Krebs – Eine Surveillance-Einrichtung der Krebsregistrierung in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 47, Heft 5: 429-36.

88. Schuesseler WW, Pharand D (1993): Laparoscopic standard lymph node dissection for carcinoma of the prostate cancer: is it accurate? *J Urol* 150:898-901.

89. Schumacher M, Burkhard FC et al (2005): The role of pelvic lymphadenectomy in clinically localised prostate cancer. *Urologe A* 44(6): 645-51.

90. Seiderer M, Krimmel K, Vogl T, Schmidt H (1987): *Klinische Kernspintomographie*. Lissner J, Seiderer M (Hrsg.), 2. Auflage. Enke Verlag, Stuttgart.

91. Seitz KH, Schuler A (2004): *Klinische Sonographie und Differentialdiagnose*. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2. Auflage.

92. Senn HJ, Drings P, Glaus A et al. (1998): *Onkologie*. Hrsg. Largiader F, Sturm A, Wicki O. 5-51.

93. Siu SS (2004): Nodal detection in malignant melanoma of the vagina using laparoscopic ultrasonography. *Gynecol Oncol*. Mar; 92(3): 985-8.

94. Sökeland J, Schulze H, Rübber H (2004): *Urologie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 13. Auflage.

95. Solomon I (1955): Relaxation process in a system of two spins. *Physiol Rev*, 99.

- 96. Speck U** (1998): Kontrastmittel: Übersicht, Anwendung und pharmazeutische Aspekte. Springer Verlag, 4. überarbeitete Auflage.
- 97. Stark DD**, Bradley WG (1992): Magnetic Resonance Imaging. Volume I, Second Edition; Mosby Yearbook, St. Louis, S. 129-143, 351-437.
- 98. Steiner U**, Wiegel T, Miller K (1999): Das Lymphknoten-positive Prostatakarzinom: Ein Fall für die Strahlentherapie. Urologe A 38: 349-52.
- Stone AR, Merrick MV (1979): Prostatic lymphoscintigraphy. Br J Urol 51:556-560.
- 99. Stone AR**, Merrick MV, Chisholm GD (1979): Prostatic lymphoscintigraphy. Br J Urol 51: 556-560.
- 100. Taupitz M**, Schmitz S, Hamm B (2003): Superparamagnetic iron oxide particles: current state and future development. RoFo, Jun;175(6):752-65.
- 101. Taupitz M**, Wagner S, Hamm B (1996): Contrast media for magnetic resonance tomographic lymph node diagnosis (MR lymphography). Radiologe 36: 134-40.
- 102. Taupitz M**, Wagner S, Hamm B, Dienemann D, Lawaczeck R, Wolf KJ (1993): MR lymphography using iron oxide particles. Detection of lymph node metastases in the VX2 rabbit tumor model. Acta Radiol 34: 10-15.
- 103. Tempany CM**, McNeil BJ (2001): Advances in biomedical imaging. JAMA, 285(5): 562-7.
- 104. Tiedjen KU** (1993): Lehrbuch der Lymphologie. Hrsg. Földi, Kubik; Gustav Fischer Verlag.
- 105. Tiguert P et al.** (1996): Lymph node size does not correlate with the presence of prostate cancer metastasis. Urology; 53:367-71.
- 106. Voges GE**, Tauschke E, Stoeckle M (1989): Computerized tomography – an unreliable method for accurate staging of bladder tumors in patients who are candidates for radical cystectomy. J Urol 142: 972-74.
- 107. Wagner S** (1995): Intravenous MR lymphography with superparamagnetic iron oxide particles: experimental studies in rats and rabbits. Eur Rad 5: 640-46.
- 108. Waldeyer** (2003): Anatomie des Menschen. Walter de Gruyter Verlag Berlin, 17. Auflage; Hrg.: Fangärmel J, Pera F.
- 109. Wawroschek F** (2003): Lymph node Staging in Clinically Localized Prostate Cancer. Urol Int 71:129-35.
- 110. Wawroschek F**, Harzmann R, Weckermann D (2005): Value of sentinel node biopsy for urological tumors. Urologe A; 44:630-634.

- 111. Wawroschek F, Vogt H (2000):** First experience of gamma probe guided sentinel lymph node surgery in penile cancer. *Urol Res* 28: 246.
- 112. Wawroschek F, Vogt H (2003):** Prostate lymphoscintigraphy and radio guided surgery for sentinel lymph node identification in prostate cancer. *Urol Int* 70: 303-310.
- 113. Weingärtner K, Ramaswamy A (1996):** Anatomical basis for pelvis lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic. *J Urol* 156: 1969-71.
- 114. Weinmann HJ et al. (1984):** Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. *Am J Roentgenol* 142(3): 619-24.
- 115. Weinmann HJ, Ebert W, Misselwitz B (2003):** Tissue-specific MR contrast agents. *Eur J Rad*, 46(1) p33-44.
- 116. Weishaupt D (2003):** Radiologie: zellspezifische Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie – neue Möglichkeiten in der Diagnostik. *Schweiz Med Forum* 51/52: 1279-81.
- 117. Weissleder H (1973):** Röntgenologische Darstellung des Lymphgefäßsystems. *Der Chirurg* 44(3): 97-101.
- 118. Weissleder R, Guillermo E (1989):** Experimental lymph node metastases: enhanced detection with MR-lymphography; *Radiology* 171; 835-39.
- 119. Weissleder R, Mühler S et al. (1995):** Investigation of mechanisms influencing the accumulation of USPIO in lymph nodes. *Investigating Radiology*; 30: 98-103.
- 120. Weissleder R, Stark DD, Engelstad BL et al. (1989):** Superparamagnetic iron oxide: pharmacokinetics and toxicity. *Am J Roentgenol* 152: 167-73.
- 121. Wenzel-Hora BI, Partsch H (1985):** Simultane indirekte Lymphographie. *Dermatologie und Nuklearmedizin*. Hrsg. Holzmann, Altmeyer, Hör; Springer Verlag Berlin.
- 122. Wilkinson BA, Hamdy FC (2001):** State-of-the-Art in prostate cancer. *BJU Int* 2001;87:423-30.
- 123. Winfield HN, Donovan JF, See WA (1991):** Urological laparoscopic surgery. *J Urol* 146: 941-48.
- 124. Wunderbaldinger P, Josephson L, Bremer C, Moore A, Weissleder R (2002):** Detection of lymph node metastases by contrast-enhanced MRI in an experimental model. *Magn Reson Med* 47: 292-97.

8. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. M. Taupitz für die interessante Aufgabenstellung und die vielfältige Unterstützung durch immerwährende Diskussionsbereitschaft, Anregungen und, soweit notwendig, Diplomatie. Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. M. Mühler, der mir in den letzten Jahren ein guter Freund geworden ist, der meine Fragen nie leid war und immer wieder geduldig Korrektur gelesen hat.

Der Klinik für Urologie, Charité Campus Mitte, danke ich für die vertrauensvolle Überlassung ihrer Patienten. Vielen Dank an Prof. Dr. D. Schnorr und insbesondere an PD Dr. S. Deger für die fachlichen Anregungen und das zur Verfügung gestellte Bild- und Informationsmaterial. Vergessen möchte ich an dieser Stelle auf keinen Fall Frau Jutta Koten (Sekretariat Prof. Dr. Loening) und Frau Ilona Ernst (Sekretariat Prof. Dr. Schnorr), die mich stets tatkräftig bei der Beschaffung der Patientenakten unterstützt haben. Danke ebenfalls an Frau Dr. W. Freiesleben vom Institut für Pathologie, Charité Campus Mitte, für ihre stetige Verfügbarkeit und die Bereitstellung des Bildmaterials.

Ein sehr herzlicher Dank gilt meinen Eltern, ohne deren offene Erziehung, Unterstützung und Verständnis ich nicht der Mensch geworden wäre, der ich heute bin. Danke an Wolf für die unendliche Geduld und das Ertragen meiner Launen und Verrücktheiten. Danke an den Rest meiner Familie und an meine Freunde, die alle auf ihre Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

9. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10. Erklärung

„Ich, Alexandra Dubbke, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: *MR-Lymphographie bei Beckentumoren* selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 01.09.2008