

**Aus der
Radiologischen Universitätsklinik (Department)
Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. C. D. Claussen**

**Charakterisierung kolorektaler Raumforderungen
mittels dynamischer, kontrastmittelunterstützter
Magnetresonanz-Kolonographie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Miriam Silvie Zorob
aus
Rottweil**

2009

Aus der radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. C. D. Claussen

Charakterisierung kolorektaler Raumforderungen mittels dynamischer,
kontrastmittelunterstützter Magnetresonanz-Kolonographie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Miriam Silvie Zorob
aus Rottweil
2009

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. J. Schäfer

2. Berichterstatter: Professor Dr. K.- E. Grund

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

I

I ABKÜRZUNGEN

III

1 EINLEITUNG

1

1.1	Das kolorektale Karzinom	1
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Ätiologie	4
1.1.3	Prognose	6
1.1.4	Screeningmethoden	7
1.2	Radiologische Diagnostik des Kolons	9
1.2.1	Barium-Doppelkontrastuntersuchung	9
1.2.2	Kolonographie mittels Computertomographie	10
1.2.3	Kolonographie mittels Magnetresonanztomographie	11
1.3	Zielsetzung der Arbeit	17

2 MATERIAL UND METHODEN

18

2.1	Ethikvotum	18
2.2	Patienten	18
2.2.1	Patientenauswahl	18
2.2.2	Einschlusskriterien	19
2.2.3	Ausschlusskriterien	19
2.2.4	Patientendaten	20
2.3	Material	20
2.3.1	Studienmedikation	21
2.3.2	Ganzkörpermagnetom Avanto Tim [®]	22
2.4	Methoden	24
2.4.1	Untersuchungsablauf	24
2.4.2	Sequenzen und Sequenzparameter	25
2.4.3	Auswertung der Bilder	27
2.4.4	Datenauswertung	32
2.4.5	Korrelation zur Koloskopie	33

2.4.6	statistische Methoden	33
3	ERGEBNISSE	35
3.1	Untersuchungsbefunde	35
3.1.1	Untersuchungsbefunde der Koloskopie	35
3.1.2	Untersuchungsbefunde der MRC	36
3.2	Ergebnisse der MRC	39
3.2.1	Dynamik der Kontrastmittelaufnahme der Darmwand	39
3.2.2	Läsionen im Vergleich mit normaler Darmwand	44
3.2.3	Dynamik der Kontrastmittelaufnahme einzelner Läsionen	47
4	DISKUSSION	50
4.1	Diskussion der Methodik	50
4.1.1	Untersuchungstechnik	50
4.1.2	Auswertung der Bilder	53
4.1.3	Datenauswertung	55
4.2	Diskussion der Ergebnisse	57
4.2.1	Detektionsleistung der MRC	57
4.2.2	Dynamik der Kontrastmittelaufnahme der Darmwand	59
4.2.3	Läsionen im Vergleich mit normaler Darmwand	61
4.2.4	Dynamik der Kontrastmittelaufnahme einzelner Läsionen	63
5	ZUSAMMENFASSUNG	66
6	LITERATUR	68
7	DANKSAGUNG	76

I ABKÜRZUNGEN

A	Colon ascendens
AAPC	Attenuierte adenomatöse Polyposis Coli
AMG	Arzneimittelgesetz
APC	Adenomatöse Polyposis Coli
BFS	Bundesamt für Statistik
Ca	Karzinom
cor	Coronar
CT	Computertomographie
CTC	CT-Kolonographie
D	Colon descendens
d	Durchmesser
DCC	Deleted in colorectal cancer
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis Coli
FLASH	Fast low angle shot
FISP	Fast imaging in steady state precession
FOBT	Fäkale Okkultbluttestung
FoV	Field of view
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GRE	Gradienten-Echo
HASTE	Half fourier-acquired single shot turbo spin echo
HNPCC	Hereditäres nonpolypöses kolorektales Karzinom
HSD	Honestly significant difference
HU	Hounsfield Unit
I_{mean}	Mittlere Signalintensität
I_{rel}	Relative Signalintensität
iPAT	Integrierte parallele Akquisitionstechnik
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung

KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
KRK	kolorektales Karzinom
LS Means	Least square means
LWR	Lesion-to-wall-ratio
MRT	Magnetresonanztomographie
MRC	MR-Kolonographie
NCI	National Cancer Institute
P	Polyp/ Läsion
p	p-Wert des studentischen t-Testes
PW	an Polypen/ Läsion angrenzende Wand
R	Rektum
RKI	Robert-Koch-Institut
ROI/ROIs	Region bzw. Regions of interest
RSNA	Radiological Society of North America
S	Sigmoid
SD	Standardabweichung
SNR	Signal-to-noise-ratio
SEER	Surveillance epidemiology and end results
T	Colon transversum
<i>T</i>	Tesla
t	Zeitpunkt
TIM	Total imaging matrix
UICC	Union international contre le cancer / international union against cancer
VIBE	Volumetric interpolated breathhold examination
ZEE	Zentrale Endoskopieeinheit

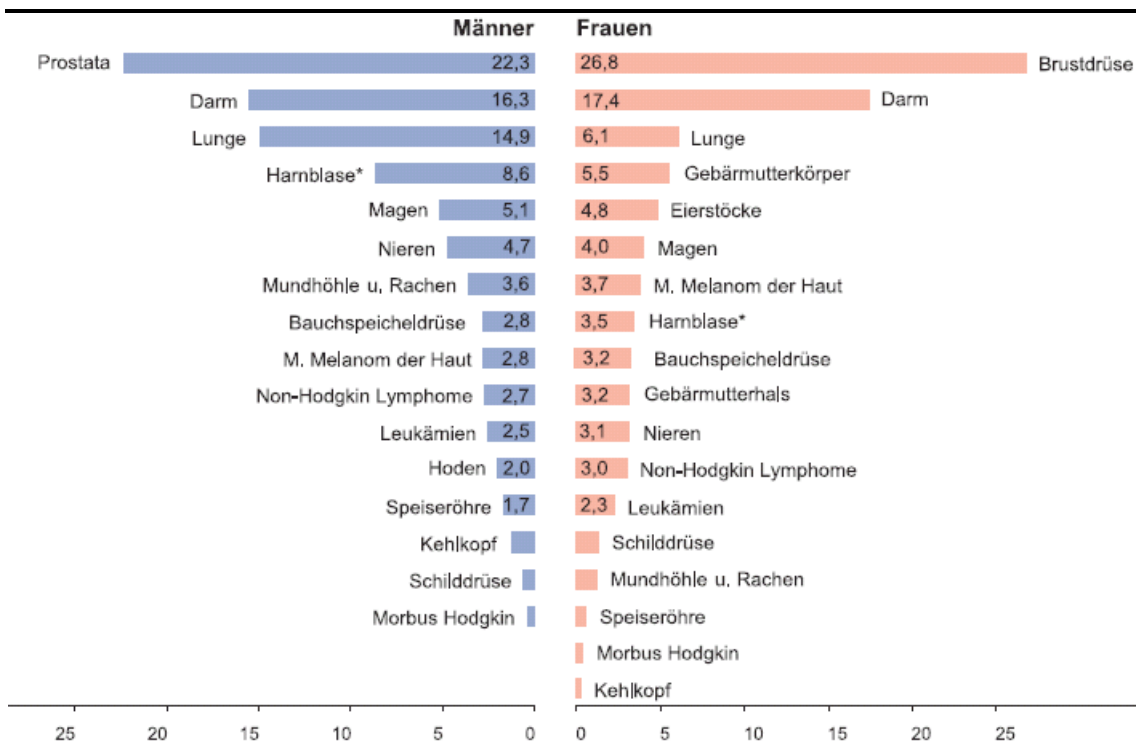
1 EINLEITUNG

1.1 Das kolorektale Karzinom

1.1.1 Epidemiologie

I. Inzidenz

Das kolorektale Karzinom (KRK) ist die zweithäufigste Tumorerkrankung in der deutschen Bevölkerung, sowohl bei Frauen, als auch bei Männern. Nach Schätzungen des Robert-Koch-Institutes lag die Zahl der Neuerkrankungen 2002 bei ca. 35 800 Frauen und 35 600 Männern (GEKID 2006). Die geschätzten Neuerkrankungsraten befinden sich nach einem zunächst ansteigenden Trend seit mehreren Jahrzehnten auf einem gleich bleibenden Niveau. Abbildung 1.1 zeigt die häufigsten Tumorerkrankungen in Deutschland im Jahr 2002.



* Einschließlich bösartiger Neubildungen in situ und Neubildungen unsicheren Verhaltens

Abbildung 1.1: Prozentualer Anteil an den geschätzten Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2002. Frauen: n = 216 000; Männer: n = 218 250 (GEKID, 2006)

III. Erkrankungsalter

Frauen erkranken im Mittel mit 75, Männer mit 69 Jahren, allerdings steigt die Erkrankungshäufigkeit bereits ab dem 50. Lebensjahr stark an und liegt somit im erwerbsfähigen Alter (DKFZ 2001). Abbildung 1.3 zeigt die Neuerkrankungsfälle zwischen 2001 und 2003 im Bezug auf das Erkrankungsalter.

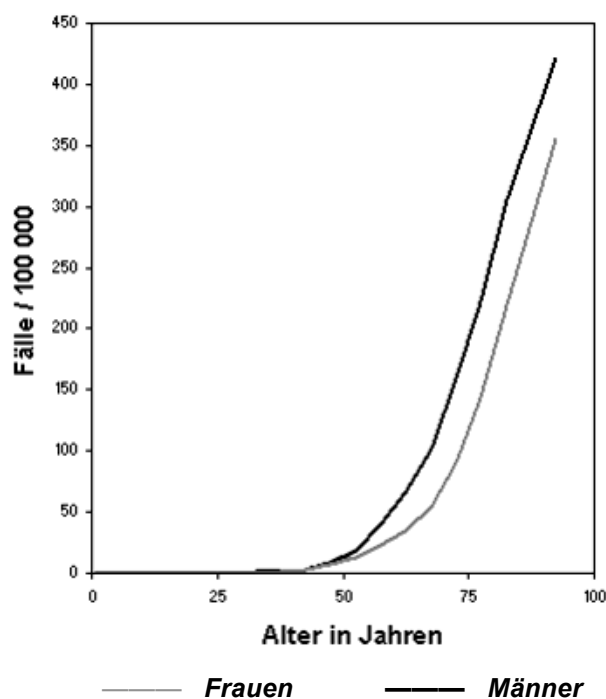


Abbildung 1.3: Neuerkrankungsfälle in Deutschland von 2001-2003 nach Erkrankungsalter.

(Aus dem „Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland“; N. Becker, E. Deeg; Abteilung Klinische Epidemiologie; Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg 2003, www.dkfz.de)

1.1.2 Ätiologie

I. Risikofaktoren

Für die Entstehung kolorektaler Karzinome werden verschiedene Risikofaktoren diskutiert. In zahlreichen Studien konnte für folgende Faktoren bzw. Grunderkrankungen ein erhöhtes Darmkrebsrisiko festgestellt werden:

Sporadisches kolorektales Karzinom

- Verwandtschaft ersten Grades mit Patienten mit KRK (Johns 2001)
- Kolorektale Adenome (Winawer 2003)
- Verwandtschaft ersten Grades mit Patienten < 50 Jahren mit kolorektalen Adenomen (Winawer 2003)

Hereditäres kolorektales Karzinom

- Familiäre adenomatöse Polyposis Coli *FAP* (Foulkes 1995)
- Attenuierte adenomatöse Polyposis Coli *AAPC* (Foulkes 1995)
- Erfüllung der Kriterien für das hereditäre nonpolypöse kolorektales Karzinom *HNPCC* (Vasen 1991)
- Patienten mit hamartomatösen Polyposis-Syndromen (Peutz-Jeghers-Syndrom, juvenile Polyposis coli) (Desai 1995, Giardiello 2000)

Chronisch entzündliche Darmerkrankung

- Colitis Ulcerosa (Ekbohm 1990)

Es werden auch andere Einflussfaktoren wie z.B. Adipositas, Tabakkonsum, Alkoholkonsum, ballaststoffarme Ernährung, fleischreiche Ernährung, Morbus Crohn, etc. diskutiert, die nach bisheriger Studienlage allerdings nicht sicher als Risikofaktoren bestätigt werden konnten.

II. die Adenom-Karzinom-Sequenz

Eine Metaanalyse der wichtigsten Studien zur Pathologie von kolorektalen Läsionen von 1999-2002 ergab, dass über 70% aller kolorektalen Raumforderungen adenomatöser Art sind. Histologisch lassen sich die adenomatösen Läsionen in tubuläre Adenome (etwa 90%), tubulovillöse Adenome (etwa 9%) und villöse Adenome (etwa 1%) differenzieren. Etwa 0,3% sind Adenokarzinome (Odom 2005). Benigne Raumforderungen sind hyperplastische Polypen, juvenile Polypen bzw. Hamartome, diverse inflammatorische Polypen oder treten im Rahmen verschiedener klinischer Syndrome auf. Adenome finden sich bei etwa 20% der asymptomatischen Bevölkerung zwischen 50 und 75 Jahren (Strul 2006).

Bei den malignen kolorektalen Raumforderungen ist das Adenokarzinom mit über 90% am häufigsten, seltener liegen diverse andere Formen vor. Es ist bekannt, dass über 95% der kolorektalen Karzinome aus benignen adenomatösen Polypen hervorgehen, die sich erst nach mehreren Jahren zu Adenokarzinomen entwickeln können (Bond 2000, Muto 1975). Dabei spielen zum einen mutagene Aktivierungen von diversen Onkogenen (z.B. K-ras-Protoonkogen), zum anderen auch der Verlust von Tumorsuppressorgenen (APC-Gen, DCC-Gen, p-53-Tumorsuppressorgen) eine Rolle (Fearon 1990, Vogelstein 1988). In einer Studie von Stryker et al. betrug das mittlere Risiko der Karzinomentwicklung eines kolorektalen Polypen nach 5 Jahren 2,5% und nach 20 Jahren 24% (Stryker 1987). Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Dickdarmpolyp ein Karzinom beinhaltet, erhöht sich auch mit zunehmender Größe. So liegt dieses Risiko für Polypen mit einem Durchmesser (d) unter 1 cm bei weniger als 1%, für Polypen mit $d = 1-2$ cm bei etwa 2,4%, und für Polypen mit $d > 2$ cm bei etwa 19% (Odom 2005).

Das Wissen um die Adenom-Karzinom-Sequenz und damit der Einsatz geeigneter Früherkennungsmethoden bietet demnach die Möglichkeit, die Entstehung eines Karzinomes zu verhindern. Der Ansatz der Tumorprophylaxe besteht also in einer Früherkennung von Polypen, deren Entfernung und histopathologischer Untersuchung mit Feststellung des Differenzierungsgrades.

1.1.3 Prognose

Das Lebenszeitrisiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, liegt Schätzungen zufolge bei 5,5-5,9 %, das Risiko an einem kolorektalen Karzinom zu versterben bei etwa 2,5% (Greenlee 2000, Jemal 2004). Der Therapieerfolg und somit auch die Prognose hängen, wie auch bei anderen malignen Tumorerkrankungen, unmittelbar vom Erkrankungsstadium bei der Erstdiagnose ab. Im Rahmen des *SEER Cancer Statistics Review* des amerikanischen *National Cancer Institute* wurden für Neuerkrankungen im Zeitraum von 1996 bis 2002 mittlere Überlebensraten berechnet (NCI 2007). Die mittleren 5-jahres-Überlebensraten insgesamt und in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium zeigt Tabelle 1.1.

Tabelle 1.1: mittlere 5-jahres-Überlebensraten nach kolorektalem Karzinom

	<i>UICC-Stadium</i>	<i>w</i>	<i>m</i>	<i>gesamt</i>
<i>lokal</i>	<i>I/II</i>	89,5%	91,3%	90,4%
<i>lokal fortgeschritten</i>	<i>III</i>	67,3%	68,9%	68,1%
<i>metastasiert</i>	<i>IV</i>	9,9%	9,8%	9,8%
<i>gesamt</i>		63,2%	65%	64,1%

Aus dem SEER cancer statistics review 1975-2003; National Cancer Institute; Bethesda, MD; USA; http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003

Aufgrund dieser Tatsachen erscheint die Früherkennung in Form einer von den Krankenkassen gewährleisteten Reihenvorsorgeuntersuchung mehr als sinnvoll.

1.1.4 Screeningmethoden

Bisher sind im klinischen Alltag folgende drei Methoden als Screeninguntersuchungen anerkannt.

I. Fäkale okkulte Bluttestung (FOBT)

Die chemische Stuhltestung auf okkultes Blut ist eine einfache und verbreitete Methode für das Screening von großen Populationen. Laut verschiedener Studien kann durch jährliche FOBT, mit Sigmoidoskopie bzw. Koloskopie und Polypektomie bei positivem Testergebnis, die Inzidenz des kolorektalen Karzinomes um 20% (Mandel 2000) und die Mortalität um 15-43% gesenkt werden (Hardcastle 1996, Kronborg 1996, Winawer 1993a).

II. Sigmoidoskopie

Im Gegensatz zu den USA wird die flexible Sigmoidoskopie in Deutschland kaum zur Darmkrebsfrüherkennung genutzt. 60% der kolorektalen Raumforderungen manifestieren sich im Rektosigmoid, allerdings verschiebt sich diese Mehrheit in den letzten Jahren zunehmend hin zu proximalen Raumforderungen (Bernstein 1985, Nguyen 1991). Um diese zu erfassen wird die Sigmoidoskopie in der Regel mit einem FOBT kombiniert. Dieses Verfahren führte bei verschiedenen Studien zur Senkung von Inzidenz und Mortalität von kolorektalen Karzinomen (Selby 1992, Thiis-Evensen 1999).

III. Koloskopie

Die endoskopische Koloskopie bietet die Möglichkeit, das gesamte Kolon zu untersuchen und wird in Deutschland zurzeit als Standard-Verfahren zur Diagnostik von kolorektalen Raumforderungen eingesetzt. Im Bereich der Vorsorgeuntersuchungen gilt die Koloskopie mit Polypektomie und anschließender pathologischer Aufarbeitung des gewonnenen Materials derzeit

als Goldstandard. Mit dieser Methode konnte laut verschiedener Studien die Darmkrebsinzidenz um 66-90% gesenkt werden (Citarda 2001, Winawer 1993b). Das Untersuchungsverfahren hat sich bisher trotz seiner Invasivität als relativ sicher bewährt, die Komplikationsrate betrug in Deutschland 2005 nach Angaben der kassenärztlichen Bundesvereinigung 2,7/1000 Untersuchungen (KBV 2007). Eine Studie von Sieg et al. 2001 ergab für schwere Komplikationen wie Perforationen und signifikante Blutungen geringere Inzidenzraten. Diese lagen für die Koloskopie bei 0,005% bzw. 0,001%, für die zusätzliche Polypektomie bei 0,006% bzw. 0,26%. Die Inzidenzrate für kardiopulmonale Komplikationen im Rahmen der Untersuchung lag insgesamt bei 0,01%. Die Letalität betrug bei der Koloskopie 0,001%, bei der Polypektomie 0,007% (Sieg 2001). Eine andere Studie von Tran et al. ergab eine noch geringere Perforationsrate von 0,0008% (Tran 2001).

Das Krebsfrüherkennungsprogramm in Deutschland bietet seit Oktober 2002 gesetzlich Versicherten ab dem 50. Lebensjahr die Möglichkeit eines jährlichen FOBT, und zusätzlich ab dem 55. Lebensjahr die Durchführung einer Koloskopie einschließlich Wiederholungskoloskopie nach 10 Jahren (GEKID 2006). Laut KBV wurde dieses Angebot bis Ende 2005 von 1,7 Millionen Patienten genutzt. Das waren 10,2% der berechtigten Frauen und 8,8% der berechtigten Männer (KBV 2007).

Die vermehrte Aufmerksamkeit gegenüber der Darmkrebsvorsorge in der Öffentlichkeit bewirkt aber auch eine gesteigerte Nachfrage nach alternativen, insbesondere weniger invasiven Untersuchungsmethoden. Die aktuelle Forschung widmet sich daher zunehmend der Entwicklung solcher nichtinvasiven, aber dennoch verlässlichen, Untersuchungs- bzw. Screeningmethoden. Diese finden sich hauptsächlich im Bereich der radiologischen Diagnostik.

1.2 Radiologische Diagnostik des Kolons

1.2.1 Barium-Doppelkontrastuntersuchung

Die Bariumdoppelkontrastuntersuchung, bzw. „Kolon-Kontrast-Einlauf“, wird seit vielen Jahren klinisch eingesetzt, sie bietet die komplikationsarme Möglichkeit der radiologischen Darstellung des gesamten Kolons (Blakeborough 1997). Die Technik gilt als kostengünstig, allerdings ist die Sensitivität stark von der Erfahrung des beurteilenden Radiologen abhängig (Markus 1990), (Kelvin 1981). Die Komplikationsraten sind deutlich geringer als bei der Koloskopie, das Perforationsrisiko liegt bei ca. 0,00007% (Vora 2004). Viele Patienten empfinden die Koloskopie dennoch als angenehmer und ziehen diese der Doppelkontrastuntersuchung vor (Gluecker 2003).

1.2.2 Kolonographie mittels Computertomographie

Mit der stetigen technischen Weiterentwicklung von bildgebenden Verfahren eröffnen sich immer bessere Möglichkeiten, auch zunehmend die radiologische Diagnostik als Vorsorgemöglichkeit in Betracht zu ziehen. Heutzutage stehen vor allem die Schnittbildverfahren Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) mit multiplanaren und virtuell endoskopischen Darstellungsmöglichkeiten zur Erkennung von kolorektalen Neoplasien zur Verfügung.

Bereits seit Mitte der 90er Jahre wird die virtuelle Koloskopie mittels CT, mittlerweile als CT-Kolonographie (CTC) bezeichnet, im Rahmen von Studien erprobt und klinisch angewendet (Fenlon 1997, Hara 1996). Nach derzeitigen Erkenntnissen aus verschiedenen Metaanalysen besitzt sie bei der Detektion von großen Läsionen mit $d > 9$ mm eine durchschnittliche Sensitivität von 77-85%, bei mittelgroßen Läsionen mit $d = 6-9$ mm von 70%. Bei kleinen Läsionen mit $d < 6$ mm reicht die Spanne der erzielten Sensitivitäten von 14% bis zu 97% (Halligan 2005, Mulhall 2005). Diese starken Schwankungen der Ergebnisse

zeigen auch die nach wie vor bestehende Ungenauigkeit der CTC bei der Detektion von kleinen Läsionen.

Bei einer Reihenfrüherkennungsuntersuchung von asymptomatischen Patienten zeigte sich die CTC dagegen bezüglich der Detektion von großen Läsionen mit $d > 10$ mm der Koloskopie sogar überlegen (Pickhardt 2003), da auch Polypen, die z. B. hinter Darmfalten liegen von der CTC leicht detektiert werden können. Allerdings ist die CTC von einer tatsächlichen klinischen Implementation als Screeningmethode immer noch weit entfernt (Pickhardt 2005).

Ein viel diskutierter Nachteil der CTC, insbesondere in diesem Zusammenhang, besteht in der nicht unerheblichen Strahlenbelastung für den Patienten. Die mittlere effektive Strahlendosis, der ein Patient während einer kompletten CT-Kolonographie ausgesetzt wird, liegt bei durchschnittlich 10,2 mSv (Jensch 2006). Dies entspricht in etwa der effektiven Strahlendosis von 550 Röntgen-Thoraxuntersuchungen. Cohnen et al. verwendeten 2004 eine ultra-low-dose Technik bei der CTC mit einer entsprechenden Gesamtdosis von 0,94 mGy, dabei konnten deutlich geringere effektive Strahlendosen von 0,7-1,2 mSv erzielt werden (Cohnen 2004).

1.2.3 Kolonographie mittels Magnetresonanztomographie

Mit dem Aufkommen der CTC wurde auch die Magnetresonanz-Kolonographie, MRC, 1997 in ersten ex- und in-vivo Studien (Luboldt 1997, Schoenenberger 1997) als alternative Untersuchungsmethode erprobt und konnte seither im Zuge zahlreicher technischer Neuerungen und verbesserter Gerätetechniken entsprechend weiterentwickelt werden.

I. Besonderheiten der MRC

Die MRT ist für die Untersuchung des Darmgewebes besonders gut geeignet, da sie im Gegensatz zur CT einen besseren Weichteilkontrast ermöglicht und eine hohe Sensitivität beim Nachweis von Kontrastmittelanreicherungen bietet.

Insbesondere zeichnet sich die MRT natürlich durch das Fehlen ionisierender Strahlen aus. Darüber hinaus besitzen MRT-Kontrastmittel im Vergleich zu CT-Kontrastmitteln ein geringeres Anaphylaxierisiko und sind nicht nephrotoxisch (Murphy 1996, Prince 1996). Allerdings kann die Anwendung von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln bei niereninsuffizienten Patienten in seltenen Fällen zur Induktion einer NSF (*nephrogenen systemischen Fibrose*) führen, einer schwerwiegenden Erkrankung, die mit einer ausgedehnten Gewebsfibrose von Haut und inneren Organen einhergeht (Lauenstein 2007).

II. Anwendungsgebiete der MRC

Die MRC eignet sich zur Untersuchung verschiedener klinischer Konstellationen. Eine gute medizinische Indikation besteht für Patienten mit vorangegangener inkompletter Koloskopie aufgrund von Komplikationen oder insbesondere stenotischen Veränderungen des Kolons (Ajaj 2005a, Hartmann 2005). Tatsächlich können etwa 2,8 % aller Koloskopien nicht komplett durchgeführt werden (Nelson 2002).

Bei der Untersuchung von Patienten mit chronischen inflammatorischen Darmerkrankungen erweist sich die MRC ebenfalls als geeignete Methode. In einer Studie von Rieber et al. zeigte die MRC für die Erstdiagnose von Patienten mit Morbus Crohn eine Sensitivität bzw. Spezifität von 95,2% bzw. 92,6%. Auch bei der Diagnostik von Abszessen oder Fisteln ergaben sich Sensitivitäten von über 70% (Rieber 2000).

Ein Grossteil der Forschung konzentriert sich jedoch auf die Möglichkeiten der MRC zur Diagnostik kolorektaler Raumforderungen. Neben Staging-Untersuchungen bei kolorektalen Karzinomen (Low 2003), liegt der Focus insbesondere auf der Detektion von präkanzerösen Kolonpolypen und der damit verbundenen Frage nach der Eignung der MRC als Screeningmethode (Saar 2002). Im Rahmen einer Studie von Hartmann et al. unterzogen sich 88 Patienten sowohl einer MRC als auch einer Koloskopie. 58% der Patienten würden für eine erneute Untersuchung die MRC vorziehen, 20,3% die Koloskopie (Hartmann 2006a). Eine Studie von Akerkar et al. berichtet dagegen

von einer geringfügig schlechteren Patientenakzeptanz virtueller Koloskopie im Vergleich zur konventionellen Koloskopie (Akerkar 2001). Bei der Diskussion zur Eignung der MRC als Screeningmethode spielen außer der Patientenakzeptanz hauptsächlich die Sensitivität der Methode für die Detektion kolorektaler Läsionen und Überlegungen zur Kosteneffektivität eine Rolle.

III. Untersuchungstechniken

Die MRC erfordert, wie auch die CTC, die Koloskopie und der Bariumkontrasteinlauf, eine komplette Darmreinigung vor der Untersuchung. Die überwiegende Mehrheit der Patienten empfindet die Darmreinigung allerdings als unangenehm, auch im Vergleich mit der eigentlichen darauf folgenden Untersuchung (Gluecker 2003). Dies wirkt sich unter anderem auch negativ auf die Akzeptanz der Methode beim Patienten aus (Akerkar 2001). Verschiedene Ansätze zur Umgehung einer Darmreinigung wie z.B. das Markieren des Stuhls über eine orale Kontrastmittelgabe, so genanntes „*fecal tagging*“, wurden bereits in Studien erprobt (Lauenstein 2001a, Lauenstein 2002, Papanikolaou 2003). Diese zeigten jedoch eine große Heterogenität bezüglich Kontrastmittelauswahl, Verabreichungsform und Technik, bei mangelhafter Untersuchungsgenauigkeit und fortbestehender Unzufriedenheit der Patienten (Goehde 2005).

Um eine bessere Distention des Kolons und damit eine bessere Beurteilbarkeit der Schleimhaut zu erreichen, hat es sich bewährt, während der Untersuchung einen Einlauf durchzuführen. Dabei hat sich die Verwendung von Leitungswasser, die so genannte „*Dark-Lumen*“-Technik, als sinnvoll erwiesen (Luboldt 2002a). Vorangegangene Versuche mit kontrastmittelhaltigen Lösungen, so genannte „*Bright-Lumen*“-Techniken, zeigten teilweise durch den positiven Einlauf verstärkt Bewegungsartefakte (Luboldt 1997). Im Rahmen weiterer Studien wurde auch Luftinsufflation zur Distension des Kolons eingesetzt (So 2003), hinsichtlich der Bildqualität und der Entstehung von Artefakten zeigten sich dabei keine wesentlichen Unterschiede zum Leitungswasser (Ajaj 2004b).

Um peristaltikbedingte Bewegungsartefakte zu minimieren und die Distension des Kolons weiter zu verbessern wird bei der MRC der Einsatz eines Darmrelaxanzes als notwendig erachtet. Sowohl Buscopan als auch Glukagon eignen sich gut für kolonographische Untersuchungen und werden daher häufig eingesetzt (Rogalla 2005). Eine Sedierung des Patienten wie bei der konventionellen Koloskopie ist in den meisten Fällen nicht erforderlich.

Da die Darmwand sehr genau dargestellt werden sollte, muss ein möglichst starker Kontrast zum Lumen bestehen. Dies wird durch die intravenöse Gabe gadoliniumhaltiger Kontrastmittel erreicht, die sich in der gut perfundierten Darmwand verstärkt anreichern.

IV. Datenakquisition und Analyse

Bei der MRC ist es erforderlich, die Datenakquisition unter Atemanhalten des Patienten durchzuführen um Bewegungsartefakte zu minimieren. Für die Untersuchung eignen sich daher insbesondere moderne Geräte mit 1,5 T und starken Gradientensystemen, da sie hohe Datenmengen in kurzer Zeit akquirieren können.

Viele Studien haben sich bereits mit der Auswahl verschiedenster geeigneter Sequenzen für die MRC befasst. Nach aktueller Datenlage empfiehlt es sich, im Rahmen einer Untersuchung mehrere verschiedene Sequenzen zu akquirieren. Dies ist notwendig, um bei der späteren Bildinterpretation verschiedene Darstellungsmöglichkeiten zu gewährleisten, mit denen unterschiedliche Untersuchungsziele abgedeckt werden können (Lauenstein 2006).

Zunächst sollte mittels einer schichtunspezifischen schnellen 2D-Sequenz die Füllung und Distension des Kolons überwacht werden.

Anschließend besteht die Möglichkeit, verschiedene T2-gewichtete Sequenzen wie z.B. „HASTE“ (*Half fourier-Acquired Single shot Turbo spin Echo*) oder „TrueFISP“ (*Fast Imaging in Steady state Precession*) in axialer und/oder coronarer Ebene zu akquirieren. Bei diesen Sequenzen stellt sich bei der anschließenden Bildauswertung das wassergefüllte Darmlumen hell dar, eventuell vorhandene Polypen oder Stuhlreste erscheinen dunkel.

Verschiedene pathologische Veränderungen der Darmwand wie z.B. inflammatorische Prozesse lassen sich ebenfalls gut mit T2-Gewichtung darstellen.

Für eine Kontrastmittelgestützte Diagnostik sind diese T2 gewichteten Sequenzen jedoch nicht geeignet. Dazu ist die Akquisition T1-gewichteter, dreidimensionaler GRE-Sequenzen (Gradienten-Echo) vor und nach Kontrastmittelgabe notwendig. Der Vergleich dieser Sequenzen ist bei der Bildinterpretation unbedingt erforderlich, um kolorektale Läsionen zu diagnostizieren und von signalreichen Stuhlresten zu unterscheiden, die Darstellung erfolgt dabei zweidimensional. Aus diesen Sequenzen kann dann auch die dreidimensionale, virtuell endoskopische Darstellung als „fly-through“-Modus erstellt werden. Mittels dieses Modus sollte dann die komplette virtuelle Koloskopie des Kolons in antegrader und retrograder Richtung erfolgen, da sich so evtl. Läsionen besser von Darmwänden und Haustren unterscheiden lassen (Lauenstein 2006). Insbesondere eignen sich diese Sequenzen auch zur Diagnostik von Leberläsionen (Hawighorst 1999) oder anderen abdominalen Strukturen wie z.B. Nieren, Lymphknoten oder Gefäßen (Ajaj 2003).

V. *Bisherige Detektionsleistung der MRC für kolorektale Läsionen*

Die Detektionsleistung der MRC wurde bisher in verschiedenen Studien untersucht. In einer Studie von Hartmann et al. ergab sich für die Detektion von Läsionen mit $d = 6-9$ mm eine Sensitivität von 84,2%, für Läsionen mit $d > 9$ mm bei 100% (Hartmann 2006b). Ajaj et al. erzielten sogar eine Sensitivität von 93% für Läsionen mit $d > 5$ mm (Ajaj 2003). Laut eines Berichtes von Kuehle et al. 2005 wurde die MRC erstmals auch bei asymptomatischen Patienten als Screeningmethode untersucht. Die Sensitivität für die Detektion kolorektaler Läsionen betrug 93% bzw. 74% für Läsionen über 9 mm bzw. 5 mm Durchmesser, die allgemeine Spezifität betrug 93% (Kuehle 2005).

Kleine Läsionen mit Durchmessern von unter 5 mm konnten bisher in keiner Studie detektiert werden. Ihr Entartungspotential ist allerdings von geringerer klinischer Bedeutung, da sie meist 3-5 Jahre lang unverändert bleiben

(Villavicencio 2000). Eine weitere Schwäche der MRC besteht in der Detektion von besonders flachen Adenomen (Ajaj 2005b). Diese Adenome sind laut einer Untersuchung von Pickhardt et al. in der westlichen Bevölkerung selten, sie machen etwa 4,9% aller koloskopisch beurteilbaren Polypen aus, sehr viel seltener handelt es sich dabei um fortgeschrittene Dysplasien (Pickhardt 2004b). Die allgemeine Untersuchungsgenauigkeit wird daher kaum beeinträchtigt.

VI. Differenzierungsmöglichkeiten kolorektaler Läsionen

Im Rahmen einer Studie zur CTC von Luboldt et al. 2002, zeigte sich bei der Untersuchung kolorektaler Polypen eine relativ starke Kontrastmittelanreicherung im Vergleich zur normalen Darmwand, die ihrerseits weit weniger Kontrastmittelaufnahme zeigte. Die Kontrastmittelanreicherung von ebenfalls diagnostizierten kolorektalen Karzinomen lag im mittleren Bereich (Luboldt 2002b).

Da sich in der MRT Kontrastmittelanreicherungen noch besser darstellen lassen, erscheint es durchaus sinnvoll, die Kontrastmittelaufnahme von Darmwänden und verschiedenen Läsionen mithilfe der MRC genauer zu untersuchen. Die Kontrastmittelanreicherung dient einerseits dem Vergleich unterschiedlicher Läsionen, andererseits aber auch der verbesserten Abgrenzung der Läsionen zu normaler Darmwand. Um die Kontrastmittelaufnahme der untersuchten Gewebe quantifizieren zu können, verwendete die Arbeitsgruppe der CTC-Studie die für CT-Untersuchungen übliche Messeinheit „Hounsfield Unit“ (HU).

Diese Arbeit soll die Zusammenhänge der unterschiedlichen Kontrastmittelaufnahme verschiedener kolorektaler Läsionen und Kolonabschnitte in der MRT untersuchen. Bei diesen Beobachtungen soll ein bisher wenig beachteter Faktor, die zeitliche Dynamik der Kontrastmittelanreicherung, hervorgehoben werden.

VII. *Zeitliche Dynamik bei der MRC*

In bisherigen MRC-Studien wurde die zeitliche Dynamik der Kontrastmittelaufnahme noch nicht gezielt untersucht. Es wurden lediglich zwei Messzeitpunkte in Betracht gezogen. Nach Messung einer nativen 3D-GRE-Sequenz wurde die zweite Messung, je nach Studie, ungefähr 50-75 Sekunden nach Kontrastmittelgabe durchgeführt (Lauenstein 2006, Luboldt 2002c). Im Bereich der kontrastmittelunterstützten MRT-Angiographie hingegen sind zeitlich dynamische Messungen mit mehreren Messzeitpunkten üblich, allerdings stellen sie höhere technische Anforderungen, sind aber mit modernen Geräten gut durchführbar (Fitzgerald 2006). Kontrastmitteldynamische Messungen werden zunehmend auch bei der Untersuchung anderer Organe wie z.B. Leber, Lunge oder Mamma durchgeführt (Hawighorst 1999, Hunter 1998, Ikeda 2004, Schaefer 2004). Die Erfahrungen mit dynamischen Untersuchungstechniken ließen es sinnvoll erscheinen, diese auch bei der MRC anzuwenden. Die Dynamik sollte bei diesem Ansatz mittels mehrerer, kurz aufeinander folgender Messungen nach Kontrastmittelgabe erzielt werden.

1.3 Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, das Verhalten kolorektaler Polypen im Vergleich zu normaler Darmwand bezüglich ihrer Kontrastmitteldynamik darzustellen.

Insbesondere sollten die relativen mittleren Signalintensitäten als Surrogatparameter für die Kontrastmittelaufnahme im zeitlichen Verlauf zu vier Messzeitpunkten, zwischen 0 und 105 Sekunden, nach Kontrastmittelgabe untersucht werden. Nach ersten Beobachtungen im Vorfeld der Studie schienen sich die Läsionen in ihrer Kontrastmitteldynamik deutlich von normaler Darmwand zu unterscheiden. Diese Unterschiede schienen ca. 35 Sekunden nach der Kontrastmittelgabe am stärksten zu sein.

Zuerst sollte also gezeigt werden, dass kolorektale Polypen im Vergleich zu normaler Darmwand verstärkt Kontrastmittel anreichern, und dass dieser Unterschied bereits 35 Sekunden nach Kontrastmittelgabe am größten ist. Darüber hinaus sollten mögliche Zusammenhänge zwischen Kontrastmitteldynamik und Histologie der diagnostizierten Läsionen überprüft werden und daraus ein entsprechender Korrelationsversuch erfolgen.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Ethikvotum

Für die Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission der Universität Tübingen vor. "Pilotstudie zur Detektion und Differenzierung von kolorektalen Raumforderungen mit der dynamischen kontrastverstärkten Magnetresonanz Koloskopie" (Nr. - 291/2004).

2.2 Patienten

2.2.1 Patientenauswahl:

In diese Studie wurden zwei Gruppen von Patienten eingeschlossen.

Die erste Gruppe, im Folgenden als „Studienpatienten“ bezeichnet, beinhaltete Patienten der Zentralen Endoskopieeinheit (ZEE) im Universitätsklinikum Tübingen, die aufgrund verschiedener medizinischer Indikationen zur konventionellen endoskopischen Koloskopie dorthin überwiesen worden waren. Diese Indikationen waren unter anderem die Karzinomvorsorge, einer oder mehrere positive Okkultbluttests, und die Nachsorge bei bereits erfolgter Polypektomie. Außerdem werden in diesem Zentrum Patienten mit besonders flachen, großen oder schwer zu resezierenden Befunden gehäuft untersucht, da diese oft bei einer vorherigen Koloskopie bereits festgestellt, aber nicht entfernt wurden.

Die Studiengruppe erhielt zuerst die virtuelle Koloskopie, danach erfolgte die geplante konventionelle Koloskopie, die der Studie als Referenzstandard diente.

Die zweite Gruppe, so genannte „Screeningpatienten“, schloss Patienten ein, die im Rahmen einer ebenfalls medizinisch indizierten MRT-Ganzkörperuntersuchung zusätzlich eine virtuelle Koloskopie erhielten. Diese Patienten erhielten jedoch im Anschluss keine endoskopische Koloskopie.

2.2.2 Einschlusskriterien:

Für beide Gruppen galten dieselben Einschlusskriterien. Es wurden sowohl Männer als auch Frauen ab 40 Jahren untersucht. Außerdem musste die Patientenaufklärung durch den Prüfarzt nach dem studienspezifischen Aufklärungsbogen erfolgt sein und die freiwillige schriftliche Zustimmung des Patienten eingeholt werden.

2.2.3 Ausschlusskriterien:

Für diese Studie galten als Ausschlusskriterien hauptsächlich die üblichen Kontraindikationen für MRT-Untersuchungen, dargestellt in Tab.2.1.

Tabelle 2.1.: Allgemein geltende Kontraindikationen für MRT-Untersuchungen

<i>MRT-spezifisch:</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Nicht entfernbare Metallteile im oder am Körper wie z.B. Herzschrittmacher, künstliche Herzklappen, Metallprothesen, implantierte magnetische Metallteile (Schrauben, Platten von Operationen), Spirale, Metallsplitter/Granatsplitter, feste Zahnsplangen, Insulinpumpen, Intraports etc. - Bei einer Feldstärke ab 1,0 Tesla zusätzlich Tätowierungen und Lidschatten. - Schwangerschaft oder kein sicherer Ausschluss einer Schwangerschaft. - eingeschränkte Temperaturempfindung und/oder erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Erwärmung des Körpers - Klaustrophobie - nicht medikamentös eingestellte Hyperthyreose
<i>KM-bedingt:</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Kontrastmittelallergie - schwere Nierenfunktionsstörungen

Außerdem wurden bei dieser Studie keine Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sowie Polyposis Coli untersucht. Einwilligungsunfähige Patienten wurden ebenfalls ausgeschlossen.

2.2.4 Patientendaten:

Initial erfüllten 40 Patienten die oben genannten Kriterien. 6 Patienten mussten aus verschiedenen Gründen nachträglich aus der Studie ausgeschlossen werden. Ein Patient hatte nicht ausreichend abgeführt, bei einem zweiten Patienten ergab sich bei der MRC die Erstdiagnose einer Polyposis Coli, bei einer weiteren Patientin hatte aufgrund einer defekten Kontrastmittelpumpe keine Kontrastmittelaufnahme stattgefunden. Bei zwei Patienten konnte keine ausreichende Distension des Darmes erreicht werden, sodass die Darmwand nicht in der erforderlichen Qualität dargestellt werden konnte. Ein anderer Patient war nicht mit allen für die Auswertung erforderlichen Sequenzen untersucht worden. Letztlich konnten 34 Patienten (14 weiblich, 20 männlich) in die Studie eingeschlossen werden, die in einem Zeitraum vom 12.11.2003 bis zum 06.06.2005 untersucht wurden. Das Durchschnittsalter zum Untersuchungszeitpunkt betrug 58,6 Jahre (range: 40-83 Jahre). Von den 34 Patienten entfielen 20 auf die Studien- und 14 auf die Screeninggruppe.

2.3 Material

2.3.1 Studienmedikation:

I. Vorbereitung

Zur Darmreinigung im Vorfeld der Untersuchung wurden handelsübliche Präparate mit Polyethylenglycol (z.B. GoLytely[®], Braintree Labs, Braintree, MA, USA) verwendet.

II. MRC-Kontrastmittel

Bei der Untersuchung wurde ein nierengängiges, paramagnetisches Kontrastmittel eingesetzt, welches speziell für die Magnetresonanztomographie entwickelt wurde und Gadolinium-DTPA enthält (Magnevist[®], Bayer Schering Pharma AG, Berlin). Das Kontrastmittel ist nach dem AMG zugelassen und sehr gut verträglich. Äußerst selten können Nebenwirkungen wie z.B. Übelkeit oder Allergien auftreten. Magnevist[®] wird innerhalb von 24 Stunden praktisch vollständig renal aus dem Körper ausgeschieden.

III. Begleitmedikation

Um die natürliche Darmperistaltik während der Untersuchung möglichst gering zu halten, wurde zu Beginn Butylscopolamin (Buscopan[®], Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, Ingelheim) i.v. verabreicht. Bei Patienten mit Kontraindikationen gegen Buscopan[®], wie z.B. Glaukom oder Prostatahyperplasie, wurde als Alternativrelaxans Glukagon (GlucaGen[®], Novo Nordisk Pharma AG, Mainz) eingesetzt.

2.3.2 Ganzkörpermagnetom „Avanto“

Alle Patienten wurden mit dem MRT „Avanto Tim[®]“ der Firma Siemens, Medical Solutions, Erlangen, untersucht.

Mit diesem 1,5 Tesla-System sind auch erstmals Ganzkörperaufnahmen in nur einem Untersuchungsschritt ohne Spulenwechsel und Umlagerung des Patienten möglich. Dies wird durch die so genannte *TIM*-Technik (*T*otal *I*maging *M*atrix) ermöglicht. Das Konzept basiert auf der Verwendung von Matrix-Spulen, bei der 76 Spulenelemente mit bis zu 32 Hochfrequenz-Kanälen kombiniert werden können [76x32]. Zusätzlich verfügt das Gerät über die *iPAT*-Technik (*i*ntegrierte *P*arallele *A*kquisitionen-*T*echnik = parallele Bildgebung). Beide Techniken tragen zur schnellen Bildakquisition bei hoher Bildqualität bei und eignen sich daher gut für die dynamische MRC.

Für den Patienten bietet das „Avanto[®]“ ebenfalls Vorteile wie z.B. leichte Empfangsspulen und eine sehr geringe Lautstärke der Untersuchungsgeräusche (Siemens 2003). Eine Übersicht der wichtigsten technischen Daten zeigt Tabelle 2.2.

Tabelle 2.2: Technische Daten des „Avanto[®]“ in Auszügen (aus dem Gerätehandbuch zum Magnetom „Avanto“ der Firma Siemens, Erlangen)

Magnetom Avanto Tim [76x32][®]

Magnetfeldstärke:	1,5 T
Gradienten-Stärke:	45 mT/m
minimale Anstiegsgeschwindigkeit:	200T/m/s
Anzahl der Hochfrequenzkanäle	32
Anzahl der Matrix-Spulen-Elemente	bis zu 76
Magnetlänge:	150 cm
Innendurchmesser:	60 cm
FoV:	50 cm
nahtlose Bildgebung:	bis zu 205 cm

FoV = Field of view

T = Tesla

2.4 Methoden

2.4.1 Untersuchungsablauf

Alle Patienten erhielten 24h vor der Untersuchung eine Darmreinigung wie zur konventionellen Koloskopie. Unmittelbar vor der Untersuchung erfolgte die Aufklärung durch einen Prüfarzt und es wurde die schriftliche Einwilligung des Patienten für die nachfolgende Untersuchung eingeholt. Eine venöse Verweilkanüle wurde in eine Unterarmvene des Patienten implantiert.

Die Screeningpatienten erhielten zuerst ein Ganzkörper-MRT mit Kontrastmittelgabe. Die Studienpatienten erhielten auf Wunsch ebenfalls zuerst ein Ganzkörper-MRT.

Bei seitlicher Lagerung des Patienten wurde ein Darmrohr vorbereitet. Zur Darmrelaxation wurden 40 mg Buscopan[®] bzw. 1 mg GlucaGen[®] intravenös verabreicht. In Bauchlage wurden über das Darmrohr etwa 2000 ml körperwarmes Wasser mit einem hydrostatischen Druck von etwa 100 cm zugeführt. Der Füllungszustand des Kolons wurde mittels einer *TrueFISP*-Sequenz in Echtzeitbildgebung überwacht.

Bei vollständiger Entfaltung und Füllung des Kolons, erfolgte die Akquisition einer nativen Bildserie des Abdomens mittels einer coronaren 3D-GRE-Sequenz. Drei weitere abdominelle Bildserien wurden mittels dynamischer coronarer 3D-GRE-Sequenzen 35, 75 und 105 Sekunden nach Gabe des Kontrastmittels akquiriert. Die vier Messzeitpunkte zu 0, 35, 75, und 105 Sekunden nach KM-Gabe werden im Folgenden als t_0 , t_1 , t_2 und t_3 bzw. t_{0-3} bezeichnet. Die Kontrastmittelgabe (Magnevist[®], 0,2 mmol/kg/KG) erfolgte über eine Kontrastmittelpumpe mit einer Flussrate von 2,5 ml/sek. Nach vollständiger Untersuchung wurde das Wasser im Kolon wieder entfernt.

Die Studienpatienten erhielten direkt im Anschluss an die Untersuchung eine konventionelle Koloskopie in der ZEE des Klinikums. Bei Bedarf erhielten die Patienten eine leichte Sedierung mit einem Benzodiazepinderivat. Nach dem Vorschieben des flexiblen Koloskopes bis zum Caecum bzw. terminalen Ileum

erfolgte dann beim Rückzug des Koloskopes unter Luftinsufflation die Begutachtung der gesamten Darmschleimhaut. Die Untersuchung dauerte durchschnittlich etwa 25 Minuten und wurde schriftlich bzw. mittels digitaler *screen shots* dokumentiert. Sämtliche Läsionen/ Polypen und Polypenknospen wurden je nach Größe der Polypen mittels PE-Zange oder durch Schlingenabtragung entfernt und zur histopathologischen Aufbereitung und Diagnostik an die Abteilung für klinische Pathologie der Universitätsklinik Tübingen übersandt.

2.4.2 Verwendete Sequenzen und Sequenzparameter

Zur diagnostischen Darstellung des Kolons wurde eine spezielle Sequenz der Firma Siemens („*fl3d_vibe*“) verwendet, die aus verschiedenen Gründen für diese Untersuchung als geeignet erschien. Es handelt sich hierbei um eine Variante einer coronaren, T1-gewichteten, 3D-GRE-Sequenz.

Diese Kombination einer 3D-FLASH-Sequenz (*F*ast *L*ow *A*ngle *S*hot) mit der VIBE-Technik (*V*olumetric *I*nterpolated *B*reathhold *E*xamination), ermöglicht eine hohe räumliche Auflösung bei schneller Akquisitionszeit. Bei der hier verwendeten VIBE-Sequenzvariante findet die Datenakquisition unter Atemanhaltetechnik statt, was zur Verringerung von Artefakten bzw. zur Verbesserung der Bildqualität beiträgt, sie zeichnet sich außerdem durch sehr kurze Echozeiten aus (Siemens 2003). Die Sequenz wurde zusätzlich mit der iPAT-Technik unterstützt. Diese ermöglicht bei der dynamischen Bildgebung eine höhere zeitliche Präzision, was sich insbesondere bei der Untersuchung sich bewegender Organe, wie hier des Darmes, als Vorteil erweist. Die Kombination dieser Techniken ist besonders gut für dynamische Kontrastmitteluntersuchungen des Abdomens bzw. der abdominalen Organe geeignet, wie am Beispiel der Leber bereits gezeigt werden konnte (Dobritz 2002).

Eine reine Modellevaluation der Sequenzcharakteristik war aufgrund der gewählten Technik (dark blood) im Vorfeld der Studie nicht möglich. Daher wurde im m Verlauf der Studie eine Optimierung einzelner Sequenzparameter

blockweise vorgenommen. Es wurde die Einstellung des Geschwindigkeitsfaktors R der iPAT von 2 auf 3 erhöht. Die iPAT-Technik zeigte bei der MRC laut einer in-vitro Studie von Steidle et al. bei verschiedenen Geschwindigkeitsfaktoren bis zu $R = 6$ eine deutliche Verkürzung der Akquisitionszeit bei nur geringen Verlusten bezüglich der Bildqualität, insbesondere durch die daraus resultierende Verminderung von Bewegungsartefakten (Steidle 2004).

Auch andere Einstellungsparameter der verwendeten *fl3d_vibe*-Ursprungssequenz wurden zur Verbesserung der Bildqualität modifiziert. Die ersten 17 Patienten wurden mit der Parametermodifikation *PAT 2* gemessen, weitere 6 Patienten mit *PAT 3* und die letzten 10 Patienten mit *PAT 3.1*. Die genauen Parametereinstellungen zeigt Tabelle 2.3. Durch die Interpolation der Aufnahmen ließen sich geringere Schichtdicken von 2 mm bzw. 1,8 mm erreichen. Alle Messungen erfolgten bei Fettsättigung.

Die Bilder wurden außerdem nach der Akquisition rephasiert und mit einer 2D-Verzeichnungskorrektur nachbearbeitet.

Tabelle 2.3: Parametereinstellungen der Sequenzmodifikationen PAT 2, PAT 3 und PAT 3.1

Parameter	Abk.	PAT 2	PAT 3	PAT 3.1	Einheit
Geschwindigkeitsfaktor	R	2	3	3	-
Flipwinkel	α	18	18	18	Grad
Repetitionszeit	TR	3,3	3,9	3,2	ms
Echozeit	TE	1,2	1,6	1,4	ms
Akquisitionszeit	TA	21,21	24,82	23,52	ms
Bandbreite	BW	475	350	455	Hz/ pixel
verwendete Spulen	t	BO 1,2; SP 3-6; BO 1,2,1	BO 1,2; SP 2-5; BO 1	BO 1,2; SP 3-6; BO 1,2	-
Schichtdicke, interpoliert	SL	2,0	2,0	1,8	mm
Bildfeld	FoV	500x500	500x500	500x500	mm ²
Akquisitionsmatrix	-	256x256	256x256	256x256	mm ²

Repetitionszeit = Wartezeit zwischen den HF-Impulsen

Echozeit = Zeit zwischen Anregung und Mitte der Signalauslesung

Akquisitionszeit bzw. Time of Acquisition = Messdauer

Bandbreite = Frequenzbereich des verwendeten HF-Impulses

BO = Body Matrix-Spule

SP = Spine Matrix-Spule

Bildfeld = "Field of view" = dargestellter Bereich einer Schicht

Akquisitionsmatrix = Messbereich je Schicht

2.4.3 Auswertung der Bilder

Zur Auswertung der Bilder wurde die Workstation „Leonardo/Syngo®“ der Firma Siemens verwendet. Zunächst erfolgte aus der *fl3d_vibe*-Sequenz bei t_2 die Rekonstruktion der Bilder zum dreidimensionalen *fly-through*-Modus mit dem Darstellungsprogramm *Colon*. Somit erfolgte eine erste Übersicht und Beurteilung des gesamten Kolons, soweit dieses artefaktfrei darstellbar war.

Zur anschließenden zweidimensionalen Auswertung wurde das Darstellungsprogramm *Viewing* verwendet.

Die vier bei t_{0-3} akquirierten „fl3d_vibe“-Serien jedes Patienten wurden in 2-dimensionalen, coronaren Schichten simultan betrachtet.

Es wurden repräsentative Stellen der fünf verschiedenen Darmabschnitte *Rektum* (R), *Sigmoid* (S), *Colon descendens* (D), *Colon transversum* (T) und *Colon ascendens* (A) und, falls vorhanden, der detektierten Polypen (P) aufgesucht. Für die eigentliche Messung der Signalintensitäten wurden dann so genannte *ROIs* (Regions Of Interest) erstellt.

I. Prinzipien bei der Erstellung der ROIs

- Die Darmabschnitte wurden in der Schicht dargestellt, in der sich die Wand möglichst scharf abgrenzbar, distendiert und artefaktfrei zeigte. Diese Schicht war für t_{0-3} die Gleiche.
- Die ROI wurde so groß wie möglich bemessen, ohne daß sich deutlich sichtbaren Arterien, Artefakte oder unscharfe Stellen innerhalb der ROI befanden.
- Deutlich sichtbare Haustren wurden ebenfalls mit in die Markierungen eingeschlossen.

II. Anwendung der ROI-Methode

- Die ROIs wurden für jeden Patienten zu allen Messzeitpunkten t_{0-3} für alle fünf Darmabschnitte, Rektum (ROI_R), Sigmoid (ROI_S), Colon descendens (ROI_D), Colon transversum (ROI_T) und Colon ascendens (ROI_A), erstellt.
- Für alle bei der MRT-Untersuchung festgestellten Läsionen wurden zusätzlich vier ROIs der Läsionen (ROI_P) und vier ROIs der direkt angrenzenden Wände (ROI_{PW}) bei t_{0-3} gemessen.

- Um bei der späteren Berechnung das Verhältnis von Signal zu Rauschen, *SNR* (Signal-to-Noise-Ratio), bilden zu können, waren noch zusätzliche Messungen des Rauschens nötig. Deshalb wurde zu jeder erstellten ROI simultan eine ROI außerhalb des Patienten (*ROI*noise) erstellt.

III. gemessene Werte

Folgende Werte wurden für jede erstellte ROI gemessen:

- Die minimale Signalintensität I_{min}
- Die maximale Signalintensität I_{max}
- **Die mittlere Signalintensität I_{mean}**
- Die Größe *area*
- **Die Standardabweichung *SD***

Für die spätere Datenverarbeitung wurden I_{mean} und *SD* verwendet.

IV. Beispiele

Die Abbildungen 2.1 und 2.2 zeigen Beispiele der erfolgten Bildbearbeitung.

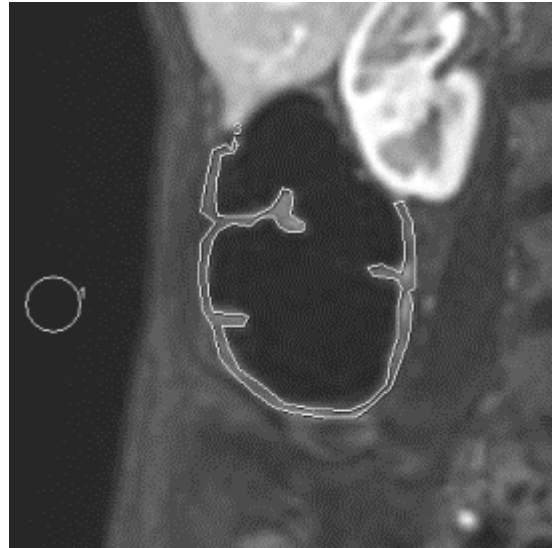
$t_0 = \text{vor KM-Gabe}$

links: ROI_{noise_A} ; rechts: ROI_A



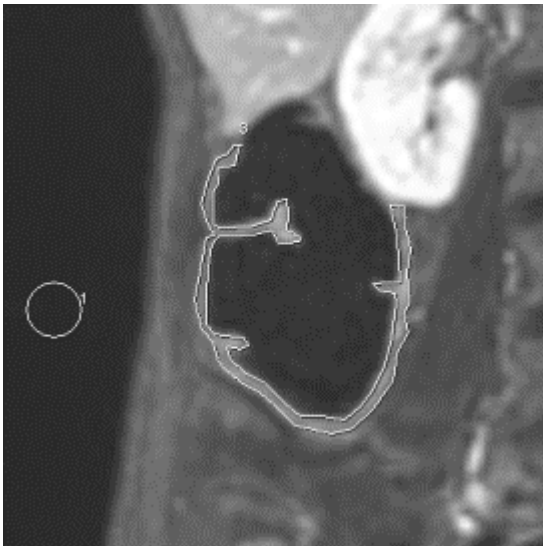
$t_1 = 35 \text{ s nach KM-Gabe}$

links: ROI_{noise_A} ; rechts: ROI_A



$t_2 = 75 \text{ s nach KM-Gabe}$

links: ROI_{noise_A} ; rechts: ROI_A



$t_3 = 105 \text{ s nach KM-Gabe}$

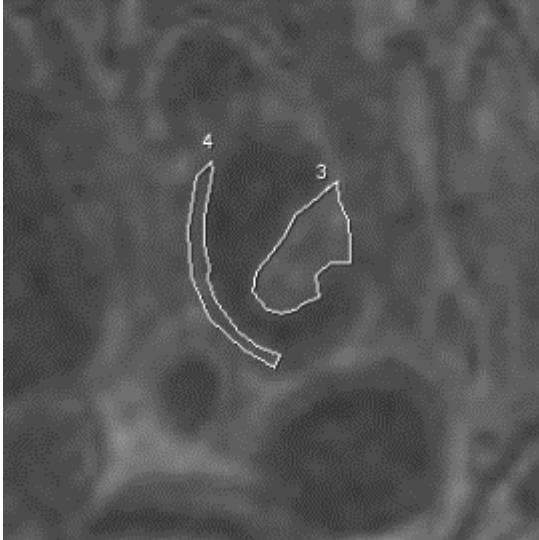
links: ROI_{noise_A} ; rechts: ROI_A



Abbildung 2.1: ROIs des Colon Ascendens (ROI_A) und Rauschens (ROI_{noise_A}) bei Patientin Nr. 30 zu den Zeitpunkten t_{0-3} . Am oberen Bildrand sind Anschnitte von Leber und rechter Niere mit ihrem Signalverhalten zum Vergleich zu sehen.

$t_0 = \text{vor KM-Gabe}$

links: ROI_{PW} ; rechts: ROI_P



$t_1 = 35 \text{ s nach KM-Gabe}$

links: ROI_{PW} ; rechts: ROI_P



$t_2 = 75 \text{ s nach KM-Gabe}$

links: ROI_{PW} ; rechts: ROI_P



$t_3 = 105 \text{ s nach KM-Gabe}$

links: ROI_{PW} ; rechts: ROI_P

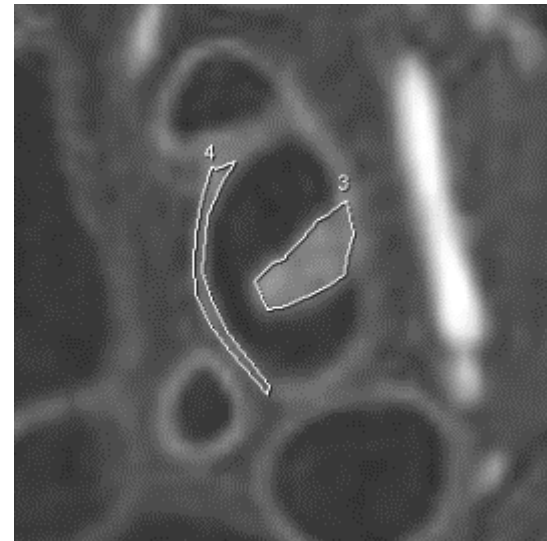


Abbildung 2.2: ROIs eines Sigmapolypen (ROI_P) und der umgebenden Darmwand (ROI_{PW}) bei Patientin Nr. 34 zu den Zeitpunkten t_{0-3} . Die zugehörigen ROI_{noise} sind in diesen Bildausschnitten nicht zu sehen.

2.4.4 Datenauswertung

Aus den erhaltenen Rohwerten wurden zunächst folgende Werte berechnet:

I. Für jede gemessene ROI $\{A;T;D;S;R;P;PW\}$:

- Das Verhältnis von Signal/ Rauschen SNR
 → *Prinzip*: Für die Zeitpunkte t_x mit $x = 0-3$ wurde die jeweilige SNR berechnet. Dafür wurde die mittlere Signalintensität I_{mean} in Relation zur Standardabweichung des Rauschens $SD_{\text{ROI}noise}$ gesetzt:
 → *Formel*: $SNR = I_{\text{mean } t_x} / SD_{\text{ROI}noise } t_x$
- Die relative Signalintensität I_{rel}
 Diese wird bei der Datenauswertung die größte Rolle spielen. I_{rel} zeigt die Signalintensitäten nach Kontrastmittelgabe im Bezug auf die Signalintensität der Nativaufnahme.
 → *Prinzip*: Für die Zeitpunkte t_x mit $x = 1-3$ wurde die zeitliche Signalintensitätsänderung, d.h. die zum „Nullwert“ t_0 relative Signalintensität I_{rel} berechnet. Dazu wurde jede mittlere Signalintensität bei t_{1-3} als relativer Wert in Prozent der jeweiligen mittleren Signalintensität vor KM-Gabe bei t_0 bestimmt:
 → *Formel*: $I_{\text{rel } t_x} = I_{\text{mean } t_x} - I_{\text{mean } t_0} / I_{\text{mean } t_0} \times 100$

II. Für die gemessenen ROIs $\{P;PW\}$:

- Das Verhältnis von Läsion zu Wand, LWR
 → *Prinzip*: Für t_x mit $x = 0-3$ wurde das Verhältnis der Läsion zur normalen angrenzenden Darmwand LWR (Lesion-to-Wall-Ratio) aus deren mittleren Signalintensitäten gebildet:
 → *Formel*: $LWR = I_{\text{mean } (P) } t_x / I_{\text{mean } (PW) } t_x$

2.4.5 Korrelation zur Koloskopie

Wenige Tage nach dem Untersuchungstag wurden die Koloskopiebefunde der ZEE und die endgültigen Befunde des Institutes für Pathologie eingeholt. Diese wurden mit den Ergebnissen der MRC verglichen.

2.4.6 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Reinhard Vonthein vom Institut für medizinische Biometrie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Sämtliche statistische Berechnungen erfolgten unter Zuhilfenahme der Software „JMP“, Version 5.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Im Rahmen der Auswertung wurden folgende Methoden und Tests verwendet:

1. Die Methode der kleinsten Quadrate

Die Methode der kleinsten Quadrate wird auch als Methode der kleinsten Fehlerquadrate oder LS Methode (*Least Squares*) bezeichnet. Es handelt sich dabei um ein mathematisches Standardverfahren zur Ausgleichsrechnung, mit dem eine Regressionsgerade bestimmt werden kann. Die Regressionsgerade ist diejenige Linie in einer Graphik, die den Punkteschwarm am besten repräsentiert. Um die Regressionsgerade zu ermitteln, errechnet man die Summe der quadrierten Abweichungen der Punkte, die ein Minimum bilden sollen. In der Stochastik wird die Methode der kleinsten Quadrate unter anderem als Schätzmethode in der Regressionsanalyse benutzt.

Bei dieser Doktorarbeit wurde die Methode zur Berechnung von Mittelwerten, der „LS Means“ (*Least Square Means*) angewendet. Sofern nicht anders angegeben werden diese LS Means in der Folge als Mittelwert bezeichnet.

II. *Der geometrische Mittelwert*

Der geometrische Mittelwert wird bei relativen Änderungen verwendet, bei denen sich der Unterschied zweier Merkmalswerte sinnvoller durch einen Quotienten als durch eine Differenz beschreiben lässt, wie z.B. bei Wachstumsraten oder Verhältnissen. Dies bietet sich insbesondere bei der Betrachtung des Signal-zu-Rauschen-Verhältnisses (SNR) an. Er wird berechnet als die n-te Wurzel aus dem Produkt der Zahlenwerte von x_1 - x_n .

III. *Der studentische t-Test*

Für Signifikanzprüfungen der Unterschiede zwischen zwei Stichproben bzw. Größen wurde der studentische t-Test durchgeführt. Es wurde ein deskriptives Signifikanzniveau von $p=0,05$ angenommen.

IV. *Der Tukey HSD-Test*

Es wurden häufig mehrere Stichproben bzw. Größen miteinander verglichen. Dies erfolgte zusätzlich zum studentischen t-Test noch mittels *Tukey HSD (Honestly Significant Difference)* Test, der paarweise signifikante Unterschiede zwischen den Stichproben berechnet. Im Gegensatz zum studentischen t-Test besitzt der Tukey HSD Test beim Vergleich multipler Stichproben eine geringere Fehlerwahrscheinlichkeit und wurde entsprechend als Kontrolle durchgeführt. In diesen Fällen werden jeweils die Differenzen der Wertepaare und die entsprechenden p-Werte aus dem t-Test angegeben. Es wurde ein deskriptives Signifikanzniveau von $p=0,05$ angenommen.

V. *Normalverteilung*

Verschiedene statistische Tests setzen eine Normalverteilung der Prüfwerte voraus. Im Vorfeld der Berechnungen konnte die Normalverteilung für entsprechende Werte bestätigt werden.

3 ERGEBNISSE

3.1 Untersuchungsbefunde

3.1.1 Untersuchungsbefunde der Koloskopie

Mittels konventioneller Koloskopie konnten bei 15 der 20 untersuchten Studienpatienten Läsionen der Darmwand festgestellt werden, 5 Patienten zeigten altersentsprechende Normalbefunde.

Insgesamt wurden 27 Läsionen gefunden, davon 12 Polypknospen mit $d < 5$ mm, 6 Polypen mit $d = 6 - 9$ mm und 9 Läsionen mit $d \geq 10$ mm.

Histologisch wurden 13 Läsionen als hyperplastische Schleimhautpolypen und 13 Läsionen als tubulöse, villöse oder tubulo-villöse Schleimhautadenome klassifiziert.

Bei Patientin Nr. 1 zeigte sich ein ausgedehnter, stenosierender Tumor der rechten Kolonflexur, der sich histologisch als mäßiggradig differenziertes Adenokarzinom erwies. Dieser Befund wird im Folgenden zunächst ebenfalls als Läsion mit $d \geq 10$ mm betrachtet, eine differenzierte Darstellung erfolgt in Kapitel 3.2.2.

Eine Übersicht über alle Koloskopiebefunde zeigt Tabelle 3.1.

Tabelle 3.1: Untersuchungsbefunde der konventionellen Koloskopie

Pat.-Nr.	Koloskopie-datum	B	n (●)	L (●)	H (●)	n (●)	L (●)	H (●)	n (▲)	L (▲)	H (▲)
1	13.11.2003	P	1	D	h	0			1	T	Ca
2	20.11.2003	N	0			0			0		
3	19.11.2003	N	0			0			0		
4	26.11.2003	N	0			0			0		
5	10.12.2003	P	0			2	T+T	a+h	0		
6	06.02.2004	P	0			0			1	D	a
7	11.02.2004	P	0			0			1	A	h
8	13.02.2004	P	0			0			1	S	a
9	16.02.2004	P	1	R	h	0			1	A	a
10	17.03.2004	P	0			0			1	R	a

11	31.03.2004	P	0			1	R	a	0		
16	07.10.2004	N	0			0			0		
17	12.10.2004	N	0			0			0		
18	15.10.2004	P	0			0			1	R	a
22	06.12.2004	P	1	T	a	0			0		
23	15.12.2004	P	2	R+R	h+h	0			0		
30	30.03.2005	P	1	R	h	0			1	T	h
31	15.04.2005	P	2	T+R	a+h	1	D	a	0		
32	09.05.2005	P	4	S+S+R+R	h+h+h+h	2	D+R	a+a	0		
34	06.06.2005	P	0			0			1	S	a

<i>B</i>	= Befund	(•)	= Polypenknospen mit $d \leq 5\text{mm}$
<i>n</i>	= Anzahl	(●)	= Polypen mit $d = 6\text{-}9\text{mm}$
<i>L</i>	= Lokalisation	(▲)	= Läsionen mit $d \geq 10\text{mm}$
<i>H</i>	= Histologie	<i>A</i>	= Kolon Ascendens
<i>P</i>	= pathologischer Befund	<i>T</i>	= Kolon Transversum
<i>N</i>	= Normalbefund	<i>D</i>	= Kolon Descendens
<i>h</i>	= Schleimhauthyperplasie	<i>S</i>	= Sigma
<i>a</i>	= Adenom	<i>R</i>	= Rektum
<i>Ca</i>	= Adenokarzinom		

3.1.2 Untersuchungsbefunde der MRC

Bei der Befundung der MRT-Bilder konnten erwartungsgemäß alle Läsionen ab einem Durchmesser von 10 mm sicher gefunden werden.

Insgesamt wurden 9 Schleimhautläsionen festgestellt, darunter auch der Tumor bei Patientin 1. Dieser zeigte ein bereits teilweise intraperitoneales Wachstum bei einer Tumorausdehnung von etwa 7x6x5 cm. Lymphknoten- oder andere abdominelle Metastasen wurden nicht festgestellt. Abbildung 3.1 zeigt den Befund im Vergleich mit dem Normalbefund eines anderen Patienten anhand einer Übersichtsaufnahme.

Die 9 detektierten Läsionen konnten rückblickend eindeutig den entsprechenden Befunden der konventionellen Koloskopie zugeordnet werden. Eine Übersicht der MRC-Untersuchungen zeigt Tabelle 3.2.

Tabelle 3.2: Untersuchungsbefunde der MRC

Pat. Nr.	MRT- Datum	Gruppe	Methode	MRT-Befund	n (•)	n (●)	n (▲)	L (▲)	H (▲)
1	12.11.2003	Studie	Pat 2	P	0	0	1	T	Ca
2	19.11.2003	Studie	Pat 2	N	0	0	0		
3	19.11.2003	Studie	Pat 2	N	0	0	0		
4	26.11.2003	Studie	Pat 2	N	0	0	0		
5	10.12.2003	Studie	Pat 2	N	0	0	0		
6	06.02.2004	Studie	Pat 2	P	0	0	1	D	a
7	11.02.2004	Studie	Pat 2	P	0	0	1	A	h
8	13.02.2004	Studie	Pat 2	P	0	0	1	S	a
9	16.02.2004	Studie	Pat 2	P	0	0	1	A	a
10	17.03.2004	Studie	Pat 2	P	0	0	1	R	a
11	31.03.2004	Studie	Pat 2	N	0	0	0		
12	03.05.2004	Screening	Pat 2	N	0	0	0		
13	30.07.2004	Screening	Pat 2	N	0	0	0		
14	30.07.2004	Screening	Pat 2	N	0	0	0		
15	30.07.2004	Screening	Pat 2	N	0	0	0		
16	07.10.2004	Studie	Pat 2	N	0	0	0		
17	12.10.2004	Studie	Pat 2	N	0	0	0		
18	15.10.2004	Studie	Pat 3	P	0	0	1	R	a
19	29.10.2004	Screening	Pat 3	N	0	0	0		
20	29.10.2004	Screening	Pat 3	N	0	0	0		
21	05.11.2004	Screening	Pat 3	N	0	0	0		
22	06.12.2004	Studie	Pat 3	N	0	0	0		
23	15.12.2004	Studie	Pat 3	N	0	0	0		
24	17.12.2004	Screening	Pat 3.1	N	0	0	0		
25	07.01.2005	Screening	Pat 3.1	N	0	0	0		
26	07.01.2005	Screening	Pat 3.1	N	0	0	0		
27	14.01.2005	Screening	Pat 3.1	N	0	0	0		
28	21.01.2005	Screening	Pat 3.1	N	0	0	0		
29	24.01.2005	Screening	Pat 3.1	N	0	0	0		
30	30.03.2005	Studie	Pat 3.1	P	0	0	1	T	h
31	15.04.2005	Studie	Pat 3.1	N	0	0	0		
32	09.05.2005	Studie	Pat 3.1	N	0	0	0		
33	31.05.2005	Screening	Pat 3.1	N	0	0	0		
34	06.06.2005	Studie	Pat 3.1	P	0	0	1	S	a

<i>n</i>	= Anzahl	(•)	= Polypenknospen mit $d \leq 5\text{mm}$
<i>L</i>	= Lokalisation	(●)	= Polypen mit $d = 6\text{-}9\text{mm}$
<i>H</i>	= Histologie	(▲)	= Läsionen mit $d \geq 10\text{mm}$
<i>P</i>	= pathologischer Befund	<i>h</i>	= Schleimhauthyperplasie
<i>N</i>	= Normalbefund	<i>a</i>	= Adenom
		<i>Ca</i>	= Adenokarzinom

a) Patientin Nr. 30



b) Patientin Nr. 1



Abbildung 3.1: Bildauszüge aus Übersichtsaufnahmen der Patientinnen a) Nr. 30 und b) Nr. 1, jeweils 75 s nach Kontrastmittelgabe. Der Pfeil in b) markiert das Adenokarzinom

3.2 Ergebnisse der MRC

3.2.1 Dynamik der Kontrastmittelaufnahme der Darmwand

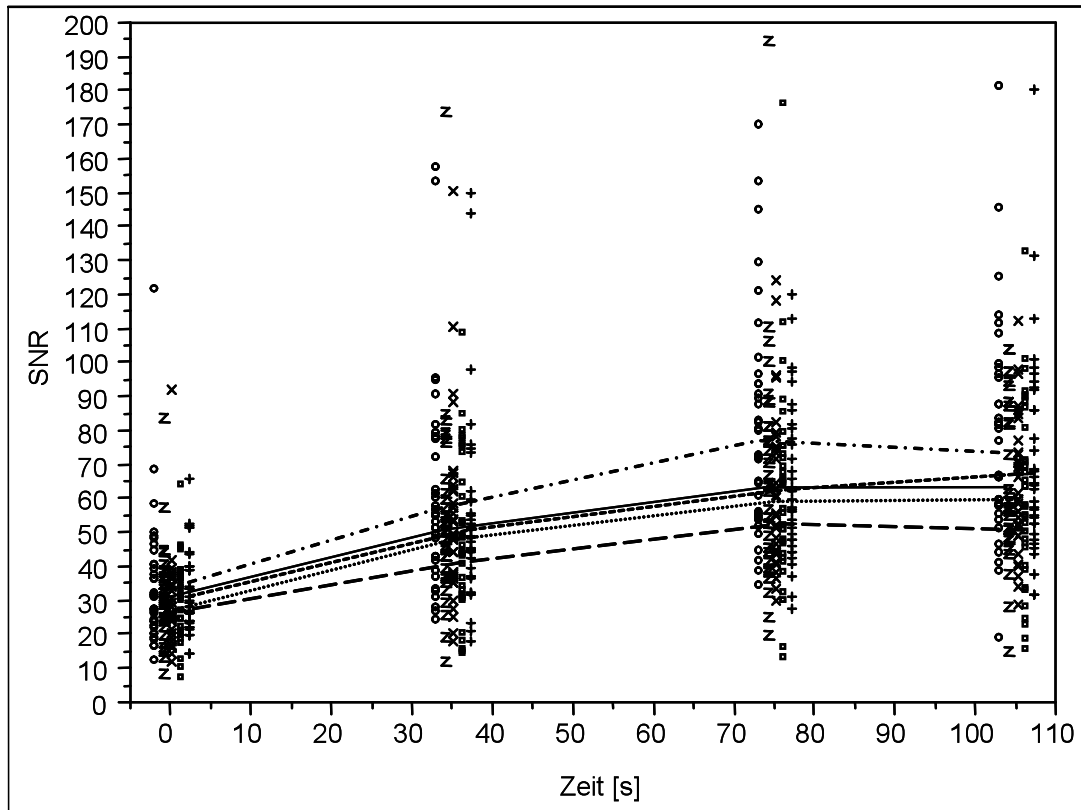
Zunächst wurden die gesunden Darmwandsegmente gesondert betrachtet und Zusammenhänge von zeitlichem Ablauf, Segmentbesonderheiten und Methodik im Bezug auf die relativen Signalintensitäten I_{rel} bzw. die SNR untersucht. Dabei wurden die Daten beider Untersuchungsgruppen einbezogen.

1. zeitlicher Verlauf der Kontrastmittelaufnahme

Um einen Überblick der zeitlichen Abläufe zu gewinnen wurden alle berechneten Signal-to-noise-ratios (SNR) nach Darmsegmenten sortiert und zu den Zeitpunkten t_{0-3} korreliert.

Abbildung 3.1 zeigt die Kontrastmitteldynamiken aller fünf Darmsegmente anhand der SNR, alle Werte sind als Einzelpunkte dargestellt. Die eingezeichneten Signal-Zeit-Kurven der Segmente beruhen auf den jeweiligen geometrischen Mittelwerten, wie in Kapitel 2.4.6. beschrieben.

Es zeigt sich bei allen Segmenten ein ähnlicher Kurvenverlauf. Dieser erreicht nach einem zunächst langsamen Anstieg eine, bei t_2 beginnende, Plateauphase.



A	-----	bzw. +	0 s = t_0
T	—————	bzw. □	35 s = t_1
D	bzw. x	75 s = t_2
S	—————	bzw. z	105 s = t_3
R	- · - · -	bzw. o	

Abbildung 3.1: Darstellung der Kontrastmitteldynamik anhand der SNR

Zum näheren Vergleich der Zeitpunkte t_{1-3} wurden die Werte der I_{rel} herangezogen und nach Zeitpunkten sortiert. Für jeden Zeitpunkt wurde der Mittelwert mit Standardabweichung und 95%-Konfidenzintervall berechnet. Tabelle 3.3 zeigt die Mittelwerte von I_{rel} für die Zeitpunkte t_{1-3} .

Tabelle 3.3: Mittelwerte der I_{rel} zu den Zeitpunkten t_1 , t_2 und t_3 aller Darmsegmente

Zeitpunkt	LS Means	95 % Konfidenzintervall
t_1 *	104,13 ± 10,43	[83,63; 124,63]

t_2	154,17 ± 10,43	[133,67; 174,68]
t_3	161,31 ± 10,43	[140,80; 181,81]

* *signifikanter Unterschied gegen t_2 und t_3 ($p < 0.0001$)*

Es ergaben sich für t_1 relevante Unterschiede zu t_2 und zu t_3 ($p < 0,0001$). t_2 und t_3 waren dagegen nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,21$).

II. *Unterschiede zwischen einzelnen Darmsegmenten*

Die fünf Segmente (A, T, D, S, R) zeigen in Abbildung 3.1 keine signifikanten Unterschiede bezüglich der SNR. Zur genaueren Überprüfung wurden nun auch die relativen Signalintensitäten (I_{rel}) betrachtet. Unabhängig vom Messzeitpunkt wurden diese nach Segmenten sortiert und für jedes der fünf Segmente ein Mittelwert berechnet. Die Segmentunterschiede zeigt Abbildung 3.2, sie bezieht sich auf die jeweiligen Mittelwerte der I_{rel} mit Standardabweichungen. Das Kolon Descendens weist durchschnittlich die geringste Signalintensität auf, die höchsten Signalintensitäten zeigen das Kolon Ascendens und das Rektum.

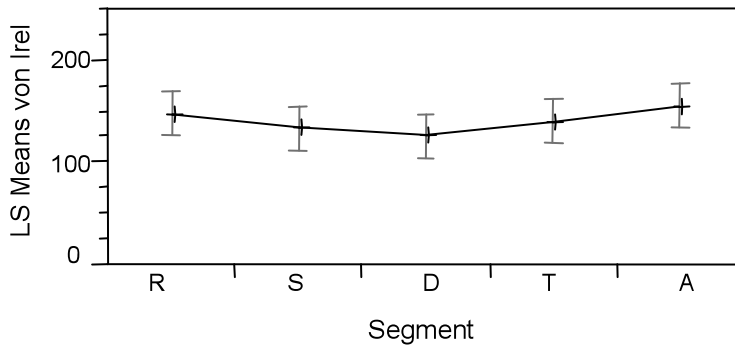


Abbildung 3.2: Mittelwerte der relativen Signalintensitäten I_{rel} mit Standardabweichung (SD = 10,91), dargestellt nach Segmenten.

Um die Unterschiede der Segmente zu überprüfen wurde zunächst ein studentischer t-Test durchgeführt, dessen Ergebnisse konnten mittels Tukey HSD Testes bestätigt werden. Einen Überblick der Zusammenhänge zeigt Tabelle 3.4, dargestellt sind die jeweiligen Differenzen der Mittelwerte mit zugehörigen p-Werten. Es ergaben sich teils signifikante Unterschiede zwischen einzelnen Segmenten. Die Tabelle zeigt, dass insbesondere das Kolon Ascendens sich relevant von Kolon Transversum, Kolon Descendens und Sigma unterscheidet, die wesentlich geringere Signalintensitäten besitzen. Ein weiterer signifikanter Unterschied findet sich zwischen dem relativ signalstarken Rektum und dem Kolon Descendens, das von allen Segmenten die schwächste Signalintensität zeigt.

Tabelle 3.4: Mittelwerte der I_{rel} von allen Zeitpunkten nach Kontrastmittelapplikation unterteilt in Darmsegmente

Segment:	A	T	D	S	R
A	0	15,18	28,92	20,41	6,77
	0	p = 0,038*	p < 0,0001*	p = 0,005*	p = 0,353
T	-15,18	0	13,74	5,23	-8,41
	p = 0,038*	0	p = 0,06	p = 0,473	p = 0,249
D	-28,92	-13,74	0	-8,52	-22,15
	p < 0,0001*	p = 0,06	0	p = 0,243	p = 0,003*
S	-20,41	-5,23	8,52	0	-13,61
	p = 0,005*	p = 0,473	p = 0,243	0	p = 0,062
R	-6,77	8,41	22,15	13,61	0
	p = 0,353	p = 0,249	p = 0,003*	p = 0,062	0

* = *signifikant unterschiedliche Segmente*

III. Auswirkungen der Sequenzmodifikationen

Die Auswirkung der Änderung der Sequenzparameter auf die Signalintensität sollte überprüft werden. Dazu wurden alle relativen Signalintensitäten I_{rel} unabhängig vom Messzeitpunkt nach Gruppen sortiert (entsprechend der Sequenzoptimierung während der Studie, vgl. 2.4.2) und daraus jeweils der Mittelwert berechnet. Diese sind mit Standardabweichung (\pm SD) und 95%-Konfidenzintervall in Tabelle 3.5 zusammengestellt. Der studentische t-Test ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Methoden bezüglich

ihrer Auswirkung auf die relativen Signalintensitäten (p–Werte zwischen 0,74 und 0,87). Auch der Tukey HSD Test ergab keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 3.5: Mittelwerte der Signalintensitäten, dargestellt nach Methoden

<i>Methode</i>	<i>LS Means</i>	<i>95 %-Konfidenzintervall</i>
<i>Pat 2</i>	140,58 ± 12,82	[115,38; 165,77]
<i>Pat 3</i>	135,08 ± 21,58	[92,67; 177,50]
<i>Pat 3.1</i>	143,95 ± 15,94	[112,63; 175,27]

Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Mittelwerten bezüglich der Methoden

3.2.2 Läsionen im Vergleich mit normaler Darmwand

I. Vergleich ohne zeitlichen Bezug

Zum Vergleich wurden erneut die relativen Signalintensitäten I_{rel} herangezogen. Diese wurden unabhängig vom Zeitpunkt nach Geweben sortiert und dafür jeweils ein Mittelwert berechnet. Tabelle 3.6 zeigt die Mittelwerte der relativen Signalintensitäten für die beiden Gewebe mit Standardabweichung (\pm SD) und 95%-Konfidenzintervall.

Tabelle 3.6: Mittelwerte der relativen Signalintensitäten I_{rel} für normale und pathologisch verändertes Gewebe im Vergleich

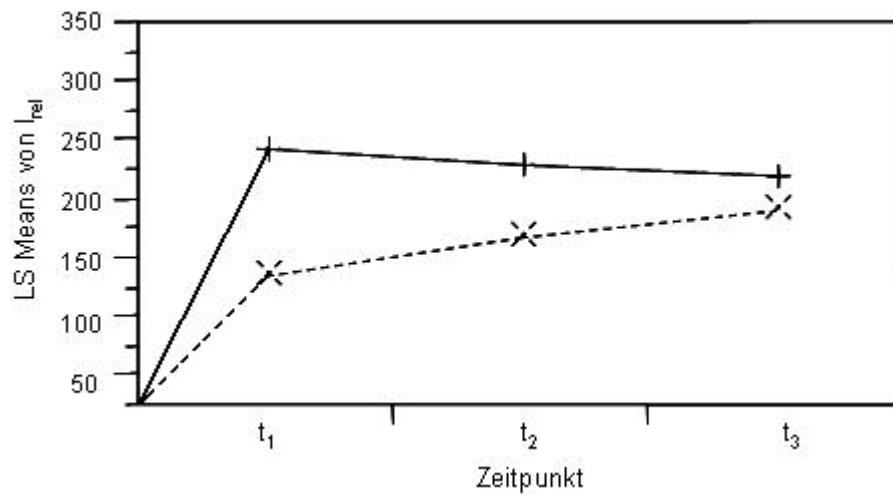
<i>Gewebe</i>	<i>LS Means</i>	<i>95 %-Konfidenzintervall</i>
<i>Darmwände</i>	162,88 ± 22,87	[116,65; 209,10]
<i>Läsionen*</i>	228,52 ± 22,87	[182,29; 274,75]

* *signifikanter Unterschied gegen Darmwände ($p < 0.0001$)*

Der studentische t-Test bestätigte, dass pathologische Läsionen unabhängig vom Messzeitpunkt im Mittel eine deutlich höhere relative Signalintensität aufweisen als die normalen Darmwände. Die Differenz der Mittelwerte beträgt 65,64, der p-Wert liegt unter 0,0001.

II. Vergleich mit zeitlicher Dynamik

Um den Vergleich auch im zeitlichen Verlauf nachzuvollziehen, wurden die Mittelwerte der Signalintensitäten I_{rel} der beiden Gewebe in Abhängigkeit von den Messzeitpunkten t_1 - t_3 berechnet und in Abbildung 3.3 graphisch dargestellt.



- + = mittlere relative Signalintensität der Läsionen
x = mittlere relative Signalintensität der Darmwände

Abbildung 3.3: Mittlere relative Signalintensitäten der beiden Gewebe nach Messzeitpunkten, SD = 24,39

Die Grafik zeigt deutlich unterschiedliche Verläufe der beiden Signalintensitäts-Zeit-Kurven. Zur Prüfung der Differenzen wurden der studentische t-Test angewendet und die Ergebnisse mittels Tukey HSD Test bestätigt. Tabelle 3.7 zeigt einen Auszug der Testergebnisse mit den jeweiligen Differenzen der Mittelwerte und entsprechenden p-Werten für die Messzeitpunkte t_1 - t_3 . Die Läsionen unterscheiden sich von den normalen Darmwänden deutlich bei t_1 und t_2 , nicht jedoch bei t_3 .

Tabelle 3.7: Ergebnisse des Tukey HSD-Test; Auszug: Läsionen im Vergleich zu Darmwänden bei t_{1-3}

	<i>Darmwände t_1</i>	<i>Darmwände t_2</i>	<i>Darmwände t_3</i>
<i>Läsionen t_1</i>	108,41 p < 0,0001*	73,33 p < 0,0001*	52,71 p = 0,0009*
<i>Läsionen t_2</i>	94,76 p = 0,0001*	59,67 p = 0,0002*	39,04 p = 0,0112*
<i>Läsionen t_3</i>	84,55 p = 0,0001*	49,46 p = 0,0017*	28,84 p = 0,0565

die entscheidenden Korrelationen sind hervorgehoben;

* = signifikanter Unterschied der Mittelwerte

3.2.3 Dynamik der Kontrastmittelaufnahme einzelner Läsionen

In diesem Abschnitt werden die neun Läsionen der Patienten 1, 6, 7, 8, 9, 10, 18, 30 und 34 gesondert betrachtet und miteinander verglichen. Hierzu wurden Die Lesion-to-wall-ratios (LWR) herangezogen. Sie quantifizieren die Mehranreicherung des Kontrastmittels in den Läsionen in Relation zu physiologischer Darmwand.

Dabei gilt:

- **LWR = 1,0:** Gleichstarke Kontrastmittelaufnahme von Läsionen und physiologischer Darmwand.

- **LWR > 1,0:** Mehranreicherung an Kontrastmittel in der Läsion im Vergleich zu physiologischer Darmwand. Je höher der Wert, desto ausgeprägter ist der Unterschied.
- **LWR < 1,0:** Verminderte Kontrastmittelaufnahme der Läsionen im Vergleich zu physiologischer Darmwand.

Durch die Korrelation zum zeitlichen Verlauf wird die Dynamik der Kontrastmittelmehranreicherung ersichtlich. In Abbildung 3.4 sind die Dynamiken der Kontrastmittelaufnahme einzelnen Läsionen anhand ihrer LWR dargestellt. Die Legende zeigt die entsprechende Patientenummer.

Die Dynamiken zeigen fast alle ein homogenes Verlaufsmuster. Nach einem ersten Anstieg mit einem Maximum bei t_1 , flachen die Kurven bereits bei t_2 wieder ab.

Dabei fällt auf, dass sich Kurve zu Läsion 1 in ihrem Verlaufsmuster von denen der restlichen Läsionen unterscheidet. Es kommt zu einem langsameren Anstieg der Kurve mit einem Maximum bei t_2 und anschließender Abflachung. Zum direkten Vergleich der Läsionen anhand ihrer Histologie wurden für Adenome und hyperplastische Polypen arithmetische Mittelwerte ihrer LWR berechnet und in Tabelle 3.8 den LWR-Werten des Karzinomes gegenübergestellt.

Die maximal stärkere Kontrastmittelanreicherung im Vergleich zur physiologischen Darmwand besteht bei den Polypen zum Zeitpunkt t_2 , beim Karzinom zum Zeitpunkt t_3 . Der Verlauf der Kontrastmittelmehranreicherung von Adenomen und hyperplastischen Polypen ist gleichförmig, wobei sich letztere insgesamt etwas weniger stark von physiologischer Darmwand unterscheiden.

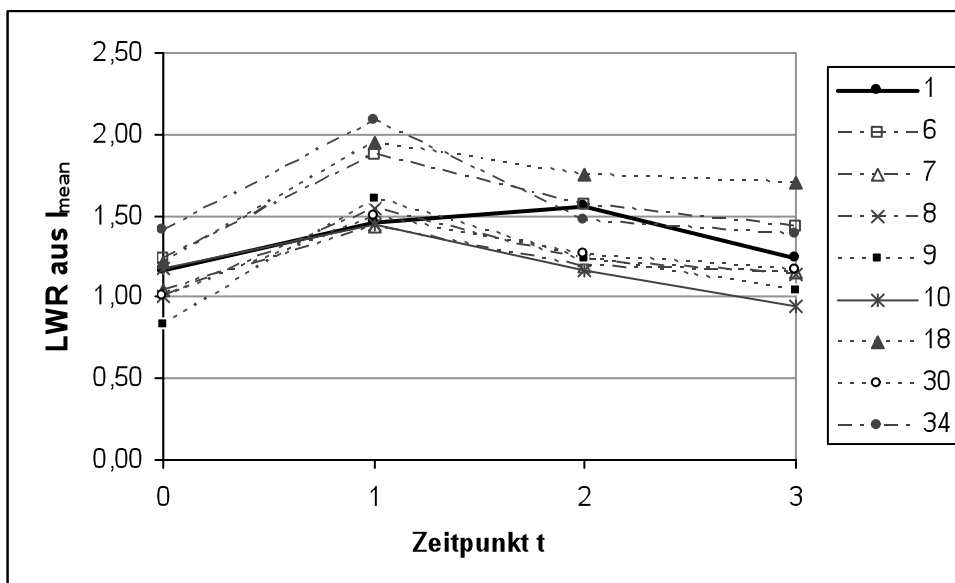


Abbildung 3.4: Lesion-to-wall-ratios bzw. Kontrastmittelmehranreicherung der Läsionen im zeitlichen Verlauf

Tabelle 3.8: LWR des Karzinomes und mittlere LWR (\pm SD) der Adenome bzw. hyperplastischen Polypen bei t_{0-3} . Die entscheidenden Unterschiede sind unterstrichen.

	t_0	t_1	t_2	t_3
Karzinom (n=1)	1,17	1,46	<u>1,55</u>	1,24
benigne Läsionen				
gesamt (n=8)	1,12 (\pm 0,18)	<u>1,68</u> (\pm 0,25)	1,36 (\pm 0,21)	1,25 (\pm 0,25)

davon:				
Adenome (n=6)	1,15 (\pm 0,20)	1,75 (\pm 0,25)	1,40 (\pm 0,23)	1,28 (\pm 0,28)
hyperplast. Polypen (n=2)	1,02 (\pm 0,02)	1,46 (\pm 0,05)	1,23 (\pm 0,05)	1,16 (\pm 0,01)

4 DISKUSSION

4.1 Diskussion der Methodik

Angesichts der Vielzahl an möglichen Untersuchungsverfahren und bereits erprobten Techniken scheint es sinnvoll, ausgewählte Aspekte der Methodik genauer zu erörtern.

4.1.1 Untersuchungstechnik

1. Die dynamische MRC mit intravenöser Kontrastmittelgabe

Dynamische MRT-Techniken wurden bereits Mitte der 1980er Jahre in Form einer neuen Untersuchungsmethode, der MR-Angiographie, erprobt (Wedeen 1985a, Wedeen 1985b). Mittlerweile stellt die MR-Angiographie mit intravenöser Kontrastmittelgabe eine viel versprechende Alternative zur konventionellen Angiographie für die Darstellung von Gefäßen dar (Ho 1999, Leung 1996). Durch Weiterentwicklungen der Gerätetechnik konnten Untersuchungsgenauigkeit und Bildqualität kontinuierlich verbessert werden. Die Untersuchung erfordert moderne Hochleistungs-Gradientensysteme, die mittlerweile aber bei vielen klinisch genutzten Magnetomen verfügbar sind.

Im Rahmen weiterer Studien wurde die dynamische MRT auch zunehmend auf vielen anderen Gebieten eingesetzt. Die eigentliche Grundlage der Untersuchungstechnik besteht dabei in der Beobachtung unterschiedlicher Perfusionseigenschaften von verschiedenen Geweben und Gewebeveränderungen. Dies kann unter anderem bei inflammatorischen oder neoplastischen Prozessen der Fall sein. In verschiedenen Studien erwies sich die dynamische MRT z.B. als geeignete Methode zur Diagnostik von Pankreatitiden (Zhang 2003) und rheumatoider Arthritis (Tehranzadeh 2003). Besonders viel versprechend ist die Technik aber für die Diagnostik von Neoplasien verschiedenster Art. Sie eignet sich insbesondere für die Untersuchung von Mammakarzinomen (Ikeda 2004), Prostatakarzinomen

(Preziosi 2003), Lungentumoren (Hunter 1998) und verschiedenen Leberläsionen (Hawighorst 1999). In einer neueren Studie von Tuncbilek et al. zeigte die dynamische MRT auch bei der Diagnostik des kolorektalen Karzinomes gute Ergebnisse (Tuncbilek 2004).

Grundsätzlich erschien die dynamische MRT auch für diese Studie sehr geeignet, da ebenfalls neoplastische Prozesse, in diesem Fall kolorektale Adenome, anhand ihrer Perfusionseigenschaft von normaler Schleimhaut differenziert werden sollten. Die Eigenschaft kolorektaler Polypen, Kontrastmittel anzureichern, wurde bereits 1998 von Luboldt et al. beschrieben (Luboldt 1998). Dabei zeigten 100% der Läsionen mit $d > 10$ mm und 40% der Läsionen mit $d = 5-10$ mm eine Kontrastmittelanreicherung. Auf die Perfusionseigenschaften und Angiogeneseprozesse von Neoplasien, insbesondere von kolorektalen Adenomen soll in Kapitel 4.2.3, Abschnitt I, genauer eingegangen werden.

II. Sequenzen

Wie bereits beschrieben, wurden bei der Untersuchung eine True-FISP und Variationen einer VIBE 3D-GRE Sequenz eingesetzt. Diese Sequenzen sind bisher, in unterschiedlichen Modifikationen, auch von anderen Arbeitsgruppen regelmäßig für die MRC verwendet worden (Ajaj 2004a, Lauenstein 2006). Auch bei dieser Studie konnten mit der VIBE 3D-GRE Sequenz eine hohe Bildqualität und gute Signal-zu-Rauschen-Verhältnisse erzielt werden.

III. Messzeitpunkte

Bei den meisten Studien zur herkömmlichen MRC wurde bisher lediglich eine Einzelmessung etwa 75 Sekunden nach KM-Gabe durchgeführt (Ajaj 2003, Lauenstein 2001b). Für die dynamische Messung sind theoretisch beliebig viele Einzelmessungen denkbar, allerdings mit bestimmten minimalen Messabständen von ca. 25-30 Sekunden. Die Abstände zwischen den Messungen sind durch die Akquisitionsdauer der gewählten Sequenzen in

Atemanhaltetechnik und die jeweilige technische Ausstattung des Gerätes bedingt. Bei Studien zur MR-Mammographie wurden z.B. 10 Einzelmessungen in einminütigen Abständen (Ikeda 2004) oder 9 Messungen in 30-sekündigen Abständen (Narisada 2006) durchgeführt.

Für die MRC scheinen sich dagegen eher wenige Messungen in relativ kurzen Abständen anzubieten. Tuncbilek et al. untersuchten Patienten mit kolorektalen Karzinomen mit 8 Messungen in 30-sekündigen Abständen. Die Karzinome erreichten im Durchschnitt bei 118 Sekunden eine maximale Kontrastmittelanreicherung (Tuncbilek 2004).

Dagegen zeigten bei ersten Versuchen im Vorfeld zu dieser Arbeit die zu beurteilenden Adenome eine weit frühere Kontrastmittelanreicherung, nach etwa 30-40 Sekunden, gefolgt von einer relativ schnellen Abflutung des Kontrastes. Ab 105 Sekunden nach Kontrastmittelgabe ergab sich bei allen Patienten eine langsame, stetige Kontrastmittelauswaschung, es waren somit keine Variationen in der Dynamik mehr zu erwarten. Eine Arbeitsgruppe von Luboldt et al. verfolgte bereits 1998 einen Ansatz zur Untersuchung von Kolonpolypen mit mehreren Messungen infolge. Die drei Messzeitpunkte nach KM-Gabe wurden bei 20, 50 und 120 Sekunden nach KM-Gabe gewählt (Luboldt 1998). Allerdings wurde dieser dynamische Aspekt in der Studie bei der späteren Auswertung nicht mehr berücksichtigt, es existieren somit bisher keine Ergebnisse zur Beurteilung von Kolonpolypen mittels dynamischer MRC. Basierend auf diesen Vorkenntnissen, den ersten Versuchsmessungen und bestimmten Sequenzeigenschaften wurden bei dieser Arbeit die Messzeitpunkte bei 35, 75 und 105 Sekunden nach KM-Gabe gewählt.

4.1.2 Auswertung der Bilder

I. Darstellung

Für die Detektion der Kolonpolypen wurden zur Auswertung der Untersuchung sowohl dreidimensionale (*fly-through-modus*) als auch multiplanare, zweidimensionale Darstellungen herangezogen. Diese Kombination wird von vielen Arbeitsgruppen empfohlen und zeigte sich bei bisherigen Untersuchungen mit alleiniger 2D- oder 3D- Darstellung bezüglich der Detektionsraten überlegen (Ajaj 2007, Lauenstein 2006). Abbildung 4.1 zeigt die Läsion von Patientin Nr. 30 im Vergleich in zwei- und dreidimensionaler Darstellung der MRC, sowie als digitale Fotografie bei der konventionellen Koloskopie.

Die Messung der Signalintensitäten erfolgte bei der Auswertung auf zweidimensionalen Bildern in coronarer Darstellung. Grundsätzlich sind für die zweidimensionale Auswertung auch sagittale oder transversale Darstellungen denkbar. Je nach Lokalisation der zu beurteilenden Läsion könnten sie der coronaren Betrachtungsweise sogar überlegen sein, insbesondere wenn sich die Läsion auf einem Darmanteil parallel zur coronaren Schnittfläche befindet. In diesem Fall könnte die Läsion nicht im coronaren Schnittbild zu erkennen sein und würde bei der 2D-Untersuchung übersehen werden, auch aus diesem Grund empfiehlt sich die zusätzliche dreidimensionale Untersuchung.

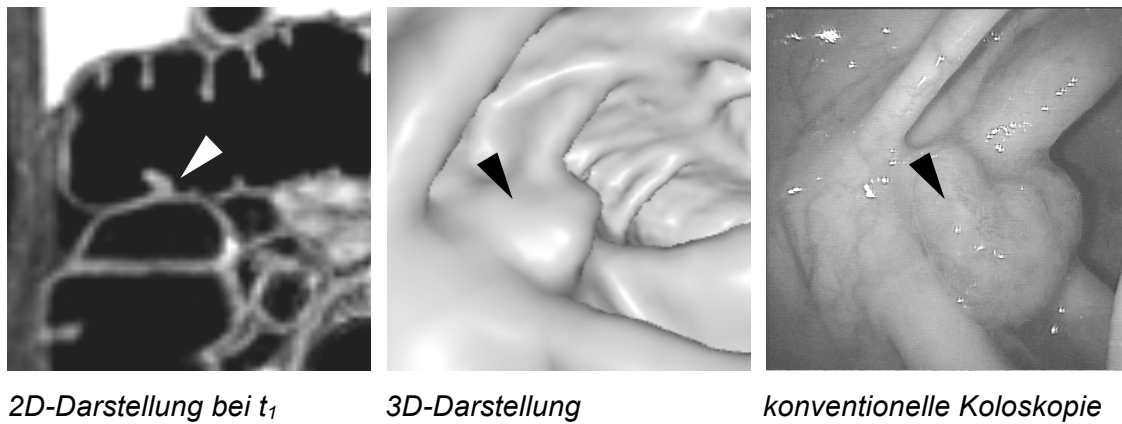


Abbildung 4.1: Läsion der Patientin Nr. 30 in verschiedenen Darstellungsformen

II. Methode der ROI

Zur Messung der Signalintensität wurden, wie bereits beschrieben, ROIs der zu messenden Gewebe erstellt. Dies ist eine gängige Messmethode, auch für die MRC wurde sie bisher von anderen Arbeitsgruppen, allerdings mit unterschiedlichen Ansätzen, verwendet (Ajaj 2003, Lauenstein 2001a, Luboldt 1999).

Bei dieser Studie wurden, im Gegensatz zu den meisten vorherigen Studien, die ROIs nicht kreisförmig in einen Teil des Messgebietes gesetzt, sondern flexibel an die Umrisse des Messgebietes angepasst. Die Freihand-ROIs messen alle Anteile der meist inhomogenen Darmwände oder Läsionen. Der Vorteil der Methode kann darin bestehen, dass eben diese Inhomogenitäten besser ausbalanciert werden und somit ein repräsentativeres Ergebnis für den Messbereich entsteht. Andererseits kann die Methode auch zu verstärkten Messungenauigkeiten führen, insbesondere durch die Schwierigkeit, die Gewebegrenzen genau zu markieren. Die dadurch verstärkte Untersucherabhängigkeit der Methode scheint zwar nicht erheblich zu sein, sie

könnte aber dennoch die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse beeinflussen. Diese Problematik könnte allerdings wahrscheinlich auch mit der Verwendung standardisierter, kreisförmiger ROIs nicht völlig verhindert werden.

4.1.3 Datenauswertung

Im Rahmen der Datenauswertung wurden drei zentrale Zielgrößen, SNR, I_{rel} und LWR, berechnet. Dabei stellen SNR und I_{rel} die von diversen Störgrößen bereinigten Werte dar. Die LWR dagegen dient zum Vergleich der Gewebe und beinhaltet bereits eine Korrelation.

1. Signal-to-noise-ratio SNR

Neben dem zur Bilderstellung notwendigen MR-Signal empfangen alle HF-Spulen auch andere, unerwünschte Signale, das so genannte Rauschen. Die Hauptursache des Rauschens besteht in der Molekularbewegung geladener Teilchen innerhalb jedes Patienten („Brownsche Molekularbewegung“), hinzu kommt das elektronische Rauschen der Empfangstechnik. Der Anteil des Rauschens am MR-Signal hängt einerseits von der Größe der verwendeten Spule ab, er kann mit der Verwendung kleinerer Spulen verringert werden, allerdings verkleinert sich dadurch auch der Messbereich. Andererseits kann der Anteil des Rauschens durch eine größere Schichtdicke verringert werden, da so das reine MR-Signal verstärkt wird. Hauptsächlich wird das Signal-zu-Rauschen-Verhältnis als Parameter zur Quantifizierung der Bildqualität eingesetzt. Mit der SNR kann also die Signalintensität quantifiziert werden, wobei der Einfluss des Rauschens auf die Auswertung berücksichtigt wird. Die Berechnung der SNR nach der oben beschriebenen Formel wurde bisher auch von anderen Arbeitsgruppen für die Beurteilung der Bildqualität bei der MRC angewendet (Herborn 2004, Lauenstein 2001b, Rofsky 1999).

II. *relative Signalintensität I_{rel}*

Nach den ersten Untersuchungen verschiedener Patienten fiel auf, dass die Darmwände unterschiedlicher Patienten bereits bei den Nativaufnahmen unterschiedlich starke Signalintensitäten zeigten. Eine mögliche Erklärung für diese Tatsache kann in einer unterschiedlich ausgeprägten Darmperfusion bestehen. Diese könnte unter anderem von individueller Veranlagung, altersbedingten degenerativen Gefäßveränderungen oder verschiedenen pathologischen Gefäßveränderungen beeinflusst werden. Genauere Untersuchungen dieser Perfusionseigenschaften, insbesondere in Bezug auf Alter und Vorerkrankungen des Patienten, erscheinen daher durchaus sinnvoll, konnten aber im Rahmen dieser Studie aufgrund der begrenzten Fallzahl und der Verwendung verschiedener Sequenzmodifikationen nicht realisiert werden. Diese Modifikation der Sequenzparameter und die daraus resultierenden Unterschiede bezüglich Bildkontrast und Bildqualität bieten eine weitere Erklärungsmöglichkeit für die Variabilität der Signalintensitätsstärken.

Die interindividuellen Unterschiede bezüglich der SI der Darmwände sollten sich möglichst geringfügig auf die Messergebnisse auswirken. Mit der Berechnung von Signalintensitäten relativ zur Nativaufnahme konnte also eine bessere Vergleichbarkeit der Patienten ermöglicht werden. Die berechneten Werte I_{rel} quantifizieren so die eigentliche Signalintensitätszunahme in Prozent nach KM-Gabe, bei einer möglichst geringen Beeinflussung durch individuelle Perfusionseigenschaften.

III. *Lesion-to-wall-ratio LWR*

Der Korrelationswert LWR ist ebenfalls unabhängiger von interindividuellen Signalintensitätsschwankungen, da durch den Vergleich von Läsion und angrenzender Darmwand desselben Patienten ein relativer Wert entsteht, der mit Werten anderer Patienten vergleichbar wird. Der Vergleich der absoluten Signalintensitäten verschiedener Läsionen erschien wenig sinnvoll, da

bestimmte Darmwandabschnitte mancher Patienten bereits eine ähnlich hohe Signalintensität erreichten wie die Läsionen anderer Patienten.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Detektionsleistung der MRC

Beim Großteil der bisher durchgeführten Studien zur MRC lag der Schwerpunkt der Untersuchungen auf der Detektionsleistung für kolorektale Läsionen. Dies ist auch durchaus sinnvoll, da von diesen Ergebnissen letztendlich auch die Implementation der Methode als klinische Untersuchungs- und auch mögliche Screeningmethode abhängt. Bei dieser Studie spielte die Detektionsleistung jedoch nur eine sekundäre Rolle, da sich aufgrund der geringen Fallzahl kaum repräsentative Ergebnisse bezüglich Sensitivität oder Spezifität berechnen ließen.

Grundsätzlich hat sich die Einteilung der kolorektalen Läsionen in drei Größenordnungen, $d < 6$ mm, $d = 6-9$ mm und $d > 9$ mm für diese Studie als geeignet erwiesen, sie wurde auch bereits von anderen Arbeitsgruppen verwendet (Ajaj 2003, Hartmann 2006b).

Im Größenbereich von $d < 6$ mm wurde keine der 12 kleinen Läsionen detektiert. Dies war auch zu erwarten, bisher konnten solche Läsionen von keiner Arbeitsgruppe erfolgreich dargestellt werden. Dafür könnte die erreichbare minimale Schichtdicke verantwortlich sein, die durch verschiedene technische Faktoren nach unten hin limitiert ist. Diese Limitierung wurde bisher durch ständige Weiterentwicklungen im Laufe der Zeit immer weiter verringert. Bei Studien von Ajaj et al. lag die effektive Schichtdicke 2003 zunächst bei 4 mm, 2006 nur noch bei 2,6 mm, trotzdem konnte nach wie vor keine der Läsionen mit $d < 6$ mm detektiert werden (Ajaj 2003, Ajaj 2006). Diese Schichtdicken kommen unter anderem durch Interpolationen zustande und entsprechen meist nicht den tatsächlichen Schichtdicken der gemessenen Signale. Viel wichtiger ist es aber, in diesem Zusammenhang auch die geringe

klinische Relevanz der kleinen Läsionen zu beachten, das Entartungsrisiko korreliert auch mit der Größe einer Läsion und ist bei diesen Läsionen als äußerst gering einzustufen (Pickhardt 2004a, Villavicencio 2000). Auch bei dieser Studie zeigten sich bei keiner der 12 kleinen Läsionen maligne Veränderungen, 2 Läsionen wurden histologisch als adenomatös, jedoch lediglich geringgradig dysplastisch diagnostiziert.

Auch im mittleren Größenbereich von $d = 6\text{--}9$ mm konnte keine der 6 Läsionen detektiert werden. Bisherige Studien wie die von Hartmann et al. und Luboldt et al. zeigten für die Detektion dieser mittelgroßen Läsionen jedoch Sensitivitäten von 84,2% und 89% (Ajaj 2003, Hartmann 2006b). Allerdings ergaben auch diese und andere Studien stets geringere Sensitivitäten für die Detektion von mittelgroßen Läsionen als für die Detektion großer Läsionen. Die mangelnde Detektionsleistung bei dieser Arbeit könnte zum einen mit der geringen Fallzahl von nur 6 Polypen zusammenhängen. Eine weitere Erklärung könnte sein, dass nicht alle kolorektalen Polypen dieser Größenordnung überhaupt Kontrastmittel anreichern. Ein ähnlicher Fall wurde bereits 1998 von Luboldt et al. beschrieben, bei der Untersuchung von kolorektalen Polypen mit $d = 5\text{--}10$ mm zeigten nur 40% eine Kontrastmittelanreicherung (Luboldt 1998).

Die 6 Läsionen konnten histologisch als 1 hyperplastischer Polyp und 5 Adenome klassifiziert werden. Diese beinhalteten ebenfalls keine malignen Veränderungen sondern lediglich geringgradige Dysplasien. Bei Adenomen dieser Größenordnung besteht grundsätzlich ein höheres Entartungsrisiko als bei kleinen Adenomen, daher sollte man in der Lage sein, diese Adenome mit der MRC erkennen zu können. Andererseits ist die Wahrscheinlichkeit, dass Adenome unter 10 mm Durchmesser bereits ein so genanntes fortgeschrittenes Adenom („*advanced adenoma*“) beinhalten, sehr gering. Die fortgeschrittenen Adenome besitzen einen hohen villösen Anteil, hochgradige Dysplasien, ein sehr hohes Entartungsrisiko und messen in der Regel über 10 mm (Winawer 2002).

In der Größenordnung der Läsionen mit $d > 9$ mm konnten erwartungsgemäß alle 9 Läsionen detektiert werden. Mit den histologischen Besonderheiten der großen Läsionen befasst sich Kapitel 4.2.4 ausführlich.

4.2.2 Dynamik der Kontrastmittelaufnahme der Darmwand

I. zeitlicher Verlauf der Kontrastmittelaufnahme

Die Kontrastmittelaufnahme aller fünf Darmsegmente zeigte sowohl bei der Betrachtung der SNR, als auch bei den relativen Signalintensitäten einen ähnlichen Kurvenverlauf. Die in Tabelle 3.3 dargestellten Mittelwerte der relativen Signalintensitäten zeigten sich mit 154,17 bei t_2 und 161,31 bei t_3 signifikant höher als bei t_1 mit 104,13. Somit erfolgte die maximale Kontrastmittelanreicherung der Darmwand 75-105 Sekunden nach KM-Gabe. Dies entspricht auch gewissermaßen den Ansätzen anderer Arbeitsgruppen, bei denen die bestmögliche Beurteilung der Darmwand im Vordergrund der Untersuchungen stand. Bei diesen Untersuchungen erfolgte die Messung etwa 75 Sekunden nach KM-Gabe, da die Darmwand beim Großteil der Patienten zu diesem Zeitpunkt am signalintensivsten erschien, was sich positiv auf die Abgrenzung von anderen Strukturen und die Bildqualität auswirkte (Lauenstein 2006, Luboldt 2002c).

II. Segmentbesonderheiten

Beim genaueren Vergleich der verschiedenen Darmabschnitte anhand der Mittelwerte ihrer relativen Signalintensitäten, dargestellt in Abbildung 3.2 und Tabelle 3.4, zeigten sich teilweise signifikante Unterschiede. So ergaben sich für die Darmabschnitte Rektum und Colon ascendens höhere relative Signalintensitäten als für das Colon transversum und das Sigmoid, das Colon Descendens erreichte im Mittel den geringsten Wert. Im Vergleich der SNR, dargestellt in Abbildung 3.1 erreichten Rektum und Sigmoid die höchsten, das Colon transversum den geringsten Wert. Bei zwei Studien von Ajaj et al. wurden ebenfalls Signalintensitäten der verschiedenen Segmente, allerdings mittels anderer Berechnungen, verglichen. Es ergaben sich auch dabei keine einheitlichen Ergebnisse, in einer Studie zeigte das Colon transversum, in einer anderen Rektum und Sigmoid die höchsten Signalintensitäten (Ajaj 2003, Ajaj

2006). Die aktuelle Studienlage und auch die Ergebnisse dieser Arbeit sind also eher uneinheitlich, und bisher sind die Inhomogenitäten der Darmsegmente in der Literatur auch nicht näher diskutiert worden. Im Rahmen dieser Arbeit schienen sie jedoch auf die Detektion und Differenzierung der kolorektalen Läsionen keinen nennenswerten Einfluss zu haben und sollten somit auch weiterhin keine primäre Rolle spielen. Grundsätzlich kann das Phänomen durch die räumliche Nähe der Abschnitte Rektum, Sigmoid und Colon Ascendens zum kaudalen Rand der verwendeten Body-Array-Spule erklärt werden, was eine artifiziell erhöhte Signalintensitäten zur Folge hat.

III. Auswirkungen der Sequenzmodifikationen

Da im Rahmen dieser Studie geringe Sequenzmodifikationen angewendet wurden, war es notwendig, deren mögliche Auswirkungen auf die Ergebnisse zu überprüfen. Die Modifikationen wurden ursprünglich zur Verbesserung der Bildqualität erstellt, auf deren Quantifizierung und Vergleich im Rahmen dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden sollte. Anhand der relativen Signalintensitäten der drei Messmethoden Pat 2, 3 und 3.1, dargestellt in Tabelle 3.5, konnte aber gezeigt werden, dass keine signifikanten Unterschiede bezüglich deren Mittelwerte bestehen. Die Modifikationen, bzw. die minimal unterschiedlichen Messmethoden, zeigten somit also keine signifikante Beeinflussung der Messergebnisse.

4.2.3 Läsionen im Vergleich mit normaler Darmwand

I. Vergleich ohne zeitlichen Bezug

Alle 9 untersuchten Läsionen zeigten eine starke Kontrastmittelaufnahme. Die relative Signalintensität, bzw. der Signalintensitätsanstieg aller Läsionen, betrug insgesamt, unter Einbeziehung aller drei Zeitpunkte nach KM-Gabe, im Mittel 228,52% ($\pm 22,87$). Dagegen betrug die relative Signalintensität der Darmwände über alle drei Zeitpunkte im Mittel 162,88% ($\pm 22,87$). Diese signifikanten Unterschiede bestätigen auch die Arbeiten anderer Arbeitsgruppen. Lauenstein et al. konnten sogar einen mittleren Signalintensitätsanstieg der Läsionen von 306% im Vergleich zur Darmwand mit 170% zeigen (Lauenstein 2001b). Bei einer CTC-Studie von Luboldt et al. war die Signalintensitätszunahme verschiedener kolorektaler Läsionen etwa um 170-240% größer als die der Darmwand (Luboldt 2002b). Die Tatsache, dass kolorektale Polypen, in den meisten Fällen Adenome, und auch kolorektale Karzinome im Vergleich zu normaler Darmschleimhaut verstärkt Kontrastmittel anreichern, ist in erster Linie auf ihre verstärkte Perfusion zurückzuführen. Eine Studie von Konerding et al. zeigte, dass kolorektale Adenome und Karzinome eine sehr ähnliche Gefäßstruktur besitzen, die sich deutlich von der Gefäßstruktur normaler Darmwände unterscheidet (Konerding 2001). Laut einer Studie von Takahashi et al. besitzen diese Neubildungen außerdem eine erhöhte Gefäßdichte (Takahashi 1995). Zahlreiche Arbeitsgruppen haben sich bisher mit den Ursachen für die Perfusionsveränderungen beschäftigt. In erster Linie spielt dabei die verstärkte Angiogenese innerhalb der Adenome und Karzinome eine Rolle, die im Rahmen der Adenom-Karzinom-Sequenz stattfindet (Hanrahan 2003, Kaklamani 2006). Es ist bekannt, dass die verstärkte Perfusion durch Gefäßproliferation auch bei zahlreichen anderen Tumoren oder dysplastischen Neubildungen besteht (Maeda 1995, Rak 1995, Weidner 1993, Weidner 1991). Bereits 1971 isolierten Folkman et al. einen angioproliferativen Faktor aus Tumorzellen (Folkman 1971). Nach aktueller Studienlage konnten mittlerweile zahlreiche Wachstumsfaktoren als Ursache für die Angiogenese in kolorektalen

Karzinomen und Adenomen bestätigt werden. Hauptfaktor ist die Gruppe der vasoendothelialen Wachstumsfaktoren VEGF (vaso-endothelial-growth-factor) (Siemeister 1998, Zheng 2003). Dabei spielen die Faktoren VEGF-A und B hauptsächlich am Anfang der Adenom-Karzinom-Sequenz, also bei der Adenomentwicklung, eine Rolle. VEGF-C konnte verstärkt im Zusammenhang mit fortgeschrittenen Karzinomen in Verbindung gebracht werden (Hanrahan 2003). Laut einer Studie von Takahashi et al. wird die Angiogenese kolorektaler Neubildungen außerdem durch den Wachstumsfaktor PD-ECGF (platelet-derived-endothelial-cell-growth-factor) unterstützt (Takahashi 1996).

II. Vergleich mit zeitlicher Dynamik

Eine grundsätzliche Fragestellung bei dieser Arbeit war, ob kolorektale Läsionen insbesondere in einer Frühphase, 35 Sekunden nach KM-Gabe, deutlich mehr Kontrastmittel anreichern als normale Darmwand. Dies konnte durch die gewonnenen Ergebnisse bestätigt werden. Abbildung 3.3 und Tabelle 3.7 zeigen, dass sowohl bei t_1 , als auch bei t_2 ein signifikanter Unterschied zwischen den mittleren I_{rel} von Läsionen und Darmwand vorliegt. Dieser Unterschied ist bei t_1 mit 108,41 Prozentpunkten fast doppelt so hoch wie bei t_2 mit 59,67 Prozentpunkten. Bei t_3 besteht dann nur noch ein geringer Unterschied von 28,84 Prozentpunkten, Läsionen und Darmwände lassen sich schlechter voneinander unterscheiden. Die Idee, bei dynamischen MRT-Techniken bereits eine frühe Kontrastmittelanreicherung zu berücksichtigen, wurde für die Diagnostik von neoplastischen Prozessen bisher lediglich auf anderen Gebieten wie z. B. der Diagnostik von Pankreastumoren oder Lebermetastasen umgesetzt (Namasivayam 2007, Tervahartiala 1997). In einer Studie von Frouge et al. zur Differenzierung von Brusttumoren stellten sich Tumore, die sehr früh Kontrastmittel anreicherten, histologisch als besonders gefäßreich heraus (Frouge 1994).

Eine der Hauptaufgaben für die MRC ist es, kolorektale Raumforderungen sicher zu diagnostizieren. Um dies zu ermöglichen, sollte man bei der

Untersuchung in der Lage sein, eventuell vorhandene Läsionen möglichst gut von normaler Darmwand abzugrenzen. Dies kann zum einen aufgrund der Morphologie der Läsionen erfolgen, zum anderen aber auch aufgrund der Kontrastmittelaufnahme. Der in dieser Studie verwendete Ansatz bezieht zusätzlich noch den Faktor des zeitlichen Ablaufes der Kontrastmittelaufnahme, die Kontrastmitteldynamik, mit ein. Die Unterscheidung von Läsionen und Darmwand aufgrund ihrer Kontrastmitteldynamik könnte die bisher mögliche Abgrenzung unterstützen. Insbesondere die Betrachtung einer Frühphase t_1 ist viel versprechend und könnte auch bei zukünftigen Untersuchungen zur MRC zusätzlichen Informationsgewinn bieten. Weiterführende Studien sollten in erster Linie mit größeren Fallzahlen arbeiten, um eine mögliche Verbesserung der Detektionsleistung unter Einbeziehung der Frühphase bzw. dynamischer Techniken zu überprüfen.

4.2.4 Dynamik der Kontrastmittelaufnahme einzelner Läsionen

In diesem Kapitel sollen abschließend alle 9 diagnostizierten Läsionen miteinander verglichen werden und bezüglich ihrer Kontrastmitteldynamik und Histologie diskutiert werden. Von den 9 Läsionen stellten sich 2 als hyperplastische Schleimhautpolypen (Nr. 7 und Nr. 30), 6 als Adenome (Nr. 6, 8, 9, 10, 18 und 34) und eine als Adenokarzinom (Nr. 1) heraus. Abbildung 3.5 zeigt die Kontrastmitteldynamiken der Läsionen über alle vier Zeitpunkte anhand ihrer LWR, Tabelle 3.8 zeigt die mittleren LWR der Läsionen abhängig von ihrer Histologie.

Die Unterschiede zwischen den Läsionen zeigen gewisse Trends. Aufgrund der begrenzten Anzahl an untersuchten Läsionen mit dem Karzinom als Einzelfall wurde jedoch von statistischen Tests diesbezüglich abgesehen. Mögliche Signifikanzprüfungen sind in diesem Zusammenhang nicht als sinnvoll anzusehen und bieten keinen Informationsgewinn. Die Ergebnisse werden im Folgenden deskriptiv diskutiert.

I. Das Adenokarzinom

Hauptsächlich scheint sich das Adenokarzinom in seinem Kurvenverlauf von denen der Polypen zu unterscheiden. Es erreicht eine maximale LWR erst bei t_2 , während die Polypen bereits bei t_1 die maximale Mehranreicherung zeigen, die bei t_2 bereits wieder abflutet. Die LWR des Karzinomes ist also nur bei t_2 höher als die mittlere LWR der Polypen (1,55 /1,36). Zu allen anderen Zeitpunkten, insbesondere bei t_1 (1,46/1,68), liegt sie darunter.

Zum einen zeigte sich also, dass das Adenokarzinom bezüglich der Kontrastmittelmehranreicherung 75 Sekunden nach KM-Gabe im Vergleich mit den Polypen zwar im oberen Bereich liegt, sich aber nicht deutlich abhebt. Dies deckt sich auch teilweise mit den Ergebnissen von Ajaj et al., diese Arbeitsgruppe konnte 75 Sekunden nach KM-Gabe keine Unterschiede zwischen malignen und benignen Läsionen feststellen (Ajaj 2003).

Zum anderen zeigte sich bei dieser Arbeit aber, dass sich das Adenokarzinom im Vergleich zu den Polypen in der Frühphase, also 35 Sekunden nach KM-Gabe, weniger stark von normaler Darmwand unterscheidet. Für die MRC existieren bisher keine Daten zur Kontrastmittelanreicherung in dieser frühen Phase. Eine ähnliche Beobachtung wurde lediglich bei einer Studie zur CTC von Luboldt et al. beschrieben, bei der ebenfalls eine sehr frühe Messung nach KM-Gabe durchgeführt wurde (Luboldt 2002b). Die Ergebnisse decken sich mit denen dieser Arbeit, die untersuchten Adenokarzinome reicherten in der Frühphase sogar weit weniger Kontrastmittel an als die Polypen. Allerdings ist es fraglich, inwieweit MRC- mit CTC-Ergebnissen in diesem Bereich überhaupt vergleichbar sind. Da im Rahmen dieser Arbeit nur ein Adenokarzinom untersucht wurde, lassen sich also keine eindeutigen Rückschlüsse auf einen Zusammenhang zwischen Kontrastmitteldynamik und Malignität ziehen.

II. Adenome und hyperplastische Polypen

Die 2 hyperplastischen Polypen und 6 Adenome zeigten bezüglich ihrer LWR-Kurven einen homogenen Verlauf. Beide zeigten eine sehr frühe

Kontrastmittelmehranreicherung. Dies lässt sich dadurch erklären, dass nach neuen Erkenntnissen auch hyperplastische Polypen in ihrer Entwicklung vasoproliferativen Prozessen unterliegen. In einer ersten Studie von Sano et al. 2005 zeigten hyperplastische Polypen im Vergleich zu normaler Schleimhaut sowohl signifikant erhöhte Mengen des Angiogenesefaktors PD-ECGF, als auch signifikant höhere Gefäßdichten (Sano 2005).

Allerdings unterschieden sich die hyperplastischen Polypen bezüglich ihrer Kontrastmittelanreicherung insgesamt weniger von physiologischer Schleimhaut als die Adenome. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass sie allgemein weniger stark perfundiert werden als Adenome, möglicherweise auch durch geringer ausgeprägte angioproliferative Prozesse.

Unter den 6 Adenomen zeigten 5 Adenome im histologischen Befund mäßiggradige Dysplasien, 1 Adenom bei Patientin Nr. 9 zeigte dagegen Anteile mit hochgradigen Dysplasien. Dieses Adenom kann bereits als fortgeschrittenes Adenom klassifiziert werden (Winawer 2002). Das Adenom unterschied sich in seiner Kontrastmitteldynamik nicht deutlich von anderen Polypen, lediglich ein diskret verstärkter Kurvenanstieg zwischen t_0 und t_1 war feststellbar.

Grundsätzlich konnten im Rahmen dieser Arbeit Hinweise auf eine mögliche Korrelation von Histologie und Kontrastmitteldynamik kolorektaler Läsionen gewonnen werden. Allerdings können aufgrund der niedrigen Patientenzahl, und insbesondere auch der niedrigen Anzahl an untersuchten Polypen bzw. Karzinomen, keine eindeutigen Aussagen über die tatsächlichen Verhältnisse in größeren Populationen gemacht werden. Die Idee der Differenzierung kolorektaler Läsionen aufgrund ihrer Perfusionseigenschaften in der dynamischen MRC erscheint dennoch viel versprechend und sollte in Zukunft noch weitreichender untersucht werden. Als zentraler und klinisch relevantester Ansatz empfiehlt sich die Klärung der Frage, inwieweit die dynamische MRC in der Lage ist, benigne Adenome von frühen Neoplasien bzw. Karzinomen zu differenzieren.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Das kolorektale Adenokarzinom ist die zweithäufigste Krebstodesursache in Deutschland. Bereits vor der Entstehung des Karzinomes können adenomatöse Polypen als entsprechende Vorstufen mittels geeigneter Früherkennungsmethoden erkannt werden. Bisher besteht der Goldstandard der Früherkennung in der konventionellen Koloskopie. Mit der stetigen technischen Weiterentwicklung von bildgebenden Verfahren eröffnen sich immer bessere Möglichkeiten, zunehmend auch die radiologische Diagnostik als weniger invasive Vorsorgemöglichkeit in Betracht zu ziehen. Die MRT ist durch einen guten Weichteilkontrast bei Fehlen ionisierender Strahlen und geringem Anaphylaxierisiko für die Untersuchung des Darmgewebes besonders gut geeignet. Die Differenzierung zwischen gesundem und adenomatös verändertem bzw. dysplastischem Gewebe erfolgt dabei hauptsächlich anhand Morphologie und Kontrastmittelaufnahme der untersuchten Polypen.

Ziel dieser Arbeit war es, mittels dynamischer Magnetresonanz-Kolonographie unterschiedliche kolorektale Polypen zu detektieren und anhand ihrer Kontrastmitteldynamik sowohl von normaler Darmwand als auch untereinander zu charakterisieren.

Mittels MRC konnten zunächst alle Läsionen über 9 mm Durchmesser detektiert werden, die auch bei der Koloskopie gefunden wurden. Läsionen unter 9 mm stellten sich nicht ausreichend dar, was sich hauptsächlich auf die nach unten hin begrenzte minimale Schichtdicke zurückführen lässt.

Bezüglich der detektierten Läsionen konnte gezeigt werden, dass kolorektale Polypen im Vergleich zu normaler Darmwand, verstärkt Kontrastmittel anreichern, und dass dieser Unterschied bereits 35 Sekunden nach Kontrastmittelgabe am größten ist. Dies dürfte durch eine von Wachstumsfaktoren vermittelte verstärkte Vaskularisation der Neubildungen bedingt sein.

Weiterhin konnten mögliche Zusammenhänge zwischen Kontrastmitteldynamik und Histologie der diagnostizierten Läsionen vermutet werden. Hyperplastische Polypen nahmen insgesamt weniger Kontrastmittel auf als Adenome. Diese

Beobachtungen führen zu der Annahme, dass ein Zusammenhang zwischen Kontrastmitteldynamik und Histologie von kolorektalen Polypen besteht. Um dies genauer zu untersuchen, sind weitere Studien mit größeren Fallzahlen erforderlich.

6 LITERATUR

Ajaj, W, Debatin, JF, und Lauenstein, T; 2004a; Dark-lumen MR colonography; *Abdom Imaging* 29: 429-33.

Ajaj, W, und Goyen, M; 2007; MR imaging of the colon: "technique, indications, results and limitations"; *Eur J Radiol* 61: 415-23.

Ajaj, W, Lauenstein, TC, Pelster, G, et al.; 2004b; MR colonography: how does air compare to water for colonic distention?; *J Magn Reson Imaging* 19: 216-21.

Ajaj, W, Lauenstein, TC, Pelster, G, et al.; 2005a; MR colonography in patients with incomplete conventional colonoscopy; *Radiology* 234: 452-9.

Ajaj, W, Pelster, G, Treichel, U, et al.; 2003; Dark lumen magnetic resonance colonography: comparison with conventional colonoscopy for the detection of colorectal pathology; *Gut* 52: 1738-43.

Ajaj, W, Ruehm, SG, Gerken, G, et al.; 2006; Strengths and weaknesses of dark-lumen MR colonography: clinical relevance of polyps smaller than 5 mm in diameter at the moment of their detection; *J Magn Reson Imaging* 24: 1088-94.

Ajaj, W, Veit, P, Kuehle, C, et al.; 2005b; Digital subtraction dark-lumen MR colonography: initial experience; *J Magn Reson Imaging* 21: 841-4.

Akerkar, GA, Yee, J, Hung, R, et al.; 2001; Patient experience and preferences toward colon cancer screening: a comparison of virtual colonoscopy and conventional colonoscopy; *Gastrointest Endosc* 54: 310-5.

Bernstein, MA, Feczko, PJ, Halpert, RD, et al.; 1985; Distribution of colonic polyps: increased incidence of proximal lesions in older patients; *Radiology* 155: 35-8.

Bundesamt für Statistik, Wiesbaden; amtliche Todesursachenstatistik, 2005; www.destatis.de

Blakeborough, A, Sheridan, MB, und Chapman, AH; 1997; Complications of barium enema examinations: a survey of UK Consultant Radiologists 1992 to 1994; *Clin Radiol* 52: 142-8.

Bond, JH; 2000; Clinical evidence for the adenoma-carcinoma sequence, and the management of patients with colorectal adenomas; *Semin Gastrointest Dis* 11: 176-84.

Citarda, F, Tomaselli, G, Capocaccia, R, et al.; 2001; Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence; *Gut* 48: 812-5.

Cohnen, M, Vogt, C, Beck, A, et al.; 2004; Feasibility of MDCT Colonography in ultra-low-dose technique in the detection of colorectal lesions: comparison with high-resolution video colonoscopy; *AJR Am J Roentgenol* 183: 1355-9.

Desai, DC, Neale, KF, Talbot, IC, et al.; 1995; Juvenile polyposis; *Br J Surg* 82: 14-7.

Deutsches Krebsforschungszentrum, Abteilung für klinische Epidemiologie, Heidelberg; Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland, 2001; www.dkfz.de

Dobritz, M, Radkow, T, Nittka, M, et al.; 2002; VIBE with parallel acquisition technique - a novel approach to dynamic contrast-enhanced MR imaging of the liver; *Rofo* 174: 738-41.

Ekbohm, A, Helmick, C, Zack, M, et al.; 1990; Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study; *N Engl J Med* 323: 1228-33.

Fearon, ER, und Vogelstein, B; 1990; A genetic model for colorectal tumorigenesis; *Cell* 61: 759-67.

Fenlon, HM, und Ferrucci, JT; 1997; Virtual colonoscopy: what will the issues be?; *AJR Am J Roentgenol* 169: 453-8.

Fitzgerald, TN, Muto, A, Kudo, FA, et al.; 2006; Emerging vascular applications of magnetic resonance imaging: a picture is worth more than a thousand words; *Vascular* 14: 366-71.

Folkman, J, Merler, E, Abernathy, C, et al.; 1971; Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis; *J Exp Med* 133: 275-88.

Foulkes, WD; 1995; A tale of four syndromes: familial adenomatous polyposis, Gardner syndrome, attenuated APC and Turcot syndrome; *Qjm* 88: 853-63.

Frouge, C, Guinebretiere, JM, Contesso, G, et al.; 1994; Correlation between contrast enhancement in dynamic magnetic resonance imaging of the breast and tumor angiogenesis; *Invest Radiol* 29: 1043-9.

Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland GEKID ev. in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut (Hrsg.), Saarbrücken; Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends, 2006; www.rki.de

Giardiello, FM, Brensinger, JD, Tersmette, AC, et al.; 2000; Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome; *Gastroenterology* 119: 1447-53.

Gluecker, TM, Johnson, CD, Harmsen, WS, et al.; 2003; Colorectal cancer screening with CT colonography, colonoscopy, and double-contrast barium enema examination: prospective assessment of patient perceptions and preferences; *Radiology* 227: 378-84.

Goehde, SC, Descher, E, Boekstegers, A, et al.; 2005; Dark lumen MR colonography based on fecal tagging for detection of colorectal masses: accuracy and patient acceptance; *Abdom Imaging* 30: 576-83.

Greenlee, RT, Murray, T, Bolden, S, et al.; 2000; Cancer statistics, 2000; *CA Cancer J Clin* 50: 7-33.

Halligan, S, Altman, DG, Taylor, SA, et al.; 2005; CT colonography in the detection of colorectal polyps and cancer: systematic review, meta-analysis, and proposed minimum data set for study level reporting; *Radiology* 237: 893-904.

Hanrahan, V, Currie, MJ, Gunningham, SP, et al.; 2003; The angiogenic switch for vascular endothelial growth factor (VEGF)-A, VEGF-B, VEGF-C, and VEGF-D in the adenoma-carcinoma sequence during colorectal cancer progression; *J Pathol* 200: 183-94.

Hara, AK, Johnson, CD, Reed, JE, et al.; 1996; Detection of colorectal polyps by computed tomographic colography: feasibility of a novel technique; *Gastroenterology* 110: 284-90.

Hardcastle, JD, Chamberlain, JO, Robinson, MH, et al.; 1996; Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer; *Lancet* 348: 1472-7.

Hartmann, D, Bassler, B, Pfeifer, B, et al.; 2006a; Patient acceptance of magnetic resonance colonography: a prospective inquiry for comparison to conventional colonoscopy; *Dtsch Med Wochenschr* 131: 2519-23.

Hartmann, D, Bassler, B, Schilling, D, et al.; 2006b; Colorectal polyps: detection with dark-lumen MR colonography versus conventional colonoscopy; *Radiology* 238: 143-9.

Hartmann, D, Bassler, B, Schilling, D, et al.; 2005; Incomplete conventional colonoscopy: magnetic resonance colonography in the evaluation of the proximal colon; *Endoscopy* 37: 816-20.

Hawighorst, H, Schoenberg, SO, Knopp, MV, et al.; 1999; Hepatic lesions: morphologic and functional characterization with multiphase breath-hold 3D gadolinium-enhanced MR angiography--initial results; *Radiology* 210: 89-96.

Herborn, CU, Yang, F, Robert, P, et al.; 2004; Dark lumen magnetic resonance colonography in a rodent polyp model: initial experience and demonstration of feasibility; *Invest Radiol* 39: 723-7.

Ho, KY, Leiner, T, de Haan, MW, et al.; 1999; Peripheral MR angiography; *Eur Radiol* 9: 1765-74.

Hunter, GJ, Hamberg, LM, Choi, N, et al.; 1998; Dynamic T1-weighted magnetic resonance imaging and positron emission tomography in patients with lung cancer: correlating vascular physiology with glucose metabolism; *Clin Cancer Res* 4: 949-55.

Ikeda, O, Nishimura, R, Miyayama, H, et al.; 2004; Evaluation of tumor angiogenesis using dynamic enhanced magnetic resonance imaging: comparison of plasma vascular endothelial growth factor, hemodynamic, and pharmacokinetic parameters; *Acta Radiol* 45: 446-52.

Jemal, A, Tiwari, RC, Murray, T, et al.; 2004; Cancer statistics, 2004; *CA Cancer J Clin* 54: 8-29.

Jensch, S, van Gelder, RE, Venema, HW, et al.; 2006; Effective radiation doses in CT colonography: results of an inventory among research institutions; *Eur Radiol* 16: 981-7.

Johns, LE, und Houlston, RS; 2001; A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk; *Am J Gastroenterol* 96: 2992-3003.

- Kaklamanis, L, Trichas, M, Amarantidis, K, et al.; 2006; VEGF expression in the colorectal adenoma-carcinoma sequence; *Oncol Res* 15: 445-51.
- Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin; Darmkrebsfrüherkennung, 2007; www.kbv.de
- Kelvin, FM, Gardiner, R, Vas, W, et al.; 1981; Colorectal carcinoma missed on double contrast barium enema study: a problem in perception; *AJR Am J Roentgenol* 137: 307-13.
- Konerding, MA, Fait, E, und Gaumann, A; 2001; 3D microvascular architecture of pre-cancerous lesions and invasive carcinomas of the colon; *Br J Cancer* 84: 1354-62.
- Kronborg, O, Fenger, C, Olsen, J, et al.; 1996; Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test; *Lancet* 348: 1467-71.
- Kuehle, C, Ajaj, W, und Goehde, SC; MR colonography without bowel cleansing: diagnostic accuracy and patient acceptance.; RSNA, 2005
- Lauenstein, T, Holtmann, G, Schoenfelder, D, et al.; 2001a; MR colonography without colonic cleansing: a new strategy to improve patient acceptance; *AJR Am J Roentgenol* 177: 823-7.
- Lauenstein, TC; 2006; MR colonography: current status; *Eur Radiol* 16: 1519-26.
- Lauenstein, TC, Goehde, SC, Ruehm, SG, et al.; 2002; MR colonography with barium-based fecal tagging: initial clinical experience; *Radiology* 223: 248-54.
- Lauenstein, TC, Herborn, CU, Vogt, FM, et al.; 2001b; Dark lumen MR-colonography: initial experience; *Rofo* 173: 785-9.
- Lauenstein, TC, Salman, K, Morreira, R, et al.; 2007; Nephrogenic systemic fibrosis: center case review; *J Magn Reson Imaging* 26: 1198-203.
- Leung, DA, McKinnon, GC, Davis, CP, et al.; 1996; Breath-hold, contrast-enhanced, three-dimensional MR angiography; *Radiology* 200: 569-71.
- Low, RN, McCue, M, Barone, R, et al.; 2003; MR staging of primary colorectal carcinoma: comparison with surgical and histopathologic findings; *Abdom Imaging* 28: 784-93.
- Luboldt, W, Bauerfeind, P, Steiner, P, et al.; 1997; Preliminary assessment of three-dimensional magnetic resonance imaging for various colonic disorders; *Lancet* 349: 1288-91.
- Luboldt, W, Bauerfeind, P, Wildermuth, S, et al.; 1999; Contrast optimization for assessment of the colonic wall and lumen in MR colonography; *J Magn Reson Imaging* 9: 745-50.
- Luboldt, W, Fletcher, JG, und Vogl, TJ; 2002a; Colonography: current status, research directions and challenges. Update 2002; *Eur Radiol* 12: 502-24.

Luboldt, W, Mann, C, Tryon, CL, et al.; 2002b; Computer-aided diagnosis in contrast-enhanced CT colonography: an approach based on contrast; *Eur Radiol* 12: 2236-41.

Luboldt, W, und Morrin, MM; 2002c; MR colonography: status and perspective; *Abdom Imaging* 27: 400-9.

Luboldt, W, Steiner, P, Bauerfeind, P, et al.; 1998; Detection of mass lesions with MR colonography: preliminary report; *Radiology* 207: 59-65.

Maeda, K, Chung, YS, Takatsuka, S, et al.; 1995; Tumor angiogenesis as a predictor of recurrence in gastric carcinoma; *J Clin Oncol* 13: 477-81.

Mandel, JS, Church, TR, Bond, JH, et al.; 2000; The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer; *N Engl J Med* 343: 1603-7.

Markus, JB, Somers, S, O'Malley, BP, et al.; 1990; Double-contrast barium enema studies: effect of multiple reading on perception error; *Radiology* 175: 155-6.

Mulhall, BP, Veerappan, GR, und Jackson, JL; 2005; Meta-analysis: computed tomographic colonography; *Ann Intern Med* 142: 635-50.

Murphy, KJ, Brunberg, JA, und Cohan, RH; 1996; Adverse reactions to gadolinium contrast media: a review of 36 cases; *AJR Am J Roentgenol* 167: 847-9.

Muto, T, Bussey, HJ, und Morson, BC; 1975; The evolution of cancer of the colon and rectum; *Cancer* 36: 2251-70.

Namasivayam, S, Martin, DR, und Saini, S; 2007; Imaging of liver metastases: MRI; *Cancer Imaging* 7: 2-9.

Narisada, H, Aoki, T, Sasaguri, T, et al.; 2006; Correlation between numeric gadolinium-enhanced dynamic MRI ratios and prognostic factors and histologic type of breast carcinoma; *AJR Am J Roentgenol* 187: 297-306.

NCI, National Cancer Institute, Bethesda, MD; SEER Cancer Statistics Review 1975-2003, 2007; http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003

Nelson, DB, McQuaid, KR, Bond, JH, et al.; 2002; Procedural success and complications of large-scale screening colonoscopy; *Gastrointest Endosc* 55: 307-14.

Nguyen, HN, Walker, S, Fritz, P, et al.; 1991; The localization of colorectal polyps and carcinomas in relation to their size and the histological findings; *Dtsch Med Wochenschr* 116: 1041-6.

Odom, SR, Duffy, SD, Barone, JE, et al.; 2005; The rate of adenocarcinoma in endoscopically removed colorectal polyps; *Am Surg* 71: 1024-6.

Papanikolaou, N, Grammatikakis, J, Maris, T, et al.; 2003; MR colonography with fecal tagging: comparison between 2D turbo FLASH and 3D FLASH sequences; *Eur Radiol* 13: 448-52.

Pickhardt, PJ; 2004a; Differential diagnosis of polypoid lesions seen at CT colonography (virtual colonoscopy); *Radiographics* 24: 1535-56; discussion 1557-9.

- Pickhardt, PJ; 2005; CT colonography (virtual colonoscopy) for primary colorectal screening: challenges facing clinical implementation; *Abdom Imaging* 30: 1-4.
- Pickhardt, PJ, Choi, JR, Hwang, I, et al.; 2003; Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults; *N Engl J Med* 349: 2191-200.
- Pickhardt, PJ, Nugent, PA, Choi, JR, et al.; 2004b; Flat colorectal lesions in asymptomatic adults: implications for screening with CT virtual colonoscopy; *AJR Am J Roentgenol* 183: 1343-7.
- Preziosi, P, Orlacchio, A, Di Giambattista, G, et al.; 2003; Enhancement patterns of prostate cancer in dynamic MRI; *Eur Radiol* 13: 925-30.
- Prince, MR, Arnoldus, C, und Frisoli, JK; 1996; Nephrotoxicity of high-dose gadolinium compared with iodinated contrast; *J Magn Reson Imaging* 6: 162-6.
- Rak, JW, St Croix, BD, und Kerbel, RS; 1995; Consequences of angiogenesis for tumor progression, metastasis and cancer therapy; *Anticancer Drugs* 6: 3-18.
- Rieber, A, Wruk, D, Potthast, S, et al.; 2000; Diagnostic imaging in Crohn's disease: comparison of magnetic resonance imaging and conventional imaging methods; *Int J Colorectal Dis* 15: 176-81.
- Rofsky, NM, Lee, VS, Laub, G, et al.; 1999; Abdominal MR imaging with a volumetric interpolated breath-hold examination; *Radiology* 212: 876-84.
- Rogalla, P, Lembcke, A, Ruckert, JC, et al.; 2005; Spasmolysis at CT colonography: butyl scopolamine versus glucagon; *Radiology* 236: 184-8.
- Saar, B, Rosch, T, und Rummeny, EJ; 2002; Colorectal cancer screening: a challenge for magnetic resonance colonography; *Top Magn Reson Imaging* 13: 427-34.
- Sano, Y, Maeda, N, Kanzaki, A, et al.; 2005; Angiogenesis in colon hyperplastic polyp; *Cancer Lett* 218: 223-8.
- Schaefer, JF, Vollmar, J, Schick, F, et al.; 2004; Solitary pulmonary nodules: dynamic contrast-enhanced MR imaging--perfusion differences in malignant and benign lesions; *Radiology* 232: 544-53.
- Schoenenberger, AW, Bauerfeind, P, Krestin, GP, et al.; 1997; Virtual colonoscopy with magnetic resonance imaging: in vitro evaluation of a new concept; *Gastroenterology* 112: 1863-70.
- Selby, JV, Friedman, GD, Quesenberry, CP, Jr., et al.; 1992; A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer; *N Engl J Med* 326: 653-7.
- Sieg, A, Hachmoeller-Eisenbach, U, und Eisenbach, T; 2001; Prospective evaluation of complications in outpatient GI endoscopy: a survey among German gastroenterologists; *Gastrointest Endosc* 53: 620-7.

Siemeister, G, Martiny-Baron, G, und Marme, D; 1998; The pivotal role of VEGF in tumor angiogenesis: molecular facts and therapeutic opportunities; *Cancer Metastasis Rev* 17: 241-8.

Siemens AG, Medical Solutions - Magnetic Resonance, Erlangen; Gerätehandbuch Magnetom Avanto, 2003; www.siemens.com/medical

So, NM, Lam, WW, Mann, D, et al.; 2003; Feasibility study of using air as a contrast medium in MR colonography; *Clin Radiol* 58: 555-9.

Steidle, G, Schafer, J, Schlemmer, HP, et al.; 2004; Two-dimensional parallel acquisition technique in 3D MR colonography; *Rofo* 176: 1100-5.

Strul, H, Kariv, R, Leshno, M, et al.; 2006; The prevalence rate and anatomic location of colorectal adenoma and cancer detected by colonoscopy in average-risk individuals aged 40-80 years; *Am J Gastroenterol* 101: 255-62.

Stryker, SJ, Wolff, BG, Culp, CE, et al.; 1987; Natural history of untreated colonic polyps; *Gastroenterology* 93: 1009-13.

Takahashi, Y, Bucana, CD, Liu, W, et al.; 1996; Platelet-derived endothelial cell growth factor in human colon cancer angiogenesis: role of infiltrating cells; *J Natl Cancer Inst* 88: 1146-51.

Takahashi, Y, Kitadai, Y, Bucana, CD, et al.; 1995; Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR, correlates with vascularity, metastasis, and proliferation of human colon cancer; *Cancer Res* 55: 3964-8.

Tehranzadeh, J, Ashikyan, O, und Dascalos, J; 2003; Magnetic resonance imaging in early detection of rheumatoid arthritis; *Semin Musculoskelet Radiol* 7: 79-94.

Tervahartiala, P, Kivisaari, L, Lamminen, A, et al.; 1997; Dynamic fast-gradient echo MR imaging of pancreatic tumours; *Eur J Radiol* 25: 74-80.

This-Evensen, E, Hoff, GS, Sauar, J, et al.; 1999; Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. Telemark Polyp Study I; *Scand J Gastroenterol* 34: 414-20.

Tran, DQ, Rosen, L, Kim, R, et al.; 2001; Actual colonoscopy: what are the risks of perforation?; *Am Surg* 67: 845-7; discussion 847-8.

Tuncbilek, N, Karakas, HM, und Altaner, S; 2004; Dynamic MRI in indirect estimation of microvessel density, histologic grade, and prognosis in colorectal adenocarcinomas; *Abdom Imaging* 29: 166-72.

Vasen, HF, Mecklin, JP, Khan, PM, et al.; 1991; The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC); *Dis Colon Rectum* 34: 424-5.

Villavicencio, RT, und Rex, DK; 2000; Colonic adenomas: prevalence and incidence rates, growth rates, and miss rates at colonoscopy; *Semin Gastrointest Dis* 11: 185-

- Vogelstein, B, Fearon, ER, Hamilton, SR, et al.; 1988; Genetic alterations during colorectal-tumor development; *N Engl J Med* 319: 525-32.
- Vora, P, und Chapman, A; 2004; Complications from radiographer-performed double contrast barium enemas; *Clin Radiol* 59: 364-8.
- Wedeen, VJ, Meuli, RA, Edelman, RR, et al.; 1985a; Projective imaging of pulsatile flow with magnetic resonance; *Science* 230: 946-8.
- Wedeen, VJ, Rosen, BR, Chesler, D, et al.; 1985b; MR velocity imaging by phase display; *J Comput Assist Tomogr* 9: 530-6.
- Weidner, N, Carroll, PR, Flax, J, et al.; 1993; Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma; *Am J Pathol* 143: 401-9.
- Weidner, N, Semple, JP, Welch, WR, et al.; 1991; Tumor angiogenesis and metastasis--correlation in invasive breast carcinoma; *N Engl J Med* 324: 1-8.
- Winawer, S, Fletcher, R, Rex, D, et al.; 2003; Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence; *Gastroenterology* 124: 544-60.
- Winawer, SJ, Flehinger, BJ, Schottenfeld, D, et al.; 1993a; Screening for colorectal cancer with fecal occult blood testing and sigmoidoscopy; *J Natl Cancer Inst* 85: 1311-8.
- Winawer, SJ, und Zauber, AG; 2002; The advanced adenoma as the primary target of screening; *Gastrointest Endosc Clin N Am* 12: 1-9, v.
- Winawer, SJ, Zauber, AG, Ho, MN, et al.; 1993b; Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup; *N Engl J Med* 329: 1977-81.
- Zhang, XM, Shi, H, Parker, L, et al.; 2003; Suspected early or mild chronic pancreatitis: enhancement patterns on gadolinium chelate dynamic MRI. Magnetic resonance imaging; *J Magn Reson Imaging* 17: 86-94.
- Zheng, S, Han, MY, Xiao, ZX, et al.; 2003; Clinical significance of vascular endothelial growth factor expression and neovascularization in colorectal carcinoma; *World J Gastroenterol* 9: 1227-30.

6 DANKSAGUNG

Die vorliegende Arbeit wurde in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Tübingen (Leitung: Prof. Dr. med. C.D. Claussen) unter der Anleitung von Herrn PD Dr. med. J. Schäfer durchgeführt.

Mein ganz besonderer Dank gilt

Herrn PD Dr. med. J. Schäfer für seine engagierte fachliche Unterstützung, seine konstruktiven Anregungen und für das Korrekturlesen.

Herrn Dr. rer. pol. R. Vonthein für die kompetente und freundliche statistische Beratung.

Herrn Prof. Dr. med. H. P. Schlemmer.

Herrn Prof. Dr. med. K.-E. Grund.

Herrn Dr. med. D. Stueker und Herrn Dr. med. T. Kratt.

Herrn Prof. Dr. med. C. D. Claussen.

Allen Patienten, die sich im Rahmen der Studie untersuchen ließen.

Meiner Familie und meinen Freunden für den emotionalen Beistand.

Oliver Hauschild für seine große Geduld und liebevolle Unterstützung.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name	Miriam Silvie Zorob
Geburtsdatum	26.07.1981
Geburtsort	Rottweil

Schulbildung

09/1987 – 06/2000	Grundschule und Gymnasium in Oberndorf a.N.
01/07/2000	Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung

04/2001 – 11/2007	Medizinstudium an der Eberhard-Karls Universität Tübingen
04/2003	Physikum
02/2006 – 01/2007	Praktisches Jahr
20.11.2007	Staatsexamen
2004-2008	Anfertigung der Dissertation in der Abteilung für diagnostische Radiologie der Universitätsklinik Tübingen unter der Anleitung von PD Dr. med. J. Schäfer mit dem Thema „Charakterisierung kolorektaler Raumforderungen mittels dynamischer, kontrastmittelunterstützter Magnetresonanzzolonographie“

Aktuell

seit 01/04/2008	Assistenzärztin der HNO-Klinik des Städtischen Klinikums Karlsruhe unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. W. Heppt
-----------------	--

