

Quantitative ex-vivo Bildgebung des Nierenzellkarzinoms im 64-Zeilen
Dual-Energy CT

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von
Daniel Greifenberg
aus
Gießen

Gießen 2011

Aus dem medizinischen Zentrum für Radiologie
Abteilung Diagnostische Radiologie
des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen
Leiter: Prof. Dr. med. G. Krombach

Gutachter:
Prof. Dr. A. C. Langheinrich
und
Prof. Dr. G. Alzen

Tag der Disputation:
29.11.2011

Erklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	5
1.1 Die Niere.....	5
1.2 Nierenperfusion und intrarenaler Gefäßaufbau	7
1.3 Das Nierenzellkarzinom.....	9
1.4 Epidemiologie und Ätiologie	10
1.5 Tumorperfusion.....	11
1.6 Klinisches Erscheinungsbild und Diagnostik.....	13
1.7 Bosniak Klassifikation	14
1.8 Staging	15
1.9 Therapie.....	17
1.10 Prognose.....	17
1.11 Ziel der Studie.....	18
2. Material und Methoden	20
2.1 Technische Grundlagen und Dual Source CT.....	20
2.2 Dual Source.....	20
2.3 Dual Energy.....	21
2.4 Datenerhebung und Studiendesign.....	22
2.5 Auswertung	24
2.6. Statistik.....	24
3. Ergebnisse	26
3.1 Perfusionsverlauf in der CT	27
3.1.1 Native Untersuchung bei 80 kV.....	28
3.1.2 Native Untersuchung bei 140 kV.....	28
3.1.3 Kontrastmittelverstärkte Untersuchung im gesunden Nierenparenchym bei 80 kV.....	28
3.1.4 Kontrastmittelverstärkte Untersuchung im gesunden Nierenparenchym bei 140 kV.....	29

3.1.5 Kontrastmittelverstärkte Untersuchung im Tumorgewebe bei 80 kV	31
3.1.6 Kontrastmittelverstärkte Untersuchung im Tumorgewebe bei 140 kV	32
3.1.7 Vergleich von Tumor und Parenchym bei 80 und 140 kV	33
3.2 Interenergetische Vergleiche	35
3.2.1 Vergleich zwischen 80 kV und 140 kV im Nierenparenchym	35
3.2.2 Vergleich zwischen 80 kV und 140 kV im Tumorgewebe	36
3.3 Korrelation von Tumorgröße und Randperfusion	37
4. Diskussion	39
5. Zusammenfassung	44
6. Abstract	45
7. Literaturverzeichnis	46
8. Danksagung	51
9. Lebenslauf	52

1. Einleitung

1.1 Die Niere

Die Niere des Menschen ist paarig angelegt, liegt beidseits der Wirbelsäule, retroperitoneal in der Fossa lumbalis und erstreckt sich ungefähr vom 12. Brustwirbel bis zum 3. Lendenwirbelkörper. Die Lage der Nieren ist atemverschieblich, so dass die Nieren bei jeder Inspiration nach caudal treten. Die Nieren sind jeweils von drei Hüllen umgeben. Diese setzen sich zusammen aus der Capsula fibrosa, der Capsula adiposa und der Fascia renalis, auch Gerota-Faszie genannt. Die Capsula fibrosa ist eine bindegewebige, dünne Organkapsel. Diese wird umgeben von der Capsula adiposa, eine Fettgewebekapsel die auch cranial der Nieren die Nebennieren im gleichen Kompartiment enthält und sich bis in den Sinus renalis erstreckt. All dies wird ventral, lateral und dorsal von der Gerota'schen Faszie umgeben, welche nach cranial und caudal jedoch offen ist. Dorsal der Nierenkapsel liegt das para- bzw. retrorenale Fettgewebe welches den Plexus lumbalis enthält.

Nach cranial besitzt die linke Niere, bzw. die Nierenkapsel, Kontakt zu Milz und großer Magenkurvatur, nach medial zum Pankreasschwanz, nach ventral zum Colon descendens und bildet einen Teil der Begrenzung der Bursa omentalis. Die rechte Niere wiederum besitzt Kontakt zu den caudalen Leberanteilen, zum Colon ascendens und zum Pars descendens duodeni (s. Abbildung 1). Im Durchschnitt sind die Nieren ca. 10 bis 12cm lang, haben eine Breite von ca. 6 bis 6,5cm und eine Dicke von ca. 3 bis 5cm. Die Masse variiert zwischen 120 und 200g.

Der funktionelle Anteil der Niere, das Nierenparenchym, unterscheidet zwei verschiedenen Anteile. Die außen liegende Nierenrinde (Cortex renalis) und das nach innen zum Hilus gerichtete Nierenmark (Medulla renalis). Die Medulla renalis ist pyramidenförmig aufgebaut, wobei die Grundseite der Pyramide nach außen zeigt und die Spitze in Richtung Hilus. Dieser Anteil, welcher in die vom Nierenbecken ausgehenden Kelche ragt, wird Papille genannt. Aus dem Nierenbecken entwickelt sich schließlich der Ureter.

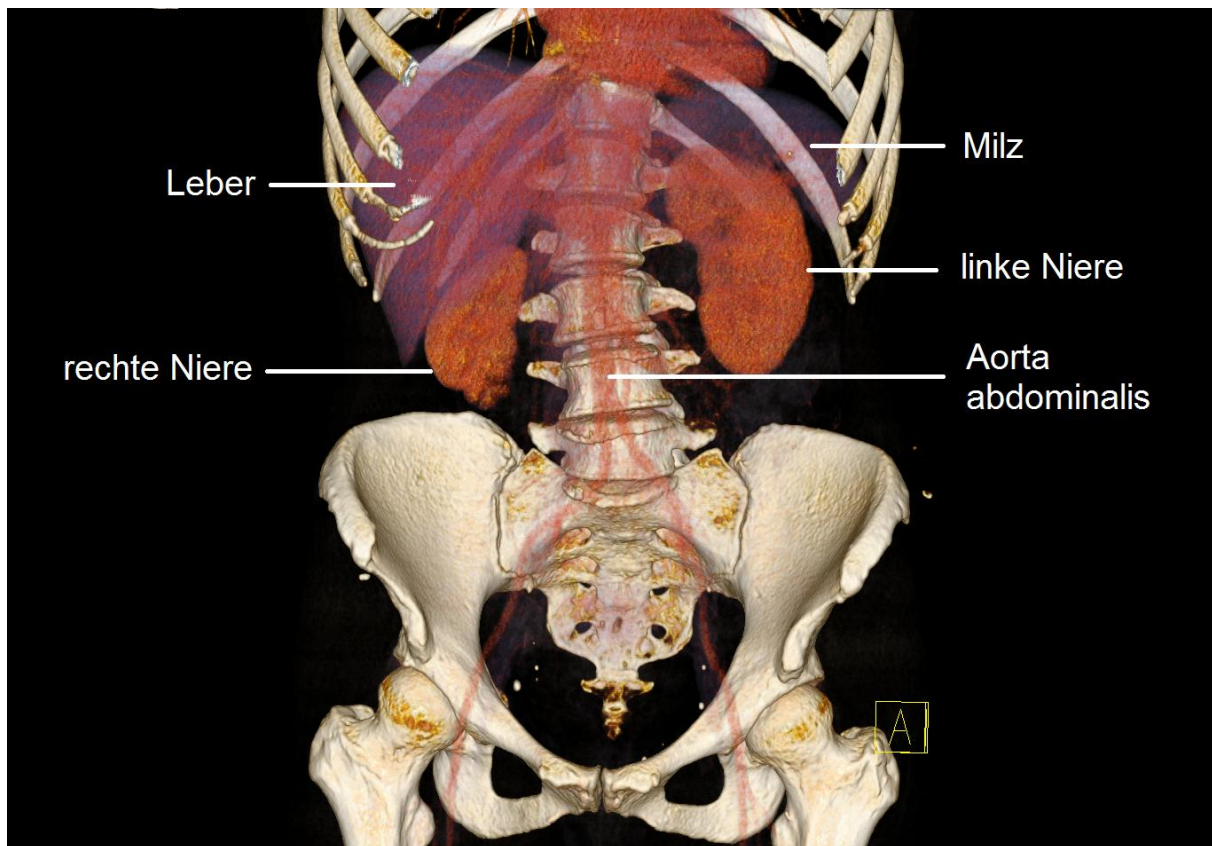


Abbildung 1: Dreidimensionale CT-Rekonstruktion des Abdomen mit Lagebezug der Nieren zu Leber, Milz, Wirbelsäule und Aorta. Pankreas und Vena cava sind nicht abgebildet (Abbildung aus der Abteilung für Radiologie der Justus Liebig Universität Giessen).

Der zweite Anteil, die Nierenrinde, befindet sich zwischen Nierenkapsel und Mark. Dadurch unterteilt sie sich in den subcapsulären und den, zwischen Markpyramiden gelegenen, säulenförmigen Anteil namens Columnae renalis (s. Abbildung 2).

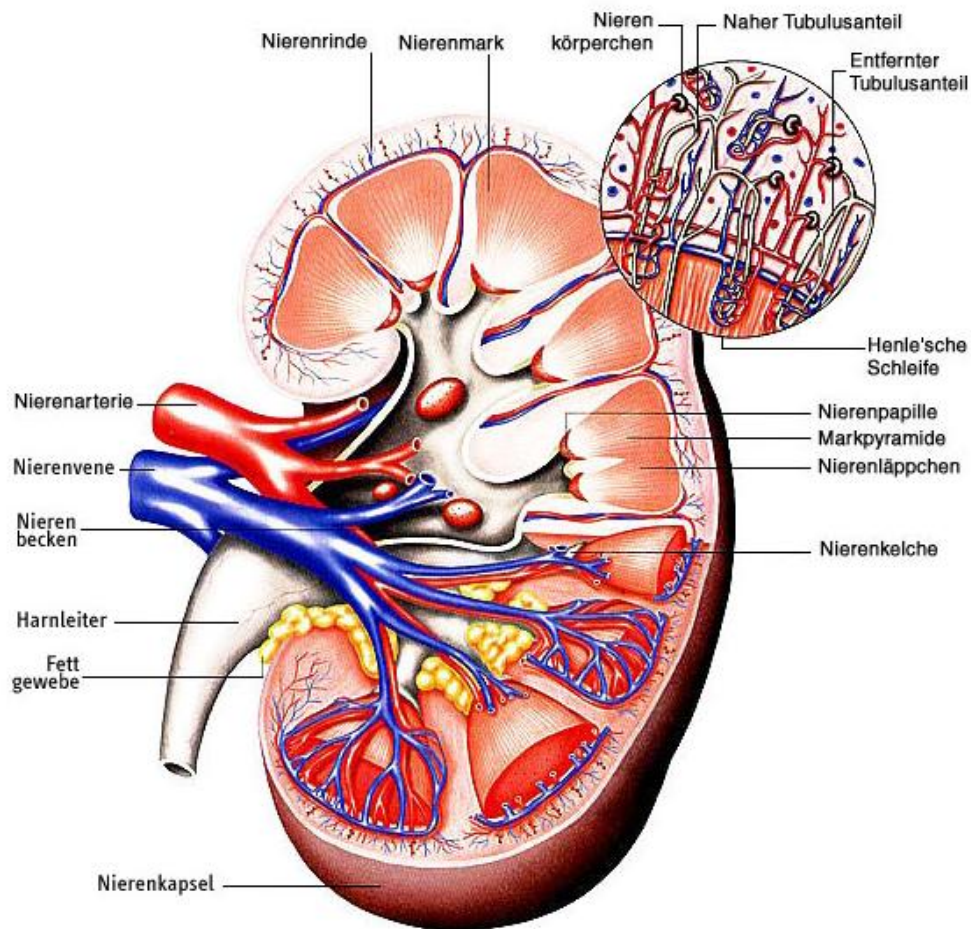


Abbildung 2: Anatomischer Aufbau der menschlichen Niere mit arterieller und venöser Gefäßversorgung und Gefäßverlauf um die Markpyramiden im Nierenhilus und Nierenparenchym
 (http://www.wissen.de/wde/generator/material/gesundheits/KOERPER/nieren_1.html)

1.2 Nierenperfusion und intrarenaler Gefäßaufbau

Die Nieren erhalten ihr Blut jeweils über die Arteria renalis, welche zwischen dem ersten und zweiten Lendenwirbelkörper aus der Aorta abdominalis entspringt. Bevor die Nierenarterie in die Niere eintritt verzweigt sie sich in den Ramus anterior, den Ramus posterior und (variabel) einen Ramus inferior. Aus diesen wiederum entstehen die Aa. Segmentales im Sinne von Endarterien, die als Aa. interlobares jeweils zwischen den Markpyramiden zur Rinde laufen. Die Aa. interlobares geben dann die Aa. arcuatae als

bogenförmige Arterien zwischen Nierenrinde und Mark ab aus welchen dann die Aa. interlobulares abgehen. Letztendlich speisen die Aa. Interlobulares die Vas afferens und efferens, die die Endstrecke der arteriellen Perfusion darstellen (s. Abbildung 3).

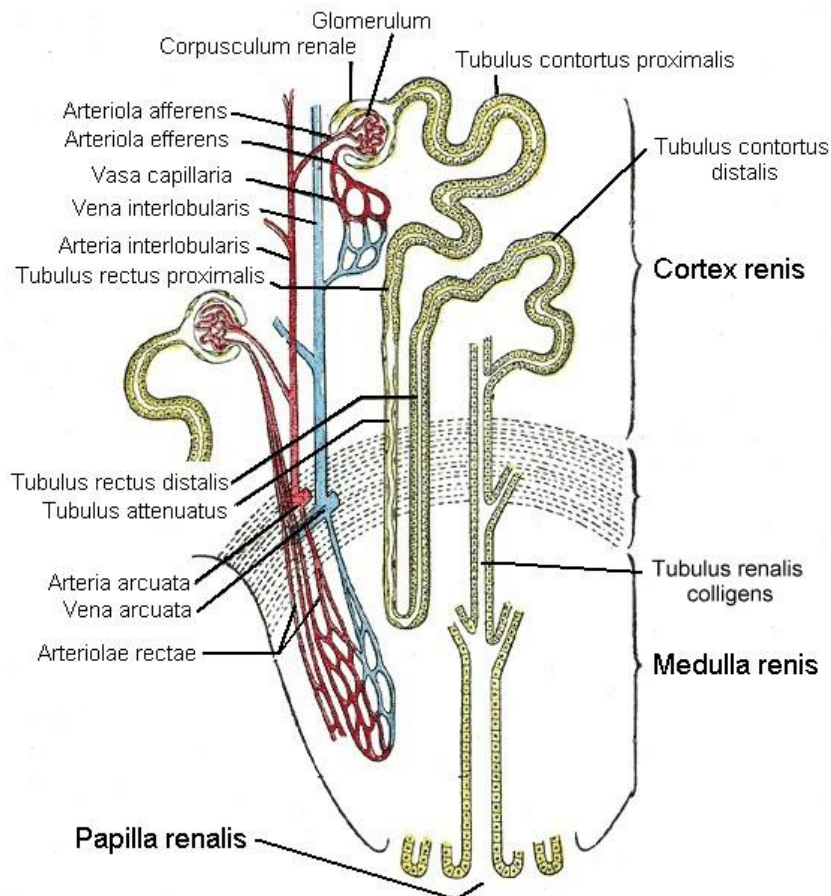


Abbildung 3: Ausschnitt aus dem Nierenparenchym im Übergang vom arteriellen zum venösen Stromgebiet mit dem Filtrationsapparat und dem proximalen Anteil der ableitenden Harnwege (von: http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/8/8a/Kidney_nephron.jpg/400px-Kidney_nephron.jpg).

Auf glomerulärer Ebene wird jeweils ein Nierenkörperchen von einer Arteriola glomerularis afferens (=Vas afferens), aus den Aa. interlobularis, gespeist. Der Abfluß erfolgt über die Arteriola glomerularis efferens. Das Vas afferens bildet ein Gefäßkonvolut um welches sich die Bowman Kapsel legt, die die Blut-Harn Schranke und die Verbindung zu den ableitenden Harnwegen darstellt. Der venöse Abstrom

entspricht dem arteriellen Zufluß, mit Ausnahme der Vas afferens und efferens die nur im arteriellen System existieren.

1.3 Das Nierenzellkarzinom

Das Nierenzellkarzinom (s. Abbildung 4) ist mit ca. 90% die häufigste maligne Erkrankung der Niere [1]. Pro Jahr ist in Deutschland mit ca. 17.000 Neuerkrankungen zu rechnen [2]. Nach dem Prostata- und dem Harnblasenkarzinom ist es das dritthäufigste Karzinom des Urogenitaltraktes beim Mann, wobei Männer ca. 1,5-mal so häufig wie Frauen erkranken [2]. In den letzten drei Jahrzehnten ist die Inzidenz des Nierenzellkarzinoms in beiden Geschlechtern deutlich gestiegen, was vor allem auf die verbesserte Bildgebung in der Diagnostik zurückgeführt wird [3]. Die altersbezogene Inzidenz steigt vom 35. Lebensjahr kontinuierlich an und erreicht zwischen der 5. und 6. Lebensdekade den Höhepunkt. (80% aller Nierenzellkarzinome werden zwischen dem 40. und 69. Lebensjahr gefunden) [4].

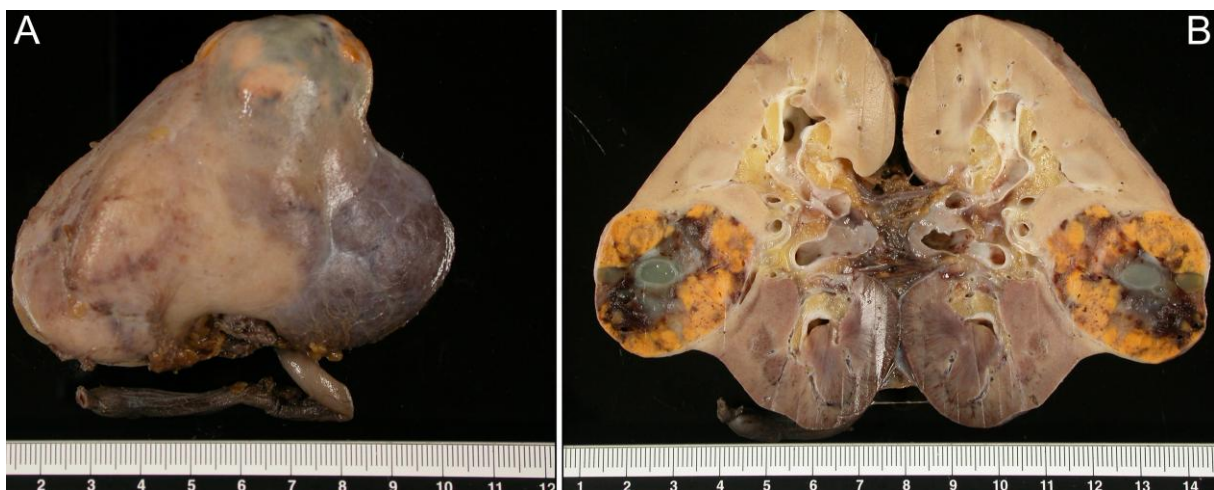


Abbildung 4: A: Nephrektomiepräparat mit am oberen Bildrand erkennbarem, das Nierenparenchym vorwölbendem Tumor; B: Aufgeschnittenes Präparat aus Bild A, rechts bzw. links ist das eröffnete Nierenzellkarzinom mit zentraler Nekrose erkennbar (Abbildung aus der Abteilung für Pathologie der Justus Liebig Universität Giessen).

Durch die moderne Bildgebung wird das Nierenzellkarzinom zumeist als Zufallsbefund diagnostiziert. Während die Prognose nach operativer Therapie des lokal begrenzten Nierenzellkarzinoms sehr gut ist, sind die 5-Jahres Überlebensraten des metastasierten Nierenzellkarzinoms deutlich schlechter. Da immer häufiger kleinere

Nierenraumforderungen bei älteren, teils multimorbiden Patienten entdeckt werden besteht umso mehr der Bedarf an einer möglichst sicheren, nicht invasiven Diagnostik.

1.4 Epidemiologie und Ätiologie

Eindeutige Ursachen für das Nierenzellkarzinom sind nicht bekannt. Diskutiert wird ein Zusammenhang mit hormonellen, chemischen, physikalischen und viralen Auslösern [5-9]. Allerdings lassen sich Risikofaktoren für das Auftreten eines Nierenzellkarzinoms identifizieren bzw. mit der steigenden Inzidenz in Verbindung bringen. Hier sind insbesondere der Genuss von Tabakwaren, welcher das Risiko des Auftretens eines Nierenzellkarzinoms um ca. 40% erhöht, als auch die Adipositas zu nennen. Im Vergleich mit Normalgewichtigen verdoppelt sich das Risiko eines Nierenzellkarzinoms bei einem BMI von $>29\text{kg/m}^2$. Laut WHO beruht ca. $\frac{1}{4}$ aller Nierenzellkarzinome auf Übergewicht. Einige Studien sprechen der Adipositas sogar eine noch größere Bedeutung zu [10-12]. Auch genetische Risikofaktoren scheinen eine Rolle zu spielen. So haben unter anderem Negri et al. [11] sowie Gago-Dominguez et al. [13] und Laber [14] gezeigt, dass Verwandte ersten Grades, eines an einem Nierenzellkarzinom erkranktem Patienten, und insbesondere Geschwister, ein höheres Risiko für ein Nierenzellkarzinom aufwiesen.

Auch erbliche Erkrankungen ohne genetische Grunderkrankung wie beispielsweise das familiäre hellzellige Nierenzellkarzinom, das erbliche papilläre Nierenzellkarzinom und das Birt-Hogg-Syndrom erhöhen das Risiko für das Auftreten eines Nierenzellkarzinoms [14]. Desweiteren können Patienten mit Von-Hippel-Lindau Syndrom (VHL), eine autosomal dominant vererbte Erkrankung im VHL-Tumorsuppressorgen, in einem Drittel der Fälle ein hellzelliges (familiäres) Nierenzellkarzinom entwickeln [15, 16]. Im Falle einer Mutation des VHL Gens führt dies zu einer Akkumulation des hypoxia inducible factors und damit zur Gewebshypoxie, was die Angiogenese über den vascular endothelial growth factor stimuliert. Eine chaotische intratumoröse Gefäßstruktur und, im Falle eines raschen Tumorwachstums, eine zentrale Nekrose (s. Abbildung 5) des Nierenzellkarzinoms sind die Folgen [17].

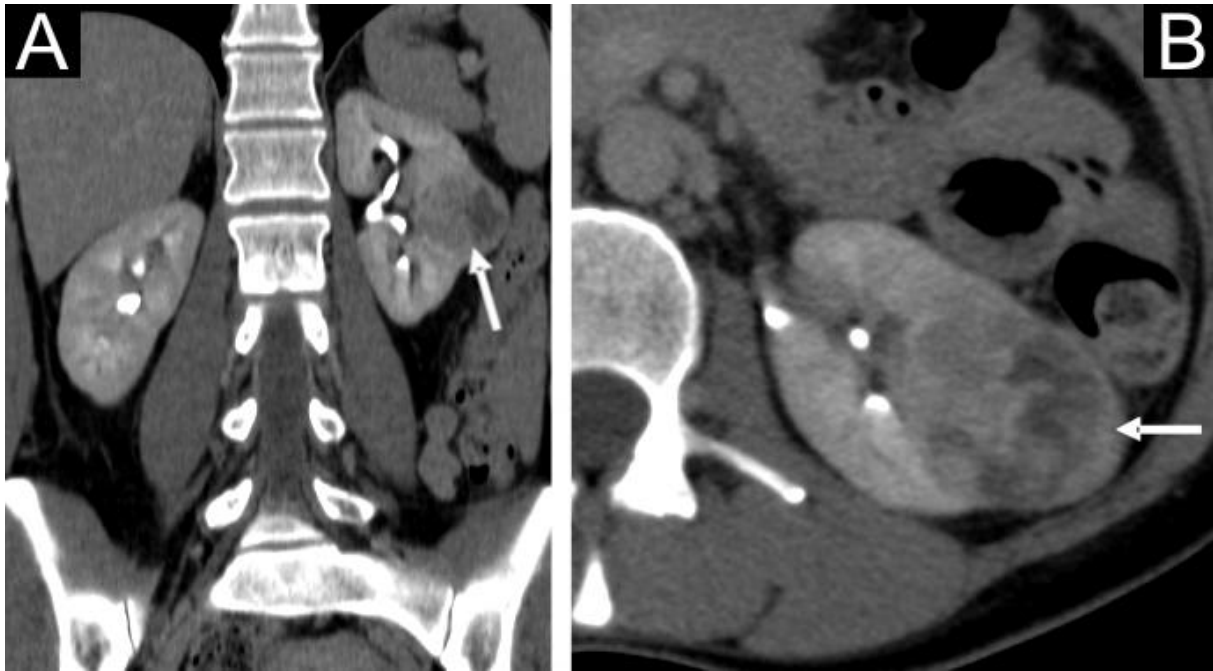


Abbildung 5: A: Coronaler CT Schnitt durch das Abdomen, der Pfeil markiert das Nierenzellkarzinom der linken Niere. Zentral im Tumor ist das dunklere bzw. weniger dichte / nekrotische Areal erkennbar; B: Axialer CT Schnitt derselben Niere mit ebenfalls erkennbarer inhomogener Tumorperfusion (Abbildung aus der Abteilung für Radiologie der Justus Liebig Universität Giessen).

1.5 Tumorperfusion

Die Vaskularisation wird definiert durch die Anzahl der Gefäße pro Volumeneinheit eines Gewebes. Für uns ist allerdings nicht die Anzahl der Gefäße sondern die durch sie hindurchfließende Blutmenge, also die Perfusion von Interesse.

Die Tumolvaskularisation unterscheidet sich von der Vaskularisation einer normalen Niere. Unter den Tumorgefäßen finden sich, im Gegensatz zum normal perfundierten Nierenparenchym, irreguläre Gefäßweiten und abnormale Aufzweigungsmuster. Auch finden sich atypische arteriovenöse Shunts. Wie unter anderem Delorme und Knopp, sowie Folkman und Passe et al. [18-21] zeigten, rekrutieren die Neoplasmen ihre primäre Perfusion aus dem venösen System der Niere. Während es zu einem Größenprogress des Tumors kommt, wachsen von der ursprünglichen Niere neue Kapillaren in das Tumorgewebe ein (s. Abbildung 6). Diese dringen von peripher in den Tumor ein, der sich somit sein eigenes Netzwerk an Blutgefäßen sichert. Durch diese immer wieder von peripher neu hinzukommende Vaskularisation kann es in der Folge

konsekutiv zu einer verminderten Durchblutung im Zentrum des Tumors kommen, was zu dem bekannten Bild des zentral nekrotischen Karzinoms führt. Nach Folkman und Passé [19-21] werden die Gefäße des Muttergewebes durch einen Tumor-Angiogenese-Faktor, welcher vom Neoplasma gebildet wird, zur Ausbildung neuer Kapillaren angeregt. Mittlerweile sind jedoch mehrere Angiogenesefaktoren bekannt und ein Schwerpunkt der Forschung in der Behandlung des RCC. Das neu ausgebildete Endothel erzeugt wiederum Angiogenesefaktoren, woraus schlussendlich das typische, inhomogene randständige bzw. peripher verstärkt ausgeprägte Perfusionsmuster entsteht.

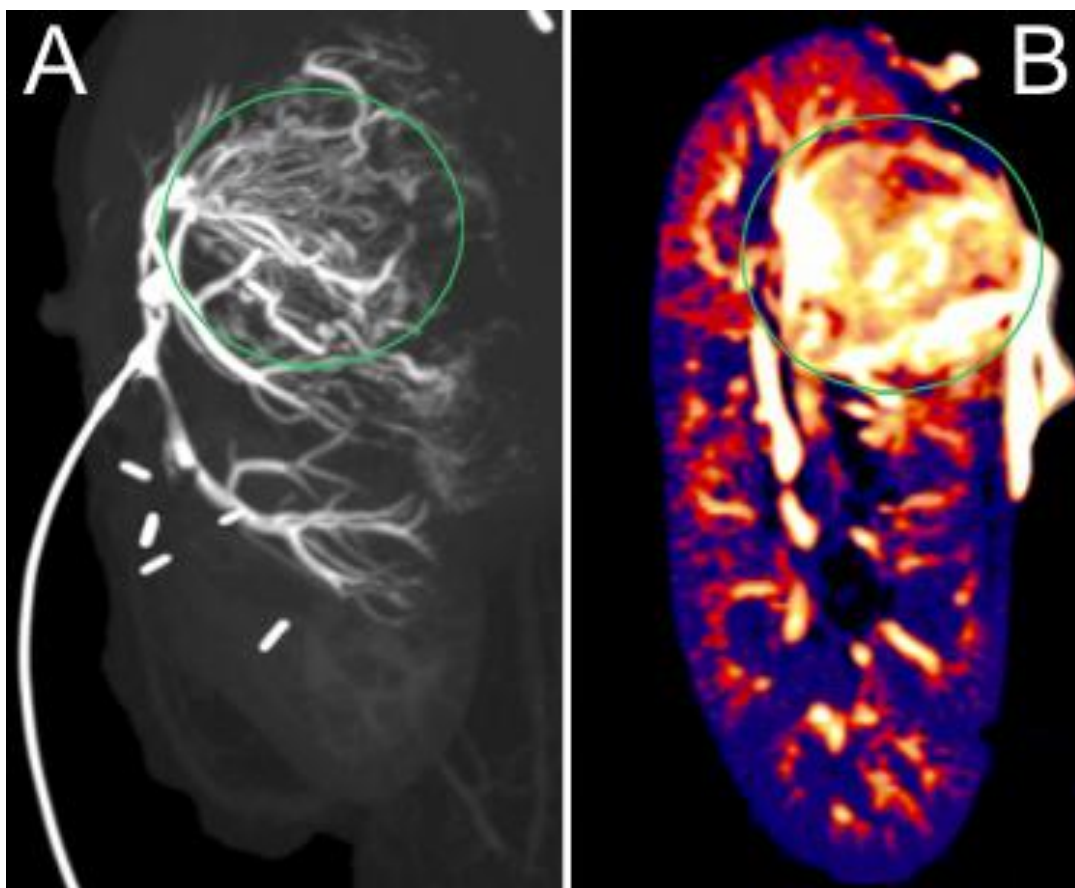


Abbildung 6: A: Maximum Intensity Projektion (MIP) eines Nierenpräparats bei einliegendem Katheter unter Kontrastmittelperfusion. Im Kreis ist das Nierenzellkarzinom mit der typischen randständigen Perfusion erkennbar; B: Einzelschichtrekonstruktion des Nierenpräparats bzw. des Karzinoms (Kreis), die Perfusion ist je nach Dichte des Kontrastmittels farbkodiert (blau → rot → weiß) (Abbildung aus der Abteilung für Radiologie der Justus Liebig Universität Giessen).

1.6 Klinisches Erscheinungsbild und Diagnostik

In den frühen Stadien ist das RCC wie viele andere Tumoren, beispielsweise das Bronchialkarzinom und das Pankreaskarzinom, asymptomatisch. Nur in 10% der Fälle kommt die Diagnose aufgrund einer Klinik (Flankenschmerz, Hämaturie oder palpabler Tumor) zustande. Ein RCC ist erst palpabel wenn seine Größe die Gerota'sche Faszie überschreitet. Im Spätstadium können sekundäre klinische Zeichen, wie beispielsweise metastasenbedingte Knochenschmerzen oder paraneoplastische Symptome, wie ein Anstieg des humanen Choriongonadotropin, eine Hyperkaliämie oder eine Erhöhung der Konzentration des Serumprolaktins oder Enteroglukagons zur Diagnose führen [22].

Durch die breite Verfügbarkeit der Sonographie werden heute ca. 70% der asymptomatischen Nierentumore diagnostiziert. Als nicht invasives Verfahren weist die Sonographie in den Händen eines erfahrenen Untersuchers eine hohe Sensitivität in der Diagnostik von Nierenraumforderungen auf. Jedoch kann die Sonographie nicht die Dignität der Raumforderung näher eingrenzen, beispielsweise ist eine Unterscheidung zwischen Onkozytom und RCC nahezu unmöglich. Auch der Einsatz der kontrastmittelverstärkten Sonographie kann keine tumorspezifische Perfusion nachweisen, so dass hier andere Optionen nötig sind [23].

Mittels der kontrastmittelverstärkten Computertomographie ist eine Nierenraumforderung in ca. 90% der Fälle diagnostizierbar. Unter Zuhilfenahme der neuen technischen Möglichkeiten wie Dual Source und Dual Energy Scanning wird die benötigte Strahlendosis progredient weniger, während die gewonnene Information ständig wächst [22, 24].

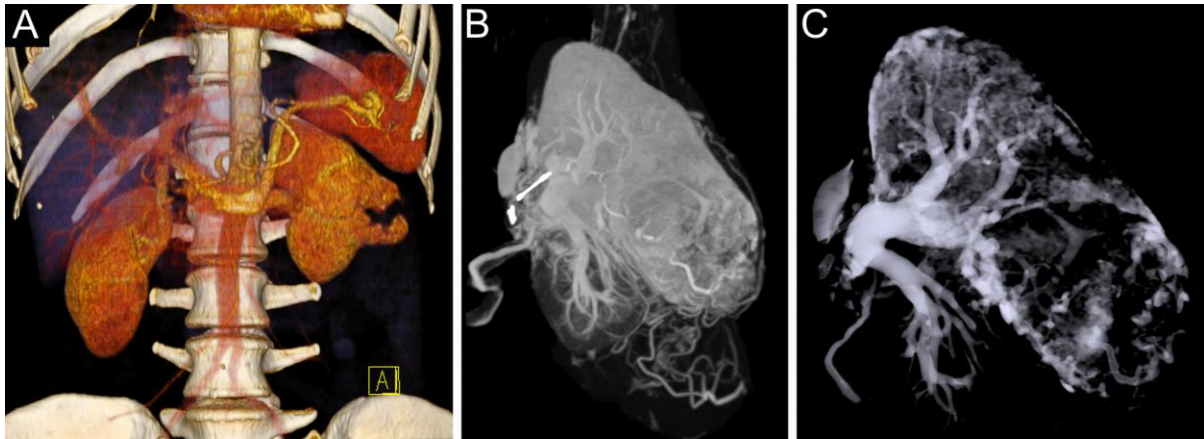


Abbildung 7: A: 3D Rekonstruktion des Oberbauchs, an der linken Niere (rechts im Bild) ist das exophytisch wachsende Nierenzellkarzinom erkennbar; B: Maximum Intensity Projektion (MIP) derselben Tumorniere in der venösen Phase mit kontrastiertem Nierenparenchym am Oberpol; C: MIP derselben Niere ebenfalls in der venösen Phase, das Parenchym ist hierbei ausgeblendet, nur die deutlich kontrastierten Venen mit irregulärer, chaotischer Konfiguration im Tumor sind dargestellt (Abbildung aus der Abteilung für Radiologie der Justus Liebig Universität Giessen).

Die Computertomographie gilt heute als Mittel der Wahl zur Tumorcharakterisierung, zum prä-operativen Staging sowie zur Nachsorge beim RCC (s. Abbildung 7). Bisher existiert aber auch hier keine Möglichkeit zwischen Adenom, Onkozytom und dem Nierenzellkarzinom bzw. seinen Subtypen sicher zu differenzieren. Zwar gibt es Hilfsmittel, wie beispielsweise die Bosniak Klassifikation [25], um zystische Nierenveränderungen näher in ihrer Dignität einschätzen zu können, eine sichere Differenzierung gelingt hier aber nicht. Die einzige Möglichkeit der definitiven Differenzierung einer Nierenraumforderung ist die operative Freilegung mit histopathologischer Diagnosesicherung oder die transkutane Punktion, jedoch wird diese kontrovers diskutiert (Risiko von Nebenwirkungen, teilweise niedrige Diagnosesicherheit bei ungenügendem Materialgewinn, Auftreten von Stichkanalmetastasen etc.) [26, 27].

1.7 Bosniak Klassifikation

Die Bosniak Klassifikation teilt zystische Nierenraumforderungen entsprechend ihrer morphologischen Erscheinung in der Bildgebung ein [25]. Je nach Aufbau der Zysten und gegebenenfalls vorliegenden Septierungen unterschiedlicher Dichte oder perfundiertem Weichteilgewebe innerhalb der Zyste, werden die Zysten in die Klassen I-

IV eingeordnet, aus welchen sich die Wahrscheinlichkeit eines malignen Geschehens ableitet und anhand derer sich das weitere Procedere ergibt.

<i>Bosniak</i>	<i>Eigenschaften</i>	<i>Malignitätsrisiko und Procedere</i>
I	Eindeutig benigne Zyste	0
II	Hohe Dichte, harmlose Septierung, wenige Verkalkungen	0-5%, Verlaufskontrolle
IIIF	Subtyp für Läsionen die weder eindeutig Typ II noch III sind	0-50%, engmaschige Verlaufskontrollen
III	nicht eindeutig benigne Zyste mit Wandverdickung, vermehrt Verkalkungen oder Septierung	50%, chirurgische Freilegung notwendig
IV	Bildgebend eindeutig maligne Zyste	75-90%, Nierenteilresektion oder Nephrektomie

Tabelle 1: Bosniak Klassifikation zur Einteilung der zystischen Nierenläsionen mit Angabe des Malignitätsrisikos und des empfohlenen Prozederes [25].

1.8 Staging

Das Staging eines Tumors ist wichtig zur Planung der angemessenen Therapie wie auch zur Prognoseeinschätzung. Das TNM (Tumor, Node and Metastasis) System stellt eine dynamische Staging Methode dar. Diese wird ständig überarbeitet und den neuesten klinischen Studien angepasst. In der aktuellen 7. Ausgabe von 2010 ergibt sich für das RCC folgende Einteilung der Tumorausdehnung.

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor 7cm oder weniger in größter Ausdehnung
1a	Tumor 4cm oder weniger in größter Ausdehnung
1b	Tumor mehr als 4cm aber weniger als 7cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 7cm in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere
2a	Tumor mehr als 7cm aber weniger als 10cm in größter Ausdehnung
2b	Tumor mehr als 10cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor breitet sich in größere Venen aus oder infiltriert direkt perirenales Gewebe, jedoch nicht die ipsilaterale Nebenniere und nicht über die Gerota-Faszie hinaus
3a	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Nierenvene oder ihre segmentalen Äste (mit muskulärer Wand) oder mit Infiltration des perirenal und /oder peripelvinen Fettgewebes, aber nicht über die Gerota-Faszie hinaus
3b	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Vena cava unterhalb des Zwerchfells
3c	Tumor mit makroskopischer Ausbreitung in die Vena cava oberhalb des Zwerchfells oder mit Infiltration der Wand der Vena cava
T4	Tumor infiltriert über die Gerota-Faszie hinaus (eingeschlossen die kontinuierliche Ausbreitung in die ipsilaterale Nebenniere)

Tabelle 2: T-Stadien, UICC, Klassifikation maligner Nierentumoren, 2010.

1.9 Therapie

Die einzige etablierte Therapie des RCC besteht in der Entfernung des Tumors. Hier ist der Goldstandard für größere Tumoren die radikale Tumornephrektomie [28]. Zusätzlich hat in den letzten Jahren die minimalinvasive Chirurgie an Bedeutung gewonnen, so dass heute auch laparoskopische Resektionen mehr und mehr durchgeführt werden. Der aktuelle Goldstandard in der Therapie kleiner Tumoren ist die subtotale Nephrektomie unter Schonung des gesunden Gewebes, entweder als offen-lumbale Operation mittels Flankenschnitt, oder per retroperitoneal laparoskopischer Resektion. Bei Tumoren mit mehr als 4cm Durchmesser oder Tumoren, die in das Nierenbeckenkelchsystem einbrechen erfolgt zumeist die radikale Nephrektomie wobei auch hier organerhaltende Tumorresektionen mehr und mehr vollzogen werden. Adjuvante Therapien versprechen beim RCC keinen Erfolg, weder beim lokal begrenzten noch beim fortgeschrittenen RCC bringen Radio- und/oder Chemotherapie einen Nutzen [29, 30].

1.10 Prognose

Das 5-Jahres-Überleben der Patienten mit einem RCC ist in den letzten Jahrzehnten deutlich angestiegen. So waren es im Jahre 1960 nur 40%, im Jahre 1990 schon 64% [31]. Bezogen auf die einzelnen T-Stadien liegt die 5-Jahres-Überlebenschance im Stadium T1a bei 98%, im Stadium T1b/T2 noch bei 90%, im Stadium 3a bei 60-65%, bei T3b/3c noch zwischen 40 und 50% und im Stadium 4 nur noch zwischen 5-15%. Der Anstieg der Mortalität zwischen T2 und T3 Tumoren ist unter anderem dadurch zu erklären, dass bei einem T3 Tumor das Risiko für eine bereits erfolgte Metastasierung ca. 50% beträgt, während das Risiko bei T2 oder niedriger nur ca. 8% beträgt. Die Metastasierung verschlechtert deutlich die Prognose. Die 5-Jahres-Überlebenschance sinkt im Falle von Metastasen auf 7-9% [32]. Insgesamt haben asymptomatische Tumoren eine bessere Prognose als symptomatische [33].

Anhand der TNM bzw. der Stadienklassifikation kann die 5-Jahres-Überlebensrate weiter aufgeschlüsselt werden. Während das lokal begrenzte Nierenzellkarzinom noch

eine hohe 5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit nahe 90% besitzt, nimmt diese bei Vorliegen von Fernmetastasen auf unter 10% ab (s. Abbildung 8).

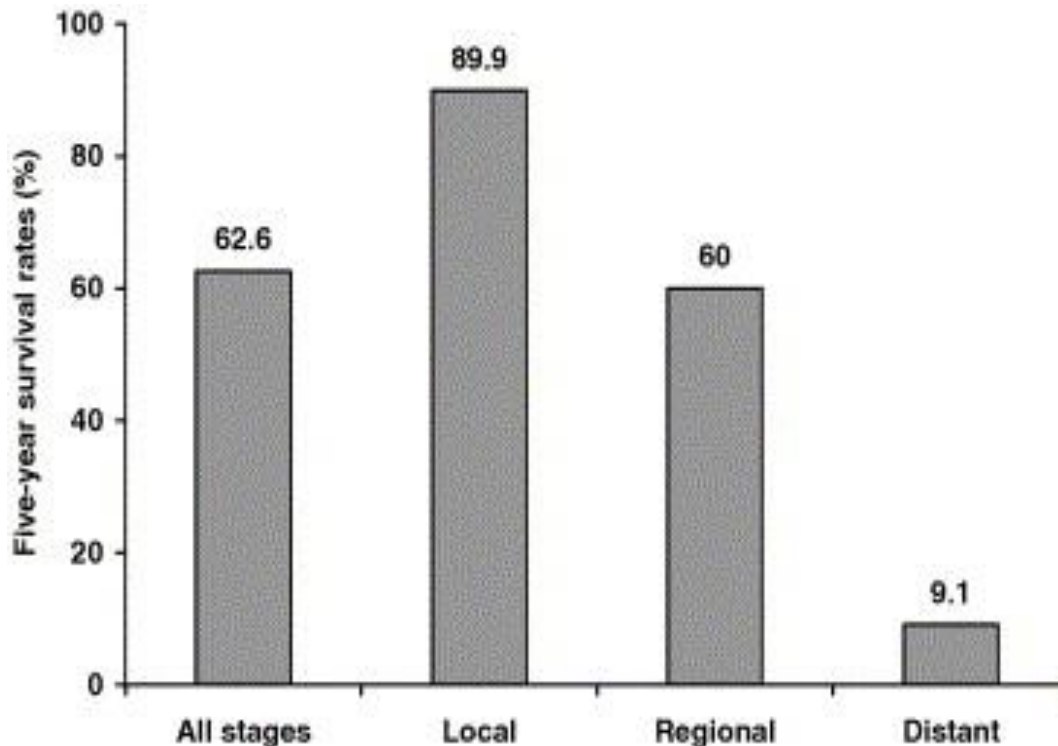


Abbildung 8: 5-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit des Tumorstadiums bei Diagnosestellung im Zeitraum zwischen 1992 und 2000 [30].

1.11 Ziel der Studie

Die Bedeutung der Bildgebung ist die Differenzierung zwischen benigner und maligner Veränderung, die Bestimmung der Tumorgöße, der Lokalisation, Ausschluss oder Bestätigung einer Umgebungsinfiltration, einer Lymphknotenmetastasierung oder einer viszeralen Metastasierung. Weiterhin müssen die venösen Abflußwege abgeklärt werden, da eine tumorassoziierte Thrombosierung der Nierenvene oder der V. cava inferior das TNM Stadium erhöht.

Das Ziel dieser Studie ist es durch den Einsatz eines 64-Zeilen Dual Source Computertomographen Kriterien für eine präoperative Einteilung zwischen maligner und benigner Nierenraumforderung zu definieren. Insbesondere die Vaskularisierung von Nierenläsionen soll durch die ex-vivo Kontrastmittelapplikation untersucht werden.

2. Material und Methoden

2.1 Technische Grundlagen und Dual Source CT

In der CT werden die Bilder aus einem hochfrequent rotierenden Röntgenröhren- und Detektorsystem erzeugt. Im Gegensatz zu den früher verwendeten Einzeiler-CT Geräten, welche nur eine einzige Schicht pro Rotation erfassen konnte, sind heute Geräte auf dem Markt vorzufinden, welche 320 Zeilen nebeneinander erfassen können. Auch konnte die Rotationsgeschwindigkeit deutlich erhöht werden und beträgt bei dem von uns genutzten Computertomographen 370ms. Unter anderen wird durch das größere Messfeld (Zeilenanzahl) und die höhere Rotationsgeschwindigkeit die Dosisausnutzung optimiert bzw. die Patientenexpositions-dosis reduziert. Zudem erhöht sich linear die Geschwindigkeit der Untersuchung mit der höheren Zeilenzahl.

2.2 Dual Source

Mit den neuen Dual Source Geräten kommt nun noch ein zweites, um 90° versetztes Röhren-/ Detektorsystem hinzu (s. Abbildung 9). Diese beiden Systeme können einzeln, gemeinsam, mit gleichen oder unterschiedlichen Spannungen betrieben werden. Jedes der beiden Detektorsysteme umfasst 40 Detektorreihen, die zwischen 24 x 0,6mm und 32x0,6mm Schichten empfangen können. Mit der Technik des fliegenden z-Fokus [34] können so pro Röhrenrotation 64x0,6mm überlappende Schichten akquiriert werden.

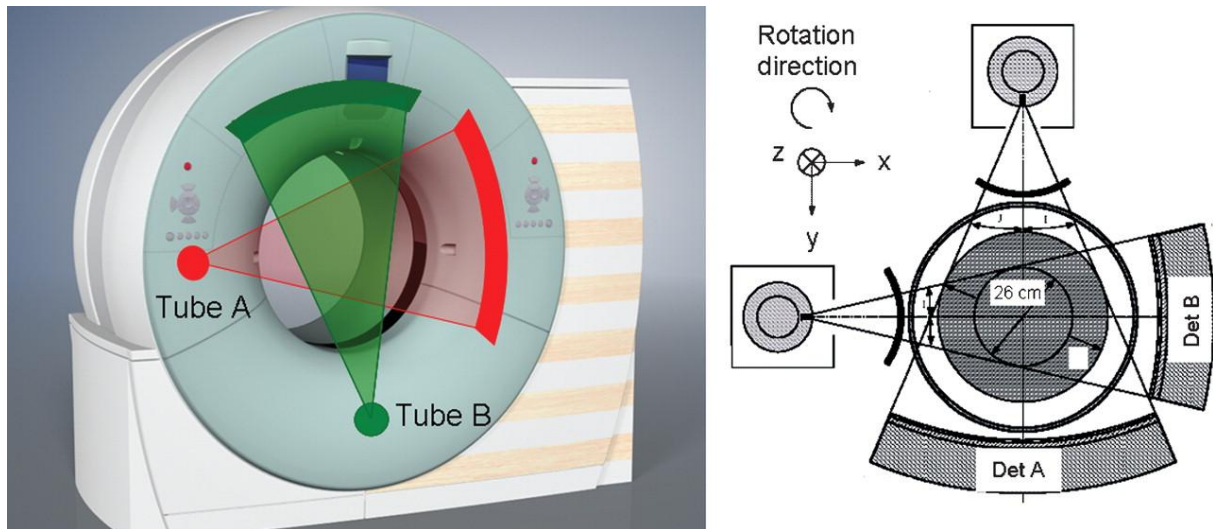


Abbildung 9: Aufbau eines Dual Source CT mit zwei um 90° versetzt arbeitenden Röhren-/Detektorsystemen

(<http://imaging.birjournals.org/content/vol18/issue2/images/large/45fig18.jpeg>)

2.3 Dual Energy

Das Prinzip der Dual Energy Technik basiert auf dem unterschiedlichen Röntgenabsorptionsspektrum verschiedener Elemente bei unterschiedlicher Energie. Je nach eingesetzter Beschleunigungsspannung wird Röntgenstrahlung unterschiedlicher Wellenlänge erzeugt. Daher ist das erzeugte Bild nicht nur abhängig von der Dichte des durchstrahlten Gewebes, sondern auch von den darin enthaltenen Elementen. Dieses Prinzip wird seit langem schon in der nativradiologischen Knochendichtebestimmung genutzt, steht in der CT Diagnostik allerdings erst mit dem Einführen der neuen, modernen Scanner zur Verfügung. Vorteile dieser Methode sind die vielfältigen Nachberechnungen, wie beispielsweise die gezielte Elimination von knöchernen Strukturen während das jodhaltige Kontrastmittel von der Bildinformation nicht eliminiert wird. Weiterhin können aus Bildern mit Kontrastmittel Sequenzen ohne KM herausgerechnet werden um dem Patienten die Notwendigkeit einer nativen Untersuchung und die damit verbundene Strahlung zu ersparen [35].

2.4 Datenerhebung und Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde durch die Ethikkommission, Giessen, genehmigt. Alle Patienten wurden über die Studie aufgeklärt und es erfolgte eine schriftliche Einverständniserklärung vor der Untersuchung. Insgesamt gingen 10 Patienten in die Studie ein. Davon waren 5 Frauen und 5 Männer. Der Altersdurchschnitt zum Untersuchungszeitpunkt lag bei ca. 60 Jahren (± 13 Jahre).

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, bei welchen in der vorangegangenen Diagnostik (Sonographie, MRT oder CT) malignomsuspekte Raumforderungen einer Niere auffielen. Zusätzlich musste die Indikation zur radikalen Tumornephrektomie gestellt worden sein. Patienten die zur subtotalen, organerhaltenden Nierenresektion anstanden, konnten nicht eingeschlossen werden, da in diesen Fällen kein geschlossener, renaler Blutkreislauf mehr vorhanden wäre.

Die radikale Tumornephrektomie erfolgte in der Abteilung Urologie, Andrologie und Kinderurologie, Leiter: Prof. Dr. W. Weidner, UKGM, Giessen. Direkt nach der Explantation wurde das Nephrektomiepräparat in der Abteilung Radiologie, Leiterin: Prof. Dr. G. Krombach, UKGM, Giessen am Dual Source CT (Siemens Somatom Definition 64) untersucht. Initial erfolgte die erneute Sondierung der intraoperativ legierten A. renalis sowie die V. renalis. Anschließend wurde die A. renalis mit einem 5,5F over-the-wire Fogarty Thru-lumenkatheter sondiert und mittels Ballon okkludiert. Da die Niere später mit ca. 300 ml Wasser – Kontrastmittelgemisch perfundiert wurde und ein Schwimmen der Niere in diesem Gemisch eine deutlich vermehrte Artefaktbildung zur Folge gehabt hätte, wurde die Niere auf einem Podest im Fokus des CT's positioniert. Das Kontrastmittel konnte sich so, nachdem es nach erfolgter Nierenperfusion wieder aus der Niere austrat, distant von der Niere ansammeln, so dass Überstrahlungs- und Aufhärtungsartefakte auf ein Minimum reduziert werden konnten.

Die Untersuchung erfolgte mit einem standardisierten CT-Protokoll. Dies besteht aus insgesamt neun Scans. All diese Scans wurden in Dual Energy Technik (Röhrenspannung von Röhre A 140 kV, Röhre B 80 kV) durchgeführt. Zuerst erfolgte die native Untersuchung zur Ermittlung der Dichtereferenzwerte ohne Kontrastmittel. Im Anschluss wurde die Kontrastmittelapplikation mittels Druckpumpe gestartet. Über die

ersten 30 Sekunden perfundierten wir das Präparat mit 30%iger KM/NaCl (120ml) Lösung, danach mit 120ml Kochsalzlösung mit einer Geschwindigkeit von 4ml/s. Dies entspricht nahezu, den in unserem Haus üblichen 33 Sekunden Kontrastmittelinjektionszeit vor Applikation der Kochsalzlösung in der Routine CT Diagnostik. Die Geschwindigkeit der KM Gabe ist insofern limitiert, als dass der untersuchte Zeitraum sich über 60 Sekunden erstrecken soll. Zwar ist die Flußgeschwindigkeit nicht limitiert, bei einer maximalen Spritzenfüllung von 200ml ist eine höhere Geschwindigkeit über 60 Sekunden jedoch nicht machbar. Dies entspricht zwar nicht dem physiologischen Blutfluß von ca. 650ml/min/Niere bzw. knapp 11ml/s, reichte aber aus, um eine homogene Nierenparenchymkontrastierung in allen, von der sondierten Nierenarterie versorgten, Segmenten zu erreichen. Die 8 folgenden Kontrastmitteluntersuchungen von je ca. 3 Sekunden Dauer starteten, nachdem das Kontrastmittel bereits 4 Sekunden lief, jeweils mit einer Pause von 4 Sekunden zwischen den Scans.

Auf diese Weise wurden zu jeder der 10 untersuchten Nieren insgesamt neun (eine native und acht mit Kontrastmittel) Scans mit jeweils 140 kV und mit 80 kV erzeugt. Die Niere wurde im Anschluss in Formalin fixiert und unverzüglich zur weiteren histopathologischen Aufarbeitung in die hiesige Pathologie gebracht.

Während bisherige Studien das Verhalten von Nierentumoren in vivo, das heißt die Kontrastmittelgabe erfolgte peripher venös, untersucht haben, sondieren und perfundieren wir die Nieren in unserer Untersuchung direkt arteriell. Das impliziert aber auch, dass die normalerweise genutzten Zeiten für die sogenannte arterielle, corticomedulläre, parenchymale und Spät-phase hier nicht verwendet werden können. Vielmehr erreicht erfahrungsgemäß bei Bolus-getriggerten Untersuchungen des Abdomens das Kontrastmittel die Aorta abdominalis nach ca. 20 Sekunden. Dies entspricht beim Nierengesunden, d.h. falls keine Nierenarterienstenose oder ähnliches vorliegt, der arteriellen Phase. Anschliessend folgt die corticomedulläre Phase, die bei in vivo Untersuchungen den Zeitraum zwischen 40 und 70 Sekunden nach Kontrastmittelgabe einnimmt [36, 37]. Mit unserer direkten Perfusion beginnen wir die Computertomographie also zu dem Zeitpunkt an dem, bei einer in vivo Untersuchung das Kontrastmittel die Niere (nach 20 Sekunden) erreichen würde. Somit ist die

Parenchymphase (normalerweise nach 80 Sekunden), bei uns also am Ende der Untersuchung, nach 60 Sekunden, erreicht.

Durch die Vorteile des 64 Zeilen CT's bzw. die schnelle Bildakquisition gelingt es uns, wie oben beschrieben, über einen Zeitraum von 60 Sekunden 8 Scans durchzuführen, die den kompletten Zeitraum von der arteriellen, über die corticomedulläre bis zur venösen Phase abdecken.

2.5 Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mithilfe der Siemens Leonardo Syngo Workstation. Anhand der axialen Schnittbilder wurde ein Bereich des Nierentumors ausgewählt, der sich über mindestens 20 Schichten (1,2cm) in einem Bildabschnitt befindet. In dem Tumorareal wurden 5 „Regions of Interest“ (ROI) definiert, die in ihrer Gesamtheit das Tumorareal abdeckten. Die Auswertung geschah über jede zweite Schicht, um Partialvolumeneffekte zu minimieren und einen validen, reproduzierbaren durchschnittlichen Tumordichtewert zu erhalten. Auf diese Weise erhielten wir 10 (Schichten) x 5 (ROI pro Schicht) Messwerte pro Phase. Dies erfolgte über jede der 9 Nativ-/ Kontrastmittelphasen und im Anschluss in gleicher Weise für das Nierenparenchym, wobei hier nur 3 ROIs pro Schicht definiert wurden, da das Nierenparenchym gleichmäßiger als das Tumorgewebe perfundiert war.

Dieses Verfahren wurde jeweils für die mit 140 kV als auch für die mit 80 kV erzeugten Bilder durchgeführt. Anschließend ermittelten wir noch das Tumolvolumen und setzten es in Relation mit der Perfusion im Randbereich des Tumors.

2.6. Statistik

Die statistische Auswertung der durch Grauwertmessungen ermittelten Daten wird mit dem Analyseprogramm JMP 6.0 (SAS, CA, USA) durchgeführt. Alle Ergebnisse sind als Mittelwert \pm Standardabweichung (MW \pm SEM) angegeben.

Zur Ermittlung der statistischen Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen (80 und 140 KV) wird der einfaktorielle Varianzanalysetest (One-way ANOVA) eingesetzt. Bei dem Vergleich kommt zusätzlich der Tukey-Kramer Gegentest mit Fehlerkorrektur zur Anwendung. Die Berechnung des Signifikanzniveaus der einzelnen Gruppen wird mit

Hilfe des unpaaren Student t-Tests durchgeführt. Die statistische Wahrscheinlichkeit mit $p < 0,05$ wird in allen Berechnungen als signifikant gewertet.

3. Ergebnisse

Von den 10 untersuchten Nierentumoren handelte es sich bei allen um ein klarzelliges Nierenzellkarzinom (TNM 2010 Stadien pT1a, n=3; pT1b, n=4; pT3a, n= 1; pT3b, n = 1, pT3c, n=1). In einem Fall konnte zusätzlich ein metanephrisches Adenom von 1cm Durchmesser festgestellt werden. Die Tumorgröße lag im Schnitt bei 5,7 cm (\pm 2,6cm).

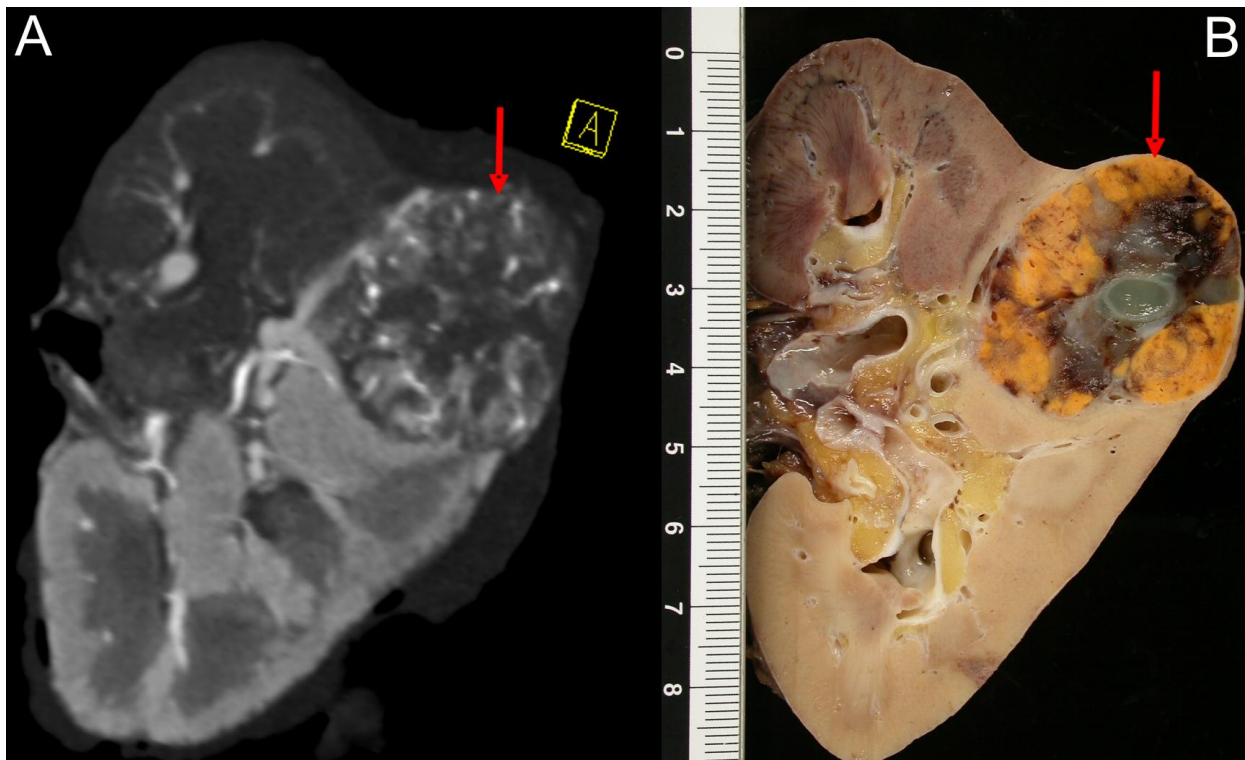


Abbildung 10: A: Coronaler CT Schnitt, im rechten / lateralen Anteil (Pfeil) ist das Nierenzellkarzinom erkennbar. Die Niere ist nur in den basalen Anteilen perfundiert, die apikalen Anteile erhalten nur über den venösen Rückstrom das Kontrastmittel; B: Makroskopischer Schnitt derselben Niere mit dem o.g. Karzinom und zentral erkennbarer Nekrose (Abbildung aus der Abteilung für diagnostische Radiologie sowie Pathologie der Justus-Liebig Universität Giessen).

3.1 Perfusionsverlauf in der CT

Die folgenden Bildbeispiele zeigen anhand eines Präparats die unterschiedlichen Perfusionsmuster, von der nativen Untersuchung bis zum Zeitpunkt nach 60 Sekunden.

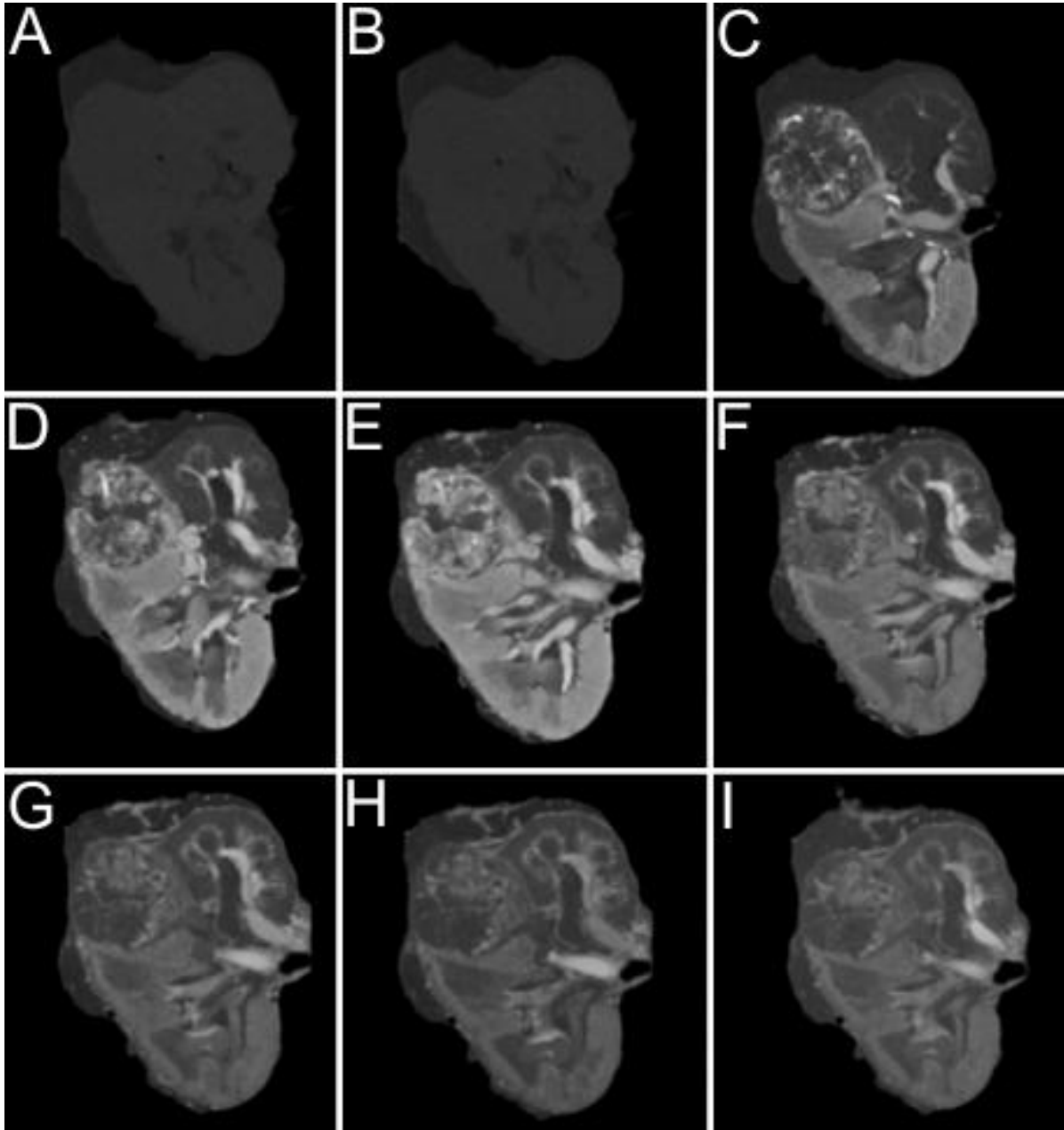


Abbildung 11: Exemplarische Darstellung des zeitlichen Verlaufs während der Untersuchung des nativen Scans (A) über die einzelnen Kontrastmittelphasen (B-I; 4s - 12s - 20s - ...- 60s)). Signifikante, bildmorphologische Veränderungen sind im Kontrastmittelverhalten zwischen Tumor und gesundem Nierenparenchym erkennbar. Der Tumor zeigt in den früharteriellen Phasen eine starke Randperfusion während die zentralen Tumoranteile hypodens zur Darstellung kommen.

Während in der nativen Phase (A) noch kein Kontrastmittel die Niere erreicht, hat auch nach 4 Sekunden (B) das Kontrastmittel noch nicht die ausgewählte Schicht perfundiert. Der weitere Verlauf (C-I) zeigt das Perfusionsdefizit des oberen Nierenpols bei selektiver Sondierung einer unteren Nierenarterie. Der Tumor lässt sich gut durch die rasche Kontrastmittelaufnahme in der Peripherie bei nekrotischem bzw. nahezu avaskulärem Zentrum abgrenzen (s. Abbildung 11).

3.1.1 Native Untersuchung bei 80 kV

In der nativen Untersuchung bei 80 kV lässt sich kein Unterschied bezüglich der Dichte zwischen Karzinom $26,65 \pm 4,066$ HU und regulärem Nierenparenchym $30,84 \pm 4,763$ HU nachweisen. Analog hierzu kann man in Abbildung 2 die Raumforderung der lateralen Nierenzirkumferenz zwar anhand der gestörten Anatomie, nicht aber anhand eines Unterschieds der Dichte (d.h. des Grauwerts), erkennen.

3.1.2 Native Untersuchung bei 140 kV

Auch in der nativen Untersuchung bei 140 kV zeigen sich noch keine signifikanten Unterschiede zwischen Nierenparenchym und Tumorgewebe. Bedingt durch die Tatsache, dass einzelne Tumoren zystische Anteile enthielten; sind die Messwerte der Tumorgruppen (s. Tabelle 3) tendenziell geringer als die des Parenchyms.

3.1.3 Kontrastmittelverstärkte Untersuchung im gesunden Nierenparenchym bei 80 kV

Nach 12 Sekunden hat das Kontrastmittel die arterielle Strombahn der Niere bereits perfundiert. Während der corticomedullären Differenzierung zeigt die Dichte im Parenchym einen, im Vergleich mit dem Tumorgewebe, signifikanten Anstieg um den Faktor 30. Die Dichte des Parenchyms nimmt über Phase 4 (nach 20 Sekunden) bis in Phase 5 (nach 28 Sekunden) weiter zu, jedoch ist der relative Anstieg nun deutlich geringer. Im Mittel erreicht das Nierenparenchym am Maximalpunkt eine Dichte von ca. 1867 HU.

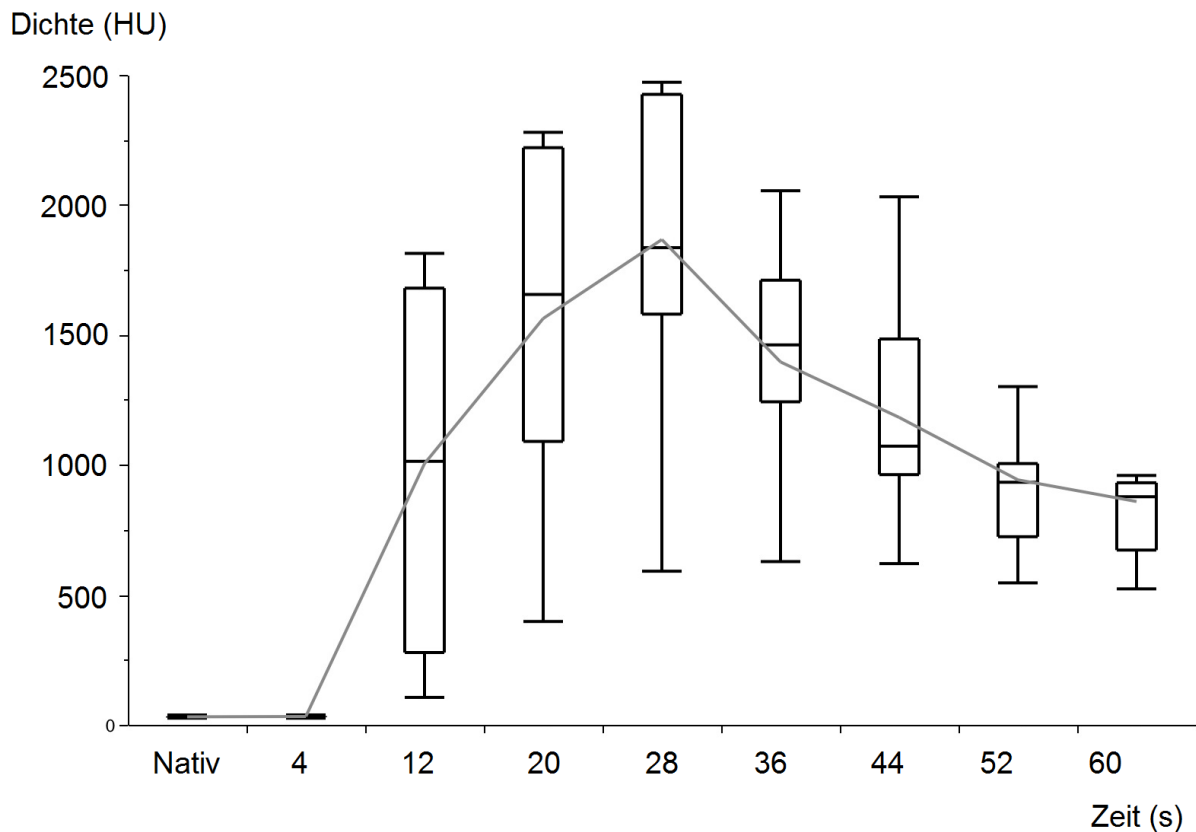


Abbildung 12: Verlauf der Dichte (HU) über den Zeitverlauf von 60 Sekunden im Nierenparenchym bei 80 kV Röhrenspannung.

Zwischen Phase 5 und 6 endet die Kontrastmittelgabe und die Niere wird, wie oben beschrieben, mit Kochsalzlösung perfundiert. Durch das Auswaschen des Kontrastmittels kommt es zu einem raschen Abfall der Dichte des Nierenparenchyms. Die Dichteabnahme ist zunächst, zur Phase 6 relativ deutlich mit einem Abfall von ca. 470HU. Die weiteren Scans weisen geringere Abnahmen von ca. 213 HU zwischen Phase 6 und 7 und 240HU bzw. 83HU zwischen Phase 7 und 8 bzw. 8 und 9.

3.1.4 Kontrastmittelverstärkte Untersuchung im gesunden Nierenparenchym bei 140 kV

Analog zu der Untersuchung bei 80 kV zeigt sich auch bei 140 kV ein relativer, maximaler Anstieg, hier jedoch nur um ca. den Faktor 17 zwischen nativer Dichte und der Dichte in Phase 2. Dies erklärt sich dadurch, dass Photonen mit niedriger Energie

eine höhere Gewebeabsorption haben. Über die Zeitpunkte 4 und 5 steigt auch hier die Dichte im Nierenparenchym weiter an bis sie in Phase 5 ihr Maximum erreicht hat.

Entsprechend der Untersuchung bei 80 kV fällt auch hier, unter der Perfusion mit Kochsalzlösung die Dichte primär relativ stark, während sie zwischen Phase 8 und 9 nur noch einen geringen Abfall zeigt.

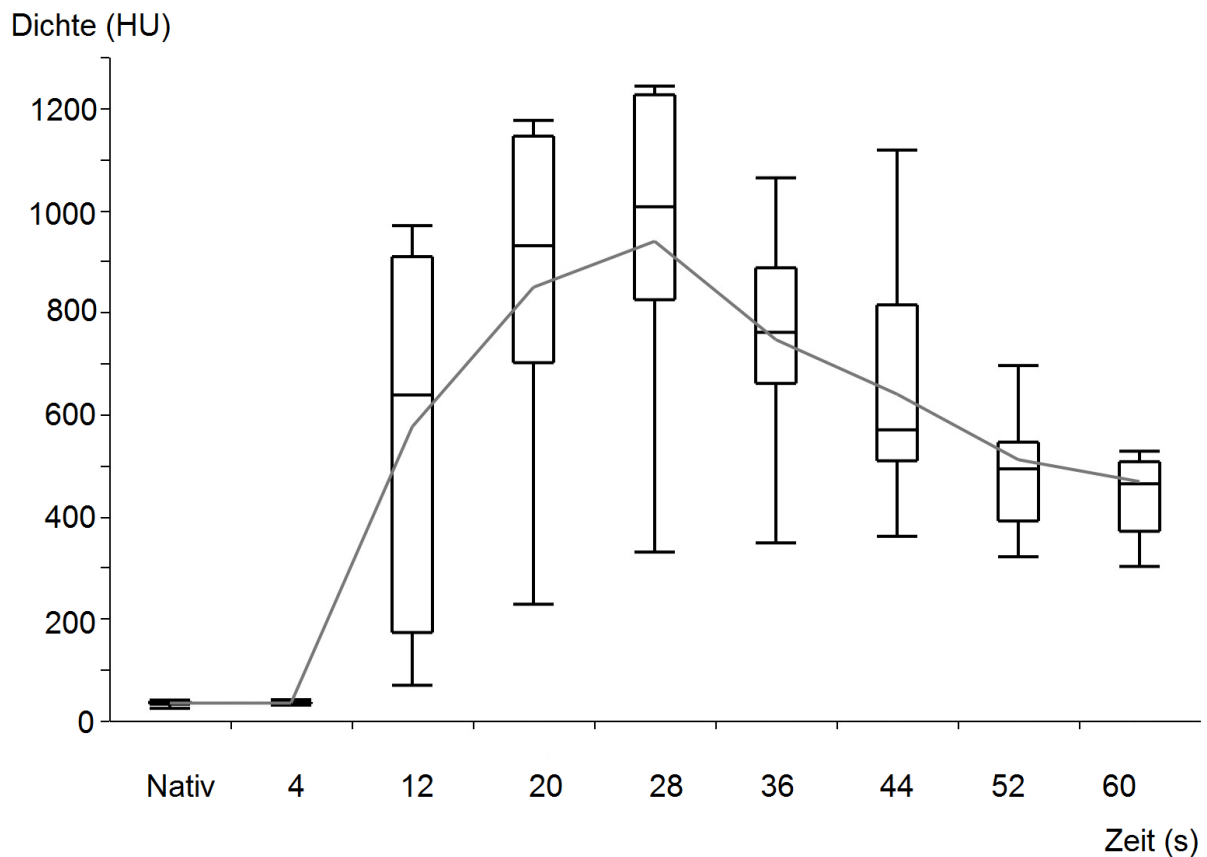


Abbildung 13: Verlauf der Dichte (in HU) über den Zeitverlauf von 60 Sekunden im Nierenparenchym bei 140 kV Röhrenspannung.

3.1.5 Kontrastmittelverstärkte Untersuchung im Tumorgewebe bei 80 kV

Auch im Tumorgewebe kommt es ab Phase 3 zu einem raschen Anstieg der Dichte. Das Maximum wird in Phase 5 mit ca. 419 HU erreicht. Der Verlauf zwischen Phase 5 und 7 ist, wie Abbildung 13 zu entnehmen ist, nahezu linear, gefolgt von einem weiteren linearen Verlauf ab Phase 7 welcher jedoch einen geringeren Abfall zeigt.

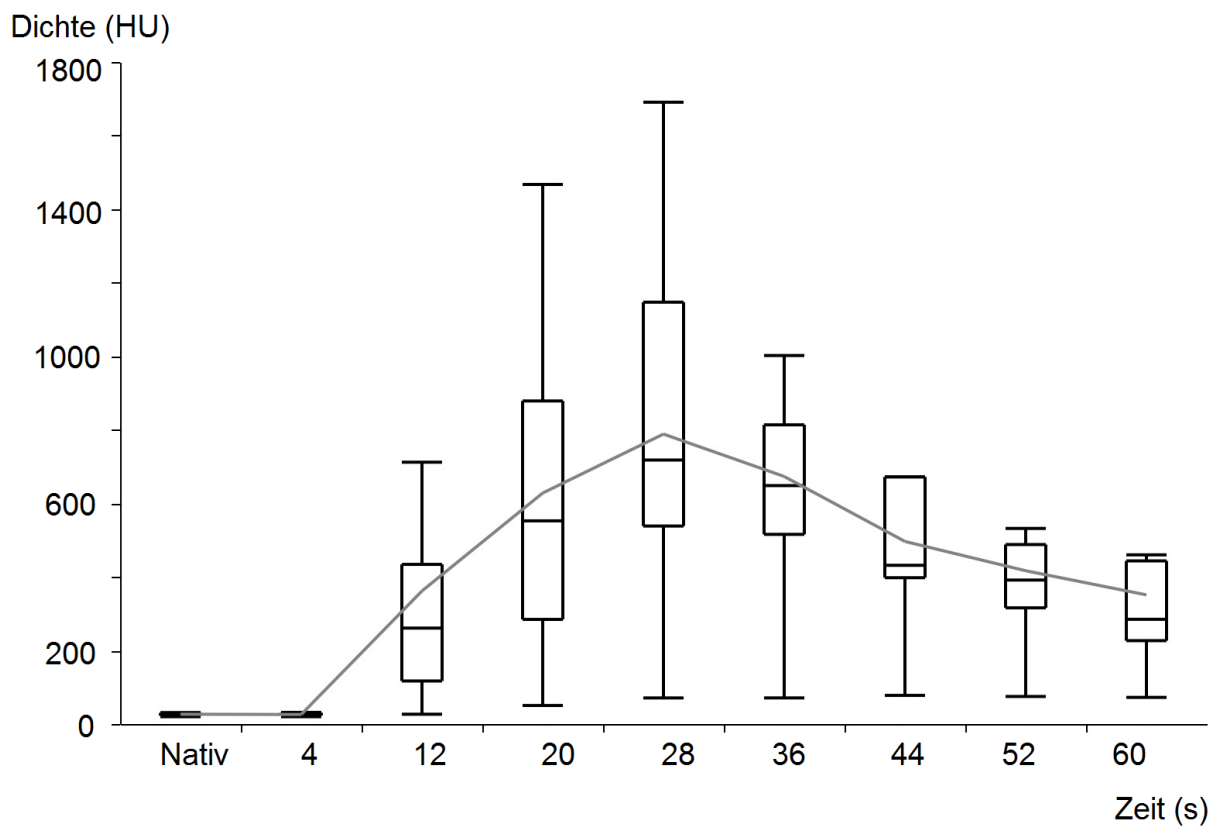


Abbildung 14: Verlauf der Dichte (in HU) über den Zeitverlauf von 60 Sekunden im Tumorgewebe bei 80 kV Röhrensprungung.

3.1.6 Kontrastmittelverstärkte Untersuchung im Tumorgewebe bei 140 kV

In der Untersuchung bei 140 kV weist das Tumorgewebe erneut einen Anstieg in Phase 2 bis Phase 5 auf. Einzig das Abfallen der Dichte nach Phase 5 ist hier leicht unterschiedlich. Zeigt sich bei 80 kV ein zweigeteilter, linearer Verlauf mit Knickbildung bei Phase 7, ist bei 140 kV der Verlauf linear bis Phase 8 und zeigt erst dann ein rückläufiges Gefälle an.

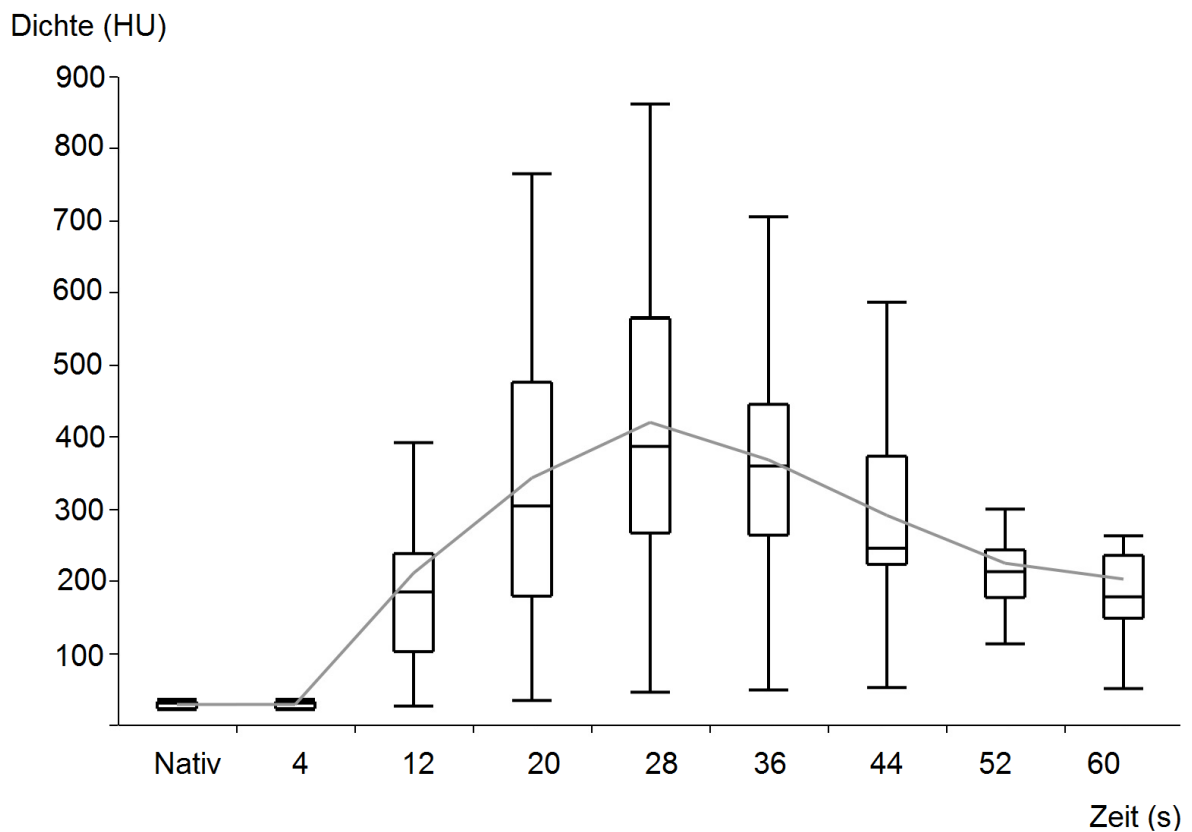


Abbildung 15: Verlauf der Dichte (in HU) über den Zeitverlauf von 60 Sekunden im Tumorgewebe bei 140 kV Röhrenspannung.

3.1.7 Vergleich von Tumor und Parenchym bei 80 und 140 kV

Hier zeigt sich, dass zwar die Relation der einzelnen Messwerte zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten sich ähnelt, das Nierenparenchym jedoch deutlich mehr Kontrastmittel aufnimmt bzw. abgibt als das Tumorgewebe.

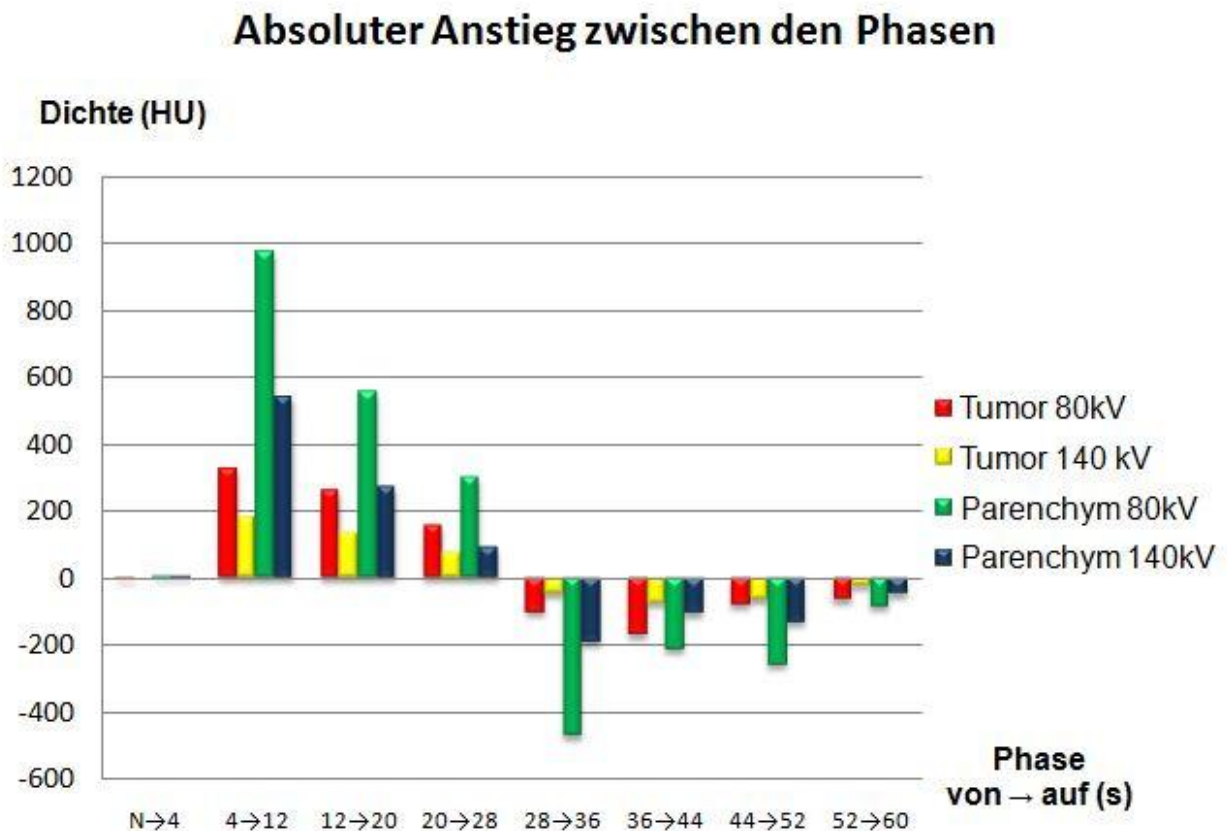


Abbildung 16: Aufgetragen sind die absoluten Dichteunterschiede als Differenz zwischen den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten (Dichte nach 4 Sekunden – Dichte in der nativen Untersuchung etc.)

Auf der folgenden Seite ist die tabellarische Darstellung der Einzelwerte der Grauwertverteilung bei 80 und 140 kV aufgeführt.

		Nativ	4s	12s	20s	28s	36s	44s	52s	60s
80 kV	Parenchym	30	32	1004*	1563*	1866*	1395*	1182*	942*	859*
		±4	±4	±710	±701	±587	±453	±452	±289	±227
	Tumor	26	25	361*	628*	788*	673*	496*	416*	351*
		±4	±4	±337	±426	±474	±355	±273	±229	±212
140 kV	Parenchym	34	34	575*	848*	938*	746*	639*	510*	468*
		±5	±4	±367	±351	±338	±233	±243	±151	±119
	Tumor	27	28	210*	342*	419*	367*	290*	223*	201*
		±5	±4	±171	±214	±232	±179	±143	±124	±110

Tabelle 3: Übersicht über die Ergebnisse der Dichtemessungen bei 80 kV und 140 kV jeweils im Nierenparenchym und im Tumorgewebe (alle Angaben in Hounsfield Units). Zu erkennen ist der Dichteanstieg über die ersten 30 Sekunden bzw. den Zeitraum der KM Applikation sowie die erhöhten Dichtewerte der Untersuchung bei 80 kV im Vergleich mit der Untersuchung bei 140 kV; * $p < 0,001$.

3.2 Interenergetische Vergleiche

3.2.1 Vergleich zwischen 80 kV und 140 kV im Nierenparenchym

Wie in Abbildung 17 graphisch dargestellt, weist der direkte Vergleich der Messwerte zwischen der 80 kV und der 140 kV Untersuchung im Nierenparenchym nur marginale Unterschiede auf. Mit einem Regressionskoeffizienten von ca. 0.986 besteht also ein direkter Zusammenhang zwischen den Ergebnissen beider Untersuchungen. Dies lässt sich durch die Tatsache erklären, dass die native Untersuchung beider Nieren nahezu identische Werte aufweist. Das Nierenparenchym selbst besitzt also in beiden Energien nahezu die gleiche Absorption. Als Variable kommt also nur der unterschiedliche Absorptionskoeffizient des Jods im Kontrastmittel zum Tragen.

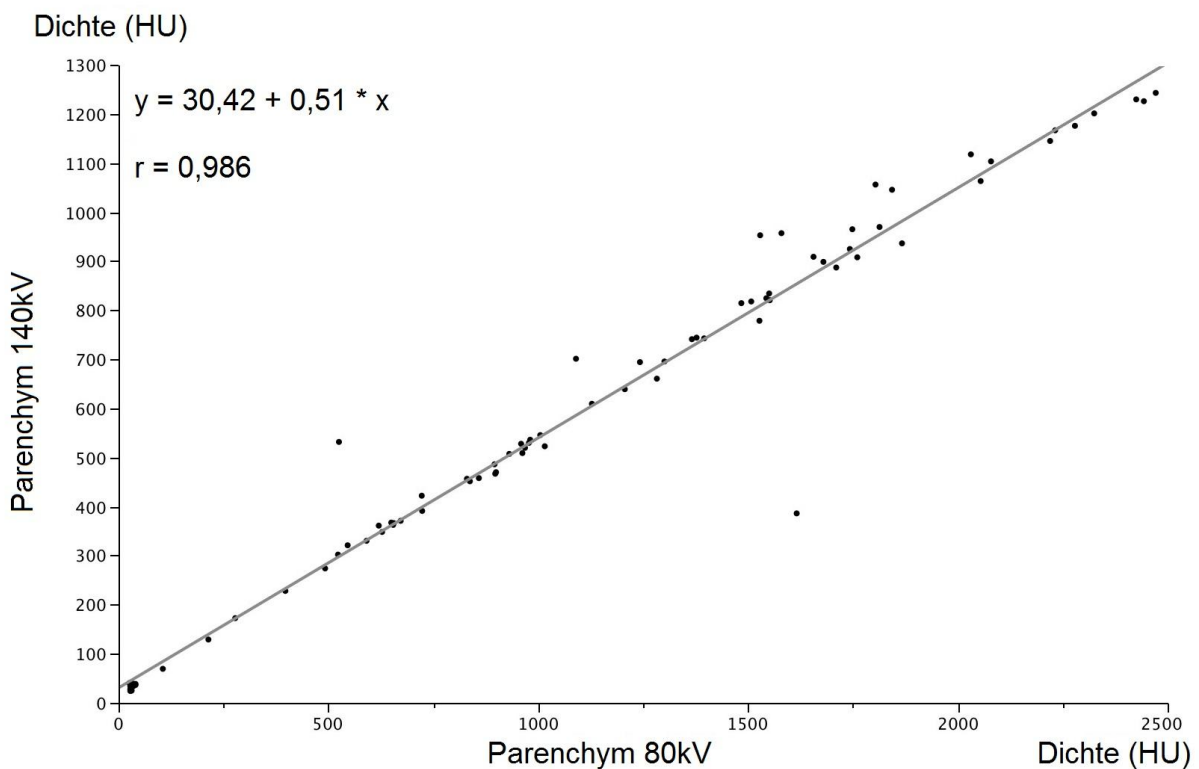


Abbildung 17: Bivariate Anpassung zwischen den Ergebnissen der 140 kV und 80 kV Untersuchung im Nierenparenchym.

Die Interpretation der linearen Regressionsfunktion von $y = 30,42 + 0,51x$ führt uns wieder zu unseren Ausgangswerten der Untersuchung bei 140 kV, die also im Schnitt eine native Dichte von ca. 30,42 HU aufweisen und pro Anstieg der Dichte bei 80 kV eine Zunahme der Dichte um ca. 51% bei 140 kV zeigen.

3.2.2 Vergleich zwischen 80 kV und 140 kV im Tumorgewebe

Auch in der Regressionsanalyse der Untersuchungen bei 80 kV bzw. 140 kV im Tumorgewebe, zeigt sich mit einem Regressionskoeffizienten von ca. 0,987 wieder ein signifikanter, direkter, linearer Zusammenhang.

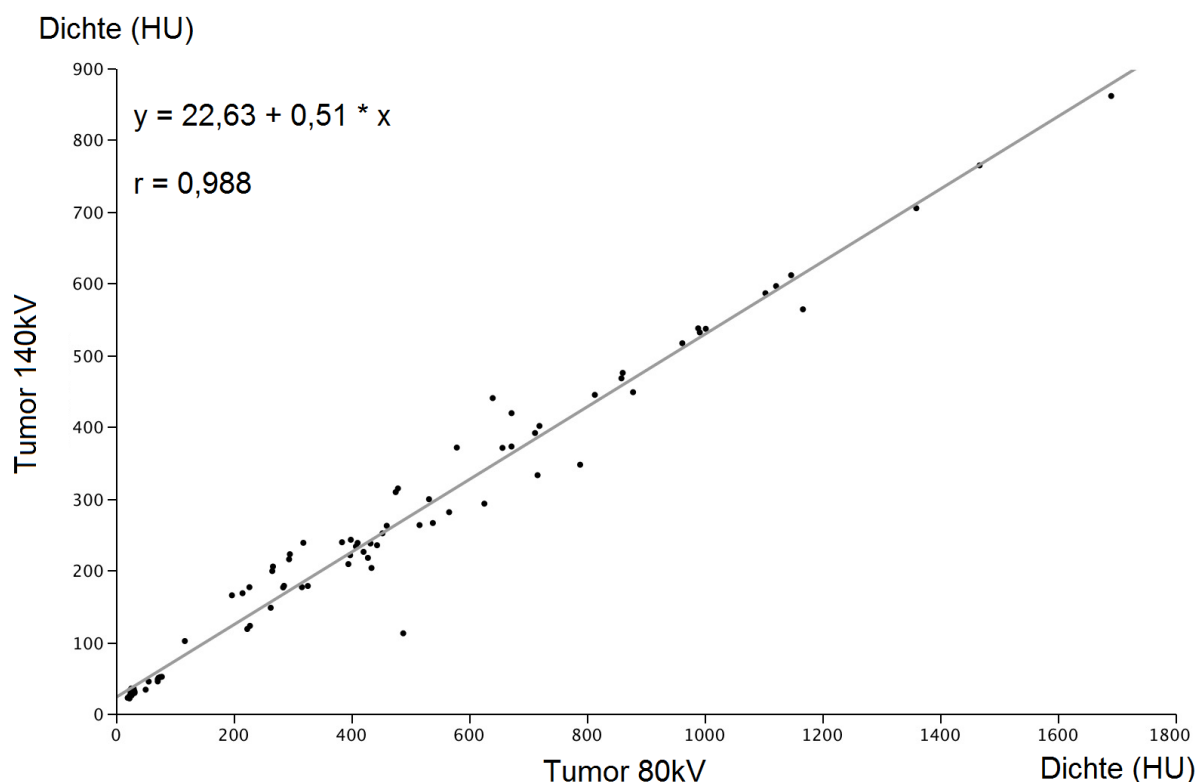


Abbildung 18: Bivariate Anpassung zwischen den Ergebnissen der 140 kV und 80 kV Untersuchung im Tumorgewebe.

Die Interpretation der Regressionsgrade von $y = 22,63 + 0,51x$ zeigt, analog zur Analyse im Nierenparenchym, auch hier den direkten Zusammenhang, dass die Dichten bei 140 kV im Schnitt 51% der Dichte bei 80 kV entsprechen.

3.3 Korrelation von Tumorgröße und Randperfusion

Die folgende Tabelle zeigt den Vergleich zwischen Tumorgröße (in cm³) und der gemessenen Dichte im Randbereich des Tumors zum Zeitpunkt der maximalen Dichte.

Niere	Tumorvolumen (cm ³)	Dichte (HU)
1	13	800
2	20	280
3	50	650
4	62	713
5	80	570
6	87	547
7	97	170
8	181	642
9	214	240
10	454	350

Tabelle 4: Vergleich zwischen Tumorvolumen und Dichte zum Zeitpunkt der maximalen Perfusion im Randgebiet bzw. außerhalb der Nekrosezone.

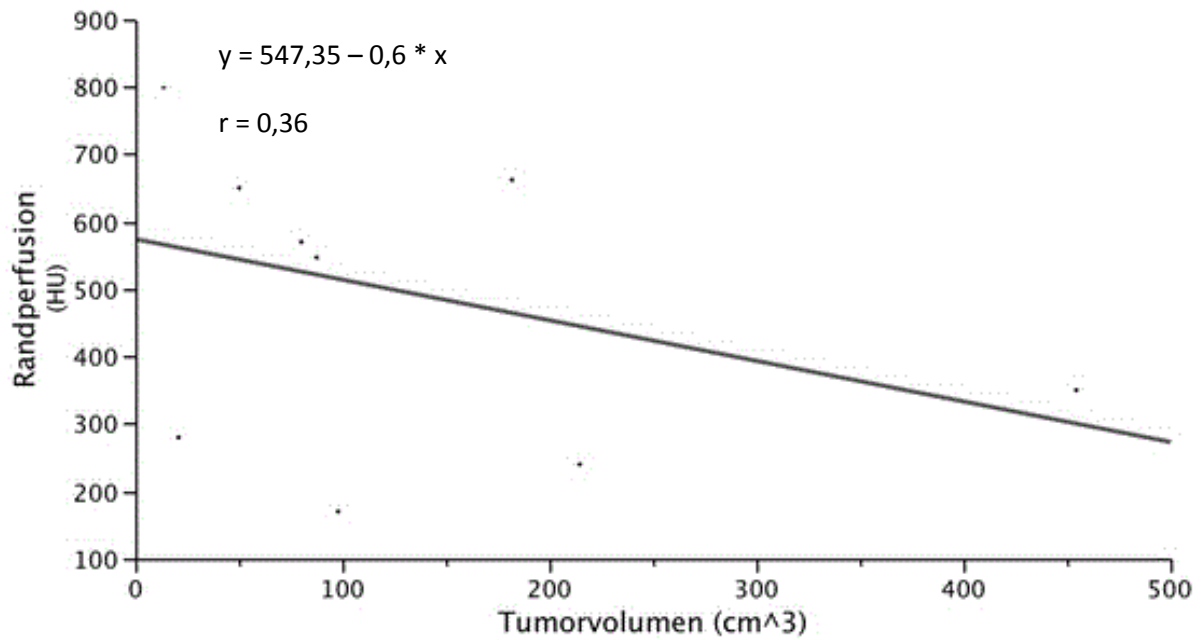


Abbildung 19: Lineare Regression von Tumorvolumen gegen die Tumorrandperfusion.

Aus Abbildung 19 lässt sich entnehmen, dass Randperfusion und Tumorvolumen tendenziell negativ korreliert sind, d.h. mit steigendem Tumorvolumen nimmt die Randperfusion konsekutiv ab. Mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,36 ist diese Veränderung aber nicht statistisch signifikant.

4. Diskussion

Auch in Zeiten der modernen Bildgebung mittels Computertomographie, Magnetresonanztomographie und PET-CT ist eine Tumorentitätsbestimmung der Niere nicht immer sicher möglich. Als Neuerung in der Computertomographie steht seit einigen Jahren auch die Technik zur gleichzeitigen Untersuchung bei zwei verschiedenen Röhrenspannungen zur Verfügung. Dieses Dual-Energy Verfahren hat die CT Diagnostik bezüglich der Geschwindigkeit deutlich verbessert und auch die zeitliche und räumliche Auflösung lassen immer feinere Strukturen und Vorgänge erkennen. So hat sich das Verfahren heute unter anderem in der Diagnostik der Gicht [39], der Herzbildgebung bzw. Darstellung der Coronarien [40] und der Lungendarstellung [41] etabliert. Diese primär völlig unterschiedlichen Anwendungsbereiche kommen dadurch zustande, dass jedes chemische Element eine bestimmte Strahlenabsorption bei unterschiedlichen Spannungen hat. Während zu Zeiten der Single Source CT beispielsweise Gefäßkalk und jodhaltiges Kontrastmittel rechnerisch nicht differenziert werden konnten, ist es durch den Einsatz der dual-energy Methode als fester Rekonstruktionsalgorithmus möglich diese Differenzierung auch bildlich darzustellen. In der abdominalen Bildgebung hat sich dieses Verfahren allerdings nur partiell bewährt [22, 42]. Zwar können aus den Kontrastmitteluntersuchungen virtuelle native Bilder errechnet und somit die Dosis des Patienten verringert werden, dieses Verfahren hat sich allerdings in der klinischen Routinediagnostik nicht etabliert. Das potentiell mögliche Anwendungsspektrum der Dual Energy Bildgebung ist bislang experimentell und hat noch keinen definierten Standard in der klinischen Diagnostik erreicht.

Graser konnte 2009 zeigen, dass eine einzige Untersuchung der Niere mit Kontrastmittel im Dual Energy Verfahren die gleiche Treffsicherheit in der Unterscheidung zwischen benigne und maligne erlaubt, wie eine Single Energy Untersuchung mit nativer und venöser Phase [24]. Eine genauere Unterscheidung zwischen den verschiedenen Tumorentitäten gelang hierbei allerdings nicht. Insbesondere lassen sich nach wie vor keine validierten oder verlässlichen Parameter definieren, um tumoröse Prozesse der Nieren sicher zu klassifizieren.

Die Unterscheidung der verschiedenen Nierentumoren in der Bildgebung wie auch der Vergleich mit den histopathologischen Korrelaten ist jedoch auch schon von vielen Autoren zuvor untersucht worden. Sheir et al. [43] und Kim et al. [44] etwa nutzten die Tumorgröße, Kalzifikationen und zystische Degeneration als Kriterien, kamen aber zu der Schlussfolgerung, dass diese nur eine untergeordnete Rolle in der Differenzierung der Subtypen des Nierenzellkarzinoms spielen. Zugleich verwendeten sie aber auch die Ergebnisse von Zhang et al. [45] und Herts et al. [46] bezüglich der Vaskularisierung von Nierentumoren und konnten dadurch demonstrieren, dass die unterschiedliche Kontrastierung der verschiedenen Subtypen reproduzierbare Unterschiede aufwies.

Auch wenn sich mittlerweile die CT als Methode der Wahl, mit einer Genauigkeit von ca. 91% [47, 48], zum Staging von malignomsuspekten Raumforderungen der Niere etabliert hat, so lassen sich doch nicht alle Tumorentitäten sicher voneinander differenzieren. Zwar sind Unterschiede zwischen den Subtypen des Nierenzellkarzinoms festzustellen, jedoch überschneiden sich diese auch mit benignen Läsionen der Niere. Unser Ziel war es, die Tumorperfusion als Marker für eine präoperative Eingrenzung malignomsuspekter Nierenraumforderungen im Dual Source CT zu untersuchen.

Das klarzellige Nierenzellkarzinom ist dabei grundsätzlich mit ca. 70% die häufigste histologische Unterart des Nierenzellkarzinoms. Während bisherige Studien das Verhalten von Nierentumoren in vivo untersuchten, haben wir die Tumorperfusion ex vivo im Dual Energy Verfahren dargestellt. Dies wirft allerdings Probleme bei der Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit vorangegangenen Studien auf. Während in der Routinediagnostik die Kontrastmittelinjektion über eine periphere Vene erfolgte, sondierten wir die Nierenarterie, teilweise selektiv tumornah, direkt am Nierenhilus. Aufgrund der direkten hilären Perfusion können somit die in der Routinediagnostik gültigen Zeiträume für die Nierenperfusionsmuster nicht eins zu eins übertragen werden. Etwaige Unwägbarkeiten der Routinediagnostik, seien sie intrinsisch, wie beispielsweise das Gewicht des Patienten, unterschiedliche Kreislaufzeiten und Hydratationszustände, oder extrinsisch, wie beispielsweise eine unterschiedliche Kontrastmitteldosierung, waren, da das Medium Patient unsere Studie nicht beeinflusst, nicht berücksichtigte Faktoren [49].

Der Vergleich der Kontrastmittelaufnahme des Tumorgewebes mit dem Nierenparenchym zeigte sowohl bei 140 kV als auch bei 80 kV, dass in der Phase des ersten Kontrastmittelanstroms die Dichte im Nierenparenchym signifikant schneller anstieg als im Tumorgewebe. Während die Dichte zwischen 4 und 12 Sekunden nach KM Gabe nur um das 13-fache im Tumorgewebe bei 80 kV zunahm, ist es dagegen im Nierenparenchym bei 80 kV zu einem Anstieg um den Faktor 31,2 gekommen. Im weiteren zeitlichen Verlauf sind, in Relation zur jeweils vorhergehenden Phase, keine signifikanten Unterschiede in der Organ- und Tumorperfusion nachzuweisen. Wir konnten zeigen, dass alle von uns untersuchten Nierenzellkarzinome in der Phase der corticomedullären Differenzierung eine rasche Kontrastmittelaufnahme mit einem Spitzenwert nach 28 Sekunden vorzuweisen hatten. Während der nephrogenen Phase kam es dann zu einem langsameren Auswaschen des Kontrastmittels im Tumorgewebe im Vergleich zum gesunden Nierenparenchym. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Jinzaki et al. [17] welcher feststellte, dass die klarzelligeren Nierenzellkarzinome in der corticomedullären Phase eine höhere Dichte als in der nephrogenen Phase aufweisen. Diese Ergebnisse sind zumindest teilweise durch die unterschiedliche Gefäßdichte erklärt, z.B. ist die Mikrogefäßdichte im klarzelligeren Nierenkarzinom signifikant höher als in beispielsweise dem chromophoben Karzinom. Auch die Studien von Yamashita et al. [50] und Blath et al. [51] konnten bereits demonstrieren, dass die meisten klarzelligeren RCCs hypervaskularisiert sind. Jinzaki et al. sahen Einschränkungen insofern, als dass das Perfusionsmuster keine Aufschlüsse über die Tumorentität gibt, da sich in ihrer Studie die Muster von Onkozytomen, dem metanephrischen Adenom, dem papillären RCC und dem chromophoben RCC überschneiden. Das klarzellige RCC als häufigstes Nierenkarzinom schien sich jedoch von den übrigen Nierenmalignomen zu unterscheiden da sich ein Dichtewertanstieg des Tumorenparenchyms in der arteriellen Untersuchung über 100 Hounsfield Units als signifikant für das klarzellige RCC erwies.

Bird und Mitarbeiter [52] untersuchten das Verhalten von Nierentumoren unter 4 cm Größe in einer 4-Phasen Computertomographie. Es stellte sich heraus, dass die native Untersuchung keine Unterscheidung von Tumoren und Nierenparenchym gestattete. Neben dem Onkozytom zeigte das klarzellige Nierenzellkarzinom die höchste Kontrastierung vor dem chromophoben und papillären Karzinom. Der

höchste Dichtewert des klarzelligen Karzinoms wurde in der arteriellen Phase erreicht, fiel aber bis in die venöse Phase nicht signifikant ab. Zumindest das arterielle Verhalten entsprach dabei den Ergebnissen unserer Studie, wie auch die fehlende Unterscheidbarkeit von Tumorgewebe und Nierenparenchym in der nativen Untersuchung. Jedoch zeigten die von uns untersuchten klarzelligen Karzinome einen deutlichen Abfall auf ca. die Hälfte der Dichtewerte in der venösen Phase. Da die Studie von Bird keine Angabe über die Dauer der Kontrastmittelapplikation vorzuweisen hat, mag eine längere Kontrastmittelinjektion als die von uns verwendeten 30 Sekunden als Erklärung dienen.

Weiterhin haben auch Wang et al. [36] die Kontrastmitteldynamik bei Nierentumoren im CT in vivo untersucht. Sie stellten fest, dass die Kontrastmittelaufnahme mit der Mikrogefäßdichte histologisch positiv korreliert ist was für die erhöhte Kontrastmittelperfusion der Tumoren spricht. Allerdings wurde in dieser Studie nicht zwischen den verschiedenen Subtypen unterschieden, so dass die Kontrastmitteldynamik ein Mischbild aus schnell und langsam KM anreichernden Nierenzellkarzinomen darstellte.

Analog dazu konnten Baish et al. [53] nachweisen, dass eine höhere Gefäßdichte in der Tumorperipherie denn im Zentrum vorlag. Dies entspricht den von uns dokumentierten Ergebnissen, dass die zentralen Dichtewerte nach Kontrastmittelapplikation deutlich niedriger als in der Tumorperipherie sind.

Eine Limitation unserer Studie stellte die geringe Fallzahl dar. Da jedoch alle untersuchten Tumoren klarzelligen Nierenkarzinomen entsprachen, konnten hier statistisch signifikante Ergebnisse und Unterschiede zwischen Tumor und normalem Nierenparenchym dargestellt werden. Ein weiteres Problem stellte die mechanisch limitierte Perfusionsgeschwindigkeit dar, die die physiologische Perfusion der Niere nur angenähert ersetzen konnte. Trotzdem lassen sich die Ergebnisse der Dichtemessungen mit den Ergebnissen der Literatur vergleichen. Eine weitere Limitation ergab sich, da die Nierenpräparate intraoperativ dem Situs bzw. dem onkologischen Procedere entsprechend reseziert wurden, und so teilweise Absetzungsränder der Nierenarterien im Bereich der Rami anterior/ posterior oder sogar im Bereich der Aa. Segmentales resultierten. Da somit die arterielle Nierenperfusion teilweise superselektiv zu erfolgen hatte, sondierten wir im

Zweifelsfall die tumornächste Arterie. Dies führte zwar zu einer guten Darstellung der Tumorgefäße, Teile des restlichen Nierenparenchyms erhielten jedoch nur retrograd über die venöse Strombahn das Kontrastmittel. Die ROI wurde in diesem Fall ins Nierenparenchym tumornah positioniert, wo eine regelrechte arterielle Perfusion zu erkennen war.

Insgesamt korrelieren unsere Ergebnisse mit denen vorangehender Studien. So hat sich im Vergleich mit den Daten von Graser et al. [22, 24] gezeigt, dass dem Dual Energy Verfahren eine Bedeutung in der Differenzierung zwischen benignen und malignen Nierenveränderungen zugesprochen werden kann - und weiterhin, dass klarzellige Nierenzellkarzinome ein im Vergleich mit den anderen Nierentumoren arteriell eine sehr starke Kontrastmittelaufnahme zeigen [50, 51]. Dies korreliert mit der erhöhten Mikrogefäßdichte der Nierenzellkarzinome.

Letztendlich können wir zeigen, dass bei einer Kontrastmittelperfusion über 30 Sekunden das Tumorgewebe eines klarzelligen Nierenzellkarzinoms einen signifikant rascheren Dichteanstieg als das gesunde Nierenparenchym aufweist.

Ob sich in der ex vivo Analyse der übrigen malignen und benignen Nierenraumforderungen im Dual Energy Verfahren möglicherweise Unterschiede aufzeigen lassen, die der klinischen bzw. in vivo Diagnostik eine höhere Spezifität und Sensitivität ermöglichen, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

5. Zusammenfassung

Das Ziel unserer Studie war es zu evaluieren, ob der Einsatz der Dual Energy Technik in der Computertomographie eine ex-vivo Differenzierung von Nierenraumforderungen ermöglicht.

Wir untersuchten Nephrektomiepräparate von insgesamt 10 Patienten direkt postoperativ im 64-zeilen dual-energy Computertomographen (Definition, Siemens, Erlangen, Deutschland). Durch kurzzeitig folgende Kontrastmittelgaben wurde das Verhalten des Nierenparenchyms und des Tumors durch Messungen der Dichtewerte (HU) charakterisiert. In allen 10 Fällen handelte es sich um klarzellige Nierenzellkarzinome.

Es ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen der Perfusion des normalen Nierenparenchyms und dem Tumorgewebe, wobei der Tumor höhere Dichtewerte als das Nierenparenchym erreichte. Der Verlauf der Perfusion zwischen Tumor und Parenchym hingegen war nahezu identisch. Ein signifikanter Unterschied zwischen der Untersuchung bei 80 kV und 140 kV fand sich nicht.

Anhand der unterschiedlichen Kontrastmittelperfusion mit den dadurch einhergehenden unterschiedlichen Dichtewerten läßt sich eine Unterscheidung von Tumor und Nierenparenchym demonstrieren. Ob anhand dieses Verhaltens unterschiedliche Subtypen des Nierenzellkarzinoms unterschieden werden können müssen weitere Untersuchungen zeigen. Der Einsatz der Dual Energy Technik bringt keinen Vorteil in der Beurteilung des klarzelligen Karzinoms.

6. Abstract

The aim of our study was to evaluate the use of Dual Energy Computed Tomography as a novel imaging modality in the ex vivo differentiation of renal masses. In particular, it should be clarified whether the different subtypes of renal cell carcinoma show a different perfusion pattern.

We investigated kidneys of 10 patients after surgery using a dual-energy scanner (Definition, Siemens, Erlangen, Germany). Documented for this was the course of the 140 kV and 80 kV contrast thickness over 60 seconds. Using gray-scale measurements (HU) we characterized the contrast enhancement of the parenchyma and within the tumor at different locations. All of our resected tumors (n=10) were histologically identified as clear cell renal cell carcinomata.

Scanning at short-time intervals demonstrated significant higher CT-values (HU) in the tumor compared to renal parenchyma. Moreover, scanning at 80 and 140 kV demonstrated no significant differences in the total CT values within the tumor and the parenchyma.

Contrast perfusion of the tumor and renal parenchyma allows differentiation of the two tissue types. The use of the dual-energy imaging does not allow further differentiation of the tumor and renal parenchyma.

7. Literaturverzeichnis

1. Eble, *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. World Health Organization Classification of Tumours, ed. G.S. John N. Eble, Jonathan I. Epstein, Isabell A. Sesterhenn. 2004, Lyon: IARC Press.
2. *Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends*. 2010, Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg): Berlin.
3. Mathew, A., et al., *Global increases in kidney cancer incidence, 1973-1992*. Eur J Cancer Prev, 2002. **11**(2): p. 171-8.
4. Storkel, S., [*Epithelial tumors of the kidney. Pathological subtyping and cytogenetic correlation*]. Urologe A, 1999. **38**(5): p. 425-32.
5. Asal, N.R., et al., *Risk factors in renal cell carcinoma. II. Medical history, occupation, multivariate analysis, and conclusions*. Cancer Detect Prev, 1988. **13**(3-4): p. 263-79.
6. Auperin, A., et al., *Occupational risk factors for renal cell carcinoma: a case-control study*. Occup Environ Med, 1994. **51**(6): p. 426-8.
7. Dhote, R., et al., *Risk factors for adult renal cell carcinoma: a systematic review and implications for prevention*. BJU Int, 2000. **86**(1): p. 20-7.
8. Talamini, R., et al., *A case-control study of risk factor for renal cell cancer in northern Italy*. Cancer Causes Control, 1990. **1**(2): p. 125-31.
9. Yu, M.C., et al., *Cigarette smoking, obesity, diuretic use, and coffee consumption as risk factors for renal cell carcinoma*. J Natl Cancer Inst, 1986. **77**(2): p. 351-6.
10. Bergstrom, A., et al., *Obesity and renal cell cancer--a quantitative review*. Br J Cancer, 2001. **85**(7): p. 984-90.
11. Negri, E., et al., *Family history of cancer and the risk of renal cell cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006. **15**(12): p. 2441-4.

12. Calle, E.E. and R. Kaaks, *Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms*. Nat Rev Cancer, 2004. **4**(8): p. 579-91.
13. Gago-Dominguez, M., et al., *Family history and risk of renal cell carcinoma*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2001. **10**(9): p. 1001-4.
14. Laber, D.A., *Risk factors, classification, and staging of renal cell cancer*. Med Oncol, 2006. **23**(4): p. 443-54.
15. Maher, E.R. and J.R. Yates, *Familial renal cell carcinoma: clinical and molecular genetic aspects*. Br J Cancer, 1991. **63**(2): p. 176-9.
16. Woodward, E.R., et al., *Familial clear cell renal cell carcinoma (FCRC): clinical features and mutation analysis of the VHL, MET, and CUL2 candidate genes*. J Med Genet, 2000. **37**(5): p. 348-53.
17. Jinzaki, M., et al., *Double-phase helical CT of small renal parenchymal neoplasms: correlation with pathologic findings and tumor angiogenesis*. J Comput Assist Tomogr, 2000. **24**(6): p. 835-42.
18. Delorme, S. and M.V. Knopp, *Non-invasive vascular imaging: assessing tumour vascularity*. Eur Radiol, 1998. **8**(4): p. 517-27.
19. Folkman, J., *Tumor angiogenesis*. Adv Cancer Res, 1985. **43**: p. 175-203.
20. Folkman, J., *Endothelial cells and angiogenic growth factors in cancer growth and metastasis. Introduction*. Cancer Metastasis Rev, 1990. **9**(3): p. 171-4.
21. Passe, T.J., D.A. Bluemke, and S.S. Siegelman, *Tumor angiogenesis: tutorial on implications for imaging*. Radiology, 1997. **203**(3): p. 593-600.
22. Graser, A., et al., *Dual-energy CT in patients suspected of having renal masses: can virtual nonenhanced images replace true nonenhanced images?* Radiology, 2009. **252**(2): p. 433-40.
23. Legal, *Zeigen Nierenzellkarzinome typische Vaskularisationsmuster in der Kontrastmittelsonographie?* 2010, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen Nürnberg: Erlangen.

24. Graser, A., et al., *Single-phase dual-energy CT allows for characterization of renal masses as benign or malignant*. Invest Radiol. **45**(7): p. 399-405.
25. Israel, G.M. and M.A. Bosniak, *An update of the Bosniak renal cyst classification system*. Urology, 2005. **66**(3): p. 484-8.
26. Livraghi, T., et al., *Risk in fine-needle abdominal biopsy*. J Clin Ultrasound, 1983. **11**(2): p. 77-81.
27. von Schreeb, T., et al., *Renal adenocarcinoma. Is there a risk of spreading tumour cells in diagnostic puncture?* Scand J Urol Nephrol, 1967. **1**(3): p. 270-6.
28. Lee, F. and H.R. Patel, *Kidney cancer: current management guidelines*. Hosp Med, 2002. **63**(4): p. 214-7.
29. Amato, R.J., C. Perez, and L. Pagliaro, *Irofulven, a novel inhibitor of DNA synthesis, in metastatic renal cell cancer*. Invest New Drugs, 2002. **20**(4): p. 413-7.
30. Drucker, B.J., *Renal cell carcinoma: current status and future prospects*. Cancer Treat Rev, 2005. **31**(7): p. 536-45.
31. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2006*. CA Cancer J Clin, 2006. **56**(2): p. 106-30.
32. Herrmann, E., et al., *Prognostic factors of papillary renal cell carcinoma: results from a multi-institutional series after pathological review*. J Urol. **183**(2): p. 460-6.
33. Sorbellini, M., et al., *A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma*. J Urol, 2005. **173**(1): p. 48-51.
34. Flohr, T.G., et al., *Image reconstruction and image quality evaluation for a 64-slice CT scanner with z-flying focal spot*. Med Phys, 2005. **32**(8): p. 2536-47.
35. Graser, A., et al., *Dual energy CT: preliminary observations and potential clinical applications in the abdomen*. Eur Radiol, 2009. **19**(1): p. 13-23.
36. Wang, J.H., et al., *Dynamic CT Evaluation of Tumor Vascularity in Renal Cell Carcinoma*. AJR Am J Roentgenol, 2006. **186**(5): p. 1423-30.

37. Scialpi, M., et al., *Small renal masses: assessment of lesion characterization and vascularity on dynamic contrast-enhanced MR imaging with fat suppression*. AJR Am J Roentgenol, 2000. **175**(3): p. 751-7.
38. Nakayama, Y., et al., *Abdominal CT with low tube voltage: preliminary observations about radiation dose, contrast enhancement, image quality, and noise*. Radiology, 2005. **237**(3): p. 945-51.
39. Nicolaou, S., et al., *Dual-energy CT as a potential new diagnostic tool in the management of gout in the acute setting*. AJR Am J Roentgenol. **194**(4): p. 1072-8.
40. Ruzsics, B., et al., *Dual-energy CT of the heart for diagnosing coronary artery stenosis and myocardial ischemia-initial experience*. Eur Radiol, 2008. **18**(11): p. 2414-24.
41. Kang, M.J., et al., *Dual-energy CT: clinical applications in various pulmonary diseases*. Radiographics. **30**(3): p. 685-98.
42. Mendler, M.H., et al., *Dual-energy CT in the diagnosis and quantification of fatty liver: limited clinical value in comparison to ultrasound scan and single-energy CT, with special reference to iron overload*. J Hepatol, 1998. **28**(5): p. 785-94.
43. Sheir, K.Z., et al., *Differentiation of renal cell carcinoma subtypes by multislice computerized tomography*. J Urol, 2005. **174**(2): p. 451-5; discussion 455.
44. Kim, J.K., et al., *Differentiation of subtypes of renal cell carcinoma on helical CT scans*. AJR Am J Roentgenol, 2002. **178**(6): p. 1499-506.
45. Zhang, J., et al., *Solid renal cortical tumors: differentiation with CT*. Radiology, 2007. **244**(2): p. 494-504.
46. Herts, B.R., et al., *Enhancement characteristics of papillary renal neoplasms revealed on triphasic helical CT of the kidneys*. AJR Am J Roentgenol, 2002. **178**(2): p. 367-72.
47. Catalano, C., et al., *High-resolution multidetector CT in the preoperative evaluation of patients with renal cell carcinoma*. AJR Am J Roentgenol, 2003. **180**(5): p. 1271-7.

48. Silverman, S.G., et al., *Small (< or = 3 cm) renal masses: correlation of spiral CT features and pathologic findings*. AJR Am J Roentgenol, 1994. **163**(3): p. 597-605.
49. Platt, J.F., K.A. Reige, and J.H. Ellis, *Aortic enhancement during abdominal CT angiography: correlation with test injections, flow rates, and patient demographics*. AJR Am J Roentgenol, 1999. **172**(1): p. 53-6.
50. Yamashita, Y., et al., *Small renal cell carcinoma: pathologic and radiologic correlation*. Radiology, 1992. **184**(2): p. 493-8.
51. Blath, R.A., R. Mancilla-Jimenez, and R.J. Stanley, *Clinical comparison between vascular and avascular renal cell carcinoma*. J Urol, 1976. **115**(5): p. 514-9.
52. Bird, V.G., et al., *Differentiation of oncocytoma and renal cell carcinoma in small renal masses (<4 cm): the role of 4-phase computerized tomography*. World J Urol.
53. Baish, J.W., et al., *Role of tumor vascular architecture in nutrient and drug delivery: an invasion percolation-based network model*. Microvasc Res, 1996. **51**(3): p. 327-46.

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. A.C. Langheinrich für die Überlassung des interessanten Themas und die Hilfsbereitschaft, Großzügigkeit und Geduld, die er mir, trotz seiner Belastung in Klinik und Forschung, entgegenbrachte.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. med. W. Weidner sowie der Abteilung für Urologie für die Kooperation und die Bereitstellung der Präparate.

Gleichfalls danke ich der Abteilung für Pathologie, namentlich Frau Jurat und Herrn Burchert für die Kooperation und die Anfertigung der makro- und mikroskopischen Bilddokumentationen.

Daneben gilt mein Dank auch meinen Kollegen die mir die notwendige Zeit während der Arbeitsstunden verschafften und mir mit Rat und Tat zur Seite standen.

Vor allem danke ich meinen Eltern, insbesondere meiner Mutter Brigitte, meiner Familie und meiner Lebensgefährtin Bianca für die Unterstützung auf dem Weg durch das Studium, das entgegengebrachte Verständnis für den manchmal langen und anstrengenden Arbeitsalltag und das kritische Korrekturlesen dieser Arbeit.

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the
electronic version of the paper.**