

Thorsten, Matthias Pfefferle
Dr. med. dent.

Quantifizierung struktureller Parameter mit 3D-Powerdoppler-Sonographie zur Differenzialdiagnostik maligner Lymphknotenerkrankungen

Geboren am: 04.03.1979 in: Heidelberg

Staatsexamen am: 03.07.2006 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Radiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ulrich Mende

Die differentialdiagnostische Beurteilung pathologischer Lymphknoten und ihre Dignitätseinschätzung zu Staging, Prognose und therapeutischem Vorgehen anhand der bildgebenden Verfahren beruht primär auf anatomisch-morphologischen Kriterien wie Lokalisation, Größe, Form, Begrenzung und ein mögliches infiltratives Wachstum. Hinzu kommen strukturelle Kriterien, in der Sonographie insbesondere Echogenität, Homogenität sowie Dichte und Architektur der detektierbaren Gefäße.

Während morphologische Parameter leicht standardisierbar sind, ist dies bei den strukturellen Parametern problematisch, da sie von Signalgewinnung, Processing, Gerätetyp und Geräteeinstellung abhängig sind.

Die Darstellung maligner Tumoren und ihrer Vaskularisationsmuster erfolgte früher durch die Angiographie [62; 80]. Dieses invasive Verfahren erlaubte zwar durch gute Darstellung der intra- und peritumoralen Gefäße mit Dichte und Architektur eine diagnostische Aussage zu den Tumorprozessen, hatte jedoch den Nachteil der Strahlenbelastung und eventueller Kontrastmittelunverträglichkeitsreaktionen.

Mit der Farb-/Powerdopplersonographie steht jetzt ein nicht invasives, relativ kostengünstiges Untersuchungsverfahren zur Verfügung, um Dichte und Architektur von Gefäßen in Tumoren darzustellen und teilweise zu quantifizieren.

In der Literatur ist beschrieben, dass Lymphknotenmetastasen solider Tumoren - besonders gut untersucht z.B. im Kopf-Hals-Bereich - eher eine irreguläre oder in der Peripherie betonte Gefäßdichte aufweisen, während maligne Lymphome mehr eine zentral betonte Perfusion zeigen.

In verschiedenen Untersuchungen wurde gezeigt, dass mit Hilfe der 3-D-Sonographie die Unterscheidung zwischen Lymphknotenmetastasen, Malignen Lymphomen und entzündlich veränderten Lymphknoten möglich ist [3; 43; 82; 109]. Die untersuchten Lymphknoten wurden je nach Durchblutungsmuster in verschiedene Untergruppen unterteilt: Der Hilusbetonte Typ mit überwiegend am Hilus betonter Durchblutung, der Gepunktete-Typ, bei dem Gefäße im gesamten Lymphknoten unregelmäßig verteilt sind, der Periphere-Typ mit vaskulärem Signal nur im Randbereich des Knotens und der Gemischte-Typ, bei dem mindestens zwei der soeben genannten Typen auftreten. Um eine Differenzierung zu ermöglichen, wurde zusätzlich die Lymphknotenform über die S/L-Relation (short axis / long axis) berücksichtigt. Diese Zuteilung zu den entsprechenden Untergruppen war jedoch primär nur deskriptiv.

Ziel der vorliegenden Arbeit war daher, Gefäßdichte und Architektur in pathologisch veränderten Lymphknoten zu objektivieren, zahlenmäßig zu erfassen und Kriterien zur differentialdiagnostischen Wertung zu definieren.

Dabei wurden die auf MOD gespeicherten Raw-Datensätze der 3D-Powerdoppler-Sonographien von 237 pathologischen Lymphknoten in drei Hauptgruppen (153 Lymphknotenmetastasen, 65 Maligne Lymphome, 19 reaktiv-entzündlich veränderte Lymphknoten) retrospektiv mit dem Tomtec 3D-Freehand Programm an Hand der Farbvoxeldichte und Verteilung (zentral / peripher) nach manueller Segmentierung quantitativ ausgewertet. Eine weitere Differenzierung fand hinsichtlich des Lymphknotenvolumens (Schwelle 2,5 ml) und in der Gruppe der Metastasen statt.

Die statistische Auswertung erfolgte durch Vergleich der einzelnen Gruppen mit dem nicht-parametrischen Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben, die Berechnung der Signifikanzen einseitig und zweiseitig (Prof. Dr. Dr.-Ing. Ivan Zuna; i3 research / SKM Data Services, Taunusstr.9 in 65183 Wiesbaden).

Dabei zeigten sich ausgeprägte, differentialdiagnostisch relevante Unterschiede in der Gefäßdichte und Architektur der entsprechenden Gruppen. Lymphknotenmetastasen wiesen eine mit $6,88 \pm 7,42\%$ zu Malignen Lymphomen mit $9,27 \pm 7,42\%$ oder entzündlich-reaktiv veränderten Lymphknoten mit $9,17 \pm 6,11\%$ statistisch deutlich niedrigere Gefäßdichte VI ($p < 0,002$ bzw. $p < 0,01$) auf. Darüber hinaus zeigten die Metastasen solider Tumoren eine eher irreguläre bis peripher erhöhte Gefäßdichte mit einem Index VI zentral/peripher von $0,90 \pm 1,32$ zu den zentral stärker vaskularisierten Malignen Lymphomen mit $2,05 \pm 2,39$ ($p < 0,0001$) oder entzündlichen Lymphknoten mit $2,26 \pm 2,39$ ($p = 0,0012$). Aus den oben angeführten Gründen (höhere Genauigkeit der manuellen Segmentierung und geringerer

Einfluss einer Hilusasymmetrie) sind bei größeren Lymphknoten (Volumen $\geq 2,50$ ml) die Differenzen ausgeprägter. Hier ist auch eine deutlichere peripher betonte Gefäßdicke mit einem VI zentral / peripher bei den Metastasen solider Tumoren ($0,69 \pm 0,89$), besonders bei der Untergruppe von Plattenepithel-Ca im Kopf-Hals-Bereich ($0,58 \pm 0,92$) zu erkennen im Vergleich zu den analogen Subgruppen der Malignen Lymphome ($1,60 \pm 1,72$) und der entzündlichen Lymphknoten ($1,53 \pm 2,27$).

Damit konnte gezeigt werden, dass sich differentialdiagnostisch wichtige Unterschiede in Gefäßdicke und Architektur bei Lymphknotenmetastasen, Malignen Lymphomen und entzündlich-reaktiven Lymphknoten mit 3D-Powerdopplersonographie weitgehend untersucherunabhängig darstellen und auch zahlenmäßig erfassen lassen.

Durch die Möglichkeit zur objektivierbaren Bestimmung von Gefäßdicke und Architektur ergibt sich eine weitere Perspektive. Geht man davon aus, dass die durch Neovaskularisation bedingte erhöhte Gefäßdicke Hinweise auf Tumoraktivität zeigt, könnte die 3D-Powerdopplersonographie wichtige strukturelle und funktionelle Hinweise für Ansprechverhalten und Verlaufskontrolle (in Ergänzung zu den lediglich morphologischen RECIST-Kriterien) sowie in der Rezidiverkennung liefern.

Abschließend wäre die Entwicklung eines Softwareprogramms mit automatisierter Segmentierung zur Bestimmung der Lymphknotengrenzen wünschenswert. Damit könnte dieses Verfahren zur verbesserten Diagnostik, Differentialdiagnostik und Verlaufskontrolle auch im Praxisalltag zeitsparend eingesetzt werden.