

Aus dem Institut für Klinische Radiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser

Multi-Detektor-Computertomographie
der Nieren und der ableitenden Harnwege bei Patienten mit schmerzloser
Makrohämaturie oder einem Urothelkarzinom in der Vorgeschichte

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von Josef Hinterberger
aus München

2006

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. U. G. Müller-Lisse

Mitberichterstatter: Prof. Dr. J. E. Scherberich
Priv. Doz. Dr. M. Schmolke
Prof. Dr. D. Schlöndorff

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin Frau Dr. U. L. Müller-Lisse

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 02. 2006

Diese Arbeit widme ich meinen Eltern,
weil sie immer für mich da sind,
mir ein gutes Vorbild geben und
mir das Studium ermöglicht haben
und
meiner Lebensgefährtin Anna Kraft,
weil sie mir auch in schwierigen Zeiten
immer Kraft und Mut gibt.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	6
1.1	Epidemiologie	6
1.2	Klinische Diagnostik eines Urothelkarzinoms	8
2.	Material und Methoden	11
2.1	Patienten	11
2.2	Grundlagen der MDCT-Technik	13
2.3	Untersuchungsprotokoll	18
3.	Auswertung	20
3.1	Befundung der MDCT-Bilder	20
3.2	Auswertung der Krankenakten und der weiteren bildgebenden Untersuchungen als Referenzstandard	23
3.3	Statistische Auswertung	26
4.	Ergebnisse	28
5.	Diskussion	35
6.	Schlussfolgerungen	42
7.	Zusammenfassung	43
8.	Literaturverzeichnis	45
9.	Abbildungen	50
10.	Tabellen	60
11.	Danksagung	75
12.	Lebenslauf des Verfassers	76

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Durch sein vielfältiges biologisches Erscheinungsbild bleibt die Diagnostik des Urothelkarzinoms (UC) eine Herausforderung. Unter schätzungsweise 98.000 Patienten, die 2004 in den USA an einem neu diagnostizierten Tumor der Nieren und ableitenden Harnwege leiden, haben ca. 60.000 eine tumoröse Veränderung der Harnblase (American Cancer Society 2004). Das UC kann in jedem Segment des Harntraktes auftreten. Es befällt bei Erstdiagnose schätzungsweise in 2% der Fälle die Ureteren (American Cancer Society 2004, Messing 2002, Fraley 1978, Huben et al. 1988). Schätzungen der Tumor-Inzidenz unterscheiden nicht zwischen UC und Nierenzellkarzinom (American Cancer Society 2004). Das UC im Nierenbeckenkelchsystem ist jedoch für ca. 10 % aller malignen Neubildungen der Nieren und ca. 5 % aller primären UC verantwortlich (Messing 2002, Fraley 1978, Huben et al. 1988). Spätrezidive nach primär erfolgreicher Behandlung des UC sind typisch (Messing 2002). Während die meisten Rezidivtumore nach primärem UC der Harnblase in der Harnblase selbst lokalisiert sind, wird ein Neuaufreten der Krankheit im oberen Teil des Harntrakts in 1,5 - 5,8 % der Fälle und in der periprostatistischen Urethra in 4,8 - 13,0 % der Fälle beobachtet (Hardemann et al. 1988). Bei Patienten mit oberflächlichen Hochrisikotumoren der Harnblase, oder kombiniertem UC liegt eine gleichzeitige oder nachfolgend auftretende extravasikale Beteiligung in 8,6 - 28,8 % der Fälle vor (Solsona 1996, Messing 2002, Babaian and Johnson 1980,

Murphy et al. 1981, Shinka et al. 1988, Oldbring et al. 1989, Herr et al. 1996, Solsona et al. 1997). Oberflächliche Hochrisikotumore der Harnblase beinhalten die Stadien Ta bis T1 mit geringer Differenzierung (Grad G3) oder das gleichzeitige Auftreten der Stadien Ta bis T1 mit guter bis mäßiger Differenzierung (Grad G1 oder G2) und das Carcinoma in situ (CIS) (Solsona et al. 2002). Der gleichzeitige oder aufeinanderfolgende Befall des oberen und unteren Harntraktes mit einem UC wird als panurotheliale Erkrankung bezeichnet. Die panurotheliale Erkrankung tritt gewöhnlich spät in der Rezidivphase auf (Solsona et al. 2002), kann jedoch bereits bei Erstdiagnose eines UC bestehen.

1.2 Klinische Diagnostik eines Urothelkarzinoms

Schmerzlose Makrohämaturie ist regelmäßig das erste und oft auch das einzige klinische Symptom eines Urothelkarzinoms. Vor allem bei Patienten, die älter als 40 Jahre sind, sollte man bei schmerzloser Makrohämaturie an ein UC denken (Grossfeld et al. 2001). Nichtsdestotrotz kann eine schmerzlose Makrohämaturie auch ohne UC vorliegen, da sie andere Ursachen, wie zum Beispiel eine Prostatahyperplasie oder Fehlbildungen im Nierenbeckenkelchsystem, haben kann (Grossfeld et al. 2001, Solsona et al. 2002, Lang et al. 2003, O`Mally et al. 2003).

Durch die Vielzahl der Erscheinungsbilder des UC sind der Nachweis und die Lokalisierung des Tumors gegenwärtig durch eine Vielzahl unterschiedlicher Methoden gekennzeichnet, wenn es nicht gelingt, durch Zystoskopie alle Blutungsquellen bei Patienten mit schmerzloser Makrohämaturie zu erkennen, oder wenn eine Nachsorgeuntersuchung bei Patienten mit einem UC in der Vorgeschichte den Verdacht auf ein Tumorrezidiv im oberen Harntrakt nahe legt. Die bildgebende Diagnostik umfasst als nicht invasive Verfahren die Sonographie des Abdomens und des Beckens, die transrektale Sonographie der Prostata (TRUS), konventionelle Röntgenaufnahmen des Abdomens (KUB), die intravenöse Urographie (IVU), die konventionelle Tomographie, die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRI). Invasive Untersuchungen werden meist durch Urologen durchgeführt und beinhalten die

Zystoskopie mit oder ohne Biopsie, die retrograde Cysto-Ureterographie (CUG), die retrograde (RUP) oder anterograde (AUP) Uretro-Pyelographie und die retrograde Ureterorenoskopie (URS) mit oder ohne Biopsie (Grossfeld et al. 2001, Solsona et al. 2002, Messing 2003). Die Zystoskopie kann, so lange sie ohne Biopsie durchgeführt wird, in Lokalanästhesie vorgenommen werden, während AUP, RUP, und URS sowie auch jedes Verfahren, das mit Biopsie verbunden ist, einer Narkose und der Überwachung durch einen Anästhesisten bedarf. Auch wenn die Kombination verschiedener mitunter auch invasiver Untersuchungen besonders effektiv zu sein verspricht (McCoy et al. 1991, Planz et al. 1995, Scolieri et al. 2000), ist dieses Vorgehen nicht nur invasiv, sondern auch kostspielig durch den erhöhten Einsatz von Personal und Geräten.

Die Computer-Tomographie ist ein hervorragendes, nicht invasives bildgebendes Verfahren für Diagnose und Staging verschiedener Tumor-Entitäten. Trotz der weit verbreiteten Meinung, die CT sei die beste verfügbare Methode zum Metastasenstaging eines bereits nachgewiesenen und lokalisierten UC, hat sie bisher eine untergeordnete Rolle bei der Diagnostik von Rezidiven bei Patienten mit bekanntem UC und/oder bei Patienten schmerzloser Makrohämaturie gespielt (Cholankeril et al. 1986, McCoy et al. 1991, Garufi et al. 1993, Planz et al. 1995, Valignat et al. 1997, Scolieri et al. 2000). Die Entwicklung der Multi-Detektor-CT (MDCT) erweitert die Möglichkeiten der CT, da die räumliche Auflösung entlang der Körperlängsachse soweit verbessert wurde, dass MDCT-Voxel nahezu isotropisch sind (Ohnesorge et al. 1999). Während die

räumliche Auflösung nahe an der von konventionellen Verfahren wie CUG, IVU und RUP liegt, ist es möglich, durch die erhöhte Aufnahmegeschwindigkeit den gesamten Harntrakt von den oberen Nierenpolen bis zum Blasenboden innerhalb einer Atemanhaltephase zu untersuchen (Caoili et al. 2002). Dabei ist die räumliche Verzerrung kleiner als bei der Einzeldetektor-CT. Daher ist zu erwarten, dass die MDCT die Erkennung und Lokalisierung von UC im Harntrakt verbessert, wenn man die Aufnahmegeschwindigkeit und die hohe räumliche Auflösung nutzt, um multiplanare Rekonstruktionen zu erstellen (Rimondini et al. 2001). Die MDCT bietet sich besonders für Patienten mit bekanntem UC oder schmerzloser Hämaturie an, da die Vielfalt der Erkrankungen und deren Ausprägung groß ist.

In dieser retrospektiven Studie überprüften wir die Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit von MDCT Untersuchungen bei der Lokalisierung von tumorösen Veränderungen im Harntrakt bei Patienten mit bekanntem UC und/oder schmerzloser Makrohämaturie. Die Untersuchung basierte auf der getrennten Befundung von MDCT-Bildern, getrennt nach nativer und nephrographischer Phase einerseits sowie nativer, nephrographischer und Ausscheidungsphase andererseits. Dadurch ermittelten wir den Stellenwert einer zusätzlichen Ausscheidungsphase (CT-Urographie).

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

Die retrospektive Untersuchung von CT-Daten-Sätzen in unserem Institut ergab, dass 32 Patienten mit einem UC in der Anamnese oder mit einer schmerzlosen Makrohämaturie zwischen Juni 2000 und Mai 2001 einer MDCT-Untersuchung unterzogen wurden. Das dabei verwendete Untersuchungsprotokoll wurde speziell für Läsionen im Urogenitaltrakt entwickelt. Als Einschlusskriterium wurde verlangt, dass entweder eine Sicherung der Diagnose aus den MDCT-Untersuchungen durch chirurgische oder durch andere invasive Verfahren erfolgt war, oder dass Nachuntersuchungen über ein Jahr mit nicht invasiven Methoden einschließlich MDCT, iv-Urographie, Cystographie und Cystoskopie vorlagen.

Bildgebung oder Klinikakten waren bei fünf Patienten unvollständig, sodass diese von der abschließenden Auswertung ausgeschlossen wurden. Die verbleibenden 27 Patienten wurden in unsere retrospektive Untersuchung eingeschlossen. Von diesen 27 Patienten waren 22 männlich und fünf weiblich. Das Durchschnittsalter lag bei 72 Jahren mit einer Standardabweichung von +/- 11 Jahren und einer Streubreite von 48 - 91 Jahren. Die Indikation für die MDCT-Untersuchung war bei 14 Patienten ein bekanntes, vorbestehendes Urothelkarzinom (durchschnittlich 42 Monate nach Diagnosestellung mit einer Streubreite von 6 bis 103 Monaten wurde die MDCT-Untersuchung

durchgeführt). Bei 13 Patienten bestand die Indikation in Episoden schmerzloser Makrohämaturie und bei 17 Patienten bestand der klinische Verdacht auf eine panurotheliale Erkrankung. Unter den 27 Patienten bestand für 14 Patienten eine, für neun Patienten bestanden zwei und für vier Patienten drei Indikationen. Alle Patienten willigten schriftlich in eine diagnostische MDCT-Untersuchung ein, einschließlich der iv-Gabe von jodhaltigem, nicht ionischem Kontrastmittel.

Die hier überprüften MDCT-Untersuchungen waren Teil der individuellen Behandlung von Patienten. Sie wurden gemäß diagnostischer Routineprotokolle, die für Fälle mit einer Läsion der Nieren und/oder einer Läsion im Harntrakt entwickelt wurden, in unserem Institut im Zeitraum von Juni 2000 bis Mai 2001 durchgeführt. Beratungen mit einem Mitglied der Ethikkommission am Klinikum der Universität München ergaben, dass für diese retrospektive Untersuchung keine Genehmigung durch die Ethikkommission erforderlich war. Eine Information der Patienten war für diese Studie nicht nötig, die Patientennamen wurden bei der Befundung ausgeblendet.

2.2 Technische Grundlagen der MDCT

Mehrschicht-CT Geräte ermöglichen die gleichzeitige Aufnahme mehrerer Spiral-Datensätze durch mehrzeilige Detektorsysteme (in unserer Studie: vier Detektorzeilen). Bei Einzelschicht-CT-Scannern trägt die Kollimation eines schmalen Strahlenfächers dazu bei, dass nur ein Bruchteil der von der Röntgenröhre emittierten Strahlung für das Bild genutzt werden kann. Bei Mehrschichtscannern werden diese Dosisreserven effektiver genutzt, was zu einer besseren technischen Auslastung der Röhre führt. Durch die Steigerung der Rotationsgeschwindigkeit und gleichzeitigen Aufnahme mehrerer Schichten lassen sich eine größere Volumenabdeckung und eine verbesserte axiale Auflösung erreichen. So lässt sich die Untersuchungsdauer bei gleichzeitiger Aufnahme von vier Schichten und einer Rotationszeit von 0,5 s im Vergleich zu einem einzeiligen Spiralscanner mit einer Rotationsdauer von 1 s die Untersuchungsdauer um den Faktor Acht verringern (Ohnesorge et al. 1999)

Bei gleichbleibender Untersuchungsdauer lässt sich daher das achtfache Volumen abdecken. Um eine variable Schichtdicke zu erreichen, sind mehr als vier Zeilen fixer Größe nötig, die je nach Bedarf zusammen geschaltet werden können.

Der Fixed-Array-Detektor, der beispielsweise beim GE LightSpeed QXi eingesetzt wird, ist matrixartig aus Detektorelementen gleicher Größe

zusammengesetzt. Im oben genannten Beispiel besteht der Detektor aus 16 Zeilen mit einer Schichtdicke von jeweils 1,25 mm an der Rotationsachse. Durch Zusammenschalten der Detektoren erhält man demnach Schichtdicken von $4 \times 1,25$ mm, $4 \times 2,5$ mm, $4 \times 3,75$ mm oder 4×5 mm.

Der Adaptive-Array-Detektor, der beispielsweise beim Siemens Somatom Plus 4 VZ eingesetzt wird, besteht aus acht unterschiedlich breiten Zeilen, die nach außen hin breiter werden. Entlang der Rotationsachse hat die innerste Zeile eine Schichtdicke von 1 mm, die äußerste von 5 mm. Daraus ergibt sich eine maximale Abdeckung in Z-Richtung (Richtung der Tischbewegung) von 20 mm pro Rotation. Durch geeignetes Zusammenschalten ergeben sich mögliche Schichtdicken von $2 \times 0,5$ mm, 4×1 mm, $4 \times 2,5$ mm, 4×5 mm sowie 2×8 mm (Ohnesorge et al. 1999) (Abbildung 1, 2).

Die üblichen Bildrekonstruktionsverfahren setzen voraus, dass alle Messstrahlen in derselben Ebene liegen. Daraus ergibt sich bereits bei einer Einzelschichtspirale, dass Projektionsdaten in der gewünschten Bildebene aus den davor und dahinter liegenden Messdaten interpoliert werden müssen. Bei den zwei heute gebräuchlichen Verfahren wird linear zwischen zwei Messdaten interpoliert. Die 360 Li-Interpolation bedient sich der der Bildebene am nächsten liegenden Projektionen, die bei gleichen Projektionswinkeln unmittelbar aufeinander folgender Umläufe gewonnen werden. Die 180 Li-Interpolation nutzt die Tatsache, dass nach einer halben Umdrehung bereits komplementäre Daten vorhanden sind. Daraus ergeben sich für beide Verfahren folgende

Eigenschaften: Die Schichtdicke nimmt bei steigendem Pitch (Pitch: Tischvorschub pro Rotation im Verhältnis zur kollimierten Schichtdicke bei einzeiligen CT-Geräten, bei MDCT-Geräten bezieht man den Tischvorschub pro Umdrehung auf die kollimierte Breite einer Einzelschicht (Ohnesorge et al. 1999)) kontinuierlich zu, bei 360 Li stärker als bei 180 Li. Das Bildrauschen ist bei festem Röhrenstrom unabhängig vom Pitch, und die Patientendosis nimmt mit zunehmendem Pitch kontinuierlich ab. Heute wird wegen der schmäleren Schichtprofile bei klinisch notwendigen Pitch-Werten von 1,5 bis 2 trotz des höheren Rauschens und der höheren Artefaktanfälligkeit die 180 Li-Interpolation genutzt. Durch die Übertragung der 180 Li-Interpolation auf eine Mehrschichtspirale geht das kontinuierliche Verhalten eines Einzelschichtscanners verloren. Bei einem vier Zeilen Detektor würden bei Pitch 2 in zwei aufeinander folgenden Umläufen die Messstrahlen von je zwei Detektoren auf die gleiche Z-Position fallen, was eine Dosisakkumulation an dieser Stelle bedeuten würde. Das gleiche Abtastmuster ergibt sich bei einem Pitch von 4. Jede Z-Position wird aber nur einmal abgetastet. Daraus ergibt sich für diese beiden Pitch-Werte, dass der Abstand der einzelnen Messdaten gleich der Schichtdicke im Drehzentrum ist. Bei einem Pitch 3 ergibt sich ein Abstand der Messdaten von $s/2$, sodass die Empfindlichkeit eines Einzelschichtscanners mit Pitch 1, allerdings unter Inkaufnahme eines erhöhten Bildrauschens, erreicht wird. Aufgrund der Fächergeometrie gilt dies aber nur für Messstrahlen im Drehzentrum. Durch Übertragung der 180 Li-Interpolation auf die Vierschichtspirale ergibt sich folgendes Verhalten:

1. Die Schichtdicke schwankt bei geradzahligem Pitch zwischen $d = 1.26 s$ und geringfügig kleineren Werten dazwischen (s = kollimierte Schichtdicke, d = Abweichung von s durch nicht senkrecht auf den Detektor treffende Strahlen).
2. Geradzahlige Pitch-Werte sind bei festen mA-Werten (festem Röhrenstrom) durch ein geringes Bildrauschen ausgezeichnet, dazwischen ist es zum Teil stark erhöht.
3. Wie bei der Einzelschicht-Spirale nimmt die Dosis mit zunehmendem Pitch kontinuierlich ab (Ohnesorge et al. 1999).

Die beim Siemens Somatom 4 Plus VZ genutzte „Adaptive Axiale Interpolation“ berücksichtigt für jeden Projektionswinkel die Beiträge aller Messdaten, die innerhalb einer einstellbaren Maximalentfernung $[z_{\max}]$ von der Bildebene liegen. Je größer $[z_{\max}]$ ist, desto breiter ist das Schichtprofil. Es kann eine vom Pitch unabhängige Spiralschichtdicke eingestellt werden, da bis zum Pitch 8 die Maximalentfernung zweier Messstrahlen auf der Drehachse die kollimierte Einzelschichtdicke s nie überschreitet. Die Dosis wird automatisch angepasst, indem der Röhrenstrom automatisch angepasst wird, sodass das Bildrauschen unabhängig vom Pitch ist. Aus einem $4 \times 1\text{mm}$ kollimiertem Datensatz können Bilder folgender Schichtdicken rekonstruiert werden: 1 mm, 1,25 mm, 1,5 mm, 2 mm, 3 mm, 4 mm und 5 mm. So lassen sich aus einem Datensatz verschiedene Schichtdicken berechnen. Auch lassen sich vorgegebene Schichtdicken durch unterschiedliche Kollimierungen realisieren, wobei im Hinblick auf die

Bildqualität die engere Kollimierung vorzuziehen ist, da Teilvolumenartefakte besser unterdrückt werden (Ohnesorge et al 1999).

2.3. Untersuchungsprotokoll

Alle Patienten wurden in Rückenlage mit einem Multi-Detektor-Computer-Tomographen mit vier Detektorzeilen mit variablem Zeilenabstand untersucht (Volume Zoom, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany). Es wurden im Rahmen der Untersuchungen keine Antidiuretika oder Diuretika appliziert. Orale Kontrastmittel wurden nicht routinemäßig gegeben. Wenn es aus anderen Gründen als zur Bildgebung von Nieren und Harntrakt notwendig erschien, wurde Leitungswasser als negatives orales Kontrastmittel verwendet. Für die intravenöse Kontrastmittelapplikation wurde in eine periphere Vene eine 18- oder 20-Gauge Venenverweilkanüle gelegt, welche mit einer an das CT angeschlossenen computergesteuerten Pumpe ("Illuminat 9000", Tyco Healthcare, Neustadt/Donau, Germany) zur intravenösen Injektion von Kontrastmittel verbunden wurde. Alle MDCT- Aufnahmen wurden mit einer Röhrenspannung von 120 kVp angefertigt. Die nativen Aufnahmen der Nieren, des oberen Teils der Ureteren und der Nebennieren wurden mit einer Kollimation von 4 x 2,5 mm, einer Rotationsdauer von 0,5 - 0,75 s, einem Tischvorschub von 13,3 - 20,0 mm/s und einem Röhrenstrom Zeitprodukt von 130 - 200 mAs (im Durchschnitt 159 mAs, mit einer Standardabweichung von ± 21 mAs) pro Umdrehung erstellt. Darauf folgte die intravenöse Injektion von 120 ml nicht ionischem Kontrastmittel der Dichte 300mg Iod/ml mit einer Geschwindigkeit von 2 - 3 ml/s. 90 Sekunden nach Beginn der Injektion wurden die nephrographischen Bilder erstellt. Die Aufnahmen in der nephrographischen

Phase erstreckten sich bei 26 Patienten vom Zwerchfell bis zur Symphyse und bei einem Patient vom Zwerchfell bis zum mittleren Ureter. Die Kollimation betrug dabei 4×1 mm, die Rotationsgeschwindigkeit der Röhre 0,5 - 0,75 s, der Tischvorschub 6 - 12 mm/s und das Röhrenstrom-Zeitprodukt lag zwischen 130 und 200 mAs (durchschnittlich 155 mAs mit einer Standardabweichung von ± 17 mAs). Die Aufnahmen in der Ausscheidungsphase erstreckten sich bei fünf Patienten von den Nebennieren bis zum Blasenboden und bei 22 Patienten von den Nebennieren zum kleinen Becken (d.h. mittleren oder distalen Ureter), die Aufnahmen wurden 420 s nach Injektion des Kontrastmittels angefertigt. Die Kollimation betrug 4×1 mm, die Rotationsgeschwindigkeit betrug 0,5 - 0,75 s, der Tischvorschub 6 - 12 mm/s und das Röhrenstrom-Zeitprodukt lag zwischen 106 und 200 mAs (durchschnittlich 147 mAs mit einer Standardabweichung von ± 24 mAs) (Abbildung 3).

Die nativen Aufnahmen wurden primär axial rekonstruiert mit einer Schichtdicke von 5 mm. Die Bilder aus den Daten der nephrographischen Phase und der Ausscheidungsphase wurden primär axial mit einer Schichtdicke von 1,25 mm rekonstruiert. Die MDCT-Bilder wurden anschließend neu berechnet und axiale Bilder mit einer Schichtdicke von 5 mm und koronare Bilder mit einer Schichtdicke von 3 mm erstellt. Alle rekonstruierten und Neuberechneten MDCT-Bilder wurden in ein digitales Bildarchivierungssystem (PACS, Magic View System, Siemens Medical Solutions, Erlangen Germany) überspielt.

3. Auswertung

3.1 Befundung der MDCT-Bilder

Die MDCT-Bilder der Nieren und des ableitenden Harntraktes wurden durch zwei unabhängige Untersucher mit unterschiedlichem Weiterbildungsstand bewertet. Beide wussten, dass die MDCT-Untersuchungen aufgrund einer schmerzlosen Makrohämaturie und/oder einem UC in der Vorgeschichte und/oder dem klinischen Verdacht auf eine panurotheliale Erkrankung durchgeführt wurden. Die weitere Anamnese der untersuchten Patienten war zum Zeitpunkt der Auswertung nur einem dritten Untersucher (Josef Hinterberger) bekannt. Während der Befundung im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden von diesem dritten Untersucher die jeweiligen Daten der beiden Untersucher gesammelt. Untersucher 1 (R1) war Herr PD. Dr. med. U. G. Müller-Lisse, Facharzt für Radiologie mit Zusatzausbildung für abdominelle Bildgebung am Klinikum der Universität München und neun Jahren Berufserfahrung. Untersucher 2 (R2) war Frau Dr. med. U. L. Müller-Lisse, Weiterbildungsassistentin der Urologie am Klinikum der Universität München im letzten Ausbildungsjahr und sechs Jahren Berufserfahrung, einschließlich einer 18monatigen Ausbildung im Fach Radiologie (konventionelles Röntgen, Röntgendurchleuchtung und Schnittbildverfahren).

Die Bilder eines jeden Patienten wurden zweimal von beiden Untersuchern beurteilt:

Im ersten Durchgang wurden jeweils die nativen und nephrographischen Aufnahmen in axialer und koronarer Rekonstruktion gezeigt. Die Aufnahmen wurden dazu auf zwei nebeneinander angeordneten Monitoren des PACS-Systems eingespielt, die axialen Aufnahmen rechts, die koronaren links. Namen und Geburtsdaten der Patienten wurden elektronisch ausgeblendet.

Im sofort darauf folgenden zweiten Durchgang wurden zusätzlich die Bilder der Ausscheidungsphase gezeigt.

Die Untersucher sollten das Vorliegen eines Tumor im Harntrakt, dessen Lokalisation (und, falls möglich, auch die Ausdehnung über den Harntrakt hinaus) erkennen, oder ausschließen. Als tumorverdächtig wurden Läsionen im Harntrakt eingestuft, die sich in den MDCT-Bildern als eine große, klar zu erkennende Kontrastmittel aufnehmende Raumforderung oder als noduläre Läsionen assoziiert mit der Wand der ableitenden Harnwege, die ins Lumen ragen, darstellen oder eine teilweise oder vollständige Wandverdickung des Harntrakts mit Kontrastmittelaufnahme zeigen (Rimondini et al. 2001). Eine Dilatation des Harntrakts proximal der Läsion wurde als zusätzliches Zeichen für einen Tumor gewertet, war aber nicht notwendig für die Tumordiagnose. Einen sicheren Tumornachweis bewerteten wir mit 5, einen wahrscheinlichen Tumornachweis mit 4, unentschieden mit 3, wahrscheinlich kein Tumornachweis mit 2 und sicher kein Tumornachweis mit 1 (Tabelle 5).

Zur Tumorlokalisierung wurden die Harnwege in 17 Segmente unterteilt: 10 Nieren-Segmente (jeweils linke und rechte obere, mittlere und untere Kelchgruppe sowie Nierenbecken und Infundibulum), 6 Harnleitersegmente (jeweils links und rechts; oberer, mittlerer und unterer Ureter) und die Harnblase. Das Infundibulum war definiert als distaler, trichterförmiger Teil des Nierenbeckens einschließlich des Übergangs in den Ureter. Der obere Ureteranteil reichte vom Infundibulum bis zur Überkreuzung des Psoas, der mittlere vom Psoas bis zu den Iliacal-Gefäßen, der untere von den Iliacal-Gefäßen zum Harnblasen-Ostium.

3.2 Auswertung der Krankenakten und der weiteren bildgebenden Untersuchungen als Referenzstandard

Die Auswertungsergebnisse der beiden unabhängigen Untersucher wurden drei Monate nach Ende der MDCT-Befundungen mit den Patientenakten und weiteren radiologischen Untersuchungsergebnissen verglichen. Dabei wurden fünf Patienten aufgrund unvollständiger Akten von der abschließenden Auswertung ausgeschlossen. Für 26 der verbleibenden 27 Patienten war zum Zeitpunkt der MDCT-Diagnostik ein Vergleich mit dem Referenzstandard möglich. Als Referenzstandard wurden Ergebnisse einer intravenösen Urographie (IVU, entweder mit oder ohne zusätzliche Cysturographie innerhalb einer Woche vor oder nach der MDCT-Untersuchung), endoskopische Untersuchungen (Cystoskopie mit oder ohne Biopsie, ante- oder retrograde Uretro-Pyelographie mit oder ohne Uretro-Renoskopie mit Biopsie innerhalb einer Woche vor oder nach der MDCT-Untersuchung), OP-Berichte (transurethrale Resektion der Blase mit oder ohne Resektion der distalen Ureters, radikale Cystektomie oder Cysto-Prostato-Vesiculektomie, partielle Nephrektomie oder Nephro-Ureterektomie innerhalb eines Monats nach der MDCT-Untersuchung) und Autopsieberichte (innerhalb eines Monats nach der MDCT-Untersuchung) festgelegt. Vier Patienten wurden mit einem Verfahren aus den Referenzstandard untersucht (ein Patient mit IVU, ein Patient mit einer endoskopischen Untersuchung und für zwei Patienten lagen OP-Berichte vor). Zwölf Patienten wurden mit zwei Untersuchungen aus dem Referenzstandard

untersucht (sechs Patienten mit IVU und einer endoskopischen Untersuchung, sechs Patienten mit einer endoskopischen Untersuchung und es lagen OP-Berichte vor). Acht Patienten wurden jeweils mit IVU, einer endoskopischen Untersuchung untersucht und zusätzlich lagen OP-Berichte vor. Zwei Patienten verstarben an anderen Ursachen (ein Patient an einem Myokardinfarkt, ein Patient an einer Lungenembolie) innerhalb eines Monats nach der MDCT-Untersuchung diese Patienten wurden autopsiert. Zum Zeitpunkt der MDCT-Untersuchung lagen für diese Patienten ebenfalls Ergebnisse von endoskopischen Untersuchungen sowie OP-Berichte vor, einer dieser Patienten wurde zusätzlich mit IVU untersucht.

Für 16 Patienten waren Verlaufsuntersuchungen des Referenzstandards für ein Jahr vorhanden (bildgebende Verfahren wie MDCT-Untersuchungen und/oder IVU mit oder ohne Cysturographie, sowie endoskopische Verfahren). Für den einen Patienten ohne eine Untersuchung aus dem Referenzstandard zur Zeit der MDCT-Untersuchung waren im Zeitraum eines Jahres nach der ersten MDCT-Untersuchung eine weitere MDCT- eine IVU- sowie eine endoskopische Untersuchung vorhanden. Unter den übrigen 15 Patienten mit Verlaufsuntersuchungen waren sechs mit einer weiteren Untersuchung (fünf Patienten mit einer weiteren MDCT-Untersuchung, ein Patient mit einer endoskopischen Untersuchung), zwei Patienten hatten zwei Verlaufsuntersuchungen (ein Patient eine weitere MDCT-Untersuchung und eine IVU, ein Patient eine IVU und eine endoskopische Untersuchung) und sieben Patienten hatten jeweils eine weitere MDCT-Untersuchung, eine IVU

sowie eine endoskopische Untersuchung im Verlauf. Aufnahmen, die bereits im Rahmen der MDCT-Untersuchungen von den Untersuchern 1 und 2 befundet wurden, fanden keinen Eingang in den Referenzstandard. Alle anderen vorhandenen Bilder jedes Patienten wurden zum Vergleich der Ergebnisse eingesetzt. Der Nachweis und die Lokalisation der Tumoren wurden über OP-Berichte und/oder Befunde aus der Pathologie geführt. Ein Tumor wurde ausgeschlossen, wenn die OP-Berichte und/oder Befunde der Pathologie negativ für das entsprechende Harnwegs-Segment waren oder wenn Folgeuntersuchungen bis zu einem Jahr lang negativ waren. Jedes Segment des Harntraktes wurde mit den gesammelten Daten für jeden Patienten verglichen und mit „0“ (kein Tumor) oder „1“ (Tumornachweis) belegt. Die Ergebnisse wurden in eine Microsoft Excell 2003 Tabelle (Microsoft Corporation) eingegeben und mit den Ergebnissen der MDCT-Auswertung verglichen.

3.3 Statistische Auswertung

Zur deskriptiven statistischen Auswertung wurden die Ergebnisse der MDCT-Auswertung „1“, „2“ oder „3“ als Tumorausschluss und „4“ oder „5“ als Tumornachweis gewertet. Aus diesen Daten wurde die Sensitivität und Spezifität dieser Untersuchung für UC mit einem Konfidenzintervall von 95 % unter Zuhilfenahme einer MS Excel Tabellenkalkulation auf der Grundlage der Angaben von Glantz (1997) berechnet. Wie bei früher veröffentlichten Ergebnissen (McCoy et al. 1991, Planz et al. 1995, Scolieri et al. 2000), die auf der Basis eines jeden Patienten angegeben wurden, wurde die Sensitivität und Spezifität zuerst für jeden Patienten berechnet. Die Sensitivität und Spezifität wurden dabei für jeden der beiden Untersucher (Untersucher 1 (R1) und Untersucher 2 (R2)) jeweils für die Betrachtung ohne der Ausscheidungsphase (R11 und R21) sowie der Betrachtung mit der Ausscheidungsphase (R12 und R22) berechnet. Ein richtig positiver Tumornachweis in der MDCT wurde nur angenommen, wenn in den Nachuntersuchungen im gleichen Segment des Harntrakts ein Tumor gefunden wurde. Ein richtig negativer Tumornachweis im MDCT wurde nur angenommen, wenn in den weiterführenden Untersuchungen in keinem Segment des Harntraktes ein Tumor gefunden wurde.

Danach wurde die Sensitivität und Spezifität für die Beobachtungseinheit der einzelnen Segmente, durch eine Betrachtung der Ergebnisse R12 und R22, berechnet, da das klinische Vorgehen auch von der Anzahl und Verteilung der

Tumorlokalisationen und der Ausdehnung über mehrere Segmente abhängt (Solsona et al. 2002). Darauf folgend wurden die Ergebnisse R11 und R21 auf Basis der Segmente des Harntrakts mit den Ergebnissen R12 und R22 verglichen. Der Vergleich erstreckte sich jeweils über die Segmente des Harntrakts, für die Bilder von allen drei Phasen vorhanden waren.

Die Genauigkeit eines Tumornachweises oder Tumorausschlusses wurde mit einer Receiver-Operating-Characteristic-Analyse, basierend auf einem zweiseitigen Wilcoxon-Test (Hanley und McNeil 1982, 1983), durch den Vergleich der MDCT-Ergebnisse „1“, „2“, „3“, „4“ oder „5“ mit den Ergebnissen aus den Referenzstandards „0“ oder „1“ ermittelt. Die ROC-Analyse wurde in einer MS Excel 2003 Tabellenkalkulation auf Grundlage der Angaben von Hanley und McNeil (1982, 1983) berechnet.

Die Übereinstimmung beider Untersucher wurde mittels des sog. Kappa-Score mit einer MS Excel 2003 Tabellenkalkulation berechnet. Ergebnisse im Kappa-Score von 0 - 0,19 wurden als sehr geringe Übereinstimmung, von 0,2 - 0,39 als geringe Übereinstimmung, von 0,4 - 0,59 als mäßige Übereinstimmung, von 0,6 - 0,79 als gute Übereinstimmung und von 0,8 - 1 als hervorragende Übereinstimmung definiert. Für alle Tests wurde ein alpha Fehler von $p < 0,05$ für einen signifikanten Unterschied zwischen den Ergebnissen festgelegt.

4. Ergebnisse

Von den 27 untersuchten Patienten waren 18 Patienten, bei denen ein UC mit Hilfe des Referenzstandards nachgewiesen werden konnte (TNM 2002 Stadien pTa, n = 3, pT1, n = 6, pT2, n = 8, pT3, n = 1). Davon hatten drei Patienten ein UC in der Blase und dem oberen Harntrakt, acht Patienten hatten einen Tumor nur in der Blase und sieben hatten nur einen Tumor im oberen Harntrakt. Bei neun Patienten konnte kein Tumor nachgewiesen werden.

14 Patienten waren an einem UC vorbehandelt, davon hatten fünf Patienten eine panurotheliale Erkrankung in der Vorgeschichte. Von diesen 14 Patienten hatten neun im Zusammenhang mit den hier ausgewerteten Untersuchungen zum Zeitpunkt der MDCT-Untersuchung ein UC (einer im Stadium pTa, Grad G2, einer im Stadium pTa Grad G3 (Abbildung 4), zwei im Stadium pT1 Grad G3, zwei im Stadium pT2 Grad G2 (Abbildung 5), einschließlich einem Patienten mit zusätzlichem Tis, drei im Stadium pT2 Grad G3 (Abbildung 6)), gemäß der TNM-Klassifikation von 2002 einschließlich fünf neu diagnostizierter panurothelialer Erkrankungen, während bei fünf Patienten mit einem UC in der Vorgeschichte zum Zeitpunkt der MDCT-Untersuchung kein Tumor vorlag.

Bei neun der 13 Patienten mit Makrohämaturie und/oder dem klinischen Verdacht auf eine panurotheliale Erkrankung, die jedoch in der Vorgeschichte kein UC hatten, lag zum Zeitpunkt der MDCT-Untersuchung ein neu

diagnostiziertes UC vor. Sechs dieser Patienten hatten einen Blasentumor, von denen drei oberflächliche UC's (Stadium pT1) mit mäßiger oder geringer Differenzierung (Grad G2-G3) waren, während drei die Blasenwand infiltrierten, dabei aber nicht über die Blasenwand hinaus reichten (Stadium pT2), jedoch gering differenziert (G3) waren. Die Diagnose wurde durch transurethrale Resektion (TUR) der Blase in vier Fällen und durch radikale Zystektomie in einem Fall gesichert. Einer dieser sechs Patienten hatte einen singulären UC-Knoten am Blasen Hals, welcher durch transurethrale Resektion der Prostata diagnostiziert wurde, bei gleichzeitig vorhandenem Prostata-Ca in der Übergangszone. Bei einem Patienten wurde ein invasives UC der Niere mit mäßiger Differenzierung (G) entdeckt, das sich über den Harntrakt hinaus ausbreitete (pT3) (Abbildung 7). Dieser Tumor wurde durch eine Nephroureterektomie entfernt. Bei einem Patienten mit einem Tumor des distalen Harnleiters wurde der Tumor durch eine TUR diagnostiziert, dabei wurde ein Tumor im Stadium pT1, mäßig (G2) oder höher differenziert, entdeckt. Bei einem anderen Patienten mit primärem UC, das sich auf die Blase, einen Ureter und beide Nieren erstreckte, wurde nach Auswertung der Daten ein UC im Stadium pTa (oberflächlich, nicht invasiv) mäßig differenziert (G2) diagnostiziert.

Vier Patienten mit Makrohämaturie und/oder dem Verdacht auf eine papilläre Erkrankung ohne UC in der Vorgeschichte zeigten nach dem Vergleich der Daten keinen Tumor. Von diesen litten zwei an Nierensteinen, die ursächlich für die Makrohämaturie waren, jedoch keine Nierenkoliken

verursachten. Diese Steine wurden offen chirurgisch entfernt. Einer litt an einem Prostatakarzinom, das die Makrohämaturie verursachte, jedoch nicht an einem UC. Bei einem Patienten mit einmaliger Makrohämaturie konnte auch in weiteren Untersuchungen keine Ursache gefunden werden. Dieser Patient wurde als tumorfrei betrachtet.

Auf die einzelnen Patienten bezogen konnte mit Hilfe der Referenzuntersuchungen bei 18 Patienten ein Tumor nachgewiesen werden, bei neun Patienten war kein Tumor nachweisbar. Bei der Betrachtung aller MDCT-Bilder erreichten beide Untersucher eine Sensitivität von 94 % und eine Spezifität von 78 %. Sie stimmten in der Beurteilung, ob ein Tumor vorlag oder nicht, vollständig überein (Übereinstimmung 100 %, Kappa-Score 1,00). Der eine Patient mit einem UC, das von beiden Auswertern nicht erkannt wurde, hatte einen kleinen Tumor am Blasen Hals, der während einer TUR der Prostata bei gleichzeitigem Prostata-CA diagnostiziert wurde. Von elf tumorbehafteten oberen Harntrakten wurden von beiden Auswertern zehn richtig erkannt, dabei stimmten sie in neun Fällen überein. Beide missdeuteten ein UC im distalen Ureter als Blasentumor bei zwei verschiedenen Patienten. Diese hatten beide gleichzeitig einen Blasentumor nahe dem Ureterostium. (Tabelle 1).

Bei den 14 Patienten mit UC in der Vorgeschichte waren bereits 38 (8 %) der 459 Segmente des Harntraktes chirurgisch entfernt worden, sodass noch 421 Segmente (92 %) zur Untersuchung zur Verfügung standen. Im Hinblick auf

30

die Auswertung aller Daten wurde ein UC in 46 Segmenten (11 %) und kein Tumor in 375 (89 %) gefunden. Von den Segmenten mit UC waren 29 (63 %) in den oberen, mittleren oder unteren Kelchgruppen, dem Nierenbecken oder dem Infundibulum lokalisiert. Sechs UC's (13 %) waren im oberen, mittleren oder unteren Ureter und elf (24 %) in der Blase oder dem Blasen Hals lokalisiert (Abbildung 8).

Von den 46 Segmenten mit UC wurden von Untersucher 1 36 richtig erkannt (Sensitivität 78 %, 95 %-Konfidenzintervall 66 - 90 %) und 10 bei der Betrachtung aller MDCT-Phasen nicht erkannt. Untersucher 2 erkannte 26 UC's richtig (Sensitivität 57 %, 95 %-Konfidenzintervall 42 - 71%). Untersucher 1 erkannte das Nichtvorhandensein eines Tumors in 361 von 375 Fällen richtig (Spezifität 96 %, 95 %-Konfidenzintervall 94 - 98 %). Untersucher 2 erkannte die Abwesenheit eines Tumors in 369 Fällen richtig (Spezifität 98 %, 95 %-Konfidenzintervall 97 - 100 %). Daraus ergibt sich für Untersucher 1 ein negativer prädiktiver Wert von 0,973 und ein positiver prädiktiver Wert von 0,720, und für Untersucher 2 ein negativer prädiktiver Wert von 0,949 und ein positiver prädiktiver Wert von 0,813 (Tabelle 2).

Der Vergleich der Ergebnisse der MDCT-Auswertung für die native und nephrographische Phase auf Basis der einzelnen Segmente des Harntrakts, mit den Ergebnissen unter zusätzlicher Berücksichtigung der Ausscheidungsphase war in 343 Segmenten der 27 Patienten möglich. Unter diesen waren in 35

Segmenten (10 %) Tumoren zu finden, in 308 (90 %) Segmenten war kein Tumor zu finden. Von den Tumoren waren 29 (83 %) in den oberen, mittleren und unteren Kelchgruppen, dem Nierenbecken oder dem Infundibulum lokalisiert. Zwei UC's (6 %) waren im oberen, mittleren oder unteren Harnleiter zu finden und 4 (11 %) in der Blase.

Von diesen 35 Segmenten mit Tumoren wurden von Untersucher 1 bei Betrachtung der nativen und der nephrographischen Phase 27 richtig erkannt (Sensitivität 77 %, 95%-Konfidenzintervall 63 - 91 %) und 28 (Sensitivität 80 %, 95%-Konfidenzintervall 67 - 93 %), wenn zusätzlich die Ausscheidungsphase mit betrachtet wurde. Untersucher 2 erkannte 18 (Sensitivität 51% 95%-Konfidenzintervall 35 - 68%) Segmente richtig bei Betrachtung der nativen und der nephrographischen Phase und erzielte das gleiche Ergebnis wenn zusätzlich eine Ausscheidungsphase mit betrachtet wurde. Die Abwesenheit eines Tumors wurde von Untersucher 1 in 299 von 308 Segmenten bei der Betrachtung der nativen und nephrographischen Phase richtig erkannt (Spezifität 97 %, 95%-Konfidenzintervall 95 - 99 %) und in 298 von 308 Segmenten (Spezifität 97 %, 95%-Konfidenzintervall 95 - 99 %) wenn alle Phasen betrachtet wurden. Untersucher 2 erkannte in beiden Fällen 304 Segmente richtig als tumorfrei (Spezifität 99 %, 95%-Konfidenzintervall 97 - 100 %) (Tabelle 3).

Für beide Untersucher zeigte sich kein signifikanter Vorteil wenn eine zusätzliche Ausscheidungsphase mit betrachtet wurde. Untersucher 1 änderte

sein Urteil bei zusätzlicher Betrachtung einschließlich der Ausscheidungsphase bei acht von 343 Segmenten (2 %) und bei drei von 27 Patienten (11 %). Durch die Betrachtung einschließlich der Ausscheidungsphase wurden von Untersucher 1 für vier Segmente (3 im Kelchsystem, 1 im Infundibulum) zunächst falsche Beurteilungen in richtige Beurteilungen geändert, zunächst richtige Beurteilungen wurden bei zusätzlicher Betrachtung der Ausscheidungsphase in vier Segmenten (1 im Kelchsystem, 1 im Infundibulum und 2 im distalen Ureter) in falsche Beurteilungen geändert. Untersucher 2 änderte das Urteil in zwei von 343 Segmenten (0,6 %) und für zwei von 27 Patienten (7 %) bei der Betrachtung aller Phasen. Die zusätzliche Betrachtung der Ausscheidungsphase ergab eine falsch negative Beurteilung anstatt einer richtig positiven für ein Kelchsegment und ein richtig positives Ergebnis anstatt einem falsch negativem für ein Nierenbecken.

Der Vergleich der ROC-Analysen von Untersucher 1 und Untersucher 2 zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied der Genauigkeit („areae under the curve“ (AUC)) nur bei zusätzlicher Betrachtung der Ausscheidungsphase.

Die AUC stieg für Untersucher 1 bei zusätzlicher Betrachtung der Ausscheidungsphase von $0,894 \pm 0,038$ (95% Konfidenzintervall 0,820 - 0,968) auf $0,910 \pm 0,035$ (95% Konfidenzintervall 0,842 - 0,979), während sie für Untersucher 2 bei zusätzlicher Betrachtung der Ausscheidungsphase von $0,766 \pm 0,054$ (95% Konfidenzintervall 0,661 - 0,872) auf $0,749 \pm 0,055$ (95% Konfidenzintervall 0,642 - 0,857) sank (Abbildung 9, Tabelle 4).

Bei der Betrachtung der nativen und der nephrographischen Phase stimmten die beiden Untersucher bei 317 (92 %) von 343 beurteilten Segmenten des Harntrakts überein und widersprachen sich bei 26 (8 %) Segmenten. Bei einem Kappa-Score von 0,51 war die Übereinstimmung damit moderat. Bei der Betrachtung aller Phasen stimmten beide Auswerter bei 321 (94 %) von 343 Segmenten überein und widersprachen sich bei 22 (6 %) der Segmente, bei einem Kappa-Score von 0,6 war die Übereinstimmung damit gut (Abbildung 10).

5. Diskussion

Während die CT bei Patienten mit UC bis jetzt meistens zum Staging von Tumormanifestationen ausserhalb des Harntrakts verwendet wurde (Cholankeril et al. 1986, McCoy et al. 1991, Garufi et al. 1993, Planz et al. 1995, Valigant et al. 1997, Scolieri et al. 2000), zeigen unsere Daten, dass die MDCT ein nützliches, nichtinvasives Verfahren zur Entdeckung und Lokalisierung von UC bei Patienten mit vorbekanntem UC und/oder schmerzloser Makrohämaturie sein kann.

In dieser retrospektiven Untersuchung erkannten zwei unabhängige Untersucher mit unterschiedlicher klinischer Ausbildung (ein Facharzt für Radiologie mit einer Zusatzausbildung in abdomineller Bildgebung und eine Weiterbildungsassistentin in der Urologie) bei 17 von 18 Patienten (94 %) die Zeichen eines UC in axialen und koronaren Aufnahmen. Die Aufnahmen waren in eine native und eine nephrographische Phase sowie eine Ausscheidungsphase aufgeteilt. Unsere Ergebnisse waren denen von Planz et al. (1995) für CT (24 von 28 Tumoren, 86 %, nachgewiesen) und der kombinierten Anwendung von IVU und AUP oder RUP (26 von 28 Tumoren 93 %, nachgewiesen) sehr ähnlich. Nur ein Patient mit einem Tumor der ableitenden Harnwege wurde in unserer Studie fälschlicherweise von beiden Untersuchern als tumorfrei bewertet, der Tumor dieses Patienten lag am Blasen Hals bei vorbestehendem Prostatakarzinom. Scolieri et al. (2000) meinten, die CT sei nur sinnvoll zur Findung der Diagnose

bei Patienten mit UC des oberen Harntrakts und würde keinen Einfluss auf die Therapieentscheidung haben, wenn sie nach IVU oder RUP angefertigt würde. Mit der RUP fanden Scolieri et al. (2000) Hinweise auf das Vorliegen eines UC bei 26 von 28 Patienten (93 %), ohne jedoch Angaben zur Sensitivität der CT in ihrer Studie zu machen. Aufgrund der Ergebnisse unserer Arbeit kann man argumentieren, dass die MDCT des Harntrakts bei der Entdeckung eines UC vor allem des oberen Harntrakts hilfreich sein kann, wenn sie vor invasiven Untersuchungen gemacht wird. Trotz ihres unterschiedlichen klinischen Ausbildungsstandes und unterschiedlicher klinischer Erfahrung erkannten beide Untersucher - unabhängig von einander - zehn von elf Tumoren des oberen Harntrakts. Beide missdeuteten ein UC im distalen Ureter als Blasentumor bei zwei verschiedenen Patienten. Diese beiden hatten zusätzlich einen Blasentumor nahe dem Ureterostium.

Da beide Untersucher bei sieben von neun Patienten (78%), die nach Lage der Krankenakten und der weiteren bildgebenden Untersuchungen keinen Tumor hatten, ebenfalls das Vorliegen eines UC ausgeschlossen hatten, könnte die MDCT nützlich bei der Indikationsstellung für invasive Verfahren sein. Die Tatsache, dass beide (der Facharzt für Radiologie und die Weiterbildungsassistentin für Urologie) in allen Fällen, in denen sie die Bilder der nativen und nephrographischen Phase sowie der Ausscheidungsphase betrachteten, zum gleichen Ergebnis kamen, legt nahe, dass diese Ergebnisse, was den Tumornachweis oder -ausschluss betrifft, auf andere entsprechend

vorgebildete Urologen oder Radiologen übertragen werden können. Dies würde helfen, wenn die MDCT zu einem frühen Zeitpunkt in der Diagnostik von Patienten mit bestehendem UC und/oder einer schmerzlosen Makrohämaturie eingesetzt wird, den Einsatz invasiver Verfahren zur Abklärung vor allem der oberen Harnwege zu reduzieren. Allerdings sind Erfahrungen mit einer größeren Zahl von Patienten notwendig, um diese Aussage zu untermauern.

Die exakte Zuordnung eines Tumors zu einem Segment des Harntraktes zeigte in dieser Studie, basierend auf der An- oder Abwesenheit einer Kontrastmittel aufnehmenden Struktur, einer ins Lumen hineinragenden Struktur, auf Wandunregelmäßigkeiten oder einer prästenotischen Dilatation des Harntraktes in multiplanar rekonstruierten CT-Bildern (Rimondini et al. 2001), folgende Ergebnisse. Die Abwesenheit von Hinweisen auf einen Tumor war hoch spezifisch (96 % - 99 %) für die Abwesenheit eines Tumors im jeweiligen Segment des Harntraktes, im Vergleich mit dem Referenzstandard. Die Ergebnisse waren dabei unabhängig vom jeweiligen Untersucher und vom Ein- oder Ausschluss der Ausscheidungsphase in die Befundung. Nichtsdestoweniger wurde das Vorhandensein eines Tumors am besten unter Einschluss der Ausscheidungsphase (CT-Urographie) durch den Radiologen erkannt. Auch unter optimalen Bedingungen (MDCT mit CT-Urographie) wurden jedoch nur 80 % aller nach Aktenlage vorhandenen Tumore erkannt. Allerdings wurden 10 von 11 Tumoren der oberen Harntrakte von beiden Untersuchern anhand der MDCT-Bilder richtig erkannt. Obwohl es schwierig ist,

sämtliche im Harntrakt vorkommenden Tumore zu finden, oder einen Tumorbefall völlig auszuschließen, kann die MDCT, daher vor allem bei Tumoren des oberen Harntrakts hilfreich sein.

Basierend auf unseren Ergebnissen sollte die MDCT, wohl am besten den invasiven Untersuchungen vorangestellt werden, die einer Narkose bedürfen. In der Tat könnte die MDCT bei der Planung von invasiver Diagnostik und Biopsie hilfreich sein, wenn sie vor dem schrittweisen Einsatz von Zystoskopie, gefolgt von AUP, RUP und/oder URS, möglicherweise gefolgt von einer weiteren Untersuchung mit Biopsie, abhängig von der Lokalisation, Ausbreitung und Stadium des Tumors im Einzelfall (Solsona et al. 2002) eingesetzt wird, sodass in diesem Fall evtl. nur -ein- diagnostischer Eingriff in Narkose nötig ist.

Auch wenn die CT zur Zeit als das beste bildgebende Verfahren zur Stadieneinteilung eines UC im Sinne seiner Ausbreitung über den Harntrakt hinaus gilt (Cholankeril et al. 1986, McCoy et al. 1991, Garufi et al. 1993, Planz et al. 1995, Valignat et al. 1997, Scolieriet al. 2000), würde ein Einsatz der MDCT vor der invasiven Diagnostik dem Anspruch einer schnellen Diagnose und einem frühen Staging gerecht, sodass der diagnostische Prozess beschleunigt und die Zeit bis zur Behandlung verkürzt wird. Da sich gezeigt hat, dass die MDCT mit den Bildern einer zusätzlichen Ausscheidungsphase (CT-Urographie) gleichwertig oder besser als die IVU bei der Erkennung von Läsionen des oberen Harntrakts (Lang et al. 2003) ist, wäre der Einsatz der IVU obsolet, wenn die

MDCT frühzeitig zur Diagnostik eines UC und/oder einer schmerzlosen Makrohämaturie verfügbar ist.

Auch wenn man argumentieren könnte, dass die Strahlenbelastung einer CT-Untersuchung höher sei als bei einer IVU, sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass eine CT-Untersuchung zum Staging in jedem Fall nötig ist, es sei denn, der Tumor ist oberflächlich und auf die Harnblase begrenzt (Cholankeril et al. 1986, McCoy et al. 1991, Garufi et al. 1993, Planz et al. 1995, Valignat et al. 1997, Solieri et al. 2000). Bei der MDCT führt die Ausscheidungsphase zwar zu einer höheren Strahlenbelastung als die übliche Staging Untersuchung ohne CT-Urographie, auf die IVU kann jedoch im Gegenzug verzichtet werden. Die Höhe der Strahlenbelastung hängt im Einzelfall von der Verfahrensweise bei der IVU bzw. der CT-Urographie ab; auch kann die Anwendung von iv-Kontrastmitteln durch den frühzeitigen Einsatz der MDCT reduziert werden. Die IVU und eine CT-Untersuchung zum Staging würde jeweils eine eigene iv-Applikation von Kontrastmitteln erfordern, während die MDCT mit CT-Urographie mit der einmaligen Gabe eines Kontrastmittels auskommt.

Die Einschränkungen unserer Studie liegen in ihrem retrospektiven Charakter, der kleinen Anzahl an eingeschlossenen Patienten, der hohen Anzahl invasiv wachsender Tumore (15 von 18), dem unterschiedlichen Umfang der Krankenakten, der Beschränkung auf die Tumorlokalisierung ohne lokales Staging und dem mangelnden Vergleich zwischen MDCT und RUP. Diese

Einschränkungen bedingen sich vor allem dadurch, dass im Vergleich zum UC der Harnblase ein primärer oder sekundärer Befall des oberen Harntraktes mit einem UC sehr viel seltener und in seinem Erscheinungsbild vielfältiger ist (Messing 2002, Solsona et al. 2002). Es liegt ausserdem nur eine begrenzte Anzahl von Studien vor, die den diagnostischen Nutzen der CT bei der Lokalisierung eines UC des oberen Harntrakts untersuchen. Diese Studien umfassen jeweils ca. 20 - 30 Patienten und sind, wie unsere Studie retrospektiv angelegt (McCoy et al. 1991, Planz et al. 1995, Scolieri et al. 2000). Im Vergleich mit diesen Studien (McCoy et al. 1991, Planz et al. 1995, Scolieri et al. 2000) war unsere Studie auf den Zeitraum von nur einem Jahr begrenzt und es wurde nur ein MDCT-Protokoll mit nur geringen individuellen Abweichung zwischen den verschiedenen Patienten verwendet. Aufgrund der interindividuellen Unterschiede der Ausprägung des UC in unserer Studienpopulation gab es neben der MDCT eine Vielzahl diagnostischer Maßnahmen und Behandlungskonzepte. So musste die Überprüfung der Ergebnisse aus der MDCT-Untersuchung anhand verschiedener Referenzstandards erfolgen, besonders bei Patienten ohne Nachweis eines UC in der MDCT-Untersuchung. Diese Patienten wurden über ein Jahr durch verschiedene Arten der Bildgebung einschließlich weiterer MDCT-Untersuchungen überwacht. Aufgrund der unterschiedlichen Untersuchungsverfahren des Referenzstandards beschränkten wir unsere Studie auf die Lokalisierung von Tumoren im Harntrakt, was an den unterschiedlichen Inhalten der Patientenakten lag. Aussagen zum lokalen Staging wurden aus zwei Gründen nicht gemacht: Zum Einen, weil die Meinung

besteht, Schichtbildverfahren würden nicht zwischen oberflächlich, oberflächlich invasiv oder tief invasiv wachsenden Tumoren unterscheiden, solange sie die muskuläre Wand des Harntrakts nicht überschritten haben. Zum Zweiten, weil die geringe Anzahl der Patienten in unserer Studie eine statistisch zuverlässige Aussage über einen Nutzen beim lokalen Staging nicht möglich macht. Die Aussagen über die Stadien wurden aus dem Vergleich der Krankenakten gemacht. So hatten 17 Patienten einen Tumor im Stadium pTa - pT2 und nur einer der 18 Patienten mit einem UC hatte einen Tumor im Stadium pT3. Aussagen über die Verschiedenartigkeit der Tumorentitäten wurden nicht getroffen, da es das Ziel war, zwischen dem Vorhandensein eines Tumors und der Abwesenheit eines Tumor und nicht zwischen den verschiedenen Tumorentitäten zu unterscheiden. Obwohl alle verfügbaren Akten der Patienten zum Vergleich mit den Ergebnissen der MDCT-Untersuchungen genutzt wurden, war es nicht möglich eine Aussage über den Vergleich von MDCT und RUP im Hinblick auf den diagnostischen Nutzen bei der Entdeckung und Lokalisierung von Tumoren des Harntrakts zu machen.

6. Schlußfolgerung

Abschließend kann man sagen, dass die Multi-Detektor-Computer-Tomographie (MDCT) mit einem für den Harntrakt speziellen Untersuchungsprotokoll sehr sensitiv und spezifisch für die Entdeckung und Lokalisierung von Tumoren des oberen Harntrakts ist. Die hohe Übereinstimmung bei der Frage, ob im oberen Harntrakt ein Tumor vorliegt oder nicht, zwischen einem Radiologen und einer Weiterbildungsassistentin der Urologie mit radiologischer Vorbildung, welche die Bilder unabhängig von einander untersuchten, legt den Schluss nahe, dass diese Tumore sowohl von Radiologen als auch von entsprechend vorgebildeten Urologen erkannt werden könnten. Die Zuordnung zu einem einzelnen Segment erscheint wesentlich schwieriger und setzt offenbar eine längere radiologische Erfahrung und ein MDCT-Untersuchungsprotokoll mit Ausscheidungsphase (CT-Urographie) voraus. Der Ausschluss eines Tumors in einem Segment des Harntrakts erscheint mit Hilfe der MDCT mit hoher Spezifität möglich. Allerdings sind weitere Studien nötig, um die MDCT mit der Retrograden-Uretero-Pyelographie im Hinblick auf die Entdeckung und Lokalisierung von Tumoren des Harntraktes zu vergleichen und um die Möglichkeiten der MDCT beim Staging zu untersuchen.

7. Zusammenfassung

Diese retrospektive Arbeit untersucht die Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit der Multi-Detektor-Computer-Tomographie (MDCT), für die Entdeckung und Lokalisation von tumorösen Veränderungen des Harntrakts.

Material und Methoden: Native MDCT-Aufnahmen und MDCT-Aufnahmen mit Kontrastmittel (nephrographische Phase und CT-Urographie) der Nieren und des Harntrakts wurden für 27 Patienten (14 Patienten mit einem Urothelkarzinom (UC) in der Vorgeschichte und dem Verdacht auf ein Tumorrezidiv und 13 Patienten mit schmerzloser Makrohämaturie) in axialer und koronarer Ebene rekonstruiert (Alter der Patienten 72 ± 11 Jahre, 22 männlich, 5 weiblich). Die MDCT-Aufnahmen wurden von einem Facharzt für Radiologie (Untersucher 1) und einer Weiterbildungsassistentin für Urologie im letzten Ausbildungsjahr (Untersucher 2), unabhängig von einander, auf das Vorliegen einer tumorösen Veränderung hin untersucht. Der Harntrakt wurde in 17 Segmente unterteilt (rechts und links, obere, mittlere und untere Kelchgruppe, Nierenbecken, Infundibulum, oberer, mittlerer und unterer Ureter, sowie die Harnblase). Die Ergebnisse der Befundung der MDCT-Aufnahmen wurden entweder mit dem pathologischen Befund aus Operationspräparaten oder anderen invasiven Untersuchungen, sowie bildgebender Nachuntersuchungen für ein Jahr einschließlich MDCT, intravenöser Urographie und Cystographie oder Cystoskopie verglichen.

Ergebnisse: Von 27 Patienten hatten 18 ein UC (TNM 2002 pTa, n=3, pT1- pT3, n = 15), bei neun Patienten konnte kein Tumor nachgewiesen werden. Beide, Untersucher 1 und Untersucher 2, erkannten einen Tumor bei 17 Patienten (Sensitivität 94 %, 95%-Konfidenzintervall 84 - 100%) und schlossen ihn bei 7 Patienten (Spezifität 78 %, 95%-Konfidenzintervall 51 - 100 %) aus und entdeckten 10 Tumore von 11 des oberen Harntrakts. Auf die einzelnen Segmente des Harntrakts bezogen ergab sich für Untersucher 1 eine Sensitivität von 78% (95%-Konfidenzintervall 66 - 90%) und eine Spezifität von 96% (95%-Konfidenzintervall 94 - 98%) Für Untersucher 2 ergab sich auf die einzelnen Segmente des Harntrakts bezogen eine Sensitivität von 57% (95%-Konfidenzintervall 42 - 71%) und eine Spezifität von 98% (95%-Konfidenzintervall 97 - 100%) Für die 35 Segmente mit und die 308 Segmente ohne UC ergab die ROC-Analyse bei Betrachtung aller MDCT-Phasen für Untersucher 1 eine Genauigkeit (area under the curve) von $0,910 \pm 0,035$ (95%-Konfidenzintervall 0,842 - 0,979) und für Untersucher 2 eine Genauigkeit von $0,749 \pm 0,055$ (95%-Konfidenzintervall 0,642 - 0,857).

Schlussfolgerung: Mit der MDCT ist es möglich Tumore des oberen Harntrakts mit hoher Sensitivität und guter Spezifität zu entdecken. Die hohe Übereinstimmung der beiden Untersucher (Untersucher 1 und Untersucher 2) mit jeweils unterschiedlichem Ausbildungsstand legt nahe, dass die Tumore sowohl von entsprechen vorgebildeten Radiologen als auch von Urologen erkannt werden können.

8. Literaturverzeichnis

American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2004. American Cancer Society, Inc., 1599 Clifton Road, NE, Atlanta, GA 30329-4251, USA, 60pp.

Babaian RJ, Johnson DE. Primary carcinoma of the ureter. J Urol 1980; 123:357-359.

Caoili EM, Cohan RH, Korobkin M, Platt JF, Francis IR, Faerber GJ, Montie JE, Ellis JH. Urinary tract abnormalities: initial experience with multi-detector row CT urography. Radiology 2002; 222:353-360.

Cholankeril JV, Freundlich R, Ketyer S, Spirito AL, Napolitano J. Computed tomography in urothelial tumors of renal pelvis and related filling defects. J Comput Tomogr 1986; 10:263-272.

Fraley EE. Cancer of the renal pelvis. In: Skinner DG, de Kernion JB, eds. Genitourinary cancer. Philadelphia, Pa: WB Saunders, 1978;134.

Garufi A, Priolo GD, Coppolino F, Giammusso B, Materazzo S. Computed tomography evaluation of urothelial carcinoma of the upper urinary tract. Radiol Med (Torino) 1993; 86:489-495.

Glantz SA. Primer of biostatistics, fourth edition. Chapter 7: confidence intervals. New York, St. Louis, San Francisco, Auckland, Bogota, Caracas, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, Montreal, New Delhi, San Juan, Singapore, Sydney, Tokyo, Toronto: McGraw-Hill, 1997; 184-212.

Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS Jr, Hricak H, Shuler CL, Agerter DC, Carroll PR. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy – part II: patient evaluation, cytology, voided markers, imaging, cystoscopy, nephrology evaluation, and follow-up. *Urology* 2001; 57:604-610.

Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143:29-36.

Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983; 148:839-843.

Hardeman SW, Perry A, Soloway MS. Transitional cell carcinoma of the prostate following intravesical therapy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1988; 140:289-292.

Herr HW, Cookson MW, Soloway SM. Upper tract tumors in patients with primary bladder cancer followed for 15 years. *J Urol* 1996; 156:1286-1287.

Huben RP, Mounzer AM, Murphy GP. Tumor grade and stage as prognostic variables in upper tract urothelial tumors. *Cancer* 1988; 62:2016-2020.

Lang EK, Macchia RJ, Thomas R, Watson RA, Marberger M, Lechner G, Gayle B, Richter F. Improved detection of renal pathologic features on multiphasic helical CT compared with IVU in patients presenting with microscopic hematuria. *Urology* 2003; 61:528-532.

McCoy JG, Honda H, Reznicek M, Williams RD. Computerized tomography for detection and staging of localized and pathologically defined upper tract urothelial tumors. *J Urol* 1991; 146:1500-1503.

Messing EM. Urothelial tumors, renal pelvis and ureter. In: *Campbell's Urology* 8th Ed., 2002: pp2732-2784.

Murphy DM, Zincke H, Furlow WL. Management of high grade transitional cell cancer of the upper urinary tract. *J Urol* 1981; 125:25-29.

Ohnesorge B, Flohr T, Schaller S, Klingenbeck-Regn K, Becker C, Schopf UJ, Bruning R, Reiser MF. Technische Grundlagen und Anwendungen der Mehrschicht CT. *Radiologe* 1999; 39:923-931.

Oldbring J, Glifberg I, Mikulowski P, Hellsten S. Carcinoma of the renal pelvis and ureter following bladder carcinoma: risk factors and clinicopathological findings. *J Urol* 1989; 141:1311-1313.

O'Malley ME, Hahn PF, Yoder IC, Gazelle GS, McGovern FJ, Mueller PR. Comparison of excretory phase, helical computed tomography with intravenous urography in patients with painless haematuria. *Clin Radiol* 2003; 58:294-300.

Planz B, George R, Adam G, Jakse G, Planz K. Computed tomography for detection and staging of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Eur Urol* 1995; 27:146-150.

Rimondini A, Morra A, Bertolotto M, Locatelli M, Pozzi Mucelli R. Spiral-CT with multiplanar reconstruction (MPRS) in the evaluation of ureteral neoplasms: preliminary results. *Radiol Med (Torino)* 2001; 101:459-465.

Scolieri MJ, Paik ML, Brown SL, Resnick MI. Limitations of computed tomography in the preoperative staging of upper tract urothelial carcinoma. *Urology* 2000; 56:930-934.

Shinka T, Uekado Y, Aoshi H, Hirano A, Ohkawa T. Occurrence of uroepithelial tumors of the upper urinary tract after the initial diagnosis of bladder cancer. J Urol 1988; 140:745-748.

Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Monros JL, Dumont R, Almenar S. Extravesical involvement in patients with bladder carcinoma in situ: biological and therapy implications. J Urol 1996; 155:895-900.

Solsona E, Iborra T, Ricos JV, Dumont R, Casanova JL, Calabuig C. Upper tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ (Tis): its impact on management. Urology 1997; 49:347-352.

Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Monros L, Rubio J, Almenar S. Clinical panurothelial disease in patients with superficial bladder tumors: therapeutic implications. J Urol 2002; 167:2007-2011.

Valignat C, Marechal JM, Rouviere O, Gelet A, Martin X, Castagnola C, Lyonnet D, Dubernard JM. Contribution of computed tomography in the staging of upper urinary tract urothelial tumors. Importance of the tumor diameter measurement. Prog Urol 1997; 7:217-224.

9. Abbildungen

Abbildung 1:

Konstruktionsprinzip des Adaptive Array Detektors. Der Detektor besteht aus acht Zeilen, die nach außen hin breiter werden und auf der Drehachse Schichtdicken von 1 mm bis 5 mm definieren. Der Detektor selbst ist durch die geometrische Vergrößerung ca. 40 mm breit.

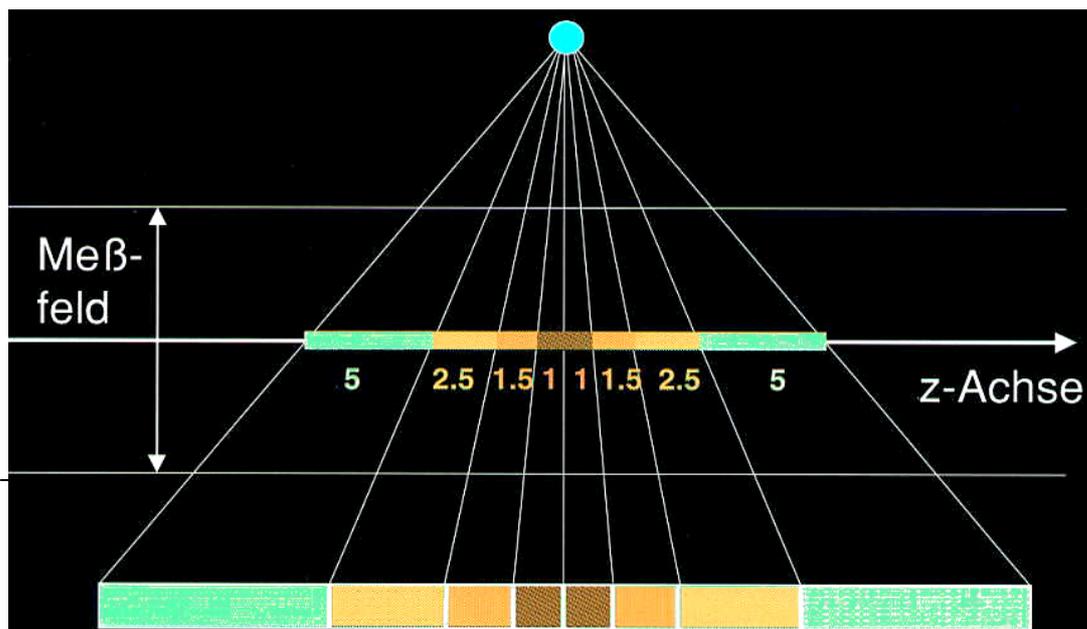


Abbildung nach Ohnesorge et al. 1999

Abbildung 2:

Kollimierte Schichtdicke und Ausleseschemata beim Adaptive Array Detektor. Strahler- und detektorseitige Einblendung müssen auf jede Schichtdicke eingestellt werden.

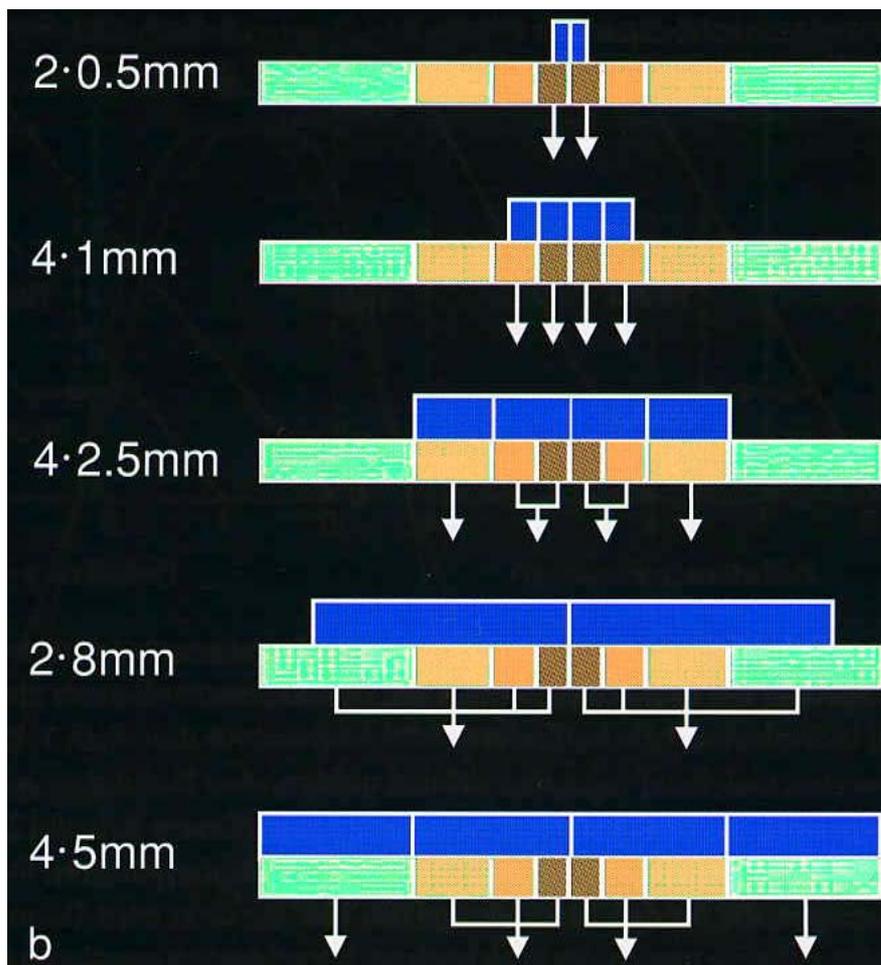


Abbildung nach Ohnesorge et al. 1999

Abbildung 3:

Schichtdicke der rekonstruierten nativen und nephrographischen MDCT-Bilder und der MDCT-Bilder der Ausscheidungsphase.

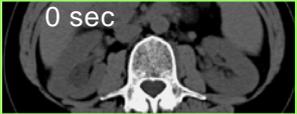
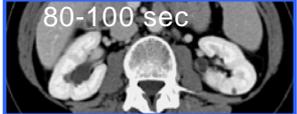
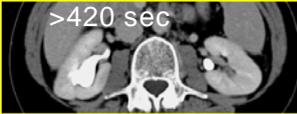
 0 sec	 80-100 sec	 >420 sec
nativ	nephrographisch	Ausscheidungsphase
4 x 2,5 mm	4 x 1 mm	Kollimation 4 x 1 mm
0,5-0,75 s	0,5-0,75 s	Umdrehungszeit 0,5-0,75 s
13,3-20 mm/s	6-12 mm/s	Tischvorschub 6-12 mm/s
5 mm axial	5 mm axial	Rekonstruktion 1 5 mm axial
	1,25 mm	Rekonstruktion 2 1,25 mm
	3 mm cor	MPR koronar 3 mm cor

Abbildung 4:

69jährige Patientin mit einem Rezidiv eines Urothelkarzinoms der Blase in der Anamnese, Zustand nach Zystektomie und Illeum Conduit, Zustand nach Ureterektomie aufgrund eines Urothelkarzinoms und neu aufgetretener Makrohämaturie. Die MDCT-Bilder der nephrographischen Phase (Bild a und b) und der Ausscheidungsphase (CT-Urographie Bild c) zeigen umgebende Wandverdickungen und eine Kontrastmittelaufnahme im rechten Nierenbecken und allen Kelchgruppen (Pfeile). Die Patientin verstarb ein Monat nach den MDCT-Aufnahmen an einem Myokardinfarkt und wurde autopsiert. Die Autopsie ergab das Stadium pTa und hoch aggressive Vorstufen eines Urothelkarzinoms im rechten Nierenbecken.

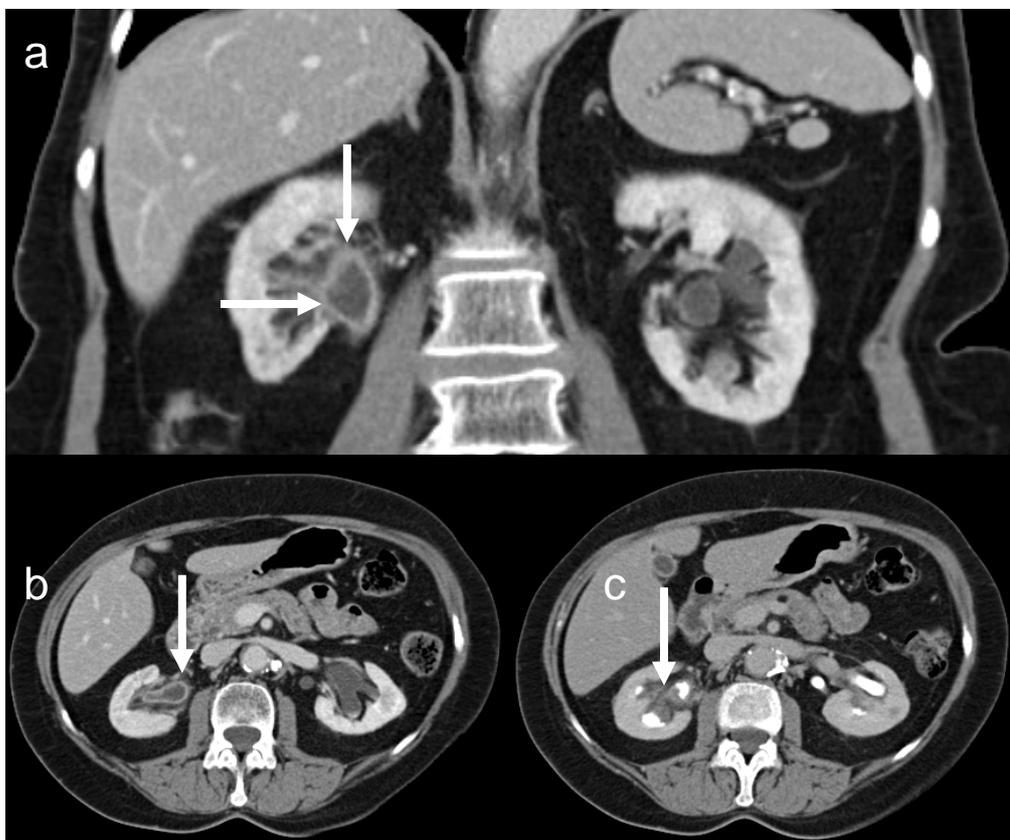


Abbildung 5:

73jähriger männlicher Patient mit einem panurothelialen Karzinom der Blase in der Anamnese und einer neu aufgetretenen, schmerzlosen Makrohämaturie. Die MDCT-Bilder mit Kontrastmittel in der nephrographischen Phase (a, b) und Ausscheidungsphase (c, d) zeigen multiple kleine noduläre Läsionen im Bereich des rechten Nierenbeckens und der Kelche (Pfeile in b und d). Diese stellen sich in der Ausscheidungsphase dar (CT-Urographie, c, d). Das Nierenpräparat nach rechtseitiger Nephroureterektomie zeigt einen papillären Tumor (Pfeile in e) die histologische Untersuchung ergab ein Stadium pT2 Grad G2 eines Urothelkarzinoms.

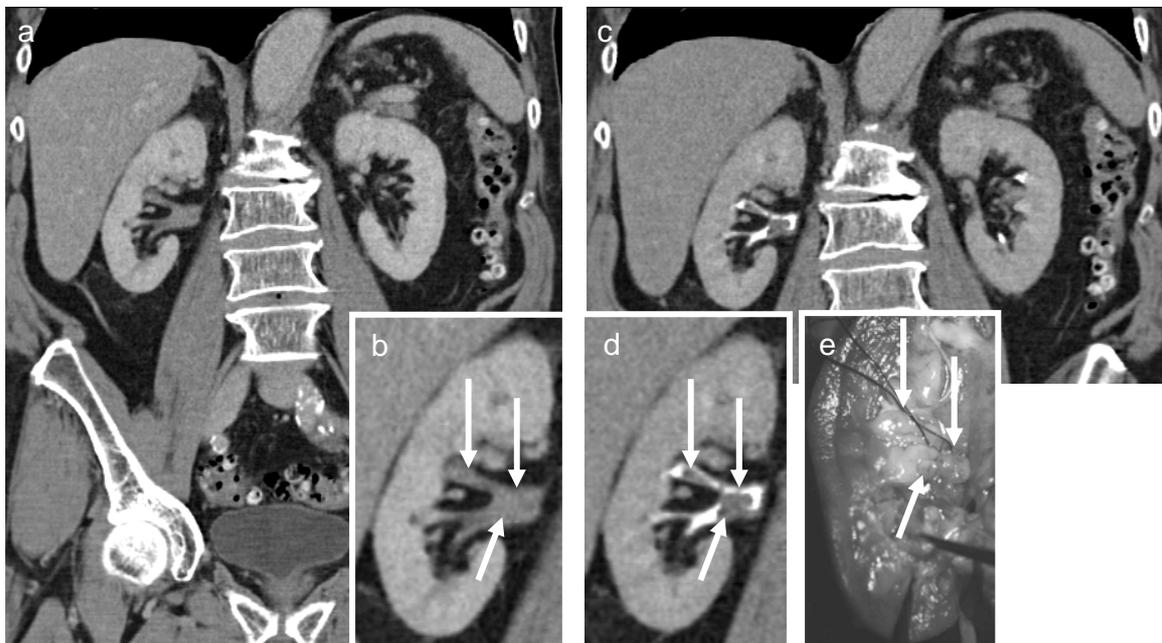


Abbildung 6:

80jährige Patientin mit einer panurothelialen Erkrankung in der Anamnese und Zustand noch linksseitiger distaler Ureterektomie und Psoas-Bladder-Hitch. Die MDCT-Aufnahme mit Kontrastmittel auf Höhe des distalen Ureters und der Blase zeigt eine teilweise umgebende Wandverdickung in den linken vorderen, seitlichen und hinteren Anteilen der Blasenwand, einen Kontrastmittel aufnehmenden Tumor im Psoas-Bladder-Hitch (lange Pfeile in a und b) und eine Lymphadenopathie entlang der linken Iliakalarterien (Pfeilspitzen in a, b und c). Eine tiefe Biopsie (kurzer Pfeil in c) ergab ein Stadium pT2, Grad G3. Die Patientin wurde mit fraktionierter Radiatio des Beckens behandelt.

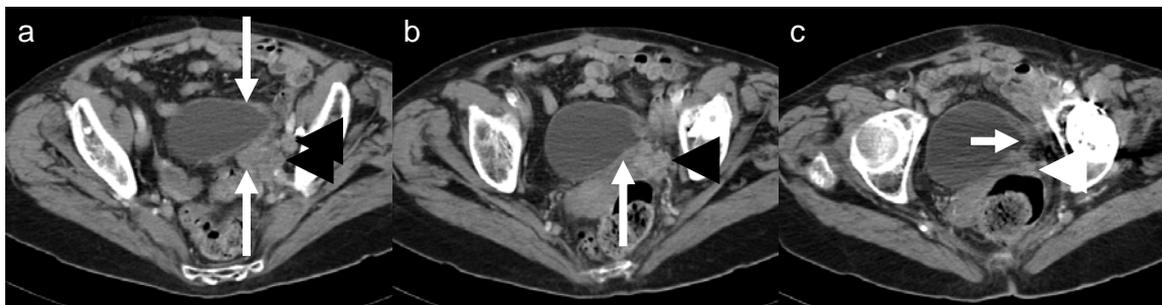


Abbildung 7:

59-jähriger Patient mit neu aufgetretener Makrohämaturie. Die MDCT-Bilder mit Kontrastmittel zeigen in der nephrographischen Phase (a) und Ausscheidungsphase (CT-Urographie, b) eine Kontrastmittel aufnehmende Tumormasse des rechten Nierenbeckens und der mittleren und unteren Kelchgruppen, ohne noduläre Vorwölbungen und Ausdehnung über den Harntrakt hinaus (Pfeile). Die histologische Untersuchung nach rechtseitiger Nephroureterektomie ergab das Stadium pT3, Grad G2 eines papillären Urothelkarzinoms des rechten Nierenbeckens, der mittleren und unteren Kelchgruppe sowie des Infundibulums (nicht abgebildet). Nebenbefundlich zeigte sich ein Adenom der rechten Nebenniere (schwarzer Pfeilkopf).

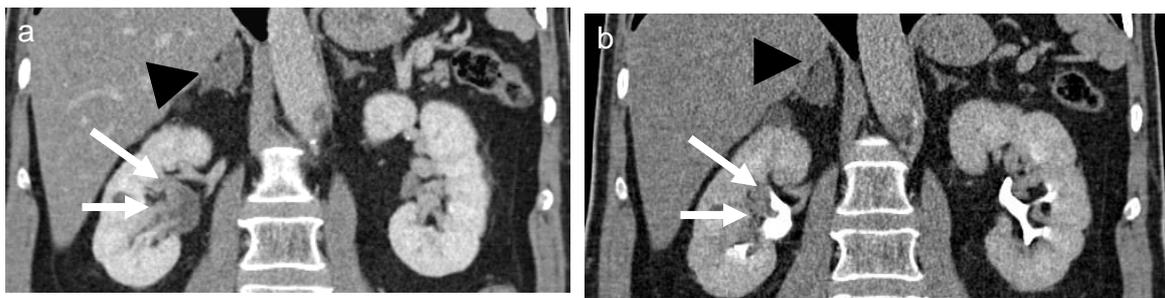


Abbildung 8:

Bei 14 Patienten mit UC in der Vorgeschichte waren bereits 38 (8 %) der insgesamt 459 in die Studie aufgenommenen Segmente des Harntraktes chirurgisch entfernt worden, sodass noch 421 Segmente (92 %) zur Untersuchung zur Verfügung standen. Im Hinblick auf die Auswertung aller Daten wurde ein UC in 46 Segmenten (11 %) und kein Tumor in 375 (89 %) gefunden.

Karzinome in den Segmenten des Harntraktes

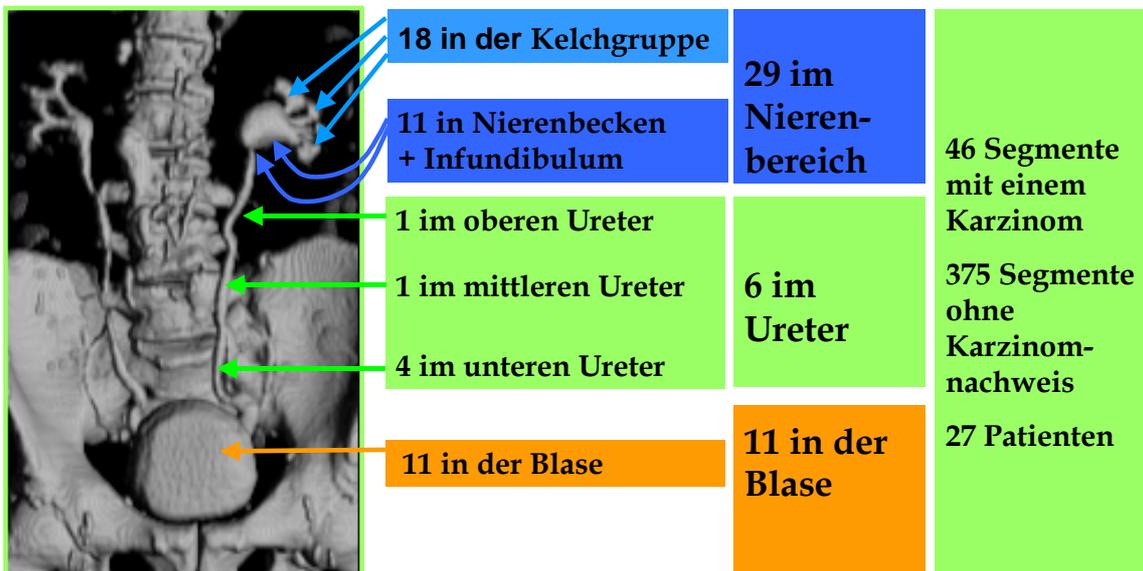
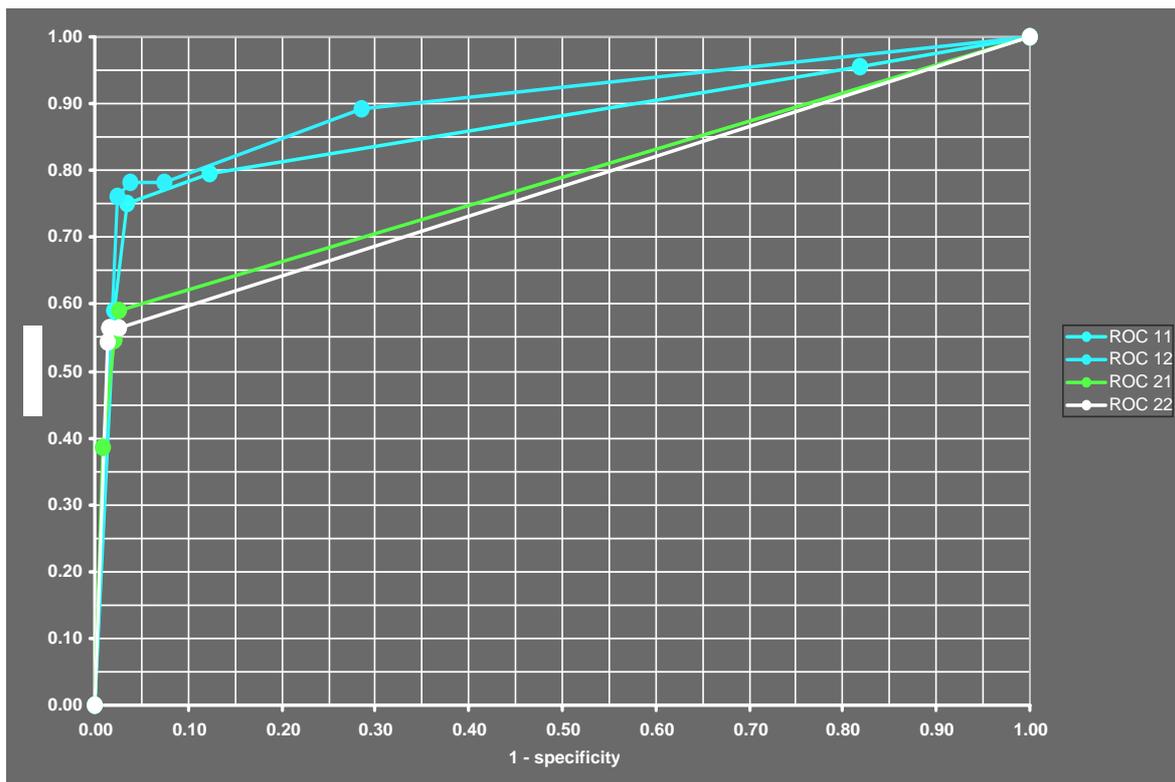


Abbildung 9:

Vergleich der beiden Auswerter durch eine ROC-Analyse

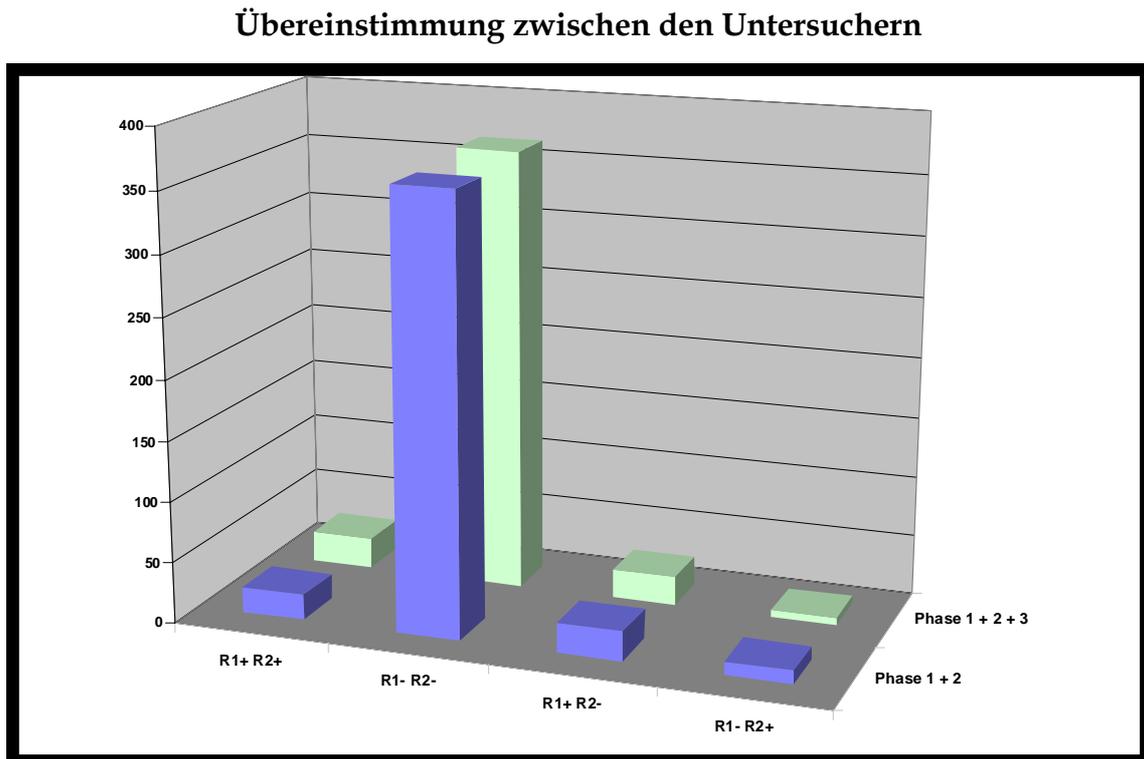
Entdeckung tumoröser Veränderungen im Harntrakt



R11: $A=0.894\pm0.038$, R12: $A=0.901\pm0.035^*$, R21: $A=0.766\pm0.054$,
R22: $A=0.749\pm0.055^*$, $*z=2.4472$, $p<0.025$

Abbildung 10:

Vergleich der Übereinstimmung der beiden Auswerter mittels Kappa-Score



Der Kappa-Score nimmt durch das Hinzufügen der Ausscheidungsphase zu

Phasen 1 + 2, Übereinstimmung 92,4 %, Kappa-Score 0.51

Phasen 1 + 2 + 3, Übereinstimmung 94 %, Kappa-Score 0.60

10. Tabellen

Tabelle 1:

Entdeckung von Läsionen des Harntrakts, die auf ein Urothelkarzinom (UC) verdächtig sind, bei Patienten (n = 27) mit schmerzloser Makrohämaturie und/oder einem UC in der Vorgeschichte, mit Hilfe von nativer und nephrographischer Phase sowie der Ausscheidungsphase von MDCT-Untersuchungen, auf Patientenbasis:

MDCT Untersuchung	Sensitivität	95 % CI	Spezifität	95 % CI
R11 ^{A,B,C}	16/18 (89 %)	74 % - 100 %	7/9 (78 %)	51 % - 100 %
R12 ^{A,B}	17/18 (94 %)	84 % - 100%	7/9 (78 %)	51 % - 100 %
R21 ^{A,B,C}	15/18 (83 %)	66 % - 100%	7/9 (78 %)	51 % - 100 %
R22 ^{A,B}	17/18 (94 %)	84 % - 100 %	7/9 (78 %)	51 % - 100 %

R11	Untersucher 1: Betrachtung der MDCT-Bilder in nativer- und nephrographischer Phase
R12	Untersucher 1: Betrachtung der MDCT-Bilder in nativer und nephrographischer Phase sowie der Ausscheidungsphase (CT-Urographie)
R21	Untersucher 2: Betrachtung der MDCT-Bilder in nativer und nephrographischer Phase
R22	Untersucher 2: Betrachtung der MDCT-Bilder in nativer und nephrographischer Phase sowie der Ausscheidungsphase (CT-Urographie)

95 % CI 95 %-Konfidenzintervall

- A Ein falsch negativer Blasentumor (Stage pT1, Grade G3, bei einem Patienten mit zusätzlichem Prostata Carzinom Stage pT1c, Gleason 8, diagnostiziert durch Trans-Urethrale-Resektion, gelegen am Blasenhals), bei der Betrachtung aller Bilder.
- B Ein richtig positiver Tumor im distalen Ureter, wurde bei Betrachtung aller MDCT-Bilder im mittleren Ureter vermutet.
- C Ein Blasentumor wurde in den Untersuchungen R11 und R21 nicht entdeckt, da sich weder die native noch die nephrographische Phase bis zur Blase erstreckte.

Tabelle 2:

Entdeckung von Läsionen des Harntrakts, die auf ein Urothelkarzinom (UC) verdächtig sind, bei Patienten (n = 27) mit schmerzloser Makrohämaturie und/oder einem UC in der Vorgeschichte, mit Hilfe von MDCT Untersuchungen auf der Basis der einzelnen Segmente des Harntrakts (n = 421).

Es wurden Bilder aus Datensätzen von nativer und nephrographischer Phasen sowie der Ausscheidungsphase berechnet.

MDCT-Untersuchung	Sensitivität	95 % CI	Spezifität	95 % CI
R1	36/46 (78 %)	66 % - 90 %	361/375 (96 %)	94 % - 98 %
R2	26/46 (57 %)	42 % - 71 %	369/375 (98 %)	97 % - 100 %
	neg. prädiktiver Wert		pos. prädiktiver Wert	
R1	0,973		0,720	
R2	0,949		0,813	
R1	Untersucher 1			
R2	Untersucher 2			
95 % CI	95 %-Konfidenzintervall			

Tabelle 3:

Entdeckung von Läsionen des Harntrakts, die auf ein Urothelkarzinom (UC) verdächtig sind, bei Patienten (n = 27) mit schmerzloser Makrohämaturie und/oder einem UC in der Vorgeschichte, mit Hilfe von MDCT Untersuchungen auf der Basis der einzelnen Segmente des Harntrakts (n = 343).

Es wurden Bilder aus Datensätzen von nativer und nephrographischer Phase sowie der Ausscheidungsphase auf Basis der einzelnen Segmente des Harntrakts berechnet.

Bei den Ergebnissen R11 und R21 wurden keine Bilder einer Ausscheidungsphase, bei den Ergebnissen R12 sowie R22 wurden die Bilder einer Ausscheidungsphase gezeigt.

MDCT-Untersuchung	Sensitivität	95 % CI	Spezifität	95 % CI
R11	27/35 (77 %)	63 % - 91 %	299/308 (97 %)	95% - 99 %
R12	28/35 (80 %)	67 % - 93 %	298/308 (97 %)	95% - 99 %
R21	18/35 (51 %)	35 % - 68 %	304/308 (99 %)	97 % - 100 %
R22	18/35 (51 %)	35 % - 68 %	304/308 (99 %)	97 % - 100 %

R11 Untersucher 1: Betrachtung der MDCT-Bilder in nativer und nephrographischer Phase

R12 Untersucher 1: Betrachtung der MDCT-Bilder in nativer und nephrographischer Phase sowie der Ausscheidungsphase (CT-Urographie)

R21 Untersucher 2: Betrachtung der MDCT-Bilder in nativer und nephrographischer Phase

R22 Untersucher 2: Betrachtung der MDCT-Bilder in nativer und
 nephrographischer Phase sowie der
 Ausscheidungsphase (CT-Urographie)

95 % CI 95 %-Konfidenzintervall

Tabelle 4:

Receiver-Operating-Characteristics-Analyse (ROC) der Entdeckung von Läsionen des Harntrakts, die auf ein Urothelkarzinom (UC) verdächtig sind, bei Patienten (n = 27) mit schmerzloser Makrohämaturie und/oder einem UC in der Vorgeschichte, mit Hilfe von MDCT Untersuchungen auf der Basis der einzelnen Segmente des Harntrakts (n = 343).

Es wurden Bilder aus Datensätzen von nativer und nephrographischer Phase sowie der Ausscheidungsphase berechnet. Bei den Ergebnissen R11 und R21 wurden keine Bilder einer Ausscheidungsphase, bei den Ergebnissen R12 sowie R22 wurden die Bilder einer Ausscheidungsphase gezeigt.

AUC für die verschiedenen MDCT Untersuchungen

MDCT Befundung	RP	RN	FP	FN	area under the curve	95%CI
R11	27	299	9	8	0,894 ± 0,038	0,820 - 0,968
R12	28	298	10	7	0,910 ± 0,035	0,842 - 0,979
R21	18	304	4	17	0,766 ± 0,054	0,661 - 0,872
R22	18	304	4	17	0,749 ± 0,055	0,642 - 0,857

R11 Untersucher 1: Betrachtung der MDCT-Bilder in nativer und nephrographischer Phase

R12 Untersucher 1: Betrachtung der MDCT-Bilder in nativer und nephrographischer Phase sowie der Ausscheidungs-

MDCT Urothel-CA Auswertung
 Auswerter: Ullrich Mueller-Lisse R1
 Auswerter: Ulrike Mueller-Lisse R2

Auswerter		KM-Phase:	Pat.-Name	Pat.-Vorname	Alter (Jahre)	1=sicher nein, 2=wahrscheinlich nein, 3=unentschieden, 4=wahrscheinlich ja, 5=sicher ja	obere Kelchgruppe rechts	mittlere Kelchgruppe rechts	untere Kelchgruppe rechts	Nierenbecken rechts	Infundibulum rechts	proximaler Ureter rechts	mittlerer Ureter rechts	distaler Ureter rechts	obere Kelchgruppe links	mittlere Kelchgruppe links	untere Kelchgruppe links	Nierenbecken links	Infundibulum links	proximaler Ureter links	mittlerer Ureter links	distaler Ureter links	Blase	Läsionsnachweis	Gesamtzahl Segmente mit Pathologie-Korrelation	richtig positiv TP	falsch negativ FN	richtig negativ TN	falsch positiv FP	R1+ R2+	R1- R2-	R1+ R2-	R1- R2+
R1	1						2	2	2	2	2	2	2	5	1	1	1	1	1	1	1	1	2	5		2	15						
R1	2		Stauung rechts; 2. Phase nur Niere + prox HL				2	2	2	2	2	2	2	5	1	1	1	1	1	1	1	1	2	5		2	15						
R2	1						1	1	1	1	1	1	1	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	5		2	15		2	15			
R2	2						2	2	2	1	1	1	1	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	5		2	15		2	15			
P			6		76		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	17									
R1	1						2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	5		1	16						
R1	2		2. Phase nur Niere + prox HL				1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2	2	5		1	16							
R2	1						1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		1	16		16	1			
R2	2						1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	5		1	16		1	16				
P			7		64		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	17									
R1	1						2	2	2	2	2	3	3		2	2	2	2	2	2	3	3	5										
R1	2		nur 1. Phase, kein Nieren-Programm																														
R2	1						1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	5										
R2	2		Nur eine Phase untersucht, keine Coronaren												1	1	1	1	1	1	1	1	5										
P			8																														
R1	1						2	2	2	2	1	1	1	1	n	n	n	n	n	n	n	n	1				9						
R1	2		Einzelniere rechts; 2. Phase nur Niere + prox HL				1	1	1	1	1	1	1	1	n	n	n	n	n	n	n	n	1				9						
R2	1						1	1	1	1	1	1	1	1	Nephrektomie links							5			8	1			8	1			
R2	2						1	1	1	1	1	1	1	1	Nephrektomie links							5			8	1			8	1			
P			9		60		0	0	0	0	0	0	0	n	n	n	n	n	n	n	n	n	0	9									
R1	1						1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1										
R1	2		beide Phasen bis Blase				1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1									
R2	1						1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	n										
R2	2						1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	4										
P			10																														

Tabelle 5:
 Ergebnisse der einzelnen Untersucher

MDCT Urothel-CA Auswertung
 Auswerter: Ullrich Mueller-Lisse R1
 Auswerter: Ulrike Mueller-Lisse R2

Auswerter		KM-Phase:	Pat.-Name	Pat.-Vorname	Alter (Jahre)	1=sicher nein, 2=wahrscheinlich nein, 3=unentschieden, 4=wahrscheinlich ja, 5=sicher ja														Blase		Gesamtzahl Segmente mit Pathologie-Korrelation		Richtig falsch richtig falsch								
						obere Kelchgruppe rechts	mittlere Kelchgruppe rechts	untere Kelchgruppe rechts	Nierenbecken rechts	Infundibulum rechts	proximaler Ureter rechts	mittlerer Ureter rechts	distaler Ureter rechts	obere Kelchgruppe links	mittlere Kelchgruppe links	untere Kelchgruppe links	Nierenbecken links	Infundibulum links	proximaler Ureter links	mittlerer Ureter links	distaler Ureter links	Blase			richtig positiv TP	falsch negativ FN	richtig negativ TN	falsch positiv FP	R1+ R2+	R1- R2-	R1+ R2-	R1- R2+
R1	1																															
R1	2																															
R2	1																															
R2	2																															
P				11		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1										
R1	1					n	n	n	n	n	n	n	n	1	1	1	1	1	1	1	n	1					7					
R1	2		Einzelniere links, Neoblase; 2. Phase mit Blase			n	n	n	n	n	n	n	n	1	1	1	1	1	1	1	n	1					7					
R2	1					Z. n. Nephroureterektomie rechts							1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1					7			7	
R2	2					Z. n. Nephroureterektomie rechts							1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1					7			7	
P				12	64	n	n	n	n	n	n	n	n	0	0	0	0	0	0	0	n	n			7							
R1	1					2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	2	2	2	2	2					17					
R1	2		DJ rechts, Blase kollabiert um DK; 2. Phase nur Niere + prox HL; parapelvine Zysten			2	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2					17					
R2	1					1	1	1	1	1	1	4	4	1	1	1	1	1	1	1	1	4					13	4		13	4	
R2	2					1	1	1	1	1	5	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1					15	2		15	2	
P				13	84	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			17							
R1	1					2	2	2	2	2	2	2	3	2	3	3	1	2	2	2	3	5					16					
R1	2		beide Phasen bis Blase; Blasen-TU linkes Ostium			1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	4	5					15	1				
R2	1					1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	4	5					15	1	1	15	1	
R2	2					1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	4	5					15	1	2	15		
P				14	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1			17							
R1	1					2	3	3	3	2	2	2	3	2	2	2	1	1	2	2	3	1					17					
R1	2		Nierensteine + Zysten rechts; 2. Phase nur Niere + prox H			1	1	2	1	1	1	1	3	1	1	1	1	1	2	2	3	1					17					
R2	1					1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1					17				17	
R2	2					1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1					17				17	
P				15	48	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			17							

Tabelle 5:
 Ergebnisse der einzelnen Untersucher

MDCT Urothel-CA Auswertung
 Auswerter: Ullrich Mueller-Lisse R1
 Auswerter: Ulrike Mueller-Lisse R2

Auswerter		KIM-Phase: Pat.-Name	Pat.-Vorname	Alter (Jahre)	1=sicher nein, 2=wahrscheinlich nein, 3=unentschieden, 4=wahrscheinlich ja, 5=sicher ja															Blase	Gesamtzahl Segmente mit Pathologie-Korrelation	richtig positiv TP	falsch negativ FN	richtig negativ TN	falsch positiv FP	R1+ R2+	R1- R2-	R1+ R2-	R1- R2+						
1=	2=				3=	4=	5=	obere Kelchgruppe rechts	mittlere Kelchgruppe rechts	untere Kelchgruppe rechts	Nierenbecken rechts	Infundibulum rechts	proximaler Ureter rechts	mittlerer Ureter rechts	distaler Ureter rechts	obere Kelchgruppe links	mittlere Kelchgruppe links	untere Kelchgruppe links	Nierenbecken links											Infundibulum links	proximaler Ureter links	mittlerer Ureter links	distaler Ureter links		
R1	1				2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	4	17	1		16								
R1	2	2. Phase nur Niere + prox HL			1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	2	2	4	17	1		16									
R2	1				1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	4	17	1		16			1	16					
R2	2				1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	4	17	1		16			1	16					
P		31		53	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	17												
R1	1				5	5	5	5	5	5	5	5	n	2	2	2	2	2	2	2	n	n	14	4		7	3								
R1	2	2. Phase nur Niere + prox HL, Ileostoma			5	5	5	5	5	5	5	5	n	1	1	1	1	1	1	2	n	n	14	4		7	3								
R2	1				4	4	1	4	1	1	1	n	1	1	1	1	1	1	1	n	n	n	14	3	1	10		3	7	4					
R2	2				5	5	1	5	1	1	1	n	1	1	1	1	1	1	1	n	n	n	14	3	1	10		3	7	4					
P		32		69	1	1	1	1	0	0	0	n	0	0	0	0	0	0	0	n	n	n	14												

Die Patienten 3; 8; 10; 11; 30 wurden aufgrund mangelhafter Aktenlage von der abschließenden Untersuchung ausgeschlossen

Tabelle 5:
 Ergebnisse der einzelnen Untersucher

11. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser und Herrn Priv.-Doz U. G. Müller-Lisse danke ich für die Überlassung des Themas, die Anleitung im wissenschaftlichen Arbeiten und die großzügige Hilfe und Unterstützung, die sie mir beim Anfertigen der Arbeit zukommen ließen.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. U. G. Müller-Lisse aus dem Institut für klinische Radiologie und Frau Dr. med. U. L. Müller-Lisse aus der Klinik und Poliklinik für Urologie am Klinikum der Ludwigs-Maximilians-Universität München danke ich besonders für die ständige und geduldige Anleitung und Hilfe bei der Sammlung und Auswertung der Daten und Abfassung der Dissertationschrift.

12. Lebenslauf des Verfassers

Josef Hinterberger

geboren am 04.03.1978 in München, als Sohn des Beamten Josef Hinterberger und der Angestellten Margarete Hinterberger.

1984 - 1988	Grundschule Oberhaching
1988 - 1998	Gymnasium der Benediktiner Schäftlarn
12/1997 - 04/1998	Rettungssanitäterlehrgang
1996 - 2002	Erfüllung der Wehrpflicht durch Verpflichtung im Katastrophenschutz
1998 - 1999	Freiwilliges Soziales Jahr, Malteser Hilfsdienst, Gräfelfing
5/1999 - 07/2005	Rettungssanitäter im Rettungs- und Rückholdienst Malteser Hilfsdienst, Gräfelfing (Teilzeit mit 14 Wochenstunden)
1999 - 2005	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität, München
4/2001	Ärztliche Vorprüfung
4/2002	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
4/2004	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
04/2004 - 03/2005	Praktisches Jahr (PJ) - Städtisches Krankenhaus München Neuperlach (Innere Medizin), - Städtisches Krankenhaus München Harlaching (Chirurgie) (beides Lehrkrankenhäuser der Ludwig-Maximilians-Universität, München) - Klinikum Großhadern (Anästhesie) der Ludwig-Maximilians-Universität, München.
6/2005	3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung