

1 Die ethische Problematik der Zufallsbefunde

Martin Hoffmann und Reinold Schmücker

1.1 Einleitung

Die empirische Inzidenz und die methodologische Relevanz von Zufallsbefunden werden in der radiologischen und epidemiologischen Fachliteratur seit längerer Zeit diskutiert. Allerdings ist in den letzten Jahren eine wachsende Beschäftigung mit dem Thema zu beobachten. Dafür lassen sich primär zwei Gründe angeben. Erstens treten Zufallsbefunde in zunehmend höherer Anzahl auf. Verantwortlich dafür sind die Etablierung und der breit angelegte Einsatz moderner bildgebender Verfahren in populationsbasierten Studien. Die ersten gesicherten quantitativen Schätzungen des Auftretens von Zufallsbefunden wurden für das Verfahren der Hirn-MRT vorgelegt, wobei die Inzidenz klinisch relevanter Befunde mit 1–8 % angegeben wurde [1, 15, 28, 42]. Allerdings ist das Gehirn offensichtlich ein Organ, dessen Untersuchung vergleichsweise wenige Zufallsbefunde generiert. Denn mittlerweile liegen auch Zahlen zur Inzidenz von Zufallsbefunden bei anderen Organen vor, die offenbar ungleich höher sind: So konstatiert zum Beispiel Bruderermanns [6] bei Studien, bei denen die kardiale Multidetektor-CT eingesetzt wird, eine Rate von 41 %. Durch den Einsatz so mächtiger diagnostischer Verfahren wie der Ganzkörper-MRT im Rahmen der **Study of Health in Pomerania** (im Folgenden: SHIP-Studie), bei der in Bezug auf die Inzidenz von Zufallsbefunden von Summationseffekten ausgegangen werden muss, wird der Forschung ein gesundheitsrelevantes Datenmaterial zugänglich, das noch vor 20 Jahren in dieser Qualität und Quantität weder erhoben noch ausgewertet werden konnte.

Ein zweiter Grund für das in jüngerer Zeit zunehmende Interesse liegt vermutlich darin, dass mit dem verstärkten Auftreten von Zufallsbefunden eine ethische Problematik virulent wird. Ob diese Problematik vorher tatsächlich nicht in relevanter Weise bestand oder lediglich in ihrer Tragweite nicht erkannt worden ist, mag an dieser Stelle offen bleiben. Es sei lediglich festgehalten, dass eine intensive Auseinandersetzung mit Zufallsbefunden *als einem ethischen Problem* erst seit 2005 zu beobachten ist: Offensichtlich wirft der Einsatz bildgebender Verfahren in epidemiologischen Studien Fragen nach dem angemessenen Umgang mit Zufallsbefunden auf, die nach systematischer ethischer Reflexion verlangen. Im Rahmen der SHIP-Studie ist darauf mit der Einrichtung eines *Advisory Board* reagiert worden, wie Völzke (s. Kapitel 2) berichtet.

Im Folgenden soll aber nicht allein die spezifische Problematik des Auftretens von Zufallsbefunden innerhalb der SHIP-Studie behandelt werden. Unser Ziel besteht vielmehr darin, den Kern der ethischen Problematik der Zufallsbefunde herauszuschälen.

2 MRT-Bildgebung in populationsbasierter Forschung

Henry Völzke

2.1 Einleitung

Epidemiologische Studien untersuchen Prävalenz und Inzidenz von Risikofaktoren und Erkrankungen sowie deren komplexe Zusammenhänge. Dabei stellt die Beobachtung von Veränderungen sowohl auf der Risikofaktoren- als auch der Erkrankungsebene eine zentrale Herangehensweise dar.

Die klassische Kohortenstudie erhebt die für die Beantwortung ihrer Fragestellungen notwendigen Basisinformationen zu Risikofaktoren und assoziiert diese mit in der Folgezeit diagnostizierten Erkrankungen oder Mortalität. Ein klassisches Beispiel hierfür liefert die im Jahre 1948 etablierte Framingham-Studie, mit deren Daten der Nachweis einer Assoziation zwischen Serum-Lipidwerten und dem Risiko für das spätere Auftreten einer koronaren Herzerkrankung gelang [5].

Dank des technologischen Fortschrittes in den letzten Jahrzehnten erlangen bildgebende Verfahren eine wachsende Bedeutung, sowohl für die klinische Routine als auch für epidemiologische Studien. Der Einsatz von Bildgebung in epidemiologischen Studien dient der Diagnosestellung manifester Erkrankungen und der Erhebung subklinischer Befunde. Es werden fotografische Verfahren, Ultraschalluntersuchungen sowie MRT- und CT-gestützte Verfahren angewendet.

2.1.1 Diagnosestellung manifester Erkrankungen

Anamnestische Angaben aus Interview- oder Fragebogenerhebungen weisen oftmals eine eingeschränkte Validität auf. Darüber hinaus können sowohl akute als auch chronische Erkrankungen asymptomatisch verlaufen. Nicht nur eine geringe Schwere der Erkrankung, sondern auch ein gering ausgeprägtes oder gestörtes Wahrnehmungsempfinden betroffener Personen, kann eine fehlende Symptomatik bedingen. Bildgebende Verfahren liefern in diesen Fällen objektivierbare und personenunabhängige Informationen zu abgelaufenen oder bestehenden Erkrankungen. Beispiele hierfür sind Läsionen nach zerebralen apoplektischen Insulten oder Narben nach stummen Herzinfarkten, die mittels MRT-Diagnostik detektiert werden können.

3 Technische Voraussetzungen für das Ganzkörper-MRT-Screening

Harald H. Quick

3.1 Einleitung

Untersuchungen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) sind traditionell auf Bereiche beschränkt, die mit dem Bildbereich des MR-Tomographen abgedeckt werden können. Typischerweise sind dies weniger als 50 cm in der Längsrichtung. Dies ist ausreichend, um Einzelorgane oder ganze Körperabschnitte darzustellen. Bestimmte Untersuchungen erfordern jedoch die Abdeckung eines größeren Volumens des Patienten, so z. B. Untersuchungen der Wirbelsäule oder MR-angiographische (MRA) Untersuchungen der Becken-Bein-Arterien. Noch einen Schritt weiter gehen die technischen Anforderungen für das Ganzkörper-MRT-Screening. Hier ergeben sich dedizierte diagnostische Fragestellungen, die mitunter das gesamte Gefäßsystem (Ganzkörper-MRA) oder das gesamte Körpervolumen (Ganzkörper-MRT) betreffen. Um potentiell das gesamte Körpervolumen mit der MRT erfassen zu können, mussten zunächst Strategien zur Vergrößerung des effektiven Bildbereiches der MRT entwickelt werden. Es wurden Multistationen-Techniken entwickelt, bei denen schrittweise einzelne, einander leicht überlappende Stationen akquiriert werden, die anschließend zu einem Ganzkörper-Datensatz zusammengesetzt werden können. Technische Weiterentwicklungen ermöglichen heutzutage über kontinuierliche Tischbewegungen die Akquisition von nahtlosen 3-D-Ganzkörper-MRT-Datensätzen.

Ziel des Ganzkörper-MRT-Screenings ist es, schnell und effizient mitunter das gesamte Körpervolumen des Patienten gewissermaßen von Kopf bis Fuß in möglichst kurzer Zeit mit möglichst guter räumlicher Auflösung, artefaktfrei und umfassend, mit verschiedenen Kontrasten darzustellen. In diesem Kapitel werden die speziellen technischen Anforderungen der Ganzkörper-MRT-Bildgebung an das MRT-System näher erläutert und aktuelle technische Weiterentwicklungen vorgestellt.

3.2 Baugruppen des MR-Tomographen

Das nutzbare Bildfeld (field of view [FOV]) eines MR-Tomographen wird generell durch drei Hardware-Gruppen und daran geknüpfte Parameter entscheidend definiert: 1) den Hauptmagneten mit seiner Homogenität über das Bildgebungsvolumen, 2) das Gradientensystem mit seiner Linearität über das Bildgebungsvolumen, sowie 3) das Hochfrequenz(HF)-System mit seiner HF-Signalhomogenität und Signalempfindlichkeit über das Bildgebungsvolumen. Die Ganzkörper-MRT stellt dabei ganz besondere Anforderungen an diese Systemkomponenten der Tomographen-Hardware.

4 Kontrastmittelapplikation und Untersuchungsprotokolle bei der Ganzkörper-MRT

Achim Seeger, Stephan Miller und Heinz-Peter Schlemmer

Um eine Untersuchung mit höchsten Qualitätsansprüchen bei gleichzeitig möglichst geringem Zeitaufwand zu gewährleisten, sollten die Untersuchungsprotokolle der jeweiligen klinischen Situation des Patienten angepasst werden.

Bisherige Erfahrungen mit der Teilkörper-MRT können nur dann übertragen werden, wenn die Ganzkörper-MRT mit einem State-of-the-art-Untersuchungsprotokoll durchgeführt wird. Das hat auch unmittelbare Konsequenz auf die KM-Applikation. So kann z. B. im Rahmen des initialen Stagings bei Patienten mit Rektumkarzinom eine dynamische, KM-angehobene MRT der Leber durchgeführt werden, während bei Patienten mit Bronchialkarzinom eine multiphasische MR-Angiographie sinnvoller ist. Protokolle bei der Ganzkörper-MRT können daher nicht als ein Protokoll angesehen werden, vielmehr müssen verschiedene Sequenzen zu einem sinnvollen, individuellen Untersuchungskonzept kombiniert werden.

4.1 MR-Kontrastmittel

MR-Kontrastmittel beeinflussen die Relaxationszeiten und führen zu einer Kontrastverstärkung insbesondere in T1w-Sequenzen. Nach i. v. Applikation kommt es bereits im first-pass zum Übertritt ins Interstitium und einem unspezifischen Anreicherungsverhalten. Durch glomeruläre Filtration werden extrazelluläre Gd-Chelate rasch renal eliminiert. MR-Kontrastmittel zeigen eine gute Verträglichkeit, sollten jedoch nicht unkritisch eingesetzt werden. Dies gilt insbesondere für Patienten mit Niereninsuffizienz aufgrund der Assoziation mit der nephrogenen systemischen Fibrose (NSF). Prinzipiell erfolgt die Einteilung nach der Struktur in lineare oder makrozyklische Komplexe bzw. in ionische und nicht ionische Komplexe.

4.1.1 Häufig verwendete Kontrastmittel

1. *Makrozyklische Komplexe*: größere chemische Stabilität, Freisetzung von Gadolinium-Ionen eher unwahrscheinlich
 - Gadotersäure-Meglumin (Dotarem™, Guerbet, Frankreich)
 - Gadobutrol (Gadovist™, Bayer-Schering): hohe Gd-Konzentration (1 mol/l)
 - Gadoteridol (ProHance™, Bracco, Italien)

Meningeom

Tabelle 5.10 Meningeom

Häufigkeit	13–26 %
Prädilektionsalter	50.–70. Lebensjahr
Geschlechtsverteilung	w:m = 3:2 bis 2:1
Lokalisation	parasagittal, Falx, Keilbeinflügel, Schädelbasis, hintere Schädelgrube, intraventrikulär, N. opticus
Dignität	benigne
Symptomatik	fokal neurologisches Defizit, abhängig von Lokalisation und Ausmaß der Raumforderung in der Regel asymptomatisch
DD	Metastase extramedulläre Hämatoopoese

Nach den glialen Tumoren sind die Meningeome die zweithäufigsten primären intrakraniellen Tumoren mit einer Häufigkeit von ca. 13–26 % und einer Inzidenz von ca. 6/100.000 Einwohner/Jahr [72]. Sie finden sich vor allem bei älteren Patienten mit einem Altersgipfel in der fünften bis siebten Lebensdekade und Frauen sind häufiger betroffen als Männer (3:2 bis 2:1).

Meningeome gehen von den arachnoidalen Deckzellen aus und haben aufgrund ihrer Anheftung an die Dura eine typische sphärische Form. Es gibt jedoch auch eine diffus-flächige Wachstumsform, das sogenannte „Meningeom en plaque“. Meningeome haben eine Präferenz bezüglich ihrer Lokalisation. Man findet sie besonders häufig im Bereich der Hemisphären parasagittal, entlang der Falx (Abb. 5.10A), der Konvexität (Abb. 5.10B) und des Keilbeinflügels, im Bereich der Schädelbasis – hier vor allem entlang der Olfaktorius-Rinne (Abb. 5.10C, D) sowie sellär bzw. parasellär – und im Bereich der hinteren Schädelgrube. Seltener sind Meningeome im Verlauf des N. opticus sowie intraventrikulär. Histologisch werden bis zu 15 Subtypen unterschieden, wobei die Mehrzahl der Meningeome WHO Grad I ist, eine weitere Differenzierung ist bildmorphologisch in der Regel nicht möglich [56, 59].

Meningeome erscheinen üblicherweise in T1- und T2-Wichtung im Vergleich zum Marklager nahezu isointens [31]. Bei ca. 20–25 % der Meningeome finden sich Verkalkungen in der Tumormatrix. Diese können in T1-Wichtung nativ bereits hyperintens erscheinen und lassen sich am besten auf suszeptibilitätsgewichteten Aufnahmen als Signalauslöschung abgrenzen. Bei rasch wachsenden Meningeomen besteht die Möglichkeit eines perifokalen Ödems. Langsam wachsende Meningeome können eine beträchtliche Größe ohne wesentliche Umgebungsreaktion erreichen. Als Hinweis auf die extraaxiale Lage des Tumors lassen sich häufig gering erweiterte Liquorräume um die Raumforderung abgrenzen [6, 31].

KLINIK

Klinische Handhabung

Eine Operationsindikation für Meningeome besteht bei Einbruch in die Orbita oder Be­drängung des Nervus opticus, bei jungen Patienten, bei ausgeprägtem perifokalem Ödem sowie bei einer neurologischen Beschwerdesymptomatik. Nicht eindeutige Befunde sollten mittels kontrastmittelverstärkter MRT weiter abgeklärt werden, wobei Meningeome dann ein homogenes kräftiges Enhancement zeigen. Homogen verkalkte Meningeome (vgl. mit suszeptibilitätsgewichteten Aufnahmen) benötigen keine weitere Diagnostik, da diese Tumoren keine Wachstumstendenz zeigen. Nicht verkalkte Meningeome sollten langfristig mittels kontrastmittelverstärkter MRT verlaufskontrolliert werden. Insbesondere bei enger Lagebeziehung zu den großen venösen Blutleitern sollte deren Durchgängigkeit mittels TOF-Angiographie abgeklärt werden.

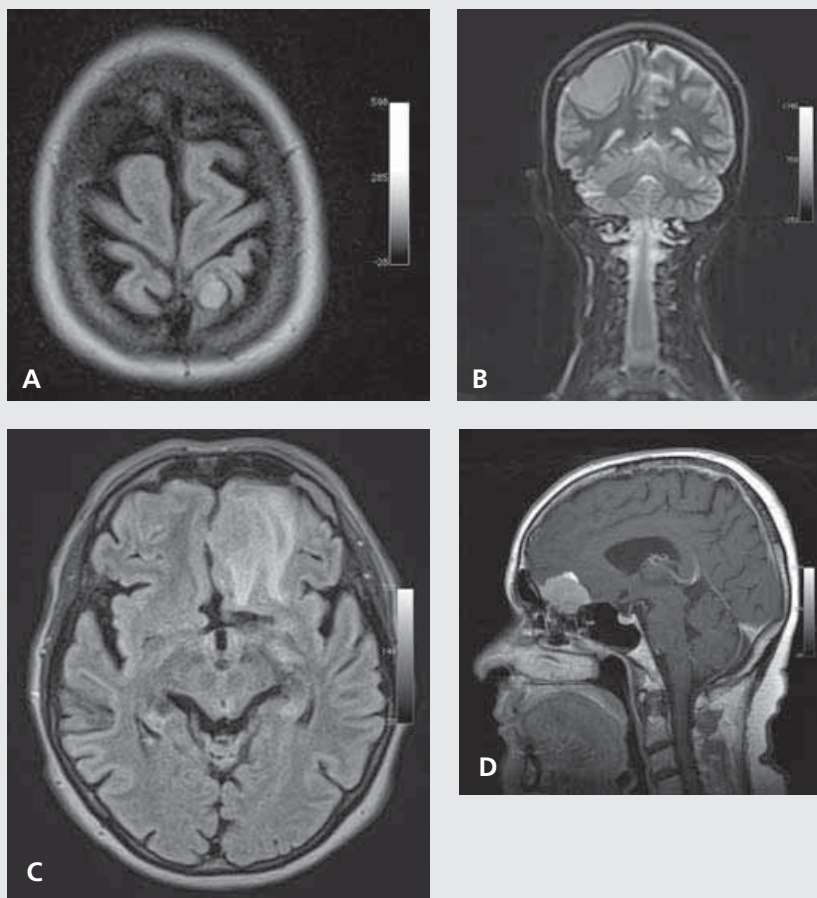


Abbildung 5.10A–D Zufallsbefunde im Screening: 46-jährige Probandin. Kleines Konvexitätsmeningeom links parietal parasagittal. Der Tumor ist in FLAIR-Wichtung isointens zum Marklager ohne perifokales Ödem (**A**, axiale T2-FLAIR). 32-jährige Probandin mit einer ca. 8 cm großen, zum Marklager isointensen Raumforderung, welche sich von der Dura konvex gegen das Gehirn vorwölbt ohne Umgebungsreaktion. Histologisch gesichertes Konvexitätsmeningeom (**B**, koronare T2-TIRM). 64-jährige Probandin mit einer links frontobasalen Raumforderung, welche Kontakt zur Dura hat. Der Tumor ist nahezu isointens zum Marklager, hat jedoch ein erhebliches perifokales Ödem (**C**, T2-FLAIR axial). Abklärungsdiagnostik der gleichen Probandin bei 1.5 Tesla. Die kontrastverstärkte MRT zeigt eine homogene Mehranreicherung des Tumors, bildmorphologisch passend zu einem Olfaktoriusrinnenmeningeom. Der Befund wurde histologisch gesichert (**D**, sagittale T1-SE nach Kontrastmittel).

der diagnostischen Bildgebung erhoben (Abb. 8.6 und 8.7). Symptomatische FNH sind sehr selten. Klinische Symptome sind Oberbauchbeschwerden im rechten oberen Quadranten. Die Rupturgefahr beträgt weniger als 1 % [19].

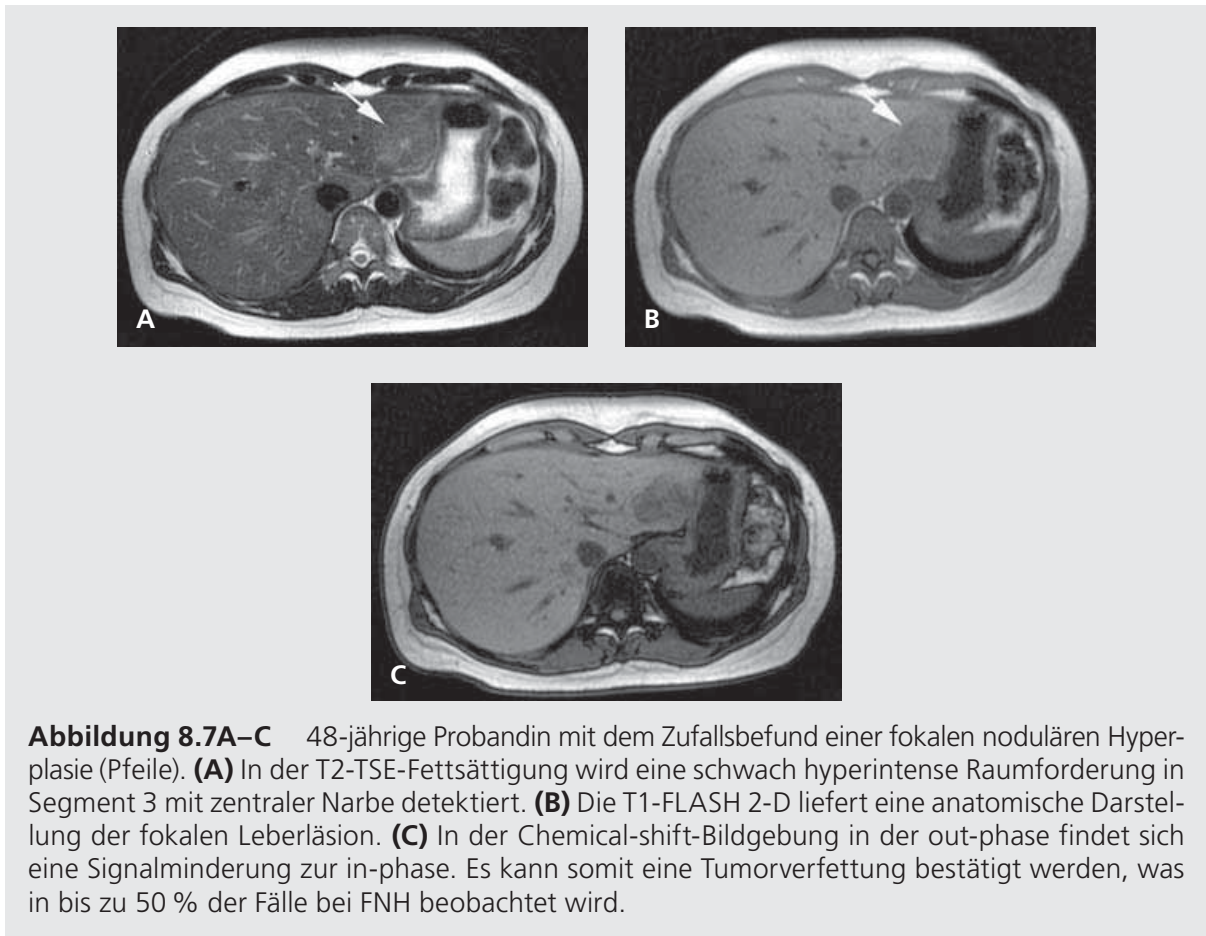


Abbildung 8.7A–C 48-jährige Probandin mit dem Zufallsbefund einer fokalen nodulären Hyperplasie (Pfeile). **(A)** In der T2-TSE-Fettsättigung wird eine schwach hyperintense Raumforderung in Segment 3 mit zentraler Narbe detektiert. **(B)** Die T1-FLASH 2-D liefert eine anatomische Darstellung der fokalen Leberläsion. **(C)** In der Chemical-shift-Bildgebung in der out-phase findet sich eine Signalmindering zur in-phase. Es kann somit eine Tumorverfettung bestätigt werden, was in bis zu 50 % der Fälle bei FNH beobachtet wird.

KLINIK

Klinische Handhabung

Bildmorphologisch kann die FNH bei fehlender zentraler Narbe nicht sicher von anderen soliden Lebertumoren unterschieden werden. Bei zweifelhafter Diagnose sollte eine kontrastmittelgestützte Schnittbilddiagnostik ergänzt werden. Bei fehlender Entartungstendenz und einer Rupturgefahr von weniger als 1 % ergibt sich bei sicherer Charakterisierung einer fokalen nodulären Hyperplasie keine therapeutische Konsequenz. Im Falle einer Symptomatik soll eine elektive chirurgische Resektion in Erwägung gezogen werden [53]. Die Prognose ist gut.

8.1.5.2 Hepatozelluläre Adenome

Leberadenome sind selten und können aufgrund des nahezu isointensen Signalverhaltens im langen und kurzen Echo in der nativen Magnetresonanztomographie schwierig detektiert werden (Abb. 8.8). Sie treten fast ausschließlich beim weiblichen Geschlecht mit einer Langzeiteinnahme von oralen Kontrazeptiva von mehr als fünf Jahren und bei

Patienten mit Diabetes mellitus auf. Betroffen sind vor allem junge Frauen im gebärfähigen Alter zwischen der dritten und vierten Lebensdekade und ausschließlich Männer mit chronischem Anabolika- und Steroidabusus.

Ein multiples Auftreten von Adenomen ($n > 10$) wird als Adenomatose bezeichnet. Eine Adenomatose wird häufig im Rahmen von Glykogen-Speichererkrankungen Typ I/Typ III gefunden.

In 20 % der Adenome werden keine klinischen Symptome erhoben. 80 % der Betroffenen weisen im Laufe ihres Lebens hingegen klinische Symptome auf – davon 40 % im Rahmen eines Oberbauchschmerzes im rechten oberen Quadranten und 40 % aufgrund einer Einblutung in die Leber und das Peritoneum. Darunter liegt in 10–20 % der Fälle eine spontane Ruptur mit Hämoperitoneum vor. Die Spontanrupturen werden gehäuft während der Menstruation, Schwangerschaft und post partum beobachtet. Das hepatozelluläre Adenom zeigt eine maligne Entartungstendenz zum hepatozellulären Karzinom in 5 % bei Adenomen < 10 cm und in 10 % der Fälle bei Adenomen > 10 cm.

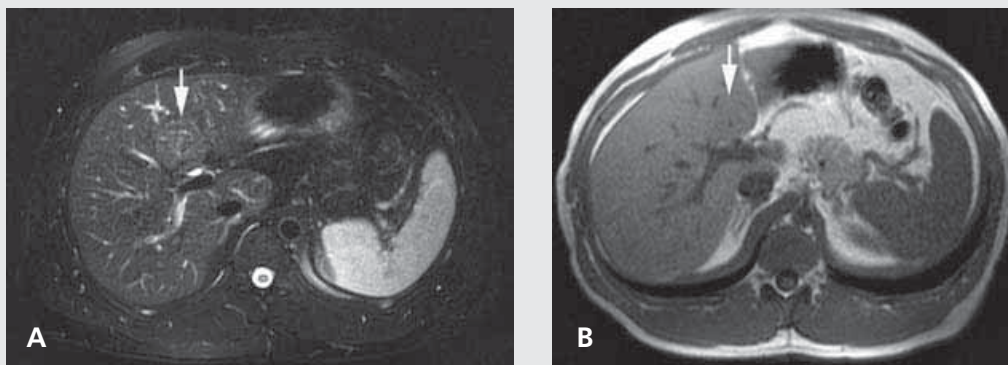


Abbildung 8.8A, B 18-jährige Probandin mit dem Zufallsbefund eines hepatozellulären Adenoms (Pfeile). **(A)** In der T2-TSE-Fettsättigung und der **(B)** T1-FLASH 2-D zeigt sich eine nahezu isointense Raumforderung im zentralen Segment 4 in einer Ausdehnung von 4,3 cm und einem verdrängendem Wachstum. Die angrenzenden lokalen Gallenwege sind betont.

Klinische Handhabung

Das hepatozelluläre Adenom ist in der nativen MRT-Diagnostik aufgrund seines isointensen Signalverhaltens in der T1- und T2-Wichtung leicht zu übersehen. Hepatozelluläre Adenome < 5 cm müssen engmaschig kontrolliert werden. Orale Kontrazeptiva und andere Hormonpräparate sollten abgesetzt werden. Hepatozelluläre Adenome mit einer Größe > 5 cm sollten aufgrund der malignen Entartungstendenz und der hohen Rupturgefahr reseziert werden [17, 18]. Eine Schwangerschaft sollte aufgrund des erhöhten Rupturrisikos vermieden werden. Andere Autoren erachten die elektive Operation des hepatozellulären Adenoms unabhängig der Größe und Symptomatik als erforderlich [53]. Die Prognose nach der Radikaloperation ist gut.