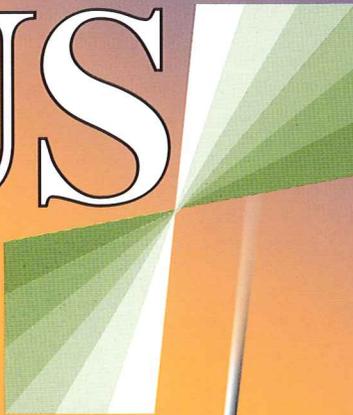
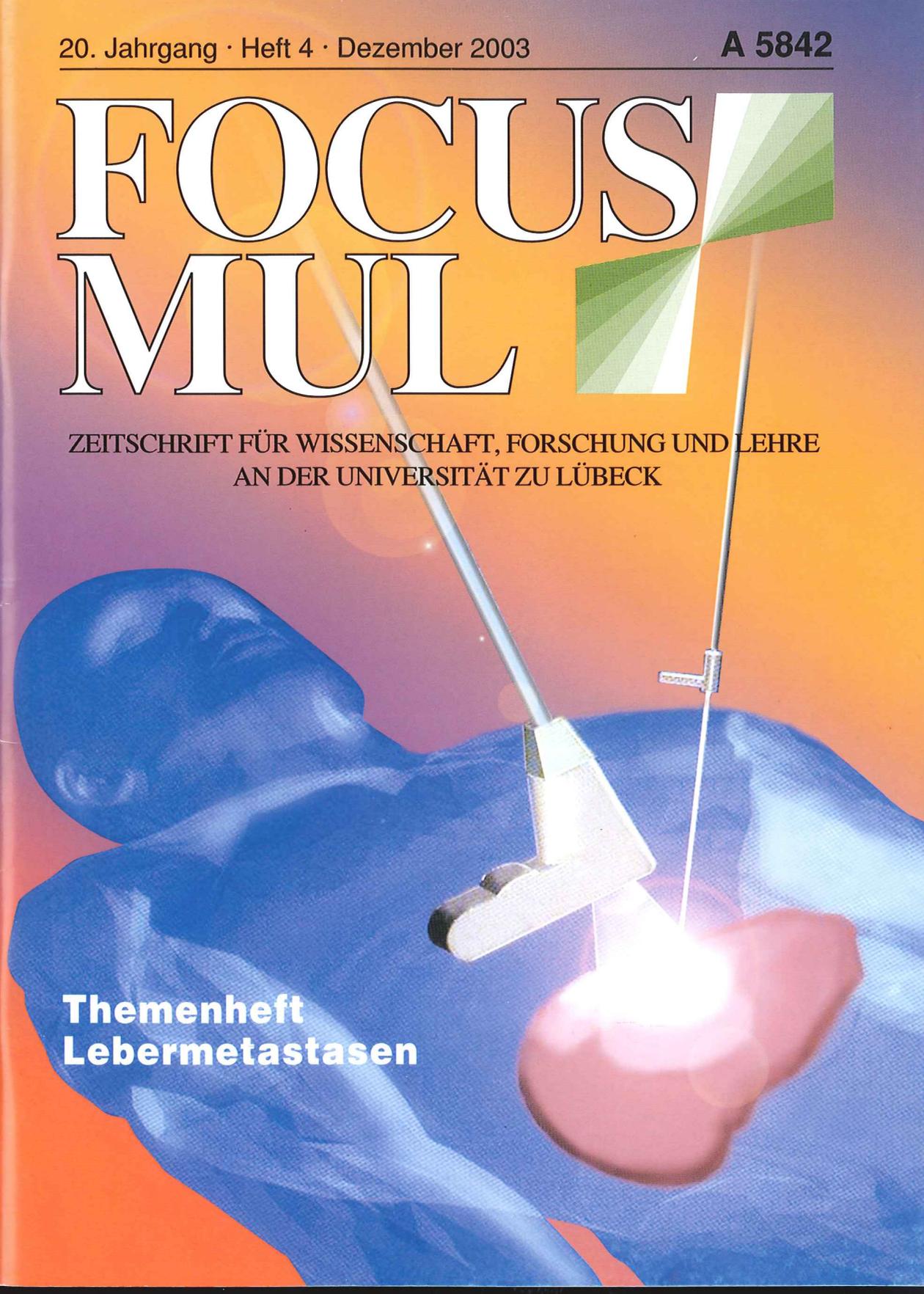


# FOCUS MUL



ZEITSCHRIFT FÜR WISSENSCHAFT, FORSCHUNG UND LEHRE  
AN DER UNIVERSITÄT ZU LÜBECK



**Themenheft  
Lebermetastasen**

# Wir begleiten Sie

Steigende Forderungen nach Kosteneffizienz und Behandlungsqualität im Gesundheitswesen stellen Klinikpersonal und Krankenhaus-Management vor neue Herausforderungen. Im Mittelpunkt Ihres Interesses stehen transparente Prozesse, integrierte Lösungen, Qualität und Wirtschaftlichkeit. Wir kalkulieren dabei alle Bereiche der Patientenprozesskette mit ein: vom Notfall über die Anästhesie, den OP und die Intensivmedizin bis zum Home-Care-Bereich.

Unser Wissen und unsere Erfahrung sind das Ergebnis von über 100 Jahren Zusammenarbeit - mit Partnern wie Ihnen auf der ganzen Welt. Darum bieten wir Ihnen individuelle Lösungen, vom Einzelgerät bis zu integrierten Systemlösungen mit Patienten-Daten-Management. Plus technischer Dienstleistungen, Prozessmanagement, Training, Personalentwicklung und Versorgungsmanagement. Das bedeutet für Sie: prozessorientierte Lösungen aus einer Hand.

**Dräger**  
M E D I C A L

## Themenheft „Lebermetastasen“

### Inhalt

---

#### Editorial

- Warum ein Themenheft Lebermetastasen?  
H. P. Bruch 236
- 

#### Einführung

- Anatomie der Leber: vom Orakel zum dreidimensionalen Modell  
J. Wulf, L. C. Busch, T. Wedel 237
- 

#### Originalarbeiten

- Pathologie und pathologische Anatomie von Lebermetastasen  
H. Bläker 241
- Farbduplexsonographische Untersuchungen zur Klärung der Resektabilität von Leber-  
und Pankreastumoren  
A. Bunk, S. Pistorius, R. Grützmann, R. Konopke, E. Kuhlisch und H. D. Saeger 247
- Möglichkeiten und Grenzen der Resektion von Lebermetastasen  
M. Birth, P. Hildebrand, M. Kleemann, E. Oevenmann und H. P. Bruch 257
- Lokoregionäre Therapiealternativen bei inoperablen Lebermetastasen  
P. Hildebrand, M. Kleemann, T. Leibecke, H. P. Bruch, M. Birth 265
- Navigation in der Leberchirurgie  
M. Kleemann, P. Hildebrand, H.-P. Bruch, M. Birth 275
- Chemotherapeutische Therapiemodalitäten sekundärer Lebertumoren  
S. O. Peters und A. Bakhshandeh 280
- 

#### Studium Generale

- Wahrheit der Liebe  
B. Städtler-Mach 285
- 

#### Aus der Hochschule

- Gestorben 290
- Personalalia 291

## Warum ein Themenheft Lebermetastasen?

Die Diagnose „Krebs“ bedeutet für die meisten Patienten einen Wendepunkt in ihrem Leben, wissen sie doch ganz genau, dass der Ausgang einer bösartigen Erkrankung, wenn sie nicht sehr frühzeitig entdeckt wird, auch heute noch ungewiss erscheint. Treten gleichzeitig oder im späteren Verlauf Lebermetastasen auf, wird dies in der Regel als ein ganz ungünstiges Zeichen gewertet.

Bis vor wenigen Jahren entsprach dies im Wesentlichen der Realität. Nur eine kleine Minderheit der Patienten mit Lebermetastasen konnte operiert werden und hatte damit die Chance auf ein langes und normales Leben.

Was hat sich in der Zwischenzeit geändert? Fortschritte haben sich auf allen Gebieten ergeben. Die innere Anatomie der Leber wird immer besser verstanden, die bildgebenden Verfahren sind in der Lage, den Verlauf des komplexen Gefäßsystems, bestehend aus Schlagadern, Blutleitern und Galleleitern, genau darzustellen. Dreidimensionale Rekonstruktionen der Leber und der darin befindlichen Metastasen mit ihren Beziehungen zu den Gefäßsystemen und Nachbarorganen werden langsam Routine. Navigationssysteme gestatten es, mit Hilfe des Ultraschalles millimetergenaue Manipulationen in der Leber vorzunehmen. Neue Techniken zum Schneiden und Kleben von Geweben, die den Chirurgen in Stand versetzen, Gefäße zu erkennen und zu schonen, sind auf dem Markt und werden evaluiert, so dass auch sehr ausgedehnte Eingriffe mit vertretbarem Risiko möglich werden.

Spezielle Verfahren zur Ausschaltung von Teilen des Blutkreislaufes der Leber dienen dazu, dass metastasenträgende Bereiche der Leber schrumpfen, gesunde Bereiche zum Wachstum angeregt werden. Leberresektionen werden damit möglich, die weit über das bisher bekannte Maß hinausgehen. Die chirurgische Technik hat sich so weit entwickelt, dass Lebermetastasen unter

Umständen *ex situ*, d. h. an der aus dem Körper herausgenommenen Leber, exakt entfernt werden können, die Blutgefäße werden wieder hergestellt und die Leber an ihren ursprünglichen Platz verbracht.

Hinzu kommt eine Vielzahl von sog. ablativen Verfahren, mit Hilfe derer, auch mehrere, über alle Lebersegmente verteilte Metastasen sicher zu zerstören sind.

Darüber hinaus enthält das Armamentarium der Medizin eine wachsende Anzahl von wirksamen Chemotherapeutika, die lokal oder systemisch appliziert werden. Ergänzt durch Neuentwicklungen, die in der Lage sind, spezielle, für die Tumorzelle wichtige Biokatalysatoren (Enzyme) abzuschalten, und durch Antikörper, die sich gegen spezielle Oberflächenstrukturen der Tumorzelle richten.

Die Therapie der Lebermetastasen ist damit zur interdisziplinären Aufgabe geworden, die optimal nur dann gelöst werden kann, wenn Radiologen und Radiotherapeuten, Informatiker und Onkologen, Chirurgen und Techniker Hand in Hand arbeiten.

Viele Methoden werden einzeln oder in Kombination angewandt, maßgeschneidert für den speziellen Fall. Die Behandlung von Lebermetastasen befindet sich derzeit in einem Stadium rasanter Fortentwicklung, die Prognose der Patienten wird Schritt für Schritt verbessert und selbst in bislang wenig aussichtsreichen Fällen kann Langzeitüberleben erreicht werden.

Alle modernen Methoden wurden in Lübeck in interdisziplinärer Zusammenarbeit implementiert. Besonders medizintechnische Entwicklungen werden vorangetrieben. Die Erfolge auf diesem Gebiet haben inzwischen nationale und internationale Anerkennung gefunden. Davon zeugen verschiedene Preise, die an die Arbeitsgruppen verliehen wurden. Der Darstellung der Möglichkeiten und Grenzen moderner Leberchirurgie soll diese Ausgabe des Focus der Universität zu Lübeck dienen.

H. P. Bruch

Aus dem Institut für Anatomie (Direktor: Prof. Dr. J. Westermann) der Universität zu Lübeck

## Anatomie der Leber: vom Orakel zum dreidimensionalen Modell

J. Wulf, L. C. Busch, T. Wedel

### Mystik – Halbwissen – Wissen

Eine der frühesten anatomischen Darstellung der Leber findet sich in der assyrisch-babylonischen Zeitepoche um 2000-3000 v. Chr. Die Leberbeschauung (Hepatoskopie) als ein Mittel der Vorhersehung beschreibt folgendes Bibelzitat:

„Denn der König von Babel bleibt am Kreuzweg stehen,

am Anfang der beiden Wege, um das Losorakel zu befragen;

er schüttelt die Pfeile, befragt die Teraphim, beschaut die Leber.“

Hesekiel 21, 26

Die Opferung eines Schafes und die Verwendung dessen Leber im Sinne eines Orakels war allgemein üblich und basierte auf dem Glauben, dass die Seele des Schafes in der Leber lokalisiert wäre. Durch die Opfergabe des Tieres an Gott würden beide Seelen eins werden. Die unterschiedlichen Erscheinungsformen der Leber, insbesondere die Betrachtung anatomischer Variationen und Details, sollten so die Beantwortung die Allgemeinheit betreffender Fragen ermöglichen.

Detaillierte Tonmodelle der Leber dienten dazu, den Lehr-Wahrsager zu unterrichten (Abb. 1). Die Oberfläche des Modells wurde mit Voraussagungen beschriftet, die unterschiedlichen Leberarealen entsprachen und zum Teil engen Bezug zu den realen topographisch-anatomischen Gegebenheiten aufwiesen. Sie wurden allerdings niemals im Sinne medizinischer Fragestellungen diskutiert, sondern ausschließlich im religiös-mystischen Kontext verstanden.

Galens (ca. 130-200 n. Chr.) anatomische Beschreibungen der Leber dominierten die medizinische Literatur bis zum 15. Jahrhundert. Er beschrieb die Leber als ein Organ, bei dem sich die einzelnen Lappen wie die Finger einer Hand aufteilen – was von seinen Schülern in der Weise interpretiert wurde, dass insgesamt fünf Leberlappen existieren sollten. Galen betrieb vergleichende anatomische Studien verschiedener Tierspezies und vertrat aufgrund seiner Beobachtungen an Leber-

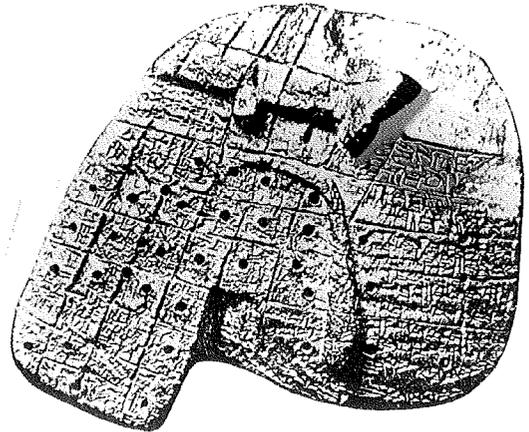


Abbildung 1: Tonmodell einer Schafleber (ca. 2000 v. Chr.). Jedes der etwa 50 Quadrate enthält eine Mulde, in die ein Priester einen hölzernen Zapfen zur Deutung einführen konnte. Entnommen aus [1].

schnitten, dass die Leber blutbildendes Organ und Sitz des Lebens sei.

Auch Andreas Vesalius, der Reformator der Anatomie, beschrieb 1538 in seiner *Tabula Anatomica Sex* die Leber als ein aus fünf Lappen bestehendes Organ, welche gleichmäßig von einem zentralen Punkt aus abgehen sollten (Abb. 2). Mit dieser Auffassung stand er in der dogmatischen Tradition der galenischen Lehre, welche sich vom Mittelalter bis zur Renaissance äußerst hinderlich auf die Fortentwicklung der Kenntnisse in der Anatomie auswirkte. In seinem Werk *De Humani Corporis Libri Septem* (1543) berichtigte Vesalius einige seiner fehlerhaften Darstellungen zur Leberanatomie und beschrieb nunmehr zwei Leberlappen, einen kleineren linken und einem größeren rechten, und dokumentierte diese revidierte Auffassung mit überzeugenderen Zeichnungen (Abb. 3).

Nach Klärung der groben morphologischen Gliederung der Leber folgten zunehmend Untersuchungen zur Organisation des Parenchyms. Im Jahre 1654 veröffent-

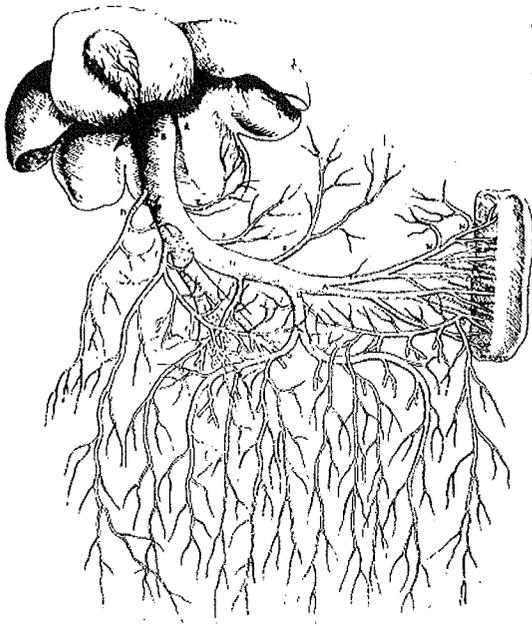


Abbildung 2: Leberillustration von Andreas Vesallius, *Tabulae Sex. Venedig, 1538*. Entnommen aus [1].

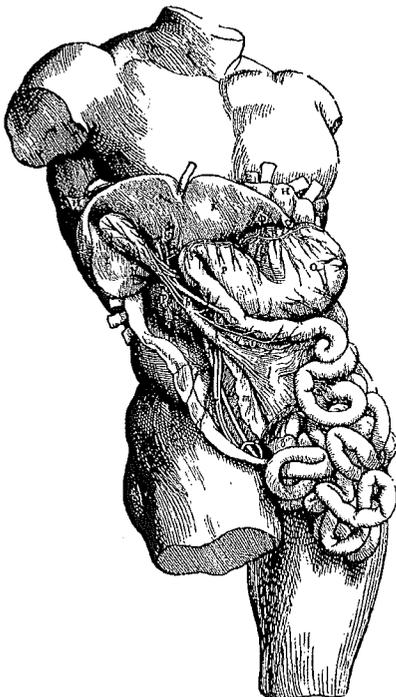


Abbildung 3: Leberillustration von Andreas Vesallius, *De Humani Corporis Fabrica Libri Septum. Basileae, 1543*. Entnommen aus [1].

lichte Francis Glisson seine fundamentalen Studien über die intrahepatische Gefäßversorgung (Abb. 4). Zur Darstellung des Feinbaus verwendete er verschiedenste Präparationstechniken: u. a. kochte er die Leber und entfernte die aufgeweichten Parenchymreste anschließend mit kleinen Stäbchen. Zum Verständnis der Vaskularisation perfundierte er die Leber mit angefärbtem Wasser und konnte auf diese Weise den fein verzweigten Gefäßbaum anschaulich demonstrieren. Seine Erkenntnisse stellen ein Bindeglied zur modernen hepatobiliären Chirurgie dar, deren Erfolg entscheidend an das anatomische Verständnis der intrahepatischen Gefäßversorgung geknüpft ist.

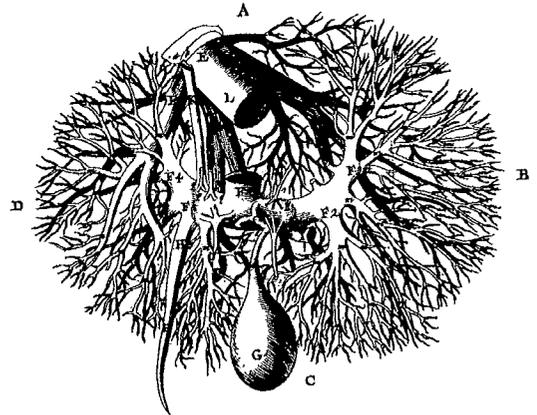


Abbildung 4: Intrahepatische Vaskularisation, Francis Glisson, *Anatomia Hepatis. London, 1654*

### Funktionelle Anatomie der Leber

Erst im Jahre 1954 führte der Pariser Anatom Claud Couinaud (Abb. 5) das Konzept der segmentalen Gliederung der Leber ein und ebnete damit den Weg zu einer funktionellen Anatomie. Dieses funktionelle Konzept basiert auf eine Kompartimentierung der Leber in hämodynamisch unabhängige Segmente und vernachlässigt äußerlich sichtbare Demarkierungsgrenzen der Leber. Die Gliederung nach Couinaud orientiert sich an dem intrahepatischen Aufteilungsmuster der V. portae und der dadurch resultierenden funktionellen Segmente [2]. Der rechte und linke Leberlappen werden durch den rechten und linken Ast der Pfortader jeweils in zwei Segmente geteilt. Jedes dieser Segmente kann wiederum in zwei Segmente unterteilt werden. Daraus leitet sich folgende Nomenklatur ab: Segment I, II, III, IVa und IVb für den linken Leberlappen, Segment V, VI, VII und VIII für den rechten Leberlappen (Abb. 6). Das Segment I entspricht hierbei dem Lobus caudatus. Jedes Segment wird zentral versorgt von der Trias aus Portalvene, Leberarterie und Gallengang, entsorgt wird es dezentral von einer Lebervene.



Abbildung 5: Claude Couinaud. Entnommen aus [1].

Von Scheele ist eine leichte Modifikation dieser Einteilung vorgestellt worden, die in idealer Weise die möglichen anatomisch-funktionellen Resektionsebenen und entsprechenden chirurgischen Eingriffe definiert [3]. Danach wird die Leber in 2 Hälften, 5 Sektoren und 10 Segmente unterteilt (Abb. 7). Die Hauptgrenzspalte entspricht dem Verlauf der mittleren Lebervene und unterteilt die beiden funktionellen Leberhälften. Die rechte Lebervene markiert die Grenze (rechte intersektorale Fissur) von (rechts-)posteriorem und (rechts-)anteriorem Sektor, die von den gleichnamigen rechtsseitigen vaskulären und biliären Ästen 2. Ordnung erreicht werden. Diese teilen sich jeweils nach 1-2 cm in

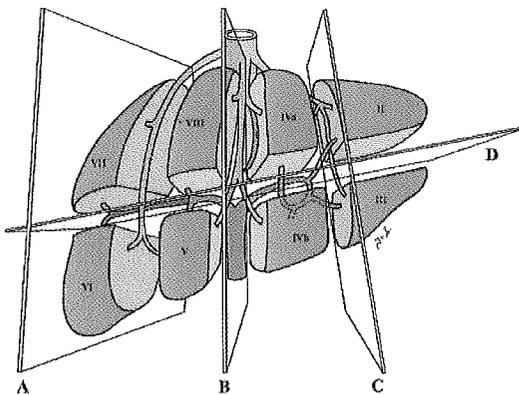


Abbildung 6: Segment-, Sektor- und Lappeneinteilung der Leber nach Couinaud. A = rechte portale Fissur; B = Interlobulär-Ebene; C = linke portale Fissur; D = intersegmentale Horizontalebene. Entnommen aus [2].

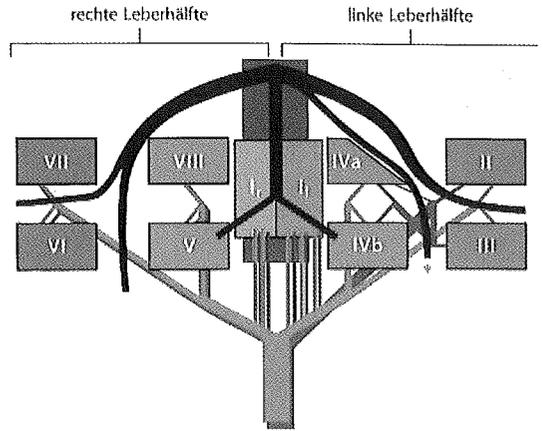


Abbildung 7: Modifizierte Segment-, Sektor- und Lappeneinteilung nach Scheele. Erläuterungen siehe Text. Entnommen aus [3].

einen kranialen und kaudalen Ast (3. Ordnung) zu den entsprechenden Segmenten V bis VIII. Bezüglich Gallengang und Leberarterie gleichsinnig, portalvenös modifiziert durch die abweichende Aufzweigung des linken Hauptstammes, werden links die Segmente II und III sowie IVa und IVb erreicht. Erstere bilden den (links-) medialen Sektor, letztere den (links-)lateralen Sektor, welche in sagittaler Richtung durch den Verlauf des Ligamentum falciforme (linke intersektorale Fissur, Recessus Rex) unterteilt werden. Der funktionell weitestgehend „autonome“ Lobus caudatus stellt den 5. Sektor dar und wird aus dem Segmenten I rechts und I links gebildet, die den jeweiligen Leberhälften aufgrund ihrer Versorgung zugeordnet werden.

Für die hepatobiliäre Chirurgie bedeutete die praktische Umsetzung der funktionellen Leberanatomie einen erheblichen Fortschritt. Durch die Prognostizierbarkeit der intrahepatischen Gefäßverläufe konnte nunmehr das Risiko schwerer Hämorrhagien reduziert werden. Zudem profitiert der Patient von der Möglichkeit der präoperativen Planbarkeit des Eingriffes, welche durch die eindeutige Benennung der Segmente I-VIII ermöglicht wird.

### Anatomische Variationen – nicht Ausnahme, sondern Regel

Die anatomische Variationen der intrahepatischen Gefäß- und Gallenwege sind vielfältig und dürfen im Rahmen hepatobiliärer Eingriffe nicht unterschätzt werden. Die Kenntnis und Umsetzung der Couinaud-Segmentierung ist, wenn auch hilfreich, so doch nur grob orientierend im Hinblick auf die tatsächlich vorliegende anatomische Situation. So ist der rechte Pfortaderhauptstamm äußerst variabel angelegt. Meist teilt er sich nach kurzem Verlauf (ca. 0,8 cm) in den rechts an-

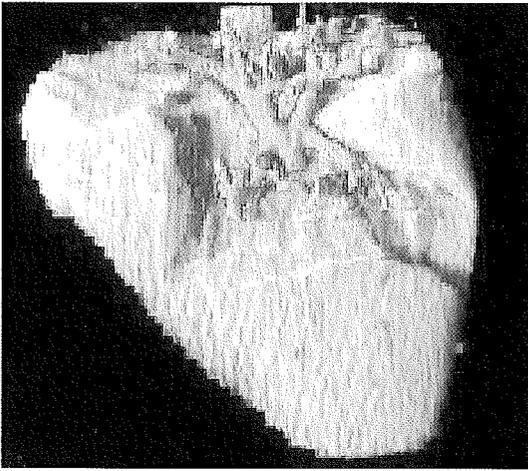


Abbildung 8: Beispielhafte Darstellung für die Variation der Lebersegmente. Das virtuell resezierte Segment VIII entspricht nicht der von Couinaud beschriebenen Form. Entnommen aus [7].

terieren, bogig aufsteigenden Ast zu Segment V und VIII, sowie einen posterioren Ast zu den Segmenten VI und VII. In bis zu 25 % der Fälle kann jedoch auch eine Trifurkation des rechten Pfortaderhauptstammes vorliegen. Beispielhaft sei auch die intrahepatische arterielle Versorgung des Segment IV mit ihrer hohen anatomischen Variationsbreite erwähnt. Üblicherweise erhält dieses Segment seine arterielle Perfusion aus Ästen der linken Leberarterie. Auch eine Kombination aus rechten und linken System kommt vor. In bis zu 30 % der Fälle erfolgt ein dominanter arterieller Zustrom jedoch aus der rechten Leberarterie. Auch im Gallenwegssystem bestehen zahlreiche intrahepatische Aufteilungsmuster, deren Kenntnis im Rahmen eines operativen Eingriffes von hoher klinischer Relevanz sein kann. Eine hervorragende Synopsis wichtiger Details, insbesondere praktisch relevanter Variationen und den sich daraus ergebenden „chirurgischen Freiheitsgraden“, wurde kürzlich von Kraus und Koautoren zusammengestellt [4].

### Moderne Leberchirurgie basiert auf funktioneller Anatomie

Das Verständnis der funktionellen Anatomie und die Umsetzung der bildgebenden Befunde auf das operativ-taktische Vorgehen haben zu erheblichen Fortschritten in der Leberchirurgie geführt (siehe Beitrag der Autoren Birth et al. in diesem Themenheft). Dies betrifft sowohl die deutlichen Verbesserungen des jeweiligen Operationserfolges als auch die Erweiterung des Indikationsspektrums. So ließ sich bei hepatischer Metastasierung kolorektaler Karzinome nach entsprechend kritischer Indikationsstellung die 5-Jahresüber-

lebensrate auf 39,8 % anheben [5]. Am eindrucksvollsten wird die rasante Entwicklung in der Leberchirurgie deutlich, wenn man bedenkt, dass derzeit bereits gesunden Spenderteile zur Transplantation entnommen werden. Damit hat sich die Leber in nur wenigen Jahren von einem „operationsfeindlichen“ Organ zu einem anatomisch, funktionell und operativ-technisch neu verstandenem Organ entwickelt. Die Planung derart hochkomplexer Eingriffe setzt eine genaue Kenntnis der individuellen anatomischen Situation, insbesondere die Gefäßversorgung und biliäre Drainage, voraus.

Eine in der Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie bewährte und evaluierte Methode ist der Einsatz dreidimensionaler virtueller oder solider Planungsmodelle [6]. Basierend auf dem Datensatz einer Computertomographie kann nach einer Segmentierung der zweidimensionalen Einzelbilder mittels einer entsprechenden Software eine 3-D-Visualisierung vorgenommen werden. Die so generierten 3-D-Datensätze können durch den Einsatz verschiedenster Methoden, wie z. B. der Stereolithographie, in solide Kunststoffmodelle umgesetzt werden.

Trotz der prinzipiellen Verfügbarkeit von 3-D-Visualisierungssoftware und deren Einsatz in unterschiedlichen chirurgischen Disziplinen wird ein entsprechendes virtuelles Operationsplanungssystem in der hepatobiliären Chirurgie zur Zeit nicht routinemäßig verwendet, sondern kommt allenfalls experimentell zum Einsatz (Abb. 8). Ziel muss es daher sein, ein computergestütztes patientenindividualisiertes Operationsplanungssystem zu implementieren, um so mit Hilfe der virtuellen Realität die Qualität hepatobiliärer Eingriffe weiter zu optimieren.

### Literatur

1. McClusky DA 3rd, Skandalakis LJ, Colborn GL, Skandalakis JE (1997) Hepatic surgery and hepatic surgical anatomy: historical partners in progress. *World J Surg* 21:330-42
2. Couinaud C (1954) Lobes et segments hépatiques: notes sur architecture anatomique et chirurgicale du foie. *Presse Med* 62:709
3. Scheele J. (2001) Anatomiegerechte und atypische Leberresektionen. *Chirurg* 72:113-124
4. Kraus TW, Golling M, Klar E (2001) Definition von chirurgischen Freiheitsgraden durch funktionelle Anatomie in der resezierenden Leberchirurgie. *Chirurg* 72:794-805
5. Belli G, D'Agostino A, Ciciliano F (2002) Liver resection for hepatic metastasis: 15 years of experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 9:607-613
6. Wulf J, Vitt KD, Erben CM, Bill JS, Busch LC (2003) Medical biomodelling in surgical applications: results of a multicentric European validation of 466 cases. *Medicine Meets Virtual Reality Conference*, New Port Beach, California, USA
7. Lamadé W, Glombitza G, Demiris AM (1999) Virtuelle Operationsplanung in der Leberchirurgie. *Chirurg* 70:239-245

# Pathologie und pathologische Anatomie von Lebermetastasen

H. Bläker

## Zusammenfassung

Bei bösartigen Geschwülsten der Leber handelt sich weitaus häufiger um Metastasen als um primäre Lebertumoren. Der relative Anteil von Lebermetastasen bestimmter Primärtumoren an der Gesamtheit aller Lebermetastasen ähnelt weitgehend dem Anteil dieser Primärtumoren in der allgemeinen Krebsstatistik. Wegen der funktionell anatomischen Besonderheit der Leber als Filter des Portalkreislaufs sind jedoch gastrointestinale Karzinommetastasen überrepräsentiert, während Lebermetastasen von Primärtumoren, die am Ort ihrer Entstehung frühzeitig letale Komplikationen verursachen, unterrepräsentiert sind. Lebermetastasen wachsen in der Regel knotig, wobei in einigen Fällen eine peritumoröse Reaktion zu beobachten ist, die sich in einer kapselartigen oder entzündlichen Demarkation der Metastase zeigt. Ob die Art der Demarkation einen Einfluss auf die Prognose des Tumorleidens hat, ist Gegenstand einiger Studien. Nicht selten sieht sich der behandelnde Arzt mit dem Umstand konfrontiert, dass Lebermetastasen die erste, klinisch fassbare Manifestation eines Tumorleidens unbekannter Ätiologie sind. Neben der histologischen Sicherung einer Metastase bei bekanntem Primärtumor ist die Aufgabe des Pathologen damit eine Eingrenzung der Herkunftsmöglichkeiten bei Metastasen eines Primärtumors unbekannter Herkunft.

## Einleitung

Die Häufigkeit hämatogen-metastatischer Tumorab-siedlungen in der Leber erklärt sich anatomisch-funk-tionell aus der Position der Leber als Bindeglied zwi-schen portalem und kavalem Kreislaufsystemen und Filter des portalen Blutstroms. Die Leber besitzt zudem ein Mikro-Milieu, das das Anwachsen hämato-gen eingeschleppter Tumorzellen begünstigt (1). Doch ist nicht jede Tumorzelle in der Lage, in der Leber an-zuwachsen (1, 2). Tumorzelleigenschaften müssen zum Mikro-Milieu des „Gastorgans“ passen [soge-nannte „seed and soil“ (Samen und Acker) Theorie]. Eine lymphangische Metastasierung in die Leber ist, abgesehen von Karzinomen der Gallenblase und Gal-lenwege, selten. Die Leber ist das häufigste Zielorgan

(3) für Karzinom-Metastasen. Häufigkeitsangaben schwanken bei Tumoren mit häufiger hepatischer Me-tastasierung zwischen 30 und 50% (3, 4). Auch mesen-chymale maligne Tumoren können zu Lebermetastasen führen. Sie sind beim Erwachsenen jedoch wesentlich seltener zu beobachten als Karzinommetastasen, die die häufigsten intrahepatischen Malignome überhaupt darstellen. Auf die relativ häufige Infiltration der Leber bei lymphoretikulären Neoplasien (5, 6) soll im Rah-men dieses Beitrages nicht eingegangen werden.

Durch die computergestützte Schnittbilddiagnostik ist die klinische Diagnose von tumorverdächtigen Rund-herden in der Leber frühzeitiger und besser möglich geworden (7, 8, 9). Die histomorphologisch begründe-te Differentialdiagnose zwischen primären Leberneoplasien und Lebermetastasen ist somit von wachsender Bedeutung. In der invasiven hepatologischen Diagnos-tik definiert die Histologie letztlich die Dignität einer fokalen oder auch multifokalen Läsion und trägt wes-entlich zu therapeutischen Entscheidungen bei.

Anhand von Biopsie- und Operationsmaterial des Pa-thologischen Instituts Heidelberg sollen im Folgenden die pathomorphologischen Befunde und die Metasta-sierungsfrequenzen bei verschiedenen Primärtumoren dargestellt werden (10).

## Metastasen in Leberbiopsien (Heidelsberger Institut für Pathologie)

Zwischen 1990 und 1997 wurden im Heidelberger Ins-titut 6289 Leberbiopsien (Transplantatbiopsien nicht eingerechnet) untersucht (Abb. 1) (10). Die Biopsie-Indikation ergab sich zum einen aus der Notwendig-keit, tumorverdächtige Rundherde differentialdiagnos-tisch abzuklären und damit histogenetisch auch hin-sichtlich des möglichen Primärtumors einzuordnen. Zum anderen erfolgte eine Leberpunktion aufgrund unklarer hepatologischer Befundkonstellationen ohne Tumorverdacht. In 13% (n = 804) dieser Biopsiepräpa-rate fanden sich Lebermetastasen, in lediglich 4% (n = 250) maligne, primär hepatische Neoplasien (hepato-zelluläre, cholangiozelluläre Karzinome, Hepatoblas-tome) und in 2% (n = 145) gutartige Lebertumoren bzw. tumorähnliche Läsionen (z. B. biliäre Mikroha-

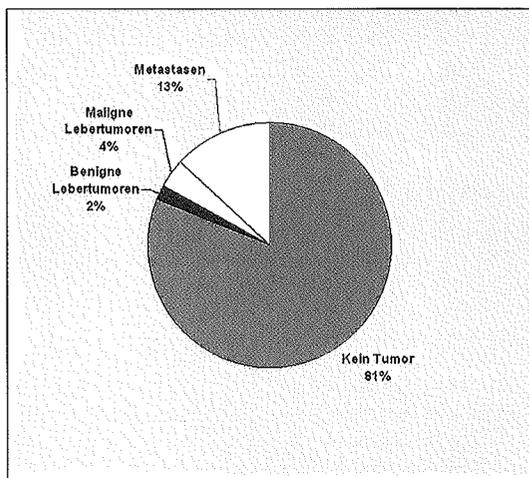


Abbildung 1: Anteil der tumorpositiven Befunde in Biospiezyllindern [Pathologisches Institut Heidelberg 1990-1997; 6289 Präparate (10)].

martome, fokal-noduläre Hyperplasien, Leberzell- und Gallengangsadenome, Hämangiome).

Im Biopsiematerial unseres Instituts überwiegen adenokarzinomatös differenzierte Metastasen, wobei Absiedlungen von Adenokarzinomen kolorektalen Ursprungs dominieren (Tabelle 1 und 2). 239 Tumorbiopsien aus der Leber, die in den Jahren 1998 und 1999 untersucht wurden, konnten mit den Methoden der konventionellen Histologie 32 (= 13,4%) zunächst keinem Primärtumor zugeordnet werden. Mit Hilfe immunhistologischer Untersuchungstechniken können im Einzelfall jedoch durchaus dezidierte Hinweise be-

Primärtumoren	Fallzahl
Kolorektum	85
Pankreas	31
Magen	18
Mamma	18
Bronchialsystem	11
Gallenblase/Gallenwege	9
Prostata	7
Oesophagus	5
Niere/Urothel	5
Dünndarm	4
Oropharynx	1
Haut	1
Sarkome/Melanome	12
Unbekannter Primärtumor	32

Tabelle 1: Lebermetastasen im Biopsiematerial des Pathologischen Instituts der Universität Heidelberg (10) in den Jahren 1998 und 1999. Angaben zum Primärtumor.

züglich eines möglichen Primärtumors gemacht werden (11-14). In der Abb. 2 sind entsprechende immunhistologische Befunde bei unterschiedlichen Tumoren dargestellt.

In einer Vielzahl von Fällen kann die Herkunft nicht adenokarzinomatös differenzierter Metastasen durch ein jeweils Tumor-typisches Immunprofil gesichert werden. Dies gilt für neuroendokrine Karzinome, maligne Melanome (Abb. 2) und einige Sarkome bzw. Stromatumoren. Aus prognostischen Gründen und aus Gründen einer exakten Indikationsstellung hinsichtlich chirurgischer Interventionsmöglichkeiten ist die möglichst exakte histologische Zuordnung einer Lebermetastase bedeutsam. Etwa 90 % aller resektablen Lebermetastasen sind kolorektalen Ursprungs. Bei kompletter Metastasenentfernung (RO-Resektion) kann eine 5-Jahres-Überlebensrate um 30 % erreicht werden (15).

Bei Lebermetastasen neuroendokriner Karzinome kann die chirurgische Intervention zum einen unter dem Aspekt eines kurativen, zum anderen unter dem eines palliativen Therapieansatzes erfolgen. Der palliative Therapieansatz erscheint dann sinnvoll, wenn eine endokrine Symptomatik durch ein Tumor-Debulking positiv beeinflusst werden kann (16-19).

Bei nicht-kolorektalen und bei nicht-neuroendokrinen Metastasen können die Ergebnisse chirurgischer Interventionen derzeit kaum befriedigen. In Ermangelung therapeutischer Alternativen sollte jedoch auf der

Histologische Differenzierung	Häufigkeit
Adenokarzinome	193
- Kolorektum	85
- Pankreas	29
- Magen	18
- invasive Mammakarzinome	18
- Gallenblase/Gallenwege	7
- Oesophagus (Barrett-Oesophagus)	3
- Dünndarm	2
- Unbekannt	31
Neuroendokrine Karzinome	11
Kleinzellige (oat-cell) Karzinome (Lunge)	7
Hellzellig-kribriform (Prostata)	7
Hellzellig (Niere)	4
Plattenepithel-Karzinome	3
Osteoklastärer Riesenzell-Tumor	1
Merkelzell-Tumor	1
Sarkome (unterschiedlicher Lokalisation)	7
Maligne Melanome	4

Tabelle 2: Lebermetastasen im Biopsiematerial des Pathologischen Instituts der Universität Heidelberg (10) in den Jahren 1998 und 1999. Histologische Differenzierungsmuster.

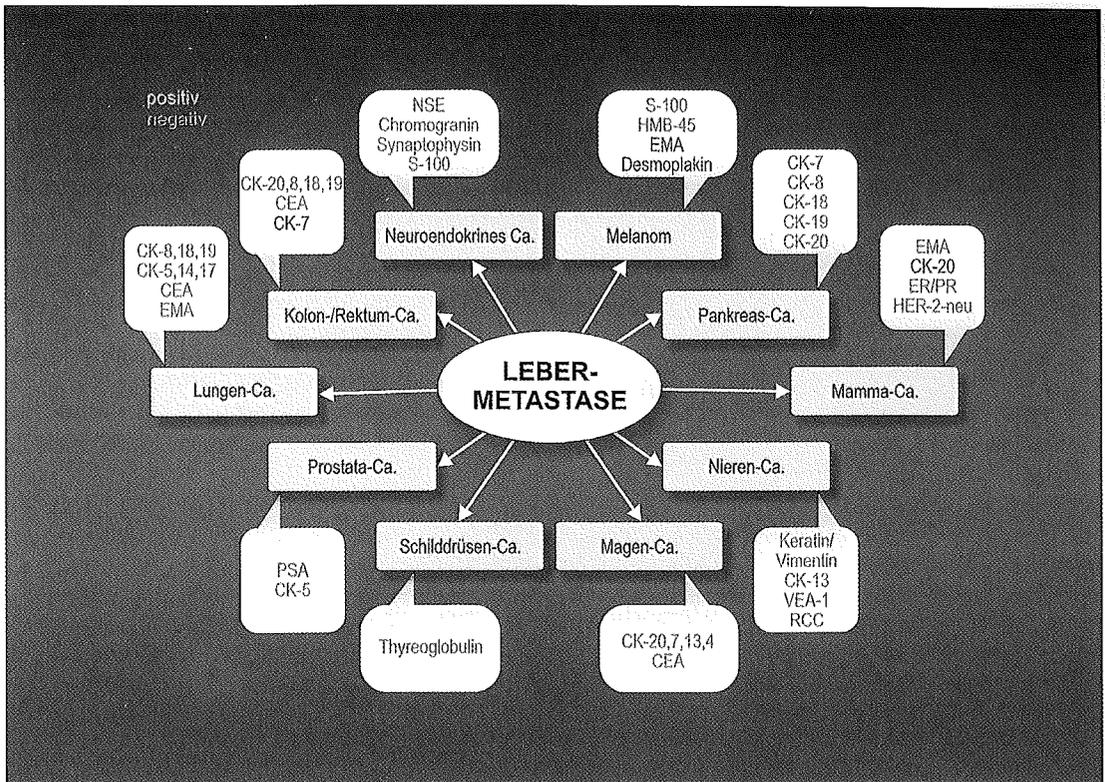


Abbildung 2: Möglichkeiten immunhistologischer Untersuchungen zur Identifizierung von Primärtumoren bei metastatischen Lebertumoren mit unklarem Primarius.

Grundlage einer präoperativ erhobenen, möglichst exakten Histo- und Immunmorphologie die Resektabilität von Lebermetastasen auch bei nicht-kolorektalen und nicht-neuroendokrinen Neoplasien geprüft werden. Allerdings zeigen diese Tumoren im allgemeinen einen ungünstigen Spontanverlauf. Dafür ist einerseits das Ausmaß der lymphogenen Metastasierung (Magen- und Pankreaskarzinome) andererseits auch der hämatogenen Metastasierung (Lungen- und Mammakarzinome, Melanome) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer Lebermetastase verantwortlich. Die Organsysteme der zuletzt genannten Tumoren drainieren ihr Blut nicht über die Pfortader, so dass in Anbetracht des Wegfalls der Filterfunktion der Leber, eine ubiquitäre, hämatogene Tumordissemination vorliegt. Bei malignen Melanomen beispielsweise ist die Leber in allenfalls einem Prozent alleiniger Metastasierungsort (20), wobei davon auszugehen ist, dass in diesen Fällen eine besondere Tumorbiologie das Angehen von Metastasen an anderen Stellen verhindert hat.

### Metastasen in Operationspräparaten

Zwischen 1990 und 1997 wurden im Pathologischen Institut der Universität Heidelberg 639 Segmentresektionen,

erweiterte Segmentresektionen bzw. Hemihepatektomien, untersucht und ausgewertet (Hepatektomien bei Lebertransplantation nicht eingerechnet) (Abb. 3) (10). In 52 % (n = 334) fanden sich Lebermetastasen, in 10 % (n = 64) maligne Lebertumoren und in 14 % (n = 88) gutartige Lebertumoren. In 24 % (n = 153) wurde eine Leberteilresektion wegen zystischer Leberveränderungen (kongenitale Leberzysten, Echinokokkus-Zysten), entzündlicher Pseudotumoren und abszedierender Parenchymeinschmelzungen durchgeführt. Das Spektrum der primären Lebertumoren entspricht weitgehend dem des Biopsiematerials.

Unter den Resektaten von Lebermetastasen dominieren mit 79 % (n = 265) eindeutige metastatische Absiedlungen kolorektaler Karzinome. Die übrigen Primärtumoren (n = 69) sind in Tabelle 3 aufgelistet.

Metastasen verursachen in angrenzenden Lebergewebe häufig eine Reaktion, die sich in einer entzündlichen oder kapselartigen Demarkation der Metastase äußert. Die Art der Demarkation ist nach neueren Untersuchungen (21, 22) prognostisch bedeutsam. Metastasen mit einer breiten fibrösen (Pseudo-)Kapsel haben eine bessere Prognose als Metastasen mit entzündlicher oder fehlender Demarkation (Abbildungen 4-6). Dabei

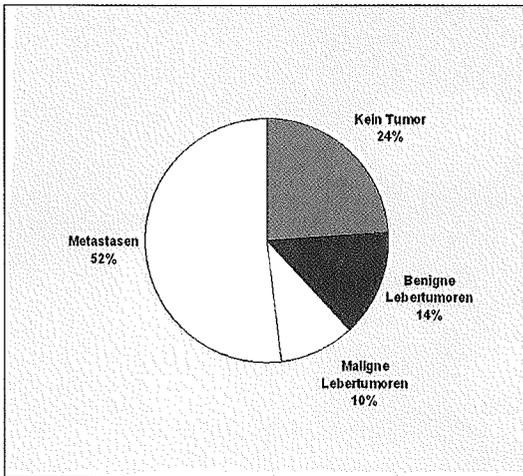


Abbildung 3: Anteile von Tumoren in OP-Präparaten der Leber [ohne Explantate, Pathologisches Institut Heidelberg 1990-1997; 639 Präparate (10)].

soll auch die Dicke der Kapsel eine nicht unerhebliche Rolle spielen. Ein deutlich anderer morphologischer Aspekt stellt sich bei entzündlich demarkierten Metastasen dar. Hier ist das peritumoröse Lebergewebe ödematös aufgelockert und am Übergang zur Metastase leukozytär infiltriert, die angrenzenden Portalfelder zeigen ebenfalls dichte Rundzellularinfiltrate. Die Ursache dieses Phänomens ist unseres Wissens bisher unbekannt. Ob es sich hierbei um eine Reaktion auf vom Tumor produzierte Muzine oder um eine Reaktion auf

Lokalisation/Primärtumor	Fallzahl
Sarkome unterschiedlicher Lokalisation und Differenzierung	15
Gallenblase, Gallenwege einschl. Klatskin-Tumor	14
Neuroendokrine Karzinome unterschiedlicher Lokalisation	10
Mamma	7
Pankreas (duktale Karzinome)	6
Oesophagus	3
Niere	3
Hoden (maligne Teratome/Keimzelltumoren)	2
Magen	2
Melanome	2
Glandula parotis	1
Schilddrüse	1
Cervix uteri	1

Tabelle 3: Lebermetastasen in Leberteilresektaten (10) (Pathologisches Institut der Universität Heidelberg zwischen 1990-1997). Primärtumoren nicht-kolorektaler maligner Neoplasien

tumoröse Neoantigene handelt, bleibt zu klären. Wichtig ist jedoch die Kenntnis dieses Phänomens bei der Interpretation von Stanzbiopsiezylindern ohne Tumornachweis, da die ansonsten unerklärlichen Entzündungsinfiltrate auf einen stanzbiopsisch nicht getroffenen Tumor hinweisen.

### Lebermetastasen bei Kindern

Primäre Neoplasien der Leber machen 0,5-2,0 % aller im Kindesalter auftretenden soliden Tumoren (epithelial, mesenchymal) aus (23). Exakte Häufigkeitsangaben über Lebermetastasen im Kindesalter liegen indessen nicht vor. Kleinere Übersichten und vor allem Mitteilungen über Lebermetastasen bei Wilms-Tumoren und Neuroblastomen existieren jedoch (24-26) und berichten von Lebermetastasen bei fortgeschrittenen Neuroblastomen von zwischen 40 und 87 % der Fälle, bei Wilms-Tumoren liegt die Zahl zwischen 15 und 25 % (27).

### Makroskopie und Metastasierungstyp

Die „Grobstruktur“ von Lebermetastasen ist für die Interpretation von tumorverdächtigen Befunden in der bildgebenden Diagnostik wichtig. Morphologisch kann zwischen einer nodulär-knotigen und einer diffusen Metastasierung unterschieden werden (Abbildungen 4-6). Eine diffuse karzinomatöse Infiltration des Lebergewebes ist selten. Man findet sie bei niedrig differenzierten, kleinzelligen Karzinomen vor allem der Lunge und der Mamma (Abb. 6 A und B). Nodulär-knotige Metastasen können singulär oder auch multipel auftreten. Dabei ist häufig ein sogenannter Krebsnabel entwickelt. Die unmittelbare Umgebung der Metastasen weist durch den Druck des Tumorgewebes auf Pfortaderäste oft eine dunkel-blau-rote Verfärbung im Sinne sog. Zahnscher Infarkte auf. Relativ selten ist eine komplette Metastasierung der Leber (Metastasenleber), die mit einer erheblichen Hepatomegalie (Lebergewichte von über 5000 g) einhergeht.

Die hämatogene Metastasierung in die Leber erfolgt einerseits über die V. portae, vor allem bei gastrointestinalen Karzinomen, andererseits über die Arteria hepatica bei Karzinomen zum Beispiel der Lunge, der Mamma und bei malignen Melanomen. Das Verhältnis der Lebermetastasen im rechten und linken Leberlappen beträgt etwa 2:1 und entspricht somit dem Verhältnis der unterschiedlichen Volumina beider Leberlappen. In einigen Studien wurde postuliert, dass kolorektale Karzinome in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors im Strombereich der V. mesenterica superior oder der V. mesenterica inferior bevorzugt in den linken oder rechten Leberlappen metastasieren (28). Folgestudien (29) konnten das nicht belegen, so dass weiterhin von einer weitgehend zufälligen anatomischen Verteilung der Metastasen auszugehen ist.

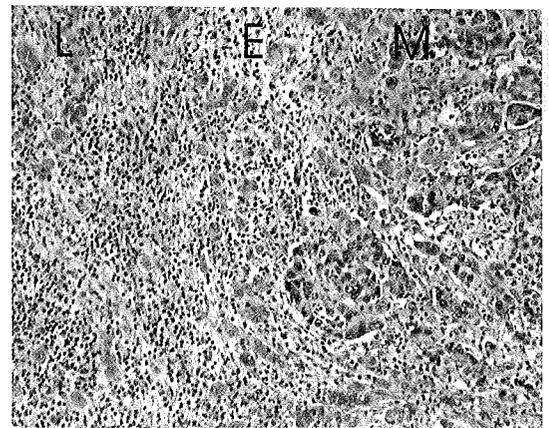
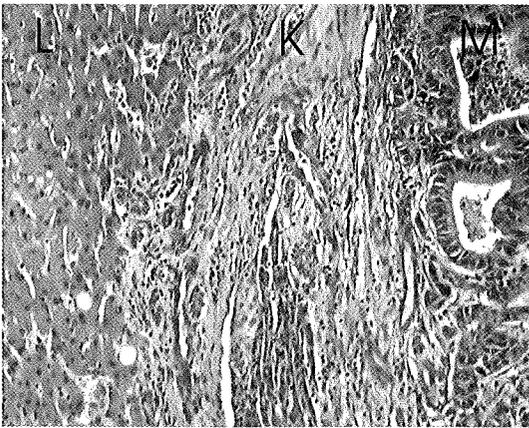


Abbildung 4: Metastasendemarkation. Die Metastase eines kolorektalen Adenokarzinoms (M) wird durch eine dünne, bindegewebige Pseudokapsel (K) vom Leberparenchym (L) getrennt.

Abbildung 5: Metastasendemarkation. Angrenzend an eine Metastase eines kolorektalen Karzinoms (M) findet sich eine Auflockerung des angrenzenden Leberparenchyms (L) mit leukozytärer Infiltration (L). Der Nachweis dieser entzündlichen Reaktion bei tumor-negativen Stanzbiopsien weist auf eine stanzbiopsisch knapp verfehlte Läsion hin.

### Molekularbiologische Untersuchungen

Die auf der histologischen Untersuchung basierende Diagnose von tumorösen Prozessen, seien es nun Primärtumoren oder Metastasen, ist und bleibt der goldene Standard der Diagnostik. Die histologische Untersuchung ist kostengünstig und letztlich die verlässlichste diagnostische Methode. Durch die Anwendung rein morphologisch definierter Kriterien der Tumor-Typisierung, des Gradings und des Stagings mittels TNM-Klassifikation wird darüber hinaus eine prognostische Abschätzung möglich, deren Verlässlichkeit sehr hoch ist. Die Einführung molekularbiologischer Methoden in die pathologische Diagnostik erlaubt in einigen Fällen prognostisch und therapeutisch wichtige Aussagen,

die rein morphologisch nicht getroffen werden können. Dies gilt beispielsweise für Tumoren bei Transplantationspatienten, bei denen sich mit Hilfe einer Genotyp-Analyse feststellen lässt, ob die Tumorzellen vom Empfänger oder vom Spender stammen. Weitere Anwendungsmöglichkeiten bestehen in Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierungen (FISH), wenn „pathognomonische“ Nukleinsäureveränderungen für eine Tumorentität bekannt sind. Bei diesen Tumoren handelt es sich jedoch in der Regel um Sarkome und Lymphome, während der überwiegende Teil der Leberfiliae, die Adeno-

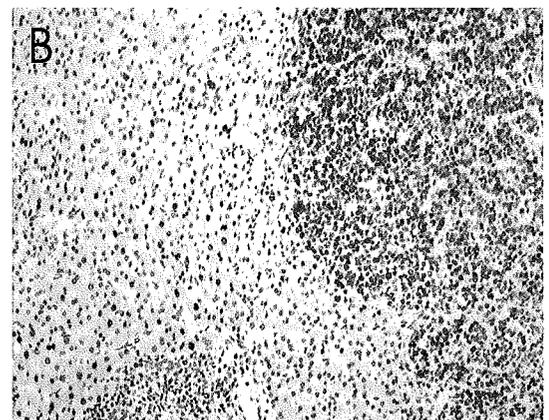
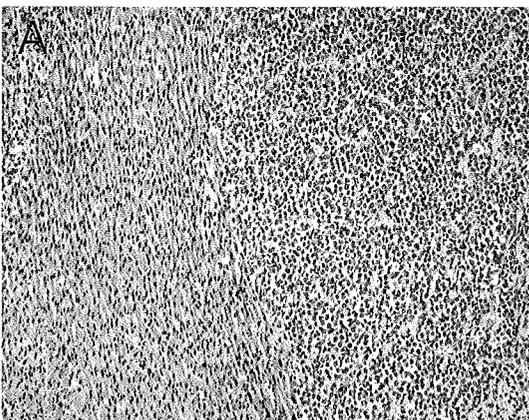


Abbildung 6: „Areaktive“ Infiltration des Leberparenchyms durch metastatische Absiedelungen eines lobulär-invasiven Mammakarzinoms. Immunhistologischer Nachweis (rote Farbreaktion der Zellkerne) des Progesteronrezeptors mit Darstellung einzelner, diffus metastasierender Tumorzellen (linke Bildseite).

karzinometastasen, unabhängig von der Primärlokalisation sehr ähnliche Nukleinsäure-Veränderungen aufweisen können.

Ein wesentlicher Aspekt ist sicherlich die Einschätzung des biologischen Verhaltens und der therapeutischen Beeinflussbarkeit eines Tumors. Solche Einschätzungen können sich anhand von Analysen differentiell exprimierter Gene ergeben (30). Indikationen für eine Bestimmung des immunhistologischen Expressionsprofils, gegebenenfalls mit Nachweis einer Genamplifikation mittels FISH, bestehen zum Beispiel beim metastasierten Mammakarzinom, wobei der Nachweis einer Überexpression und/oder einer Genamplifikation des Her2-neu (ErbB2) Rezeptors therapeutische Optionen eröffnet (medikamentöse Rezeptorblockade). In Zukunft wird im Rahmen der Fortschritte Antikörper-gestützter Therapieregime der qualitative und quantitative Nachweis der Produktion tumorzellenspezifischer Epitope in metastasierten Tumoren eine zunehmende Rolle spielen.

## Literatur

1. Berman RS, Portera CA Jr, Ellis LM (2001) Biology of liver metastases. *Cancer Treat Res*, 109: 183-206
2. Bläker H, Graf M, Rieker RJ, Otto HF (1999) Comparison of losses of heterozygosity and replication errors in primary colorectal carcinomas and corresponding liver metastases. *J Pathol.*, 188: 258-262
3. Nizze H, Hebecker R, Strohphal G, Putzke H-P, Barten M, Kächenmeister A (1995) Primäre und sekundäre maligne Lebertumoren in Autopsie, Biopsie und Zytologie: Häufigkeit und differentialdiagnostische Probleme. *Verh Dtsch Ges Path.*, 79: 137-143
4. Pickren JW, Tsukada Y, Lane WW (1982) Liver metastasis: Analysis of autopsy data, pp 2-18. In: Weiss L, Gilbert HA (eds): *Liver metastasis.*, Hall Medical Publishers, Boston
5. Jaffe E. *Malignant lymphomas* (1987) Pathology of hepatic involvement. *Semin Liver Dis*, 7: 257-268
6. Roth A, Kolaric K, Dominis M (1978) Histologic and cytologic liver changes in 120 patients with malignant lymphomas. *Tumori*, 64: 45-53
7. Herfarth C. *Virtuelle chirurgische Planung und Operationstübing für die Leber* (1999) *Chirurg*, 70: 231-232
8. Oldhafer KJ, Högemann D, Stamm G, Raab R, Peitgen HO, Galanski M (1999) Dreidimensionale Visualisierung der Leber zur Planung erweiterter Leberresektionen. *Chirurg*, 70: 233-238
9. Lamade W, Glombitza G, Demiris AM, Cardenas C, Meinzer HP, Richter G, Lehnert Th, Herfarth C (1999) Virtuelle Operationsplanung in der Leberchirurgie. *Chirurg*, 70: 239-245
10. Bläker H, Hofmann WJ, Theuer D, Otto HF (2001) Pathohistological findings in liver metastases. *Radiologe*, 41: 1-7
11. Porcell AI, De Young BR, Proca DM, Frankel WL (2000) Immunohistochemical analysis of hepatocellular and adenocarcinoma in the liver MOC31 compares favorably with other putative markers. *Mod Pathol*, 13: 773-778
12. Rullier A, Le Bail B, Fawaz R, Blanc JF, Saric J, Bioulac-Sage P (2000) Cytokeratin 7 and 20 expression in cholangiocarcinomas varies along the biliary tract but still differs from that in colorectal carcinoma metastasis. *Am J Surg Pathol* 0, 24: 870-876
13. Shimonishi T, Miyazaki K, Nakanuma Y (2000) Cytokeratin profile relates to histological subtypes and intrahepatic location of intrahepatic cholangiocarcinoma and primary sites of metastatic adenocarcinoma of liver. *Histopathology*, 37: 55-63
14. Tot T. Adenocarcinomas metastatic to the liver (1999) The value of cytokeratins 20 and 7 in the search for unknown primary tumors. *Cancer*, 85: 171-177
15. Schlag PM, Benhidjeb T, Kilpert B (1999) Prinzipien der kurativen Lebermetastasenresektion. *Chirurg*, 70: 123-132.
16. Lehnert T, Knaebel H-P (1997) Diagnostik und Therapie von Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren. *Chirurg*, 68: 122-131
17. Lehnert T, Otto G, Herfarth C (1995) Therapeutic modalities and prognostic factors for primary and secondary liver tumors. *World J Surg*, 19: 252-263
18. Que FG, Nagorney DM, Batts KP, Linz LJ, Kvols LK (1995) Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas. *Am J Surg*, 169: 36-43
19. Seifert JK, Junginger T (1996) Leberresektionen bei Metastasen nicht-colorectaler Primärtumoren. *Chirurg*, 67: 161-168.
20. Stoelbe E, Sturm J, Schmol J, Keilholz U, Saeger HD (1999) Resektion solitärer Lebermetastasen des malignen Melanoms. *Chirurg*, 66: 40-44
21. Lunevicius R, Nakanishi H, Ito S, Kozaki K, Kato T, Tatematsu M, Yasui M (2001) Clinicopathological significance of fibrotic capsule formation around liver metastasis from colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 127: 193-199
22. Okano K, Yamamoto J, Kosuge T, Yamamoto S, Sakamoto M, Nakanishi Y, Hirohashi S (2000) Fibrous pseudocapsule of metastatic liver tumors from colorectal carcinoma. Clinicopathologic study of 152 first resection cases. *Cancer*, 89: 267-275
23. Chandra RS, Stocker JT (1992) The liver, gallbladder, and biliary tract. In: Stocker JT, Dehner LP (eds) *Pediatric pathology*, Vol II: 753-774
24. Halperin EC. Hepatic metastasis from neuroblastoma (1987) *South Med J*, 80: 1370-1373
25. Mancini AF, Rosito P, Vitelli A, Paolucci P, Vecchi V, Paolucci G, De Bernardi B, Calculli G, Carli M, Castello M (1984) IV-S neuroblastoma: A cooperative study of 30 children. *Med Pediatr Oncol*, 12: 155-161
26. Stephenson SR, Cook BA, Mease AD, Ruymann FB (1986) The prognostic significance of age and pattern of metastases in stage IV-S neuroblastoma. *Cancer*, 58: 372-375
27. Breslow NE, Churchill G, Nesmith B, Thomas PR, Beckwith JB, Othersen JB, D'Angio GJ (1986) Clinicopathologic features and prognosis for Wilm's tumor patients with metastases at diagnosis. *Cancer*, 58: 2501-2511
28. Shirai Y, Wakai T, Ohtani T, Sakai Y, Tsukada K, Hatakeyama K (1997) Colorectal carcinoma metastases to the liver. Does primary tumor location affect its lobar distribution? *Cancer*, 77: 2213-2216
29. Wigmore SJ, Madhavan K, Redhead DN, Currie EJ, Garden OJ (2000) Distribution of colorectal liver metastases in patients referred for hepatic resection. *Cancer*, 89: 185-187
30. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Borresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D (2000) Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406: 747-752

# Farbduplexsonographische Untersuchung zur Klärung der Resektabilität von Leber- und Pankreastumoren

A. Bunk, S. Pistorius, R. Grützmann, R. Konopke, E. Kuhlisch<sup>2</sup> und H. D. Saeger

## Zusammenfassung

**Studienziel:** Zumeist basieren präoperative sonographische Aussagen zu Leber- und Pankreastumoren ausschließlich auf Untersuchungen im B-Mode. Anhand unseres diagnostischen Konzeptes soll überprüft werden, welchen Aussagewert die moderne Farbduplexsonographie (FDS) durch Berücksichtigung morphologischer und hämodynamischer Aspekte infolge der Tumor-Gefäßbeziehung erreicht und die Therapieplanung dieser Raumforderungen beeinflusst.

**Methode:** Von Januar 1995 bis Oktober 1998 erarbeiteten wir Konzepte zur farbduplexsonographischen Beurteilung von Leber- und Pankreastumoren. Anhand prospektiver Untersuchungen (1999 bis 2001) überprüften wir die Validität dieser Angaben.

Dazu beurteilten wir 104 Patienten mit primären (n=36) und sekundären (n=68) Raumforderungen der Leber nach den vorgegebenen Resektabilitätskriterien und ordneten sie nach resektablen (US-TU1), fraglich resektablen (US-TU2) und irresektablen (US-TU3) Befunden.

In gleicher Weise evaluierten wir 195 Patienten mit Pankreastumoren.

138 Patienten hatten einen Pankreaskopftumor, 27 einen Pankreaskorpus- und 25 einen Pankreasschwanztumor.

Resektabilitätskriterien waren Tumorgröße und -lokalisation, Tumorbeziehung zu den Gefäßen und der Umgebung sowie die Flussgeschwindigkeit in den Stammarterien und dem Pfortadersystem. Die Aussagen der FDS verglichen wir mit dem intraoperativen Befund bzw. der histologischen Abschlussdiagnose.

**Ergebnisse:** In 60 von 104 Fällen war eine Leberteilektomie möglich, 44 Malignome erwiesen sich intraoperativ als irresektabel. Die FDS beurteilte 58 Raumforderungen als resektabel (US-TU1), 33 als irresektabel (US-TU3) und 13 Tumoren als fraglich resektabel (US-TU2). Unter Berücksichtigung der Gruppen 1 und 3 (n=91 Patienten) erreichte die FDS eine Resektabilitätsvorhersage unter Einschluss von Lokalbefund (Raumforderung in der Leber) und dem Metastasierungsverhalten des Primärtumors eine Sensitivität von

83,8 % (positiver prädiktiver Wert: 93,9 %) und eine Spezifität von 96,3 % (negativer prädiktiver Wert: 89,7 %).

Von den Pankreastumoren erwiesen sich 89 Raumforderungen als resektabel, 106 waren irresektabel. Die FDS beurteilte 93 Raumforderungen als resektabel (US-TU1), 68 als irresektabel (US-TU3) und 34 Tumoren als fraglich resektabel (US-TU2). Unter Berücksichtigung der Gruppen US-TU1 und 3 wurde der Lokalbefund bei 148 von 161 Patienten farbdopplersonographisch korrekt beurteilt (Sensitivität: 86,7 %, Spezifität: 96,5 %; positiver prädiktiver Wert: 95,6 %; negativer prädiktiver Wert: 89,24 %). In der Beurteilung des gesamten onkologischen Status (Lokalbefund, Metastasierung, Lymphknotenstaging, Peritonealkarzinose) erreichte die FDS lediglich eine Sensitivität von 75,6 % und eine Spezifität von 96,0 %; positiver prädiktiver Wert: 95,6%; negativer prädiktiver Wert: 77,4%.

Diskrepante Farbduplexbefunde betrafen weniger den Lokalbefund, sondern basierten auf die Nichterfassung kleiner Lebermetastasen, einer Peritonealkarzinose ohne Aszites sowie der Schwierigkeit der Dignitätsbeurteilung von Lymphknoten.

Insofern bestätigten sich die Ergebnisse der ersten Studien.

## Schlussfolgerung

1. Die FDS unter Einsatz von High-End-Geräten ist ein valides Verfahren zur Resektabilitätsbeurteilung von Leber- und Pankreastumoren.

2. Schwachstelle ist nach wie vor der Nachweis kleiner Lebermetastasen, der Peritonealkarzinose ohne Aszites sowie die Dignitätsbeurteilung von Lymphknoten. Diese diagnostische Lücke wird derzeit durch den Einsatz der Laparoskopie geschlossen.

3. Echokontrastmittel bieten neue differentialdiagnostische Ansätze und lassen eine sensitivere Metastasendetektion erwarten.

**Schlüsselwörter:** Farbduplexsonographie – Lebertumore – Pankreastumore – Resektabilitätsbeurteilung – Echokontrastmittel

## Abstract

**Aim:** Preoperative sonographic statements about tumours of the liver and the pancreas are mainly based on B-mode ultrasound scan. The state of the art colour duplex imaging (CDI) should be assessed using our diagnostic concept. Moreover the influence on surgical decision making by considering morphological and hemodynamic effects caused by tumour-vessel relation should be evaluated.

**Patients and Methods:** From January 1995 to October 1998 concepts for the assessment of tumours of the liver and the pancreas were worked out. Using prospective investigations the validity of these concepts were reviewed. Therefore primary (n = 36) and secondary (n = 68) tumours of the liver (104 patients) were classified into resectable (US-TU1), questionable resectable (US-TU2), and non-resectable (US-TU3) tumours with described criteria of resectability. Therefore 195 patients with tumours of the pancreas have been evaluated. 138 patients had a tumour of the head, 27 a tumour of the corpus, and 25 a tumour of the tail of the pancreas, respectively.

Criteria of resectability were size and localisation of the tumour, contact of the tumour to vessels and surrounding, as well as the blood flow in the main arteries and the portal venous system. The results of the CDI were compared with intraoperative situs and with the definite histological findings.

**Results:** Liver resection was possible in 60 out of 104 cases with tumours of the liver. 44 carcinomas were non-resectable. The CDI assessed 58 tumours as resectable (US-TU1), 33 as non-resectable, and 13 as questionable resectable (US-TU2). Considering group 1 and 3 (n = 91) the CDI had a sensitivity of 83.8 % (positive predictive value: 93.9 %) and a specificity of 96.3 % (negative predictive value: 89.7 %) regarding the overall resectability. Within the group of pancreatic tumours 89 have proven to be resectable, whereas 106 were irresectable intraoperative, respectively. By CDI 93 tumours were classified as resectable (US-TU1), 68 as irresectable (US-TU3), and 34 as questionable resectable (US-TU2). Considering group 1 and 3 the CDI correctly assessed the local resectability in 148 out of 161 cases (sensitivity: 86.7 %, specificity: 96.5 %, positive predictive value: 95.6 %, negative predictive value: 89.2 %). Regarding the overall resectability (local resectability, metastases, lymph nodes, and peritoneal carcinomatosis) the sensitivity of CDI was 75.6 %, and the specificity was 96.0 %, respectively (positive predictive value: 95.6 %, negative predictive value: 77.4 %). Inconsistent results caused by problems in detection of small metastases in the liver, peritoneal carcinomatosis without ascites, and the assessment of the dignity of lymph nodes. This lead to worse results concern-

ing overall resectability compared to local resectability. This confirm the results of the preliminary studies.

## Conclusion

1. CDI using high-end ultrasound devices enables reliable assessment of resectability of tumours of the liver and the pancreas.
2. The detection of small liver metastases, peritoneal carcinosis without ascites and the assessment of the dignity of lymph nodes are the main problems. Therefore diagnostic laparoscopy has been widely used.
3. Echocontrast agent offer new differential diagnostic approaches which could lead to more sensitive detection of metastases.

**Key words:** Colour duplex imaging – liver tumours – pancreatic tumours – surgery – resectability – Contrast-enhanced-ultrasound

## Einleitung

Parallel zu den Fortschritten in der onkologischen Chirurgie hat sich in den letzten Jahren auch das Anforderungsprofil an die bildgebende Diagnostik verändert. Einerseits fordert die Realisierung hoch spezialisierter operativer Eingriffe eine stetige Verbesserung der diagnostischen Sicherheit, zum anderen soll durch Klärung differentialdiagnostischer Aspekte eine Entscheidungshilfe zur Wahl der geeigneten Behandlungsform gegeben werden [1] [2].

Der Ultraschall ist zweifelsfrei neben der Computertomographie (CT) und der Kernspintomographie (MRT) fester Bestandteil der perioperativen Diagnostik [3] [4] [5] [6] [7] [8].

Moderne Ultraschalltechnologien eröffneten in den letzten Jahren auch der Farbduplexsonographie (FDS) neue diagnostische Möglichkeiten. Neben hochauflösenden Abbildungen im B-Mode ist gleichzeitig eine farbdopplersonographische Exploration der Gefäße im Realtime-Betrieb möglich.

Insofern erscheint es aus chirurgischer Sicht interessant, in einem Untersuchungsgang neben der morphologischen Beurteilung des Lokalbefundes auch funktionelle Auswirkungen des Tumors auf umgebende Gefäße und den möglichen Einfluss auf die Resektabilität zu erfassen [9] [10].

Im Folgendem möchten wir die Effizienz der FDS in der onkologischen Leber- und Pankreaschirurgie erläutern und mögliche Konsequenzen für das therapeutische Management aufzeigen.

## Resektabilitätsbeurteilung in der Leberchirurgie

### *Patienten und Methode*

In einer prospektiven Studie von 1/95 bis 6/97 diagnostizierten wir bei 76 Patienten tumoröse Prozesse der

Leber und erarbeiteten einen Status zur präoperativen Beurteilung der Resektabilität dieser Raumforderungen [11].

Nach den gleichen Kriterien bewerteten 5 Untersucher im Zeitraum von Januar 1999 bis Dezember 2001 die Resektabilität von primären bzw. sekundären malignen Raumforderungen der Leber. 68 Patienten hatten Lebermetastasen, 23 Patienten ein hepatozelluläres und 13 ein cholangiozelluläres Karzinom der Leber.

Die FDS führten wir mit dem Farbduplexgerät Sonoline Elegra (Siemens Medical Systems, Issaquah/USA) unter Einsatz von 3,5 oder 5 MHz Transducern durch.

Entsprechend der chirurgischen Exploration ermittelten wir zunächst im B-Mode die Anzahl, Segmentlokalisierung und Lagebeziehung der Tumore zu den Gefäßen. Von entscheidender Bedeutung ist dabei der Tumor-Gefäßabstand zu zentralen vaskulären Strukturen (Pfortaderstamm im Ligamentum hepatoduodenale inklusive Hepatikusgabel und den Lebervenen vom Lebervenenstern bis zur Segmentaufzweigung).

Bezüglich einer R0-Resektion bildeten wir 3 Gruppen:

US-TU 1: Tumor-Gefäßabstand > 1 cm: Gefäßwand mit erhaltener Uferbefestigung (resektabel)

US-TU 2: Tumor-Gefäßabstand < 5 mm: (direkter Tumorkontakt) (fraglich resektabel)

US-TU 3: Gefäßverschluss infolge Tumorummaueung bzw. -infiltration (irresektabel)

In einem weiteren Untersuchungsgang untersuchten wir mit dem Farbdoppler die Pfortaderperfusion sowie das Flussverhalten im tumornahen Bereich zentraler portaler Gefäße. Die Aussagen der bildgebenden Verfahren verglichen wir mit dem intraoperativen Befund bzw. der intraoperativen Abschlussdiagnose.

## Ergebnisse

In 60 von 104 Fällen war eine Leberteilresektion möglich. 44 Malignome erwiesen sich intraoperativ als irresektabel.

Die FDS beurteilte 58 Raumforderungen als resektabel (Gruppe 1), 33 als irresektabel (Gruppe 3) und 13 Tumoren wurden als fraglich resektabel eingestuft (Gruppe 2).

Bei der statistischen Evaluierung der Gruppen 1 und 3 (n = 91 Kasuistiken) erreichte die FDS bei diesen 91 Patienten in der Resektabilitätsvorhersage unter Berücksichtigung von Lokalbefund (Raumforderung in der Leber) und dem Metastasierungsverhalten des Primärtumors eine Sensitivität von 83,8 % (positiver prädiktiver Wert: 93,9 %) und eine Spezifität von 96,3 % (negativer prädiktiver Wert: 89,7 %). Insofern bestätigten sich die Ergebnisse der ersten Studie (Sensitivität von 86,4%) [11].

Vor allem die zweidimensionale Darstellung der Tumorausdehnung im Zusammenhang mit funktionellen Aspekten brachte eine Aussageerweiterung zur Festlegung möglicher Resektionsgrenzen (Tabellen 1 und 2; Abb. 1 und 2). Bei Tumorabständen > 1 cm zu zentralen Lebervenen oder Portalgefäßen fanden sich im tumornahen Gefäßabschnitt gleiche Strömungsverhältnisse wie in Referenzgefäßen. (Lebervenenflow: vorhofmoduliert; Pfortaderperfusion: monophasisch atemmoduliert). Unmittelbarer Tumor-Gefäßkontakt führte in den Portalvenen zu Flussbeschleunigungen [(Vmax: bis 53 ± 11cm/s); Normbereich: Vmax 19-35 ± 4 cm/s].

Als Ursache für die Inkompatibilität von acht farbdopplersonographischen Befunden fanden sich intraoperativ in 4 Fällen eine diffuse Lebermetastasierung und/oder Lymphknotenmetastasierung. Zwei dieser

Lebertumore	n	OP		FDS resekt.	FDS frgl. resekt.	FDS irresekt.
		resektabel	irresektabel			
HCC	23	10	13	11	4	8
CCC	13	9	4	4	6	3
Metastasen bei KRK	61	37	24	38	3	20
Sonstige Metastasen	7	4	3	5	0	2
Gesamt	104	60	44	58	13	33

Tabelle 1: Resektabilitätsvorhersage von malignen Raumforderungen der Leber 1999-2001 im Vergleich zum Abschlussbefund (KRK = Kolorektales Karzinom, HCC = Hepatozelluläres Karzinom, CCC = Cholangiozelluläres Karzinom)

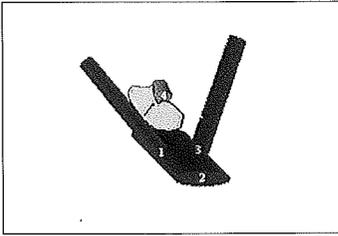


Abb. 1: Schema: Lebertumor im Segment 8 mit Darstellung des Tumor-Gefäßabstandes zu den Leber-venen und dem zentralen Pfortaderstamm (1= rechte Lebervene; 2= V. cava; 3= mittlere Lebervene; 4= zentraler Pfortaderstamm)

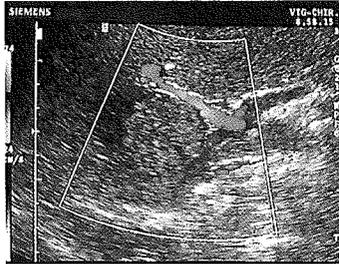


Abb. 2a: Lebermetastase im Segment 8: Tumorkontakt zur Hepaticusgabel; (FDS: fraglich resektabel; IOP: irresektabler Befund; Therapie: intraoperative Thermoablation)

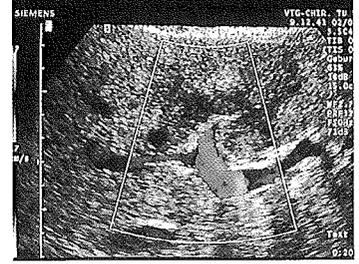


Abb. 2b: HCC - die Hepaticusgabel infiltrierend (FDS: irresektabel; IOP: irresektabler Befund)

	OP irresekt. 37	OP resekt. 54	
	rp	fp	ppW
<b>FDS irresektabel</b> 33	31	2	93,93 %
	fn	rn	npW
<b>FDS resektabel</b> 58	6	52	89,65 %
	Sensitivität 83,78 %	Spezifität 96,29 %	

Tabelle 2: Effizienz der Resektabilitätsvorhersage von Lebertumoren unter Berücksichtigung der Gruppen 1 und 3 (Lokalbefund und Metastasierungsverhalten)

rn: richtig negativ (resektabel)  
fn: falsch negativ (US: resektabel; OP: irresektabel)  
rp: richtig positiv (irresektabel)  
fp: falsch positiv (US: irresektabel; OP: resektabel)  
ppW: positiver prädiktiver Wert  
npW: negativer prädiktiver Wert

Patienten hatten zusätzlich präoperativ nicht erfasste lokoregionäre Rezidive kolorektaler Karzinome.

Zwei falsch positive Befunde (einmal Lymphknotenmetastasen bzw. einmal Peritonealkarzinose) bestätigten sich nicht. Zum einen fanden sich lediglich entzündlich vergrößerte LK und im anderen Fall handelte es sich um eine Leberzirrhose.

Nur in 2 Fällen erwies sich der Lokalbefund als irresektabel.

Von den 13 als fraglich eingestuften Raumforderungen erwiesen sich 6 als resektabel und 7 als irresektabel. Ursächlich für die Irresektabilität waren in 5 Fällen eine sonographisch präoperative nicht erkennbare Leber- und/oder Lymphknotenmetastasierung.

## Resektabilitätsbeurteilung in der Pankreaschirurgie

### Patienten und Methode

Von Januar 1997 bis Oktober 1998 diagnostizierten wir im Rahmen einer prospektiven Studie 146 Patienten mit tumorösen Prozessen am Pankreas und erarbeiteten einen farbdopplersonographischen Score zur Resektabilitätsbeurteilung von Pankreastumoren (Tabelle 3)[12].

Anhand eines zweiten Patientenkollektivs überprüften 5 Untersucher die Aussagefähigkeit dieses Score. Dazu wurden 195 Patienten untersucht, die im Zeitraum von 1998 bis 2001 wegen Raumforderungen am Pankreas operiert wurden.

Die Untersuchungsbedingungen der FDS entsprachen denen der ersten Studie.

Grundlage unseres Score sind Literaturangaben, dass entsprechend chirurgisch onkologischer Kriterien von einer Irresektabilität des Pankreastumors auszugehen ist, wenn auf Grund des invasiven Tumorwachstums (Infiltration des Retroperitoneums, Ummauerung oder Infiltration von Gefäßen) keine R0-Resektion mehr möglich ist, bzw. wenn trotz resektablen Lokalbefundes bereits Lymphknoten- und/oder Lebermetastasen und/oder eine Peritonealkarzinose nachweisbar sind.

Analog dieser Definition beurteilten wir den Lokalbefund nach Größe, Lokalisation, Echogenitätsverhalten sowie die Lagebeziehung zu den Gefäßen im B-Mode. Mittels FDS überprüften wir die Flusseigenschaften in den arteriellen Stammgefäßen (A. mesenterica superior und Truncus coeliacus) und dem Pfortadersystem im tumornahen Bereich, den Erhalt der Uferbefestigung der Gefäße sowie Länge und Kontaktfläche des Tumors zu den Gefäßen.

Aus der Summe morphologischer und funktioneller Aussagen des Lokalbefundes und dem Metastasie-

Stadium	Lokalbefund		Gefäßstatus				Allgemeines	
	Ufer- befes- tigung	Infil- tration	Ufer- befes- tigung	TU-Gefäß- kontakt % Länge (cm)	Flow Vmean cm/s	Flow Vmax cm/s	LK	Lebermet.
US-TU1	+	0	+	< 50 < 2	≤ 30	≤ 60	0	0
US-TU2	+	0	+ / 0	≤ 50 > 2	≤ 30	≤ 60	(+)	0
US-TU3	0	+	0	> 50 > 2	0 (infil.) > 40	0 (infil.) > 80	(+)	(+)

Tabelle 3: Klassifikation zum präoperativem sonographischem Staging bei Raumforderungen am Pankreas: US-TU1 = resektabel, US-TU2 = fraglich resektabel, US-TU3 = irresektabel

rungsverhalten des Tumors gaben wir anhand des Ultraschallbefundes ein Statement zur Resektabilität.

### Ergebnisse

Von 195 operierten Patienten hatten 138 einen Pankreasopftumor bzw. 27 Raumforderungen von 11 bis 81 mm Durchmesser waren im Pankreaskorpus lokalisiert.

25 Pankreasschwanztumore erreichten Ausdehnungen bis 98 mm.

Ein Tumor infiltrierte das gesamte Pankreas, in 4 Fällen fand sich eine chronische Pankreatitis.

89 dieser Raumforderungen erwiesen sich als resektabel, 106 waren irresektabel. Von 50 irresektablen Befunden wurden 28 durch explorative Laparotomien und

22 laparoskopisch gesichert. Palliativmaßnahmen waren bei weiteren 56 Patienten in Form biliodigestiver Anastomosen erforderlich.

Anhand der FDS wurden 93 Patienten in die Gruppe resektabler Pankreastumoren (US-TU1) eingeordnet. Sie hatten im Tumorabschnitt proportional der Kontaktfläche zwischen Tumor und Gefäß Flussgeschwindigkeiten von Vmean bis 43 cm/s und Vmax bis 91 cm/s, bei Gefäß-Tumor-Kontaktflächen zwischen 25 und 50 % der Gefäßzirkumferenz.

Irresektable Prozesse (US-TU3: n = 68) erfassten die Gefäßzirkumferenz bis 100 % bzw. verursachten Gefäßverschlüsse infolge Infiltration (Abb. 3 und 4). Daraus resultierten in Abhängigkeit von der Kontaktfläche zwischen Tumor und Gefäß (unter Ausschluss der Patienten mit Gefäßverschlüssen) signifikant höhere Flussgeschwindigkeiten (Vmean bis 72 cm/s; Vmax bis 165 cm/s).

Aufgrund vergrößerter Lymphknoten und/oder Gefäßkontakten bis 2 cm oder zirkumferentem Tumor-Gefäßkontakt (10-30 %) wurden 34 Raumforderungen als fraglich resektabel eingestuft (US-TU2).

Berücksichtigt man die Gruppen US-TU1 und 3, so wurde farbdopplersonographisch der Lokalbefund bei 148 von 161 Patienten korrekt beurteilt (Sensitivität: 86,7 %, Spezifität: 96,5 %; positiver prädiktiver Wert: 95,6%; negativer prädiktiver Wert: 89,2%).

In der Beurteilung des gesamten onkologischen Status (Lokalbefund, Metastasierung, Lymphknotenstaging, Peritonealkarzinose) erreichte die FDS lediglich eine Sensitivität von 75,6 % und eine Spezifität von 96,0 %; positiver prädiktiver Wert: 95,6%; negativer prädiktiver Wert: 77,4%).

Von 24 diskrepanten Farbduplexbefunden betrafen 13 den Lokalbefund, 11 diskrepante Aussagen basierten auf der Nichterfassung kleiner Lebermetastasen, einer Peritonealkarzinose ohne Aszites bzw. metastatischer Befall von interaortocavalen Lymphknoten (Tabellen 4 und 5).

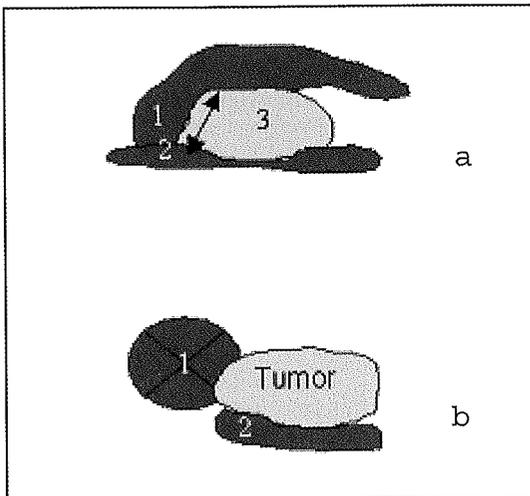


Abb. 3: Beurteilung der Tumor-Gefäßbeziehung von Pankreastumoren (1 = V. mesenterica superior und Konfluens, 2 = V. cava, a = Kontaktstrecke Tumor-V. mesenterica superior/Konfluens, b = vom Tumor erfasste Zirkumferenz

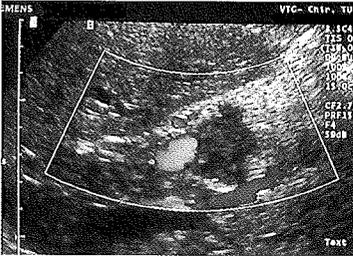
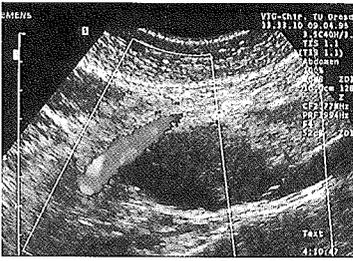


Abb. 5a und b: irresektabler Pankreaskopftumor: Ummauerung der V. mes. sup. mit Stenoseflow (Vmax. 150 cmls)

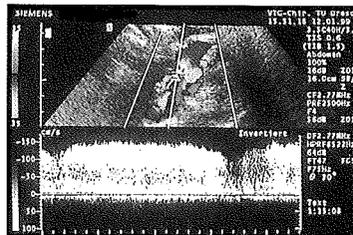
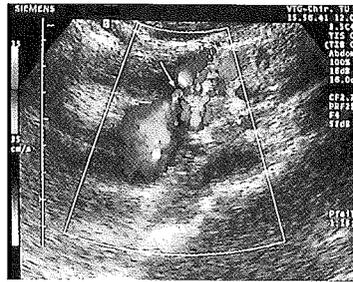


Abb. 4a und b: Resektabler Pankreaskopftumor: Kontaktierung der V. mes. sup. < 2 cm und 25 % der Zirkumferenz

Aus der Gruppe US-TU2 (n = 34 fraglich resektabele Befunde) erwiesen sich 14 Tumore als resektabel und 20 als irresektabel. Die histologischen Endergebnisse der 14 resezierten Tumoren ergaben in 9 Fällen eine R0-Resektion und viermal eine R1 und einmal eine R2 Resektion.

## Diskussion

Vergleicht man in der Literatur die Effizienz des Ultraschalls (B-Mode) hinsichtlich des Nachweises von Leberherden, so divergieren in früheren Studien die Sensitivitätsangaben zwischen 41 und 88 %. Ähnliche Ergebnisse werden auch für die Computertomographie

	OP irresekt.	OP resekt.	
	86	75	
	rp	fp	ppW
FDS irresektabel			
68	65	3	95,58 %
	fn	rn	npW
FDS resektabel			
93	21	72	77,41 %
	Sensitivität	Spezifität	
	75,58 %	96,00 %	

Tabelle 4: Effizienz der Resektabilitätsvorhersage von Pankreastumoren unter Berücksichtigung der Gruppen 1 und 3 (Lokalbefund und Metastasierungsverhalten)

beschrieben (47-93 %) [13] [14] [15] [16] [17] [18] [19, 20].

Für die Operationsplanung in der onkologischen Chirurgie ist neben einem infiltrativen Tumorwachstum auch die Kenntnis der regionalen Tumor-Gefäßbeziehung entscheidend. So wird die Resektabilität von Leber- und Pankreastumoren zumeist vom Grad der „Stammgefäßinfiltration“ begrenzt. Deshalb sind im präoperativen Staging sowohl Schnittbildtechnologien als auch angiographische Diagnostikverfahren notwendig.

Ziel unserer präoperativen Diagnostik ist es, mit Hilfe der modernen Farbduplexsonographie (FDS) Lebertumoren, analog einer intraoperativen Exploration, bezüglich der Resektabilität zu beurteilen. Vorteil der modernen FDS ist neben hochauflösenden Abbildungen im B-Mode eine gleichzeitige farbdopplersonographische Exploration der Gefäße im Realtime-Betrieb. [9] [10].

Prinzipiell ist zur Resektabilitätsbeurteilung neben der Exploration des Lokalbefundes auch das Metastasierungsverhalten des Primärtumors zu berücksichtigen.

Erster Schritt ist die Darstellung von Anzahl, Größe und Lokalisation der Raumforderung in der Leber und deren Zuordnung entsprechend der Segmenteinteilung nach Couinaud, die auch im perkutanen Ultraschall problemlos zu realisieren ist [11].

Der nächste diagnostische Schritt soll den Tumor-Gefäßabstand oder den Nachweis von Tumordinfiltration zentraler vaskulärer Strukturen bewerten.

	OP irresekt.	OP resekt.	
	75	86	
	rp	fp	ppW
FDS irresektabel			
68	65	3	95,58 %
	fn	rn	npW
FDS resektabel			
93	10	83	89,24 %
	Sensitivität	Spezifität	
	86,66 %	96,51 %	

Tabelle 5: Effizienz der Resektabilitätsvorhersage von Pankreastumoren unter Berücksichtigung der Gruppen 1 und 3 unter ausschließlicher Berücksichtigung des Lokalbefundes

In der Leberchirurgie wird die R0-Resektabilität vor allem durch eine Tumorkontraktion in Hilusnähe begrenzt. Deshalb berücksichtigten wir neben der Tumormorphologie auch die Änderung der Flussgeschwindigkeit in Portalgefäßen und Lebervenen infolge unmittelbaren Tumorkontaktes und fanden in Abhängigkeit vom Tumor-Gefäßkontakt Flussbeschleunigungen, die jedoch statistisch nicht signifikant waren. Insofern ist es ausreichend, lediglich den Tumor-Gefäßabstand bei hilusnahen Prozessen zu bestimmen. Distanzen > 1 cm sprechen für einen resektablen Befund. Tumor-Gefäßabstände < 1 cm (z. B. zum rechten und linken Pfortaderhauptast) werden als fraglich eingeordnet und bedürfen der intraoperativen Exploration [11]. Im Falle der Irresektabilität sind thermoablativ Verfahren alternativ einsetzbar.

Tumorummauerungen oder Pfortaderthrombosen mit Ausbildung von Kollateralkreisläufen (vor allem in Kombination mit hepatozellulären Karzinomen) können Ausdruck einer Tumordinfiltration sein und gelten als irresektabel [13] [21, 22] [23] [24] [25] [26].

Unter Berücksichtigung von Lokalbefund (Raumforderung in der Leber) und dem Metastasierungsverhalten des Primärtumors erreichten wir eine Sensitivität von 83,8 % (positiver prädiktiver Wert: 93,9 %) und eine Spezifität von 96,3 % (negativer prädiktiver Wert: 89,7 %).

Als Ursache für die Inkompatibilität von 8 farbdopplersonographischen Befunden fanden sich intraoperativ in 11 Fällen diskrepante Aussagen zum Metastasierungsverhalten, nur zweimal divergierte der Lokalbefund mit der Vorhersage.

Insofern bestätigten sich die Ergebnisse der ersten Studie (Sensitivität von 86,4 %) [11]. Dies belegt, dass mit Hilfe der FDS eine sichere Beurteilung des Lokalbefundes möglich ist. Schwachstellen im präoperativen sonographischen Staging sind der Nachweis kleiner, oberflächennah gelegener echogleicher Rundherde unter 1 cm, die Erfassung einer Peritonealkarzinose ohne Aszites sowie klinisch stummer Lokalrezidive kolorektaler Tumore [24]. Unbefriedigend ist ebenfalls die Dignitätsbeurteilung von Lymphknoten.

Einen dritten diagnostisch bedeutsamen Parameter liefert die FDS durch Bestimmung des Perfusionsvolumens (Pfortaderperfusion und Perfusion der A. hepatica). Es gibt Auskunft über den Grad der Leberschädigung und beeinflusst das therapeutische Konzept. Analog lassen sich in der postoperativen Phase frühzeitig Perfusionsstörungen der Leber erfassen [11] [6] [27] [28] [29] [30].

Das Prinzip der farbduplexsonographischen Resektabilitätsbeurteilung von Lebertumoren ist auch auf pankreaschirurgische Eingriffe übertragbar.

Ausgangspunkt unserer Untersuchung ist die Problematik, dass trotz des Einsatzes verschiedener bildge-

bender Verfahren (Endosonographie, Spiral-CT und ERCP) die Resektionsquote für Pankreastumoren lediglich zwischen 15 und 30 % der diagnostizierten Fälle liegt [31] [32] [33].

Bezüglich der Resektabilitätsbeurteilung divergieren ältere Sensitivitätsangaben der perkutanen B-Mode Sonographie in Abhängigkeit von der verwendeten Ultraschalltechnik zwischen 36 bis 91% da Tumor-Gefäß-Beziehungen im B-Mode nur unbefriedigend dargestellt wurden [34] [35] [36] [37] [5] [3] [4] [9] [38] [39].

Dies wird mit der Spiral-CT besser realisiert, jedoch existieren auch hier in der Literatur keine einheitlichen Meinungen zur Effizienz dieses Verfahrens (Sensitivität: 50 bis 92 %, Spezifität 53 bis 95 %) [36] [39] [10] [4] [40].

Bereits seit Anfang der 90iger Jahre finden sich verschiedene Arbeiten zur duplexsonographischen Untersuchung des Portalvenensystems im Rahmen von Pankreaserkrankungen [41] [42] [6] [43].

Wren et al. publizierten zur farbdopplersonographischen Resektabilitätsbeurteilung von Pankreastumoren einen Pankreas-Doppler-Score (PDS), in dem sie den Grad der Ummauerung der V. portae mit dem histologischen Befund verglichen [10].

Ralls untersuchte in einer retrospektiven Studie nach gleichen Kriterien 49 Patienten und fand bei 18 irresektablen Prozessen einen zirkumferenten Tumorkontakt. 10 Patienten mit fehlendem Tumorkontakt hatten histologisch tumorfreie Resektionsränder [3]. Angeli berücksichtigte die Kontaktstrecke des Tumors zum Gefäß. Distanzen unter 2 cm galten als operabel, Kontaktstrecken über 2 cm mit Ummauerung des Gefäßes als inoperabel und erreichte in der Operabilitätsvorhersage eine Sensitivität von 79 % und eine Spezifität von 89 % [34]. Insgesamt belegen diese Literaturzitate, dass perkutane farbdopplersonographische Beurteilungen von Pankreastumoren durch Kombination funktioneller Daten mit morphologischen Kriterien die Resektabilitätsvorhersage verbessern [11].

In einer ersten Studie erarbeiteten wir einen Score zur Resektabilitätsbeurteilung von Pankreastumoren. Neben morphologischen Kriterien berücksichtigen wir neben dem Tumor-Gefäßkontakt auch die Änderung der Flussgeschwindigkeit in diesem Abschnitt. In portalvenösen Gefäßabschnitten fanden wir bei resektablen Pankreastumoren signifikante Flussgeschwindigkeitserhöhungen (Vmean) im Tumorabschnitt bis zum zweifachen der Norm. Bei irresektablen Raumforderungen lagen die mittleren Flussgeschwindigkeiten bei fehlender Atemmodulation über dem drei- bis vierfachen der Norm, die Maximalgeschwindigkeiten zeigten zum Teil noch höhere Werte. In Fällen der Gefäßinfiltration fanden sich zum Teil ausgedehnte Kollateralkreisläufe [12].

Wie in der Leberchirurgie fanden sich auch Pankreasprozesse, die farbdopplersonographisch weder als resektabel noch als irresektabel einzuordnen waren. Deshalb fassten wir diese Befunde in einer Gruppe fraglich resektabler Befunde (US-TU2) zusammen. Die Resektabilität dieser Tumoren ist deshalb schwer einzuschätzen, da in diesen Fällen u. a. erst die intraoperative Entscheidung des Operateurs über das technische Vorgehen entscheidet [12].

In einer zweiten prospektiven Untersuchung überprüften wir diesen Score und kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Berücksichtigt man nur die farbdopplersonographische Beurteilung des Lokalbefundes, so erreichten 5 Untersucher eine Sensitivität von 86,7 % (Spezifität: 96,5 %; positiver prädiktiver Wert: 95,6 %; negativer prädiktiver Wert: 89,2 %).

In der Beurteilung des gesamten onkologischen Status (Lokalbefund, Metastasierung, Lymphknotenstaging, Peritonealkarzinose) erreichte die FDS lediglich eine Sensitivität von 75,6 % (Spezifität: 96,0 %; positiver prädiktiver Wert: 95,6 %; negativer prädiktiver Wert: 77,4 %). Von 24 diskrepanten Farbduplexbefunden betrafen 13 den Lokalbefund, 11 diskrepante Aussagen basierten auf Nichterfassung kleiner Lebermetastasen und einer Peritonealkarzinose ohne Aszites. Ebenso unbefriedigend ist die Dignitätsbeurteilung von Lymphknoten. Da diese Problematik derzeit bei allen nicht invasiven Diagnostikverfahren besteht, wird alternativ die diagnostische Laparoskopie empfohlen [44].

Dieser Sensitivitätsunterschied zwischen der Resektabilitätsvorhersage unter Berücksichtigung des Lokalbefundes zum einen und dem Lokalbefund/Metastasierungsverhalten zum anderen, könnte eine Erklärung für die Diskrepanz zwischen den Vorhersagen der bildgebenden Verfahren (incl. CT und Endosonographie) und den tatsächlichen Resektionsquoten sein. Zumeist beziehen sich die hohen Sensitivitätsangaben lediglich auf die Beurteilung des Lokalbefundes.

Infolge kürzerer Scanzeiten und unter Einsatz von Kontrastmitteln hat die Kernspintomographie an Bedeutung gewonnen. Zweifelsfrei eröffnen sich neue diagnostische Möglichkeiten, die einer Evaluation auch gegenüber High-End-Farbduplexsystemen hinsichtlich der diagnostischen Effizienz bedürfen [39].

Unsere Ergebnisse belegen, dass die perkutane FDS bei minimaler Belastung des Patienten hämodynamische und morphologische Kriterien von Tumor-Gefäßbeziehungen sicher erfassen kann [5] [45] [46] [47]. Deshalb hat die Farbduplexsonographie z. B. in der Gefäß- und Transplantationschirurgie teilweise invasive Diagnostikverfahren abgelöst [45] [47].

Insgesamt erscheint unser Diagnostikmodell unter Einsatz der FDS praktikabel. Es ist auch von Ausbildungsassistenten in einem vertretbaren Zeitrahmen (durch-

schnittlich 20 Minuten) nachvollziehbar. Zur Verbesserung der Akzeptanz der FDS ist neben Qualifikation des Untersuchers eine moderne Präsentation des Ultraschallbefundes notwendig. Ideal ist die digitale Archivierung mit Vernetzung in den Konferenzraum oder OP-Saal.

Vorteilhaft ist die sonographische präoperative Exploration durch den Chirurgen, da er das chirurgische Konzept berücksichtigen, den Befund intraoperativ überprüfen und als mögliche Entscheidungshilfe nutzen kann.

Im Rahmen der Leberchirurgie können diese Aussagen dann Grundlage für eine mögliche Thermoablation sein, zumal diese Interventionen häufig unter permanenter Ultraschallsicht erfolgen.

Wünschenswert wäre lediglich eine Graduierung zwischen resektablen und irresektablen Befunden. Jedoch ergaben sich sowohl für Leber- als auch Pankreastumoren indifferente Aussagen (zum Tumor-Gefäß-Kontakt, vergrößerte Lymphknoten) so dass die Resektabilität dieser Raumforderungen erst intraoperativ zu klären ist (US-TU2). Wie unsere Ergebnisse zeigen, erwiesen sich die meisten Befunde dieser Gruppe als bereits irresektabel, jedoch profitieren einzelne Patienten von dieser Evaluierung.

Zur Senkung der Explorativlaparotomien empfehlen wir folgendes modifiziertes Vorgehen:

Finden sich in 2 bildgebenden Verfahren (FDS/CT) resektable Tumore, ist die Indikation zur Laparotomie gegeben. Bei sicherem irresektablen Befund (FDS/CT) streben wir die perkutane histologische Sicherung zwecks palliativer Therapie an. In Fällen fraglich resektabler Raumforderungen kann die Laparoskopie eine Aussageerweiterung bringen bzw. muss die Resektabilität intraoperativ entschieden werden. Lymphknotenvergrößerungen, Hinweise für eine Peritonealkarzinose und Lebermetastasen bedürfen der histologischen Sicherung!

### **Echosignalverstärker**

Unter Einsatz lungengängiger Echosignalverstärker in Verbindung mit neuen Ultraschalltechnologien (Contrast Harmonic Imaging) ist es möglich, die Vaskularisation von Lebertumoren darzustellen.

Auf diesem Wege kontrastieren sich hypervaskularisierte Raumforderungen, wie z. B. hepatozelluläre Karzinome (HCC) in der arteriellen Phase und „demarkieren“ sich dadurch farbdopplersonographisch vom umgebenden Lebergewebe. Ebenso demarkieren sich hypovaskularisierte Metastasen in der portalvenösen Phase bzw. Parenchymphase, so dass kleine Raumforderungen besser zu detektieren sind [48] [49] [50]. Diese Methodik nutzen wir auch nach Thermoablationen zur Kontrolle der Nekrosezone.

Auch in der Pankreasdiagnostik zeichnen sich neue Wege durch den Einsatz von Echokonstrastmitteln ab. Erste Ergebnisse zeigen, dass Pankreastumore mit einem Farbenhancement oder mit Gefäßen in Wandungen zystischer Strukturen mit großer Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer zystischen Neoplasie sprechen, während duktale Adenokarzinome sich als avaskuläre Areale darstellten [48] [51] [52] [53].

## Zusammenfassung

1. Die FDS unter Einsatz von High-End-Geräten ist ein valides Verfahren zur Resektabilitätsbeurteilung von Leber- und Pankreastumoren. Sie ermöglicht eine Detaildarstellung des Tumor-Gefäß-Kontaktes und ist durch die Kombination morphologischer und hämodynamischer Aspekte der ausschließlichen B-Bild Sonographie überlegen. In der Beurteilung des Lokalbefundes ist die perkutane FDS anderen bildgebenden Verfahren gleichwertig.
2. Unbefriedigend ist nach wie vor der Nachweis kleiner Lebermetastasen, der Peritonealkarzinose ohne Aszites sowie die Dignitätsbeurteilung von Lymphknoten. Dies beeinträchtigt wie auch bei den anderen bildgebenden Verfahren, die Resektabilitätsaussage. Diese diagnostische Lücke wird derzeit durch den Einsatz der Laparoskopie geschlossen.
3. Echokonstrastmittel in Kombination mit neuen Ultraschalltechnologien (Contrast Harmonic Imaging) ermöglichen die Erfassung von Perfusionsmustern in Leber- und Pankreastumoren und bieten neue differentialdiagnostische Ansätze. Durch die Kontrastierung des Leberparenchyms ist eine sensitivere Metastasendetektion zu erwarten. Erste Ergebnisse sind ermutigend.

## Literatur:

1. Reimund K, Junginger T (1990): Wertigkeit praoperativer Diagnostik für die operative Therapie von Lebertumoren. Ergebnisse einer konsekutiven Untersuchungsreihe aus chirurgischer Sicht. *Med Klin*. 85: 121-124
2. Paul M, Mulder S, Cuesta M, Sikken A, Lyesen G, Meijer S (1994) Impact of intraoperative ultrasonography on treatment strategy for colorectal cancer. *British J. Surg.*, 81: 1660-1663
3. Ralls PW, Wren SM, Radin R, Stain SC, Yang J, Parekh D (1997) Color flow sonography in evaluating the resectability of periampullary and pancreatic tumors. *J. Ultrasound.Med.*, 16: 131-140
4. Rösch T, Lorenz R, Braig C, Dancygier H, Classen M (1991) Endoscopic ultrasound in small pancreatic tumors., *Z. Gastroenterol.*, 29: 110-115
5. Müller MF, Meyenberger C, Bertschinger P, Schaer R, Marincek B (1994) Pancreatic tumors: evaluation with endoscopic US, CT, and MR imaging., *Radiology*, 190: 745-751
6. Seitz K, Wermke W (1995) Portale Hypertension – derzeitiger Stand der sonographischen Diagnostik. *Gastroenterol.*, 33 : 349
7. Melzer E, Avidan B, Heyman Z, Coret A, Bar-Meir S (1996) Preoperative assessment of blood vessel involvement in patients with pancreatic cancer. *Isr. J. Med. Sci.*, 32: 1086-1088
8. Trede M, Rumstadt B, Wendl K et al. (1997) Ultrafast magnetic resonance imaging improves the staging of pancreatic tumors. *Ann.-Surg*, 226: 393-405
9. Ueno N, Tomiyama T, Tano S, Wada S, Miyata T, Color J (1997) Doppler Ultrasonography in the Diagnosis of Portal Vein Invasion in Patients with Pancreatic Cancer. *Ultrasound. Med.*, 16: 825-830
10. Wren SM, Ralls PW, Stain SC, Kasiraman A, Carpenter CL, Parekh D (1996) Assessment of resectability of pancreatic head and periampullary tumors by colour flow sonography. *Arch Surg*, 131: 812-817
11. Bunk A, Stoelben E, Konopke R, Nagel M, Saeger HD (1998) Farbdopplersonographie in der Leberchirurgie. *Ultraschall in Med*, 19: 202-212
12. Bunk A, Pistorius S, Konopke R, Ockert D, Kuhlisch E, Saeger HD (2001) Farbduplexsonographie zur Beurteilung der Resektabilität von Pankreastumoren. *Ultraschall in Med*, 22: 265-273
13. Atri M, de-Stempel J, Bret P, Illescas F (1990) Incidence of portal vein thrombosis complicating liver metastasis as detected by duplex ultrasound. *J Ultrasound Med*, 9: 285-289
14. Baker M, Pelley R: Hepatic metastases (1995): Basic principles and Implications for Radiologists. *Radiology*, 197: 329-337
15. Choi B, Han J, Song I et al. (1991) Intraoperative sonography of hepatocellular carcinoma: detection of lesions and validity in surgical resection. *Gastrointest. Radiology*, 16: 329-333
16. el-Mouaouy A, Naruhn M, Becker H (1991) Diagnosis of liver metastases from malignant gastrointestinal neoplasms: results of pre- and intraoperative ultrasound examinations. *Surg. Endosc.*, 5: 209-213
17. Leen E, Angerson W, Wotherspoon H, Moule B, Cook T, Mc Ardle C (1995) Detection of colorectal liver metastases: Comparison of laparotomy, CT, US and doppler perfusion index and evaluation of postoperativ follow-up results. *Radiology*, 195: 113-116
18. Takayasu K, Moriyama N, Muramatsu Y, Hasegawa H, Okazaki N, Hirohashi S (1990) The diagnosis of small hepatocellular carcinomas: efficacy of various imaging procedures in 100 patients. *Am J Roentgenol.*, 155: 49-54
19. Wernecke K, Rummeny E, Bongartz G et al. (1991) Detection of hepatic masses in patients with carcinoma: comparative sensitivities of sonography, CT, and MR imaging. *Am J Roentgenol.*, 157: 731-739
20. Solomon M, Stephen M, Gallinger S, White G (1994) Does intraoperative hepatic ultrasonography change surgical decision making during liver resection? *Am. J. Surg.*, 168: 307-310.
21. Badea R, Badea G (1991) Sonographische Untersuchungen des Pfortadersystems bei Lebertumoren. *Ultraschall in Med.*, 12: 272-276
22. Bismuth H, Samuel D, Engerran L (1995) Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J Med.*, 181: 878-881
23. Makuuchi M, Takayama T, Kosuge T et al. (1991) The value of ultrasonography for hepatic surgery. *Hepatogastroenterology*, 38: 64-70
24. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Gall F (1991) Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery*, 110: 13-29

25. Yamanaka N, Okamoto E, Toyosaka A et al. (1990) Prognostic factors after hepatectomy for hepatocellular carcinomas. A univariate and multivariate analysis. *Cancer*, 65: 1104-1110
26. Coakley FV, Schwartz LH (2001) Imaging of hepatocellular carcinoma: a practical approach. *Semin Oncol*, 28: 460-473
27. Johansen K, Paun M (1990) Duplex ultrasonography of the portal vein. *Surg Clin. North Am.*, 70: 181-190
28. Kawasaki T, Moriyasu F, Kimura T et al. (1990) Portal hemodynamic changes from partial hepatectomy-quantitative analysis of portal flow before, during and after hepatectomy, using a Doppler ultrasound system. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi.*, 87: 979-988
29. Kawasaki T, Moriyasu F, Kimura T, Sameda H, Fukuda Y, Ozawa K (1991) Changes in portal blood flow consequent to partial hepatectomy: Doppler estimation. *Radiology*, 180: 373-377
30. Payen D, Fratacci M, Dupuy P et al. (1990) Portal and hepatic arterial blood flow measurements of human transplanted liver by implanted Doppler probes: interest for early complications and nutrition. *Surgery*, 107: 417-427
31. Trede M, Saeger H (1990) *Aktuelle Pankreaschirurgie*. Springer: Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, HongKong
32. Trede M, Saeger H, Schwall G, Rumstadt B (1998) Resection of pancreatic cancer – surgical achievements. *Langenbeck's Arch.Surg*, 383: 121-128
33. Warshaw AL, Gu Z, Wittenberg J, Waltmann AC (1990) Preoperative Staging and assessment of resectability of pancreatic cancer. *Arch. Surgery*, 125: 230-233
34. Angeli E, Venturini M, Vanzulli A et al. (1997) Color Doppler imaging in the assessment of vascular involvement by pancreatic carcinoma. *AJR*, 168: 193-197
35. Buscail L, Escourrou J, Moreau J et al. (1995) Endoscopic ultrasonography in chronic pancreatitis: a comparative prospective study with conventional ultrasonography, computed tomography and ERCP. *Pancreas*, 10: 251-257
36. Casadei R, Ghigi G, Gullo L et al. (1998) Role of color Doppler ultrasonography in the preoperative staging of pancreatic cancer. *Pancreas*, 16: 26-30
37. Giovannini M, Seitz JF (1994) Endoscopic ultrasonography with a linear-type echoendoscope in the evaluation of 94 patients with pancreatobiliary disease. *Endoscopy*, 26: 579-585
38. Yassa NA, Yang J, Stein S, Johnson M, Ralls P (1997) Gray-scale and color flow sonography of pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Ultrasound*, 25: 473-480
39. Choi YH, Rubenstein WA, de Arellano ER, Intriore L, Kazam E (1997) CT and US of the pancreas. *Clinical Imaging*, 21: 414-440
40. Schwarz M, Pauls S, Sokiranski R et al. (2001) Is a preoperative multidagnostic approach to predict surgical resectability of periampullary tumors still effective? *Am J Surg*, 182: 243-249
41. Seitz K (1989) Klinische Anwendung der Duplexsonographie im Abdomen. *Ultraschall in Med.*, 10: 182-189
42. Seitz K, Reuß J (1992) Farbdopplersonographie im Abdomen: Diagnostischer Wert und Problematik langsamer Flüsse. *Ultraschall Klin.Prax.*, 7: 238
43. Kashida H, Itani T, Mimura J et al. (1994) Small nodular lesions of the pancreas differential diagnosis with ultrasound angiography. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi*, 91: 293-302
44. Menack MJ, Spitz JD, Arregui ME (2001) Staging of pancreatic and ampullary cancers for resectability using laparoscopy with laparoscopic ultrasound. *Surg Endosc*, 15: 1129-1134
45. Gebel M, Caselitz M, Bowen-Davies PE, Weber S (1998) A multicenter, prospective, open label, randomized, controlled phase IIIb study of SH U 508 A (Levovist®) for Doppler signal enhancement in the portal vascular system. *Ultraschall in Med.*, 19: 148-156
46. Tomiyama T, Ueno N, Tano S, Wada S, Kimura K (1996) Assessment of arterial invasion in pancreatic cancer using color Doppler ultrasonography. *Am J Gastroenterol*, 91: 1410-1416
47. Boozari B, Gebel M, Bleck JS et al. (1998) 3D- und Farbdopplersonographische Evaluation einer am Pankreaskopf gelegenen zystischen Raumforderung. *Ultraschall in Med.*, 19: 280-285
48. Koito K, Namieno T, Nagakawa T, Morita K (1997) Inflammatory pancreatic masses differentiation from ductal carcinomas with contrast-enhanced sonography using carbon dioxide microbubbles. *Am J. Roentgenol*, 169: 1263-1267
49. Blomley MJ, Sidhu PS, Cosgrove DO et al. (2001) Do different types of liver lesions differ in their uptake of the microbubble contrast agent SH U 508A in the late liver phase? Early experience. *Radiology* 220: 661-667
50. Dill-Macky MJ, Burns PN, Khalili K, Wilson SR: Focal hepatic masses (2002) enhancement patterns with SH U 508A and pulse-inversion US. *Radiology*, 222: 95-102
51. Ueno N, Tomiyama T, Tano S, Miyata T, Kimura K (1996) Contrast enhanced color Doppler ultrasonography in diagnosis of pancreatic tumor: two case reports. *J Ultrasound Med*, 15: 527-530
52. Rickes S, al. e (2000) Evaluierung dopplersonographischer Kriterien zur Differentialdiagnostik von Pankreastumoren. *Ultraschall in Med*, 21: 253-257
53. Littmann M et al. (2001) Verbesserte Pankreassonographie durch translineale Anlotung und Einsatz von Tissue Harmonic Imaging. *Ultraschall in Med*, 22: 163-166

# Möglichkeiten und Grenzen der Resektion von Lebermetastasen

M. Birth, P. Hildebrand, M. Kleemann, E. Oevermann und H. P. Bruch

Bis zu 50 % aller Patienten mit malignen Erkrankungen entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung Lebermetastasen – kein anderes Organ ist so häufig von Filiae befallen (1, 2). Vor allem Absiedlungen gastrointestinaler Tumoren sind aufgrund ihrer venösen Drainage über die Pfortader in erster Linie in der Leber lokalisiert. Die Überlebenszeit nach kurativer Resektion des Primärtumors wird bei vielen Tumorentitäten entscheidend durch einen Leberbefall determiniert.

Lange Zeit wurde der Nachweis von Leberfiliae gleichgesetzt mit dem raschen Tod des Patienten und führte konsekutiv zum therapeutischen Nihilismus. Zwar sind die Ergebnisse von Resektion und Chemotherapie – welche die Therapie im letzten Jahrzehnt bestimmt haben – bei einigen Tumorentitäten gut etabliert, technische und methodische Weiterentwicklungen und neue Wirksubstanzen bedürfen jedoch einer ständigen Neubewertung. Eine Vielzahl unterschiedlicher interventioneller Verfahren, wie beispielsweise laserinduzierte Thermotherapie, Radiofrequenzablation, focussierter Ultraschall, Kryotherapie, Mikrowellentherapie, Chemoembolisation, aber auch Brachytherapie und stereotaktische transcutane Bestrahlung haben völlig neue therapeutische Perspektiven eröffnet. Mitbedingt durch den erheblichen „Markt“ und das damit verbundene Interesse von Medizinprodukteherstellern verläuft die Entwicklung im Interventionsbereich gegenwärtig so rasant wie in kaum einem anderen. Schon schwingt das Pendel in die andere Richtung und es gilt den Patienten zum Teil vor unkritischem Einsatz prinzipiell wirksamer Therapien zu schützen.

Die Berücksichtigung aller relevanten Neuentwicklungen und publizierten Daten, aber auch deren rasche Evaluierung in klinischen Studien stellt eine erhebliche Herausforderung dar. Nur durch eine interdisziplinäre Zusammenarbeit speziell in der Therapie hepatobiliärer Malignome erfahrener Chirurgen, Radiologen, internistischer Onkologen und nicht zuletzt Anästhesisten und Intensivmediziner, lassen sich diese Ansprüche umsetzen und optimale Behandlungsergebnisse erzielen.

Auch nach der Erstbeschreibung einer Leberresektion durch von Langenbuch vor über 100 Jahren galt die Leber viele Chirurgengenerationen lang als „opera-

tionsfeindliches“ Organ. Bis in die 70er Jahre blieben resezierende Eingriffe bei hepatischen Tumorabsiedlungen insbesondere wegen des hohen operativen Risikos, die Ausnahme. Das Verständnis der funktionellen Leberanatomie, onkologischer Grundlagen sowie entscheidende Verbesserungen der operativen Taktik und Technik und des perioperativen Management haben mittlerweile zu einem konzeptionellen Umbruch geführt und die Leberresektion zu einem sicheren Standardeingriff mit akzeptablen Ergebnissen bei geeigneter Indikation werden lassen.

Die sichere Kenntnis der funktionellen Anatomie der Leber der Darstellung der Autoren Wulf et al. entsprechend in diesem Themenheft, ist eine *conditio sine qua non* für jede Leberresektion. Das alleinige Wissen um die Normalverhältnisse ist jedoch nicht ausreichend. Vielmehr muss die höchst variable Anatomie in jedem individuellen Fall intraoperativ „erarbeitet“, dass heißt vor Erreichen des „point of no return“ mit der notwendigen Sicherheit präparativ dargestellt werden. Dies wird umso wichtiger, je mehr man indikatorische und operativ-technische Grenzbereiche auslotet.

Unter Berücksichtigung der Scheele-Klassifikation (siehe „Anatomie der Leber“) lassen sich bei den zu bevorzugenden „anatomischen“, d. h. in den beschriebenen Grenzebenen verlaufenden Resektionen, sektororientierte Resektionen (Hemihepatektomie re./li., linkslaterale und rechtsposteriore Sektorektomie, zentrale Sektorektomien und rechts- bzw. linksseitige Tri-sektorektomien) sowie segmentorientierte Resektionen (verschiedene Kombinationen) unterteilen. Das Ausmaß der Resektion von Segment I wird in dieser Nomenklatur additiv vermerkt (3). Unter atypischen Resektionen werden demgegenüber nur am pathologischen Befund orientierte Resektionen ohne Berücksichtigung funktioneller Grenzen verstanden.

## Onkologische Grundlagen, Prognosefaktoren und Verfahrenswahl

Die Sinnhaftigkeit jeglicher onkologischer Resektion wird bei vertretbarem perioperativen Risiko v. a. durch den erreichbaren Langzeitverlauf bestimmt. Weitgehende Literatureinigkeit herrscht darüber, dass nur dann eine potenzielle Chance zur Kuration besteht ≈

und die Indikation zur Resektion überprüft werden sollte, wenn durch den Eingriff eine R0-Situation erzielt werden kann und zugleich kein extrahepatischer Tumor vorliegt (mit Ausnahme resezierbarer Lungenfiliae). Dabei ist den Lymphknoten im Lig. hepatoduodenale als erster lymphatischer Filterstation besondere Aufmerksamkeit zu widmen, um Resektionen ohne Prognosegewinn zu vermeiden (4). Verschiedene patientengebundene Faktoren wie insbesondere Alter, Karnofsky-Index, Stadium und Grading des Primärtumors, Metastasierungszeitpunkt (synchron vs. metachron), Metastasengröße und -anzahl, prozentualer Leberbefall, Vorliegen von Satellitenmetastasen sowie operationsdeterminierte Faktoren wie Sicherheitsabstand, Blutverlust und Transfusionsbedarf (EK, FFP) bzw. intraoperative hypotensive Phasen, aber auch das Resektionsverfahren (anatomisch vs. atypisch) sind wiederholt als prognoserelevant herausgestellt worden (5, 6). Multivariate Analysen zeichnen jedoch bei den verschiedenen Faktoren kein eindeutiges Bild und sind bezüglich der patientendeterminierten Merkmale für die individuelle Resektionsentscheidung häufig nicht hilfreich. Um diesem indikatorischen Dilemma zu entgehen, sind Scoring-Systeme beispielsweise durch die Association Francaise de chirurgie oder das Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, entwickelt worden, deren prospektive Evaluierung noch aussteht (7, 8).

Letztlich bestimmen bei operativ erreichbar scheinender R0-Resektion zum gegenwärtigen Zeitpunkt Entität des Primärtumors und individuelle Risikofaktoren, d. h. die Komorbidität des Patienten und das notwendige Resektionsausmaß die Indikationsstellung. Letzteres befindet sich im Spannungsfeld der onkologischen Radikalität auf der einen und einer ausreichenden Parenchymreserve zur Vermeidung der wichtigsten postoperativen Mortalitätsursache – dem Leberversagen – auf der anderen Seite. Die mit 25-30 % verbleibenden Lebervolumen bereits knapp gesetzten Sicherheitsgrenzen sind allerdings nur empirisch erhoben. Zwar ist das Regenerationsvermögen der gesunden Leber beträchtlich, so dass rechtsseitige Lobektomien (Parenchymverlust ca. 60-65 %) in aller Regel, z. T. auch Trisektorektomien mit bis zu 80 % Parenchymverlust

kompensiert werden können. Dies ändert sich jedoch dramatisch, wenn ein struktureller Parenchymdefekt vorliegt, der nicht nur die Zirrhose, sondern v. a. auch die Fettleber einschließt. Dokumentiert die präoperative Diagnostik oder der intraoperative Aspekt eine erhebliche Leberverfettung, ist besonders mit ausgedehnten Resektionen Zurückhaltung zu üben. Zur Bewertung von Vorschädigung, Kompensationsvermögen und Regenerationspotenz sind Laborparameter (CHE, Albumin, Quick) nur bedingt geeignet, da sie erst spät abfallen. Auch die verschiedenen Leberfunktionstests wie beispielsweise die Indozyaningrün-Clearance sind heute von den meisten Zentren verlassen worden bzw. bleiben wenigen Fällen mit Zirrhose vorbehalten. Nach breiter Übereinstimmung kommt der Erfahrung des Chirurgen die größte Bedeutung bei der Festlegung des zumutbaren Resektionsausmaßes zu. Zunehmend eingesetzt wird die Lebervolumetrie mittels präoperativem CT. Hiermit können in idealer Weise das Verhältnis von Tumorgröße und tatsächlichem Parenchymverlust zu verbleibender Parenchymreserve berücksichtigt und eine virtuelle Operationsplanung vorgenommen werden (9). Darüber hinaus dokumentiert sie den Verlauf nach Einsatz der portalvenösen Embolisation (PVE) zur Vergrößerung der funktionellen Parenchymreserve. Mittels transcutaner (transhepatischer) bzw. intraoperativer (ileokolischer) Katheterisierung und Embolisation, im Einzelfall auch Unterbindung versorgender portalvenöser Äste des zu resezierenden Parenchyms, kann eine Hypertrophie im verbleibenden Lebergewebe induziert werden (9). Ziel der PVE ist die Steigerung der Resektionsrate und der Eingriffssicherheit durch Reduktion des postoperativen Leberversagens insbesondere nach erweiterten Resektionen (10). Die nach 2-6 Wochen erzielte Volumenzunahme ist individuell unterschiedlich und beträgt, bezogen auf das Gesamtvolumen, im Median 12 % (7-27 %) (9, 10, 11). Bei Embolisation von Patienten mit einem berechneten Restvolumen von ca. 20-35 % vor PVE entsprach das einer Zunahme der Parenchymreserve von bis über 100 % (Median ca. 40 %). Die PVE ist wenig komplikationsträchtig (< 5 %) und scheint das operative Risiko nicht zu erhöhen (9). Andererseits scheinen sich tierex-

Autor	Jahr	R-Klassifikation	Anzahl	Mortalität	5-J-ÜLR (%)
Scheele (5)	2001	R0	516	1,7 %	41
Lehnert (15)	1995	ns	182	2,8 %	24
Fong (8)	1999	ns	1001	2,8 %	37
Jaeck (16)	1997	ns	1818	2 %	26
Eigene Ergebnisse	R0	106	2,6 %	40	

Tab. 1: Mortalität und 5-Jahres-Überleben nach chirurgischer Resektion kolorektaler Lebermetastasen (Auswahl publizierter Serien zur Resektion kolorektaler Lebermetastasen)

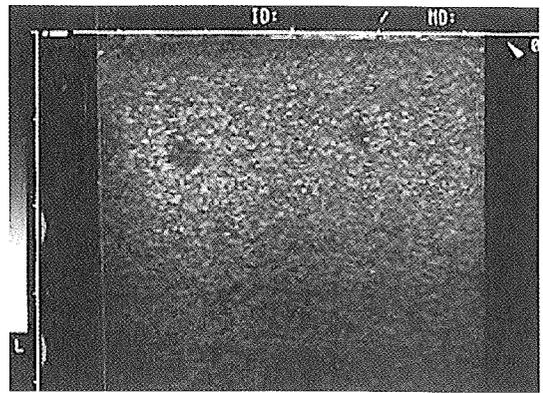
perimentelle Studien aus den 80er Jahren mittlerweile auch klinisch zu bestätigen, nach denen ein überproportionales Wachstum von Metastasen resultieren kann (12, 13). Insofern ist bis zum Vorliegen ausreichender Daten zum Langzeit-Outcome vor einem generellen und unkritischen Einsatz der PVE abzuraten und die Indikation vielmehr im Sinne einer individuellen Therapieentscheidung nach umfassender Patientenaufklärung zu stellen.

Letzteres gilt auch für jede Form der auf Bismuth zurückzuführenden „chirurgie extrême“, zu der mehrzeitige Leberresektionen, ex situ und ante situm Resektionen sowie Resektionen an der in situ perfundierten Leber zu rechnen sind. Entsprechende Indikationen ergeben sich insbesondere bei ausgedehnten Mitresektionen portalvenöser und hepatovenöser Gefäße bzw. der retrohepatischen V. cava und deren notwendiger gefäßchirurgischer Rekonstruktion (14). Wie bereits bei der Trisektorektomie steigt das operative Risiko jedoch nicht unerheblich, so dass sie wenigen hochspezialisierten Zentren vorbehalten sein sollte. Demgegenüber ist die onkologische Leberresektion bis zur Hemihepatektomie heute dank Standardisierung des intraoperativen Vorgehens ein sicherer Eingriff mit einer Letalität von unter 3 % (siehe Tab 1) (5, 8, 15, 16). Gleichzeitig muss jedoch bedacht werden, dass der onkologische Langzeiterfolg in vielen Fällen ausbleibt, wofür v. a. unerkannte Metastasen, intraoperative Tumorzell dissemination oder bereits zirkulierende Tumorzellen angeschuldigt werden (17). Auch noch radikalere Konzepte wie die totale Hepatektomie und konsekutive Lebertransplantation haben die an sie gerichtete Erwartungen nicht erfüllen können und bleiben in ihren Ergebnissen sogar hinter der Resektion zurück. Konsequenterweise sollte heute allenfalls in Einzelfällen bei metastasierten neuroendokrinen Tumoren vornehmlich zur Symptomkontrolle einer therapierefraktären Hormonaktivität und sehr jungen Patienten ohne extrahepatischem Tumor eine Transplantation erwogen werden (18, 19).

### **Operative Technik und perioperatives Management**

Unter perioperativer single-shot Antibiotikaprophylaxe und Rückenlagerung – bei „tiefem“ Situs mit leichter Überstreckung – gewährleistet der rechtsseitige L-Schnitt, für alleinige Linksresektionen auch der Oberbauchmedianschnitt in aller Regel eine ausreichende Zugänglichkeit. Nur sehr große Tumoren benötigen in Einzelfällen eine Erweiterung im Sinne einer „Mercedesstern“-Inzision oder gar einen thorakoabdominalen Zugang.

Nach Durchtrennung des Lig. falciforme und Situseinstellung mit geeigneten Haltesystemen ist zu Beginn durch Exploration der gesamten Peritonealhöhle, ggf.



*Abb. 1: Darstellung einer 3 mm großen Lebermetastase in der intraoperativen Sonographie, welche in der präoperativen bildgebenden Diagnostik mittels transkutaner Sonographie, CT und MRT nicht detektiert werden konnte.*

mit großzügiger Indikation zur Schnellschnittuntersuchung, ein extrahepatische Tumorabsiedlung auszuschließen. Dem schließt sich das systematische sonographische Durchscannen des gesamten Leberparenchyms an, um weitere präoperativ unerkannte Metastasen zu verifizieren (Abb. 1). Solche finden sich trotz Verbesserungen von CT und MRT bei Einsatz sonographischer high-end-Geräte und entsprechender Erfahrung des Untersuchers in bis zu 20 % (20). Ergeben sich daraus keine Kontraindikationen zum geplanten Vorgehen, gilt es noch einmal sonographisch ein leberüberschreitendes Wachstum auszuschließen und insbesondere die Lagebeziehung des Tumors zu den vaskulären Strukturen zu klären, um unter Mitberücksichtigung des makroskopischen Leberaspektes über die operative Strategie definitiv zu entscheiden.

Dem schließt sich im eigenen Vorgehen die Mobilisierung der zu resezierenden Leberhälfte an, die bis auf die V. cava auszudehnen ist. Kleinere, direkt in die Hohlvene ziehende Äste, werden dabei mit zarten Ligaturen versehen und durchtrennt. Bei der Dissektion des Omentum minus ist auf akzessorische linksseitige Leberarterien zu achten. Rechtsseitig gelingt erst nach Durchtrennung des Lig. venae cavae, welches von Un- erfahrenen mit der rechtsseitigen Lebervene verwechselt werden kann, eine ausreichende Exposition der retrohepatischen Cava. Die rechte Nebenniere ist nach dorsal abzupräparieren. Anschließend wird die Mündung der Lebervenen dargestellt und die zu resezierende Vene von kaudal unterfahren und angeschlungen. In dieser Phase ist besonders subtil vorzugehen, um eine stärkere, schlecht zu versorgende Blutung zu vermeiden.

Die Hilusphase beginnt mit der Lymphadenektomie des Lig. hepatoduodenale. Unter Berücksichtigung

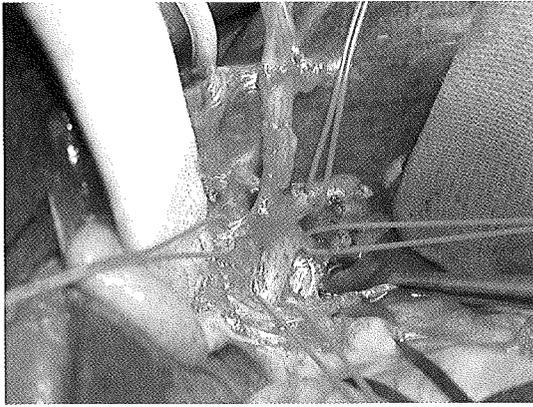


Abb. 2: Darstellung des linken Hauptstammes der V. portae mit den Abgängen zu den Lebersegmenten II, III, IV a und IV b (angezügelt).

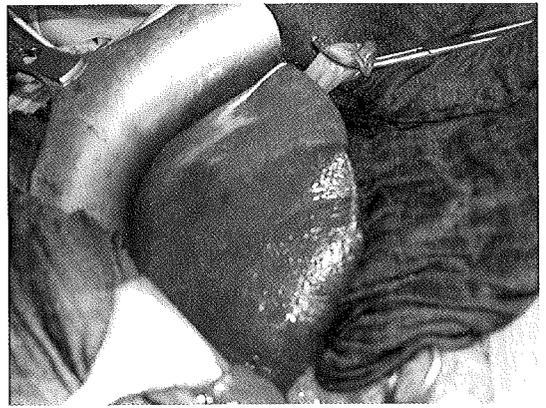


Abb. 4: Demarkierung des Leberparenchyms nach probeweiser Ausklemmung der vaskulären Strukturen der zu resezierenden Segmente.

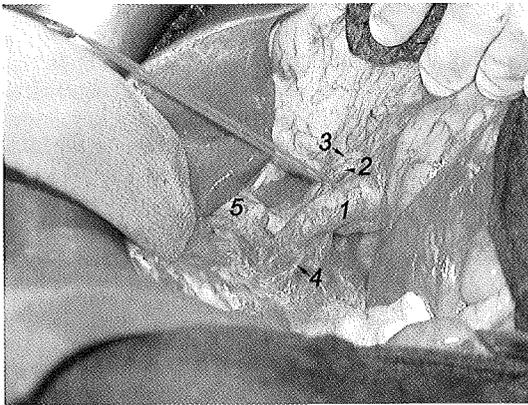


Abb. 3: Lig. hepatoduodenale und Leberhilus nach vollständiger Präparation und Lymphadenektomie, dargestellt sind die A. hepatica propria (2) mit dorsal des Ductus hepatocholedochus (1) verlaufender A. hepaticae dextra (4), V. portae mit dem R. sinister V. portae (5).



Abb. 5: Absetzung der rechten Lebervene vor Einmündung in die V. cava inf. unter Verwendung eines Endo-GIA (Vascular-Magazin).

möglicher anatomischer Variationen werden die Aufzweigungen von Gallengang, Leberarterie und Pfortader dargestellt und in Abhängigkeit vom geplanten Vorgehen ggf. angezügelt (Abb. 2, 3). Ein probeweises Ausklemmen der vaskulären Strukturen kann bestehende Zweifel in der Versorgungszuordnung ausräumen (Abb. 4). Ebenso wird das Ligamentum hepatoduodenale für ein späteres Pringle-Manöver angezügelt, wobei wir regelhaft den D. choledochus aussparen, um eine akzidentelle Druckschädigung auszuschließen. Bei geplanter Hemihepatektomie schließt sich die resektatseitige Durchtrennung des jeweiligen arteriellen und portalen Hauptastes an. Ihre Versorgung erfolgt mittels Durchstichligatur bzw. fortlaufender Naht unter Verwendung von Prolene 5-0. Demgegenüber wird der biliäre Hauptast erst nach der Parenchymdurchtren-

nung abgesetzt, um eine absolute anatomische Sicherheit auch bei abweichendem Verlauf zu gewährleisten. Nun erfolgt die Absetzung der jeweiligen Lebervene unter Verwendung eines laparoskopischen Endo-GIA (Vascular-Magazin) (Abb. 5), alternativ über Overholt-Klemmen und mit fortlaufender Naht.

Alternativ zu diesem Vorgehen ist der anteriore Zugang zur Hemihepatektomie rechts empfohlen worden (21, 22). Hierbei schließt sich nach der üblichen Hilusphase und vor der Lebermobilisation die Parenchymdissektion an, in deren Verlauf die retrohepatische V. cava dargestellt und erst dann rechte und akzessorische Lebervenen durchtrennt und versorgt werden. Das anteriore Vorgehen ist möglicherweise mehr als eine operationstechnische Notwendigkeit bei voluminösen rechtsseitigen Tumoren, Zwerchfellinfiltration oder drohender Tumorruptur. So haben Liu et al. nicht nur Vorteile beim intraoperativen Blutverlust und der perioperati-

ven Sterblichkeit, sondern auch bezüglich dem kumulativen und tumorfreiem Überleben sowie der Inzidenz von Lungenmetastasen aufgezeigt (22, 23). Es bleibt abzuwarten, ob sich postulierte onkologische Vorteile, die mit der fehlenden Mobilisation und damit manipulationsbedingten Tumorzellverschleppung erklärt werden, in weiteren Serien bestätigen (21, 23, 24).

Entscheidend für einen geringen Blutverlust während der sich anschließenden Parenchymdissektion ist die Abstimmung mit dem Anästhesisten über Beatmungs- und Infusionsregime. Zahlreiche, auch prospektiv-randomisierte Studien, haben die Bedeutung eines niedrigen zentralvenösen Druckes (unter 5 mm Hg) zur Reduzierung der retrograden Blutung eindrucksvoll belegt (25). Dazu tragen zurückhaltende Volumengaben während der vorausgehenden OP-Phase, die Vermeidung einer PEEP-Beatmung während der Parenchymdurchtrennung und ggf. intravenöse Nitroprussidnatrium-Gaben bei.

Inflow-bedingte Blutungen sind durch ein Pringle-Manöver weitgehend vermeidbar, mit dem jedoch bei signifikanter Vorschädigung des Leberparenchyms, insbesondere Zirrhose, Zurückhaltung geübt werden sollte. Ist eingriffsbedingt mit einer längeren Dissektionsphase zu rechnen, reduzieren die intermittierende Hilusocclusion (Wechsel zwischen 15 minütigem Abklemmen und 5-10 minütiger Reperfusion) bzw. das „ischemic preconditioning“ (initial 10 minütiges Abklemmen mit 5-10 minütiger Reperfusion vor der abschließenden Pringle-Phase) die durch Ischämie und Reperfusion bedingte Parenchymschädigung einschließlich sekundärer pulmonaler Schäden im Vergleich zu einem kontinuierlichem Abklemmen (3, 26, 27).

Für die eigentliche Durchtrennung des Lebergewebes stehen eine Reihe von Dissektionsverfahren zur Verfügung. Grundsätzlich ist zwischen selektiver Dissektion, d. h. Zerstörung der Hepatozyten unter Belassen der Gangstrukturen (stumpfe Dissektion, Ultraschall-Dissektor, Hydrojet-Dissektor) und nicht-selektiven Verfahren ohne Möglichkeit der Gewebediskriminierung (mechanische und thermische Durchtrennung, z. B. mittels Schere, Skalpell, Elektrokauter, Laser oder Ultracision(r)-Schere, Klammernahtgeräte) zu unterscheiden (28). Alle Verfahren weisen Vor- und Nachteile auf, und der Einsatz sollte letztlich von Befundlokalisation, Resektionsausmaß und Gewebebeschaffenheit, aber auch von der Erfahrung des Operateurs abhängig gemacht werden. Die 1958 erstmals von Lin beschriebene „fingerfracture“-Technik hat in der modernen onkologischen Leberchirurgie keinen Platz mehr, da das grobe Vorgehen Einrisse an der Resektionsfläche hinterlässt, die bei Tumornähe zu einer R-1-Situation führen können. Darüber hinaus gibt diese Technik die Möglichkeit der Schonung und gezielten

Versorgung kleinerer Gangstrukturen unnötig preis, was Nachblutungen und Gallefisteln Vorschub leistet. Nicht zuletzt kann die unregelmäßige Resektionsfläche mit minderperfundierte Arealen Ursache postoperativer Nekrosen und Abszesse an der Resektionsfläche sein. Der im eigenen Vorgehen favorisierte Hydrojet-Dissektor (Fa. Pein) hinterlässt demgegenüber eine saubere Schnittfläche und gestattet bei 30-50 bar Schneidedruck ein zügiges Vorgehen unter Schonung relevanter Strukturen, die wir mit Titanclips verschließen und durchtrennen. Rau et al. bestätigten unsere Erfahrungen in einer umfangreichen klinischen Studie mit Vorteilen für den Jet-Cutter gegenüber den anderen selektiven Verfahren bezüglich einer Verkürzung von Resektions- und Pringle-Zeit und signifikant geringerem Blutverlust (28).

Neuere Verfahren wie beispielsweise der „floating-ball“, dessen Wirkprinzip der von Yamamoto entwickelten bipolaren Kauterpinzette mit Wasserzulauf (29) entspricht, und die Ligasure(r)-Verschweißung werden i. d. R. mit anderen Techniken kombiniert und befinden sich gegenwärtig in Evaluierung. Für mehrere der genannten apparativen Hilfsmittel existieren mittlerweile auch laparoskopische Handstücke. Gleichwohl ist der laparoskopische Zugang zum gegenwärtigen Zeitpunkt auf wenige Ausnahmesituationen beschränkt und spielt für onkologische Standardresektionen keine wesentliche Rolle (30, 31). Allenfalls kleine randständige und gut zugängliche Befunde oder links-lateral lokalisierte größere Metastasen mit schmaler Parenchymbrücke scheinen laparoskopisch gut resezierbar. Möglicherweise ergeben sich bei laparoskopisch-assistiertem Vorgehen unter Verwendung des Hand-ports sinnvolle Indikationserweiterungen.

Da die direkte Umsetzung der sonographisch gewonnenen Informationen auf die Resektionsführung gerade bei Segment-/Sektorektomien Schwierigkeiten bereiten kann, ist der intraoperative Einsatz von Navigationsverfahren ein aktueller Forschungsschwerpunkt in der eigenen Klinik. Durch Entwicklung eines speziell für den Hydrojet-Dissektor konzipierten Sensoraufnehmer gelang erstmals die Kombination eines Navigationssystems mit einem selektiven Resektionsinstrument. Die damit mögliche permanente sonographiebasierte, virtuelle Führung des Wasserstrahlskalpells gewährleistet Planung und exakte Einhaltung der Resektionsebene entsprechend dem intraoperativem Sonogramm (Abb. 6). Eine direkte Übertragung der Navigationsdaten auf die präoperativ gewonnenen CT/MRT-Bilder befindet sich in Entwicklung, so dass zusätzlich intraoperativ eine permanente Kontrolle der tatsächlichen Resektionsebene auf den entsprechenden CT/MRT-Bildern erfolgen könnte.

Nach Abgabe des Resektates erfolgt eine sorgfältige Überprüfung der Resektionsfläche hinsichtlich kleine-



Abb. 6: Ultraguided Leberresektion: Kombination von Navigationssystem mit dem Hydrojet-Dissektor zur virtuellen Führung der Parenchydissektion bei einer Segmentektomie

rer Blutungen und Galleleckagen, die subtil mit 6-0 PDS übernäht werden. Auch bei trockener Resektionsfläche halten wir aufgrund der typischen Gerinnungsveränderungen mit sekundärer Abschwemmung von Plättchenpfropfen und Fibrinolyseaktivierung eine Versiegelung der Resektionsfläche für sinnvoll (32). Hierzu werden 2-4 ml Fibrin in die Resektionsfläche injiziert und anschließend entsprechende Kollagenvliese aufgebracht (Abb. 7). Keinesfalls kann diese Versorgung eine insuffiziente chirurgische Technik kompensieren, aber durchaus den Erfolg einer exakten Resektion sichern helfen. Seit Standardisierung des beschriebenen Vorgehens bezüglich Dissektion und Versiegelung des Parenchyms sind im eigenen Krankengut keine Galleleckagen oder Nachblutungen aus der Resektionsfläche beobachtet worden.

### Ergebnisse nach Leberresektion

Die am besten validierten Ergebnisse liegen für die chirurgische Resektion colorektaler Lebermetastasen vor. 23 bis 48 % der Patienten überleben 5 Jahre bei einer medianen ÜLZ von 27 bis 46 Monaten (Tab. 1) (5, 6, 8, 15, 16, 33). Die abweichenden Ergebnisse sind auch darauf zurückzuführen, dass in einigen Serien die erzielte R-Situation nicht spezifiziert wurde und Patienten

mit Residualtumor einschließen (33). Bei klarer Differenzierung wird die Prognoserelevanz der R-Klassifikation mit einer 5-Jahres-ÜLZ von lediglich 0-6 % nach R1/R2-Resektion eindrucksvoll deutlich. Die 30-Tages-Letalität liegt bei Patienten ohne Zirrhose zwischen 0-5 % (5, 6, 8, 15, 16). In aktuellen Serien konnte die operationsbezogene Letalität dabei zumeist unter 3 % gesenkt werden (5, 6, 8, 15, 16). Die Morbidität wird mit 7-66 % angegeben, wobei therapierelante (Major-) Komplikationen aktuell in etwa 10-15 % zu erwarten sind (33). Auch das hepatische Rezidiv, mit dem nach jeder zweiten potentiell kurativen Operation gerechnet werden muss, lässt sich mit nahezu vergleichbaren Ergebnissen, wenn auch nur bei etwas mehr als 10 % der Patienten, resezierten (6, 33).

Die Langzeitergebnisse nach Resektion nicht-colorektaler Lebermetastasen schwanken insbesondere in Abhängigkeit vom Primärtumor erheblich. Günstige Verläufe sind nach kompletter Entfernung neuroendokriner hepatischer Filiae mit einer 5 Jahres-ÜLZ von 45-65 % zu erreichen (6, 35, 36). Selbst palliative Resektionen zur Therapie der Symptomatik hormonaktiver neuroendokriner Tumoren scheinen mit einer signifikanten Langzeitprognose einherzugehen (34).

Mehr als 50 % nodal positiver Mammakarzinompatienten entwickeln im weiteren Verlauf eine hepatische Filialisierung (37). Nur in 3-12 % ist die Leber isoliert betroffen, von denen wiederum maximal die Hälfte potentiell R0-resektabel ist (37, 38). Diesen Patientinnen sollte jedoch die Chirurgie nicht versagt werden, da durch kein anderes Verfahren ein Langzeitüberleben erreicht werden kann. Das gegenwärtige Schrifttum zusammenfassend überleben immerhin 20 % der resezierten Frauen 5 Jahre bei einer medianen ÜLZ von 42 Monaten (6).



Abb. 7: Resektionsfläche nach li.-lateralen Sektorektomie und Fibrin/Kollagenvlies-Versiegelung.

Die Daten zu allen weiteren Tumorentitäten sind spärlich und lassen keine generellen Empfehlungen zu. Fehlende Langzeitprognose rechtfertigen eine Resektion bei Metastasen eines Pankreaskarzinoms allenfalls in Ausnahmesituationen (39). Demgegenüber weisen publizierte 5-Jahres-Überlebensraten z. B. nach Resektion hepatisch metastasierter Magenkarzinome (etwa 20 %) (39) bzw. Sarkomen (ca. 17 %) (40, 41) darauf hin, dass die individuelle Operationsindikation durchaus häufiger geprüft werden sollte.

## Literaturverzeichnis

- Choti M, Bulkey G (1999) Management of Hepatic Metastases. *Liver Transplantation and Surgery*, Vol 5, No 1: pp65-80
- Bläker H, Hofmann WJ, Theuer D, Otto HF (2001) Pathohistologische Befunde bei Lebermetastasen. *Radiologe*, 41: 1-7
- Scheele J (2001). Anatomiegerechte und atypische Leberresektionen. *Chirurg* 72: 113-124
- Rodgers MS, McCall (2000) Surgery for colorectal liver metastasis with hepatic lymphnode involment: a systematic review. *Br J Surg* 87:1142-1155
- Scheele J, Altendorf-Hofmann A, Grube T, Hohenberger W, Stangl R, Schmidt K (2001) Resektion kolorektaler Lebermetastasen – Welche Prognosefaktoren bestimmen die Patientenselektion?. *Chirurg* 72: 547-560
- Lehnert T, Golling M (2001) Indikationen und Ergebnisse der Lebermetastasenresektion. *Radiologe* 41: 40-48
- Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boujema K, Bachelier P, Jaeck D (1996) Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic score system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Francaise de Chirurgie. Cancer* 77: 1254-1264
- Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH (1999). Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 230: 309-318
- Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN (2001) Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *Br J Surg* 88:165-175
- Imamura H, Shimada R, Kubota M, Matsuyama Y, Nakayama A, Miyagawa S (1999). Preoperative portal vein embolization: an audit of 84 patients. *Hepatology* 29: 1099-1105
- Elias D, Cavalacanti A, de Baere T, Roche A, Lasser P (1999) Resultates carcinologiques a long term des hepatectomies realisees apres embolisation portale selective. *Ann Chir* 53: 559-564
- Elias D, Baere T de, Roche A, Leclere DJ, Lasser P (1999) During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than that of the liver parenchyma. *Br J Surg* 86:784-788
- Rozga J, Tanaka N, Jeppson B, Hagerstrand I, Bengmark S (1985) Tumor growth in liver atrophy and growth. An experimental study in rats. *Eur J Cancer Oncol* 21:135
- Oldhafer KJ, Lang H, Malagò M, Testa G, Broelsch Ch E (2001) Ex situ Resektion und Resektion an der in situ perfundierten Leber – Gibt es noch Indikationen? *Chirurg* 72:131-137
- Lehnert T, Otto G, Herfarth C (1995) Therapeutic modalities and prognostic factors in primary and secondary liver tumors. *World J Surg* 19: 252-263
- Jaeck D, Bachelier P, Guiguet M, Boudjema K, Vaillant JC, Balladur P, Nordlinger B (1997) Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases. *Association Francaise de Chirurgie. Br. J. Surg* 84: 977-980
- Herfahrt Ch (2001) Hepatobiliäre „Chirurgie extrême“. *Chirurg* 72:757-58
- Schürmann G, Brüwer M, Senninger N (2000) Neuroendokrine Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems. Diagnostik und chirurgische Therapie. *Dtsch med Wschr* 125:461-464
- Lehnert T (1998) Liver transplantation for metastatic neuroendocrine carcinoma: an analysis of 103 patients. *Transplantation* 66:1307-1312
- Birth M, Weiser HF (2000) *Visceralchirurgische Sonographie – Lehrbuch und Atlas*. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York
- Hohenberger W, Ott R (2001) Der anteriore Zugang zur Hemihepatektomie. *Chirurg* 72: 125-130
- Liu CL, Fan ST, Lo MC, Tung-Ping Poon R, Wong J (2000) Anterior approach for major hepatic resection for large hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 232: 25
- Lai ECS, Fan ST, Lo CM, Chu KM, Liu CL (1996) Anterior approach for difficult major right hepatectomy. *World J Surg* 20: 314
- Weitz J, Koch M, Kienle P, Schrodler A (2000). Detection of hematogenic tumor cell dissemination in patients undergoing resection of liver metastases of colorectal cancer. *Ann Surg* 232: 66
- Jones RL, Moulton CE, Hardy KJ (1998) Central venous pressure and its effect on blood loss during liver resections. *BR J Surg* 85: 1058-1060
- Belghiti J, Noun R, Malafosse R, Jagot P (1999) Continuous versus intermittent portal traid clamping for liver resection: a controlled study. *Ann Surg* 229: 369
- Nilsson B, Friman S, Gustafsson BI, Delbro DS (2000) Preconditioning protects against ischemia/reperfusion injury of the liver. *J Gastrointest Surg* 4: 44
- Rau HG, Schauer R, Pickelmann S, Beyer BCM, Angele MK, Zimmermann A, Meimarakis G, Heizmann O, Schildberg FW (2001) Dissektionstechniken in der Leberchirurgie. *Chirurg* 72: 105-112
- Yamamoto Y, Ikai I, Kume M, Sakai Y, Yamauchi A, Shinohara H, Morimoto T, Shimahara Y, Yamamoto M, Yamaoka Y (1999) New simple technique for hepatic parenchymal resection using a Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator and bipolar cautery equipped with a channel for water dripping. *World J Surg* 23: 1032-1037
- Rau HG, Meyer G, Jauch K, Cohnert TU (1996) Leberresektion mit dem Wasser-Jet. Konventionell und laparoskopisch. *Chirurg* 67: 546
- Rau HG, Buttler E, Meyer G, Schardey HM, Schildberg FW (1998) Laparoscopic liver resection compared with conventional partial hepatectomy – a prospective analysis. *Hepato-gastroenterology* 45: 2333
- Köckerling F, Schneider C, Scheidbach H, Hohenberger W (1999) Stellenwert der Fibrinklebung in der Leberchirurgie. In: Köckerling F, Waclawiczek HW (Eds.): *Leberchirurgie. Anatomie-Operationstechniken-Komplikationsvermeidung*. Johann Ambrosius Barth: Heidelberg, Leipzig, S. 103-111

33. Scheele J, Altendorf-Hofmann A (1999) Resection of colorectal metastases. Review. Langenbecks Arch Surg 384: 313-327
34. Lehnert T, Knaebel HP (1997) Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren – Diagnostik und Therapie. Chirurg 68: 122-131
35. Schlag P, Hohenberger P, Herfarth C (1991) Operative Möglichkeiten und therapeutische Chancen bei Lebermetastasen. Chirurg 62: 715-719
36. Que FG, Nagorney DM, Batts KP, Linz LJ, Kvols LK (1995) Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas. Am J Surg 169: 36-42
37. Liersch T, Burchhardt H, Langer C, Moedden A, Füzési L, Stürmer KM, Markus PM, Becker H (2002) Fernmetastasen-Chirurgie bei Mammakarzinom: Ist sie sinnvoll?. Visceralchirurgie 37: 157-165
38. Maskan S, Lehnert T, Bastert G, Herfarth C (2000) Curative liver resection for metastatic breast cancer. Eur J Surg Oncol 26: 209-212
39. Miyazaki M, Itoh H, Nagagawa K, (1997) Hepatic resection of liver metastases from gastric carcinoma. Am J Gastroenterol 92: 490-493
40. Hafner GH, Rao U, Karakousis CP (1995) Liver metastases from soft tissue sarcomas. J Surg Oncol 58: 12-16
41. Jaques DP, Coit DG, Casper ES, Brennan MF (1995) Hepatic metastases from soft tissue sarcoma. Ann Surg 221: 392-397

## FOCUS MUL

Zeitschrift für Wissenschaft, Forschung und Lehre an der Universität zu Lübeck

**Herausgeber:** Das Rektorat der Universität zu Lübeck

**Schriftleitung:** H.-P. Bruch, W. Kühnel, Th. Martinetz, H.H. Wolff

**Wissenschaftlicher Beirat:** T. Aach, H. Arnold, R. Birngruber, S. Bulfone-Paus, K. Diedrich, H. v. Domarus, P. Dominiak, W. Dosch, D. v. Engelhardt, H. L. Fehm, A. Ch. Feller, W. Gross, E. Hartmann, M. Herczeg, F. Hohagen, W. Jelkmann, D. Jocham, R. Kessel, H. Kirchner, U. Knölker, D. Kömpf, E. Konecny, H. Laqua, V. Linnemann, E. Maehle, P. Müller, D. O. Nutzinger, M. Oehmichen, Th. Peters, S. Pöppel, J. Prestin, H.-H. Raspe, K. R. Reischuk, E. Richter, E.-Th. Rietschel, F. Schmielau, P. Schmucker, H. Schunkert, A. Schweikard, E. Schwinger, G. Szakiel, H. H. Sievers, W. Solbach, A.X. Trautwein, L. Wessel, J. Westermann, B. Wollenberg, H. H. Wolff, P. Zabel (alle Universität zu Lübeck)

**Redaktion:** M. Birth (Themenheft Lebermetastasen), R. Labahn, Telefon (04 51) 5 00 30 04

**Anschrift:** Universität zu Lübeck, Ratzeburger Allee 160, D-23562 Lübeck

**Auflage:** 5.000 Exemplare

**Verlag:** Hansisches Verlagskontor Heinz Scheffler, Mengstraße 16, D-23552 Lübeck, Telefon (04 51) 70 31-01

**Anzeigen:** Hansisches Verlagskontor H. Scheffler, Christiane Kermel

**Druck:** Verlag Schmidt-Römhild KG, Mengstraße 16, 23552 Lübeck, Telefon (04 51) 70 31-01

**Erscheinen:** FOCUS MUL erscheint vierteljährlich

**Redaktionsschluß:** 6 Wochen vorher

**Bezugspreis:** Einzelheft € 9,20, Jahresabonnement € 36,- zuzügl. Versandkosten. In den Mitgliedsbeiträgen der Gesellschaft der Freunde und Förderer der Universität zu Lübeck enthalten

ISSN 0940-9998

## Lokoregionäre Therapiealternativen bei inoperablen Lebermetastasen

P. Hildebrand<sup>1</sup>, M. Kleemann<sup>1</sup>, T. Leibecke<sup>2</sup>, H. P. Bruch<sup>1</sup>, M. Birth<sup>1</sup>

Die chirurgische Resektion stellt gegenwärtig den Gold-Standard für die Therapie von Lebermetastasen dar und bietet bei Erreichen einer R0-Situation eine potentielle Heilungschance. Nur maximal 20-25 % aller Metastasenträger kommen jedoch für eine Resektion in Betracht [1, 2-7]. Zudem beträgt die Rate an intrahepatischen Rezidiven nach potentiell kurativer R0-Resektion über 50 %, von denen nur 10-20 % erneut reseziert werden können [4-7]. Entsprechend haben lokale Verfahren, die über unterschiedliche Wirkprinzipien eine Devitalisierung der Metastasen bewirken, erhebliches Interesse gefunden. Zahlreiche Methoden haben mittlerweile das tierexperimentelle Stadium verlassen und werden klinisch evaluiert. Aufgrund der Ergebnisse, des übersichtlichen Handlings, unterschiedlicher Applikationsmodi und der damit verbundenen individuell optimalen Einsetzbarkeit sowie der Kostenvorteile bei scheinbar vergleichbarer Effektivität zu anderen interstitiellen Verfahren wird die Radiofrequente Thermoablation (RFA) von vielen Anwendern bevorzugt. Gelingt es die Metastasen mittels RFA komplett mit Sicherheitsabstand zu abladieren, scheint der Patient mit einer signifikanten Verlängerung des Überlebens und einer Verbesserung der Lebensqualität gegenüber dem Spontanverlauf unbehandelter Lebermetastasen zu profitieren. Bis zur sicheren Bewertung ihres onkologischen Stellenwertes sollten alle Verfahren jedoch auf palliative Situationen beschränkt bleiben, d. h. auf die Behandlung von Patienten, die einer chirurgischen Resektion nicht mehr zugänglich sind. Prospektive Studien müssen in der Zukunft den genauen Stellenwert

der RFA und auch anderer Verfahren in der Behandlung von Lebermetastasen evaluieren.

Bleiben nicht resektable Lebermetastasen unbehandelt, beträgt die mediane Überlebenszeit wenige Monate, nur einzelne Patienten überleben unbehandelt zwei Jahre [3]. Eine systemische oder lokal eingesetzte palliative Chemotherapie konnte die Überlebenszeit in der Vergangenheit nur bei einzelnen Tumorentitäten und dabei nur begrenzt verbessern [8, 9].

Auf der Suche nach alternativen Therapien sind eine Reihe von Verfahren entwickelt worden, die über unterschiedliche Wirkprinzipien eine Devitalisierung der Metastasen zum Ziel haben. Im Vordergrund stehen dabei die Erzielung einer Tumorzellnekrose bzw. -apoptose sowie die Unterbrechung der Tumervaskularisation durch ein lokales Vorgehen (Tabelle 1). Als dafür vorteilhaft erweisen sich die gute Zugänglichkeit und ausgeprägte Reservekapazität der Leber, die auch wiederholte Anwendungen ermöglichen. Unterteilt man die Verfahren nach dem bestimmenden zytotoxischen Wirkprinzip, lassen sich thermische, mechanisch-chemische und radiogene Therapieformen abgrenzen, wobei in vielen Fällen deren kombinierte Wirkungen ausgenutzt werden.

Sowohl Wärme als auch Kälte ist bei entsprechenden Temperaturen in der Lage, Gewebe irreversibel zu zerstören. Die hyperthermen ablativen Verfahren unterscheiden sich im Wesentlichen nur durch die Technik, mit denen die Wärme erzeugt wird. Legt man die Häufigkeit aktueller Schrifttumsbeiträge und eine eigene

Thermisch	hypotherm hypertherm	Kryotherapie Radiofrequenzablation (RFA) Laserinduzierte Thermoablation (LITT) Mikrowellen-Therapie
Radiatio		Fokussierter Ultraschall Brachytherapie
Mechanisch/Chemisch		Perkutane stereotaktische Radiatio intratumorale Injektion (Ethanol, Essigsäure, heißes Kochsalz, Zytostatika) Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Tabelle 1: Lokoregionäre Therapieformen bei malignen Lebertumoren (Auswahl)

deutschlandweite Umfrage zugrunde, ist die Radiofrequente Thermoablation (RFA) gegenwärtig das am weitesten verbreitete Verfahren.

Die Technik ist nicht neu – bereits 1911 wurde durch Clark erstmals hochfrequenter Strom zur Gewebekoagulation an der menschlichen Haut eingesetzt. Zwischen 1922 und 1928 erarbeiteten der Physiker W. T. Bovie und der Neurochirurg H. Cushing wesentliche technisch-physikalische Grundlagen, um das Verfahren 1928 erstmals bei der Operation eines Hirntumors zur Blutstillung anzuwenden. In den 60-er Jahren wurden radiofrequente Wellen unter stereotaktischer Steuerung zur Behandlung intrazerebraler Tumoren eingesetzt [11]. Mit Weiterentwicklung der Applikatoren und Generatoren ist es gelungen, eine therapierelevante Größenordnung des Hyperthermieareals zu erzielen, welche auch eine signifikante Destruktion von Tumormformationen in parenchymatösen Organen ermöglicht.

Zur Wärmeerzeugung wird Hochfrequenzenergie (zumeist 350-480 kHz) über die nicht-isolierte Spitze eines Nadelapplikators (Elektrode) in den Tumor eingebracht. In der Regel werden monopolare Systeme verwandt, bei denen durch Anlegen von großflächigen Neutralelektroden das Gewebe Bestandteil des elektrischen Stromkreises wird (Abb. 1). In der Umgebung des Applikators verdichten sich die hochfrequenten Ströme, führen zu Schwingung der „Gewebs-Ionen“ und damit zu einer Widerstandserwärmung. Bei Temperaturen über 60° C denaturieren intrazelluläre Proteine, Zellmembranen werden durch Schmelzprozesse zerstört. Es kommt zur direkten Zellschädigung und Koagulationsnekrose [12]. Durch Zerstörung bzw. Thrombosierung kleinerer Gefäße wird darüber hinaus insbesondere im Randbereich eine Devitalisierung durch Ischämie erzielt. Der weitere Temperaturanstieg führt aber über Dehydrierung und insbesondere Karbo-

nisation zum Verlust der elektrischen Gewebsleitfähigkeit und limitiert damit das Ablationsvolumen. Um dieses Phänomen zu umgehen, sind technisch verschiedene Wege beschritten worden: der Einsatz von Multiapplikatorenssystemen, das Einbringen von Flüssigkeit in das Gewebe sowie die Nadelkühlung.

Bei den Multiapplikatorenssystemen handelt es sich um Hohladeln, über die nach Einbringen in den Tumor bis zu 9 Einzel Elektroden ausgefahren werden können. Durch die Anordnung in Form eines Schirmes oder Fächers konfluieren die um die Einzelapplikatoren entstehenden kleineren Destruktionsareale zu einem größeren Ablationsvolumen (Abb. 2, 3).

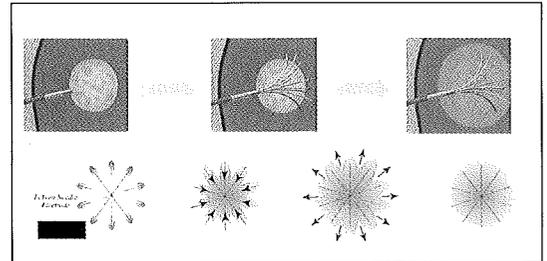


Abb. 2: Schematische Darstellung der Entwicklung der Hyperthermiezonen im Gewebe bei einer Schirmelektrode.

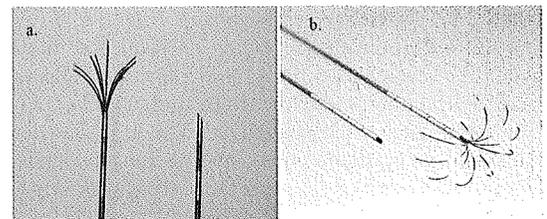


Abb. 3: Unterschiedliches Design von Multiapplikatoren: a. fächerförmig (Fa. RITA), b. schirmförmig (Le Veen-Nadel, Radionics).

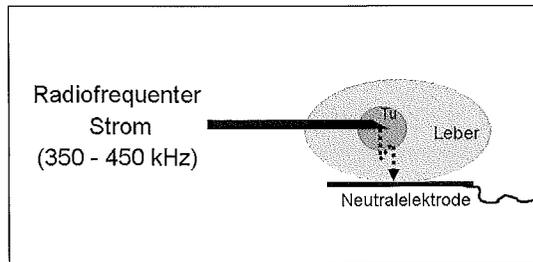


Abb. 1: Prinzip der RFA (monopolares System): über die aktive Spitze eines Nadelapplikators wird Radiofrequenzenergie in den Tumor eingebracht, der durch das Anlegen von großflächigen Neutralelektroden Bestandteil des elektrischen Stromkreises wird. Durch die Dichte der hochfrequenten Ströme in der direkten Nähe des Applikators resultiert eine Widerstandserwärmung.

Eine andere Möglichkeit, um der Dehydrierung und dem Verlust der Leitfähigkeit vorzubeugen, ist die Perfusion des Tumors mit Kochsalz, welche über Mikroböhrungen in der Elektrode in das Gewebe übertritt. Eine Kombination beider Verfahren kann das Ablationsvolumen weiter vergrößern.

Als sehr effektiv hat sich schließlich auch die Kühlung der Sondenspitze selbst erwiesen. Über zwei innere Kanäle in der Elektrode, die miteinander verbunden sind, werden pro Minute 60-80 ml kalte Flüssigkeit im Sinne eines halboffenen Systems gepumpt. Die Elektrodenkühlung verhindert eine Gewebsüberhitzung und damit Karbonisation direkt am Applikator und gewährleistet den Stromfluss und die Wärmeausbreitung in die Peripherie (Abb. 4).

Autor	Anzahl	Primärtumor	Überlebensrate			mittleres Überleben
			1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	
Solbiati 1997 (55)	29	Kolorektal (22) Magen (5) Pankreas (1) Mamma (1)	94 %	89 % (18M)	–	–
Gilliams 2000 (10)	69	Kolorektal	90 %	–	34 %	27 M
Solbiati 2001 (17)	117	Kolorektal	93 %	69 %	46 %	36 M
Siperstein 2002 (18)	110	Kolorektal	95 %	79 %	60 %	–

Tabelle 2: Schriftumsergebnisse nach Radiofrequenzablation von Lebermetastasen

Je nach Elektrodesign (Anzahl und Länge der Einzelelektroden, zusätzliche Gewebepfusion, aktive Elektrodenlänge, Mono- oder Clusterelektroden) lassen sich mit einmaliger Platzierung Koagulationsnekrosen von max. 5-7 cm Größe erzielen. Bei Erzielung kleinerer Destruktionsareale sind durch wiederholte Anwendungen nach Wechsel der Applikatorlage auch größere Läsionen behandelbar, wobei jedoch eine exakte Punktionsplanung notwendig ist, um die Metastase komplett abzudecken. Einschränkungen erfährt das Ablationsergebnis durch die Nähe zu großen Gefäßen, da der blutstrombedingte Kühleffekt zu einem Überleben von Tumorzellen direkt an der Gefäßwand führen kann. In diesen Fällen ist eine passagere Gefäßokklusion während des Ablationsvorganges sinnvoll und ist durch lokale intraarterielle Applikation resorbierbarer Stärkemoleküle (Spherex®) bzw. deutlich effektiver durch ein Pringle-Manöver zu erzielen [13, 14]. Bei unmittelbarer Nähe zu thermosensiblen Strukturen,

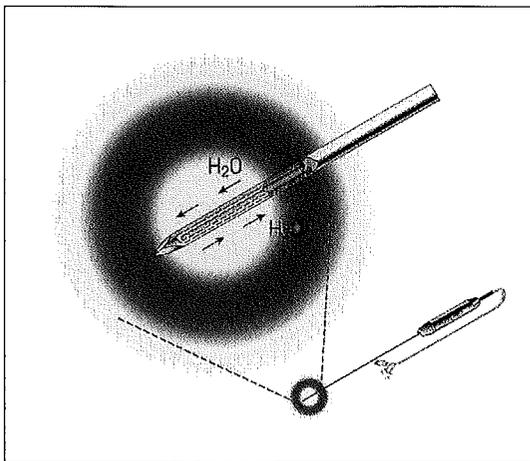


Abb. 4: Cool-tip-Prinzip: Über 2 miteinander verbundene innere Bohrungen in der Elektrode kann gekühlte Flüssigkeit, die über ein Schlauchsystem und eine Rollpumpe transportiert wird, im Sinne eines halboffenen Systems zirkulieren.

wie den zentralen Gallenwegen, anliegenden Darmstrukturen oder der retrohepatischen Vena cava ist Zurückhaltung geboten.

Der Thermoablationsvorgang kann in Abhängigkeit von der Gerätewahl unterschiedlich kontrolliert und gesteuert werden. Multiapplikatoren mit Schirmdesign erlauben durch Thermistoren direkt an den Sondenspitzen eine online- Temperaturmessung und temperaturabhängige Energiezufuhr (z. B. RITA Medical®). Werden die notwendigen Temperaturen nicht erreicht, sollte neu platziert oder länger ablatiert werden. Durch eine Kontrolle des Temperaturabfalls direkt nach Abschalten des Koagulationsstromes scheint eine zuverlässigere Bewertung der erzielten Gewebedestruktion möglich. Ein anderer methodischer Ansatz ist die kontinuierliche Messung der Impedanz und Steuerung der Energieabgabe in Abhängigkeit vom Impedanzverlauf während der Ablation (Generatoren von Radionics® und Radiotherapeutics®). Durch Energierücknahme bei Anstieg der Impedanz entsprechend einem Verlust an elektrischer Gewebsleitfähigkeit kann einer Karbonisierung vorgebeugt und eine gleichmäßige Erwärmung erreicht werden.

Für die Ablationsdauer werden durch die Hersteller unter Berücksichtigung der verwendeten Generatoren und Nadeln, aber auch der geplanten Ablationsgröße, unterschiedliche zeitliche Empfehlungen gegeben. Die Dauer der Einzelapplikation korreliert mit dem zu erzielenden Ablationsvolumen. Obwohl die empfohlenen Zeiten zumeist auf tierexperimentellen Arbeiten basieren, scheinen derzeit vorliegende klinische Ergebnisse diese Empfehlungen zu bestätigen. Eine abschließende Bewertung ist jedoch gegenwärtig nicht möglich, und im Einzelfall werden Abweichungen von den angegebenen Ablationsvolumina gesehen!

Speziell für die thermoablativen Verfahren aber grundsätzlich allgemein ist die Wahl des Applikationsmodus (percutan, offen chirurgisch oder laparoskopisch) für den Therapieerfolg und die Komplikationsrate von entscheidender Bedeutung. Hier bietet die RFA den Vorteil eines individuell angepassten Vorgehens. Insbesondere Lage und Anzahl der Metastasen, aber auch

deren bildgebende Darstellbarkeit und die das Guiding der Elektroden-Applikation (Sonographie, CT oder MRT), das einzusetzende Anästhesieverfahren (Lokalanästhesie, Analgosedierung oder Allgemeinanästhesie) sowie zusätzliche Eingriffe (Kombination von Resektion und Ablation), aber auch persönliche Erfahrung des Therapeuten und Patientenwunsch bestimmen das Vorgehen.

Der percutane Einsatz bietet in der Palliativsituation die geringste Patientenbelastung und kann sonographiegestützt (Abb. 5) bzw. bei unzureichender sonographischer Abgrenzbarkeit oder der Sonographie nicht zugänglicher Lokalisation der Metastase(n) unter CT-Kontrolle erfolgen. Offen sollte chirurgisch immer dann vorgegangen werden, wenn die Thermoablation additiv zu anderen operativen, insbesondere resezierenden Eingriffen erfolgt, sowie bei ungünstiger Tumorkonformation mit direktem Kontakt zu Nachbarorganen (Abb. 6). Argumente für ein prinzipiell offenes chirurgisches Vorgehen bestehen vor allem im Nachweis zusätzlicher, präoperativ unentdeckter Lebermetastasen. Dieses ist trotz optimaler Diagnostik (triphasisches CT, Gadolinium-MRT, PET) im eigenen Patienten

bei jedem 4.-5. Patienten der Fall und beim präoperativen Nachweis mehrerer kleiner Filiae, wie im Rahmen der Thermoablation typisch, häufiger als bei Vorliegen einer oder weniger großer Filiae. Allerdings existieren bis dato noch keine Daten, die einen Überlebensvorteil thermoabladierter Patienten durch diese verbesserte Diagnostik nachweisen. Auch das Vorliegen großer Metastasen (> 4 cm) impliziert im eigenen Vorgehen eine offene Ablation, da der effektive Inflow-stop mittels Occlusion des Ligamentum hepatoduodenale signifikant größere Ablationsareale erzielen lässt.

Eine Kombination von minimaler Invasivität und den Vorteilen der Laparotomie verspricht der laparoskopische Zugangsweg. Wird jedoch eine laparoskopische Sonographie ohne Punktionskanal eingesetzt, sollten nur oberflächliche Metastasen abliedert werden. Dies erklärt sich aus der notwendigen Freihandpunktion. Während bei transcutaner Freihandpunktion nur ein punctum fixum (Bauchdecke und Leberkapsel) vorliegt, wird die laparoskopische Freihandpunktion durch das angelegte Kapno-peritoneum und die konsekutive Fixation der Nadel an 2 unterschiedlichen Punkten limitiert. Entsprechend sind nach Durchstich der Leberkapsel Korrekturen des Punktionswinkels kaum noch möglich. Korrekturen der Nadelposition in seitlicher Richtung benötigen ein komplettes Zurückziehen und erneutes Einstechen mit der Konsequenz einer erhöhten Komplikationsrate und einer möglichen Tumorzellverschleppung.

Wird eine laparoskopische Ultraschallsonde mit Punktionskanal gewählt, kann dieses Problem umgangen werden und die Punktionsgenauigkeit steigt wesentlich (Abb. 7). Bei starrer Punktionsnadel ist jedoch die zur Erreichung rechts-lateral und -kranial gelegener Leberherde notwendige Angulation der Ultraschallsondenspitze erheblich eingeschränkt, so dass eine Ablation von Metastasen in den Segmenten VI und VII oftmals schlecht praktikabel ist.

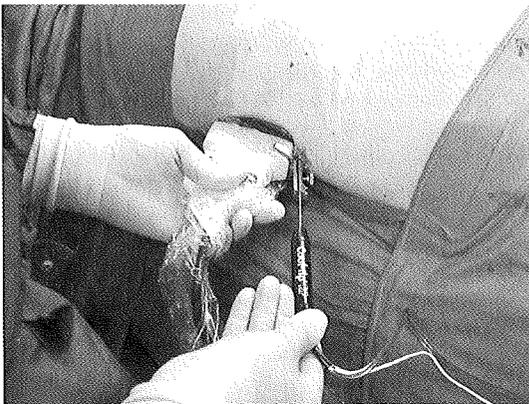


Abb. 5: Transcutane Applikation der Elektrode unter permanenter sonographischer Führung und Verwendung einer mechanischen Punktionshilfe.

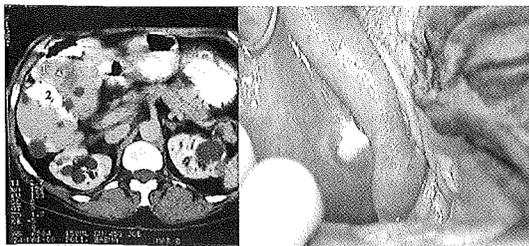


Abb. 6: MRT mit Darstellung einer Lebermetastase (1) mit direktem Kontakt zu einer Dünndarmschlinge (2) und intraoperativer Befund mit Darminfiltration durch die Metastase.

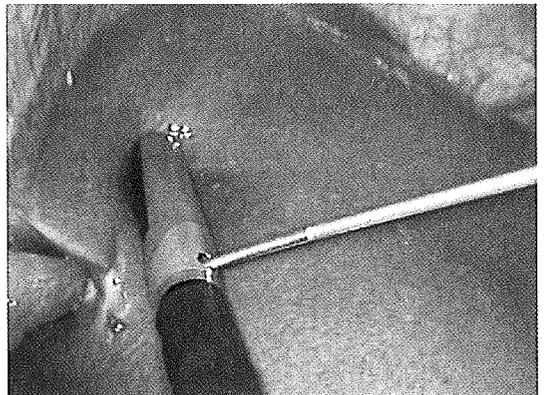


Abb. 7: Laparoskopische Applikation der Elektrode unter Führung mittels intraoperativer Sonographie.

Perioperative single-shot Antibiotikaprophylaxe sowie forcierte Diurese (> 150 ml Urin/h) für 24 Stunden sind in der eigenen Klinik obligat. Letztere basiert auf wiederholten Berichten über ein akutes Nierenversagen („Crush-Niere“) mit Todesfolge nach Kryotherapie, ohne dass vergleichbare Komplikationen für die RF-Therapie beschrieben sind [15, 16].

Zur Vermeidung von Nachblutungen führen wir während der Nadelentfernung eine sorgfältige Koagulation des Punktionskanals durch. Der dosierte Rückzug der Nadel muss eine ausreichende Koagulationstemperatur im Punktionskanal gewährleisten, ohne dass ein übermäßiger Anstieg zum Abschalten des Gerätes führt.

Neben der prozedurbegleitenden Sonographie zur „on-line-Ablationskontrolle“ erfolgt zur Dokumentation der erreichten Koagulationsnekrose ein Gadolinium unterstütztes MRT 8-10 Tage postablationem (Abb. 8).

In der Klinik für Chirurgie sowie dem Institut für Radiologie des Universitätsklinikum Lübeck wurden zwischen Februar 2000 und Oktober 2003 285 Lebermetastasen bei 59 Patienten einer RFA zugeführt. Alle Patienten mit hepatisch metastasierten Tumorleiden waren aus operationstechnischen oder allgemeinen Gründen nicht resektabel. In den überwiegenden Fällen handelte es sich beim Primärtumor um ein Kolonkarzinom, vereinzelt um ein Mamma-, Magen- und ein Bronchialkarzinom bzw. um maligne Weichteiltumoren sowie ein Melanom. 11 Patienten wurden im Verlaufe ihrer Tumorerkrankung wiederholt ablatiert. Unter Berücksichtigung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes von mind. 5-10 mm wurden aufgrund der erheblichen Metastasengröße trotz maximaler Applikatorgröße zwischen 1 und 6 Ablationszyklen pro Metastase (Mittel: 2,3) benötigt. Die Elektroden wurden in 29 Fällen perkutan (15 sonographiegesteuert, 14 CT-gesteuert), in 25 Fällen intraoperativ offen und in 5 Fällen laparoskopisch appliziert.

Der mittlere Krankenhausaufenthalt betrug unabhängig vom Applikationsmodus 7,8 Tage, bei Patienten mit transkutaner Applikation 4,1 Tage. Es konnten weder intraablationem noch postablationem verfahrensabhängige Komplikationen beobachtet werden. Im postoperativen Verlauf entwickelte eine Patientin mit Adipositas per magna nach percutaner RF-Therapie eine Pneumonie. Bei 2 Patienten mit ausgedehnten Resektionen (erweiterte Gastrektomie bei blutendem Cardiakarzinom und subtotale Beckenexenteration bei T-4-Rektumkarzinom), die gleichzeitig intraoperativ ablatiert worden waren, traten im postoperativen Verlauf verfahrensunabhängige Komplikationen auf, an denen die Patienten verstarben. An Nebenwirkungen wurden in 6 Fällen erhöhte Temperaturen (1-3 Tage) sowie nicht therapiepflichtige Pleuraergüsse (9x) beobachtet. Die aktuellen 1- und 2-Jahresüberlebens-Rate der Patienten

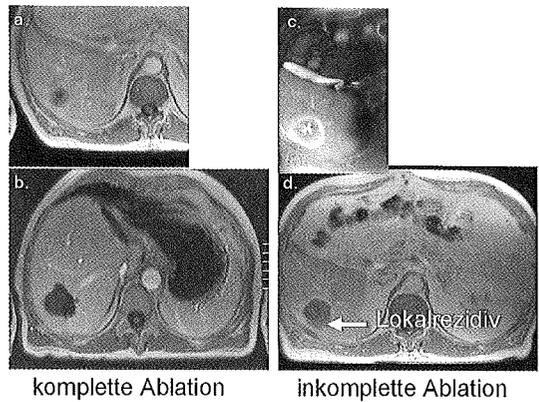


Abb. 8: MRT vor Ablation (a) und nach kompletter Ablation (b). Lokalrezidiv nach RFA: MRT vor Ablation (c) und Dokumentation des Lokalrezidivs (d).

ohne zusätzlichen extrahepatischen Tumor zum Zeitpunkt der Ablation betragen 93 % bzw. 64 %.

Dies deckt sich mit aktuellen Schriftumsangaben. So berichten Solbiati und Siperstein in ihren Patientenkollektiven mit kolorektalen Lebermetastasen über 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten von 93 %, 69 % und 46 % bzw. 95 %, 79 % und 60 % [17, 18].

Leider stehen Daten aus prospektiv-randomisierten Studien, die den Wert des Verfahrens belegen, bis dato noch aus. Auch deshalb ist die palliative Chemotherapie weiterhin therapeutischer Standard und die RFA gegenwärtig als additives, nicht jedoch konkurrierendes Verfahren anzusehen.

Auch die Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) basiert auf der Methodik der Hyperthermie, nutzt dabei aber Absorptions- sowie ebenfalls Wärmekonvektionsvorgänge im Gewebe. Verwendung finden v. a. Laser des nahen Infrarot-Bereiches aufgrund der vergleichsweise hohen Eindringtiefe der Photonen und deren problemloser Strahlungsübertragung mittels Lichtleiter [19]. Durch Veränderungen der Applikatorgeometrie mit diffuser Abstrahlung ist eine gleichmäßigere Verteilung der Laserenergie erreicht worden. Die Frankfurter Arbeitsgruppe um Vogl überblickt das größte Patientengut mit dieser Therapieform und dokumentierte bei 364 Patienten mit Metastasen kolorektaler Primärtumoren eine mediane Überlebenszeit von 42,7 Monaten. Erstaunlich sind vor allem die exzellenten Tumorkontrollraten von über 98 %, die sicher auf die ausgewählte Indikationsstellung und individuelle Erfahrung zurückzuführen ist, deren breite Bestätigung in Serien anderer Autoren aber noch ausstehen [19]. Nachteilig ist die aufwendigere und damit deutlich kostenintensivere Technik.

Weitere hypertherme Ablationsverfahren sind die Mikrowellenablation und die Ablation mittels fokussier-

tem Ultraschall, die durch technische Weiterentwicklungen zunehmend das experimentelle Stadium verlassen. Ersteres Verfahren nutzt die Gewebeerwärmung durch Vibration und Rotation von Wassermolekülen in einem wechselnden elektromagnetischen Feld mit Wellenlängen von etwa 2500 MHz („Mikrowellen“). Problematisch war in der Vergangenheit v. a. die Erzeugung einer mehr elliptischen statt kugelförmigen Koagulationszone, so dass nur kleine Tumoren durch eine einzelne Applikation abgedeckt werden konnten. Vorteilhaft ist die sehr kurze Anwendungszeit von z. T. unter einer Minute. Auch durch Fokussierung von Ultraschall mittels einer akustischen Linse kann eine Umwandlung der damit hochenergetischen Schallwellen (bis 8600 W/cm<sup>2</sup>) in Wärme erzielt werden [20, 21]. Insbesondere für die Mikrowellenablation liegen erste klinische Ergebnisse, v. a. zur Therapie kleiner primärer Lebertumoren vor [Ahmed]. Eine valide Bewertung der Verfahren bezüglich der Ablation von Lebermetastasen ist gegenwärtig noch nicht möglich.

Die Kryotherapie nutzt als hypothermes Ablationsverfahren die komplexen physikalischen Abläufe bei rascher Abkühlung von biologischen Geweben. Durch Kristallisation von intra- und extrazellulärem Wasser resultieren direkte und indirekte Zellschädigung, eine mechanische Zerstörung des Interstitium und eine Ruptur kleinerer Gefäße [22]. Die erforderlichen Temperaturen von bis zu -180°C werden entweder über das Einbringen eines geeigneten Kühlmittels (i. d. R. Flüssigstickstoff) oder unter Ausnutzung der bei Expansion bestimmter Gase (Argon, Stickoxydul) auftretenden Abkühlung (Joule-Thomson-Effekt) erreicht. Für eine effektive Devitalisierung werden zumeist eine zweimalige rasche Abkühlphase und eine langsamere Auftauphase gefordert [22]. Das Verfahren kann auf die längste klinische Erfahrung bei der Behandlung von Lebertumoren zurückblicken und erreicht ähnliche bis geringfügig schlechtere onkologische Langzeiterfolge wie die hyperthermen Ablationsverfahren mit einem medianen Überleben von 26-30 Monaten und einer 3 Jahres-Überlebensrate von 24-37 % [23, 24, 25, 26]. Allerdings liegen die berichteten Komplikationsraten in den meisten Arbeiten über denen der hyperthermen Verfahren [15, 27]. Vorteilhaft ist die optimale online-Bildgebung bezüglich der Eisball-Größe mittels Sonographie, CT oder MRT und das damit verbundene gute Therapie-Monitoring. Nachteilig sind die deutlich kalibestärkeren Kryotherapiesonden, die zumeist ein offenes Vorgehen fordern, auch wenn neuere Modelle mittlerweile beschränkt transcutan einsetzbar sind, sowie die erheblichen Anschaffungskosten.

Wiederholt ist versucht worden, durch intratumorale Injektionen verschiedener Substanzen wie Alkohol, heißem Kochsalz, Essigsäure oder auch Chemotherapeutika eine Tumordevitalisierung zu erreichen [28,

29]. Relativ etabliert, billig und bei kleinen (< 3 cm) hepatocellulären Karzinomen auch effektiv ist die Injektion von hochprozentigen Alkohol über eine Feinnadel [30]. Die in einer Sitzung nur gering applizierbaren Alkoholmengen von etwa 10 ml erfordern jedoch repetitive Injektionen. Zwar kann die Verteilung des Alkohols sonographisch gut nachvollzogen, zugleich aber kaum gesteuert werden. Während weiche, gut durchblutete Tumoren in einer zirrhotischen Leber den Alkohol gut anreichern und damit ausgedehnt nekrotisieren, ist dies bei den oftmals harten und bindegewebsreichen Karzinommetastasen viel weniger der Fall. Folgerichtig ist die Effektivität gering und eine komplette Nekrose größerer Metastasen kaum zu erzielen, wie histopathologische Aufarbeitungen von Resektaten nach zuvor erfolgter Alkoholinjektion nachwiesen [31]. Entsprechend konnte Livraghi bei 13 von 17 Filiae unter 2 cm Größe aber bei keiner Filia > 4 cm eine komplette lokale Ansprechraten dokumentieren [32]. Darüber hinaus kann der unkontrollierbare Abstrom des Alkohols in umgebene Gefäße zu einer Vasculitis und Thrombosierung führen.

Die von Curley vorgestellte intratumorale Injektion eines Cisplatin und Epinephrin enthaltenen Kollagen-Matrix-Gels erzielt signifikant höhere lokale Zytostatikakonzentrationen, ist aber noch als experimentell anzusehen [33].

Während gesundes Lebergewebe zu etwa 75 % portalvenös und 25 % arteriell perfundiert wird, fließt bei primären und sekundären Lebertumoren bis zu 95 % des Blutes über die Leberarterien [34]. Diese Umkehr in der nutritiven Versorgung von Lebermetastasen nutzt die transarterielle Chemoembolisation (TACE) durch eine synergistisch wirkende Kombination von lokaler transarterieller Chemotherapie und arterieller Okklusion. Der passagere Gefäßverschluss bewirkt nicht nur ischämische Tumornekrosen, sondern führt auch zu einer unter Ischämie verstärkten und prolongierten Wirkung des im Vergleich zur systemischen Applikation vielfach höher konzentrierten Zytostatikums. Zugleich wird die Ausbildung von Umgehungsgefäßen verhindert und damit die wiederholte TACE ermöglicht. Bezüglich des Einsatzes von Chemotherapeutika (5-FU, FUDR, Adriamycin, Mitomycin, Cisplatin ...) und Embolisationsmaterialien (Lipiodol® = jodiertes Öl, Gelfoam, Polyvinylalkohol, Rinderkollagen ...) sowie einer additiven Embolisation von Segment und Subsegmentarterien mittels Mikrosphären (Spherex®) hat sich bislang noch kein einheitliches Therapieschema durchgesetzt. Die Zugabe von Lipiodol® (jodiertes Öl) ermöglicht die bildgebene Darstellung der Substanzverteilung im Tumor (Abb. 9). Auch wenn wiederholte Anwendungen die Effektivität der TACE steigern, ist eine vollständige Nekrotisierung des Tumors nicht zu erwarten. Entsprechend liegen die

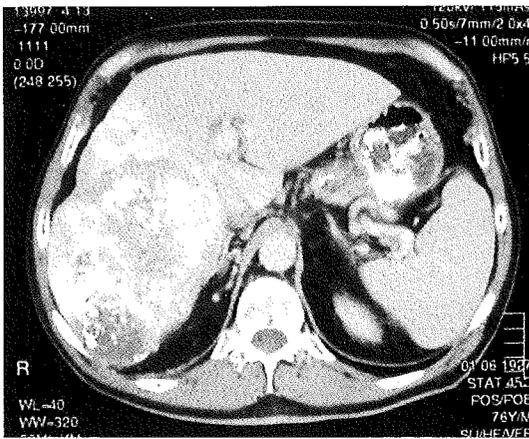


Abb. 9: transarterielle Chemoembolisation TACE eines Lebertumors: die Zugabe von Lipiodol(r) (jodiertes Öl) ermöglicht die bildgebene Darstellung der Substanzverteilung im Tumor.

medianen Überlebensraten bei den berichteten sehr kleinen Patientenkollektiven mit colorektalen Lebermetastasen nur zwischen 7 und 23 Monaten [35, 36, 37, 38].

Auch die Bestrahlung kann zur kompletten Devitalisierung maligner Lebertumoren führen. Die Applikation dafür notwendiger Dosen muss aber aufgrund der niedrigeren Strahlentoleranz der Gesamtleber von ca. 30-35 Gy streng lokal umschrieben erfolgen [39]. Hierzu sind stereotaktische Bestrahlungstechniken und die interstitielle Brachytherapie entwickelt worden [40, 41, 42, 43]. Durch Weiterentwicklung der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung ist so mittels fraktionierter Therapie mittlerweile auch Einzeitradiatio eine hohe lokale Kontrollrate von > 80 % und weitgehende Schonung von gesundem Lebergewebe bzw. Umgebungsstrukturen erreichbar [40, 44, 45]. Damit scheint das Verfahren eine vielversprechende Alternative insbesondere bei ungünstiger Metastasenlage an den großen intrahepatischen Gefäßen oder biliären Strukturen zu sein. Trotzdem können durch Atemverschieblichkeit oder Positionierungsfehler größere Bestrahlungsareale mit konsekutiver Schädigung von Umgebungsstrukturen resultieren [39]. In Tumorkontakt zu Nachbarorganen, insbesondere Darmabschnitten, wie auch multiple Filiae (> 3) stellen jedoch weiterhin eine Kontraindikation dar [45]. Vorliegende Ergebnisse der stereotaktischen Bestrahlung sind allerdings noch spärlich, Daten zum onkologischen Langzeiterfolg stehen aus.

Die interstitielle Brachytherapie kann permanent nach Einbringen von radioaktiven Jod-Seeds oder passager mittels Applikatoren und Afterloading (Iridium192) erfolgen [41, 42, 43, 46]. Vorteilhaft ist die lokal hohe Strahlendosis und geringere Exposition von tumorfrei-

em Gewebe, nachteilig die lange Gesamtbehandlungszeit und die nur begrenzte Wirksamkeit (Metastasen < 3 cm). Werden deutlich größere Metastasen behandelt, ist mit einer kritischen Belastung der Umgebungsorgane zu rechnen [39]. Eine valide Bewertung ist bei dem noch als experimentell zu bezeichnenden Verfahren gegenwärtig noch nicht möglich.

Neben den Indikationen sind auch die Kontraindikationen bei allen Verfahren ähnlich. Ein diffuser Organbefall, minimales Restlebergewebe (< 30 %), Tumordinfiltration von Nachbarorganen, deutlich reduzierter Allgemeinzustand (Karnofski < 50-60 %), eingeschränkte Leberfunktion (Quick < 50 %, Child-Stadium C), ausgedehnter extrahepatischer Tumor oder maligner Aszites und Gerinnungsstörungen (PTT > 50, Thrombo < 100.000, Quick s. o.) schließen im eigenen Vorgehen i. d. R. eine RFA aus. Auch beim Vorliegen einer biliodigestiven Anastomose sollte jedes interstitielle Verfahren sehr zurückhaltend eingesetzt werden, da trotz Langzeitantibiose eine extrem erhöhte sekundäre Infektion des Ablationsareals und Ausbildung eines Leberabszesses droht.

Unabhängig von der Wahl des lokalen Ablationsverfahrens ist in Analogie zur R0-Resektion für den weiteren Krankheitsverlauf vor allem die lokale Tumorkontrollrate entscheidend. Diese steht und fällt zunächst mit der Indikationsstellung. Auch für die interstitiellen Verfahren gilt, dass bei ausgedehntem intrahepatischen Befall bzw. Einzelumtormgrößen deutlich über 5 cm eine komplette Ablation mit Sicherheitsabstand zumeist nicht mehr erzielt werden kann [47].

Als Vorteile der RFA erweisen sich der minimalinvasive Charakter mit der Möglichkeit der Therapiedurchführung bei nur kurzem klinischem Aufenthalt, das parenchymchonende Prozedere und die im Vergleich zu anderen Therapieoptionen günstigen Kosten [48]. Weiterhin ist für dieses Therapieverfahren eine nahezu beliebige Wiederholbarkeit gegeben, so dass erneute Ablationen im Fall des Neuauftretens von Lebermetastasen möglich sind. Besonders hervorzuheben ist die Kombinierbarkeit mit resektiven Verfahren im Sinne einer chirurgisch-interventionellen Strategie. Auch wenn über den onkologischen Stellenwert eines solchen „local aggressive approach“ gegenwärtig nur spekuliert werden kann, erscheint dieses Vorgehen immer dann sinnvoll, wenn nach standardisierter Resektion und additiver RFA nicht resektabler Läsionen eine „R0-Situation“ herbeigeführt werden kann. Elias und Mitarbeiter konnten mit diesem Vorgehen bei 18 von 21 Patienten durch RFA adjuvant zur Resektion eine zumindest bildmorphologische „R0-Situation“ herbeiführen und erzielten eine erstaunliche 2-Jahres-Überlebensrate von 94,7 % [49].

Aber auch die Kombination verschiedener lokaler Behandlungsverfahren, z. B. der TACE mit nachfolgender

RFA, hat sich vereinzelt als sinnvolles Vorgehen gezeigt. Hier sind in der Zukunft interessante Entwicklungen absehbar, die eine weitere Effektivitätssteigerung der lokalen Ablation erbringen könnten.

Das entscheidende und gegenwärtig ungelöste Problem aller Ablationsverfahren ist zweifellos die online-Kontrolle der entstehenden Nekrose und damit des Ablationserfolges mit den verfügbaren bildgebenden Verfahren [47, 50]. Sonographisch entstehen unter laufender RF-Ablation echoreiche Reflexe, die im Zeitverlauf zu einer deutlich hyperechogenen Läsion konfluieren (Abb. 10). Ist deren Durchmesser größer als die primäre Tumorkläsion, wird in der Literatur von einer kompletten Ablation ausgegangen, ohne dass systematische tierexperimentelle oder klinische Studien dies ausreichend belegen. Ultraschallkontrastmittel könnten hier hilfreich sein, benötigen aber eine erhebliche zeitliche Verzögerung bis zum Abklingen der Gasbläschen und der wieder einsetzenden sonographischen Beurteilbarkeit per se. Im CT zeigen sich während des Procederes keine Veränderungen oder allenfalls kleine Gasbläschen [47]. Unter MRT-Bedingungen können spezielle Sequenzen zwar eine Temperaturerhöhung des Gewebes anzeigen, erlauben aber

keine sichere Differenzierung ausreichend hoher Temperaturen von nicht devitalisierenden Hyperthermiezonen. Auch das Problem von mikroskopischen Tumorstücken an Blutgefäßen scheint durch eine MR-kontrollierte Ablation nicht lösbar.

Nicht definitiv entschieden ist auch die postoperative Bewertung der Ablation. Das Ausmaß der gesetzten Nekrose und die Vollständigkeit der Tumorzerstörung können mit allen bildgebenden Verfahren im Gegensatz zur chirurgischen Resektion mit anschließender histologischer Aufarbeitung nur eingeschränkt beurteilt werden. Die besten Ergebnisse bieten die KM-MRT und das KM-CT. Uneinigkeit herrscht weiterhin über den Zeitpunkt der Ablationskontrolle. Die Angaben schwanken zwischen 12 Stunden und 8 Tagen, letzteres mit Verweis auf mögliche Fehlinterpretationen durch das postablative Ödem und eine weitere Ausdehnung der Koagulationsnekrose in den ersten Tagen [47-57]. Hier sind systematische Untersuchungen gefordert, um Klarheit zu schaffen.

Letztlich sind Tumorverschleppung und -implantation über den Stichkanal aber insbesondere auch systemische onkologische Auswirkungen durch die Verfahren noch unzureichend untersucht. Ersteres Problem scheint vernachlässigbar, da bereits im Rahmen perkutaner Biopsien die Inzidenz von Impfmastasen mit 1/10 000 bis 1/33 000 minimal ist und das Risiko durch die temperaturbedingte Tumorzellabtötung an den Applikatoren weiter sinken sollte [57]. Trotzdem sind Einzelfälle von Impfmastasen bekannt, so dass auch in diesem Zusammenhang einer sorgfältigen Punktionskanalkoagulation zusätzliche Bedeutung zukommt.

Der auf Basis aktueller Ergebnisse berechnete Optimismus darf somit jedoch nicht über die noch vielen Fragezeichen und den gegenwärtig zum Teil unkritischen Einsatz bei Indikationen mit fehlender Datenlage hinwegtäuschen. So dokumentiert eine von den Autoren durchgeführte deutschlandweite Umfrage mit einem Rücklauf von 60 Kliniken, welche die RFA aktuell durchführen, den Einsatz auch bei potentiell kurativ resezierbaren Patienten sowie zur Tumormassenreduktion. Nur eine kritische Evaluation der Verfahren durch konsequentes Einbringen aller Patienten in prospektive möglichst randomisierte Studien kann uns die notwendigen Antworten liefern. Dies ist auch bei dem Szenario des gegenwärtigen Gesundheitssystems bedeutend, da zukünftig wohl nur noch in ihrer Wirksamkeit mit ausreichender Evidenz belegte Therapieformen finanziell abrechenbar sein dürften.

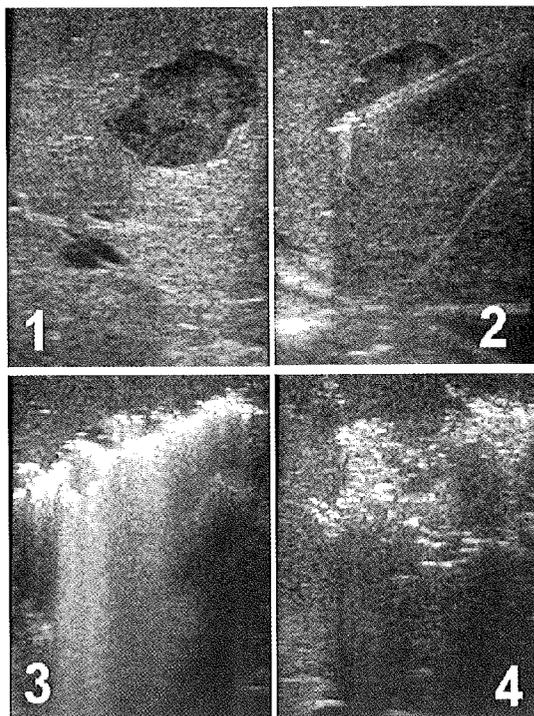


Abb. 10: Sonomorphologie während RFA: zunehmende Bildung echoreicher Reflexe im Zeitverlauf mit dorsaler Schallauslöschung. Metastase vor Punktion (1), unmittelbar (2), 2 min. (3) und 9 min (4) nach Ablationsbeginn.

#### Literaturverzeichnis

1. Scheele J, Altendorf-Hofmann A, Grube T, Hohenberger W, Stangl R, Schmidt K (2001) Resektion colorectaler Lebermetastasen. Welche Prognosefaktoren bestimmen die Patientenselektion? *Chirurg* 72: 547-560

2. Mazziotti A, Grazi GL, Gardini A et al. (1998) An appraisal of percutaneous treatment of liver metastases. *Liver Transplant Surg* 4: 271-275
3. Lehnert T, Golling M (2001) Indikation und Ergebnisse der Lebermetastasenresektion. *Radiologe* 41: 40-48
4. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Paul M (1995) Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 19: 59-71
5. Doci R, Gennari L, Bignami P, Montalto F, Bozzetti F (1991) One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: analysis of prognostic determinants. *Br J Surg* 78: 797-801
6. Herfarth C, Heuschen UA, Lamade W, Lehnert T, Otto G (1995) Rezidiv-Resektionen an der Leber bei primären und sekundären Lebermalignomen. *Chirurg* 66: 949-958
7. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC et al. (1996) Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Francaise de Chirurgie. *Cancer* 77: 1254-1262
8. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J (1994) Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 343:1405-1410
9. Lorenz M, Staib-Sebler G, Vetter G, Petrowsky H, Müller H.-H (1999) Die Stellung der regionalen Langzeitchemotherapie bei Lebermetastasen. *Chirurg* 70:141-153
10. Gilliams AR, Lees WR (2000) Survival after percutaneous, image-guided, thermal ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 43: 656-661
11. Vogl TJ, Mack M, Straub R, Eichler K et al. (2000) Perkutane interstitielle Thermotherapie maligner Lebertumoren. *Fortschr. Röntgenstr* 172:12-22
12. Allgaier H-P, Deibert P, Zuber, Blum HE (1998) Perkutane Behandlung von Lebertumoren durch Hochfrequenz-Thermoablation. *Dtsch Med Wochenschr* 24: 907-911
13. Albrecht D, Germer CT, Roggan A, Isbert C, Ritz JP, Buhr HJ (1998) Laserinduzierte Thermotherapie. Technische Voraussetzungen zur Behandlung maligner Lebertumoren. *Chirurg* 69: 930-937
14. Germer CT, Isbert C, Albrecht D, Roggan A, Pelz J, Ritz JP, Muller G, Buhr HJ (1999) Laser-induced thermotherapy combined with hepatic arterial embolization in the treatment of liver tumors in a rat tumor model. *Ann Surg.* 230:55-62
15. Pearson AS, Izzo F, Fleming RY et al. (1999) Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies. *Am J Surg* 178: 592-599
16. Seifert JK, Morris DL (1999) World survey on the complications of hepatic and prostate cryotherapy. *World J Surg* 23: 109-113
17. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, Ierace T et al. (2001) Percutaneous Radio-frequency Ablation of Hepatic Metastases from Colorectal Cancer: Long-term Results in 117 Patients. *Radiology* 221:159-166
18. Siperstein AE, Rogers SJ, Machi J, Goldstein R, Sielaff T, Rosato E (2002) Long-term follow-up of patients undergoing radiofrequency thermal ablation of primary metastatic liver tumors: a multi-center study. Vorgestellt auf dem ACS 88th Annual Clinical Congress, San Francisco, CA, USA, 9. Oktober
19. Vogl TJ, Mack M, Straub R, Zangos S, Woitaschek D, Eichler K, Engelmann K (2001) Thermische Ablation von Lebermetastasen – Aktueller Stand und Perspektiven. *Radiologe* 41: 49-55
20. Ahmed M, Goldberg SN (2002) Thermal ablation therapy for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 13: 231-244
21. Kohrmann KU, Michel MS, Steidler A, Marlinghaus E, Kraut O, Alken P (2002) Technical characterization of an ultrasound source for noninvasive thermoablation by high-intensity focused ultrasound. *BJU Int* 90: 248-252
22. Haage P, Tacke J (2001) MR-gesteuerte perkutane Kryotherapie von Lebermetastasen. *Radiologe* 41: 77-83
23. Ravikumar TS (1996) The role of cryotherapy in the management of patients with liver tumors. *Adv Surg* 30: 85-97
24. Onik G, Rubinsky B, Zemel R, Weaver L, Diamond D, Cobb C, Porterfield B (1991) Ultrasound-guided hepatic cryosurgery in the treatment of metastatic colon carcinoma. Preliminary results. *Cancer* 67: 901-907
25. Cooper IS, Hirose T (1966) Application of cryogenic surgery to resection of parenchymal organs. *N Engl J Med* 274: 15-18
26. Weaver ML, Atkinson D, Zemel R (1995) Hepatic cryosurgery in treating colorectal metastases. *Cancer* 76: 210-214
27. Gagne DJ, Roh MS (1998) Cryosurgery for hepatic malignancies. In: Curley SA, ed. *Liver Cancer*. New York: Springer, pp 173-200
28. Honda N, Guo Q, Uchida H, Ohishi H, Hiasa Y (1994) Percutaneous hot saline injection therapy for hepatic tumors: an alternative to percutaneous ethanol injection therapy. *Radiology* 190: 53-57
29. Ohnishi K, Ohyama N, Ito S, Fujiwara K (1994) Small hepatocellular carcinoma: treatment with US-guided intratumoral injection of acetic acid. *Radiology* 193: 747-752
30. Lencioni R, Paolucci A, Moretti F, Pinto F et al. (1998) Combined transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection for the treatment of large hepatocellular carcinoma: local therapeutic effect and long-term survival rate. *Eur Radiol* 8: 439-444
31. Livraghi T (1991) Liver Metastases: Result of percutaneous ethanol injection in 14 patients. *Radiology* 179: 709-712
32. Livraghi T (1993) Ultrasound guided percutaneous ethanol injection therapy of hepatic tumors and metastases. *Z Gastroenterol* 31: 260-264
33. Curley SA, Fuhrmann GM, Siddik ZH, Davidson BS et al. (1995) Direct intratumoral injection of a novel collagen matrix gel and cisplatin effectively controls experimental liver tumors. *Cancer Res Ther Contol* 4: 247-252
34. Zangos S, Mack MG, Straub R, Engelmann K, Balzer J, Vogl TJ (2001) Transarterielle Chemoembolisation (TACE) von Lebermetastasen – Ein palliativer Therapieansatz. *Radiologe* 41: 84-90
35. Lang EK, Brown CL (1993) Colorectal metastases to the liver: selective chemoembolization. *Radiology* 189: 417-422
36. Patt YZ, Chuang VP, Wallace S, Hersh EM, Freireich EJ, Mavligit GM (1981) The palliative role of hepatic arterial infusion and arterial occlusion in colorectal carcinoma metastatic to the liver. *Lancet* 1: 349-350
37. Wollner IS, Walker-Andrews SC, Smith JE, Ensminger WD (1986) Phase II study of hepatic arterial degradable starch microspheres and mitomycin. *Cancer Drug Deliv* 3: 279-284
38. Yamashita Y, Takahashi M, Bussuka H, Fukushima S, Kawaguchi T, Nakano M (1989) Intraarterial infusion of 5-fluoro-2-deoxyuridine-C8 dissolved in a lymphographic agent in malignant liver tumors. A preliminary report. *Cancer* 64: 2437-2444

39. Kettenbach J, Pokrajac B, Schamp S, Fellner C et al. (2001) MR-gestützte Brachytherapie nichtresektabler Lebermetastasen – Vorläufige technische und klinische Erfahrungen. *Radiologe* 41: 56-63
40. Lawrence TS, Ten Haken RK, Kessler ML et al. (1992) The use of 3-D dose volume analysis to predict radiation hepatitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23: 781-788
41. Dritschilo A, Grant EG, Harter KW et al. (1986) Interstitial radiation therapy for hepatic metastases: sonographic guidance for applicator placement. *AJR* 146: 275-278
42. Nauta RJ, Heres KE, Thomas DS, Harter W, Rodgers JE, Holt RW et al. (1987) Intraoperative single-dose radiotherapy. *Arch Surg* 122: 1392-1395
43. Thomas DS, Nauta RJ, Rodgers JE, Popescu GF, Nguyen H, Lee TC, Petrucci PE, Harter KW, Holt RW, Dritschilo A (1993) Intraoperative high-dose rate interstitial irradiation of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 71: 1977-1981
44. Eble MJ, Gademann G, Wannenmacher M (1993) The value of radiotherapy for liver metastases. *Strahlenther Onkol* 169: 459-468
45. Herfarth KK, Debus J, Lohr F, Bahner ML, Wannenmacher M (2001) Stereotaktische Bestrahlung von Lebermetastasen. *Radiologe* 41: 64-68
46. Martinez-Monge R, Nag S, Martin EW (1999) Three different intraoperative radiation modalities (electron beam, high-dose-rate brachytherapy and iodine-125 brachytherapy) in the adjuvant treatment of patients with recurrent colorectal adenocarcinoma. *Cancer* 15: 236-247
47. Helmberger T, Holzkecht N, Schopf U et al. (2001) Radiofrequenzablation von Lebermetastasen. Technik und erste Ergebnisse. *Radiologe* 41: 69-76
48. Bilchik AJ et al. (1999) Radiofrequency ablation: a minimally invasive technique with multiple applications. *Cancer J Sci Am* 5: 356-361
49. Elias D, Goharin A, El Otmany A et al. (2000) Usefulness of intraoperative radiofrequency thermoablation of liver tumors associated or not with hepatectomy. *Eur J Surg Oncol* 26: 763-769
50. Siperstein A, Garland A, Engle K et al. (2000) Local recurrence after laparoscopic radiofrequency thermal ablation of hepatic tumors. *Ann Surg Oncol* 7: 106-113
51. Kormann J, Ockert D, Bunk A (2001) Radiofrequenzablation von Lebertumoren. *Zentralbl Chir*, 126: 576-585
52. Jiao LR, Hansen PD, Havlik R (1999) Clinical short-term results of radiofrequency ablation in primary and secondary liver tumors. *Am J Surg* 177: 303-306
53. Rossi S, Buscarini E, Garbagnati F et al. (1998) Percutaneous treatment of small hepatic tumors by an expandable RF needle electrode. *AJR Am J Roentgenol* 170: 1015-22
54. Livraghi T, Goldberg SN, Monti F et al. (1997) Saline-enhanced radio-frequency tissue ablation in the treatment of liver metastases. *Radiology* 202: 205-210
55. Solbiati L, Goldberg SN et al. (1997) Hepatic metastases: percutaneous radio-frequency ablation with cooled-tip electrodes. *Radiology* 205: 367-373
56. Goldberg SN, Solbiati L, Hahn PF et al. (1998) Large volume tissue ablation with radiofrequency by using a clustered, internally cooled electrode technique: laboratory and clinical experience in liver metastases. *Radiology* 209: 371-379
57. Lencioni B, Goletti O, Armillotta N et al. (1998) Radiofrequency thermal ablation of liver metastases with a cooled-tip electrode needle: results of a pilot clinical trial. *Eur Radiol* 8: 1205-1211

# Navigation in der Leberchirurgie

M. Kleemann, P. Hildebrand, H.-P. Bruch, M. Birth

## Problemstellung

Die funktionell-anatomische Gliederung der Leber nach Coinaud [1] entsprechend dem intrahepatischen Gefäßverlauf der vaskulären Strukturen ist die Basis jeder modernen Leberchirurgie. Konsequenterweise ist der Einsatz der intraoperativen Sonographie zur Darstellung der Gefäßverläufe inclusive ihrer Beziehung zu den zu resezierenden Tumoren und der sich daraus ergebenden Festlegung der Resektionsgrenzen eine unbestrittene Forderung im Rahmen jeder Leberresektion. Die direkte Umsetzung der sonographisch gewonnenen Information auf die Resektionsführung kann jedoch gerade bei Segment-/Sektorektomien Schwierigkeiten bereiten. Nach Projektion der Gefäßverläufe auf die Leberkapsel entsprechend dem Ultraschallbild, erfolgt die Parenchymdissektion selbst gegenwärtig ohne bildgebende Unterstützung, so dass signifikante Abweichungen von der geplanten Resektionsebene resultieren können (Abb. 1).

Nur durch den Einsatz einer permanenten online-Navigation basierend auf intraoperativer Bildgebung während der Parenchymdurchtrennung lässt sich eine exakte Einhaltung der geplanten Resektionsebene realisieren.

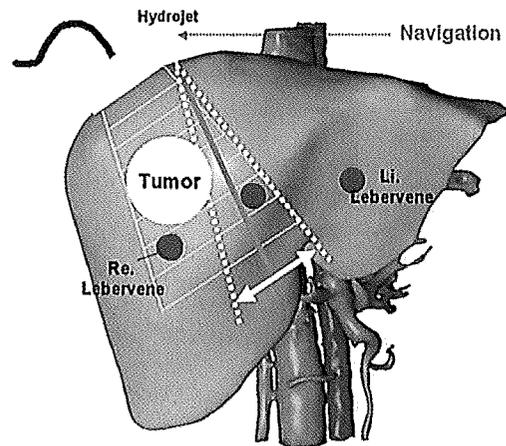


Abb. 1: Mögliche Abweichung einer geplanten zur wirklichen Resektionsebene durch Änderung der Angulation des Dissektionsinstrumentes an der Leberoberfläche

ren. Ziel des Einsatzes von Navigationsinstrumenten in der Leberchirurgie ist somit die genauere Einhaltung einer präoperativ geplanten Resektionsebene mit planbarem Sicherheitsabstand zu Tumoren und lebenswichtigen Blutgefäßen.

## Prä- und intraoperative Datenaquisition

Die präoperative Datengewinnung erstreckt sich auf die derzeitigen bildgebenden Verfahren in der Diagnostik von Lebertumoren wie Sonographie, Computertomographie und Kernspintomographie. Zunehmend setzt sich eine multiplanare Rekonstruktion und z. T. dreidimensionale Darstellung der gewonnenen Bilddaten durch. Hierzu werden die Datenmengen unterschiedlich aufbereitet. Eine Methode zur schnellen Echtzeit-Visualisierung ist das sog. Volumenrendering-Verfahren (Abb. 2a). Die Datensätze werden auf Voxelenebene wiedergegeben, wobei gleiche Grauwertstufen z. B. bei gleichen Hounsfieldeinheiten in der Computertomographie zu einem Element zusammengefasst werden können. Ein Voxel entspricht somit einem Volumenelement, analog dem Pixel im zweidimensionalen Bild. Die Darstellung der Voxel in einem sogenannten 3D-Viewer erlaubt eine Drehung um alle Achsen und somit eine räumliche Impression. Zur Darstellung bestimmter anatomischer Strukturen der Leber können die Oberfläche, die Lebergefäße und der Tumor aus den Datensätzen segmentiert werden (Abb. 2b).

Derzeit entscheidendes Problem der präoperativen Datenaquisition ist der Abgleich mit dem intraoperativen Situs, welcher durch Lagerung, Mobilisierung und Deformierung der parenchymatösen Organe im Gegensatz zur Knochenchirurgie erheblich erschwert wird [2].

Für die intraoperative real-time Bildgebung in der Chirurgie kommen derzeit nur der intraoperative Ultraschall (IOUS) und die offene Magnetfeldtomographie (Open MRI) in Frage [3]. Die interventionelle Computertomographie scheidet wegen der erhöhten Strahlenbelastung für Patient und Operateur und auch wegen der räumlichen Trennung von OP und CT aus. Die offene Kernspintomographie liefert derzeit eine der besten Auflösungen, ist aber kostenintensiv, für abdominelle Operationen kaum etabliert und würde den opera-

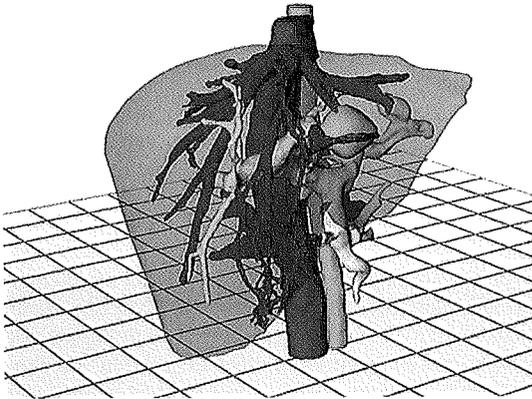
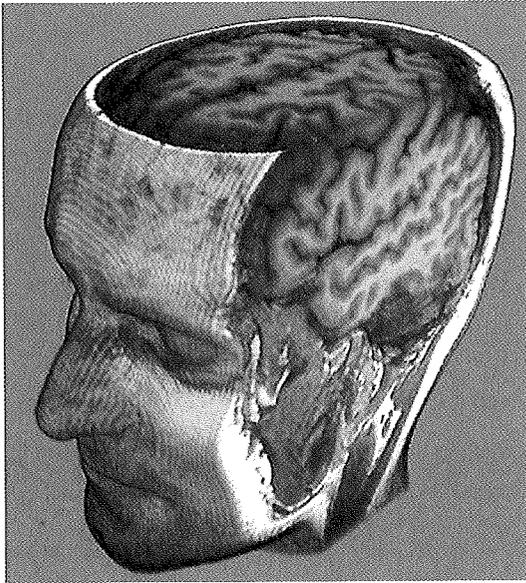


Abb. 2a/b: Volumengerendertes MR-Datensatz eines Schädels (mit freundlicher Genehmigung der Fa. Poly-Dimensions GmbH, Bickenbach) im Vergleich zur Segmentation der Leber

tiven Ablauf erheblich behindern. Der intraoperative Ultraschall vereinigt in sich die hochauflösende Darstellung des Leberparenchyms, die Mobilität und Wiederholbarkeit der Untersuchung mit Kosteneffektivität. Die ultraschall-gesteuerte Navigation der Radiofrequenzablation von Lebertumoren ist bereits im Tierorganmodell erprobt worden [4]. Unsere Arbeitsgruppe setzt die Navigationstechnik interventionell und operativ an der Leber ein.

### Trackingsysteme

Unter dem englischen Wort Tracking (track; engl.: die Fährte) ist das Auffinden eines bestimmten Punktes im Raum zu verstehen. Hierfür werden z. B. Bilddaten in

einem Koordinatensystem erfasst (tracking) und einer Patientenposition dessen aktueller Lage nachgeführt (matching). Dieses Prinzip erlaubt es, bestimmte Arbeitsschritte in der Chirurgie zu navigieren, da Bilddaten eines Patienten zur Steuerung z. B. eines Leberdissektionsinstrumentes dienen.

Ein gutes Trackingsystem sollte sechs Freiheitsgrade aufweisen. Die Freiheitsgrade unterteilen sich in die Qualitäten Position und Orientierung. Beide können in Form eines Vektors in einem dreidimensionalen Koordinatensystem angegeben werden. Bei der Orientierung lassen sich verschiedene äquivalente Definitionen bilden. Eine einfache Definition beschreibt eine Orientierung durch eine Sequenz von drei Einzeldrehungen um die drei Hauptachsen eines Objektes. Die Winkel dieser Einzeldrehungen werden mit Gierwinkel (azimuth, yaw oder pan), Neigungswinkel (pitch, elevation oder tilt) und Rollwinkel (roll) bezeichnet. Diese Winkel werden auch als Eulerwinkel bezeichnet (Abb. 3). Für eine exaktere Betrachtungsweise müssen ein Referenzpunkt, die Orientierung des Koordinatensystems und der Winkel sowie die Reihenfolge, in denen die drei Einzeldrehungen ausgeführt werden, festgelegt werden. Ein ideales Trackingsystem liefert sowohl die drei Positionskordinaten als auch die drei Eulerwinkel. Zahlreiche Systeme liefern derzeit in der Medizin nur eine Untermenge dieser Daten. Aber wie die Erfolge der früheren Seefahrt zeigen, lässt sich selbst mit einem Kompass (keine Positionsinformation; nur ein Gierwinkel) durch die Ausnutzung weiterer Zusammenhänge eine akzeptable Lage des Standorts durchführen.

Bei den in der Medizin üblichen Trackingverfahren handelt es sich in erster Linie um optische oder elektro-

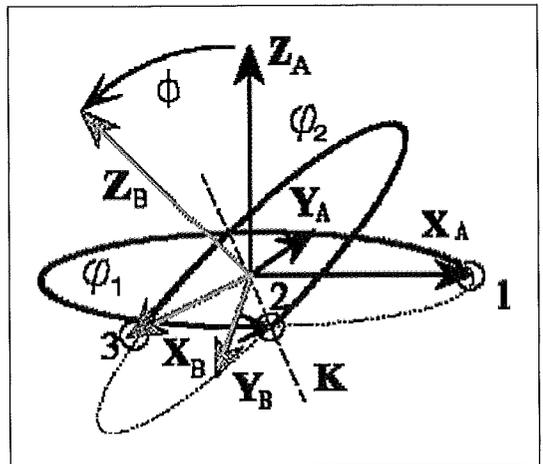


Abb. 3: Prinzip der Rotation mit Eulerwinkel. Rotation oder Drehung eines Objekts wird in Rotationen um drei senkrecht aufeinander stehende Achsen aufgeteilt

	Optisches Tracking	Elektromagnetisches
Mögliche Schneidinstrumente	alle	Tracking alle (keine handelsüblichen Adapter )
In situ Komponenten Freiheitsgrade	keine (kabellos) sechs (3 Marker müssen mindestens erkennbar sein)	Kabelverbindung sechs ( mit drei orthogonalen Sensorspulen)
Marker Geometrie	komplex	einfach
Marker Größen	groß (mehrere cm)	klein (im mm-Bereich)
Störfaktoren	Verdecken der Marker	Metall / Elektromagnetische Felder

Tabelle 1: Instrumenten- und Markertracking: Vergleich optische und elektromagnetische Systeme (modifiziert nach [5])

magnetische Verfahren. Bei den optischen Verfahren werden bestimmte Marker an den zu navigierenden Objekten angebracht und von verschiedenen Kameras an zuvor definierten Punkten aufgenommen. Anhand der unterschiedlichen Blickwinkel lässt sich eine Positionsänderung des Markers und damit z. B. eines chirurgischen Instruments berechnen. Der Vorteil dieser Systeme besteht in den sehr geringen Messzeiten und der sehr hohen Genauigkeit im Raum. Von Nachteil ist, dass oftmals komplizierte Systeme zu installieren und zu kalibrieren sind, um genaue Ergebnisse zu erhalten. Zudem können extreme Lichtveränderungen oder Unterbrechung des Kamerablicks auf die Marker, wie im OP beispielsweise durch sterile Abdeckungen oder den Operateur verursacht, die Messung unmöglich machen.

Elektromechanische Verfahren bestehen ebenfalls aus zwei Komponenten: einem Sender und einem Empfänger. Üblicherweise wird der Sender fest montiert und der Empfänger ist im elektromagnetischen Feld frei beweglich. Sender und Empfänger bestehen aus drei zueinander rechtwinklig angeordneten Spulen. Vorteil

dieser Spulen ist, dass sie sehr klein gehalten werden können und prinzipiell keinen störenden Einfluss im OP ausüben. Je nach Art der verwendeten Ströme lassen sich Wechselstromfelder von Gleichstromfeldern unterscheiden [6]. In Wechselstromfeldern dürfen sich keine metallischen Gegenstände befinden. In diesen würden störende Wirbelströme erzeugt werden. Bei Verfahren mit Gleichstromfeldern wird das statische Magnetfeld gemessen und daher fallen induzierte Wirbelströme als Fehlerquelle aus. Besonders bei intraoperativer Verwendung ist dies für die Genauigkeit entscheidend [7].

Rahmenlose stereotaktische Navigationsverfahren werden auch unter dem Begriff „computerassistierte Chirurgie“ (engl. „computer-assisted surgery“, CAS) oder „computerassistierte intraoperative Navigation“ bzw. kurz „intraoperative Navigation“ geführt.

Wir verwenden ein mobiles Navigationssystem auf Basis eines elektromagnetischen Trackingsystems (US-Guide 2000®, Fa. UltraGuide, Tirat Hacarmel, Israel). Das enthaltene Trackingsystem [8] basiert auf der

Navigation	
<b>Primäre Vorteile</b> - Orientierung am Operationssitus - Auffinden von Strukturen - Planung von Zugangswegen - Führung von Instrumenten - Übertragung von Planungsergebnissen auf den Operationssitus - Qualitätskontrolle bei der Operation - Einbindung von Echtzeitdaten im Operationssaal	<b>Sekundäre Vorteile</b> - Weniger invasive Chirurgie - Verkürzte Operationszeiten - Bessere Bestimmung der Läsion - Gesteigerte Zuverlässigkeit - Weniger Verletzungen (geringere Morbidität) - Kürzere Aufenthaltszeiten - Verbesserte klinische Ergebnisse

Tabelle 2: Primäre und sekundäre Vorteile beim Einsatz von Navigationssystemen

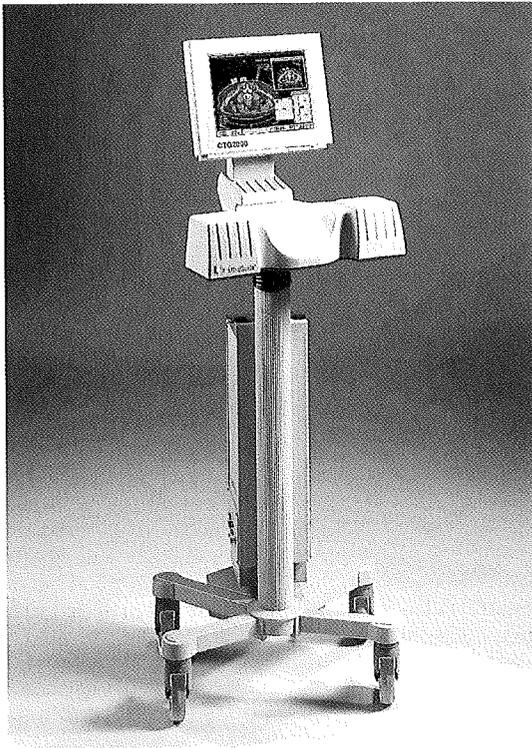


Abb. 4: Ultraschall-basiertes Navigationssystem mit Recheneinheit, Sendeeinheit und Touch-Screen-Monitor

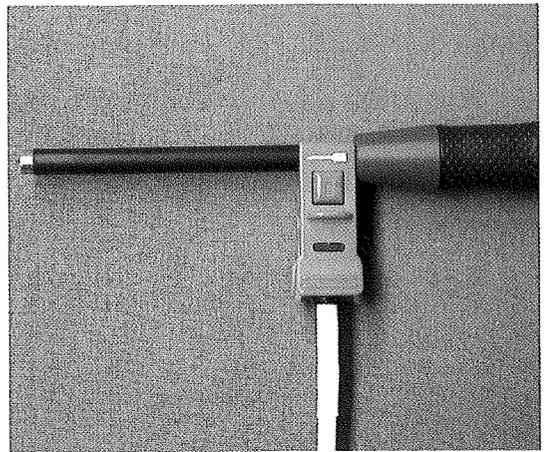


Abb. 6: Adapter (blau) zur Verbindung des Hydrojetspitze mit dem Magnetfeldsensor (weiß)

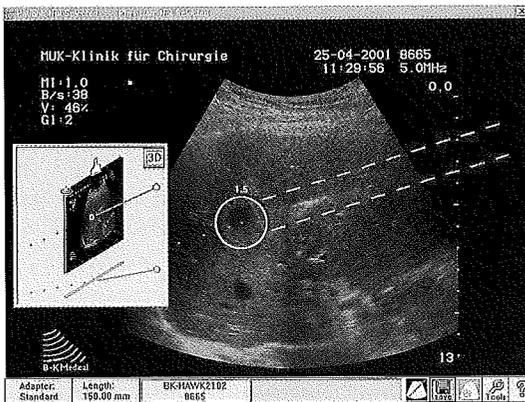


Abb. 5: Virtuelle Resektionslinie (gestrichelt) durch Überlagerung des Ultraschall-B-Bildes mit den Navigationsdaten

Gleichstromfeldtechnik und ist daher für den Einsatz im OP unseres Erachtens zur Zeit am besten geeignet. Das Navigationssystem besteht aus verschiedenen Systemkomponenten: der zentralen Recheneinheit, auf der die Navigationssoftware installiert ist, einem System-

Monitor, der zugleich als Touch-Screen dient, einer Sendeeinheit und zwei Magnetfeldsensoren (Abb. 4). Auf dem Systemmonitor wird das vom Ultraschallgerät gewonnene und in das Navigationssystem übertragene sonographische B-Bild übertragen. Dem Bild werden die Navigationsdaten in Echtzeit überlagert (Abb. 5).

Als erster Schritt erfolgte der Einsatz der ultraschallgesteuerten Navigation bei interventionellen Verfahren, wie diagnostischen Leberpunktionen und Punktionen zur Radiofrequenzablation von Lebertumoren [9]. Die Navigationstechnik ermöglichte uns im Sinne eines virtuellen Nadelführungssystems auch unter OP-Bedingungen eine sichere und genaue sonographiegestützte Intervention. Es folgte die Entwicklung eines speziellen für den Hydrojet-Dissektor konzipierten Adapters (Abb. 6) und es gelang unserer Arbeitsgruppe erstmals, ein Navigationssystem mit einem Parenchymdissektionsinstrument zu verbinden und im Rahmen von Leberresektionen einzusetzen (siehe auch Abb. 6 in Birth et al. : Möglichkeiten und Grenzen der Leberresektion in diesem Heft).

Das von der Sendeeinheit erzeugte Magnetfeld mit einer Ausdehnung von etwa 40 x 40 x 30 cm muss dem Körperbereich, in dem die Operation durchgeführt wird, d. h. den rechten Oberbauch mit der Leber abdecken. Zugleich müssen sich die am Ultraschallkopf sowie an der Hydrojetspitze befestigten Sensoren während des gesamten Procedere innerhalb des Magnetfeldes befinden. Die Navigationsdaten werden auf das Ultraschallbild projiziert und ermöglichen so die Darstellung einer virtuellen Resektionslinie. Ein dreidimensionaler Triangulations-Algorithmus erlaubt eine gezielte Instrumentenführung zum Zielpunkt auch au-

ßerhalb der Schallebene (sog. OUT-OF-PLANE-MODUS).

Die Navigationstechnik kann auch in der resezierenden Leberchirurgie zur Erhöhung der Genauigkeit beitragen.

### Diskussion und Ausblick

In Zukunft kann durch Einbeziehung neuerer Techniken, wie die der Navigation, die Orientierung und die Genauigkeit bei Leberoperationen verbessert werden. Insbesondere bei fortgeschrittenen oder zentral gelegenen Lebertumoren erwarten wir eine Erhöhung der onkologischen Radikalität und somit eine Steigerung der Überlebenshäufigkeit. Eine Kombination von präoperativer mit intraoperativer Bildgebung eröffnet dem Operateur bei notwendigen Änderungen des Resektionsausmaßes die Möglichkeit online Information über das verbleibende Restvolumen der Leber zu erhalten. Darüber hinaus kann die Technik der Navigation mit der sog. intraoperativen Telemedizin verknüpft werden und Experten außerhalb des Op-Saals zu Rate gezogen werden.

Bedarf sowohl für rechnerunterstützte Navigationsverfahren besteht in der offenen, als auch in der laparoskopischen Leberchirurgie. Die Vorteile der minimal-invasiven Chirurgie sollen erhalten und ihre Nachteile, wie das Fehlen der taktilen Sinneswahrnehmung, durch den Einsatz der Navigationstechnik aufgehoben werden.

### Literatur

1. Couinaud W (1957) Bases anatomiques des hepatectomies gauche et droite reglees, techniques qui en deroule. J Chir (1954) 70 :933-966
2. Schweikard A, Glosser G, Bodduluri M, Murphy, M, Adler JR (2000) Robotic Motion Compensation for Respiratory Movement during Radiosurgery. J Computer Aided Surgery (2000) 5:263-277
3. Klotz H.P, Flury R, Erhart P, Steiner P, Debatin J.F, Uhlschmidt G, Largiader F (1997) Magnetic Resonance-guided Laparoscopic interstitial Therapy of the liver, Am J Surg 174. 1997:448-451
4. Sjølie E, Lango T, Ystgaard B, Tangen GA, Nagelhus Hernes TA, Marvik R (2003) 3D ultrasound-based navigation for radiofrequency thermal ablation in the treatment of liver malignancies. Surg Endosc (2003) 17: 933-938
5. Hassenpflug P, Vetter M, Thorn M, Cardenas C, Glombitza G, Lamade W, Richter GM, Meinzer HP (2001) Navigation in liver surgery – Requirement analysis and possible solutions. www.mbi. Dkfz- heidelberg.de/mbi/people/peter/papers/korea2001\_peter.pdf
6. Bhatnagar DK (1993) Position trackers for head mounted display systems: A survey. (Technical report TR 93-010) University of North Carolina at Chapel Hill
7. Frantz DD, Wiles AD, Leis SE, Kirsch SR: Accuracy assessment protocols for electromagnetic tracking systems. Submitted to: Physics in Medicine and Biology; dem Autor vorliegend, persönliche Mitteilung
8. Flock of Birds, Six Degrees-of-Freedom measurement Device, Ascension Technology Corporation, POB 527, Burlington, VT 05402
9. Birth M, Iblher P, Hildebrand P, Nolde J, Bruch HP 2003 Ultraschallgesteuerte Interventionen unter virtueller Führung. Ultraschall in Med, 24:90-95

Was wir für Sie tun, hat ...



...Hand und Fuß

- ◆ Orthopädie-Technik
- ◆ Rehabilitations-Technik
- ◆ Sanitätshaus
- ◆ Care-Center



Schütt & Grundei

Sanitätshaus am Klinikum®

Osterweide 2c

☎ 04 51 / 89 07-133

direkt  
gegenüber der  
UK S-H

# Chemotherapeutische Therapiemodalitäten sekundärer Lebertumoren

S. O. Peters und A. Bakhshandeh

## Einleitung

Etwa ein Drittel aller bösartigen Tumore bilden Lebermetastasen. Zu den Malignomen, die häufig in die Leber metastasieren, gehören die kolorektalen Karzinome, die Aderhautmelanome, die neuroendokrinen Karzinome, wie z. B. Gastrinome, Insulinome, Karzinoide, Bronchial- und Mammakarzinome. Metastasen anderer Tumore sind seltener, aber nicht ausgeschlossen.

Eine der Ursachen für häufiges Auftreten von Lebermetastasen bei gastrointestinalen Tumoren ist die Form der venösen Drainierung des porto-venösen Systems durch die Leber hindurch.

Die Prognose der Patienten mit Lebermetastasen ist zumeist schlecht. Die Überlebenszeiten liegen selbst bei konsequenter Therapie bei 2 bis 7 Monaten, bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen liegt sie zwischen 12 bis 24 Monaten.

Die Therapiekonzepte von Leberfiliae hängen wesentlich vom Primärtumor ab. Unterschiedliche interventionelle Verfahren tragen einen hohen Stellenwert. Es besteht abhängig vom Primärtumor die Möglichkeit einer operativen Entfernung der Lebermetastase, regionale Therapieformen wie infusionale Chemoembolisation, intraarterielle Infusion von Zytostatika sowie die lokalen ablativen Therapien oder die systemische Chemotherapie.

Im Gegensatz zu den Prinzipien der Karzinomtherapie, bei der die chirurgische Tumorreduktion keinen Einfluss auf die Überlebensrate hat, besitzt die Tumorverkleinerung durch chirurgisches Debulking oder arterielle Embolisation der Leber bei den überwiegend langsam wachsenden neuroendokrinen Tumoren einen hohen Stellenwert. Durch diese Maßnahmen kann nicht nur die manchmal medikamentös kaum beherrschbare hormoninduzierte Symptomatik vermindert, sondern auch nach chirurgischer Tumorreduktion durch eine antiproliferative Kombinationstherapie von Somatostatin und Interferon- eine weitere Tumorreduktion erreicht werden.

Ein Großteil der Daten bezüglich regionaler Therapieformen von Lebermetastasen beziehen sich aufgrund ihrer Häufigkeit auf das kolorektale Karzinom. So

kommt es in Deutschland jährlich zu schätzungsweise 45000 neuen Fällen von kolorektalen Karzinomen, etwa 20.000 Patienten sterben an dieser Erkrankung. Schon bei Erstdiagnose werden bei 10 bis 20 % der Patienten synchrone Lebermetastasen entdeckt, bei bis zu 60 % der Patienten sind die Leberfiliae einziges bedrohliches und letztlich zum Tode führendes klinisches Problem. Dieser Teil der Übersichtsreihe gibt einen Überblick über die internistisch onkologischen Therapieoptionen bei Lebermetastasen.

## Phase I Der Spontanverlauf bei Lebermetastasen

Unsere Vorstellung zum spontanen Verlauf von Lebermetastasen stammt im Wesentlichen aus retrospektiven Verlaufsbeobachtungen aus Studien, die noch keine modernen Bildgebungsverfahren verwendet haben. Patienten, deren Verlauf mittels moderner bildgebender Verfahren wie Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) oder Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie verfolgt wurden, haben eine scheinbar bessere Prognose als historische Kontrollen, bei denen Anzahl und Größe der Metastasen nicht leicht bestimmt werden konnten (2). Es wird zunehmend klar, dass es erheblich unterschiedliche Verläufe mit einer erheblich unterschiedlichen Progressionstendenz der Leberherde gibt. Dies zeigt sich zum einen daran, dass es vereinzelt langzeitüberlebende Patienten mit kolorektalen Karzinomen gibt, zum anderen daran, dass das mediane und das mittlere Überleben bei dieser Erkrankung weit auseinander liegen (1). So zeigten mehrere Studien, dass bei Patienten mit hepatisch metastasiertem kolorektalem Karzinom das mittlere Überleben von 10,3 bis 16 Monate war, die Spanne erstreckte sich dabei von 2 bis 58 Monaten (2, 3, 5). Eine ähnliche Heterogenität zeigte sich auch in den Verläufen der Patienten mit neuroendokrinen Tumoren (4).

Verschiedene Studien untersuchten bei Patienten mit kolorektalem Karzinom die Faktoren, die potentiell einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben (5,6). Unabhängige Faktoren, die das Überleben negativ beeinflussen, sind die Tumorausdehnung, dargestellt als Anzahl der Leberherde, Hepatomegalie, ein Befall beider Leberlappen und erhöhte Leberindikatorenzyme

im Serum. Das Stadium des Primärtumors und die Anzahl befallener Lymphknoten zum Zeitpunkt der Primäroperation waren unabhängige Risikofaktoren bezüglich kürzeren Überlebens.

Ein großer Teil positiver chemotherapeutischer Effekte, die sich bei Patienten mit Lebermetastasen anhand retrospektiver Studien dokumentieren ließen, beruhen somit eher auf Selektionsfehlern statt auf wahrhaftig besserndem Effekt durch die untersuchten Substanzen (5, 7-9). Die meisten Studien zeigen, dass Geschlecht und Alter der Patienten die Überlebensdauer nicht beeinflussen, der Allgemeinzustand der Patienten beeinflusst ihn als Ausdruck der Tumorausdehnung aber sehr wohl (2, 5, 7, 8).

Bei Patienten mit primärem Aderhautmelanom beträgt das Gesamtüberleben nach 5 Jahren nach adäquater Behandlung etwa 70 %. Kommt es zu einer Streuung in die Leber, so ist sie bei 70 bis 80 % die einzige das Überleben limitierende Komponente der Erkrankung (10, 11). Für diese Patienten zeigen sich sowohl ein Alter von mehr als 50 Jahren und das männliche Geschlecht als negative Faktoren, die das Überleben beeinflussen.

### **Phase II Studien sprechen für eine Wirksamkeit adjuvanter Chemotherapie nach einer Lebermetastasenresektion**

Nicht randomisierte Studien aus dem In- und Ausland suggerieren potenzielle Vorteile einer adjuvanten Chemotherapie nach vollständiger chirurgischer Resektion von Lebermetastasen bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen. So zeigt eine Phase II-Studie bei Patienten mit hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinomen, die mit einer wöchentlichen Infusionstherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) in die Arteria hepatica behandelt wurden, Inzidenz der Rückfälle in die Leber bei nur 17 % der 20 Patienten (12). Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 39 Monaten lebten noch 50 Prozent der Patienten ohne erneutes Rezidiv. Eine prospektive, ebenfalls nicht randomisiert angelegte deutsche Studie von Lorenz et al. zeigte eine nicht signifikante Verlängerung des mittleren Überlebens von 52 Monaten ( $p = .064$ ) bei 60 Patienten nach Resektion und zusätzlicher intraarterieller Infusionstherapie in die Arteria hepatica von Fludoxiuridine oder 5-FU (Leukovorin) verglichen mit 33 Monaten mittleren Überlebens bei 21 Patienten, die ausschließlich operiert wurden. Ein weiteres Rezidiv in die Leber wurde in der chemotherapierten Gruppe von 17 Monaten auf 63 Monate ( $p = .015$ ) verzögert (13).

Eine retrospektive Untersuchung bei 174 Patienten vergleicht drei unterschiedliche Vorgehensweisen nach einer Leberresektion von Metastasen bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen. 66 Patienten erhielten keine

weitere Behandlung postoperativ, 78 Patienten erhielten postoperativ eine Infusionstherapie mit Anthrazyklinanalogs Aclarubicin über die Arteria hepatica und 30 Patienten erhielten nach dem chirurgischen Eingriff eine peripher applizierte venöse Therapie mit 5-FU (15). Diese Arbeit beschreibt für die Patienten, die die Infusionstherapie über die Arteria hepatica erhalten hatten, eine signifikant verminderte Rückfallquote in die Leber und eine Verlängerung des krankheitsfreien und Gesamtüberlebens verglichen mit den anderen Gruppen. Die Fünfjahres-Überlebensquote lag bei 35 % verglichen mit 13 % für die intravenös chemotherapierten und 9 % für die allein operierten Patienten. Insgesamt erreichen diese Werte keine statistische Signifikanz, immerhin scheint das gesamt krankheitsfreie Überleben bei Patienten mit alleiniger Chirurgie schlechter zu sein als das der Patienten, die eine systemische Chemotherapie erhalten haben (14, 16, 17). Patienten, die eine langwierige Infusionstherapie in die Arteria hepatica vollenden können, gehören häufig zu den prognostisch günstigeren Gruppen. Die Ergebnisse der unterschiedlichen Studien variieren auch in Abhängigkeit der Patientenselektion.

### **Phase III Studien zeigen widersprüchliche Ergebnisse bezüglich einer Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie nach einer Lebermetastasenresektion**

Die viel versprechenden Resultate der nicht randomisierten Studien haben zur Initiierung einer Reihe prospektiver randomisierter Studien geführt, um die Rolle einer adjuvanten Chemotherapie nach einer kompletten chirurgischen Resektion von Lebermetastasen bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen zu definieren. Eine große amerikanische Gruppe (Inter-group) untersucht bei 109 Patienten mit isolierten Lebermetastasen bei kolorektalen Karzinomen, die entweder lediglich operiert wurden (56 Patienten) oder nach der Operation gefolgt eine Infusionstherapie mit FUDR in die Arteria hepatica für vier Zyklen plus systemischer 5-FU für zwölf Zyklen erhielten (53 Patienten) (18). Die Unterschiede der Überlebensdaten erreichen keine statistische Signifikanz, aber es zeigt sich, dass die Patienten, die eine Operation gefolgt von Chemotherapie erhielten, ein Fünfjahres-Überleben von 63 %, die nur operierten von 32 % erreichen und die chemotherapierten Patienten erlitten weniger Rezidive. Die Autoren aus dem Memorial Sloan-Kettering Cancer Center zeigten eine signifikante Verbesserung der Zweijahres-Überlebensdaten von 86 % bei Patienten, die reseziert und danach sowohl intraarteriell als auch systemisch eine Chemotherapie erhalten hatten, gegen 72 %, die lediglich operiert wurden und dann eine systemische Chemotherapie erhielten (19).

Dagegen stehen die Erfahrungen der deutschen Gruppe um Lorenz et al. 226 Patienten wurden prospektiv randomisiert (20). 113 Patienten wurden nur operiert, 113 Patienten erhielten nach der Operation 5-FU (1000mg/m<sup>2</sup>/d) plus Leukovorin fünf Tage lang monatlich für sechs Monate. Diese Untersuchung zeigten keine Unterschiede des mittleren Überlebens und keinen Unterschied in der Zeit der Krankheitsprogression.

Insgesamt sprechen die aktuellen Daten für ein Benefit einer adjuvanten Chemotherapie nach einer Lebermetastasenresektion, der wissenschaftlich jedoch noch weiter zu untermauern wäre. Wie so oft wurden die Resultate der vorliegenden Studien nicht aus derselben Personengruppe gewonnen, auf welche sie nachher individuell angewendet werden. Unsere Kolonkarzinompatienten sind durchschnittlich älter als die der Studienpopulationen.

### **Die neoadjuvante chemotherapeutische Behandlung von Lebermetastasen**

Da nicht resektable Lebermetastasen bei kolorektalen Karzinomen neuerdings mit Kombinationschemotherapien sehr erfolgreich behandelt werden, eröffnen sich den kurativ interventionellen chirurgischen Ansätzen neue Möglichkeiten. Durch die Gabe von 5-FU und zusätzlich Irinotecan oder Oxaliplatin lassen sich eindrucksvolle Ansprechquoten bei über 40 % der Patienten erzielen (21). Eine retrospektive Analyse deutet an, dass eine Kombinationschemotherapie dann einen wesentlichen Einfluss auf das Überleben von Patienten mit nicht resektablen Lebermetastasen zeigen, wenn die Lebermetastasen durch eine Größenminderung operabel werden (22). Diese Studie zeigt ein verlängertes Überleben der Patienten, die nach Beendigung der neoadjuvanten Chemotherapie eine operative Sanierung der Lebermetastasierung erfuhren. Die EORTC prüft derzeit das Konzept der neoadjuvanten Chemotherapie bei resektablen Lebermetastasen in einer prospektiven randomisierten Studie. In der Studie werden Patienten randomisiert in die Gruppen Operation allein und Operation plus 5-FU, Leukovorin und Oxaliplatin.

### **Die Wirksamkeit der palliativen Chemotherapie bei hepätär metastasierten kolorektalen Karzinomen**

Bis Anfang der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts herrschte eine nihilistische Einstellung hinsichtlich der Behandlung fortgeschrittener kolorektaler Karzinome vor. Eine Reihe signifikanter Fortschritte in der Behandlung dieser Erkrankungen verbessert die medikamentösen Optionen und damit die Aussicht auf ein signifikant verlängertes Überleben bei Erhaltung verbesserter Lebensqualität (23, 24). Es zeigte sich dabei, dass ein objektives Ansprechen auf die Therapie mit einer Verlängerung des Überlebens und mit einer Bes-

serung der klinischen Beschwerden verbunden war. Auch eine Stabilisierung des Krankheitszustandes zeigte sich als vorteilhaft. Das Zytostatikum 5-FU ist seit 30 Jahren die wichtigste Substanz in der Behandlung des kolorektalen Karzinoms. Die hauptsächlichsten und dosislimitierenden Nebenwirkungen dieser Substanz sind Mukositis, Durchfälle, Hand-Fuß-Syndrom (schmerzhafte Rötung der Hand und Fußflächen) sowie eine milde Myelo-suppression.

Die Verträglichkeit der Substanz wurde durch die Beschreibung günstiger Infusionsschemata verbessert. So zeigte sich, dass durch eine Dauerinfusion die Nebenwirkungen gesenkt werden können, wobei die Wirksamkeit gesteigert wird (25). Schon früh deutete sich an, dass eine Biomodulation von 5-FU mit Levamisole, Methotrexat oder Folsäure die Wirksamkeit steigert (26).

In Europa haben sich Infusionsschemata (de Gramont, AIO, TTD) unter der Verwendung von 5-FU und Folsäure als Therapiestandard zunächst etabliert.

### **Neue Substanzen beweisen Wirksamkeit bei medikamentös vorbehandelten kolorektalen Karzinomen**

Lange stand für die chemotherapeutische Behandlung nur ein einziges wirksames Medikament zur Verfügung: Der Wirkstoff 5-Fluorouracil (5-FU) – als Monotherapeutikum oder später in Kombination mit Folsäure (5FU/FA) – bildete über 30 Jahre den Standard in der Darmkrebstherapie. Erst in den letzten Jahren wurde der Durchbruch mit einer Reihe neuer, hochwirksamer Substanzen geschafft. So werden jetzt z. B. die Wirkstoffe Oxaliplatin und Capecitabine in der Darmkrebstherapie eingesetzt. Die Substanzen wurden zunächst bei therapierefraktären, fortgeschrittenen kolorektalen Karzinomen erprobt. Eine Reihe nicht randomisierter Phase II-Studien an Patienten, die unter einer Behandlung mit 5-FU und Folsäure progredient waren, zeigten Ansprechraten von etwa 15 % und Stabilisierungen des Krankheitsverlaufes bei 30 bis 40 % der Patienten. Später zeigten randomisierte Phase III-Studien, dass das Ansprechen sich in ein verlängertes Überleben überträgt und dass sich tumorbedingte Beschwerden erfolgreich behandeln lassen (27-31). Gute Erfolge werden auch mit dem im Jahre 2000 zugelassenen Irinotecan erreicht. Wegweisend sind die randomisierten Phase III-Studien von Cunninham und Rougier, die einmal Irinotecan gegen best-supportive care, zum anderen Irinotecan gegen 5-FU und Folsäure, die eine Wirksamkeit von Irinotecan als Zweitlinientherapie bei 5-FU resistenten Tumoren belegen. Es zeigte sich dabei auch, dass die Lebensqualität der Irinotecan behandelten Patienten besser war, als die der nicht behandelten.

Eine weitere Verbesserung wurde durch die Entwicklung oral verfügbarer 5-FU-Abkömmlinge erreicht, die

im Vergleich zur intravenösen Therapie eine bessere Verträglichkeit aufweisen und die Durchführung der Therapie für den Patienten angenehmer und einfacher gestalten. Die Wirksamkeit oraler 5-FU-Abkömmlinge wie UFT-Tegafur oder Capacetabine ist eindrucksvoll. Diese Präparate könnten aufgrund ihrer dauerhaften Bioverfügbarkeit die Infusionsschemata in Zukunft ablösen.

### **Neue Substanzen beweisen Wirksamkeit als Initialtherapie bei hepätär metastasierten kolorektalen Karzinomen**

Eine Reihe von Veröffentlichungen berichten über eine verbesserte Wirksamkeit von Kombinationstherapien mit Irinotecan oder Oxaliplatin mit 5-FU und Folinsäure bei fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom verglichen mit 5-FU und Folinsäure allein. Zwei große randomisierte Studien zeigen ein höheres Ansprechen, eine längere Dauer bis zur Tumorprogression und ein signifikant verlängertes mittleres Überleben für Patienten nach Irinotecan, 5-FU und Folinsäure verglichen mit 5-FU und Folinsäure allein (32, 33). In diesem Sinne zeigten die Studien ein höheres Ansprechen und eine verlängerte Dauer bis zur Tumorprogression mit Oxaliplatin, 5-FU und Folinsäure verglichen mit 5-FU und Folinsäure allein (22,34). Erst eine dritte randomisierte Phase III-Studie konnte aber eine Verlängerung des mittleren Überlebens mit der Oxaliplatinkombination belegen.

Diese Studien zeigen eine deutliche Überlegenheit einer Kombinationstherapie gegenüber einer Therapie mit 5-FU und Folinsäure allein. Unklar bleibt jedoch, ob diese Kombinationstherapien tatsächlich initial angewendet werden sollten oder ob ein sequentielles Vorgehen sich für viele Patienten als günstiger erweist. Immerhin überwiegt unter internistischen Onkologen die Auffassung, dass Kombinationsbehandlungen bei jungen Patienten in guter körperlicher Verfassung frühzeitig eingesetzt werden können.

Die in der Chemotherapie eingesetzten, stark wirksamen Medikamente bringen natürlich auch einige unerwünschte Begleiterscheinungen mit sich. Hierzu gehören Appetitlosigkeit, Durchfall oder Haarausfall. Die Häufigkeit und die Ausprägung dieser Nebenwirkungen haben allerdings mit dem Einsatz der neuen Wirkstoffe, der oralen und Kombinationstherapie, die niedrigere Dosierungen der einzelnen Wirkstoffe zulässt, abgenommen. Zudem sind die unerwünschten Wirkungen in der Regel gut medikamentös behandelbar und klingen nach Beendigung der Chemotherapie bzw. des jeweiligen Chemotherapiezyklus schnell wieder ab.

Eine französische Studie randomisiert die sequentielle Kombination von Irinotecan, 5-FU und Folinsäure gefolgt bei Progredienz von Oxaliplatin, 5-FU und Folin-

säure gegen die umgekehrte Sequenz (35). Der Zeitraum bis zur Tumorprogredienz und das mittlere Überleben unterschieden sich nicht im Vergleich. Das mittlere Überleben lag bei beiden Kombinationen bei über 20 Monaten. Diese Daten sind vielversprechend und verdeutlichen den Fortschritt der medikamentösen Behandlungen beim fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom.

Die Ganzkörperhyperthermie plus Polychemotherapie mit Oxaliplatin, 5-FU und Folinsäure bei hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinom ist ein weiterer neuer Therapieansatz. Die Studienergebnisse der Phase II-Studie sind sehr ermutigend und die Ergebnisse einer Phase III-Studie werden demnächst veröffentlicht.

Zusammengefasst werden mit der Kombination von dem althergebrachten 5-FU und den neuen Medikamenten deutlich gesteigerte Ansprech- und Tumorrückbildungsraten beobachtet, und bei verbesserter Lebensqualität werden auch in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien deutlich verlängerte Überlebensraten erreicht, teilweise mehrere Jahre gegenüber wenigen Monaten ohne Therapie.

### **Literaturverzeichnis**

1. Kath R, Hayungs J, Bornfeld N, Sauerwein W, Hoffken K, Seeber S (1993) Prognosis and treatment of disseminated uveal melanoma. *Cancer*, 72:2219-2223
2. Finan PJ, Marshall RJ, Cooper EH, Giles GR (1985) Factors affecting survival in patients presenting with synchronous hepatic metastases from colorectal cancer: a clinical and computer analysis. *Br J Surg*, 72:373-277
3. Palmer M, Petrelli NJ, Herrera L (1989) No treatment option for liver metastases from colorectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum*, 32:698-701.
4. Petrelli NJ, Bonnhaim DC, Herrera LO, Mittelman A (1984) A proposed classification system for liver metastasis from colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum*, 27:249-252
5. Goslin R, Steele G jr., Zamcheck N, Mayer R, MacIntyre J (1982) Factors influencing survival in patients with hepatic metastases from adenocarcinoma of the colon or rectum. *Dis Colon Rectum*, 25:749-754
6. Burke D, Allen-Mersh TG (1996) Colorectal liver metastases. *Postgrad Med J*;72:464-469
7. Rougier P, Milan C, Lazorthes F, Fourtanier G, Partensky C, Baumel H et al (1995) Prospective study of prognostic factors in patients with unresected hepatic metastases from colorectal cancer. *Foundation Francaise de Cancerologie Digestive*. *Br J Surg*, 82:1397-400
8. Lahr CJ, Soong SJ, Cloud G, Smith JW, Urist MM, Balch CM (1983) A multifactorial analysis of prognostic factors in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*, 1:720-726
9. Ayoub JP, Hess KR, Abbruzzese MC, Lenzi R, Raber MN, Abbruzzese JL (1998) Unknown primary tumors metastatic to liver. *J Clin Oncol*, 16:2105-12

10. Rajpal S, Moore R, Karakousis CP (1983) Survival in metastatic ocular melanoma. *Cancer*, 52:334-336
11. Seregard S, Kock E (1995) Prognostic indicators following enucleation for posterior uveal melanoma. A multivariate analysis of long-term survival with minimized loss to follow-up. *Acta Ophthalmol Scand*, 73:340-344
12. Curley SA, Roh MS, Chase JL, Hohn DC (1993) Adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy after curative resection of colorectal liver metastases. *Am J Surg.*, 166:743-746
13. Lorenz M, Staib-Sebler E, Koch B, Gog C, Waldeyer M, Encke A (1997) The value of postoperative hepatic arterial infusion following curative liver resection. *Anticancer Res.*, 17:3825-33
14. Okuno K, Shigeoka H, Lee YS, Son E, Kayama H, Nakai T et al (1996) Adjuvant hepatic arterial IL-2 and MMC, 5-FU after curative resection of colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology*, 43:688-91
15. Ambiru S, Miyazaki M, Ito H, Nakagawa K, Shimizu H, Nakajima N (1999) Adjuvant regional chemotherapy after hepatic resection for colorectal metastases. *Br J Surg*, 86:1025-31
16. Kokudo N, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M, Sato T et al (1998) Effects of systemic and regional chemotherapy after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg Oncol*, 5:706-12
17. Nonami T, Takeuchi Y, Yasui M, Kurokawa T, Taniguchi K, Harada A et al (1997) Regional adjuvant chemotherapy after partial hepatectomy for metastatic colorectal carcinoma. *Semin.Oncol.*, 24:S 6
18. Kemeny N, Fata F. Arterial, portal, or systemic chemotherapy for patients with hepatic metastasis of colorectal carcinoma (1999) *J.Hepatobiliary.Pancreat.Surg.*, 6:39-49
19. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, Shi W, Conti JA, Brennan MF et al (1999) Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N.Engl.J.Med.*, 341:2039-48
20. Lorenz M, Muller HH, Schramm H, Gassel HJ, Rau HG, Ridwelski K et al (1998) Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. German Cooperative on Liver Metastases (Arbeitsgruppe Lebermetastasen). *Ann.Surg.*, 228:756-62
21. Bismuth H, Adam R, Levi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D et al (1996) Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* ;224:509-20
22. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C et al (2000) Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 18:136-147
23. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, Sebesta C, Depisch D (1993) Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ*, 306:752-755
24. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. *J Clin Oncol*, 1992;10:904-911
25. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouche O, Etienne PL et al (1997) Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997 15:808-815
26. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. *J Clin Oncol* 1992;10:896-903
27. Rothenberg ML, Eckardt JR, Kuhn JG, Burriss HA, III, Nelson J, Hilsenbeck SG et al (1996) Phase II trial of irinotecan in patients with progressive or rapidly recurrent colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 14:1128-1135
28. Van Cutsem E, Pozzo C, Starkhammar H, Dirix L, Terzoli E, Cognetti F et al (1998) A phase II study of irinotecan alternated with five days bolus of 5-fluorouracil and leucovorin in first-line chemotherapy of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*, 9:1199-1204
29. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, Punt CJ, Hickish TF, Heikkila R et al (1998) Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet*, 352:1413-8
30. Rougier P, Neoptolemos JP (1997) The need for a multidisciplinary approach in the treatment of advanced colorectal cancer: a critical review from a medical oncologist and surgeon. *Eur J Surg Oncol*, 23:385-96
31. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, Niederle N, Possinger K, Labianca R et al (1998) Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 352:1407-1412
32. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P et al (2000) Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*, 355:1041-7
33. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ et al (2000) Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med*, 343:905-14
34. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J et al (2000) Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 18:2938-47
35. Tournigand C, Louvet C, Quinaux E, et al (2002) FOLFIRI followed by FOLFOX versus FOLFOX followed by FOLFIRI in metastatic colorectal cancer: final results of a phase III study. [Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 37th Annual Meeting May 18-21, Abstract 494

# Wahrheit der Liebe

B. Städtler-Mach

## 1. Einführung

Der Titel „Wahrheit der Liebe“ bedient sich großer und doch sehr alltäglicher Worte. Warum sie alltäglich sind, ist schnell gesagt: Sowohl die Wahrheit wie auch die Liebe sind Begriffe, die allen bekannt sind und die unzählige Male verwendet werden. Sie werden einzeln, aber auch in der Kombination unseres Themas genannt. Beispielhaft sei der Titel eines Liedes, das Udo Jürgens singt, angeführt: „Wahre Liebe ist ganz leise.“ Es scheint, als wüsste jeder sofort, was mit beiden Begriffen – Wahrheit und Liebe – gemeint sei, und als sei von daher keinerlei Erklärungsbedarf nötig, schon gar nicht eine Definition.

Etwas schwieriger wird die Betrachtung, wenn die Frage nach der Bedeutung der beiden Worte gestellt wird. Es handelt sich um sehr gefüllte Begriffe, die tief sinnige und wichtige, unter Umständen letztgültige Aussagen über den Menschen treffen. Insofern sind Wahrheit und Liebe ganz große Worte, nicht eindeutig festzulegen und – das zeigt ein einziger Blick in die Literatur der Philosophie und anderer Wissenschaften – augenscheinlich nicht wirklich zu erfassen.

## 2. Eine erste Herangehensweise: Reflexion der Begriffe

Für den wissenschaftlich fundierten Wahrheitsbegriff ist auch heute noch auf die Definition von Aristoteles zurückzugreifen. Sein Korrespondenzmodell beschreibt Wahrheit als die Übereinstimmung einer Aussage mit der in ihr ausgedrückten Überzeugung. Was gesagt wird – die Satz Wahrheit –, entspricht dem, was wahrgenommen wird – der Erkenntniswahrheit. Für Aristoteles ist diese Übereinstimmung die Voraussetzung, um ein Urteil zu fällen. Urteil in seinem Sinn ist die „Verbindung von Begriffen, um damit eine Aussage über die Wirklichkeit zu treffen“<sup>1</sup>. Von daher ist die

Wahrheit eine logische Wahrheit – anders als bei Platon, der die Wahrheit mit dem Sein gegeben sieht (ontologische Wahrheit). Nach Aristoteles hat sich unser Urteil an dieser logischen Wahrheit auszurichten:

„Zu sagen, dass das Seiende sei und das Nichtseiende nicht sei, darin besteht die Wahrheit.“<sup>2</sup>

Die Tatsache, dass die Wahrheit eines Satzes auf der Wahrheit der Erkenntnis beruht, bringt es mit sich, dass hinsichtlich falscher Sätze, also der Unwahrheit, in zweierlei Richtungen differenziert werden muss.

Falsche Aussagen entstehen, weil ihnen entweder eine falsche Erkenntnis vorausgeht – das wäre der Irrtum –, oder weil absichtlich unwahre Inhalte behauptet werden – das ist die Lüge. An dieser Stelle ist auf die Unterscheidung zwischen Wahrheit und Wahrhaftigkeit hinzuweisen. Wahrhaftigkeit bezeichnet nicht die Wahrheit selbst, sondern die innere Haltung eines Menschen. Wer wahrhaftig ist, versucht, so authentisch und übereinstimmend das zu leben, was sich ihm als wahr, gut und richtig erwiesen hat.

Es versteht sich von selbst, dass Menschen die vollständige Übereinstimmung von Denken und Sache nicht erreichen können. Von daher ist es folgerichtig zu behaupten, dass wir niemals die „volle Wahrheit“ erkennen und wissen können. Der eigene Anteil der Wahrnehmung, die eigene Interpretation der Wirklichkeit verhindern ein völliges Übereinstimmen des Seienden mit dem, was wir erkennen. Die Idee eines hohen Maßes von Übereinstimmung zwischen der Satz Wahrheit und der Erkenntniswahrheit allerdings ist denknötwendig für ein Verstehen der Welt.<sup>3</sup>

Der Begriff Liebe beschreibt allgemein ein starkes Empfinden des Menschen, das sich mit Zuneigung und Verbundenheit charakterisieren lässt. Sie kann auf Menschen und Lebewesen wie auch auf immaterielle Dinge, beispielsweise Natur oder Kunst, gerichtet sein.

\* Vortrag von Prof. Dr. Barbara Städtler-Mach, Nürnberg, im Rahmen der Ringvorlesung „Wahrheit“ des Studium Generale an der Universität zu Lübeck am 10. Juli 2003

<sup>1</sup> Hirschberger, Johannes: Kleine Philosophiegeschichte, Freiburg 6. Aufl. 1999, S. 37.

<sup>2</sup> ebenda

<sup>3</sup> Hofmeister, Heimo: Art. Wahrheit. Philosophisch, in: Evangelisches Kirchenlexikon. Internationale theologische Enzyklopädie, 4. Band, Göttingen 3. Aufl. 1996, Sp. 1213-1217, 1217.

Die Liebe bringt hinsichtlich dessen, auf den sie sich richtet, bestimmte Verhaltensweisen hervor.

Zwischen erwachsenen Menschen ist Liebe von Vertrauen und Verantwortung gekennzeichnet, im Hinblick auf die sexuelle Liebe von dem Wunsch nach Verschmelzung, in der Liebe von Eltern zu ihrem Kind von Fürsorge und Freigabe. Im Weiteren beschränke ich mich auf die Liebe zu Menschen, wobei bereits hier zwischen den Verhaltensweisen der Liebe deutliche Unterschiede bestehen.

Herkömmlicherweise wird aufgrund der Menschen oder Güter, auf die sich die Liebe bezieht, innerhalb des Liebesbegriffes unterschieden. So ist das reine körperlich-sexuelle Begehren von der erotischen und der caritativen Liebe zu trennen. Die Bezeichnung erotische Liebe gründet in der Idee des Platon, der den Eros als „das Verlangen, die Sehnsucht nach dem Vollkommenen, welches als Schönheit erscheint“<sup>4</sup>, beschreibt. Dieser Eros lässt sich genauer charakterisieren:

„Darum ist Eros immer Mangel und immer suchend, in den schönen Dingen und Menschen das Schöne erkennend. Dieses ist unbewegt und unvergänglich. So setzt Eros sowohl einen denkerischen Abstraktionsprozess als auch einen ethischen Läuterungsprozess weg vom materiell Vergänglichen frei.“<sup>5</sup>

Eine besondere Rolle spielt die religiöse Liebe, die Liebe zu Gott. Sie existiert in vielfältigen Ausformungen und ist in hohem Maße vom jeweiligen Gottesbild geprägt. Anselm Grün und Gerhard Riedl weisen auf die zahlreichen Parallelen zwischen der religiösen Liebe in Form der Mystik und der Liebe zwischen Menschen als Eros hin. Von daher stellen sie sich kritisch zur vielfach, vor allem im Protestantismus verbreiteten Sichtweise, die zwischen Sexualität und Spiritualität zwei große, unvereinbare Gegenpole sieht. Das Anliegen der beiden Autoren ist es, „Mystik und Eros miteinander zu versöhnen und so eine Spiritualität zu leben, die gemäß benediktinischer Tradition ‚Lust am Leben‘ sein möchte“.<sup>6</sup>

Bei einem genaueren Aufspüren dessen, was als Eros bezeichnet wird, zeigt es sich, dass hier bereits eine direkte Verbindung zum Streben nach Wahrheit besteht. In der erotischen Ausrichtung eines Menschen ist die Suche nach der Übereinstimmung mit der Erkenntnis dessen, was als Liebe bezeichnet wird, mit eingeschlossen. Wunibald Müller formuliert diesen Tatbestand so:

„Eros ist das Drängen in uns, das uns nach Vereinigung mit einer anderen Person in sexueller oder anderer Form von Liebe verlangen lässt. Eros weckt in uns die Sehnsucht nach Wissen, lässt uns leidenschaftlich die Vereinigung mit der Wahrheit suchen. Es ist das Verlangen nach Ganzheit, nach Sinn nach Integration.“<sup>7</sup>

In dieser Beschreibung des Eros, der die Voraussetzung der erotischen Liebe darstellt, ist schon erkennbar, in welcher Weise ein Zusammenhang zwischen Liebe und Wahrheit zu vermuten ist. Vorläufig bleibt festzuhalten:

Mit dem Begriff der Wahrheit befinden wir uns in einem kognitiv zu erschließenden Bereich, dessen Denkweise vorrangig analysierend ist. Demgegenüber handelt es sich bei der Liebe um starkes Empfinden, also den affektiven Bereich des Menschen, der in hohem Maße individuell und eher darstellend ist. Die erotische Liebe trägt beide Anteile in sich – ist also vielleicht die Form der Liebe, die der Wahrheit, zumindest in ihrer Suche danach, am nächsten kommt.

### 3. Eine zweite Herangehensweise: Ausdruck von erlebter Liebe

Die Begriffe Wahrheit und Liebe zu reflektieren und in verschiedener Hinsicht ab- und einzugrenzen, ist eine Möglichkeit, sich der Größe des Themas zu stellen. Eine andere ist die, sich nicht im Nachdenken über das Thema, sondern in der Wahrnehmung des Erlebten, das dieses Thema beschreibt, auszudrücken. Wie Liebe und Wahrheit erlebt wird, ist in hohem Maße subjektiv und auch für das einzelne Individuum höchst unterschiedlich.

Wie sich Liebe „anfühlt“, lässt sich am besten kennenlernen, wenn Menschen mit dieser Erfahrung darüber sprechen. In besonderer Weise tun dies Dichterinnen und Dichter, die damit nicht nur der Erfahrung von Liebe ihre spezifischen Fähigkeiten zum sprachlichen Ausdruck zur Verfügung stellen, sondern diese Erfahrung in der Regel auch noch öffentlich zugänglich machen.

Exemplarisch seien kurz zwei Liebesgedichte vorgestellt, die beschreiben, was so oder ähnlich gewiss viele Menschen erleben:

Wie ich dich liebe? Lass mich Weisen sagen:  
Ich liebe dich, so tief und breit und hoch  
Wie meine Seele reicht und weiter noch  
Ins Unermessliche, das wir kaum zu betreten wagen.  
Ich lieb' dich so, dass jeden Tag von meinen Tagen  
Mich innigstens Verlangen zu dir bringt.  
Ich lieb' dich rein, wie man ums Rechte ringt.  
Ich lieb' dich frei, will nicht nach andrer Meinung fragen.

<sup>4</sup> Schwarz, Joachim: Art. Liebe, in: Evangelisches Kirchenlexikon. Internationale theologische Enzyklopädie, 1. Band, Göttingen 3. Aufl. 1992, Sp. 109-116, 110.

<sup>5</sup> ebenda

<sup>6</sup> Grün, Anselm/ Riedl, Gerhard: Mystik und Eros, Münsterschwarzach 6. Aufl. 2001, 8.

<sup>7</sup> Müller, Wunibald: Intimität. Vom Reichtum ganzheitlicher Begegnung, Mainz 1989, 65.

Ich liebe dich mit Leidenschaft, mit Tiefe,  
Mit altem Kummer, frischer Kindergläubigkeit,  
Mit einer Liebe, von der ich dacht', sie schlief  
Bei abgelegten Heil'gen. Ich lieb' dich in der frohen Zeit,  
Mit Tränen und jedem Atemzug und rief  
Gern zu Gott: Ich lieb' ihn noch in Ewigkeit.

Elisabeth Barrett Browning

Deutlich wird an diesem Gedicht, dass die Liebe sich in ganz bestimmten Formen darstellt. Zum einen werden Grade der Intensität genannt – unermesslich, innigst, leidenschaftlich –, zum anderen Dimensionen der Zeit, in denen sich die Liebe vollzieht. Dabei wird die gegenwärtig erlebte Liebe in Beziehung zum eigenen Leben der Dichterin gesetzt. Sie hat sowohl ihre Kindertage wie das Ende ihres Lebens im Blick, ja sie schließt – offensichtlich an Gott und eine Ewigkeit glaubend – mit ihrer Liebesbekundung auch die Dimensionen von Zeit ein, die wir nur benennen, uns aber nicht vorstellen können: die Ewigkeit. Gleichzeitig sieht sie die Liebe in jedem ihrer Atemzüge bezeugt, womit sie die individuell erlebbaren kürzesten Zeitabschnitte mit der Ewigkeit in Beziehung bringt. Ihre Liebe – so wird deutlich – existiert in den Dimensionen von Raum und Zeit, denen wir unterliegen, geht jedoch noch darüber hinaus.

Ein weiteres Beispiel ist das folgende Liebesgedicht Friedrich Rückerts:

Ich liebe dich, weil ich dich lieben muss;  
Ich liebe dich, weil ich nicht anders kann;  
Ich liebe dich nach einem Himmelschluss;  
Ich liebe dich durch einen Zauberbann.  
Dich lieb ich wie die Rose ihren Strauch;  
Dich lieb ich wie die Sonne ihren Schein;  
Dich lieb ich, weil du bist mein Lebenshauch;  
Dich lieb ich, weil dich lieben ist mein Sein.

Friedrich Rückert

Hier steht die untrennbare Verbindung zwischen dem Dichter und seiner Geliebten im Mittelpunkt. So wenig wie die Sonne ohne ihren Schein zu denken ist, kann der Dichter ohne die Geliebte leben. Er geht so weit, dass er sich in gewissem Sinn selbst aufgibt, indem er an sein geliebtes Gegenüber seine eigene Sinnhaftigkeit bindet. Vernünftig oder willentlich lässt sich hier die Liebesbeziehung nicht mehr regeln oder gar mit Distanz versehen – Dichter und Geliebte sind nach größerem Ratschluss zusammengeschmiedet und wie durch „Zauberbann“ können sie nicht mehr voneinander loskommen.

Dabei bringen die Vergleiche mit dem „Lebenshauch“ und dem „Sein“ wiederum eine zeitliche Dimension ins Spiel. Liebe ist wohl augenblicklich erlebbar, wird gleichzeitig in eine Perspektive von Vergangenheit und Zukunft gebracht und erhält damit eine zumindest lebensgeschichtliche Dimension.

Beide Gedichte machen deutlich, dass – im Gegensatz zur begrifflichen Wahrnehmung – die Erfahrung von

Liebe an Erleben und damit auch an Zeit gebunden ist. Selbst wenn sich Liebe als eine abstrakt formulierte Idee denken lässt, wird sie erst in der Begegnung von Menschen, die immer auch an Raum und Zeit gebunden sind, zu der Erfahrung, als die wir sie kennen.

Die Dimension der Wahrheit wird in den beiden Gedichten nicht eigens benannt und doch ist sie ganz offensichtlich mit im Spiel. Weder Elisabeth Barrett Browning noch Friedrich Rückert ziehen nämlich auch nur annähernd in Betracht, dass es sich bei ihrer Erfahrung, die sie ganz offensichtlich beglückt, um eine Täuschung oder „falsche Liebe“ handeln könnte. Im Gegenteil: Was sie erleben, womit sie sich in Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft identifizieren, ist für sie so sehr wahr, dass ein Zweifel nicht einmal erwähnt werden muss.

Im Anschluss an die Begriffsbestimmung und gewissermaßen als Bindeglied zwischen den beiden Herangehensweisen an das Thema lässt sich zusammenfassen: Einem Menschen, der liebt, geht immer eine Vorstellung von Liebe voraus, die durch die Erfahrung gefüllt wird. Von wahrer Liebe kann gesprochen werden, wenn das, was als Wesen der Liebe erkannt wurde, und das, was als Liebe erfahren wird, in einem Höchstmaß übereinstimmen.

#### 4. Die Wahrheit der Liebe

Deutlich wurde, dass zwischen dem wissenschaftlichen Wahrheitsbegriff, der rein kognitiver Art und allgemein vermittelbar ist, und der Erfahrung von Liebe, die immer affektiv und höchst subjektiv ist, eine Spannung besteht. Begrifflich lässt sie sich damit erklären, dass die Suche nach Wahrheit in hohem Maße ein Unternehmen der Vernunft ist – jedenfalls dann, wenn sie im aristotelischen Sinn erfolgt. Demgegenüber ist die Liebe nicht von der Vernunft gesteuert und häufig genug vernünftigen Argumenten keineswegs zugänglich.

Einfach lässt sich dieser komplexe Sachverhalt in zwei kurzen Aussagen des Volksmundes wiedergeben. So sagen wir zum einen „Wahrheit macht frei“ und meinen damit die Möglichkeit, frei von Täuschungen und Irrtümern zu werden. Zum anderen lehrt die Erfahrung „Liebe macht blind“, was besagt, dass der liebende Mensch das, was andere als Realität bezeichnen, nicht sehen kann und will. Sollten diese beiden Sätze Lebenserfahrung wiedergeben und somit in einem gewissen Sinn „stimmen“, kann nur geschlossen werden, dass Liebe und Wahrheit offensichtlich nicht zusammenpassen.

Doch lässt sich die Beziehung zwischen Wahrheit und Liebe auch noch anders fassen.

Meine These heißt: Liebe ermöglicht eine andere Form von Wahrheit als die, die mit der Vernunft erkannt werden kann.

Zwei Gründe sind für diese Behauptung anzuführen: Zum einen sieht der liebende Mensch – das zeigen exemplarisch die beiden Gedichte – nicht nur das, was zum augenblicklichen Zeitpunkt zu erkennen ist. Die Tatsache, dass Liebende sich auch im gegenseitigen Werden und Entwickeln erleben, ja gegenseitig in hohem Maße beeinflussen, macht deutlich, dass der liebende Mensch nie sein Bild vom Gegenüber – und damit seine „Erkenntniswahrheit“ – abgeschlossen hat.

Friedrich Nietzsche hat die Erkenntnis, dass Wahrheit sich in der Geschichte erweist, ja dass Geschichte überhaupt zum Auslegungshorizont aller Wahrheiten wird, deutlich formuliert. Seine Überzeugung lautet zusammengefasst in einer Interpretation unserer Tage:

„Die Frage nach der Wahrheit wird als Frage nach der Bewahrheitung (Verifikation) im Zusammenhang lebensweltlicher und wissenschaftlicher Orientierung ... präzisiert.“<sup>8</sup>

Im Hinblick auf die Liebe von Menschen bedeutet das, dass sich die Wahrheit der Liebe erst im Vollzug gemeinsamen Lebens zeigt. In journalistischer Form war diese Erkenntnis vor einiger Zeit in einem „Streiflicht“ der Süddeutschen Zeitung zu lesen:

„Und ist nicht zuletzt die Liebe ein großes Missverständnis? Beruht sie doch auf dem Irrtum der Männer, die Frauen würden so bleiben, wie sie sind, und dem der Frauen, die Männer würden schon noch so werden, wie sie sie haben wollen.“<sup>9</sup>

Gehen wir nicht von der falschen Erwartung aus, die hier beschrieben wird, sondern setzen wir voraus, was gilt: Der Vollzug von gemeinsamem Leben, der zur gemeinsamen Geschichte wird, zeigt, wie die Wahrheit der Liebe sich entwickelt. Die Dimension von Zeit und die biographisch eingeordneten Zusammenhänge sind die Bestandteile der Liebe, die etwas über ihre Wahrheit erkennen lassen.

Von daher scheint mir die sprichwörtliche „Liebe auf den ersten Blick“ ein Irrtum oder mindestens eine falsche Bezeichnung für ein schönes Gefühl zu sein. Eher handelt es sich dabei doch wohl um die Erfahrung des Verliebtseins, die sich zweifellos bereits bei einer ganz kurzen Begegnung einstellen kann. Ob aus solch einem „Funken“ tatsächlich eine Liebesbeziehung entsteht, hängt von sehr vielen Faktoren ab. Ganz entscheidend wird die gemeinsame Geschichte sein, die im Lebensvollzug eine Bewahrheitung dieses Gefühls erbringen muss, um wirklich von Liebe sprechen zu können.

Die geschichtliche Dimension der Liebe, die ihre Wahrheit beinhaltet, beschreibt Eva Strittmatter in ihrem Gedicht „Anfang der Liebe“:

#### Anfang der Liebe

Wind ist gut. Liebe ist gut.  
Nacht ist gut. Wenn die Liebe gut ist.  
Wissen möchte ich, ob man die Liebe,  
Wenn sie einst aufhört, nicht mehr vermisst.  
Oder ob sie uns immer bleibt,  
Dunkelnd mit uns in dämmernden Jahren.

Ob uns noch das zueinander treibt?  
Werden wir leben und es erfahren.

Jünger fühlt es sich grüner an.  
Nichts trifft uns gründlich. Alles ist leicht.  
Erst wenn man weiß, dass sie enden kann,  
Hat man den Anfang der Liebe erreicht.

Eine zweite Begründung für meine These, dass die Liebe eine andere Wahrheit erschließt als die Vernunft, liegt in der Wahrnehmung des Menschen, der einen anderen in Liebe sieht.

Vereinfacht könnte man sagen, dass der liebende Mensch sein geliebtes Gegenüber immer auch noch anders sieht als andere Menschen dies tun, ja vielleicht sogar der geliebte Mensch selbst. Wenn Eltern in ihren Kindern Möglichkeiten sehen, die die Kinder selbst nicht wahrnehmen, wird dies in ihre Erziehung mit einfließen. So kann sich der eine oder andere Zug eines Kindes entwickeln, zu dem das Kind selbst wenig Zutrauen hat. Dass die Grundmotivation zu dem allem die Liebe ist, verhindert, dass sich Eltern einer Täuschung oder einem Selbstbild hingeben.

Auch erwachsene Liebende können im anderen eine Wirklichkeit sehen, die der Betreffende so nicht oder noch nicht wahrnehmen kann. „Ich sehe was, was du nicht siehst“ heißt ein Kinderspiel, und sein Titel trifft genau, worum es in diesem Sehen geht: Der liebende Mensch sieht, was noch möglich ist, welche Dimensionen noch denkbar sind. In gewissem Sinn lebt der liebende Mensch in einer anderen Wirklichkeit, die sich aus der gegenwärtig gelebten Wirklichkeit ergibt, die aber noch weit darüber hinaus weist.

Kritisch könnte man einwenden, hier werde die Möglichkeit zur Sehnsucht bereits als Liebe beschrieben. Das Wort „Sehnsucht“ mag zutreffen – es ändert nichts an der Realität, dass in dem, was die Liebe sich erdenkt, erhofft und glaubt, immer auch mehr ist, als gegenwärtig ist.

An der Alltagswirklichkeit kann das erlebt werden: Wenn Liebende zu einem bestimmten Zeitpunkt – verabredet oder aus innerer Übereinstimmung heraus – aneinander denken, stellt das für beide eine Wirklichkeit dar, die für sie wahr ist. Die Tatsache, dass diese Wirklichkeit ihnen allein vorbehalten bleibt, ändert nichts an der Wirksamkeit dieser Wirklichkeit. Men-

<sup>8</sup> Link, Christian: Art. Wahrheit. Theologisch, in: Evangelisches Kirchenlexikon. Internationale theologische Enzyklopädie, 4. Band, Göttingen 3. Aufl. 1992, Sp. 1218-1220, 1219.

<sup>9</sup> Das Streiflicht, in: Süddeutsche Zeitung 24. Januar 2003, S. 1.

schen beschreiben diese Wirksamkeit mit Kraft, die ihnen zukommt, mit dem Gefühl der Verbundenheit, sogar bis über den Tod hinaus.

So sehr die „Wahrheit der Liebe“, die sich in gemeinsamer Geschichte und in der Wahrnehmung einer anderen Wirklichkeit erweist, die Verbindung liebender Menschen trägt und stützt, so sehr muss doch auch darauf hingewiesen werden, dass es gerade die Wahrheit der Liebe ist, die jeden Menschen auch als Individuum gelten lässt. Wahrheit der Liebe bedeutet nicht, in dem Sinn eine Geschichte und eine Wirklichkeit zu haben, dass nur noch die Kohärenz der Liebenden zählt. Zu den Voraussetzungen für die Erfahrbarkeit von Wahrheit und weiterer Wirklichkeit zählt die Eigenständigkeit der einzelnen Liebespartner und der verantwortungsbewusste Umgang miteinander.

<sup>10</sup> Fromm, Erich: Die Kunst des Liebens, Frankfurt/Berlin/Wien 1980, S. 119 ff.

Erich Fromm führt für eine solche „Praxis der Liebe“ konkrete Forderungen an. So sieht er als Voraussetzungen für die Liebe Disziplin, Konzentration, Geduld und Wichtigkeit des anderen.<sup>10</sup> Der Titel seines viel gelesenen Buches „Die Kunst des Liebens“ zeigt an, dass diese Form der Liebe, die die „Wahrheit der Liebe“ ermöglicht, kein Kinderspiel ist, sondern lebenslanger Übung bedarf.

Wer diese und andere Formen für die „Praxis der Liebe“ übt, womöglich viele Jahre oder gar ein Leben lang, erfährt – manchmal mit Anstrengung und gewiss immer wieder schmerzhaft –, dass die Liebe und schon gar nicht die Wahrheit der Liebe, die eine andere Wirklichkeit eröffnet, leicht zu haben ist. Sie braucht bei allem Affekt auch eine bewusste Entscheidung.

So gesehen erfordert die Wahrheit der Liebe einen hohen Preis – keinen geringeren als den der Liebe selbst (Friedrich Schiller):

„Die Liebe ist der Liebe Preis.“

## Stipendien der Deutschen José Carreras Leukämie-Stiftung e. V.

Als gemeinnütziger Verein leistet die Deutsche José Carreras Leukämie Stiftung e. V. einen wesentlichen Beitrag zur Bekämpfung von Leukämien und verwandten Blutkrankheiten.

Dazu werden mit Förderschwerpunkt experimenteller und klinischer Forschung

### 4 Stipendien für Nachwuchswissenschaftler

ausgeschrieben. Die Stipendien sind für Mediziner und Naturwissenschaftler bestimmt, die bereits Erfahrung in der hämatologischen, zellbiologischen, immunologischen oder psychoonkologischen Forschungsarbeit besitzen, an einer wissenschaftlichen Institution in Deutschland arbeiten und nicht älter als 35 Jahre sind. Für das Stipendium ist ein Förderbetrag von 31.000 Euro pro Jahr vorgesehen. Zuwendungen werden zunächst für ein Jahr bewilligt und können auf Antrag um höchstens zwei Jahre verlängert werden.

Anträge können vom Antragsteller persönlich oder von der Forschungsinstitution gestellt werden. Antragschluss ist der 31.03.2004. Ausschreibungsbedingungen und Antragsunterlagen sind im Internet abzurufen unter [www.carreras-stiftung.de](http://www.carreras-stiftung.de) oder können bei der Deutschen José Carreras Leukämie-Stiftung e. V., Arcisstr. 61, 80801 München, Fax: 089-272 90 444 angefordert werden.

## Gestorben

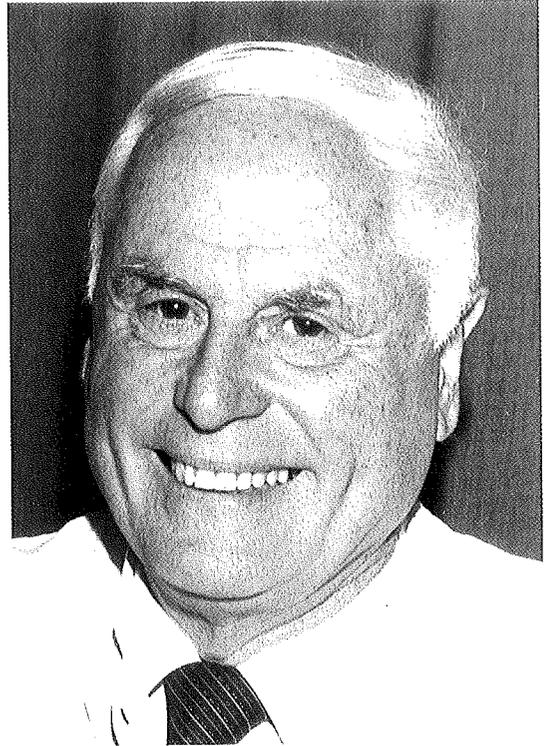
Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. Dipl.-Chem. Otto Pribilla, geb. 03.11.1920, von 1971 bis 1990 Direktor des Institutes für Rechtsmedizin der Universität Lübeck, ist am 25.10.2003 kurz vor Vollendung seines 83. Lebensjahres in Lübeck überraschend und unerwartet gestorben.

Otto Pribilla ist in einer bekannten Kölner Familie als jüngster von fünf Brüdern aufgewachsen, – als Sohn des Rechtsanwaltes Dr. Emanuel Pribilla. Er studierte in Köln und München Chemie, wobei das Studium während der Kriegszeit unterbrochen werden musste, so dass der Abschluss des Studiums erst nach dem Krieg erfolgen konnte. Als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Gerichtliche Medizin in Bonn entstand sein Interesse für das Fach Medizin, das er – zunächst in Bonn, später in Kiel – studierte und mit dem Staatsexamen abschloss. In Kiel wurde er wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Gerichtliche Medizin unter Prof. Dr. Wilhelm Hallermann mit dem wissenschaftlichen Schwerpunkt „Toxikologische Analytik“. Er habilitierte sich 1959 und folgte 1970 dem Ruf auf die damalige Medizinische Akademie Lübeck, wo er das Institut für Rechtsmedizin aufbaute, dem er bis 1990 als Direktor vorstand.

Das wissenschaftliche Werk wurde zunächst durch die Entwicklung chemischer Analysen in der forensischen Toxikologie bestimmt. Schwerpunkt seiner Arbeit war in den 60er Jahren die Dokumentation der Strahlenbelastung in Deutschland – als Folge der Atomwaffenversuche in den Vereinigten Staaten und Russland. In den späteren Jahren lag der Schwerpunkt seiner wissenschaftlichen Arbeit vor allem in arztrechtlichen Problemen sowie – zunehmend – auf dem Gebiet der ärztlichen Ethik.

An der Universität war er in vielen Gremien tätig. Dominierend war sein Vorsitz in der Ethik-Kommission, die er über zehn Jahre leitete. Besonders interessiert war er an der Partnerschaft der Universitäten Lübeck und Bergen in Norwegen, die er jahrelang organisierte und pflegte. Die Bergener Universität verlieh ihm wegen seiner Verdienste die Ehrendoktorwürde. Als Prüfer und Vertrauensdozent der Konrad Adenauer-Stiftung und als engagierter Doktorvater setzte er sich für den wissenschaftlichen Nachwuchs ein.

Professor Pribilla war ein begeisterter Hochschullehrer, der die Studierenden mitreißen konnte. Bis zu seinem 80. Lebensjahr war er als Dozent tätig, insbesondere in der Fortbildung von „Ärzten im Prakti-



kum“ mit Themen zum Arztrecht und zur Arztethik als Basisinformation für den Arztberuf.

Otto Pribilla heiratete 1949 Frau Dr. med. Leonarda Pollmann. Diese war ebenso wie seine Tochter, der Pflegesohn und – später – die Enkelkinder sein Lebensmittelpunkt, bereits während seiner beruflichen Tätigkeit wie auch – und besonders – nach seiner Emeritierung. Mit seiner Frau unternahm er große Reisen; Höhepunkt für ihn selber war u. a. eine Wissenschaftsreise durch Japan über mehrere Wochen, zu der er von der Japanischen Gesellschaft für Rechtsmedizin eingeladen worden war. Sein Lebensabend innerhalb der letzten Jahre wurde getrübt durch eine Krankheit seiner Frau. Bis in die letzten Tage war er jedoch an allen politischen Vorgängen interessiert, insbesondere an der Entwicklung des Universitätsklinikums Lübeck, wobei er mit großer Traurigkeit registrierte, dass der von ihm besetzte Lehrstuhl nicht mehr weitergeführt werden soll und dass das Institut – zwar in Lübeck verbleiben –, jedoch von Kiel aus geleitet werden muss.

M. Oehmichen

# Personalia

## Berufung an die Universität

Prof. Dr. med. Lucas **W e s s e l** wurde von der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg auf die Professur für Kinderchirurgie und zum Direktor der Universitätsklinik für Kinderchirurgie Lübeck berufen.

## Berufung nach auswärts

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Heinz **H a n d e l s**, Universitätsinstitut für Medizinische Informatik Lübeck, wurde auf die C4-Professur für Medizinische Informatik und zum Direktor des Instituts für Medizinische Informatik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf berufen.

## Fachgesellschaften, Wissenschaftsgesellschaften

Prof. Dr. med. Klaus **D i e d r i c h**, Direktor der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Lübeck und Präsident der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, wurde in die renommierte Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina aufgenommen. Die Aufnahme in die Akademie stellt eine ehrenvolle Anerkennung der wissenschaftlichen Leistungen von Prof. Diedrich dar.

## Ehrungen

Prof. Dr. Rolf **H i l g e n f e l d**, Direktor des Universitätsinstituts für Biochemie Lübeck, wurde zum „Visiting Professor“ der University of South Bohemia in Ceske Budejovice (Budweis) ernannt.

Prof. Dr. med. Helmut H. **W o l f f**, Direktor der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Lübeck, wurde von der Slowakischen Dermatologischen Gesellschaft zum Ehrenmitglied ernannt. Das Standardlehrbuch der Dermatologie, bei dem er einer von drei Verfassern ist, ist nach vier anderen fremdsprachlichen Ausgaben nun auch in slowakischer Sprache erschienen.

## Preise

Dr. Kanchan **A n a n d**, Postdoktorandin aus New Delhi am Universitätsinstitut für Biochemie Lübeck, hat den vom „International Centre of Physics“ in Triest (Italien) ausgelobten und mit 1.000 Euro dotierten Fonda-Fasella-Preis für die beste Forschungsarbeit mit Synchrotronstrahlung erhalten. Dr. Anand hat gemeinsam mit Prof. Hilgenfeld etliche Schlüsselenzyme aus Coronaviren, darunter auch dem SARS-Virus, kristallisiert und ihre Strukturen auf diese Weise bestimmt. Sie wurde beim „6<sup>th</sup> Heart of Europe Meeting in Biocrystallography“ in Wittenberg mit dem Preis für den besten Vortrag unter 60 Nachwuchswissenschaftlern ausgezeichnet. Der Titel ihres Vortrages lautete „Structural studies on SARS coronavirus main proteinase“.

Sara **S h e i k h z a d e h** wurde vom Institut für Standardisierung und Dokumentation im medizinischen Laboratorium e. V. (INSTAND e. V.) für ihre Arbeit „Standardisierung von durchflusszytologischen Untersuchungen bei peripheren Stammzelltransplantationen“ mit dem

Dissertationspreis 2003 ausgezeichnet.

## Forschungsförderung

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Andreas **F r e y**, Leiter der Laborgruppe Mukosaimmunologie am Forschungszentrum Borstel, wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft für sein Projekt „Entwicklung mukosaler Vaccine zur Induktion von sekretorischem Immunglobulin A“ eine BAT IIA/2-Stelle sowie Sachmittel in Höhe von 36.326 Euro für die Dauer von zwei Jahren bewilligt.

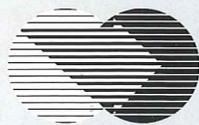
Dr. med. Sven **K r e n g e l**, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Lübeck, erhielt von der Kreitz-Stiftung für Krebsforschung eine Beihilfe in Höhe von 10.000 Euro für sein Projekt „Beeinflussung von Melanozyten in vitro durch UV-Strahlen“.

Dr. Stephen **M i c h e l s**, Universitätsklinik für Augenheilkunde Lübeck, hat von der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) für seine Arbeit „Sequence of early vascular events after Photodynamic Therapy“ den Förderpreis „Innovative Entwicklung und therapeutische Ansätze bei altersbezogener Makuladegeneration“ erhalten. Der Preis ist mit einer Zuwendung von 7.500 Euro verbunden. Darüber hinaus hat Dr. Michels ein Stipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft erhalten und wird die nächsten zwei Jahre in Miami am Bascom Palmer Eye Institute verbringen.

Priv.-Doz. Dr. med. Klaus F. **W a g n e r**, Universitätsklinik für Anaesthesiologie Lübeck, war vom 1. Juli 2002 bis 31. Juli 2003 als Visiting Professor am Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine der Johns Hopkins University in Baltimore, USA. Neben klinischer Tätigkeit untersuchte er während seines DFG/Max Kade Stiftung geförderten Aufenthaltes die Funktion des Hypoxie-induzierbaren mitogenen Faktors (HIMF) für die Lungenreifung. Ihm wurde zusammen mit Assistant Professor Dechun Li, Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, von den „National Institutes of Health“ (NIH) eine Forschungsförderung für den Antrag „Hypoxia-Induced Mitogenic Factor in Perinatal Lung“ bewilligt. Die Drittmittel in Höhe von insgesamt \$1.000.000 wurden für einen Zeitraum von vier Jahren bewilligt.

Priv.-Doz. Dr. med. Thilo **W e d e l**, Universitätsinstitut für Anatomie Lübeck, wurde von der Novartis-Stiftung für Therapeutische Forschung mit dem Graduierten-Stipendium 2003 ausgezeichnet. Das Stipendium ist mit 6.200 Euro dotiert und wird in Anerkennung von Dr. Wedels Forschungstätigkeit auf dem Gebiet der „Diagnostik und Therapie Gastrointestinaler Mobilitätsstörungen“ verliehen.

# Sauerstoff ist Leben



**ERYPO**<sup>®</sup>  
Epoetin alfa

ist Sauerstoffversorgung

zur Behandlung der Anämie und  
zur Reduktion des Transfusions-  
bedarfs bei Tumorpatienten mit

- soliden Tumoren
- malignen Lymphomen
- multiplem Myelom

unter chemotherapeutischer  
Behandlung



- höhere Therapieeffizienz • bessere Compliance • einfach und sicher

## Verschreibungsinformationen

ERYPO FS 1000 I. E./0,5 ml, -2000 I. E./0,5 ml, -3000 I. E./0,3 ml, -4000 I. E./0,4 ml, -10 000 I. E./ml

ERYPO 2000 I. E./ml, -4000 I. E./ml, -10 000 I. E./ml, -40 000 I. E./ml Injektionslösung

Wirkstoff: Epoetin alfa. Zusammensetzung: 1 Durchstichtl. ERYPO 2000, -4000, -10 000, -40 000 enthält 2000, 4000, 10 000, 40 000 I. E. entspr. 16,8 µg/ml, 33,6 µg/ml, 84,0 µg/ml, 336,0 µg/ml

Epoetin alfa als Injektionslsg. Zusatzl. sterile, phosphatgepuff. Lsg. 1 Fertigspr. ERYPO FS 1000, -2000, -3000, -4000, -5000, -6000, -8000, -10 000 enth. 1000 I. E./0,5 ml, 2000 I. E./0,5 ml, 3000 I. E./0,3 ml, 4000 I. E./0,4 ml, 5000 I. E./0,5 ml, 6000 I. E./0,6 ml, 8000 I. E./0,8 ml, 10 000 I. E./1,0 ml Epoetin alfa (entspr. 8,4 µg, 16,8 µg, 25,2 µg, 33,6 µg, 42 µg, 50,4 µg, 67,2 µg, 84 µg Epoetin alfa). Epoetin alfa, genteich. hergestellt aus Ovarialzellen d. chines. Hamsters, Zelllinie CHO-K1. Sonst. Bestandt.: Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Glycin, Wasser für Injektionszwecke. ERYPO FS 1000, -2000, -3000, -4000, -10 000, ERYPO 2000, -4000, -10 000: Bhdgl. d. Anämie b. chron. Nierenvers. b. hämodialys. Pat. (Erw. u. Kdr.); ERYPO ausschließl. i. v. verabreichen. B. peritonealdialys. Pat. (Erw.) ausschließl. i. v. verabreichen; Bhdgl. d. schw. sympt. renalen Anämie b. Erw. m. Niereninsuff., Bhdgl. d. Anämie u. Redukt. d. Transfus.bedarfs. b. Erw. m. sol. Tumoren, malign. Lymph. u. Multip. Myelom unter Chemother. u. b. denen d. Risiko einer Transfus. aufgr. d. Allgemeinzustandes (z. B. kardiovask. Status, vorbest. Anämie b. Beginn d. Chemother.) besteht. ERYPO FS 1000, -2000, -3000, -4000, -10 000, ERYPO 2000, -4000, -10 000, -40 000 Injektionslsg. Steiger d. autologen Blutgew. b. Pat. in Spendeprogr. zur Vermeid. v. Fremdblutkons. (Anw. gg. Risiko thromboemb. Ereign. abwägen). Nur b. Pat. m. mittelschw. Anämie (Hb 10-13 g/dl [6,21-8,07 mmol/l], kein Eisenmangel), falls blutgew. Maßn. nicht verfügb. od. unzureich., b. gepl. groß. Operat. m. großem Blutvolumensersatz (≥ 4 Einheit. Blut b. Frauen od. ≥ 5 Einheit. b. Männern). Redukt. v. Fremdblut vor großem orthopä. Eingriff b. Erw. ohne Eisenmangel m. hohem Risiko v. Transfusionskomplik. b. operat. Eingr. Gegenanz.: Die s. c. Anwendg. ist nur b. Pat. m. chron. Niereninsuff. u. term. Nierenvers. 900-1800 ml, d. nicht an autologem Blutspendergr. teilnehmen. ERYPO nicht anw. Nebenw.: Allg.: Unspez. Hautausschl., insbes. zu Bhdgl.beg. grippeähn. Sympt. wie Kopfschm., Gelenkschm., Schwächegef. kontraint., (s. Erythroblastopenie). Umkont. Hypertonie. Pat. d. unter irgendeinem Erythropoietin an Erythroblastopenie erkrank. sollten kein ERYPO od. and. Erythropoietin erhalten. Alle Gegenanz. b. autologem Blutspendergr. beacht. Bek. Überempf. gg. Bestandt. d. Arzneim. B. Pat. d. für elekt. orthopä. Eingriff vorges. sind, u. d. nicht an autologem Blutspendergr. teilnehmen können nicht anw. b. folg. Vor- Begleit. od. Grunderk.: schw. koronare Herzkr., periph. art. Verschlusskrankh., vask. Erkr. d. Karotiden od. zerebrovask. Erkr.; b. Pat. m. kürzl. Herzinf. od. zerebrovask. Ereignis. Pat. ohne adäq. Thromboseprophyl. Schwangersch. u. Stillzeit; B. Schwang. m. chron. renaler Anämie nur anwenden, wenn mögl. Nutzen d. mögl. Risiko rechtfertigt. B. schwang. od. still. Pat., d. an autologem Blutspendergr. teilnehmen, ERYPO nicht anw. Nebenw.: Allg.: Unspez. Hautausschl., insbes. zu Bhdgl.beg. grippeähn. Sympt. wie Kopfschm., Gelenkschm., Schwächegef. Benommenh., Müdigkeit. Selten: Thrombozytose. Hämodialyse-, Peritonealdialyse- u. erw. Prädialysepat., Dosisabh. Blutdruckanstieg od. Verschlech. e. best. Hypert. Regelm. Blutdruckkontr. empf. insbes. zu Ther.beginn. Vereinz. b. normalem od. niedr. Blutdr. hyperten. Krise m. enzephalopathieähn. Sympt. (z. B. Kopfschm., Konfus) u. gen. ton.-klon. Krampfanf. (Warnsign.: plötzl. stechende migriearne Kopfschm.). Shunt-Thrombosen, bes. b. Hypotoniepat. od. b. Komplik. an arteriellen Fisteln (z. B. Stenosen, Aneurysmen etc.). Frühzeit. Shuntvers. u. Thromboseproph. durch Gaben von z. B. ASS empf. B. Pat. m. chron. Niereninsuff. wurde unter Bhdgl. m. ERYPO u. and. Erythropoietinen üb. Mon. bis Jahre selten üb. Erythroblastopenie berichtet. B. den meist. dieser Pat. wurde Antikörper gg. Erythropoietin nachgew. (s. a. Erythroblastopenie). Anäm. Tumor-Pat. (Erw.) unter Chemother.; Hypertonie (Hb u. Blutdr. sorgf. kontroll.). Autolog. Blutspender: B. vorbest. kardiovask. Erkr. thromboemb. u. vask. Kompl. als Folge v. wiederh. Blutspenden. Hier routinemäß. Volumensersatz. Elekt. orthopä. Eingr.: Erhöht. Risiko f. postop. thromb./vask. Erkr. b. Pat. m. Ausgangs Hb > 13 g/dl. Warnhinw. u. Vorsichtsmaßn. für d. Anw.: B. Pat. m. chron. Niereninsuff. u. term. Nierenvers. sowie b. Pat. m. Tumoren, d. m. ERYPO bhdlt. werden, regelm. Hb-Bestimm. bis Hb-Wert stabil. Überprüf. in regelm. Abständ. B. Pat. m. chron. Nierenvers. sollte d. Hb-Anst. ungef. 1 g/dl/Mon. betragen, u. 2 g/dl/Mon. nicht übersch. D. Berichte zur Erythroblastop. b. Pat. m. chron. Niereninsuff. u. term. Nierenvers. betrafen s. c. Anwendg., daher muss ERYPO b. dies. Pat. i. v. verabreicht werden. B. d. meist. dies. Pat. Nachweis v. AK gg. Erythropoietine. Übl. Urs. f. Nichtanspr. (z. B. Fe-, Folsäure- u. Vit.-B12-Mangel, Alu. intox., Infekt. od. Entzündg., Bluterui. u. Hamolyse) unter. Sofern keine d. bek. Urs. identif. werden, Unters. d. Knochenmarks erwägen. B. Erythroblastop. ausschl. u. geeig. Ther. einleiten. Regelm. Best. d. Retikulozyt., um Wirk.verl. b. Pat. m. chron. Niereninsuff. u. term. Nierenvers. zu erkennen. Engmasch. Überw. d. Blutdruck. Vorsicht b. unbeh. unzureich. beh. od. schlecht einstellb. Bluthochdruck. Falls nicht kontrollierbar, Bhdgl. beenden. Vors. Anw. b. Epilepsie u. chron. Leberinsuff. Leichter dosisabh. Anstieg d. Thrombozyten durch Gaben von z. B. ASS empf. B. Pat. m. chron. Niereninsuff. u. term. Nierenvers. sowie b. Pat. m. Tumoren, d. m. ERYPO bhdlt. werden, regelm. Hb-Bestimm. bis Hb-Bestimm. bis Hb-Zielkonst. nicht überschreiten. B. Tumorpat. regelm. Hb-Best. bis Werte stabil. Alle zusätzl. Anämieurs. sorgf. b. Tumorpat. b. evtl. Dosisverpodd. berücksicht. B. Tumorpat. unter Chemotherm. m. Hb-Anstieg v. > 2 g/dl/Mon. od. Hb-Wert > 14 g/dl muss Dosisanp. erfolgen, um Risiko f. mögl. thrombot. Ereign. zu minimier. Alle spez. Warnhinw. u. Vorsichtsmaßn., d. m. autol. Blutspendergr. assoziiert sind, insbes. routinem. Volumensersatz, berücksicht. B. vorgeseh. elekt. orthop. Eingriff vor Ther.beginn Ursache d. Anämie unter. u. entspr. bhdln. Thrombot. Ereign. können Risiko f. diese Pat.gruppe darstellen (Sorgf. Abwäg. dieser Mögligk. gg. zu erwart. Vorteil d. Bhdgl.). B. elekt. orthop. Eingriff erhöht. Risiko f. thrombot. u. vask. Erkr., bes. b. zugr.lieg. kardiovask. Erkr. Daher insbes. b. diesen Pat. angemess. Thromboseprophyl. Zusatzl. spez. Vorsichtsmaßn. b. Pat. m. Disposit. f. tiefe Venenthrombosen. Erhöht. Risiko f. Pat. m. Ausgangs-Hb > 13 g/dl f. postop. thrombot./vask. Erkr. ERYPO b. diesen Pat. nicht geben. Evtl. Beinf. d. Wachstums malig. Erkr., spez. myeloischen Ursprungs. (Weitere Informat. s. Fachinformat.) Stand der Informat. 12/02. Verschreibungspflichtig. ORTHO BIOTECH, Division of JANSSEN-CILAG GmbH, 41457 Neuss.