

Regionale und lokale Therapie von malignen Lebertumoren – eine Bestandsaufnahme

Joachim Boese-Landgraf
Franz Fobbe

unter Mitarbeit von
Angela Besserer
Jürgen Ebert
Michael Ernst
Roman Fischbach
Milka Marinova
Michael Moche
Martin Reinhardt
Hagen Rudolph
Holger Strunk
Philipp Wiggermann



Regionale und lokale Therapie von malignen Lebertumoren – eine Bestandsaufnahme



UNI-MED Verlag AG
Bremen - London - Boston

Boese-Landgraf / Fobbe:

Regionale und lokale Therapie von malignen Lebertumoren – eine Bestandsaufnahme/
Joachim Boese-Landgraf und Franz Fobbe.-

1. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2018

ISBN 978-3-8374-5567-0

© 2018 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,
International Medical Publishers (London, Boston)
Internet: www.uni-med.de, e-mail: info@uni-med.de

Printed in Germany

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, daß die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, daß es sich um einen freien Warennamen handelt.

UNI-MED. Die beste Medizin.

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen “state of the art” dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

Vorwort und Danksagung

Die ART (*Arbeitsgemeinschaft für regionale Tumortherapie e.V.*) ist vor 32 Jahren in Deutschland gegründet worden mit der Zielsetzung, die interdisziplinäre Forschung auf dem Gebiet der regionalen und später auch der lokalen Tumortherapie zu fördern und die gewonnenen Ergebnisse publik zu machen. Zur Verwirklichung dieser Ziele wurden überregionale Kooperationen angestrebt.

Die Herausgeber haben sich seit dieser Zeit klinisch und experimentell mit der Behandlung von malignen Lebertumoren beschäftigt. Ein schwerwiegendes Problem in der gesamten Zeit war die unzureichende wissenschaftliche Basis der lokalen und regionalen Therapien. Dieses zentrale Problem wurde permanent in der Arbeitsgemeinschaft diskutiert. Leider gelang es auch mit Hilfe dieses Zusammenschlusses nur begrenzt, die wissenschaftliche Basis dieser Methoden zu verbessern.

Dieses Buch soll zeigen, welche soliden Grundlagen für eine lokale und regionale Behandlung existieren und wo noch Lücken sind. Diese Lücken zu schließen, ist die Aufgabe der nächsten Generation. Ein weiteres Ziel des Buches ist, den onkologisch tätigen Ärzten die Möglichkeit zu geben, alternative Therapieverfahren zur systemischen Chemotherapie bei malignen Lebertumoren kennen zu lernen.

Die Herausgeber bedanken sich bei der ART für die finanzielle Unterstützung und bei allen Autoren für die qualitativ hochwertigen Beiträge.

Das Buch soll helfen, die medizinische Versorgung der Patienten mit malignen Lebertumoren weiter zu verbessern.

Berlin, im September 2018

*Joachim Boese-Landgraf
Franz Fobbe*

Autoren

Herausgeber

Prof. Dr. med. habil. Joachim Boese-Landgraf
Chirurg
Handjerystraße 94
12159 Berlin
Kap. 2.5.2., 4.1., 4.2., 4.3., 4.4., 4.9., 5.2., 6.2.

Prof. Dr. med. Franz Fobbe
Radiologe
Carl-Herz-Ufer 31
10961 Berlin
Kap. 1., 2.1., 2.4., 2.5.1., 2.5.3., 2.5.5., 4.1., 4.7., 4.9., 5.1., 6.1.

Autoren

Dr. med. Angela Besserer
Radioonkologin + Strahlentherapeutin
Oberärztin Klinik für Radioonkologie und Cyberknife Center
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
Kap. 4.8.

Dr. med. Jürgen Ebert
Internist
Geschäftsführer PharmaCept
Bessemerstraße 82
12103 Berlin
Kap. 2.2.

Prof. Dr. med. Michael Ernst
Chirurg
Chefarzt Chirurgie I
Dietrich Bonhoeffer Klinikum
Salvador-Allende-Str. 30
17022 Neubrandenburg
Kap. 4.6.

Prof. Dr. med. Roman Fischbach
Radiologe
Chefarzt Asklepios Klinik Altona
Paul-Ehrlich-Str. 1
22763 Hamburg
Kap. 2.5.4.

Priv.-Doz. Dr. med. Dr. rer. nat. Milka Marinova
Radiologin
Radiologische Universitätsklinik Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53127 Bonn

Kap. 4.5.

Priv.-Doz. Dr. Michael Moche
Radiologe
Chefarzt Diagnostische und Interventionelle Radiologie
310Klinik
Neumeyerstraße 46-48
90411 Nürnberg

Kap. 4.3.

Dr. med. Martin Reinhardt
Radiologe
Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Universitätsklinikum Leipzig
Liebigstr. 20
04103 Leipzig

Kap. 4.3.

Dr. med. Hagen Rudolph
Chirurg
Oberarzt Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Klinikum Chemnitz gGmbH
Flemmingstr. 2
09116 Chemnitz

Kap. 4.4.

Prof. Dr. med. Holger Strunk
Radiologe
Oberarzt Radiologische Universitätsklinik Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53127 Bonn

Kap. 4.5.

Prof. Dr. med. Philipp Wiggermann
Radiologe
Chefarzt Institut für Röntgendiagnostik und Nuklearmedizin
Salzdahlumer Straße 90
38126 Braunschweig

Kap. 2.3.

Inhaltsverzeichnis

1.	Geschichte der regionalen Therapie von malignen Lebertumoren (F. Fobbe) 16
1.1.	Einführung 16
1.2.	Literatursuche und Auswahl..... 16
1.3.	Entwicklung von Röntgenkontrastmitteln 17
1.4.	Entwicklung der Angiographie und der Röntgentechnik 18
1.5.	Entwicklung der bildgebenden Verfahren 20
1.6.	Entwicklung der regionalen Therapie..... 23
1.6.1.	Entwicklung der regionalen Chemotherapie der Leber 24
1.6.2.	Entwicklung von Embolisaten 26
1.6.3.	Entwicklung von Chemotherapeutika 27
1.6.4.	Regionale Tumorthherapie..... 28
1.7.	Literatur 30
2.	Regionale und alternative Behandlung lebereigener Malignome 38
2.1.	Übersicht, Diagnostik, Klinik (F. Fobbe) 38
2.1.1.	Epidemiologie der lebereigenen Malignome 38
2.1.2.	Ätiologie der lebereigenen Malignome 39
2.1.3.	Pathologie der lebereigenen Malignome..... 39
2.1.3.1.	HCC..... 39
2.1.3.2.	CCC..... 40
2.1.4.	Klinik und Diagnostik..... 41
2.1.4.1.	Screening 41
2.1.4.2.	Bildgebung 43
2.1.4.2.1.	Punktion 44
2.1.4.3.	Alpha-1-Fetoprotein..... 46
2.1.4.4.	Staging (Stadieneinteilung)..... 47
2.1.4.5.	Klinik und Zusammenfassung..... 50
2.1.5.	Literatur 51
2.2.	Embolisate (J. Ebert) 57
2.2.1.	Einführung..... 57
2.2.2.	Substanzen 57
2.2.3.	Zusammenfassung 62
2.2.4.	Literatur 62
2.3.	Chemotherapeutika (P. Wiggermann) 65
2.3.1.	Amiodaron..... 65
2.3.2.	Anthracycline 65
2.3.3.	Bevacizumab..... 65
2.3.4.	5-Fluorouracil (5-FU), Floxuridin (FUDR) 66
2.3.5.	Gemcitabin 66
2.3.6.	Irinotecan..... 66
2.3.7.	Mitomycin C (Mitomycin, MMC)..... 67
2.3.8.	Platinverbindungen 67
2.3.9.	SMANCS 67
2.3.10.	Literatur 67

2.4.	Alternative Behandlung der lebereigenen Malignome (F. Fobbe)	70
2.4.1.	Resektion und Transplantation	70
2.4.2.	Systemische Chemotherapie	72
2.4.2.1.	HCC.....	72
2.4.2.2.	CCC.....	73
2.4.3.	Literatur	74
2.5.	Regionale Behandlung von lebereigenen Malignomen	76
2.5.1.	Embolisation und Chemoembolisation (F. Fobbe)	76
2.5.1.1.	HCC.....	76
2.5.1.2.	CCC.....	83
2.5.1.3.	Das Kombinierte hepatozelluläre-cholangiozelluläre Karzinom.....	83
2.5.1.4.	Literatur.....	83
2.5.2.	Chemoperfusion (J. Boese-Landgraf)	85
2.5.2.1.	HCC.....	85
2.5.2.2.	CCC.....	87
2.5.2.3.	Literatur.....	87
2.5.3.	Chemoembolisation mit Medikamenten freisetzenden Partikeln (Mikrosphären, Beads) (F. Fobbe)	88
2.5.3.1.	Grundlagen	88
2.5.3.2.	Diskussion	89
2.5.3.3.	Literatur.....	91
2.5.4.	Radioembolisation (SIRT) (R. Fischbach)	92
2.5.4.1.	Definition und Geschichte	92
2.5.4.2.	Grundlagen	92
2.5.4.3.	Behandlungstechnik	93
2.5.4.3.1.	Berechnung der Dosis	95
2.5.4.3.2.	Technisches Vorgehen.....	95
2.5.4.4.	Nebenwirkungen und Komplikationen.....	96
2.5.4.5.	Patientenselektion	98
2.5.4.6.	Prätherapeutische Evaluierung	98
2.5.4.7.	Kontrollen im Verlauf.....	99
2.5.4.8.	Indikationen/Ergebnisse.....	99
2.5.4.8.1.	HCC.....	99
2.5.4.8.2.	CCC.....	102
2.5.4.8.3.	Kolorektale Lebermetastasen	103
2.5.4.8.4.	Nicht-kolorektale Lebermetastasen	105
2.5.4.8.5.	Weitere Karzinome.....	107
2.5.4.9.	Literatur	107
2.5.5.	Durchführung der regionalen Therapie und Empfehlungen (F. Fobbe)	111
2.5.5.1.	Angiographie	111
2.5.5.2.	Durchführung der Behandlung und Empfehlungen	116
2.5.5.3.	Literatur	118

3.	Regionale Behandlung von Lebermetastasen (HAI = hepatic arterial infusion (J. Boese-Landgraf, H. Rudolph)	122
3.1.	Einführung	122
3.2.	Einteilung der Lebermetastasierung beim kolorektalen Karzinom	122
3.3.	Möglichkeiten der Zytostatikagabe in die Leberarterien.....	123
3.4.	HAI bei kolorektalen Lebermetastasen	123
3.4.1.	Indikation nach dem Konsensus-Papier	124
3.4.2.	Perioperative Maßnahmen	125
3.4.3.	Technik der offenen Implantation des Therapiekatheters.....	126
3.4.3.1.	Vorgehen bei Gefäßanomalien	127

3.4.4.	Laparoskopische Implantation des arteriellen Therapiekatheters	128
3.4.5.	Interventionelle (perkutane) Implantation des Therapiekatheters	129
3.4.6.	Pflege des Portsystems und der Pumpe	130
3.4.7.	Komplikationen des Pumpen- bzw. Portsystems	131
3.4.8.	Ergebnisse bei HAI (P)	131
3.4.8.1.	Adjuvante Situation	132
3.4.8.2.	Neoadjuvante intrahepatische Chemotherapie	132
3.4.8.3.	HAI bei nicht resektablen Lebermetastasen (palliative Indikation)	133
3.4.8.4.	HAI bei Chemotherapie-refraktären Patienten	135
3.4.8.5.	Seltene Indikationen zur intraheptischen Chemotherapie	135
3.5.	Intraarterielle Chemotherapie (HAI) bei Metastasen nicht-kolorektalen Ursprungs	136
3.5.1.	Lebermetastasen des Mammakarzinoms	136
3.5.1.1.	Einteilung der Lebermetastasierung	136
3.5.1.2.	Ergebnisse	137
3.5.1.3.	Periinterventionelle und supportive Therapie	137
3.5.1.4.	Komplikationen und Management	137
3.5.2.	Lebermetastasen des Malignen Melanoms	138
3.5.2.1.	Indikation	138
3.5.2.2.	Periinterventionelle und supportive Therapie	138
3.5.2.3.	Komplikationen und Komplikationsmanagement	139
3.5.3.	Chemosaturation bei Lebermetastasen des Aderhautmelanoms	139
3.5.3.1.	Technisches Vorgehen	139
3.5.3.2.	Nebenwirkungen	139
3.5.3.3.	Indikationen für eine Chemosaturation	140
3.5.3.4.	Ergebnisse	140
3.5.3.5.	Kontraindikationen für die Chemosaturation	140
3.5.4.	Lebermetastasen von neuroendokrinen Tumoren (NEN)	140
3.5.4.1.	Indikationen für eine regionale Therapie	141
3.5.4.2.	Ergebnisse	141
3.6.	Zusammenfassung	141
3.7.	Literatur	141
4.	Lokale Behandlung von lebereignen Malignomen und Lebermetastasen	150
4.1.	Alkoholinjektion, Essigsäureinjektion, Injektion von heißer Kochsalzlösung (J. Boese-Landgraf, F. Fobbe)	150
4.1.1.	Einführung	150
4.1.2.	Alkoholinjektion (PEI)	151
4.1.2.1.	Grundlagen und Behandlungstechnik	151
4.1.2.2.	Komplikationen	153
4.1.2.3.	Indikationen für die PEI	153
4.1.2.3.1.	Behandlung des HCC	153
4.1.2.3.2.	Behandlung von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome	155
4.1.3.	Perkutane Essigsäure-Injektion (PAI)	155
4.1.4.	Injektion von heißer Salzlösung (HSI)	155
4.1.5.	Vergleich zu anderen Verfahren	155
4.1.6.	Zusammenfassung	156
4.1.7.	Literatur	156
4.2.	Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT) (J. Boese-Landgraf)	158
4.2.1.	Technisches Vorgehen	158
4.2.2.	Nebenwirkungen	159
4.2.3.	Indikationen	159
4.2.4.	Kontraindikationen	159

4.2.5.	Ergebnisse beim HCC	159
4.2.6.	Ergebnisse bei Lebermetastasen	160
4.2.7.	Literatur	161
4.3.	Mikrowellenablation (MWA) (M. Moche, M. Reinhardt)	163
4.3.1.	Geschichte	163
4.3.2.	Grundlagen und Wirkungsweise	163
4.3.2.1.	Wasserverdampfung und Gewebeschrumpfung	163
4.3.3.	Kommerziell verfügbare Geräte	163
4.3.4.	Technisches Vorgehen	164
4.3.5.	Patientenvorbereitung und supportive Therapie	166
4.3.5.1.	Begleittherapie	166
4.3.5.2.	Hydrodissektion	166
4.3.5.3.	Pneumodissektion und laparoskopische Kontrolle	167
4.3.6.	Probleme	167
4.3.6.1.	Unzureichende Ablationen	167
4.3.6.1.1.	Probleme beim Monitoring bzw. der Bildsteuerung	167
4.3.6.1.2.	Gewebeschrumpfung	168
4.3.6.1.3.	Veränderung des Ablationsareals durch vermehrten (<i>Heat sink</i> -Effekt) oder verminderten Blutfluss ...	168
4.3.6.1.4.	Überlappende Ablationszonen, multiple Applikatoren, gepulste Ablation	169
4.3.6.1.5.	Applikatorendesign	169
4.3.6.1.6.	Computerunterstützte Planung und Simulation	169
4.3.7.	Komplikationen und Management	170
4.3.8.	Indikationen für eine MWA	170
4.3.8.1.	Allgemeine Überlegungen und Kontraindikationen	170
4.3.8.2.	Empfehlungen für das hepatozelluläre Karzinom (HCC)	171
4.3.8.3.	Empfehlungen für das Cholangiokarzinom (CCC)	171
4.3.8.4.	Empfehlungen für Metastasen des kolorektalen Karzinoms (CRC)	171
4.3.8.5.	Empfehlungen für Metastasen nicht-kolorektalen Ursprungs	171
4.3.9.	Studienergebnisse	171
4.3.9.1.	Primäre Lebertumore	171
4.3.9.2.	Lebermetastasen	172
4.3.10.	Vergleich mit anderen lokalen Verfahren	172
4.3.10.1.	Vergleich MWA vs. RFA	172
4.3.11.	Zusammenfassung	173
4.3.12.	Literatur	173
4.4.	Radiofrequenzablation (RFA) (H. Rudolph, J. Boese-Landgraf)	178
4.4.1.	Einleitung	178
4.4.2.	Technisches Vorgehen	178
4.4.3.	Stereotaktische Radiofrequenzablation	179
4.4.4.	Vorgehensweise	179
4.4.5.	Nachkontrollen	179
4.4.6.	Komplikationen	180
4.4.7.	Anwendung beim HCC	180
4.4.7.1.	Kontraindikationen	180
4.4.7.2.	Ergebnisse	180
4.4.8.	Anwendung beim cholangiozellulären Karzinom (CCC)	181
4.4.8.1.	Besonderheiten bei der Vorgehensweise	181
4.4.8.2.	Indikationen	181
4.4.8.3.	Kontraindikationen	181
4.4.8.4.	Komplikationen	181
4.4.8.5.	Ergebnisse	181

4.4.9.	Anwendung bei Lebermetastasen	182
4.4.9.1.	Kontraindikationen	182
4.4.9.2.	Ergebnisse	182
4.4.9.3.	Lebermetastasen nicht-kolorektalen Ursprungs	183
4.4.10.	Zusammenfassung	183
4.4.11.	Literaturverzeichnis	184
4.5.	Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU) (H. Strunk, M. Marinova)	187
4.5.1.	Einführung	187
4.5.2.	Historie	187
4.5.3.	Wirkungsweise des Verfahrens	187
4.5.4.	Geräte	188
4.5.5.	Voraussetzungen für eine HIFU-Behandlung	188
4.5.6.	Durchführung der HIFU	189
4.5.7.	Vor- und Nachteile der HIFU	192
4.5.8.	Komplikationen und Management	192
4.5.9.	Behandlung des HCC	193
4.5.9.1.	Grundsätzliches	193
4.5.9.2.	HIFU in Kombination mit TACE	194
4.5.9.3.	HIFU in Kombination mit Ultraschallkontrastmittel	195
4.5.9.4.	Ergebnisse und Wertung im Vergleich zu anderen thermischen Verfahren	195
4.5.9.5.	HIFU im Vergleich zu anderen lokal ablativen Verfahren	195
4.5.10.	HIFU bei anderen Lebertumoren und Lebermetastasen	196
4.5.11.	Schlusswort	198
4.5.12.	Literatur	198
4.6.	Kryotherapie bei Lebertumoren (M. Ernst)	201
4.6.1.	Historische Entwicklung	201
4.6.2.	Technische Grundlagen	201
4.6.3.	Behandlungstechnik	202
4.6.4.	Nachsorge und Nebenwirkungen	203
4.6.5.	Indikationen und Ergebnisse der Kryoablation	204
4.6.5.1.	HCC	204
4.6.5.2.	Vergleich der Kryoablation mit anderen Verfahren	205
4.6.5.3.	CCC	205
4.6.6.	Kryotherapie von Lebermetastasen	205
4.6.7.	Zusammenfassung	206
4.6.8.	Literatur	206
4.7.	Irreversible Elektroporation (IRE) (F. Fobbe)	208
4.7.1.	Grundlagen	208
4.7.2.	Behandlungstechnik	208
4.7.3.	Klinische Erfahrungen	208
4.7.4.	Probleme, Nebenwirkungen, Komplikationen	209
4.7.5.	Vergleich mit anderen Verfahren, Stellenwert	209
4.7.6.	Literatur	209
4.8.	Strahlentherapie (A. Besserer)	210
4.8.1.	Perkutane stereotaktische Bestrahlung (SBRT) und Radiochirurgie	210
4.8.1.1.	Technisches Vorgehen	210
4.8.1.2.	Indikationen	211
4.8.1.3.	Nebenwirkungen	211

4.8.1.4.	Ergebnisse beim HCC.....	211
4.8.1.5.	Ergebnisse beim CCC.....	212
4.8.1.6.	Ergebnisse bei Lebermetastasen.....	212
4.8.1.7.	Literatur.....	213
4.8.2.	Computer-gesteuerte Hochdosis-Brachytherapie (CT-HDRBT).....	214
4.8.2.1.	Technisches Vorgehen und Nachkontrolle.....	214
4.8.2.2.	Indikationen.....	215
4.8.2.3.	Nebenwirkungen.....	215
4.8.2.4.	Ergebnisse beim HCC.....	215
4.8.2.5.	Ergebnisse bei Lebermetastasen.....	215
4.8.2.6.	Zusammenfassung.....	216
4.8.2.7.	Literatur.....	216
4.9.	Zusammenfassung der lokalen Therapiemöglichkeiten (J. Boese-Landgraf, F. Fobbe).....	217
4.9.1.	Literatur.....	218

5. Kombinierte regionale und lokale Therapie 222

5.1.	Lebereigene Malignome (F. Fobbe).....	222
5.1.1.	Einleitung.....	222
5.1.2.	Alkoholinjektion und Chemoembolisation.....	222
5.1.3.	RFA und Chemoembolisation.....	223
5.1.4.	Mikrowellenablation und Chemoembolisation.....	225
5.1.5.	HIFU und Chemoembolisation.....	226
5.1.6.	Kryotherapie und Chemoembolisation.....	226
5.1.7.	Strahlentherapie und Chemoembolisation.....	227
5.1.8.	Zusammenfassung.....	227
5.1.9.	Literatur.....	228
5.2.	Lebermetastasen (J. Boese-Landgraf).....	231
5.2.1.	RFA und intrahepatische Chemotherapie.....	231
5.2.2.	Chemoembolisation und RFA.....	231
5.2.3.	Chemoembolisation und LITT oder Mikrowellenkoagulation.....	232
5.2.4.	Chemoembolisation und Kryoablation.....	232
5.2.5.	Intrahepatische Chemotherapie und SIRT.....	233
5.2.6.	Zusammenfassung.....	233
5.2.7.	Literatur.....	233

6. Behandlungsempfehlungen (J. Boese-Landgraf, F. Fobbe) 236

6.1.	Lebereigene Malignome (F. Fobbe).....	237
6.1.1.	Grundsätzliches.....	237
6.1.2.	Empfehlungen.....	238
6.2.	Empfehlungen zur Behandlung von Lebermetastasen (J. Boese-Landgraf).....	239
6.2.1.	Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms.....	239
6.2.2.	Lebermetastasen nicht-kolorektalen Ursprungs.....	242
6.3.	Literatur.....	242

7. Abkürzungsverzeichnis 246

Index 249

Kapitel 1:
**Geschichte der
regionalen Therapie
von malignen Leber-
tumoren**

1. Geschichte der regionalen Therapie von malignen Lebertumoren (F. Fobbe)

1.1. Einführung

Die Entwicklung der regionalen Behandlung von malignen Lebertumoren hängt unmittelbar mit der Entwicklung der diagnostischen Methoden nach der Entdeckung der Röntgenstrahlen zum Ende des 19. Jahrhunderts zusammen. Die native Röntgendiagnostik verbreitete sich schnell über die ganze Welt; zum ersten Mal waren damit am lebenden Menschen Informationen über den Zustand innerer Körperteile zu erhalten. Diese revolutionäre neue diagnostische Möglichkeit stellte aber nicht zufrieden, sondern weckte sofort neue Begehrlichkeiten. Die Entdeckung der Röntgenstrahlen war letztlich der Auslöser für einen starken Anstieg der Forschungsaktivitäten sowohl im diagnostischen als auch im therapeutischen Bereich. Um die heutige Situation ein wenig besser verstehen zu können, sollten ein paar Kenntnisse über die Entwicklung der Radiologie von der Entdeckung der "X-Strahlen" durch Conrad Röntgen (1895) bis zu unseren aktuellen Methoden vorhanden sein. Dabei ist nicht nur die technische Entwicklung wichtig, sondern auch die Veränderungen im Verhältnis zwischen den Patienten und ihren Ärzten. Als Beispiel soll daran erinnert werden, dass Patientenrechte erst nach dem zweiten Weltkrieg formuliert wurden. Alexander Mitscherlich hatte im Auftrag der Deutschen Ärzteschaft die Nürnberger Ärzteprozesse beobachtet und darüber ein Buch geschrieben (101). Unter anderem führten die dort aufgezeichneten furchtbaren Vorgehen dazu, dass 1964 in der "Deklaration von Helsinki" (des Weltärztebundes, 39) zum ersten Mal ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen formuliert wurden (die regelmäßig angepasst werden).

1.2. Literatursuche und Auswahl

Eine Übersichtsarbeit schreiben heißt auch, das Gesagte zu belegen. Es wird deshalb hier kurz auf das Problem des Quellennachweises eingegangen. Eine Arbeit zu zitieren heißt auch, diese damit zu "adeln", also ihr eine gewisse Qualität zu unterstellen. Betrachtet man Publikationen, die z.B. vor

ein hundred Jahren erschienen sind, und vergleicht diese mit denen von heute, so sind erhebliche Unterschiede in der Art des Aufbaus, des Textes, der Darstellung der Methode, der Diskussion und auch der Zitierkultur festzustellen.

In dem Buch von Prexel (114, Seite 33) werden Literaturhinweise in drei Kategorien eingeteilt:

- sind sie – *zitierfähig*
- sind sie – *zitierwürdig* und
- sind sie – *relevant*.

Die "Zitierfähigkeit" ist am einfachsten zu beurteilen: Die Publikation muss letztlich nur zugänglich sein. Alle in diesem Buch zitierten Artikel sind zugänglich (gelegentlich nur mit sehr großem Aufwand; in diesem Buch zitierte und schwer zu beschaffende Artikel können auch bei dem jeweiligen Autor angefordert werden). Die "Zitierwürdigkeit" ist ein viel größeres Problem. Sie bedeutet, dass die Publikation einen gewissen Standard bezüglich der Methode (wissenschaftlich und ethisch) sowie der Datenauswertung erfüllt und die Daten so transparent dargestellt wurden, dass diese Prüfung auch möglich ist. Beurteilt man Publikation insbesondere aus den ersten zwei Dritteln des letzten Jahrhunderts, so kommen sofort nicht unerhebliche Konflikte zu Tage: Die Methode ist unzureichend beschrieben, die Patientenauswahl nicht erklärt (inwieweit ist der Patient über die Behandlung informiert worden?), die Ergebnisse sind nicht nachvollziehbar vorgestellt, und wenn überhaupt, werden Nebenwirkungen nur kurz erwähnt. Wendet man unsere Standards auf diese Publikationen an, so könnten davon so gut wie keine zitiert werden. Damit wäre aber auch eine geschichtliche Übersichtsarbeit nicht möglich – wir haben deshalb davon abgesehen, unsere heutigen Vorstellungen auf diese Arbeiten zu übertragen. Es werden auch Publikationen zitiert, die Untersuchungen und Behandlungen vorstellen, die heute undenkbar sind. Letztlich wurde nur das dritte Kriterium angewendet, die "Relevanz" des Artikels. Auch bei der Anwendung dieses Punktes ist nicht zu vergessen, dass jeder Autor – bewusst oder unbewusst – eine Meinung vertritt und Arti-

kel danach auswählt. Es gibt keine absolute Objektivität, es gibt nur die Bemühung um dieselbe.

1.3. Entwicklung von Röntgenkontrastmitteln

Die (native) Röntgenuntersuchung erlaubt die Beurteilung von knöchernen Strukturen und eingeschränkt auch die Unterscheidung von Weichteilstrukturen. Das Herz-Kreislaufsystem und die Nieren mit den harnableitenden Strukturen sind damit aber nicht zu beurteilen. Schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde deshalb nach Methoden gesucht, mit denen dieser Mangel ausgeglichen werden könnte (27, 65). Gesucht wurde eine wasserlösliche, röntgendichte und möglichst wenig toxische Substanz, die, intravenös gegeben, schnell vom Körper wieder ausgeschieden wird. 1923 beobachtete Osborn (109, 147), dass das zur Behandlung von Syphilis verwendete Natriumjodid auf Röntgenaufnahmen in der Harnblase nachzuweisen war. Der nächste Schritt war dann, dies und ähnliche Stoffe auch auf die intravaskuläre Anwendung zu untersuchen. Außer dem anorganischen Jod wurden Silber, Bismut und Brom eingesetzt. Neben Versuchen an Tieren wurden diese Substanzen auch sofort beim Menschen verwendet, hierbei kam es zu schweren Nebenwirkungen und auch zum Tod von Patienten (7, 109).

Das in Wasser gelöste Natriumjodid hat eine hohe Osmolalität und verursacht nicht unerhebliche Nebenwirkungen (7). Wurde die Substanz intraarteriell gegeben, musste der Patient – wegen der dabei auftretenden Schmerzen – in Narkose versetzt werden (24). 1925 gelang es Binz und Räth (17), Jod in ein Pyridinmolekül einzubinden. Diese Substanz wurde im Mai 1927 von der Firma Schering-Kahlbaum zum Patent angemeldet (das spätere Uroselectan®). Mit dieser organischen Verbindung von Jod gelang es Moses Swick 1929, das erste diagnostische Urogramm zu erstellen (144, 145). Das Kontrastmittel war besser verträglich als die vorher verwendeten anorganischen Verbindungen und wurde schnell über die Nieren ausgeschieden. Allerdings war nur ein Jodatome an das Pyridinmolekül angebunden. Es waren damit relativ hohe Dosen für eine gute Röntgendarstellung notwendig, und die Nebenwirkungen waren noch immer erheblich (7, 144).

Die Umstände, unter denen das erste diagnostische Urogramm hergestellt wurde, sind für heutige Verhältnisse ungewöhnlich und werden hier kurz beschrieben: Herr Swick war ein Arzt aus New York, der mit einem Stipendium vom Mount Sinai Hospital nach Deutschland kam und zuerst in Hamburg tätig war. Dort war man von dem Engagement des jungen Mannes so angetan, dass er nach Berlin (in die damals größte urologische Klinik der Welt), in das St. Hedwigskrankenhaus zu Professor von Lichtenberg geschickt wurde. An dieser Klinik wurde schon länger nach einer Möglichkeit gesucht, die Nieren und die ableitenden Harnwege sichtbar zu machen. Moses Swick untersuchte dort verschiedene Substanzen, um eine Darstellung der Nieren und der ableitenden Harnwege zu erreichen. Dabei hatte er engen Kontakt zu dem Chemiker Binz, der verschiedene Stoffe nach den Vorschlägen von Swick synthetisierte. Mit Uroselectan gelang es Swick dann, die Nieren und die ableitenden Harnwege darzustellen. In den Berichten über diese Untersuchungen wurde wenig bis gar nichts darüber geschrieben, wie die Patienten in den Prozess eingebunden waren.

Zu der Zeit der Anfertigung des ersten Urogramms war der Leiter der Urologischen Klinik, Prof. von Lichtenberg, auf Vortragsreise in den USA. Dort erreichte ihn die Nachricht von dem diagnostischen Durchbruch. In der Folge entwickelte sich ein erbitterter Streit um die Autorenschaft der Entdeckung. Es wurde vereinbart, dass Swick als Autor als erster über die Entdeckung berichten darf (143, Seite 2087-2089), dem Artikel sollte aber direkt ein gemeinsam mit von Lichtenberg als Mitautor geschriebener Text über die ersten klinische Erfahrungen folgen (143, Seite 2089-2091). Nach diesem Konflikt kehrte Swick in die USA zurück, aber auch dort wurde er als Entdecker der Ausscheidungsurographie viele Jahre ignoriert und erst 1965 für seine Arbeit in den USA geehrt (65).

Wegen des schwachen Kontrasts und der Nebenwirkungen des Uroselectan® wurde weiter nach anderen Substanzen gesucht. Dabei stieß man auf Thorium. Mit dieser Substanz gab es erste Erfahrungen bei der Magen-Darm-Untersuchung sowie bei der retrograden Pyelographie (151). 1928 gelang es, Thoriumdioxid herzustellen (als Thorothrast® oder Umbrathor® vermarktet). Diese Substanz ergab bei der intravasalen Injektion einen sehr guten Kontrast und war primär sehr gut ver-

träglich. Allerdings ist Thorium ein Alphastrahler, die Substanz wird nicht ausgeschieden, sondern lagert sich permanent im Körper des Patienten ab (vor allem im retikuloendothelialen System), auf nativen Röntgenbildern konnte das Kontrastmittel langfristig sehr gut in der Leber und in der Milz erkannt werden. Damit waren die Patienten lebenslang einer radioaktiven Strahlung ausgesetzt mit der Folge einer erheblich erhöhten Inzidenz von malignen Tumoren (151). Trotz dieser – auch damals bekannten Nebenwirkungen – wurde Thorotrast® bis in die 50er Jahre des 20. Jahrhunderts in der Angiographie eingesetzt (82, 94).

Auf der Suche nach einem wasserlöslichen und schnell nierengängigen Kontrastmittel mit einer besseren Verträglichkeit gelang es Binz und Rsth 1931, ein zweites Jodatome in den Pyridinring einzubinden (als Diodone® und Neo-Jopax® vermarktet). Auch dieses Kontrastmittel erzeugte einen im Vergleich zum Thorotrast® schlechteren Kontrast und hatte erhebliche Nebenwirkungen. Es war dann aber für die nächsten 20 Jahre die Alternative zu Thorotrast® (65). Erst 1933 gelang es, Jod in einen Benzolring (dieser hat sechs Kohlenstoffatome im Vergleich zu Pyridin mit nur fünf Kohlenstoffatomen) einzubinden. Nach vielen Versuchen wurde 1956 das Kontrastmittel eingeführt, das über viele Jahre (und auch heute noch in ärmeren Regionen, jedoch nicht mehr in Deutschland) das Standardkontrastmittel wurde: das Natrium-Diatrizoat. Bei dieser Substanz sind drei Jodatome in ein Benzolmolekül eingebunden (statt der sonst an dieser Stelle vorhandenen Wasserstoffatome, 27). Es wurde als z.B. Hypaque® oder Urografin® vermarktet. Diese Substanz hatte – in der für eine Angiographie notwendigen Konzentration (von 76 %) – eine Osmolalität von 2.100 mosmol/kg H₂O (die Osmolalität des Blutes beträgt etwa 288 mosmol/kg H₂O). Der Patient verspürte bei der Injektion in ein Gefäß zwar weiterhin ein starkes Hitzegefühl, insgesamt waren die Nebenwirkungen aber deutlich geringer als bei den Vorgängersubstanzen (27). Das heute routinemäßig verwendete Röntgenkontrastmittel wurde 1969 von Almén entwickelt (27). Diese Kontrastmittelgruppe wird als “nichtionische Kontrastmittel” bezeichnet. Im Unterschied zu den “ionischen Kontrastmitteln” (wie z.B. Urografin®) werden bei diesen Substanzen die Seitenketten des Benzolmoleküls so verändert, dass die Osmolalität deutlich

reduziert wird (mit unverändert drei Jodatomen, z.B. Solutrast® 300 mit einer Osmolalität von 616 mosmol/kg H₂O). Kontrastmittel dieser Gruppe sind sehr gut verträglich, bei direkter Injektion in ein Gefäß empfindet der Patient nur noch ein mäßig ausgeprägtes Wärmegefühl, die Nebenwirkungen sind gering (103).

1.4. Entwicklung der Angiographie und der Röntgentechnik

Auf der Suche nach einer Methode zur Darstellung der Gefäße mit der neuen Röntgenmethode (147) galt es, zwei weitere Probleme zu lösen:

- Wie kann das Kontrastmittel in die Schlagadern eingebracht werden?
- Wie ist es bei dem schnellen Fluss im arteriellen System möglich, das Gefäßbett mit nur einer Aufnahme zu erfassen (Filmwechsler waren damals nicht bekannt)?

Einer der ersten Berichte über die Darstellung der Arterien der unteren Extremitäten stammt von Brooks (24): Mit einem Stauschlauch wurde der proximale Oberschenkel abgebunden, und direkt distal des Stauschlauchs wurde die A. femoralis in Lokalanästhesie chirurgisch freigelegt und unterbunden. Jetzt wurde der Patient in Vollnarkose versetzt (die intraarterielle Injektion des verwendeten Kontrastmittels war so schmerzhaft, dass ohne Narkose nur bewegungsunscharfe Aufnahmen möglich waren). In Blutleere wurde dann die Arterie unter Sicht punktiert und anschließend das Natriumjodid injiziert. Unmittelbar danach erfolgte die Röntgenaufnahme (mit einem langen Film, um möglichst eine große Strecke aufnehmen zu können), eine zweite Aufnahme erfolgte dann für den Unterschenkel. Erst danach wurde die Blutleere wieder aufgehoben und die Wunde verschlossen. 1927 veröffentlichte Egas Moniz (aus Portugal) die Ergebnisse seiner Versuche, die intrakraniellen Hirnarterien darzustellen. Für diese Angiographie wurde die A. carotis chirurgisch freigelegt, mit einer Klemme verschlossen und das Kontrastmittel (Natriumjodid) kranial der Klemme injiziert (43, 87, 88). Das verwendete Kontrastmittel lieferte nur flauere Aufnahmen, die Verträglichkeit war schlecht. Nach 1928 war das Thorotrast® verfügbar; es lieferte deutlich kontrastreichere Aufnahmen und war primär besser verträglich, weshalb es auch von Moniz für die folgenden

Jahre genutzt wurde. Außerdem begann man, die A. carotis nicht mehr chirurgisch freizulegen, sondern perkutan zu punktieren und das Kontrastmittel in das fließende Blut zu injizieren (damit waren die peripheren Arterien deutlich besser zu erkennen). Dies erforderte aber eine genaue zeitliche Abstimmung zwischen Injektion und Röntgenaufnahme. Ein wesentlicher Nachteil dieser Methode bei der Verwendung von Thorotrast® war, dass bei paravasaler Injektion des Kontrastmittels (was wohl immer wieder vorkam) die Weichteilstrukturen im Verlauf der A. carotis einer beständigen Bestrahlung (Alphastrahler) ausgesetzt waren, einhergehend mit Lähmungen der benachbarten Nerven (151).

Mit der zerebralen Angiographie gab es zum ersten Mal die Möglichkeit, am lebenden Menschen bestimmte Krankheiten zu erkennen. Die Methode verbreitete sich schnell in der westlichen Welt, in Deutschland wohl zuerst 1931 (94).

Eine etwas skurrile Geschichte ist über die erste Untersuchung des venösen Systems zu berichten: Werner Forßmann arbeitete in der Klinik von Professor Sauerbruch an der Charité in Berlin. In Selbstversuchen punktierte er seine Armvenen und schob eine flexible Sonde bis zum rechten Herzen vor. Die Katheterlage kontrollierte er mit einer Röntgenaufnahme (58). Dieses Vorgehen galt damals als hochrisikoreich, denn man glaubte, dass das Herz eine Berührung mit einem Fremdkörper nicht toleriert. Als Professor Sauerbruch von diesen Versuchen hörte, soll er gesagt haben: "Ich leite eine Klinik und keinen Zirkus". Forßmann musste die Klinik verlassen und arbeitete als niedergelassener Allgemeinarzt. 1956 bekam er zusammen mit Cournand und Richards (die ähnliche Experimente in den USA durchführten) für seine Erkenntnisse den Nobelpreis für Medizin (65).

Bis weit in die 70er Jahre des 20. Jahrhunderts wurde für die Angiographie die jeweilige Arterie direkt punktiert. Dos Santos z.B. berichtete 1929 über die erste Angiographie der abdominalen Aorta. Dazu wurde die Aorta in Bauchlage des Patienten (und in Vollnarkose) über einen links paravertebralen Weg direkt punktiert (7). Der Autor hat als Student Mitte der 70er Jahre in einer großen und sehr bekannten neurologischen Klinik noch cerebrale Angiographien über eine direkte Punktion der A.

carotis beobachtet – und dies, obwohl schon 1953 Sven Ivar Seldinger die nach ihm benannte Methode zum einfachen und sicheren Zugang zum vasculären System beschrieben hat (135). Bei dieser Methode wird ein leicht zugängliches Gefäß (z.B. in der Leiste, in der Ellenbeuge, in der Achsel) mit einer Trokarnadel bis zum Knochenkontakt punktiert (Vorder- und Hinterwand der Arterie werden dabei perforiert). Danach wird der Trokar entfernt und die Hohnadel langsam zurückgezogen, bis aus der Kanüle Blut austritt. Über die Kanüle wird dann ein Draht mit einer weichen Spitze in das Gefäßlumen eingeführt. Über diesen Führungsdraht gibt es dann einen sicheren Zugang, über den beliebige Katheter in das Gefäßlumen eingeführt werden können. Diese einfache Methode zum perkutanen Gefäßzugang ist – mit wenigen Modifikationen – auch heute noch das Standardverfahren. Es hat die Entwicklung der therapeutischen Angiographie erst ermöglicht. Allerdings dauerte es viele Jahre, bis sich diese Technik durchsetzte (147).

Nachdem sich die Erkenntnis durchgesetzt hatte, dass die Angiographie im arteriellen System bessere Ergebnisse erzielt, wenn das Kontrastmittel dem fließenden Blut zugesetzt wird (94), verschärfte sich das Problem mit dem Zeitpunkt der Röntgenaufnahme: Mit den vorhandenen Geräten war nur eine Aufnahme möglich (94). Aufnahmen mit der Abbildung aller wichtigen Arterien waren damit nicht einfach herzustellen. Noch schwieriger war es, die Venen darzustellen (die Füllung dauert länger, es musste mehr Kontrastmittel über einen längeren Zeitraum injiziert werden). Die Lösung dieses Problems war eine Vorrichtung, mit der in kurzen Zeitabständen, mehrere Filme nacheinander belichtet werden konnten. Solche "Kassettenwechsler" wurden zuerst selbst gebaut (47, 94, 138, 148). Mit diesen Geräten – bei denen die Kassetten aber jeweils mit der Hand gewechselt werden mussten – konnte eine Aufnahmefrequenz von etwa einem Bild pro Sekunde erreicht werden (9, 54). Von Amplatz wurde 1963 eine Maschine beschrieben, bei der die Kassetten automatisch gewechselt wurden und der Kassettenwechsler mit einem Injektor für das Kontrastmittel verbunden war (4). Der nächste Schritt war, dass eine Kassette mit mehreren Filmen geladen werden konnte, die mit einem Greifersystem aus der Kassette in den Strahlengang gezogen und nach der Belichtung in eine Auffangkassette abgelegt wurden. Damit

konnten bis zu drei Bildern pro Sekunde belichtet werden.

Die Absorption von Knochen und kontrastgefüllten Arterien ist ähnlich, die Beurteilung vor allem kleinerer Gefäße ist deshalb vor einem knöchernen Hintergrund nur eingeschränkt möglich (92). Zur Lösung dieses Problems publizierte Ziedes B.G. des *Plantas* 1935 (41) seine "Subtraktionsmethode": Vor der Kontrastmittelgabe erfolgte eine Röntgenaufnahme ("Leeraufnahme"), die dann folgenden Kontrastmittelaufnahmen wurden von der Leeraufnahme abgezogen (= subtrahiert). Auf den so gewonnenen Bildern waren nur noch die kontrastgefüllten Gefäße zu sehen. Hierzu wurde von der Leeraufnahme in der Dunkelkammer eine negative Kontaktkopie angefertigt (= das "Negativ"). Dieses Negativ wurde vor einem sehr hellen Leuchtkasten auf eine Aufnahme mit Kontrastmittel gelegt und so ausgerichtet und auf der Unterlage fixiert, dass die Knochenkonturen ausgelöscht waren. Von diesen zusammengelegten Bildern wurde in der Dunkelkammer erneut eine Kontaktkopie angefertigt, die dann nur noch überlagerungsfrei die kontrastgefüllten Gefäße zeigte. Mit dieser Methode sind in der Regel qualitative hochwertige Gefäßaufnahmen zu erreichen, allerdings ist ein hoher Zeitaufwand notwendig (in Abhängigkeit von der Anzahl der Aufnahmen wurden oft mehrere Stunden benötigt). Mit der Entwicklung der Computertomographie (☞ weiter unten) kam die digitale Bildbearbeitung in die Radiologie. Schon in den siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts wurden Experimente durchgeführt mit dem Ziel, das Angiographiebild zu digitalisieren und von diesen digitalen Informationen eine Subtraktionsaufnahme zu erstellen (35, 83, 100, 118). Anfang der achtziger Jahre des letzten Jahrhunderts waren erstmals gebrauchsfähige "DSA-Systeme" (Digitale Subtraktions-Angiographie) kommerziell erhältlich (71, 118). Mit diesen Geräten wird das subtrahierte Angiographiebild in Echtzeit auf den Monitoren im Angiographieraum ausgegeben. Damit war der Weg frei, Interventionen auch bei komplexen Gefäßsituationen durchführen zu können.

1.5. Entwicklung der bildgebenden Verfahren

Die regionale Therapie von Lebertumoren war erst erfolgreich möglich, als fokale Läsionen auch mit

bildgebenden Methoden dargestellt werden konnten. Gefäßreiche Tumore können zwar auch angiographisch erfasst werden, viele Lebertumore sind aber gefäßarm, und die Durchführung einer Angiographie erforderte einen relativ großen Aufwand.

■ Szintigraphie

Die erste nichtinvasive Methode, mit der versucht wurde, Einblicke in die Gewebszusammensetzung zu bekommen, war die Szintigraphie. 1957 erschienen die ersten Berichte und 1969 die ersten klinischen Erfahrungen (60, 150). Mit Technetium als Marker wurden die besten Ergebnisse erzielt; Lebertumore können bei dieser Methode aber nur dann nachgewiesen werden, wenn sie einen anderen Stoffwechsel als das normale Lebergewebe haben. Damit war die Detektion insgesamt und vor allem bei kleineren Tumoren erheblich eingeschränkt (die Methode wird heute in dieser Form nicht mehr verwendet).

■ Ultraschall

Mehr Erfolg versprach der Ultraschall. Bei diesem Verfahren werden hochfrequente Schallwellen (2-30 MHz) in den Körper gesendet. Die von den einzelnen unterschiedlichen Körperstrukturen reflektierten und zum Schallkopf zurückkehrenden Schallwellen werden bezüglich bestimmter Kriterien (Laufzeit, Amplitude, Frequenz- und Phasenverschiebung) ausgewertet. Mit diesen Daten wird sowohl das Grauwertbild (mit den Informationen über die Morphologie) als auch das Dopplersignal (mit der Information über die Blutbewegung) aufgebaut. Der Begriff "Dopplersonographie" geht auf Christian Doppler zurück, der 1842 (20) in einer Publikation als erster beschrieb, dass Sterne, die sich von der Erde wegbewegen, ein anderes Lichtspektrum abgeben als Sterne, die sich auf die Erde zu bewegen. Dieser heute so genannte "Dopplereffekt" besagt, dass Wellen, die von einem sich bewegenden Objekt reflektiert werden, in Abhängigkeit von der Geschwindigkeit des sich bewegenden Objekts ihre Frequenz ändern. Der Begriff "Grauwertsonographie" wurde geprägt, weil die zum Schallkopf zurückkehrenden Schallwellen in Abhängigkeit von ihrer Amplitude in Grauwerte umgerechnet werden: Je größer die Amplitude (= bei großen Impedanzunterschied zwischen den Grenzflächen, also z.B. an der Grenzfläche Fettgewebe/Knochen), desto heller (= echoreich oder

hyperreflexiv) wird die Stelle im Grauwertbild abgebildet. Bei niedrigem Impedanzunterschied (z.B. in Gefäßen) wird das Areal dunkel (= echo-arm oder hyporeflexiv) wiedergegeben. Normale Gefäße werden im Grauwertbild deshalb immer schwarz abgebildet.

Die beim diagnostischen Ultraschall in den Körper eingestrahlte Energie ist so niedrig, dass eine Organschädigung am Menschen nicht erfolgt. Die erste Publikation über die Anwendung von Schallwellen zur Darstellung eines menschlichen Organs stammt von Dussik (48, 49, 68). Herr Dussik arbeitete als Neurologe an einer Klinik in Wien. Entsprechend seiner Tätigkeit versuchte er, Aufnahmen des Gehirns zu erzeugen. Die Qualität dieser ersten Ultraschallaufnahmen war aber schlecht und der für eine Untersuchung notwendige Aufwand sehr groß. Nach dem Ende des zweiten Weltkriegs gab es eine Reihe von Technikern, die während des Krieges an der Verbesserung der Detektion von Unterseeboten mittels Ultraschall gearbeitet hatten und die nun arbeitslos waren. Sie entwickelten die Methode zur Anwendung am Menschen weiter (76, 86, 157). Mit den ersten vorgestellten Geräten war aber weiterhin nur ein statisches Bild möglich (= "Compoundscan"), und der für eine Untersuchung notwendige Aufwand war erheblich. Simultan dazu wurde auch an der Dopplersonographie gearbeitet (129). Zum Ende der siebziger Jahre des letzten Jahrhunderts konnten Geräte gekauft werden, mit denen eine gute Darstellung der Organe in Echtzeit ("*real-time-sonography*") möglich war. Damit konnte das Verfahren im klinischen Alltag verwendet werden (8). Auch die Dopplersonographie hatte sich zu diesem Zeitpunkt als sog. "CW-Doppler" (= *continuous wave*) zum perkutanen Nachweis des Blutflusses etabliert (19, 137, 139). Mit dieser Methode konnte aus oberflächlich verlaufenden Gefäßen der Blutfluss qualitativ beurteilt werden, eine Ortszuordnung des Gefäßes war damit aber nicht möglich. Anfang der achtziger Jahre waren die ersten Geräte verfügbar, bei denen die beiden Ultraschallmethoden (Grauwert- und Dopplersonographie) kombiniert wurden: Das Verfahren wurde "Duplexsonographie" genannt. Bei diesen Geräten konnte von einem kleinen Bereich im Grauwertbild das Dopplersignal erfasst werden, diese Information wurde als Kurvenzug unterhalb des Grauwertbildes dargestellt (55, 111, 115). Der wesentliche Nachteil dieser Methode ist der sehr hohe Zeitauf-

wand, der benötigt wird, um über ein größeres Areal die Information über die Blutbewegung zu erhalten. Dieser Nachteil wurde mit der "farbkodierten Duplexsonographie" (= "FKDS") beseitigt: Auch dieses Verfahren ist eine Kombination aus Grauwertsonographie und Dopplersonographie, die Information über die Blutbewegung wird bei dieser Technik dem Grauwertbild (mit der Information über die Morphologie) farbig überlagert (97, 113). Damit gelang es, simultan Gewebstrukturen und Blutbewegung zu beurteilen. Erste klinische Erfahrungen mit dieser Methode wurden in Deutschland 1988 publiziert (damals wurde die Methode "Angiodynographie" genannt, 57). Mit aktuellen Ultraschallgeräten können fokale Leberläsionen ab einer Größe von etwa 5 mm erkannt werden; noch wichtiger aber ist es, dass unter Ultraschallkontrolle in Echtzeit therapeutische Eingriffe an der Leber möglich sind (z.B. unter Ultraschallkontrolle Punktion einer fokalen Leberläsion für eine lokale Therapie). Die Verwendung so genannter "Ultraschallkontrastmittel" erlaubt unter bestimmten Umständen eine noch bessere Detektion fokaler Leberläsionen. Der Ultraschall ist heute die Grundlage für viele diagnostische und therapeutische Strategien (80).

■ Computertomographie (CT)

Das erste CT war 1972 kommerziell verfügbar. Das Gerät wurde von der Firma EMI (EMI-Scanner) hergestellt (dieselbe Firma, die die Schallplatten der Beatles herausbrachte). Mit diesem Gerät konnte aber nur der Kopf untersucht werden, die Berechnung der Bilder für eine Untersuchung dauerte bis zu 48 Stunden (70). Godfrey Hounsfield war der Konstrukteur dieses Geräts, er wurde für diese Erfindung 1979 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet (141, 152, 155). Die Einheit, mit der im CT die Absorption einer Struktur angegeben wird, wurde nach ihm benannt (HE = Hounsfield-Einheit). Beim CT wird der Körper mit einer rotierenden Röntgenröhre durchstrahlt. Auf der der Röhre jeweils gegenüberliegenden Seite wird für jede Position der Röhre die Absorption gemessen. Durch die Rotation der Röhre wird der Körper aus vielen unterschiedlichen Richtungen durchstrahlt. So können kleine Volumeneinheiten definiert werden (= Voxel), und für jede Volumeneinheit des Körpers wird eine Absorption berechnet (75). Die Höhe dieser Absorption wird in Grauwerten umgerechnet (= Densität) und an einem Bildschirm

ausgegeben. Knochen z.B. hat eine hohe Absorption (etwa 800 HE) und wird hell (= hyperdens) abgebildet, Luft hat eine niedrige Absorption und wird schwarz (= hypodens) dargestellt (-1.000 HE). Wasser hat in diesem System den Wert von 1 (HE).

Schon kurze Zeit nach der Einführung des CT gab es Geräte, mit denen der ganze Mensch untersucht werden konnte. Bei diesen ersten Geräten wurde jeweils eine Schicht des Körpers aufgenommen; danach wurde der Tisch, auf den der Patient gelagert war, eine kleine Strecke verschoben und die nächste Schicht wurde aufgenommen. Dies war sehr zeitaufwendig und für die Patienten anstrengend (bei der Untersuchung z.B. des Körperstamms bekam der Patient vor jeder Schicht ein Atemkommando und musste die Luft für etwa 3-5 Sekunden anhalten). Die nächste Entwicklung war das "Spiral-CT": Hierbei dreht sich die Röntgenröhre kontinuierlich und der Patient wird langsam auf dem Tisch an der Röhre vorbeigefahren. Damit wird die Untersuchungszeit wesentlich verkürzt und es gibt weniger Atemartefakte (121). Die letzte Entwicklung ist, die Zahl der Detektorelemente zum Messen der Absorption zu vermehren und die Geschwindigkeit der Röhrenrotation zu erhöhen. Eine Rotationszeit von weniger als 0,5 Sekunden ist aktuell möglich, die Anzahl der Detektoren überschreitet inzwischen 256 (mit einer Rotation der Röntgenröhre werden 256 einzelne Schichten mit einer Dicke ab 2 mm aufgenommen). Damit können auch sich schnell bewegende Organe abgebildet werden (70, 115, 155). Aus den primären transversal erstellten Daten können in allen denkbaren Projektionen Bilder berechnet werden.

Auf den (nativen) CT-Aufnahmen sind fokale Leberläsionen in vielen Fällen nicht zu erkennen. Deshalb muss bei der Untersuchung der Leber zusätzlich intravenös Kontrastmittel injiziert werden. Das dabei eingesetzte Kontrastmittel ist das gleiche, das bei der Angiographie verwendet wird. Ein Problem bei der Computertomographie ist die relativ hohe Strahlendosis. Auch hier gibt es aktuell wesentliche Verbesserungen: Durch eine andere Art der Absorptionsberechnung (z.B. "iterativ" = in wiederholten Rechengängen der exakten Lösung nähern) kann die Dosis um mehr als die Hälfte gesenkt werden (154).

Ultraschall und CT sind heute die Standardmethoden zur Erfassung von fokalen Leberläsionen. In fast allen Kliniken sind diese Methoden vor Ort verfügbar, die Anwendung beider Methoden erhöht wesentlich die diagnostische Sicherheit.

■ Kernspintomographie

Die letzte hier zu besprechende bildgebende Methode ist die Kernspintomographie (MR oder MRT = Magnet-Resonanz-Tomographie). Das erste MR-Bild eines Menschen wurde 1977 veröffentlicht. Für die Datenaquisition dieser Aufnahme wurden etwa 5 Stunden benötigt; aktuelle Geräten benötigen auch für komplexe Untersuchungen etwa 30 Minuten (34, 50). Beim MRT werden die Patienten einem starken Magnetfeld ausgesetzt (1,5-3 Tesla, meist 1,5 T). Das Erdmagnetfeld in unserem Breitengrad beträgt etwa 50 μ T (das entspricht 0,5 Gauss, 1 T sind 10.000 Gauß; das heißt, dass 1,5 T etwa das 30.000-fache des Erdmagnetfeldes in Deutschland sind). In einem solchen Magnetfeld werden alle Protonen im Körper (untersucht werden nur die Wasserstoffprotonen) ausgerichtet. Anschließend werden Radiowellen in den Körper eingestrahlt (dies verursacht den bekannten Lärm bei einer MR-Untersuchung), die Protonen nehmen diese Energie auf und ändern dabei ihre Lage. Nach dem Abschalten der Radiowellen geben die Protonen die aufgenommene Energie wieder ab und fallen dabei in ihren Ausgangszustand zurück (Relaxation). Diese vom Gewebe abgestrahlte Energie wird von Antennen aufgenommen und daraus wird das MR-Bild berechnet. Da unterschiedliche Gewebe unterschiedliche Relaxationszeiten haben, werden sie auch unterschiedlich abgebildet, Strukturen mit einem starken Signal in der jeweiligen Auslesetechnik werden hell (= hyperintens) und solche mit einem schwachen Signal dunkel (= hypointens) dargestellt. Wichtig ist, dass Organe mit einem sehr niedrigen Wasserstoffgehalt (z.B. die Kortikalis) unabhängig von der Auslesetechnik immer schwarz (also hypointens) abgebildet werden. Im CT ist die Kortikalis dagegen immer hyperdens (also hell), und mit diesem Unterschied können CT-Aufnahmen leicht von MR-Aufnahmen unterschieden werden.

Auch in der MRT muss zur sicheren Erfassung von fokalen Leberläsionen intravenös injiziertes Kontrastmittel eingesetzt werden. Dies ist meist eine Verbindung mit Gadolinium (140).

Das MRT kann Weichteilstrukturen im Vergleich zum Ultraschall und dem CT am besten unterscheiden. Allerdings dauert die Untersuchung relativ lange, und der Patient muss in dem sehr engen und langen Magneten lange ruhig liegen. Außerdem darf in dem Patienten kein magnetisches Metall vorhanden sein (bei dem starken Magnetfeld besteht sonst die Gefahr der Dislokation und der Erwärmung des Metalls). Die Untersuchung ist im Vergleich zu den beiden anderen Schnittbildverfahren die aufwändigste und teuerste. MRT-Geräte gibt es meist nur in größeren Kliniken, die Indikation zu einer MRT-Untersuchung der Leber wird auch in Abhängigkeit von der Verfügbarkeit gestellt.

1.6. Entwicklung der regionalen Therapie

Die Frage nach dem Zeitpunkt der ersten therapeutischen Gefäßembolisation ist nicht sicher zu klären. In einigen Publikationen wird eine Arbeit von Brooks von 1930 zitiert, in der die erste Embolisation beschrieben sein soll (z.B. 67). In dieser Veröffentlichung werden aber nur unterschiedliche chirurgische Techniken zur Behandlung von traumatischen AV-Fisteln vorgestellt. 1904 erschien in der JAMA ein Bericht von Robert H. M. Dawbarn (38). In dieser Publikation berichtet er von seinen Erfahrungen bei der Behandlung von Kopf-Halstumoren. Nach chirurgischer Freilegung der A. carotis externa injizierte er in die zum Tumor ziehenden Arterien ein Gemisch von Paraffin und Vaseline. In der sehr wortreichen Arbeit gibt es aber keine weiteren Informationen darüber, wie die Behandlung im Einzelnen bei welchen Tumoren, in welcher Dosierung und mit welchem Ergebnis durchgeführt wurde. Diese Publikation dürfte aber der erste heute bekannte Bericht über eine therapeutische Embolisation sein. Diese Arbeit wird im Weiteren aber – soweit bekannt – nicht zitiert.

Die nächste Erwähnung einer therapeutischen Embolisation findet sich in einer Diskussion zu einer Publikation von Noland und Taylor 1931 über "pulsierenden Exophthalmus" (26). Hier berichtet Brooks von einem Patienten mit einer intrakraniellen AV-Fistel, die er behandelte, indem er kleine Muskelstücke in die von ihm nahe der Schädelbasis eröffneten Arterie injizierte.

1930 wurde von W. Denk eine Methode vorgestellt, bei der nach einem embolischen Verschluss einer peripheren Arterie intraarteriell Eupaverin injiziert wurde (40). In einer Übersichtsarbeit zur intraarteriellen Injektion von 1948 (79) wurden nur unterschiedliche Behandlungen der arteriellen Durchblutungsstörungen beschrieben. 1950 (14) gab es eine Kurzmitteilung über den intraarteriellen Einsatz von Mechlorethamin (*Nitrogen mustard*) zur Behandlung von malignen Tumoren. In dieser Mitteilung wird die Art der behandelten Tumore aber nicht angegeben. Mechlorethamin wurde im ersten Weltkrieg unter dem Namen "Lost" oder "Senfgas" als Giftgas eingesetzt (96). In den 40er Jahren des letzten Jahrhunderts wurde die Substanz bezüglich ihrer Verwendung zur Tumorbildung intensiv untersucht (56, 119,120). In einer Publikation von Klopp aus dem Jahr 1950 wird berichtet, dass die versehentliche arterielle Injektion von Mechlorethamin zu einer intensiven Reaktion in dem versorgten Gebiet, aber sonst ohne negative Folgen blieb. Daraufhin wurde diese Methode weiter untersucht und eine erste Übersicht publiziert (82b). In dieser Arbeit wurde auch der Begriff der "regionalen Tumor-Chemotherapie" geprägt. Behandelt wurden aber nur Kopf-Halstumore. Die Behandlung soll erfolgreich gewesen sein und war mit weniger Nebenwirkungen verbunden als bei der systemischen Gabe des Mechlorethamins (allerdings gibt es keine genauen Angaben).

1951 erschien ein Übersichtsartikel über die Erfahrungen mit der Tumordiagnostik mittels selektiver Sondierung der den Tumor versorgenden Arterie (15, 16): Die A. carotis oder die A. brachialis wurden für die Untersuchungen freigelegt und nach einer Arteriotomie ein Katheter in das Gefäßlumen eingeführt und unter Durchleuchtung die Zielarterie aufgesucht. Dargestellt wurden neben den hirnversorgenden Arterien auch viszerale und retroperitoneale Gefäße. Berichtet wird über 24 Patienten, bei denen die Untersuchung durchgeführt wurde. Bei vier dieser Patienten traten schwerwiegende Komplikationen auf, zwei davon starben und die zwei anderen wurden hemiplegisch. Soweit nach den angegebenen Informationen beurteilbar, war die Ursache der Komplikationen immer bedingt durch den arteriellen Zugang. 1952 erschien eine Publikation von Bonner et al. (21) über die intraarterielle Behandlung mit Me-

chlorthethamin von 16 Patienten mit Tumoren am Kopf-Hals, der Mamma und am Bein. Bei drei dieser Patienten konnte die Behandlung wegen technischer Probleme beim Gefäßzugang nicht durchgeführt werden, zwei dieser Patienten verstarben in der Folge des Behandlungsversuchs. Bei sechs dieser Patienten konnte die Therapie durchgeführt werden, entweder war sie aber ohne positiven Effekt oder die Patienten verstarben in der Folge der Behandlung (zwei). Bei den restlichen sieben erzielte die intraarterielle Behandlung einen klinischen Erfolg. Cromer et al. (34a) veröffentlichten 1952 ihre Beobachtung nach Gabe von Mechlorethamin in die kaudale Aorta zur Behandlung von malignen Zervix- und Vaginaltumoren. Sechzehn Patientinnen wurden nachuntersucht; von diesen zeigten zwei eine deutliche klinische Besserung, und nur gering ausgeprägte Nebenwirkungen wurden beschrieben. Auch bei diesen Patienten wurden die Katheter über eine Arteriotomie (am Leistenband) in die Aorta eingeführt. Die Kritik an dieser Behandlung (z.B. 21) war deutlich: Die Risiken durch den arteriellen Zugang und die Nebenwirkungen in der Folge der Gabe des Mechlorethamin waren sehr hoch und die Erfolgsrate gering.

1.6.1. Entwicklung der regionalen Chemotherapie der Leber

Die Leber hat ein einzigartiges Gefäßsystem. Die Versorgung der Zellen erfolgt sowohl über das Blut aus der V. portae als auch aus der A. hepatica. Schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts war bekannt, dass maligne Lebertumoren im Wesentlichen aus der A. hepatica und nicht aus der V. portae versorgt werden (133, 134). Spätere Untersuchungen haben diese Befunde bestätigt (16, 23). Da Lebermalignome auf die intravenöse Gabe von damals bekannten Chemotherapeutika nicht ansprachen, gab es schon in den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts erste Versuche, maligne Lebertumore über eine regionale arterielle Chemotherapie zu behandeln. Hierzu wurde die A. hepatica über eine Laparotomie kanüliert und dort einmalig ein Chemotherapeutikum (meist Mechlorethamin) injiziert. In der Folge des OP-Traumas und der Zytostatikagabe kam es oft zu einem Leberversagen. Genaue Daten über diese Behandlungen liegen aber nicht vor (98). In der Folge wurden Methoden entwickelt, die es möglich machten, ein Chemotherapeutikum über einen längeren Zeitraum und

erst nach dem OP-Trauma zu applizieren. Eine Methode war, die A. gastroepiploica im Verlauf der großen Magenkurvatur zu öffnen und darüber einen Katheter bis in die proximale A. hepatica propria vorzuschieben. Das zweite Katheterende wurde durch die Bauchdecke nach außen geführt. Alle erkennbaren Seitenäste der A. hepatica communis wurden bei dem Eingriff unterbunden. Intraoperativ wurden Proben zur Diagnosesicherung entnommen. Über diesen Katheter konnte über einen größeren Zeitraum (bis zu zwei Wochen) die regionale Behandlung erfolgen. Nach der Behandlung wurde der Katheter einfach wieder gezogen (98). Eine andere Methode war, einen Katheter über eine Arteriotomie der A. brachialis bis in den Truncus coeliacus oder die A. hepatica communis vorzuschieben. Nach dem Ende der Therapie wurde der Katheter entfernt und die A. brachialis verschlossen (28). Das Chemotherapeutikum war jeweils Mechlorethamin. 1964 berichtet Sullivan (143) über eine kontinuierliche Infusion von Zytostatika (unter anderem auch mit 5-FU) in die A. hepatica bei Patienten mit Lebermetastasen und mit primären Lebertumoren. Im Mittel wurden die Patienten über 23 Tage behandelt. Von den 16 behandelten Patienten hatten 10 eine klinische Besserung; von einem akuten Leberversagen wurde nicht berichtet, auch nichts über andere Nebenwirkungen.

Vor der regionalen Therapie wurde in der Regel eine diagnostische Laparotomie mit einer offenen Biopsie durchgeführt, der Erfolg der Behandlung wurde nach klinischen Parametern beurteilt (63). Zu dieser Zeit gab es als diagnostisches Verfahren nur die Leberszintigraphie (z.B. 127). Einer der ersten Berichte über den Einsatz des Ultraschalls als diagnostisches Verfahren von Rosenthal et al. stammt aus dem Jahr 1966 (126). Grundsätzlich fällt bei Publikationen aus dieser Zeit auf, dass die Informationen über die Diagnosestellung und die Art der Verlaufsbeurteilung und auch über die Nebenwirkungen der Behandlung sehr spärlich sind (z.B. 123). Ab Mitte der 60er Jahre des letzten Jahrhunderts wird als Chemotherapeutikum nicht mehr Mechlorethamin, sondern vermehrt 5-FU und Methotrexat verwendet. Soweit nachvollziehbar, traten bei Verwendung dieser Substanzen weniger drastische Nebenwirkungen auf (z.B. 63, 123).

Bei den bisher genannten Berichten erfolgte der arterielle Zugang immer mittels einer Arteriotomie, obwohl Seldinger schon 1954 (135) seine innovative Technik eines perkutanen Zugangs publizierte. Die erste (mir bekannte) Arbeit, bei der mittels seiner Technik der arterielle Zugang durchgeführt wurde, ist von 1968 (116). In dieser Publikation wurden drei Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom (= HCC, damals wurde der Tumor noch "Hepatom" genannt, auch heute noch gelegentlich in Nordamerika vorgestellt, bei denen eine regionale Chemotherapie mit 5-FU über eine Sondierung des Truncus coeliacus erfolgte (Zugang über die A. femoralis). In allen drei Fällen war der Lebertumor perkutan palpabel, es wurde jeweils eine histologische Diagnose gestellt (entweder perkutan oder im Zusammenhang mit einer diagnostischen Laparotomie) und es gab eine Leberszintigraphie. Der erste Patient bekam über 20 Tage kontinuierlich insgesamt 10 Gramm 5-FU, der zweite Patient über 29 Tage insgesamt 14 Gramm 5-FU und der dritte Patient über 26 Tage insgesamt 6,25 Gramm. Während der Behandlung gab es keine Veränderung der Leberfunktion bzw. keine Hinweise auf eine Störung der Blutbildung, bei allen Patienten kam es zu einer klinischen Besserung (vor allem eine Besserung der Schmerzen). Wie die Patienten die Behandlung insgesamt überstanden (lange Immobilisierung wegen des Katheters in der A. femoralis) wird nicht berichtet. Es gibt auch keine näheren Informationen darüber, wie lange die klinische Besserung anhält.

Ein anderer Behandlungsansatz war die Unterbindung der arteriellen Blutversorgung zur Leber. Nach einer Publikation von Graham 1933 (64) wurde über viele Jahre davon ausgegangen, dass die Unterbindung der arteriellen Versorgung der Leber in Abhängigkeit vom Ort der Unterbindung zu schwerwiegenden Komplikationen führen kann: Je weiter zentral die Blutzufuhr unterbrochen wird, umso dramatischer sollten die Nebenwirkungen sein. Spätestens aber mit der Publikation von Lucas und Tumacder (91) war klar, dass bei freier Durchgängigkeit der V. portae die A. hepatica ohne wesentliche Nebenwirkungen unterbunden werden kann. Da, wie schon erwähnt, die meisten malignen Lebertumore im Wesentlichen arteriell versorgt werden (23), sollte die Unterbindung der Arterie zu einer Verkleinerung der Tumore führen (und eine ausreichende Versorgung

des normalen Lebergewebes über die V. portae erfolgen). Almersjo et al. (3) berichten über die chirurgische Unterbindung der arteriellen Blutversorgung der Leber (entweder nur die eines Lappens oder die A. hepatica propria) bei 27 Patienten mit Lebermetastasen. Obwohl durch den Eingriff eine Tumorverkleinerung beschrieben wurde, änderte dies aber nichts an der Überlebenszeit. Der Grund für den unzureichenden Erfolg wurde von Bengmark und Rosengren (10) sowie Plangvanit et al. (112) beschrieben: Angiographisch konnten sie zeigen, dass sich nach einer Unterbindung der arteriellen Versorgung der Leber sehr schnell arterielle Kollaterale ausbilden. Murray-Lyon et al. (104) unterbanden deshalb bei 11 Patienten mit Lebermetastasen (unterschiedlicher Provenienz) chirurgisch die A. hepatica und alle Seitenäste des Truncus coeliacus, die zur Leberversorgung beitragen könnten. Bei sechs dieser Patienten wurde intraoperativ zusätzlich ein Katheter in eine kleine Vene des portalen System eingeführt und darüber 5-FU infundiert (keine Dosisangabe). Im Verlauf unterschieden sich die Patienten mit und ohne portale 5-FU-Gabe nicht. Abgesehen von dem einen Todesfall in der Folge der Unterbindung der Leberarterie profitierten alle anderen Patienten von der Behandlung mit einer klinischen Besserung, die bis zu 10 Monate anhielt. Die Autoren der Studie gingen davon aus, dass die zusätzlich zur Unterbindung der arteriellen Versorgung durchgeführte Chemotherapie über die V. portae keinen positiven Effekt hat.

Fortner et al. (59) berichten 1972 über 23 Patienten mit primären und sekundären Lebermalignomen, bei denen die A. hepatica communis unterbunden wurde. Bei dreizehn dieser Patienten erfolgte zusätzlich eine intraarterielle Chemotherapie (in Abhängigkeit von der Tumorentität entweder FUDR, Methotrexat oder Actinomycin-D) über einen Katheter, der bei dem Eingriff über die A. gastroduodenalis in die A. hepatica propria eingeführt wurde. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die zusätzliche intraarterielle Gabe eines Chemotherapeutikums den Effekt der Unterbindung der A. hepatica verstärkt. In einer Übersichtsarbeit von Bengmark et al. von 1974 (11) wird konstatiert, dass eine Dearterialisierung der Leber zur Behandlung eines Malignoms nicht ausreicht, sondern dass zusätzlich eine intraarterielle Chemotherapie notwendig ist.

Bei der Wertung dieser Berichte muss berücksichtigt werden, dass der Behandlungserfolg nur auf der Beurteilung der klinischen Symptomatik, der Laborwerte und dem Palpationsbefund (eventuell den Sektionsbefunden) beruhte. Die uns heute bekannten bildgebenden Verfahren zur Beurteilung der Leber standen noch nicht zu Verfügung. Hinzuzufügen ist an dieser Stelle der allgemeine Stellenwert von Lebermalignomen in der Medizin: In dem Lehrbuch der Inneren Medizin von Schwiegl und Jores von 1949 (12) und unverändert auch noch im Lehrbuch von Denning fast 20 Jahre später (73) werden die Malignome der Leber auf nur wenigen Seiten abgehandelt, primäre Malignome der Leber werden als sehr selten eingestuft; meist soll es sich um Metastasen handeln. Sowohl diagnostisch als auch therapeutisch herrschte Nihilismus vor. In chirurgischen Lehrbüchern findet sich ein ähnliches Bild: In dem vom Allgöwer 1976 herausgebrachten Lehrbuch "Allgemeine und spezielle Chirurgie" (1) wird im wesentlichen nur kurz auf die Chirurgie der Tumore der ableitenden Gallenwege eingegangen, primäre Lebermalignome und Metastasen kommen nicht vor. In dem in den USA herausgegeben "Merck Manual" von 1982 (13) werden sowohl das hepatozelluläre als auch das cholangioläre Karzinom erwähnt, als diagnostische Methoden werden schon die Angiographie und die Szintigraphie aufgeführt (CT und Ultraschall werden grundsätzlich als diagnostische Methoden eingeführt, aber ohne auf die Möglichkeit der Erkennung von fokalen Leberläsionen einzugehen). Als Therapie wird die in seltenen Fällen mögliche chirurgische Resektion aufgeführt. Die bisher besprochenen Behandlungsansätze hatten damit bis 1982 offensichtlich nicht den Weg in Standardlehrbücher gefunden.

1.6.2. Entwicklung von Embolisaten

Die Unterbindung der arteriellen Perfusion der Leber und die zusätzliche intraarterielle Chemotherapie wurden als Erfolg bei der Behandlung von Lebermalignomen betrachtet. Der chirurgische Verschluss der Leberarterien war jedoch ein – für den ohnehin schon geschwächten Patienten – hohes Risiko. Deshalb wurde nach weniger belastenden Wegen gesucht. Schon in den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts wurden erste Erfahrungen mit dem endovaskulären arteriellen Verschluss bei A-V Fisteln publiziert. Bei den ersten Berichten

wurde allerdings die zuführende Schlagader nahe der Fistel freigelegt und über diese Arteriotomie ein Katheter so weit wie möglich an den Nidus der Fistel geschoben. Durch den Katheter wurden dann kleine Muskelstücke (85) oder Gelfoam (77) injiziert. Gelfoam wird aus Gelatine gewonnen und es kann entweder als Pulver oder in Form eines Schwamms erworben werden. Der Schwamm kann in kleine Stücke geschnitten werden (die durch den Katheter eingeführt werden können). Grundsätzlich wird das Gelfoam über die Zeit resorbiert. Doppman et al. (44) veröffentlichten 1971 eine Arbeit über ihre Erfahrungen mit der Embolisation von arterio-venösen Fisteln am Rückenmark. In dieser Publikation werden verschiedene Embolisate diskutiert: Neben Gelfoamschwämmchen und Muskelfragmenten werden auch Stahlkügelchen vorgestellt. Der arterielle Zugang erfolgte hier über die A. femoralis. Die neurologisch arbeitenden Kollegen waren bezüglich der Kenntnisse über Embolisate den abdominale Organe behandelnden Kollegen weit voraus: Hier werden noch Blutkoagel als Embolisat bei Patienten mit einer akuten Blutung (z.B. 22,124) verwendet. Das Problem ist, dass es bei einer ausgeprägten Gerinnungsstörung schwierig ist, ein entsprechendes Koagel von dem Blut des Patienten zu bekommen (124). Erst ab 1976 wird die Verwendung von Gelfoam zur Embolisation der Leberarterien beschrieben (2, 62), eine erste Publikation zum Einsatz von Stärkepartikeln erschien 1978 (89). In einer Publikation von Bank und Kerber (6) werden 1979 schon mehrere Embolisate besprochen, unter anderem auch Cyanoacrylat (als Histoacryl® noch heute im Handel). Dotter et al. (46) berichteten 1972 von einem ablösbaren Ballon, der an der Katheterspitze bis kurz vor die Fistel geschoben, dort aufgeblasen und danach vom Katheter gelöst wird. Aus den Metallkügelchen wurden später die Metallspiralen ("coils") entwickelt. Gelfoam wird noch heute eingesetzt. Eine Sonderstellung nimmt das Lipiodol® (vertrieben von der Firma Guerbet) ein. Diese Substanz wird in der Leber als Embolisat, als Therapeutikum und als Kontrastmittel verwendet. Lipiodol® wird aus Mohnöl gewonnen, ursprünglich wurde es vor allem zur Lymphographie verwendet (136). Eine genauere Beschreibung der zu Beginn der 80er Jahre verfügbaren Substanzen ist von Ensminger & Gyves sowie von Schultheis (52, 133) zusammengefasst. Die noch heute

bei der Behandlung von Lebermalignomen verwendete Embolisate werden im Kapitel 2.2. vorgestellt.

Mit der Verfügbarkeit unterschiedlicher Embolisate wurde die chirurgische Unterbindung der arteriellen Perfusion der Leber abgelöst. Die gleiche Diskussion, die schon bei der chirurgischen Unterbindung der Blutzufuhr geführt wurde, wurde jetzt erneut geführt: Soll die arterielle Perfusion der Leber eher proximal oder besser distal unterbunden werden (z.B. 31)? Doppman et al. (45) konnten zeigen, dass die distale Embolisation effektiver ist als die proximale. Auch die Diskussion, ob eine Embolisation allein ausreicht oder ob ein Chemotherapeutikum addiert werden sollte, wurde weiter geführt. Diese Frage ist durch kontrollierte Studien nie geklärt worden; mehrheitlich wird aber die Meinung vertreten, dass die zusätzliche Gabe eines Chemotherapeutikums den Behandlungserfolg verbessert (67). Der Begriff der "Chemoembolisation" wurde 1981 zum ersten Mal in einer Publikation erwähnt (30, 81). Die erste bekannte Publikation, bei der eine bildgebende Ergebniskontrolle nach regionaler Therapie erfolgte, war die Arbeit von Wheeler et al. von 1979 (156).

1.6.3. Entwicklung von Chemotherapeutika

Die erste Substanz, die intravenös erfolgreich zur Behandlung eines Malignoms verwendet wurde, war Mechlorethamin (Übersichtsarbeiten zur Geschichte und Entwicklung von Chemotherapeutika, 61, 66, 72, 110). Diese Substanz ist vor allem unter dem Begriff "Senfgas" bekannt. Im ersten Weltkrieg als Giftgas eingesetzt, soll sie bei etwa 90.000 Menschen zum Tod geführt haben und bei über einer Millionen Menschen für schwere Verletzungen und Erkrankungen verantwortlich gewesen sein (z.B. 74). Bei den Menschen, die den Angriff überlebten, fiel ein starker Abfall der Leukozyten im Verlauf der Erkrankung auf (69, 102).

Soweit bekannt, erfolgte die erste gezielte Behandlung mit Mechlorethamin 1942 (74): Ein Patient mit einem Lymphosarkom, das auf die damals übliche Bestrahlung nicht ansprach, bekam 10 Dosen von 0,1 mg/kg Körpergewicht Mechlorethamin intravenös. Der Tumor soll sich danach vollständig zurückgebildet haben, allerdings hielt die Wirkung nur für kurze Zeit an. Dieser Fall wurde erst nach

dem Ende des zweiten Weltkriegs 1946 veröffentlicht (74).

1943 explodierte bei einem Luftangriff der Achsenmächte auf den Hafen von Bari (in Süditalien) unter anderem ein amerikanisches Schiff, das mit Munition, Kraftstoff und 2.000 Senfgasbomben beladen war. Bei der Explosion wurde das Gift weit gestreut und auch im Wasser verteilt. Überlebende sprangen von den sinkenden Schiffen ins Wasser und deren Haut und Kleidung kamen mit dem Wasser/Treibstoff/Senfgasgemisch in Kontakt. Die Alliierten hielten den Vorfall geheim (auch gegenüber den eigenen Soldaten), denn es sollte unbedingt vermieden werden, dass die Achsenmächte Informationen über einen eventuellen Einsatz von Giftgas bekommen (zu dem es im 2. Weltkrieg nicht kam). Die behandelnden Ärzte in Bari meldeten eine "unbekannte Dermatitis" (74). Die Menschen, die die Explosionen überlebten und an Land schwimmen konnten, wurden in Decken eingehüllt, jedoch überlebten nur die, die bevor sie in Deckengehüllt worden waren – die nasse und mit Senfgas getränkte Kleidung ablegten (120). Bei den betroffenen Personen wurden in den folgenden Tagen die Symptome beschrieben, die auch nach den Giftgasangriffen im 1. Weltkrieg auftraten (z.B. ein ausgeprägter Lymphozytenabfall). Nach dem Ende des 2. Weltkriegs wurden 1946 die Beobachtungen publiziert (120). Diese Erfahrungen flossen dann in die gezielte Verwendung der Substanz bei der Behandlung von Malignomen ein. Ausgehend vom Mechlorethamin wurden in den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts Substanzen mit einer besseren Verträglichkeit und einer länger anhaltenden Wirkung entwickelt (z.B. Cyclophosphamid, Chlorambucil, 102).

Unter anderem führte die von den USA nach dem Ende des 2. Weltkriegs ausgehende positive Grundhaltung zu sehr ambitionierten privat und öffentlich finanzierten Forschungsprogrammen mit dem Ziel, die Behandlung von Malignomen zu verbessern. In den 50er Jahren wurden unter anderem 5-FU, Kortikoide und Methotrexat entwickelt und erfolgreich eingesetzt. Als Beispiel soll die "American Cancer Society" (ACS) genannt werden, die schon 1948 ein jährliches Budget von 14 Millionen Dollar bekam, etwa 25 % davon wurden in die Forschung investiert (102). Ende der 60er Jahre wurde über die ersten klinischen Erfahrungen mit einer Kombinationschemotherapie