

IMAGERIE DES VOIES BILIAIRES INTRAHÉPATIQUES EN CHOLANGIOGRAPHIE-IRM EN COUPES ÉPAISSES

JC Leclerc, L Cannard, F Lefèvre, L Debelle, S Béot, H Boccaccini, C Bazin et D Régent

ABSTRACT

Thick slice MR cholangiography of the intrahepatic biliary tree

Purpose. To assess the value of single shot fast spin echo MR sequence (SS-FSE) in the evaluation of the normal and pathologic intrahepatic biliary tree.

Material and Methods. 418 consecutive patients (457 examinations) referred for clinical and/or biological suspicion of biliary obstruction underwent MR cholangiopancreatography (MRCP). All patients were imaged with a Signa 1.5 T GE MR unit, with High Gradient Field Strength and Torso Phased Array Coil. Biliary ducts were imaged with SS-FSE sequence, coronal and oblique coronal 20mm thick slices on a 256×256 matrix. Total acquisition time was 1 second. Source images were reviewed by two radiologists blinded to clinical information. In case of disagreement, a third radiologist's opinion was requested. In all cases, MRCP results were compared with direct biliary tract evaluation, other imaging studies and clinical and biological follow-up.

Results. In all cases, MRCP produced high quality images. Numerous branch of division were observed although the peripheral intrahepatic ducts were well seen in more than 90% in an area 2cm below the capsule. The number of division was statistically higher when mechanical obstruction was present. Intrahepatic calculi or peripheral cholangiocarcinoma were well detect by MRCP. For the detection of cholangitis, MRCP sensitivity was 87.5% but the positive predictive value was only 57.7% because of a high number of false positive. The diagnosis of primary sclerosing cholangitis must be made only on strict criteria and slightly dilated peripheral bile ducts unconnected to the central ducts in several hepatic segments were a characteristic MR sign of primary sclerosing cholangitis.

Conclusion. MRCP can be proposed as a first intention imaging technique for the evaluation of intrahepatic ducts.

Key words: Bile ducts. Cholangitis. MR. MRCP. Single shot fast spin echo. Imaging.

J Radiol 2001;82:151-160

RÉSUMÉ

But. Évaluer la séquence single shot fast spin echo (SS-FSE) dans l'analyse des voies biliaires intrahépatiques (VBIH) normales et pathologiques.

Matériels et méthodes. Quatre cent dix-huit patients (457 examens) consécutifs, qui présentaient un point d'appel clinique ou biologique orientant vers une pathologie biliaire, ont été étudiés par cholangiopancréatographie IRM (CP-IRM). Toutes les explorations ont été réalisées sur un imageur 1,5 Tesla avec gradients puissants et antenne réceptrice en réseau phasé. Les voies biliaires ont été explorées avec la séquence SS-FSE, en coupes épaisses de 20 mm, frontales et frontales obliques, en matrice 256 × 256, en 1 seconde d'acquisition. Les images natives ont été analysées sans utiliser de post-traitement par deux relecteurs avec avis d'un expert en cas de désaccord. Les résultats de la CP-IRM ont été confrontés aux examens de référence et au suivi clinico-biologique des patients dans tous les cas.

Résultats. La CP-IRM permettait d'obtenir des images analysables dans tous les cas. Un grand nombre de branches de division était visualisé, de même que les VBIH périphériques étaient, dans plus de 90 % des cas, visualisées à moins de 2 cm de la capsule hépatique. Le nombre de divisions visualisé était statistiquement plus grand lors de la présence d'un obstacle malin ou bénin. La lithiase intrahépatique et le cholangiocarcinome périphérique étaient bien mis en évidence. La sensibilité de la CP-IRM était bonne (87,5 %) pour le diagnostic des cholangites, mais la technique souffrait d'une valeur prédictive positive faible (57,7 %) en raison de nombreux faux positifs. Le diagnostic de cholangite sclérosante primitive ne doit être porté que devant la présence de critères diagnostiques stricts : dilatations segmentaires des VBIH périphériques non rattachables aux VBIH proximales.

Conclusion. La CP-IRM est l'examen à réaliser en première intention pour l'étude des VBIH.

Mots-clés : Cholangite. Voies biliaires. Imagerie par résonance magnétique. Écho de spin rapide. Cholangiopancréatographie IRM. Single shot fast spin echo. Imagerie.

INTRODUCTION

L'exploration de la pathologie des voies biliaires intrahépatiques (VBIH) reposait il y

a peu sur les opacifications instrumentales. Ces techniques sont invasives, parfois de réalisation difficile et ne permettent pas toujours une visualisation complète de l'arbre biliaire.

La CP-IRM, technique performante et non invasive (1), tient une part de plus en plus importante pour ces explorations. Le but de ce travail est d'évaluer la CP-IRM en images de projection en coupes épaisses dans l'étude des VBIH.

Service de Radiologie, Hôpital d'Adulte – CHU Nancy-Brabois, Rue du Morvan, 54511 Vandœuvre Cedex.

Correspondance : JC Leclerc

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Les patients

Une étude rétrospective a inclus, entre le 10 juillet 1996 et le 15 novembre 1998, 418 patients ayant bénéficié de 457 examens de CP-IRM. Il s'agissait de 225 femmes et de 193 hommes âgés de 16 à 96 ans (âge moyen de 62,4 ans). Les

critères d'inclusion dans l'étude étaient cliniques : 171 patients (soit 37 %) présentaient des douleurs de l'hypocondre droit, 111 (24 %) un ictère cutanéomuqueux, 70 (17 %) de la fièvre, 47 (10 %) un amaigrissement et/ou une altération de l'état général ou biologique pouvant évoquer une pathologie hépatico-bilio-pancréatique dans 420 cas (soit 92 %). Certains patients ont bénéficié d'un ou plusieurs examens d'imagerie avant la réalisation de la CP-IRM.

Les patients ont bénéficié d'un ou de plusieurs autres examens d'imagerie permettant une confrontation diagnostique : 150 cholangiographies instrumentales, 131 échographies, 158 tomodensitométries avec injection de produit de contraste iodé intraveineux et 29 échocopies. Cinquante-trois patients bénéficiaient d'une intervention chirurgicale et un diagnostic anatomopathologique était obtenu dans 59 cas. Un suivi clinico-biologique était obtenu chez tous les patients.

Au terme de ce bilan, les diagnostics retenus ont été : 16 cas de cholangite dont 5 cholangites sclérosantes primitives et une cholangite sclérosante primitive compliquée d'un cholangiocarcinome, 1 cholangite dans le cadre d'une histiocytose X, 1 cholangite du SIDA à cryptosporidiose, 5 cholangites lithiasiques, 2 cholangites infectieuses sur anastomose biliodigestive et 1 cholangite sur obstacle tumoral. On notait 6 cas de cirrhose, 10 cas de lithiasse des voies biliaires intrahépatique et 7 cholangiocarcinomes périphériques (tableau I).

Méthode

Technique d'imagerie

Toutes les CP-IRM ont été réalisées sur un imageur General Electric Horizon Echospeed 1,5 Tesla avec gradients puissants (23 mT/m/ms) et antenne réceptrice en réseau phasé. Après un double repérage axial et frontal, une exploration en coupes frontales et frontales obliques a été réalisée. Les paramètres de la séquence étaient : TR infini, TE effectif 800 millisecondes, bande passante d'échantillonnage 32 kHz, FOV (field of view) adapté à chaque patient (42 à 35 cm), ETL (train d'échos) de 128, matrice 256 × 256, épaisseur de coupe 20 mm. Des coupes séquentielles de 5 à 7 mm d'épaisseur avec TE effectif long ou court (110) ont parfois été réalisées (2). Aucun post-traitement de type MIP n'était utilisé, et les images obtenues étaient directement analysables.

Recueils des données en CP-IRM

Les images obtenues étaient revues par un relecteur junior et un relecteur senior, sans renseignement clinico-biologique. En cas de désaccord, un troisième

Tableau I :

Effectif des pathologies rencontrées.

Table I :

Diagnoses in patients.

Voies biliaires normales :	207
Cholangites :	16
6 CSP dont 1 compliquée de CCK	
1 histiocytose X	
1 cholangite du SIDA à cryptosporidiose	
5 cholangites lithiasiques	
2 cholangites infectieuses sur anastomoses biliodigestives	
1 cholangite sur obstacle tumoral	
Cirrhoses :	6
Lithiasés intrahépatiques :	10
Tumeurs :	47
7 CCK périphériques	
10 calculocancers	
19 CCK centraux	
11 autres tumeurs intrahépatiques	
Autres pathologies intrahépatiques :	5
1 cas de kystes péri-biliaires	
2 cas de microhamartomes	
2 polykystoses	
Dilatations isolées des VBIH :	3
Obstacles extrahépatiques bénins :	104
Obstacles extrahépatiques malins :	27
Dilatations isolées des voies biliaires extrahépatiques :	32

VBIH : voies biliaires intrahépatiques ; CSP : cholangite sclérosante primitive ; CCK : cholangiocarcinome.

relecteur, senior, tenait le rôle d'expert. Chaque lecteur devait compléter une fiche, comportant une analyse morphologique des voies biliaires intrahépatiques avec appréciation de la distance des VBIH à la capsule hépatique et du nombre de divisions canalaires visibles à partir de la confluence biliaire supérieure. Dans les cas pathologiques, on réalisait une analyse précise des segments dilatés et de l'obstacle, tant en ce qui concernait sa localisation que ses caractéristiques morphologiques.

Les critères de dilatation des voies biliaires intrahépatiques étaient un diamètre > 2 mm et pour la voie biliaire principale un diamètre > 8 mm. Le diagnostic de cholangite reposait sur la présence d'une irrégularité de calibre des VBIH, de sténoses étagées ou de dilatations périphériques des voies biliaires non rattachées au hile ; celui de calcul, sur la présence d'une image endocanalaire en hyposignal ronde ou polyédrique de contours nets et celui d'obstacle tumoral, sur la présence d'une lésion en hypersignal associée à des critères d'obstruction maligne (sténose asymétrique, caractère brutal de l'arrêt et irrégularités pariétales).

Les dossiers

Pour chaque patient étaient recueillis : les antécédents médicaux et chirurgi-

caux hépatobiliaires, l'histoire de la maladie, les données cliniques et biologiques. L'ensemble des renseignements morphologiques et diagnostiques des techniques de cholangiographie instrumentales était colligé, avec une grille de lecture identique à celle de la CP-IRM, ainsi que les résultats des autres méthodes d'imagerie, des constatations chirurgicales et des examens anatomopathologiques. S'il persistait un doute diagnostique, le suivi évolutif longitudinal clinique et biologique (3 à 15 mois) permettait de trancher.

Étude statistique

Elle était descriptive pour l'étude morphologique, en déterminant pour l'ensemble des données et en fonction de la pathologie, les pourcentages de visualisation du nombre de canaux biliaires intrahépatiques et du nombre de canaux atteignant la zone de parenchyme située à moins de 2 cm de la capsule hépatique ainsi que le pourcentage de variations anatomiques observées. Les données concernant l'étude des variations anatomiques étaient confrontées à la plus importante série de la littérature fondée sur 3 845 cholangiogrammes peropérateurs (3).

Elle était analytique pour l'étude diagnostique avec calcul de la sensibilité, de la spécificité, de la valeur prédictive positive, de la valeur prédictive négative pour chaque item. L'évaluation de la concordance par le test de Kappa permettait de définir la conformité de deux diagnostics se rapportant à un même patient.

RÉSULTATS

Données générales

Aucun cas de refus d'exploration IRM ou de claustrophobie n'a été noté. Vingt et un examens présentaient des artefacts de flou cinétique et un seul examen était de qualité médiocre en raison d'une ascite importante, mais les résultats ont été jugés interprétables dans tous les cas.

Résultats morphologiques

Visualisation des voies biliaires intrahépatiques

Les voies biliaires périphériques étaient visualisées à moins de 2 cm de la capsule dans 92,3 et 95,8 % des cas à droite et à gauche et dans 95,7 et 96,8 % des cas pour les voies biliaires pathologiques. Il n'existait pas pour ce critère de différence significative entre

les voies biliaires normales, les obstacles bénins et les obstacles malins ($p = 0,2$ à $0,7$), (tableau II). La reproductibilité interobservateur était de 0,8.

Un grand nombre de branches de division était visible : 3 dans 81,4 et 81,6 % des cas à droite et à gauche, 4 dans 48,1 et 50,1 %, 5 dans 24,7 et 30,9 % des cas (tableau III). Il existait des différences significatives du nombre de divisions visualisé entre voies biliaires normales et les obstacles bénins ($p = 1.10^{-8}$), les voies biliaires normales et les obstacles malins ($p = 1.10^{-8}$) ainsi que pour les obstacles bénins et malins ($p = 5.10^{-5}$). La reproductibilité interobservateur était de 0,51.

Tableau II :

Visibilité des voies biliaires périphériques à moins de 2 cm de la capsule.

Table II:

Peripheral biliary duct visibility below 2 cm of capsule.

	Visible	%	Non visible	%
VB normales et pathologiques				
VBH droites	422	92,3	35	7,7
VBH gauches	438	95,8	19	4,2
VB normales				
VBH droites	181	87,4	26	12,6
VBH gauches	194	93,7	13	6,3
Obstacles bénins				
VBH droites	171	97,1	5	2,9
VBH gauches	172	97,7	4	2,3
Obstacles malins				
VBH droites	68	91,9	6	8,1
VBH gauches	70	94,6	4	6,4

VB : voies biliaires ; VBH : voies biliaires intrahépatiques.

Tableau IV :

Étude des variations anatomiques.

Table IV:

Anatomical variants.

	Puente (1)		Notre série	
	Nb.	%	Nb.	%
B. dorsocaudale s'abouchant à gauche	496	12,8	23	5,0
C. hépatique aberrant	192	4,9	15	3,3
C. hépatique accessoire	77	2,1	32	7,0
Trifurcation	427	11,1	36	7,9
Somme	1 192	30,9	106	23,2

Nb. : effectif ; B. : branche ; C. : canal.

Étude des variations anatomiques (tableau IV)

Des variations anatomiques des VBH étaient observées dans 23,2 % des cas : 32 canaux hépatiques accessoires (7 %) définis par un canal drainant un segment hépatique qui s'abouche dans la voie biliaire principale ou le canal cystique (fig. 1), 15 canaux hépatiques aberrants (3,3 %) définis par l'abouchement de la branche dorsocaudale dans la voie biliaire principale ou, plus rarement, le canal cystique (fig. 2), 36 trifurcations (7,9 %) définies par l'abouchement de la branche dorsocaudale à l'union des canaux hépatiques droits et gauches (fig. 3) et 23 abouchements à gauche de la branche dorsocaudale (5,0 %), (fig. 4). La concordance interobservateur était de 0,89. Deux patients étaient par ailleurs explorés en CP-IRM après ligature accidentelle d'un canal hépatique aberrant lors d'une cholécystectomie (fig. 5).

Tableau III :

Visibilité des voies biliaires intrahépatiques.

Table III:

Intrahepatic duct visibility.

	1 div	%	2 div	%	3 div	%	4 div	%	5 div	%
VB normales et pathologiques										
VBH droites	457	100	450	98,5	372	81,4	220	48,1	113	24,7
VBH gauches	457	100	449	98,2	373	81,6	229	50,1	141	30,9
VB normales										
VBH droites	207	100	202	97,6	142	68,6	42	20,3	7	3,5
VBH gauches	207	100	201	97,1	147	71,0	49	23,7	11	5,3
Obstacles bénins										
VBH droites	176	100	174	84,1	160	77,3	112	54,1	54	30,6
VBH gauches	176	100	174	84,1	155	74,9	114	55,1	72	34,8
Obstacles malins										
VBH droites	74	100	74	100	70	94,6	66	89,2	52	70,3
VBH gauches	74	100	74	100	71	95,9	66	89,2	58	78,4

div : nombre de divisions des VBH reconnues ; VB : voies biliaires ; VBH : voies biliaires intrahépatiques.

Tableau V :

Confrontation des données de la CP-IRM avec les examens de référence.

Table V:

Correlation of MRCP images with standard imaging techniques.

	N	CP-IRM	Kappa interobs.	Se	Sp	VPP	VPN
Cholangites	16	26	0,89	87,5	97,3	57,7	99,5
CSP (critères diag. stricts)	7	8	1	100,0	99,8	87,5	100,0
Lithiases	10	9	0,94	80,0	99,8	88,9	99,6
CCK périphériques	7	8	0,77	100,0	99,8	87,5	100,0

N : effectif ; CP-IRM : cholangiographie-IRM ; Kappa interobs. : valeur du test du Kappa interobservateur ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; CSP : cholangite sclérosante primitive ; critères diag. : critères diagnostiques ; CCK : cholangiocarcinome.

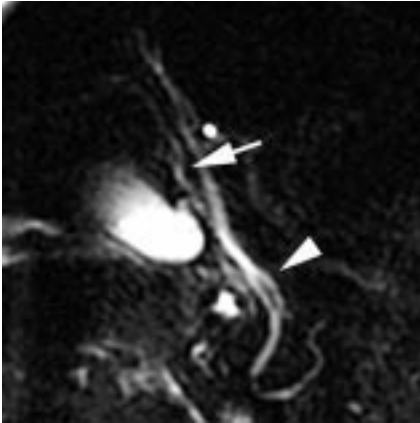


Fig. 1 : CP-IRM.

Canal hépatique droit accessoire s'abouchant dans le canal cystique (flèche). Abouchement bas et à gauche du canal cystique (tête de flèche), (séquence SS-FSE, coupe frontale de 20 mm d'épaisseur, TE eff 800 msec).

Fig. 1: MRCP.

Right accessory hepatic duct branching into the cystic duct (arrow). Note the low and medial insertion of cystic duct into common hepatic duct (arrowhead), (SS-FSE sequence using 20 mm thick coronal images, TE eff 800 msec).

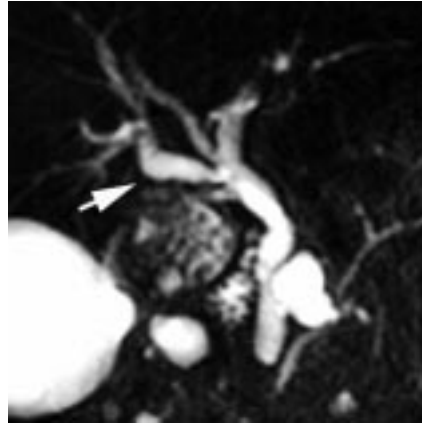


Fig. 2 : CP-IRM.

Canal hépatique droit aberrant (flèche) : glissement de la branche dorsocaudale s'abouchant dans le canal hépatique commun (séquence SS-FSE, coupe frontale de 20 mm d'épaisseur, TE eff 800 msec).

Fig. 2: MRCP.

Right aberrant hepatic duct (arrow). The dorsocaudal branch drains directly into common hepatic duct (SS-FSE sequence using 20 mm thick coronal images, TE eff 800 msec).

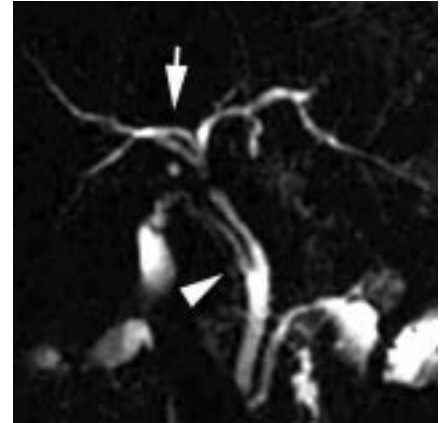


Fig. 3 : CP-IRM.

Trifurcation: abouchement de la branche dorsocaudale à l'union des canaux hépatiques droit et gauche (flèche). Noter l'insertion basse du canal cystique (tête de flèche), (séquence SS-FSE, coupe frontale de 20 mm d'épaisseur, TE eff 800 msec).

Fig. 3: MRCP.

Trifurcation: the dorsocaudal branch drains at the confluence of right and left hepatic ducts (arrow). Note the low insertion of cystic duct into common hepatic duct (arrowhead), (SS-FSE sequence using 20 mm thick coronal images, TE eff 800 msec).

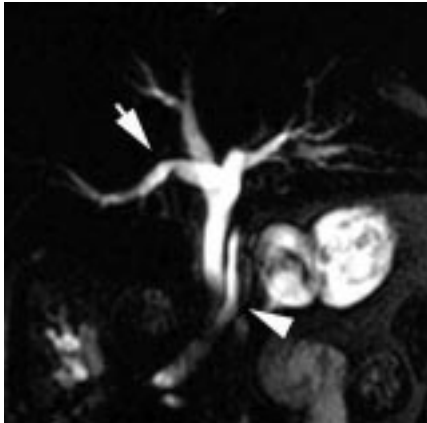


Fig. 4 : CP-IRM.

Abouchement à gauche de la branche dorsocaudale (flèche). Noter l'abouchement bas et à gauche du canal cystique (tête de flèche), (séquence SS-FSE, coupe frontale de 20 mm d'épaisseur, TE eff 800 msec).

Fig. 4: MRCP.

The dorsocaudal branch drains into the left hepatic duct (arrow). Note the low and medial insertion of cystic duct into common hepatic duct (arrowhead), (SS-FSE sequence using 20 mm thick coronal images, TE eff 800 msec).

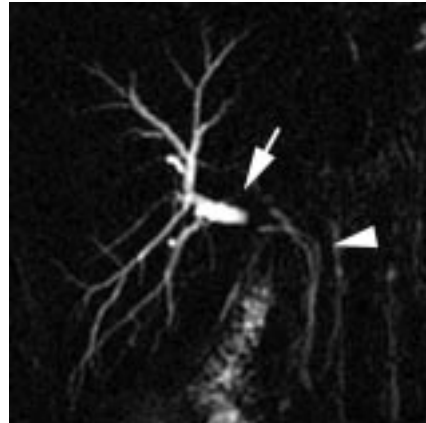


Fig. 5 : CP-IRM.

Dilatation des voies biliaires en amont d'une ligature accidentelle postcholécystectomie d'un canal hépatique droit aberrant (flèche). Abouchement du canal cystique en bas et à gauche (tête de flèche), (séquence SS-FSE, coupe frontale de 20 mm d'épaisseur, TE eff 800 msec).

Fig. 5: MRCP.

Dilated biliary ducts resulting from inadvertent ligation of a right hepatic aberrant duct during cholecystectomy (arrow). Note the low and medial insertion of cystic duct into common hepatic duct (arrowhead), (SS-FSE sequence using 20 mm thick coronal images, TE eff 800 msec).

que et 1 cas en amont d'un calculocancer visualisés en cholangiographie transhépatique ainsi que 10 faux positifs correspondant à 5 cirrroses, 2 carcinomes hépatocellulaires infiltrants sur cirrhose, 2 faux aspects de cholangite en amont de calculs et d'un calculocancer et 1 cas de mucoviscidose. La valeur prédictive positive était de 0,57.

L'aspect en CP-IRM de la cholangite du SIDA était différent de celui observé dans les cholangites sclérosantes primitives et était représenté par des dilatations moniliformes des VBIH proximales sans dilatation périphérique. Les cholangites lithiasiques étaient bien mises en évidence et il n'existait qu'un faux positif et un faux négatif.

En définissant des critères diagnostiques plus stricts pour la cholangite sclérosante primitive : dilatations segmentaires diffuses des VBIH périphériques non rattachées au hile (4), il n'existait plus qu'un seul faux positif, correspondant à 1 carcinome hépatocellulaire développé sur cirrhose chez un patient présentant une angiocholite. Des anomalies étaient visualisées dans les 7 cas de cholangite sclérosante primitive : dilatations segmentaires des VBIH périphériques dans 6 cas/7, sténoses multiples des VBIH dans 7 cas/7, irrégularités pariétales des VBIH dans 4 cas/7, aspect moniliforme des VBIH dans 2 cas/7. Chez les 4 patients ayant bénéficié d'une cholang-

giographie rétrograde, des anomalies des VBIH étaient visualisées dans tous les cas. Dans 1 cas, l'ERCP permettait de mieux mettre en évidence des dilatations moniliformes des VBIH et, dans un cas, c'est la CP-IRM qui permettait de mieux visualiser des VBIH dilatées en amont d'une sténose obstructive.

Autres pathologies

Les complexes de Von Meyenburg ou microhamartomes multiples, les kystes péribiliaires ou dilatations kystiques des glandes pariétales des canaux biliaires ainsi que les kystes de la polykystose hépatorénale étaient parfaitement mis en évidence par la CP-IRM.

DISCUSSION

Méthodologie

Les examens de CP-IRM ont été confrontés à d'autres examens d'imagerie, parfois probablement inférieurs à la CP-IRM dans l'exploration des VBIH (échographie et tomодensitométrie) et l'on sait également que les renseignements fournis par les cholangiographies instrumentales dépendent de la qualité des opacifications et de la possibilité de franchir un éventuel obstacle. Ce type de biais, limitant la valeur des différents résultats, se rencontre cependant dans la plupart des études évaluant la CP-IRM.

Visualisation des voies biliaires intrahépatiques

La visibilité des VBIH sous-capsulaires est fréquente dans les voies biliaires normales et ne constitue pas un critère diagnostique d'obstruction mécanique des voies biliaires. La visualisation d'un nombre important de branches de division peut être un élément supplémentaire pour différencier un obstacle bénin d'un obstacle malin, mais peut également se rencontrer en l'absence de toute pathologie. Ces données rejoignent celles de la première étude de CP-IRM en séquence SS-FSE (5).

Les variations anatomiques des voies biliaires et notamment les canaux accessoires ou aberrants et d'une insertion basse ou médiale du canal cystique constituent un des principaux groupes à risque de section ou de ligature accidentelle de voies biliaires lors de la réalisation d'une cholécystectomie, exposant les patients à une fistule biliaire ou à une atrophie segmentaire du foie drainé par le canal ligaturé. Les trifurcations et l'abouchement à gauche de la branche

dorsocaudale peuvent par ailleurs également entraîner une atrophie hépatique s'ils ne sont reconnus à temps lors d'une hépatectomie gauche. La CP-IRM apparaît comme une excellente méthode pour mettre en évidence de façon atraumatique ces variations anatomiques, et les données de notre série rejoignent celles de la littérature (6-8).

La possibilité de réaliser une étude radiographique autour d'une structure canalaire, explique la facilité avec laquelle on peut localiser précisément l'abouchement d'un canal (9).

L'intérêt de la réalisation d'une CP-IRM avant toute cholécystectomie se pose et paraît actuellement confronté à des problèmes de disponibilité des machines et au coût des examens. Il est par contre évident que les variations anatomiques doivent d'ores et déjà être systématiquement recherchées sur tout examen de CP-IRM.

La lithiase des voies biliaires intrahépatiques

Dans un cas, une lacune de la convergence biliaire supérieure était interprétée à tort comme lithiasique en CP-IRM, alors qu'il s'agissait d'un cholangiocarcinome hilair. Des séquences en TE court (contraste tissulaire) doivent être systématiquement réalisées lors de tout défaut canalaire pour éviter ce type d'erreur et la présence d'un hypersignal sur ces séquences doit alors faire rechercher une lésion tumorale par la réalisation de séquences avec injection de Gadolinium.

Par ailleurs, un faux négatif a été observé où la CP-IRM avait interprété à tort une lacune de la convergence supérieure étendue aux canaux hépatiques droits et gauches comme un cholangiocarcinome. Il s'est avéré à l'intervention chirurgicale qu'il s'agissait d'un conglomerat de calculs moulant les canaux biliaires. Il est intéressant de noter que la cholangiographie rétrograde avait également interprété cet obstacle comme tumoral, ce qui conforte le fait qu'une vision canalaire est insuffisante à la caractérisation précise de la nature d'un obstacle.

La CP-IRM permet un bilan satisfaisant de la maladie lithiasique intrahépatique (fig. 6, 7), mais peut cependant méconnaître des calculs de petite taille (1 à 2 mm). La réalisation de coupes en TE effectif court de façon systématique devant tout obstacle endoluminal, devrait encore augmenter la sensibilité et surtout la spécificité de la technique et permettre de différencier plus facilement obstacle tumoral et lithiasique.

Le cholangiocarcinome intrahépatique

Le cholangiocarcinome périphérique se présente en CP-IRM comme une tumeur hépatique entraînant de façon inconstante une dilatation des voies biliaires d'amont (fig. 8a). Les séquences à visée cholangiographique pure utilisées dans l'étude n'ont donc que peu d'intérêt. Les séquences en TE effectif court

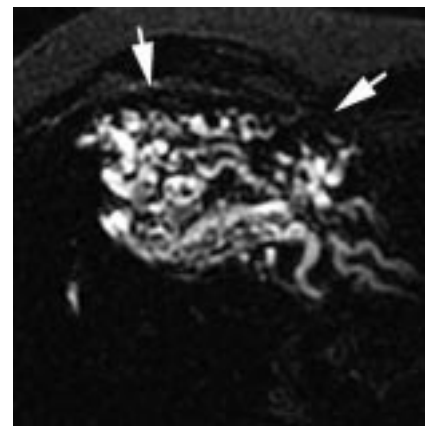


Fig. 6 : CP-IRM. Dilatation et empiérement des VBIH gauches (flèches), (séquence SS-FSE, coupe axiale de 20 mm d'épaisseur, TE eff 800 msec).

Fig. 6: MRCP. Dilatation of the left intrahepatic biliary tree with multiple intrahepatic calculi (arrow), (SS-FSE sequence using 20 mm thick axial images, TE eff 800 msec).

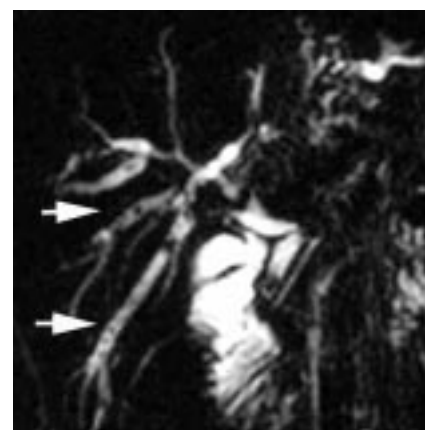


Fig. 7 : CP-IRM. Cholangite lithiasique dans le cadre d'un syndrome d'Alport : multiples calculs avec sténoses et dilatations diffuses des VBIH droites et gauches (flèches), (séquence SS-FSE, coupe frontale de 20 mm d'épaisseur, TE eff 800 msec).

Fig. 7: MRCP. Cholangitis in Alport syndrome: stenosis and multiple intrahepatic calculi (arrow), (SS-FSE sequence using 20 mm thick coronal images, TE eff 800 msec).

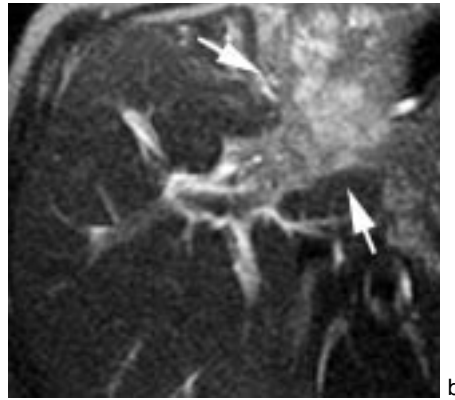
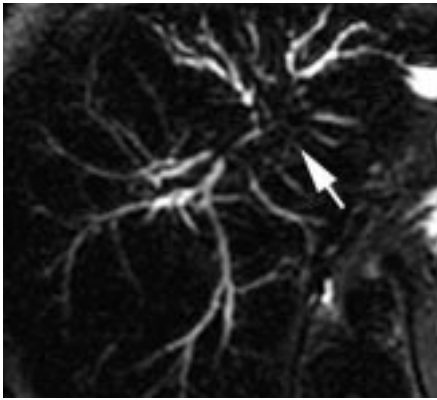


Fig. 8 : CP-IRM.

a : Cholangiocarcinome périphérique : sténoses et irrégularités des VBH gauches sans dilatation associée (flèche). La tumeur n'est pas visible sur cette séquence à visée cholangiographique (séquence SS-FSE, coupe axiale de 20 mm d'épaisseur, TE eff 800 msec).

b : La tumeur (flèches) est visible en hypersignal sur cette séquence en pondération tissulaire (séquence SS-FSE, coupe axiale de 7 mm d'épaisseur, TE eff 110 msec).

Fig. 8: MRCP.

a: Intrahepatic cholangiocarcinoma : irregularities and stenosis of the left intrahepatic duct without dilatation (arrow). The tumor may not be visualized on this cholangiographic sequence (SS-FSE sequence using 20mm thick axial images, TE eff 800 msec) .

b: The tumor (arrow) is clearly shown as a high signal intensity on this low TE eff sequence (SS-FSE sequence using 7mm axial images, TE eff 110 msec).

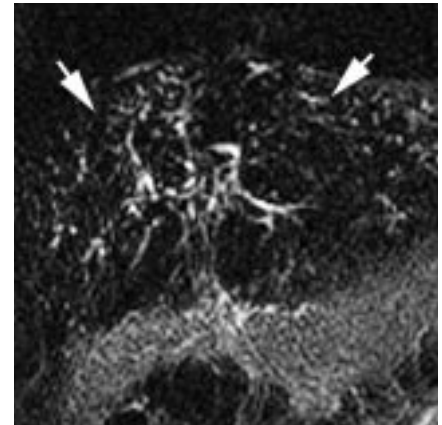


Fig. 9 : CP-IRM.

Cirrhose : aspect tortueux et désorganisé des VBH sans dilatation des voies biliaires périphériques (flèches), (séquence SS-FSE, coupe frontale de 20 mm d'épaisseur, TE eff 800 msec).

Fig. 9: MRCP.

Cirrhosis: winding of the intrahepatic tree without dilatation of peripheral ducts (arrow), (SS-FSE sequence using 20 mm thick coronal images, TE eff 800 msec).

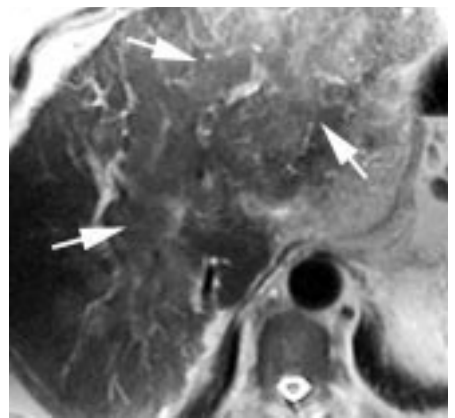
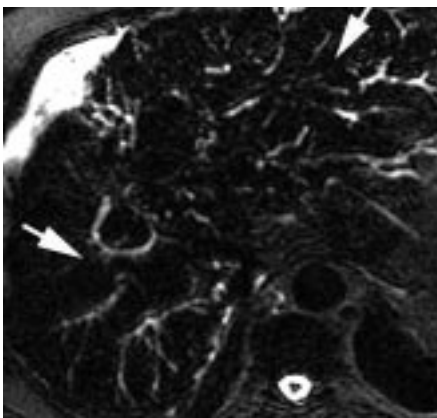


Fig. 10 : CP-IRM.

a : Carcinome hépatocellulaire diffus sur cirrhose : faux aspect de cholangite sclérosante avec dilatations diffuses et sténoses des VBH (flèches). La tumeur n'est pas visible sur cette séquence à visée cholangiographique (séquence SS-FSE, coupe axiale de 20 mm d'épaisseur, TE eff 800 msec).

b : La réalisation d'une séquence à visée tissulaire montre la tumeur en hypersignal (flèches), (séquence SS-FSE, coupe axiale de 7 mm d'épaisseur, TE eff 110 msec).

Fig. 10: MRCP.

a: Hepatocellular carcinoma: cholangitis like strictures and dilatations of the intrahepatic ducts (arrow), (SS-FSE sequence using 20 mm thick axial images, TE eff 800msec).

b: The tumor is shown in high signal intensity on the low TE eff sequence (arrow), (SS-FSE sequence using 7 mm axial images, TE eff 110 msec).

montrent un hypersignal d'intensité moyenne, « nuageux », non spécifique, mais évocateur, correspondant aux plaques de mucine intratumorales (fig. 8b). L'examen doit impérativement être complété par des séquences dynamiques avec injection de produit de contraste et réalisation de coupes tardives mettant en évidence l'importante composante fibreuse (10).

Les cholangites

Même si plusieurs séries de la littérature ont montré l'intérêt de l'échographie et de la tomodensitométrie dans le diagnostic de la cholangite sclérosante primitive (11-13), celui-ci repose encore aujourd'hui sur la cholangiographie rétrograde (14-17). Cet examen n'est cependant pas dénué de complications et

les échecs ne sont pas rares. Cet examen peut même être responsable d'une poussée évolutive aggravante de la maladie (18).

Des anomalies différentes de celles rencontrées dans les cirrhoses (aspect tortueux des VBH sans dilatation périphérique) (fig. 9) (19) ont été observées en CP-IRM dans tous nos cas de cholangite sclérosante primitive. La principale difficulté pour la technique de CP-IRM, est d'arriver à différencier la dystrophie des VBH au cours de la cholangite des autres pathologies intrahépatiques (20). Le rôle du contexte clinique est important et certains faux positifs auraient certainement pu être évités en ayant connaissance au moment de la lecture des clichés de l'existence d'une cirrhose. La valeur prédictive positive relativement faible de la CP-IRM dans le diagnostic des cholangites a donc moins d'importance en pratique clinique. La réalisation de coupes à contraste tissulaire (TE court) nous apparaît indispensable devant toute dystrophie des voies biliaires, même diffuse, pour ne pas méconnaître une pathologie tumorale infiltrante (fig. 10). De même, des coupes sagittales doivent également être réalisées pour ne pas méconnaître une aérobie pouvant être responsable de fausses irrégularités de calibre des voies biliaires intrahépatiques (fig. 11). Le diagnostic ne doit être posé que devant la présence de dilatations segmentaires des VBH périphériques non rattachables au hile (fig. 12a, 13b, 14) et pas seulement sur des irrégularités de calibre isolées.

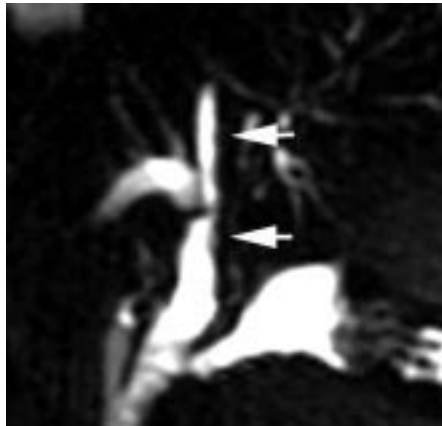
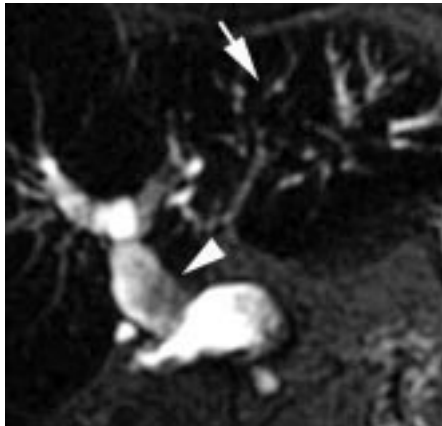


Fig. 11 : CP-IRM.

a : Aérobilie : fausses sténoses des VBIH (flèche) et aspect en demi teinte de la VBP (tête de flèche), (séquence SS-FSE, coupe frontale de 20 mm d'épaisseur, TE eff 800 msec).

b : La coupe sagittale montre clairement le niveau hydroaérique dans la VBP (flèches), (séquence SS-FSE, coupe sagittale de 20 mm d'épaisseur, TE eff 800 msec).

Fig. 11: MRCP.

a: Aerobilia: intrahepatic stenosis (arrow) and half tone aspect of the main hepatic duct (arrowhead), (SS-FSE sequence using 20mm thick coronal images, TE eff 800msec).

b: The air-fluid level is clearly shown on the sagittal view (arrow), (SS-FSE sequence using 20 mm thick sagittal images, TE eff 800 msec).

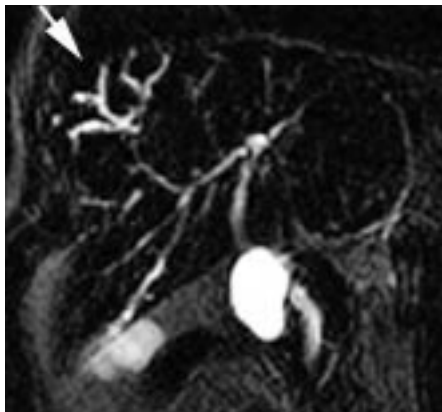
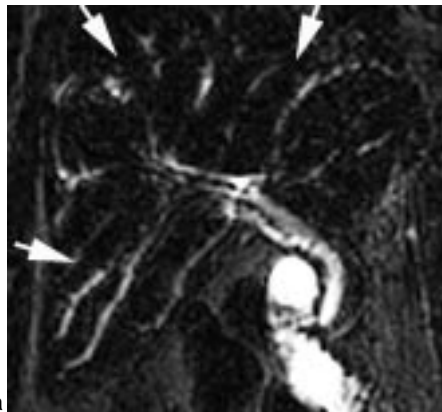


Fig. 12 : CP-IRM.

a : Cholangite sclérosante primitive (CSP) : aspect typique de dilatation segmentaire des VBIH périphériques non rattachées au hile (flèches), (séquence SS-FSE, coupe frontale de 20 mm d'épaisseur, TE eff 800 msec).

b : CSP : bouquet de VBIH périphériques dilatées en amont d'une sténose (flèche), (séquence SS-FSE, coupe frontale de 20 mm d'épaisseur, TE eff 800 msec).

c : CPRE. Le caractère obstructif de la sténose ne permet pas l'opacification des VBIH sus-jacentes (flèche).

Fig. 12: MRCP.

a: Primary sclerosing cholangitis (PSC) : slightly dilated peripheral bile ducts unconnected to the central ducts in several hepatic segments (arrow) are a characteristic MR sign of PSC, (SS-FSE sequence using 20 mm thick coronal images, TE eff 800 msec).

b: PSC: dilated peripheral ducts above stenosis (arrow), (SS-FSE sequence using 20 mm thick coronal images, TE eff 800 msec).

c: ERCP. The ducts above this obstructive stenosis may not be visualized by direct cholangiography (arrow).

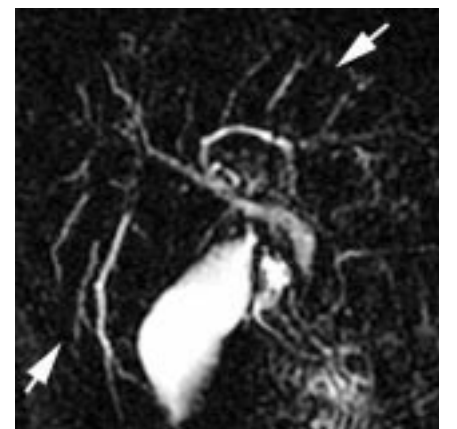
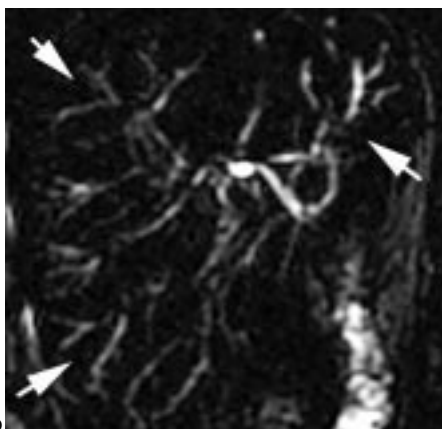
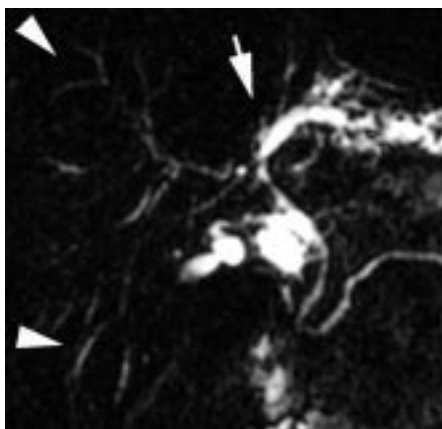


Fig. 13 : CP-IRM.

a : CSP : dilatation des VBIH gauches (flèche). Discrètes dilatations segmentaires et périphériques des VBIH droites (têtes de flèche). Irrégularités de la VBP (séquence SS-FSE, coupe frontale de 20 mm d'épaisseur, TE eff 800 msec).

b : Évolution à 6 mois après hépatectomie gauche : majoration des sténoses et des dilatations segmentaires des VBIH périphériques droites (flèches), (séquence SS-FSE, coupe frontale de 20 mm d'épaisseur, TE eff 800 msec).

Fig. 13: MRCP.

a: PSC: dilatation of left intrahepatic ducts (arrow). Slightly dilated right peripheral ducts (arrowhead), (SS-FSE sequence using 20 mm thick coronal images, TE eff 800 msec).

b: 6 month after left hepatectomy: worsening of stenosis and dilatation of peripheral bile ducts (arrow), (SS-FSE sequence using 20 mm thick coronal images, TE eff 800 msec).

Fig. 14 : CP-IRM.

CSP : aspect typique de dilatations segmentaires des VBIH périphériques non rattachées au hile (flèches), (séquence SS-FSE, coupe frontale de 20 mm d'épaisseur, TE eff 800 msec).

Fig. 14: MRCP.

PSC: strictures combined with dilated peripheral ducts unconnected to the central ducts (arrow), (SS-FSE sequence using 20 mm thick coronal images, TE eff 800 msec).

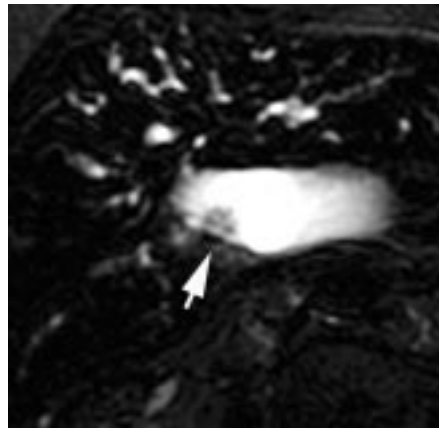
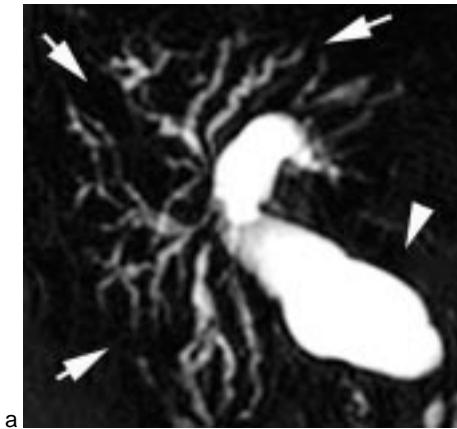


Fig. 15 : CP-IRM.

a : CSP et cholangiocarcinome : dilata-tions et sténoses des VBIH (flèches), associées à une importante dilatation de la VBP (tête de flèche), (séquence SS-FSE, coupe frontale de 20 mm d'épaisseur, TE eff 800 msec).

b : Tumeur bourgeonnante endoluminale (flèche), (séquence SS-FSE, coupe axiale de 20 mm d'épaisseur, TE eff 800 msec).

Fig. 15 : MRCP.

a : Cholangiocarcinoma complicating scler-osing cholangitis: multiple strictures and dilatation of the intrahepatic bile ducts (ar-row) and disproportionate dilatation of main hepatic duct (arrowhead), (SS-FSE sequence using 20 mm thick coronal ima-ges, TE eff 800 msec).

b : The tumor is shown inside the common hepatic duct (arrow), (SS-FSE sequence using 20 mm thick axial images, TE eff 800 msec).

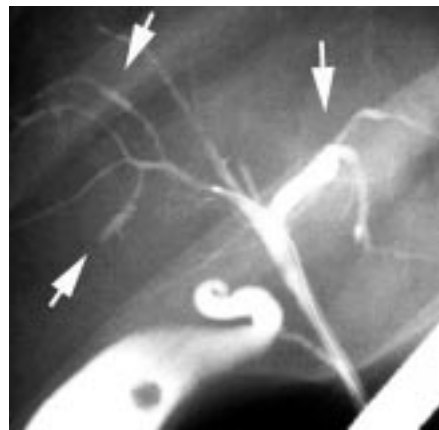
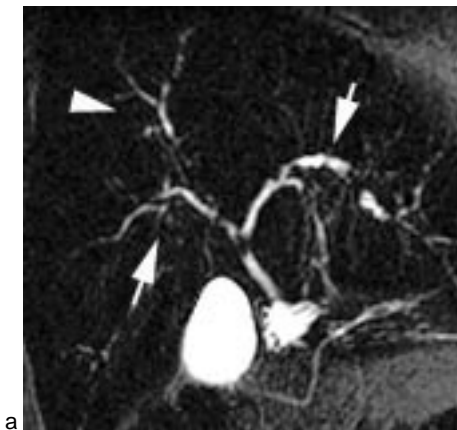


Fig. 16 : CP-IRM.

a : Cholangite et histiocytose X : dilata-tions moniliformes des VBIH proximales (flèches) et dilata-tions des VBIH périphé-riques droites (tête de flèche), (séquence SS-FSE, coupe frontale de 20 mm d'épaisseur, TE eff 800 msec).

b : Les dilata-tions moniliformes des VBIH proximales sont mieux visibles (flèches).

Fig. 16 : MRCP.

a : Cholangitis and histiocytosis : sac-cular dilations of proximal intrahepatic ducts (beaded appearance), (arrow) and slightly dilated right peripheral ducts (arrowhead), (SS-FSE sequence using 20 mm thick cor-onal images, TE eff 800 msec).

b : The sac-cular dilated proximal ducts are well seen (arrow).

Dans 1 cas de notre étude, la CP-IRM permettait de visualiser des voies biliaires en amont d'une sténose obstructive et permettait ainsi d'obtenir une cartographie plus précise des voies biliaires que celle fournie par l'ERCP, ce qui rejoint les données de la littérature (21) (fig. 12b, c). En contrepartie, la CP-IRM bénéficie d'une moins bonne résolution spatiale et peut donc méconnaître des sténoses si celles-ci ne s'accompagnent pas de dilatation d'amont ou des irrégularités pariétales des VBIH dans les premiers stades de la maladie (21-22). L'avantage principal de la CP-IRM est d'être une technique non invasive et totalement dénuée de risque.

L'étude ne doit pas se limiter aux VBIH, mais doit s'attacher à rechercher les sténoses et les irrégularités de calibre intéressant la VBP, fréquemment mises en évidence dans les séries de la littérature (21, 22), et visibles dans 2 cas sur 7 de notre série (fig. 13a). L'étude du parenchyme hépatique (non réalisée dans notre étude) est également utile, retrouvant un rehaussement pathologique de la périphérie du foie lors de la phase artérielle des séquences dynamiques injectées dans 57 % des cas, un

hypersignal en pondération T2 de la périphérie du foie dans 72 % des cas, un œdème périportal en hypersignal T2 dans 68 % des cas et une augmentation du signal du foie sur les séquences pondérées T1 dans 23 % des cas (22, 23). Des adénopathies sont retrouvées au niveau du hile hépatique dans 77 % des cas (22).

Dans un cas, l'association de sténoses et de dilatations segmentaires des VBIH périphériques avec une importante dilatation de la voie biliaire principale et d'une image bourgeonnante endoluminale faisait suspecter une greffe carcinomateuse bifocale sur cholangite sclérosante primitive (fig. 15).

Dans le cas de la cholangite à histiocytose X, l'aspect était peu différent de celui de la cholangite sclérosante primitive, associant des dilatations périphériques des VBIH à un aspect moniliforme des voies biliaires proximales (fig. 16).

La CP-IRM ne trouve pas seulement ses indications chez les patients chez qui la cholangiographie rétrograde a été un échec ou incomplète, mais paraît l'examen de choix pour le suivi évolutif des patients chez qui la cholécystite s'aggrave. Elle peut ainsi dépister la forma-

tion de calculs, localiser les sténoses principales et donc guider les procédures thérapeutiques endoscopiques ou percutanées (24). De plus, la CP-IRM pourrait trouver une place qui reste à évaluer pour le dépistage de la survenue d'un cholangiocarcinome. Le couplage des séquences à visée cholangiographique et tissulaire, surtout si la qualité des images peut encore être améliorée, pourrait peut-être permettre un jour le dépistage plus précoce de cette complication de mauvais pronostic (25, 26).

Le fait que les informations produites par la CP-IRM et la cholangiographie rétrograde soient dès maintenant jugées équivalentes, fait penser que la CP-IRM pourrait être proposée comme examen diagnostique de première intention de la cholangite sclérosante primitive. D'autres études sont encore nécessaires pour évaluer la possibilité de la CP-IRM pour remplacer définitivement la cholangiographie rétrograde, particulièrement dans les cas où l'atteinte est limitée à des sténoses peu serrées sans ou avec dilatation d'amont.

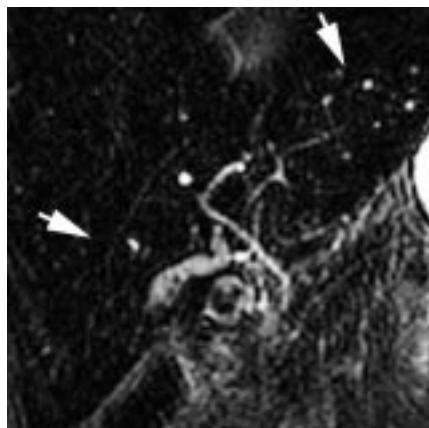


Fig. 17 : CP-IRM.
Microhamartomes ou complexes de Von Meyenburg : petites lésions en hypersignal distribuées le long de l'arbre biliaire (flèches), (séquence SS-FSE, coupe frontale de 20 mm d'épaisseur, TE eff 800 msec).

Fig. 17: MRCP.
Von Meyenburg complexes: multiple tiny high signal intensity nodules along bile ducts (arrow), (SS-FSE sequence using 20 mm thick coronal images, TE eff 800 msec).

Autres pathologies

Les complexes de Von Meyenburg ou microhamartomes multiples sont parfaitement mis en évidence. Leur distribution le long des voies biliaires permet de les différencier des kystes biliaires ou des métastases (fig. 17).

Les kystes péri-biliaires sont des dilatactions kystiques des glandes péri-biliaires. On les rencontre essentiellement chez les patients cirrhotiques avec hypertension portale. La CP-IRM rectifiait dans un cas le diagnostic tomodensitométrique de dilatation des voies biliaires intrahépatiques, en montrant de multiples petites formations kystiques disposées le long et de part et d'autre des VBIH proximales (fig. 18).

Les multiples kystes des deux cas de polykystose hépatorénale sont également bien visualisés, sous la forme de lésions en hypersignal bien limitées disséminées dans le parenchyme hépatique (27).

CONCLUSION

La CP-IRM constitue l'examen de première intention dans l'exploration des voies biliaires intrahépatiques. L'échographie et la tomodensitométrie ne possèdent qu'une sensibilité faible pour le dépistage des obstacles tumoraux ou lithiasiques ainsi que pour la mise en évidence des cholangites. La cholangiographie rétrograde, considérée comme

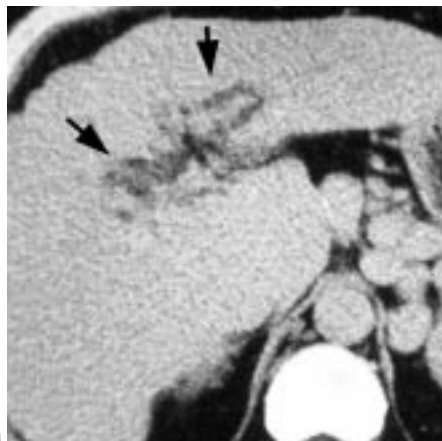


Fig. 18 :
a : TDM.
Kystes péri-biliaires : fausses dilatactions des VBIH proximales (flèches).
b : CP-IRM.
Kystes péri-biliaires : la dilatation kystique des glandes péri-biliaires est bien visible sous la forme de multiples lésions en hypersignal distribuées le long et de part et d'autre des VBIH (flèches), (séquence SS-FSE, coupe axiale de 7 mm d'épaisseur, TE eff 110 msec).

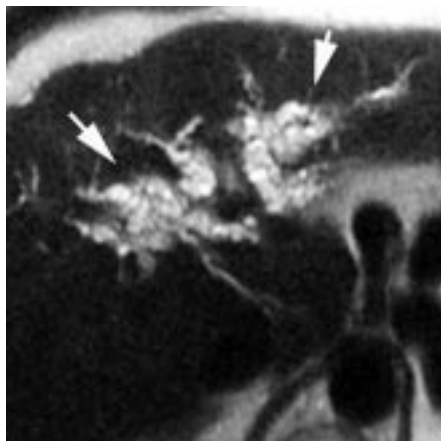
Fig. 18:
a: CT.
Peribiliary cysts looking like dilated intrahepatic ducts (arrow).
b: MRCP.
Peribiliary cysts: the dilated peribiliary glands are well shown as multiple high signal intensity nodules along and around the proximal intrahepatic bile ducts (arrow), (SS-FSE sequence using 7 mm axial images, TE eff 110 msec).

examen de référence présente un pourcentage significatif d'échecs et de complications.

La CP-IRM en coupes épaisses avec un imageur doté d'hypergradients s'affirme comme une technique performante, du fait de sa rapidité d'acquisition et de la possibilité de réaliser une exploration radiaire de l'arbre biliaire sans post-traitement.

Sur le plan anatomique, la CP-IRM permet de visualiser un grand nombre de branches de division des VBIH, même chez les sujets sains. L'étude isolée des VBIH ne peut être utilisée pour différencier les voies biliaires normales, les obstacles malins et les obstacles bénins, en raison d'une reproductibilité médiocre, malgré des différences significatives. Les variations morphologiques des voies biliaires, parfois à l'origine de complications opératoires sont analysées avec précision par la CP-IRM. Les pourcentages d'anomalies retrouvées sont concordants avec les séries de la littérature basées sur des cholangiographies peropératoires.

La CP-IRM est performante pour le diagnostic de la lithiase des VBIH et des obstacles tumoraux. La réalisation systématique de coupes en TE effectif court doit permettre d'améliorer encore les capacités de la technique à différencier des calculs agglomérés d'une tumeur. La CP-IRM a montré par ailleurs ses limites quant à la caractérisation du type d'obstacle tumoral. La vision canalaire



isolée est insuffisante et doit être complétée systématiquement par des séquences à visée parenchymateuse. La CP-IRM est une technique sensible pour mettre en évidence les cholangites sclérosantes primitives. Le diagnostic doit être porté devant la présence de dilatactions et de sténoses segmentaires, diffuses et périphériques non rattachables au hile hépatique. La présence d'irrégularités des voies biliaires intrahépatiques est un critère diagnostique insuffisant et se rencontre également dans les cirrhoses. Des séquences à contraste tissulaire doivent dans ce domaine également être réalisées pour ne pas méconnaître une tumeur infiltrante multifocale responsable des anomalies canalaire biliaires.

Du fait de ses performances diagnostiques et de son caractère non invasif, la CP-IRM apparaît comme la technique diagnostique à réaliser en première intention en cas de suspicion de cholangite sclérosante primitive. Des études sont encore nécessaires pour voir si la CP-IRM peut définitivement remplacer la cholangiographie rétrograde comme examen de référence pour la surveillance et le dépistage du cholangiocarcinome. Enfin, la CP-IRM doit s'intégrer dans un examen complet en un seul temps des voies hépato-bilio-pancréatiques et d'autres séquences doivent le plus souvent être réalisées de façon interactive en fonction de la pathologie étudiée.

Références

- Rondeau Y, Soyer P, Meduri B et al. Cholangio-IRM en écho de spin rapide : évaluation prospective chez 20 patients. *J Radiol* 1998;79:147-52.
- Régent D. La cholangio-pancréatographie IRM et l'exploration des structures canalaire de demain : tournedos ou carpaccio. *J Radiol* 1998;79:107-11.
- Puente SG, Bannura GC. Radiological anatomy of the biliary tract : variation and congenital abnormalities. *World J Surg* 1983;7:271-6.
- Ernst O, Asselah T, Sergent G et al. MR Cholangiography in primary sclerosing cholangitis. *AJR* 1998;171:1027-30.
- Lefèvre F, Crouzet P, Gaucher H et al. Cholangiographie IRM en séquence single shot fast spin echo. *J Radiol* 1998;79:415-25.
- Taourel P, Bret PM, Reinhold C, Barkun AN, Atri M. Anatomic variants of the biliary tree: diagnosis with MR cholangiopancreatography. *Radiology* 1996;199:521-7.
- Dohke M, Watanabe Y, Okumura A et al. Anomalies and anatomic variants of the biliary tree revealed by MR Cholangiopancreatography. *AJR* 1999;173:1251-4.
- Van Hoe L, Van Beckevoort D, Van Steenberg W. Atlas of cross-sectional and projective MR cholangiopancreatography. Springer, édit., Berlin, 1999, 109-10.
- Teil E, Sengel C, Ferretti G, Gomez JL, Coulomb M. Cholangio-IRM: apport du mode radiaire (abstr). *J Radiol* 1999;80:1398.
- Van Hoe L, Van Beckevoort D, Van Steenberg W. Atlas of cross-sectional and projective MR cholangiopancreatography. Springer, édit., Berlin, 1999, 113.
- Teefey SA, Baron RL, Rohrmann CA, Shuman WP, Freeny PC. Sclerosing cholangitis: CT findings. *Radiology* 1988;169:635-9.
- Teefey SA, Baron RL, Schutte SJ, Patten RM, Molloy MH. Patterns of intrahepatic bile duct dilatation at CT: correlation with obstructive disease processes. *Radiology* 1992;182:139-42.
- Majoie CBLM, Smits NJ, Phoa SSKS, Reeders JWAJ, Jansen PLM. Primary sclerosing cholangitis : sonographic findings. *Abdom Imag* 1995;20:109-12.
- Larusso NF, Weisner RH, Ludwig, McCarty RL. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1984;310:899-903.
- Chapman RWG, Arborgh BA, Rhodes JM et al. Primary sclerosing cholangitis: a review of its clinical features, cholangiography, and hepatic histology. *Gut* 1980;21:870-7.
- Lefkowitz JH. Primary sclerosing cholangitis. *Arch Intern Med* 1982;142:1157-60.
- Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1995;332:924-32.
- Elias E, Summerfield JA, Dick R, Sherlock S. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of jaundice associated with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1974;67:907-11.
- Van Hoe L, Van Beckevoort D, Van Steenberg W. Atlas of cross-sectional and projective MR cholangiopancreatography. Springer, édit., Berlin, 1999, 76-9.
- Van Hoe L, Van Beckevoort D, Van Steenberg W. Atlas of cross-sectional and projective MR cholangiopancreatography. Springer, édit., Berlin, 1999, 86-9.
- Oberholzer K, Lohse AW, Mildenerger P et al. Diagnosis of primary sclerosing cholangitis : prospective comparison of MR cholangiography with endoscopic retrograde cholangiography. *Fortschr Rontgenstr* 1998;169:622-6.
- Ito K, Mitchell DG, Outwater EK, Blasbalg R. Primary sclerosing cholangitis : MR imaging features. *AJR* 1999;172:1527-33.
- Revelon G, Rashid A, Kawamoto S, Bluemke DA. Primary sclerosing cholangitis: MR imaging findings with pathologic correlation. *AJR* 1999;173:1037-42.
- Van Hoe L, Van Beckevoort D, Van Steenberg W. Atlas of cross-sectional and projective MR cholangiopancreatography. Springer, édit., Berlin, 1999, 90-1.
- Rosen CB, Nagorney DM, Wiesner RH, Coffey RJ, Larusso NF. Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis. *Ann Surg* 1991;213:21-5.
- Mc Carty RL, La Russo NF, May GR et al. Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis : cholangiographic appearances. *Radiology* 1985;156:43-6.
- Van Hoe L, Van Beckevoort D, Van Steenberg W. Atlas of cross-sectional and projective MR cholangiopancreatography. Springer, édit., Berlin, 1999, 64-5.