

Aus dem
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Universität Rostock
Direktor: Prof. Dr. med. Karlheinz Hauenstein

**Vergleich der signalverstärkten farbkodierten Duplexsonographie
fokaler Leberläsionen
mit anderen bildgebenden Verfahren –
eine Betrachtung anhand des Patientengutes
der Universitätsklinik Rostock**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität
Rostock

vorgelegt von
Andreas Hennig

Rostock, 12. Februar 2010

Dekan: Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger
1. Gutachter: Prof. Dr. med. Hüseyin Ince
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Michael Laniado
Promotionsdatum: 01. Dezember 2010

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Karlheinz Hauenstein für die Überlassung des interessanten Themas und die gewährte Unterstützung.

Bei Herrn Ltd. Oberarzt Dr. med. Jens Christian Kröger möchte ich mich außerordentlich für seine unermüdliche und verständnisvolle Betreuung sowie die zahlreichen Ratschläge als auch die hilfreiche Unterstützung bedanken. Nur so war trotz einer maßgeblichen Hürde die Fertigstellung meiner Dissertation möglich geworden

Ein herzliches Dankeschön richte ich auch an die Mitarbeiterinnen der Sekretariate des Institutes für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, ferner an meine niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen als auch die aus angrenzenden Kliniken der Region, die mir die für den weiteren Verlauf teilweise erforderlichen Daten zur Verfügung gestellt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Thomas Heller für die anregenden Diskussionen, als auch kritische und konstruktive Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Darüber hinaus danke ich Herrn Dr. Armin Tuchscherer, Mathematiker aus dem Forschungsinstitut für die Biologie landwirtschaftlicher Nutztiere (FBN), Wilhelm-Stahl-Allee 2 in 18196 Dummerstorf (Mecklenburg-Vorpommern) für die wertvolle Hilfestellung.

Des Weiteren möchte ich bei meinen ehemaligen Kolleginnen und Kollegen der Abteilung für Allgemeine, Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie sowie des Institutes für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Rostock bedanken, welche mir oft mit Rat und Tipps zur Seite standen.

Schließlich gilt besonderer Dank meiner Familie, für ihre insbesondere moralische Unterstützung und ihr Verständnis für die entgangene gemeinsame Zeit. Nur so konnte ich neben meinen beruflichen Aufgaben diese Dissertation fertig stellen.

Widmung

Meiner Familie sowie meinen Eltern gewidmet.

Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre, dass ich die eingereichte Dissertation selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

Fall/Nr.		Ergebnisse	Seite
1.1	Adenom – Sonographie, B-Mode		36
1.2-3	Adenom – FKDS, Colour-Mode mit Levovist®		37
1.4-6	Adenom – Digitale Subtraktionsangiographie (1-3)		38 f.
2.1	Hämangiom – FKDS, Power-Mode		40
2.2-3	Hämangiom – FKDS, Power-Mode mit Levovist® (1-2)		40 f.
2.4	Hämangiom – MRT		41
2.5	Hämangiom – dynamisches CT		42
2.6	Hämangiom – Digitale Subtraktionsangiographie		43
2.7	Hämangiom – selektive digitale Subtraktionsangiographie		43
3.1	HCC – Sonographie, B-Mode		44
3.2-3	HCC – FKDS, Colour-Mode mit Levovist® (1-2)		45 f.
3.4	HCC – CT, nativ		46
3.5	HCC – CT, arterielle Phase		47
3.6	HCC – CT, portal-venöse Phase		48
3.7-9	HCC – Digitale Subtraktionsangiographie (1-3)		48 f.
4.1	HCC – Sonographie, B-Mode		50
4.2-3	HCC – FKDS, Colour-Mode (1-2)		50 f.
4.4	HCC – CT, nativ		51
4.5	HCC – CT, frühe arterielle Phase		52
4.6	HCC – CT, arterielle Phase		52
4.7-9	HCC – Digitale Subtraktionsangiographie (1-3)		53 f.
5.1	Metastase – Sonographie, B-Mode		56
5.2	Metastase – FKDS, Colour-Mode		56
5.3	Metastase – FKDS, Colour-Mode mit Levovist®		57
5.4	Metastase – CT, frühe arterielle Phase		57
5.5	Metastase – CT, arterielle Phase		58
5.6	Metastase – MRT, nativ (T1)		58
5.7	Metastase – MRT, mit KM (T1)		59
5.8	Metastase – MRT koronal (T2)		59
5.9	Metastase – digitale Subtraktionsangiographie		60

VERZEICHNIS DER GRAFIKEN

Nr.		Kapitel	Seite
1	Möglichkeiten nichtinvasiver und invasiver Diagnostik	Einleitung	12 f.
2	Prozentualer Anteil der fokalen Leberläsionen	Ergebnisse	27
3	Altersverteilung innerhalb der Tumorgruppen		28
4a	Differenzierung fokaler Leberläsionen (absolut)		30
4b	Differenzierung fokaler Leberläsionen (prozentual)		30
5a	Untersuchungsergebnisse HCC		32
5b	Untersuchungsergebnisse Metastasen		33
5c	Untersuchungsergebnisse Hämangiome		33
5d	Untersuchungsergebnisse FNH		34
6	Algorithmus zum diagnostischen Vorgehen	Diskussion	78

VERZEICHNIS DER TABELLEN

Nr.		Kapitel	Seite
1	Differentialdiagnosen / Klassifikation fokaler Leberläsionen	Einleitung	2
2	Sonographische bildmorphologische Merkmale		10
3	Nichtinvasive bildgebende Verfahren bei hepatobiliären Erkrankungen		14
4	Diagnostische Wertigkeit nichtinvasiver bildgebender Verfahren bei benignen Lebertumoren		15
5	Bildgebende tumorspezifische Charakteristika fokaler Leberläsionen	Pat. & Methoden	23
6	Leberspezifische Kontrastmitteldynamik von Levovist® bei physiologischen Kreislaufverhältnissen		24
7	Darstellbarkeit tumorspezifischer Charakteristika fokaler Leberläsionen in der Bildgebung		25
8	Differenzierung fokaler Leberläsionen	Ergebnisse	29
9a	Untersuchungsergebnisse Adenome		34
9b	Untersuchungsergebnisse FFL		35
10	Internationaler Vergleich der Tumorfrequenzen	Diskussion	65
11	Sensitivität der signalverstärkten Duplexsonographie		70
12	Empfehlung für nichtinvasive bildgebende Verfahren bei fokalen Leberläsionen Erkrankungen		75
13	Untersuchungskosten / -aufwand bildgebender Verfahren in der Tumordiagnostik		76

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

3D	...	dreidimensional
Abb.	...	Abbildung/-en
AFP	...	Alpha-Fetoprotein
BIB	...	Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (beim Statistischen Bundesamt)
Ca	...	Carcinoma (Karzinom)
ca.	...	zirka
CCC	...	cholangiocellular carcinoma (Gallengangskarzinom)
CT	...	Computertomographie
DRG	...	diagnosis related groups
DSA	...	digitale Subtraktionsangiographie
einschl.	...	einschließlich
FFL	...	focal fatty lesion (fokale Fettverteilungsstörung)
FKDS	...	farbkodierte Duplexsonographie
FNH	...	fokale noduläre Hyperplasie
Gd	...	Gadolinium (MR-Kontrastmittel)
GENESIS	...	<u>G</u> emeinsames <u>n</u> euues <u>s</u> tatistisches <u>I</u> nformationss <u>ys</u> tem
HBV	...	Hepatitis-B-Virus
HCC	...	hepatocellular carcinoma (hepatozelluläres Karzinom)
HCV	...	Hepatitis-C-Virus
Histo	...	Histologie
HSG	...	Hysterosalpingographie
i. S.		im Sinne
IVUS	...	intravaskulärer Ultraschall
KM	...	Kontrastmittel
KM-Sono	...	kontrastmittelverstärkte Sonographie
KM-US	...	kontrastmittelverstärkter Ultraschall
max.	...	maximal
MR-	...	Magnetresonanz-
MRT	...	Magnetresonanztomographie
NASH	...	nicht alkoholtoxische Steatohepatitis
NET	...	neuroendokriner Tumor
NYHA	...	New York Heart Association (zur Klassifikation der Herzinsuffizienz)
PET	...	Positronenemissionstomographie

PET/CT	...	Kombinationsverfahren aus PET und CT
SAE	...	stimulierte akustische Emission
SB	...	Schnittbild (CT + MRT)
SD	...	Schilddrüse
sog.	...	so genannt, so genannter, so genanntes
SPECT	...	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
SPIO	...	supermagnetic iron oxide (MR-Kontrastmittel)
syn.	...	synonym
Tab.	...	Tabelle
TIPSS	...	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent-Shunt
u. a.	...	und andere
US	...	Ultraschall
vgl.	...	vergleiche
vs.	...	versus
WHO	...	World Health Organization
z. B.	...	zum Beispiel

THESEN

- 1) Lebertumoren weisen unabhängig von der Dignität sowohl im B-Mode als auch in der farbkodierten Duplexsonographie (FKDS) neben den bekannten anatomischen Merkmalen ein den Tumor charakterisierendes Anflutungsverhalten des Ultraschallsignalverstärkers auf.
- 2) Eine Signalverstärkung der Duplexsonographie verbessert die Darstellung des Vaskularisationsmusters und damit die Zuordnung verschiedener herdförmiger Leberbefunde.
- 3) Aufgrund der individuell variablen Merkmalsausprägung und Merkmalsüberlappung zwischen verschiedenen Leberherden sind der „Kontrastmittelsonographie“ Grenzen gesetzt.
- 4) Auf weitere Untersuchungen mit Strahlenbelastung oder dem Risiko einer invasiven Diagnostik kann bei Anwendung der beschriebenen Methode verzichtet werden, wenn sie zu einem eindeutigen Befund führt.
- 5) Bei der Tumornachsorge bleibt der Stellenwert der Sonographie weiterhin erhalten und bietet durch die Signalverstärkung eine höhere Sicherheit.
- 6) Die zuverlässige Anwendung bedarf neben einem technisch entsprechend ausgelegten (High-End-) Gerät einen speziell geschulten und erfahrenen Diagnostiker. Im gleichen Zusammenhang unterliegt der Ultraschall der subjektiven Urteilsfindung des Untersuchers.
- 7) Mit der farbkodierten Duplexsonographie steht ein effizientes und schnell verfügbares Untersuchungsverfahren zur Verfügung. Durch die auch ambulante Verfügbarkeit und mögliche Rezeptierung des Signalverstärkers bleibt auch mit der signalverstärkten Sonographie die Wirtschaftlichkeit dieser Methode erhalten.

- 8) Bei der Anwendung der Diagnostika sollten das jeweilige Verfahren und die zeitlichen Abläufe standardisiert sein, sodass die Untersuchungsbefunde bei der Ersterhebung als auch in Verlaufskontrollen für jeden Patienten vergleichbar und reproduzierbar sind. Nur so ist auch ein Vergleich mit anderen Patienten möglich.
- 9) Die Diagnosestellung erfordert neben der Beurteilung der einzelnen Befunde immer eine zusammenhängende Betrachtung, Wertung und Gewichtung anhand des klinischen Bildes im Ganzen, paraklinischer Parameter sowie individueller / patientenbezogener Gegebenheiten. Letztlich ist die eindeutige Zuordnung eines Leberbefundes anhand der histologischen Gewebeuntersuchung durch kein anderes Verfahren zu ersetzen.
- 10) Als dynamisches Untersuchungsverfahren spiegelt die signalverstärkte FKDS Merkmale der digitalen Subtraktionsangiographie wider. Aufgrund der sonomorphologischen Auflösung findet sich mit der Sonographie ein Korrelat zur Computer- bzw. Magnetresonanztomographie. Somit kombiniert die „Kontrastmittelsonographie“ deren Eigenschaften und kann an die diagnostische Wertigkeit moderner schnittbildgebender Verfahren und der Angiographie heranreichen.
- 11) Im Rahmen der Therapievorbereitung und -planung sind sowohl die Computer- und/oder Magnetresonanztomographie als auch die digitale Subtraktionsangiographie weiterhin unerlässlich.
- 12) In bestimmten individuellen und klinischen Problemsituationen mit nur eingeschränkten therapeutischen Möglichkeiten, sind andere Untersuchungsverfahren mit einem sehr hohen Risiko verbunden oder gar kontraindiziert. Insbesondere bei hier charakterisierenden sonographischen Untersuchungsbefunden, welche durch andere Methoden keinen diagnostischen Zugewinn erwarten lassen, stellt die signalverstärkte FKDS das zuverlässigste Verfahren dar.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Verzeichnis der Abbildungen	VI
Verzeichnis der Grafiken	VII
Verzeichnis der Tabellen	VIII
Verzeichnis der Abkürzungen	IX
Thesen	XI
Einleitung	
- Epidemiologie und Pathogenese	1
· A) Gutartige Lebertumoren	3
· B) Bösartige Lebertumoren	4
- Morphologische Merkmale	7
- Bildmorphologische Charakteristika	11
- Diagnostische Verfahrensweisen	11
- Fragestellung der eigenen Untersuchungen	15
Patienten und Methoden	
- Patientenauswahl	17
- Untersuchungstechnik	18
- Ultraschallsignalverstärker	20
- Risiken	20
- Untersuchungsprotokoll	22
- Vergleichsuntersuchungen	24
Ergebnisse	
- Tumorhäufigkeit und Altersverteilung	26
- Quantitativer Vergleich (diagnostische Spezifität)	28
- Charakteristika der fokalen Leberveränderungen in der signalverstärkten Duplexsonographie	35
· Adenome	36

· Hämangiome	39
· Fokale noduläre Hyperplasie	44
· Hepatozelluläre Karzinome	44
· Metastasen	55
· Fokale Fettverteilungsstörungen	60
- Einflussfaktoren auf die sonographische Bildgebung	60
Diskussion	
- Aussagemöglichkeiten der Ultraschalldiagnostik	63
- Wertung der eigenen Ergebnisse	64
· Adenome	66
· Hämangiome	66
· Fokale noduläre Hyperplasien	66
· Hepatozelluläre Karzinome	67
· Metastasen	67
· Fokale Fettverteilungsstörungen	67
- Vergleich mit Literaturdaten	68
- Schlussfolgerungen - Empfehlungen für das diagnostische Procedere und Kostenvergleich	73
- Schlussbemerkung	77
Zusammenfassung	80
Literaturverzeichnis	82

EINLEITUNG

- Epidemiologie und Pathogenese	1
· A) Gutartige Lebertumoren	3
· B) Bösartige Lebertumoren	4
- Morphologische Merkmale	7
- Bildmorphologische Charakteristika	11
- Diagnostische Verfahrensweisen	11
- Fragestellung der eigenen Untersuchungen	15

Die Leber trägt als größte Drüse des menschlichen Körpers eine zentrale Rolle im Stoffwechsel und ist damit entscheidend an der Lebensfähigkeit des gesamten Organismus beteiligt. Neoplastische Erkrankungen dieses Organs können die weitere Funktion wesentlich beeinflussen. Daraus ergibt sich der Anspruch, diese frühzeitig zu diagnostizieren und zielgerichtet Therapieoptionen einzuleiten.

Epidemiologie und Pathogenese

Lebertumoren bzw. Leberrundherde sind nach Dignität und Herkunft, also ihrem biologischen Verhalten einteilbar (Spangenberg et al., 2007). So sind die Karzinome der Leber (Hepatozelluläres und cholangiozelluläres Karzinom) als primär maligne und die Metastasen als sekundär maligne Neoplasien anderenorts lokalisierter Malignome einzustufen. Nach Freeny et al. (1986) machen diese ca. 84% aller Leberläsionen aus. Zu den 16% der benignen Tumoren zählen Adenome, Hämangiome und fokale noduläre Hyperplasien (FNH). Auch die gutartigen Tumoren stellen primäre Neubildungen dar. Weiterhin sind auch die nicht-neoplastischen Raumforderungen zu berücksichtigen. Zu diesen gehören die Echinokokkosen, abszedierende Erkrankungen und Zysten sowie die nicht als eigentlich raumfordernde

Tabelle 1 Differentialdiagnosen / Klassifikation fokaler Leberläsionen

benigne	maligne
epitheliale Tumoren	
<ul style="list-style-type: none"> • (Leberzell-) Adenom • Gallengangsadenom • biliäres (Gallengangs-) Zystadenom • intrahepatisches Cholangiom (syn. Hamartom) • epitheliales Hamartom 	<ul style="list-style-type: none"> • HCC¹ • CCC² • biliäres Zystadenokarzinom • Karzinoid • Plattenepithelkarzinom • Mukoepidermales Karzinom • Kupfer-Zell-Sarkom
mesenchymale Tumoren	
<ul style="list-style-type: none"> • (kavernöses) Hämangiom • Hämangioendotheliom • Fibrom • Lipom • Leiomyom • benignes Mesenchymom 	<ul style="list-style-type: none"> • Hämangiosarkom • Undifferenziertes Sarkom • Fibrosarkom • Leiomyosarkom • Leiomyoblastom • malignes Mesenchymom
gemischte Tumoren	
<ul style="list-style-type: none"> • Teratom 	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatoblastom • Karzinosarkom
tumorartige Läsionen	
<ul style="list-style-type: none"> • FNH³ • mesenchymales Hamartom • Mikrohamartom • Von-Meyenburg-Komplex 	
sekundäre Tumoren	
<ul style="list-style-type: none"> • Metastase 	
nichtneoplastische Läsionen	
<ul style="list-style-type: none"> • FFL⁴ (fokale Mehr-/Minderverfettung) • Zyste • Abszess • Echinokokkosen 	

¹ hepatocellular carcinoma, ² cholangiocellular carcinoma³ fokal nodular hyperplasia, ⁴ focal fatty lesion

Veränderung zu verstehende fokale Fettverteilungsstörungen (FVS) gleichbedeutend der focal fatty lesions (FFL) i.S. einer umschriebenen Mehr- oder Minderverfettung.

Tabelle 1 zeigt die differentialdiagnostische Gegenüberstellung, basierend auf der Einteilung nach Schettler & Greten (1998) sowie Noltenius (1987). Eine weitere Differenzierung in der Klassifikation erfährt diese Einteilung durch die zytologische Herkunft der Tumoren (einschl. des biliären Systems), wie sie von Spangenberg et al. (2007) publiziert wurde. In den nachfolgenden Ausführungen soll nun auf die wichtigsten tumorösen Leberveränderungen näher eingegangen werden. Die in dieser Untersuchung betrachteten Leberläsionen sind in der Tabelle 1 fett markiert.

A) Gutartige Lebertumoren

Die von den Hepatozyten ausgehenden (Leberzell-) **Adenome** (syn. benignes Hepatom, nach WHO: hepatocellular adenoma) sind mit 7 Fällen pro 100.000 Einwohner relativ selten. Mit einem Gipfel zwischen 15. und 45. Lebensjahr sind sie bei Frauen häufiger als bei Männern und oft assoziiert mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva zu beobachten. Klinische Studien haben gezeigt, dass es meist zu einer Regression nach Absetzen des Ovulationshemmers kommt, was zumindest ein hormonabhängiges Wachstum belegt (Edmondson, 1976; Fabian, 1979; Spangenberg et al., 2007). Nach Hauenstein (2003) aus Rostock findet man bei bis zu 15% der Fälle in Adenomen ein hepatozelluläres Karzinom (HCC), wobei jedoch eine maligne Transformation bisher nicht sicher geklärt ist (Tannapfel, 2003). Eher ist hier eine enge Assoziation mit dem HCC zu finden. War einst die Differenzierung zu kleinen hochdifferenzierten hepatozellulären Karzinomen sehr schwierig, so gelingt inzwischen die sichere Abgrenzung z. B. mit der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, einer modernen molekularbiologischen Untersuchungsmethode (Spangenberg et al., 2007). Weiterhin müssen hier epitheliale Hamartome berücksichtigt werden.

Hämangiome (nach WHO: haemangioma), gutartige, meist als Fehlbildungen angelegte Gefäßtumoren, sind mit ca. 0,8% die häufigsten gutartigen Lebertumoren. Bei Autopsien fand man sie zu 0,5-7% in der

Normalbevölkerung (Ito et al., 1996). Sie treten bei Frauen in einem Verhältnis von 6:1 gegenüber Männern auf und werden meist zufällig diagnostiziert. Ein Wachstum tritt erst mit zunehmendem Alter und/oder in der Schwangerschaft auf und wird durch einen erhöhten Östrogen- bzw. Progesteronspiegel induziert (Spangenberg et al., 2007). Im höheren Erwachsenenalter kommt es dann wiederum zum Wachstumsstillstand.

Eine weitere primäre benigne Erkrankung ist die aus vergrößerten Hepatozyten gebildete **fokal noduläre Hyperplasie** (FNH, nach WHO: focal nodular hyperplasia). Die Inzidenz beträgt mit 20 pro 100 000 etwa das Doppelte der Adenome und ist mit 4-5:1 ebenfalls überwiegend bei Frauen zu finden. Der Beginn ist zu ca. 20% schon im Kindesalter zu verzeichnen, findet jedoch mit 90% seine Ausprägung zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr. Zum einen scheint die Korrelation mit der Einnahme von Kontrazeptiva aufgrund des Vorkommens bei Männern, überwiegend im jungen Erwachsenenalter, mehr in den Hintergrund zu rücken. Dem entgegen entwickeln sich jedoch FNH zu ca. 60% bei Patientinnen unter oraler Antikonzeption. Eine maligne Entartung ist bisher nicht beobachtet worden. (Schettler & Greten, 1998; Hauenstein, 2003; Spangenberg et al., 2007).

Weitere **benigne Raumforderungen** der Leber sind das gutartige intrahepatische Cholangiom (syn. Hamartom), das Gallengangszystadenom sowie das epitheliale als auch mesenchymale Hamartom.

B) Bösartige Lebertumoren

Als primär maligne Entartung der Hepatozyten ist das nach WHO-Nomenklatur gleichnamige **hepatozelluläre Karzinom** (HCC = hepatocellular carcinoma) einzustufen. Weltweit ist das HCC der fünfthäufigste maligne Tumor. In Europa und den westlichen Ländern beobachtet man derzeit eine zunehmende Häufigkeit. Mit einer anfangs noch relativ niedrigen Inzidenz von 5 pro 100.000 auftretend, findet man aktuell eine Inzidenz von 10-30 pro 100.000. Männer sind hier 3 Mal häufiger als Frauen betroffen. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 50. - 60. Lebensjahr (Higginson, 1970; Lang, 1984; London, 1981), wobei in den letzten 2 Jahrzehnten eine Verschiebung zu jüngeren

Patienten zu beobachten ist (El-Serag, 1999). Die in den hoch entwickelten Industriestaaten immer häufiger zu beobachtende Leberverfettung und damit höhere Anfälligkeit der Hepatozyten gegenüber von Noxen begründet die aktuelle und auch künftig anzunehmende zunehmende Inzidenz (Kubicka, 2008).

Die Entstehung des HCC beruht auf einer multifaktoriellen Genese und läuft sequentiell ab. Ein großes Risiko zur malignen Transformation besteht im Rahmen einer chronischen Leberzirrhose (bis zu 50%), welche somit als präkanzeröse Bedingung zu werten ist (Tannapfel, 2003). Nach Goldberg & Sanjiv (2003) sind hier die zwei häufigsten Ursachen einer Zirrhose zum einen die chronische Virushepatitis B und C (HBV, HCV) und zum anderen der chronische Alkoholabusus. Alvarez (1999) beschrieb, dass die Entstehung eines HCC zumeist auf eine chronische Virus-Hepatitis oder Hämochromatose folge und seltener infolge von Autoimmunhepatitiden oder nichtalkoholtoxischen Steatohepatitiden (NASH) zu finden ist. Ergänzend zu den zuvor genannten wertet Kubicki (2008) auch die Thyrosinämien als einen der größten Risikofaktoren. Verschiedene Studien zeigten, dass die HBV-Infektion eine wichtige, ja sogar die Hauptrolle in der Karzinogenese spielt (Yu, 2002; Ding, 2003). Differenziert man nun die Zirrhose nach der Genese, so besteht bei einer chronischen Hepatitis C ein Risiko von ca. 60%, bei einer Hepatitis B von ca. 50% und beim Vorliegen beider Hepatitiden sogar von bis zu 80% zur Entwicklung eines HCC (Bosch, 2005). Im Falle einer Hämochromatose liegt das HCC-Risiko bei ca. 40% und im Falle der ethyltoxischen Zirrhose bei 30% (Spangenberg et al., 2007). Mit einer geringeren Häufigkeit, jedoch nicht zu vernachlässigenden Bedeutung, kommt es im Rahmen biliärer Zirrhosen bzw. eines Alpha-1-Antitrypsin-Mangels zur Ausbildung eines Karzinoms (Liebermann, 1975). Exogene Noxen, wie z. B. das Schimmelpilzgift Aflatoxin B1 des *Aspergillus flavus*, zu finden auf feuchtem Getreide, Erdnüssen u. a. Nahrungsmitteln, und das inzwischen obsolete Kontrastmittel Thorotrast stellen eine hohes Risiko für die Entstehung eines primären Leberzellkarzinoms dar (Albert, 1969; Smoron, 1972; Doll, 1980; Chen, 1997; Turner, 2002).

Die lymphogene oder Fernmetastasierung (pulmonal und/oder ossär) des HCC ist relativ selten. So fand Kubicka (2000) aus Hannover in einem retrospektiv untersuchten Patientenkollektiv ein zu 87% auf die Leber beschränktes

Tumorleiden, in 5,9% regionale Lymphknotenmetastasen und 8,5% Fernmetastasen.

Differentialdiagnostisch kommen, wie im Tumor-Handbuch von Noltenius (1987) beschrieben, das cholangiozelluläre oder kombinierte Karzinom, metastatische Absiedlungen und das hepatozelluläre Adenom in Betracht (diagnostischer Marker: Gallepigment in Tumorzellen). Das fibrolamelläre Karzinom ist ein histologischer Subtyp des HCC und nicht mit einer Zirrhose assoziiert (Katzenstein, 2003).

Das **cholangiozelluläre Karzinom** (engl. cholangiocellular carcinoma = CCC, nach WHO intrahepatic bile duct carcinoma), ein von den Gallengangsepithelien ausgehender maligner Tumor, ist seltener als das hepatozelluläre Karzinom. Es macht etwa 10% der malignen Lebertumoren aus. Der Hauptgipfel der Erkrankung liegt im 5. bis 6. Lebensjahrzehnt. Männer sind häufiger als Frauen betroffen. In 20-40% findet sich eine Verbindung zur Leberzirrhose.

Dieses Karzinom besteht aus solitären oder multiplen, diffus über die Leber verteilten, Läsionen. Es bildet drüsenähnliche Strukturen, eingebettet in reichlich Bindegewebe (Foster, 1977). Gallenpigment oder AFP sind nicht nachweisbar. Auch hier wird im Tumor-Handbuch von einer dem HCC ähnlichen, frühen lymphogenen sowie hämatogenen Metastasierung berichtet (Noltenius, 1987).

Die **Metastasen** zählen mit 45% zu den häufigsten bösartigen Erkrankungen der Leber in Mitteleuropa (Spangenberg et al., 2007). Über 50% der malignen Tumoren metastasieren in die Leber. An erster Stelle stehen hier die auf portalem Weg von kolorektalen Tumoren ausgehenden Tochtergeschwülste. Hier sind mit bis zu 95% die Adenokarzinome führend. Alleine die Adenokarzinome des Gastrointestinaltraktes bilden zu ca. 66% hepatische Absiedlungen, gefolgt von anderen Malignomen des Magens oder Dünndarms (Spangenberg et al., 2007). Ebenfalls hämatogen streuen Mamma- und Gallenblasentumoren. Selten findet man Sarkome, Lymphome, die Lymphogranulomatose Hodgkin, Leukämien oder Karzinoide als Primum. Lymphogen streuen vor allem Pankreaskarzinome (zu ca. 90% duktiläre Adenokarzinome) mit hepatischen Absiedlungen. Extrem selten ist die über

retroperitonealem Weg und pankreatische Venen ins portalvenöse System erfolgende Metastasierung von Nierenzellkarzinomen.

In Geschlechtsverteilung und Altersgipfel korrelieren sie mit dem Auftreten sowie Stadium des Primärtumors. Die Inzidenz der kolorektalen Karzinome liegt in den Zivilisationsländern im 4. Lebensjahrzehnt bei 10 pro 100.000 Einwohner, im 8. Lebensjahrzehnt schon bei 400 pro 100.000 Einwohner. Es ist bei Frauen das zweithäufigste, bei Männern das dritthäufigste Karzinom. Das Pankreaskarzinom hat eine Inzidenz von 2 - 10 pro 100.000 Einwohner. Männer sind gegenüber Frauen häufiger betroffen. Das Risiko ist durch chronische Pankreatitiden, Nikotinabusus und diätetische Faktoren deutlich erhöht.

Nach Noltenius (1987) sind Hamartome, tuberkulöse Abszesse, Cholangiome und Regeneratknoten differentialdiagnostisch von Bedeutung. Auch fokale Leberverfettungen können, wie in einem Fall publiziert, als Differentialdiagnose Bedeutung haben (Petrik, 2004).

Zu den eher **seltene**n **malignen Entartungen** der Leber zählen das Hepatoblastom, maligne Mesenchymom, Hämangiosarkom, Kupfer-Zell-Sarkom und Zystadenokarzinom der Gallengänge.

Ebenso zählen die nichtneoplastischen Veränderungen der Leber, wie die focal fatty lesions (FFL), pyogene Abszesse, Echinokokkosen des Hundes (*Echinococcus granulosus*) oder Fuchsbandwurmes (*Echinococcus alveolaris*) bzw. Zysten zu den selteneren Erkrankungsbildern der Leber.

Wie sowohl bei Schettler & Greten (1998) als auch von Noltenius (1987) beschrieben, gehören das Karzinoid, Plattenepithelkarzinom (Zysten), Teratom, der Dottersacktumor und in der Leber lokalisierte Weichteiltumoren zu den Raritäten.

Morphologische Merkmale

In diesem Abschnitt sollen die charakteristischen strukturellen und geweblichen Veränderungen der häufigsten und in dieser Untersuchung Schwerpunkt bildenden Lebertumoren zusammengefasst werden.

Makroskopisch imponiert das **Adenom** blass gelblich bis hellrot und kann in Einzelfällen auch gestielt sein. Die Konsistenz ist gummiartig (Geier, 2001).

Feingeweblich finden sich reguläre Leberepithelien, jedoch ohne die typischen portalen Felder bzw. Zentralvenen. Typisch ist eine vermehrte Gefäßproliferation mit häufig radspeichenartiger Anordnung und meist normalkalibrigen Arterien. Im Unterschied zum hepatozellulären Karzinom weisen diese Tumoren keinen Einbruch in Blutgefäße auf.

Strukturell findet man die **Hämangiome** meist als solitäre blau- bis purpurrote und schwammige, teils knollig aussehende Tumoren. Durch eine Pseudokapsel grenzen sie sich scharf vom umgebenden Lebergewebe ab (Geier, 2001). Bei Regression sehen sie grau-weiß und scharf begrenzt Metastasen ähnlich. Histologisch stellen sie sich meist als kavernoöses Konvolut dar und ist aus ektatischen, mit regulärem Endothel ausgekleideten Gefäßabschnitten aufgebaut. Die hier sukzessiven Teilthrombosierungen mit anschließender Organisation führen zu einer zunehmenden Sklerosierung (Noltenius, 1987).

Wegweisend findet sich in der **FNH** eine vermehrte Gefäß- und Gallengangsproliferation mit dilatierten versorgenden Arterien, ungeordnetem Verlauf und bei zentralem Nabel manchmal radspeichenähnlich imponierend. Letzteres ausgenommen dienen diese Kriterien der Differenzierung vom Adenom und bedingen das rot- bis gelbbraune Äußere mit einer gelappten Oberfläche sowie derben Konsistenz. Auch hier sind vereinzelt gestielte Tumoren zu beobachten (Geier, 2001). Weiterhin findet man eine Pseudokapsel und oft auch eine zentrale Narbe, den Nabel. Auf zellulärer Ebene bestehen FNH lediglich aus vergrößerten und somit nur schwer von den regulären abzugrenzenden Hepatozyten.

Makroskopisch als solitärer oder multinodaler Tumor wachsend, zeigt sich das **HCC** sehr vielgestaltig (Tannapfel, 2003). Zumeist hat es eine weißlich-gelbliche Farbe (Fett- oder Glycogeneinlagerung in den Zellnukleolen) und wölbt je nach Lokalisation die Leberoberfläche vor. Begleitend kann es Hämorrhagien aufweisen. Die Konsistenz ist eher weich (Geier, 2001). Histologisch findet sich meist eine Infiltration in Blutgefäße, insbesondere portalvenöser Äste, mit Ausbildung von arterioportal Fisteln und folglich retrogradem portalen Fluss. Andererseits können aber auch Gefäßverschlüsse durch portale Tumorthromben mit konsekutiver Nekrose ausgebildet werden (Kojiro, 1982; Tannapfel, 2003). Bis zu 80% der malignen Leberepithelien

enthalten Alpha-Fetoprotein (AFP), wobei auch 80-90% der Betroffenen seropositiv sind (Kojiro, 1981; Schmidt, 1984; Anthony, 1994). Gegenüber der kombinierten arteriellen und portalen Versorgung der Leber findet sich hier eine überwiegend arterielle Blutversorgung der Tumorknoten.

Histologisch zeigen die **Metastasen** dem Primärtumor ähnliche Strukturen. So sind Absiedlungen von gastrointestinalen Tumoren stromareich und von kleinzelligen Karzinomen zellreich (Becker, 2000; Blomley, 1999; Ch'en, 1997). Die Blutversorgung erfolgt in der Regel arteriell, wobei auch ein, meist peripherer, portalvenöser Zufluss möglich ist (Strohmeyer, 1986). Durch das raumfordernde Wachstum kommt es zu einer randständigen Auslenkung der regulären Lebergefäße. So sind z. B. Metastasen eines gastrointestinalen Adenokarzinoms zentral gefäßarm und weisen einen peripheren Gefäßsaum auf. Die endokrin aktiven Tumoren sind aufgrund des erhöhten Zuflusses gefäßreich. Entgegen dem HCC kann man bei Metastasen eine Infiltration in die Sinus des umgebenden, sonst unveränderten Parenchyms finden (Anthony, 1994). Auch eine Blockade angrenzender portaler Gefäße infolge einer Lumenverlegung bzw. -kompression ist zu beobachten. Äußerlich imponieren Metastasen als scharf begrenzte, grau-weiße und derbe bis harte Knoten. Eine zentrale Einziehung im Sinne eines so genannten Krebsnabels ist zu beobachten. Die dunkelrote Verfärbung des angrenzenden Gewebes entspricht der Zahnschen Infarkzone (Geier, 2001).

FFL sind histologisch vom normalen Lebergewebe nur durch einen veränderten Fettgehalt und damit im Verhältnis zum bindegewebigen Anteil abzugrenzen. Die Gefäßversorgung weist somit im Rahmen einer Mehrverfettung lediglich eine relative Rarefizierung auf.

Tabelle 2 Sonographische bildmorphologische Merkmale fokaler Leberläsionen

	B-Mode	FKDS ¹
Adenom	<ul style="list-style-type: none"> • leberparenchymähnliches homogenes Echomuster • Radspeichenstruktur 	<ul style="list-style-type: none"> • radspeichenartige Gefäßanordnung • gefäßreich
Hämangiom	<ul style="list-style-type: none"> • echoreich • scharf begrenzt • relative „dorsale Schallverstärkung“ • fehlender echoarmer Randsaum 	<ul style="list-style-type: none"> • irreguläre diffuse Gefäßanordnung • reiche Vaskularisation (Thrombosierung möglich)
FNH ²	<ul style="list-style-type: none"> • leberparenchymähnliches bis leicht echoarmes homogenes Echomuster • Kapsel • zentrale Narbe • leichte „dorsale Schallverstärkung“ 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypervaskularisation
HCC ³	<ul style="list-style-type: none"> • Allgemein variabel und größenabhängig • echoreich, in Nekrosen echoarm • < 3 cm eher echoarm, ≥ 3 cm echoreiches Zentrum und echoarme Peripherie • später unregelmäßig inhomogenes Echo (landkartenartig) • echoarmer Randsaum (Halo) • i. d. R. gut vom umliegenden Gewebe abgrenzbar 	<ul style="list-style-type: none"> • irreguläres Gefäßmuster • hohe Vaskularisation (meist kleinere Tumoren) • arterioportale Fisteln
Metastase	<ul style="list-style-type: none"> • gemischte Echogenität • von peripher echoreich bis zentral echoarm 	<ul style="list-style-type: none"> • peripher vermehrte Gefäßanordnung • gemischt zentrale Vaskularisation • irreguläre Gefäßanordnung
FFL ⁴	<ul style="list-style-type: none"> • hyper- oder hyporeflexive Parenchymtextur 	<ul style="list-style-type: none"> • Isovaskularisation • rel. Hypo- bzw. Hypervaskularität

¹ farbkodierte Duplexsonographie; ² focal nodular hyperplasia; ³ hepatocellular carcinoma

⁴ focal fatty lesion

Bildmorphologische Charakteristika

Aus den im vorausgegangenen Kapitel genannten charakteristischen pathomorphologischen Gegebenheiten ergeben sich typische und teils ähnliche Merkmale in der Bildgebung. Diese bildmorphologischen Charakteristika sind in der Tabelle 2 dargestellt.

Diagnostische Verfahrensweisen

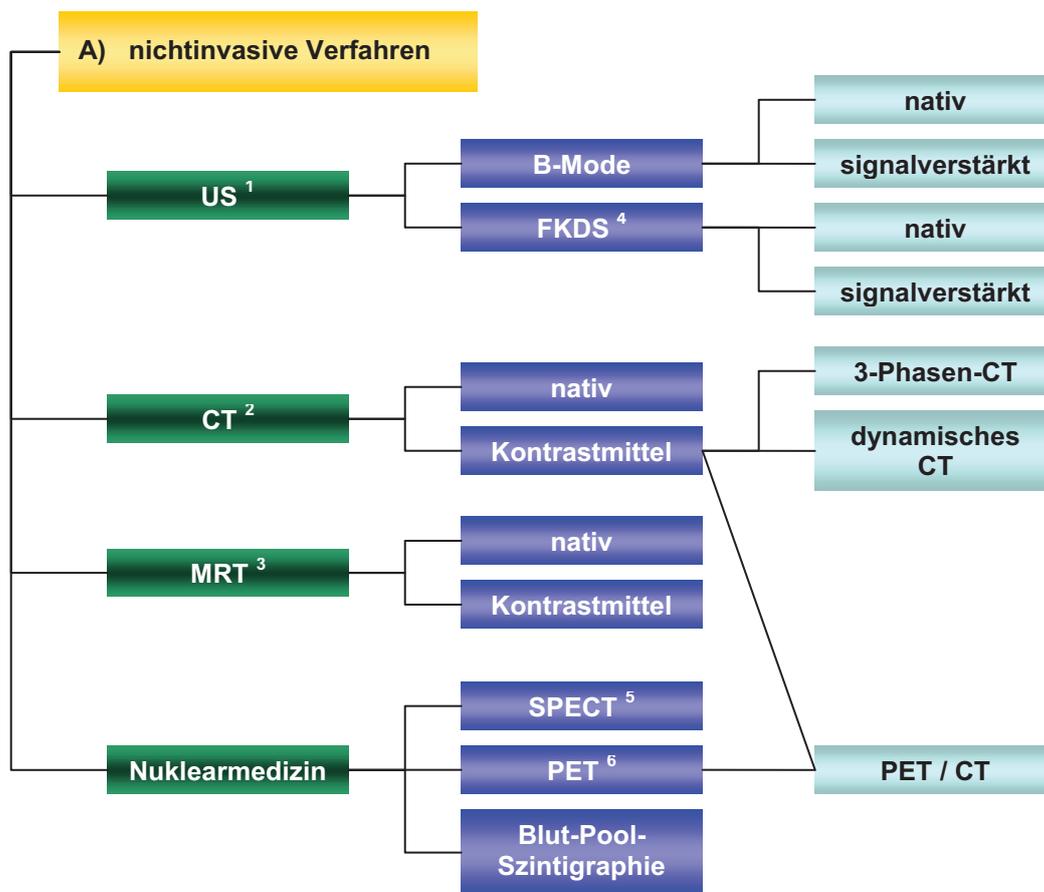
In der Diagnostik von raumfordernden Tumoren der Leber steht eine Vielzahl bildgebender Verfahren zur Verfügung. Die derzeit gängigen Untersuchungsmethoden sind in der Grafik 1 zusammengefasst. Hierbei sind die nichtinvasiven von den semi- und invasiven Verfahren zu unterscheiden. Erstere beinhalten die verschiedenen Formen des Ultraschalls im B-Mode und farbkodierten Duplex-Mode, die Schnittbildgebung durch die Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) sowie die nuklearmedizinischen Methoden Single-Photon-Emissionstomographie (SPECT), Positronenemissionstomographie (PET) und Blut-Pool-Szintigraphie. Die selektive Angiographie, auch digitale Subtraktionsangiographie (DSA), und der intravasale Ultraschall (IVUS) über die Gallenwege zählen zu den semiinvasiven Untersuchungsverfahren. Mit einem invasiven Vorgehen bei dem Patienten ist die perkutane oder laparoskopische Gewinnung von Gewebeprobe verbunden.

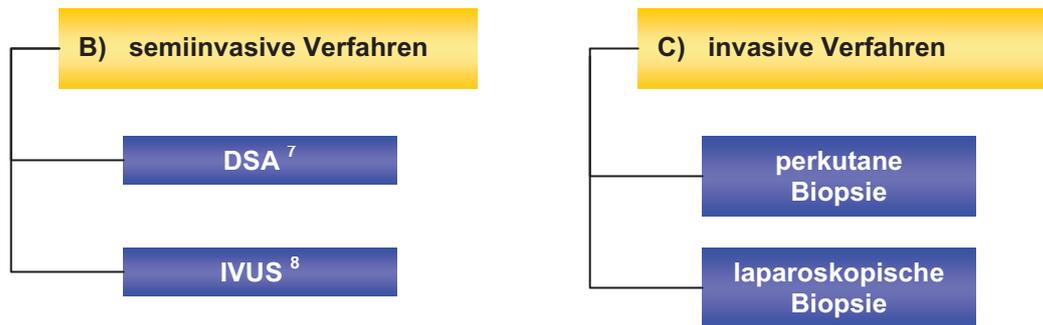
Bis vor kurzem erfolgte die Abklärung von raumfordernden Prozessen, so auch die der fokalen Leberläsionen, nach einem Stufenplan. So wurde noch 1999 in Lehrbüchern (Thiemes Innere Medizin, 1999) ein Stufenschema für die Leberdiagnostik nach den Erkenntnissen von Sherlock (1986) erstellt (Auswahl vgl. Tabelle 3).

Im Rahmen der Leberdiagnostik dienen die B-Mode- bzw. farbkodierte Duplexsonographie (FKDS) ohne Anwendung eines Signalverstärkers dem Screening zur Erfassung und/oder der Verlaufskontrolle raumfordernder Prozesse. Für den Patienten bringt dieses Untersuchungsverfahren nach heutigem Kenntnisstand weder eine Strahlenbelastung noch ein erhöhtes Komplikationsrisiko mit sich. Die relativ hohe Sensitivität von bis zu 60%

(Ricketts, 2003) ermöglicht das schnelle und sichere Auffinden von Leberläsionen bei entsprechendem klinischem Verdacht. Allerdings weist sie eine nur begrenzt zufriedenstellende, gemischte Spezifität bezüglich der Differenzierung auf.

Grafik 1 Möglichkeiten nichtinvasiver und invasiver Diagnostik (1/2)



Grafik 1 Möglichkeiten nichtinvasiver und invasiver Diagnostik (2/2)

¹ Ultraschall; ² Computertomographie; ³ Magnetresonanztomographie;
⁴ farbkodierte Duplexsonographie; ⁵ Single-Photon-Emissionscomputertomographie;
⁶ Positronenemissionstomographie; ⁷ digitale Subtraktionsangiographie;
⁸ intravasaler Ultraschall;

Somit ist zur sicheren Differenzierung in der Regel eine weitere Bildgebung mit Hilfe der CT und MRT als Schnittbild- und nur bedingt dynamisches Verfahren bzw. die selektive Angiographie und Szintigraphie als dynamisches Untersuchungsverfahren gefragt. Die Wertigkeit der einzelnen Verfahren, insbesondere in der Differentialdiagnostik der benignen Lebertumoren ist in Tabelle 4 dargestellt.

Die höchste Zuverlässigkeit in der Abklärung erreicht letztendlich nur ein histologisches Präparat. Die sonographisch oder CT-gesteuerte Feinnadelbiopsie erreicht eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 100% (Bleck, 2003), jedoch ist eine eindeutige Diagnosestellung allein auf Grundlage der gewonnenen Zellen bzw. Gewebestückchen oftmals sehr schwierig und nicht repräsentativ. So kann bei der Punktion eines Adenoms beispielsweise ein Areal entarteter Zellen „verfehlt“ und ein HCC nicht erkannt werden. Zu nahezu 100% gelingt die Diagnosesicherung aufgrund der vollständigen Aufarbeitung erst anhand des intraoperativ gewonnenen Resektates.

Tabelle 3 Nichtinvasive bildgebende Verfahren bei hepatobiliären Erkrankungen; Auswahl nach Sherlock (1986) aus: Thiemes Innere Medizin (1999)

Fragestellung	1. Wahl	2. Wahl	3. Wahl
Raumforderung in der Leber	US ¹	CT ²	MRT ³
hepatische Metastasen	US/CT	MRT	
HCC ⁴ bei Zirrhose	US	CT	
Tumorresektabilität	CT*	MRT	
Hämangiom	US	CT	RBCScan ⁵ /MRT
Abszess	US/CT		
Hydatidenzyste	US	CT	
Portalvene offen	USDop ⁶	US/CT	MRT
Portale Hypertension	USDop	US	CT
Budd-Chiari	USDop	US	CT
Shunt (TIPSS ⁷) offen	USDop	US/CT	
Traumaausmaß	US/CT		
Zirrhose	US/CT		
Fettleber	CT	US	MRT

¹ Ultraschall; ² Computertomographie (* CT-Portographie); ³ Magnetresonanztomographie;

⁴ hepatozelluläres Karzinom; ⁵ red blood cell szintigraphie mit markierten Erythrozyten;

⁶ Duplexsonographie (Ultraschall plus Doppler);

⁷ transjugulärer portosystemischer Stent-Shunt

Im Zuge der aktuellen Veränderungen, insbesondere der Finanzierung medizinischer Maßnahmen nach DRG, ist auch eine Umstrukturierung des diagnostischen Vorgehens erforderlich. Diese fordert eine maximal effektive primäre Diagnostik mit Wahrung eines ethisch und medizinisch vertretbaren Kosten-Nutzen-Verhältnisses.

Tabelle 4 Diagnostische Wertigkeit nichtinvasiver bildgebender Verfahren bei benignen Lebertumoren; aus: Thiemes Innere Medizin (1999)

	Adenom	FNH	Hämangiom
Sonographie	+	+	+
CT ¹ (mit Kontrastmittel)	+	++	+
MRT ²	+	+	++
Blut-Pool-Szintigraphie	-	-	++
Choleszintigraphie	-	++	-

(++ typischer Befund; + gut geeignet; - ungeeignet)

¹ Computertomographie; ² Magnetresonanztomographie

Fragestellung der eigenen Untersuchungen

Mit der vorliegenden Arbeit soll nun eine weitere sonographische Differenzierungsmöglichkeit fokaler Leberläsionen beurteilt werden.

Untersuchungsgegenstand ist hier die Darstellung des intra- und peritumoralen Vaskularisationsmusters sowie die Beschreibung der Perfusionsdynamik nach Injektion eines Ultraschallsignalverstärkers in Kenntnis der tumorspezifischen bildgebenden Charakteristika im B-Mode bzw. in der nativen FKDS.

Nach Verifizierung der Ergebnisse durch die mit anderen bildgebenden Untersuchungsverfahren erhobenen Daten und deren Vergleich, im Idealfall auch nach histologischer Sicherung, ist dann der Stellenwert der kontrastmittelgestützten FKDS zu beurteilen. Schlussfolgernd soll eine Aussage darüber erfolgen, mit welcher Sicherheit bei der Beurteilung fokaler Leberläsionen die farbkodierte Duplexsonographie mit Ultraschallsignalverstärker als primäres bildgebendes Diagnostikverfahren Informationen über die Dignität der Erkrankung liefern kann. Damit verbunden zeigt sich eine Möglichkeit, dem Patienten weitere oder höher risikobehaftete und belastende Untersuchungen im Hinblick auf nachfolgende Therapieoptionen zu ersparen.

Es gilt, das primäre Diagnostikverfahren zu definieren, welches die maximale Effektivität hinsichtlich Kosten-Nutzen-Relation unter DRG-Gesichtspunkten aufweist.

PATIENTEN UND METHODEN

- Patientenauswahl	17
- Untersuchungstechnik	18
- Ultraschallsignalverstärker	20
- Risiken	20
- Untersuchungsprotokoll	22
- Vergleichsuntersuchungen	24

Patientenauswahl

In die Untersuchung wurden Patienten mit uni- und multifokalen nodulären Leberläsionen aufgenommen, welche im B-Mode sowie nativ duplexsonographisch darstellbar, unter Berücksichtigung des klinischen Gesamtbildes jedoch nicht oder nur unzureichend zu beurteilen waren. In die Betrachtungen wurden hier das HCC, Metastasen von Kolon-, Pankreas- bzw. Nierenzellkarzinomen, Hämangiome, Adenome und FNH einbezogen.

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte sowohl aus dem Krankengut des Klinikums der Universität Rostock als auch aus den von niedergelassenen Ärzten überwiesenen Patienten im Rahmen der klinischen, weiterführenden Diagnostik.

Von der Diagnostik ausgeschlossen wurden solche Patienten, welche den Anwendungsbeschränkungen des Ultraschallsignalverstärkers unterlagen. Die hier einzige absolute Kontraindikation zur Applikation des auf Galaktose basierenden Kontrastmittels besteht in der Galaktosämie. Relative Ausschlusskriterien aufgrund der verlängerten Kreislaufzeit bzw. verzögerten pulmonalen Passage bestanden bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III und IV) sowie schweren, insbesondere obstruktiven, Lungenerkrankungen. Eine plausible Messung der zeitlichen Korrelation zwischen Anflutung und tumorspezifischer Perfusion wäre in diesen Fällen nicht möglich. Entsprechend Empfehlungen der Fachinformation für Levovist® ist eine

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen, da bislang keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen. Innerhalb von 14 Tagen nach einem Myokardinfarkt sowie in der Schwangerschaft wird von einer Anwendung ebenfalls abgeraten, da die Anflutungsdynamik aufgrund veränderter Kreislaufzeiten nicht auf den Tumor reproduzierbar und die Auswirkung des Kontrastmittels auf den Fetus nicht bekannt ist. Somit wurden die letztgenannten Patientengruppen von den Untersuchungen ausgeschlossen. Unter allgemeinen medizinischen Richtlinien besteht bei Patienten mit polyvalenten Allergien bzw. Unverträglichkeitsreaktionen nach Kontrastmittelgabe eine relative Kontraindikation zur Anwendung des Signalverstärkers. In einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium, in dem diese Diagnostik keinen therapeutischen Nutzen bringt bzw. für die Person eine unzumutbare Belastung darstellt, wurde eine Untersuchung ebenfalls nicht durchgeführt.

Untersuchungstechnik

Die sonographische Darstellung des Leberparenchyms, wie auch in anderen Geweben, erfolgt im so genannten B-Mode bzw. synonym B-Scan (B...brightness) in Graustufen. Diese ergeben sich aus Helligkeitsverteilungen, d. h. aus der Summe der aufeinander folgenden Grenzschichten und Impedanzunterschiede, also der Echointensitäten. Somit korreliert die Echogenität mit dem Bindegewebs- und Zellanteil, also der Dichte des Gewebes (Becker, 2000; Delorme, 1998).

Der Dopplersonographie liegt der von Johann Christian Doppler (* 1803 Salzburg, † 1853 Venedig) in seiner Arbeit „Über das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels“ (Prag, 1842) erstmals beschriebene physikalische Effekt der bewegungsabhängigen Frequenzverschiebung zugrunde („Über Christian Doppler“, 2002). Die gegenüber den eingestrahlten Schallwellen verschobene Frequenz der vorwiegend an den Erythrozyten gestreuten und reflektierten Wellen, als Dopplershift bezeichnet, ist proportional der Blutflussgeschwindigkeit und wird vom Transducer registriert und auf dem Monitor farblich kodiert wiedergegeben.

So stellt sich ein relativ schnellerer Blutfluss (auf den Schallkopf gerichtet) rot und ein langsamerer (vom Schallkopf weg gerichtet) blau dar.

Die Kombination von B-Mode und Dopplershift in der Duplexsonographie macht eine Darstellung der Vaskularisation unter morphologischen Kriterien möglich.

Der Einsatz des nachfolgend beschriebenen Levovist[®] lässt hierbei eine bessere Darstellbarkeit der Vaskularisation bei primär unzureichender Signalqualität erwarten. Nach Wermke (1998) ist insbesondere bei Gefäßen (Kapillaren) mit niedriger Strömungsgeschwindigkeit eine diagnostisch relevante Trennung vom Systemrauschen (Ultraschallwandler, Umgebung) bzw. Clutter (relative und absolute Bewegungen des Schallkopfes zur Haut) möglich. Gebel (1998) beschreibt eine Differenzierungsmöglichkeit anhand der Perfusionsdynamik. Diese wird begründet durch die leberspezifische Gefäßversorgung, welche physiologisch bedingt einen arteriellen sowie portalvenösen Zufluss und venösen Abfluss mit typischer morphologischer Konfiguration aufweist. Betrachtet man nun die zeitliche Anflutung, folgt der primären arteriellen die portalvenöse Phase, bevor der venöse Abstrom erfolgt.

Durch die leberspezifische Anreicherung von Levovist[®] im retikuloendothelialen System kommt es zu einer homogenen Kontrastierung des Leberparenchyms in der postvaskulären Spätphase, welche, wie von Albrecht (2001c) und Schuessler (2001) beschrieben, eine weitere Abgrenzung fokaler Leberläsionen ermöglicht.

Für die Durchführung der Untersuchungen wurde einheitlich das Ultraschallgerät Elegra[®] der Firma SIEMENS mit einem 3,5 MHz bidirektionalem Konvexschallkopf und einem institutsintern erstellten, für die Leber standardisierten Programm verwendet. Zur Bilderfassung standen der amplitudenabhängige Farb- und der Power-Doppler zur Verfügung. Die Aufzeichnung der Bilddaten wurde durch den im Gerät integrierten Videorecorder sowie den Schwarz-Weiß- oder alternativ Farbdrucker ermöglicht. Die Videoaufzeichnung erlaubte hierbei die Erfassung einer eindeutigen Bild-Zeit-Korrelation mit exakter Zuordnung der Transitphänomene.

Ultraschallsignalverstärker

Der für die Ultraschalldiagnostik 1995 zugelassene Signalverstärker Levovist[®] der Firma Schering AG (Berlin, Deutschland) ist ein zu 99,9% aus D-Galaktose ($C_6H_{12}O_6$) und 0,1% aus Palmitinsäure ($C_{16}H_{32}O_2$) zusammengesetztes Kontrastmittel. Grundlage ist ein Galaktose-Palmitinsäure-Granulat mit einer Partikelgröße kleiner als menschliche Erythrozyten (Durchmesser 7,5 μm , Dicke 1,5 μm) und einer sehr großen Oberfläche. Durch Suspendierung dieses Granulates in Wasser für Injektionszwecke kommt es zur Bildung adhärenter, durch einen Palmitinsäure-Film stabilisierter Mikrobläschen. Die Größe dieser Mikrobubbles ist zu 95% < 10 μm und zu 50% < 3 μm .

Intravasal von Ultraschallwellen getroffen, kommt es zu einer resonanzbedingten zusätzlichen Reflexion. Ab einer bestimmten Energie des Ultraschalls (mechanischer Index ca. 0,3) zerplatzen diese Luftbläschen und bewirken eine zusätzliche Rückstreuung von Schallwellen mit einer Anhebung des Dopplersignals und gleichzeitiger Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses. Dieser Effekt wird, wie auch von Albrecht (2001a) beschrieben, als stimulierte akustische Emission (SAE) bezeichnet. Durch die Kombination der Galaktosepartikel mit Palmitinsäure werden die bei der Suspension entstehenden Gasbläschen so stabilisiert, dass sie nach Injektion eine mehrfache Lungenpassage erreichen ohne zu embolisieren.

Risiken

Neben den vom Hersteller angegebenen Anwendungsbeschränkungen (vgl. vorherigen Abschnitt) ergeben sich Risiken in der Anwendung aus einer möglichen toxischen Wirkung bzw. einer Unverträglichkeit gegenüber dem applizierten Signalverstärker. Wie bereits im Vorfeld beschrieben, werden die Komponenten des Levovist[®] jedoch als Bestandteile des physiologischen Stoffwechsels regulär abgebaut bzw. verarbeitet. Ausnahme hiervon bildet lediglich eine beim Patienten bestehende Galaktosämie.

Durch ein nicht vollständig gelöstes Kontrastmittel können Lungenembolien und durch Paravasate lokale Reizungen verursacht werden.

Durch Druckschwankungen in Flüssigkeiten kann es zur Bildung und Auflösung von Gasbläschen bzw. Hohlräumen kommen. Bei diesem physikalischen Phänomen, der Kavitation, unterscheidet man zwei Formen, die harte oder Dampfkavitation sowie die weiche oder Gaskavitation. Auf die von Brennen (1995) in „Cavitation and Bubble Dynamics“ umfangreich beschriebenen physikalischen Eigenschaften und Gesetzmäßigkeiten, wie Oszillation, Kollaps, Flusseigenschaften oder Translation, soll an dieser Stelle jedoch nicht eingegangen werden. Wie von Dietrich (2002a) beschrieben, sind durch ultraschallinduzierte Kavitation (Verformung) Bioeffekte möglich. Jenne (2001) begründete diese Effekte in seiner Arbeit über die „Kavitation in biologischem Gewebe“ mit den zunehmenden negativen Spitzendrücke der diagnostisch applizierten Ultraschallpulse. Das Schädigungspotenzial erklärt er in der Dynamik ultraschallinduzierter Kavitationsblasen, welche z. B. im Schallfeld stark oszillieren und dadurch große Strömungen erzeugen können. Wie auch von Miller (2008) in einer Übersichtsarbeit zusammengefasst, ist eine weitere Erklärung in dem möglichen Kollaps dieser Blasen zu finden, bei welchem umschrieben hohe Energien freigesetzt werden. Diese Energiefreisetzung wiederum bedingt einige biologisch bedeutsame Sekundäreffekte wie die Bildung von Schockwellen, Flüssigkeitsjets, neuen Gasbläschen oder auch freien Radikalen. In-vivo-Untersuchungen in Tierstudien konnten diese Nebenwirkungen des diagnostischen Ultraschalls allerdings nur bei Beschallungen gegen Gas-Gewebe-Grenzschichten (z. B. in Lunge und Darm) oder bei hohen Kontrastmitteldosen nachweisen. Folgen waren in diesen Fällen Hämorrhagien oder kapilläre Rupturen. Unter Verwendung der für die medizinische Diagnostik interessanten Frequenzen von 2-20 MHz dürfte zur Vermeidung einer ultraschallinduzierten Kavitation in gasfreier Flüssigkeit der Schalldruck maximal 15 MPa betragen. Mit den üblicherweise verwendeten Schallköpfen werden jedoch Drücke über 0,5 MPa im Gewebe eher nicht erreicht. Eine Gewebeschädigung ist im nativen Ultraschall somit nahezu ausgeschlossen. Bei der sorgfältigen und vorschriftsmäßigen Anwendung von Levovist® am Menschen wurden entsprechende Nebeneffekte bisher nicht beschrieben.

Untersuchungsprotokoll

Alle Patientendaten wurden aus datenschutzrechtlichen Gründen in einem gesonderten Verzeichnis fortlaufend verschlüsselt. Die Erfassung der für die Betrachtung relevanten Informationen, wie die Untersuchungsergebnisse sowie Angaben zur Anamnese, klinischen und Laborbefunden, erfolgte unter dem entsprechenden Patientenschlüssel.

Für jeden Patient bestand die individuelle klinische Indikation zur kontrastmittelverstärkten Sonographie.

Zunächst wurde die Leber nativ im B-Mode sowie duplexsonographisch durchgemustert und der interessierende Bereich festgelegt. Ausschlaggebend hierfür sind die allgemein bekannten, in Tabelle 5 zusammengefassten, tumorspezifischen Charakteristika. Anschließend erfolgte die Darstellung der entsprechenden Leberläsion nach Bolusapplikation (2,5 g Signalverstärker in einer Konzentration von 200 mg/ml über 15 Sekunden) im farbkodierten Duplex- sowie Power-Modus. Zur Darstellung der Perfusionsdynamik wurde die Schnittebene beibehalten und zur morphologischen Beurteilung die Region durchgemustert.

Die Beurteilung der Bilddaten erfolgte entsprechend der leberspezifischen Kontrastmitteldynamik in der arteriellen, portalvenösen und gesamtvaskulären Phase (vgl. Tabelle 6). Die Dokumentation der Untersuchungsergebnisse wurde in Videosequenzen und für repräsentative Bilder auf Polaroidausdrucken sowie anhand des schriftlichen Untersuchungsbefundes durchgeführt. Hierbei diente insbesondere die Auswertung der Videoaufzeichnungen der eindeutigen Beurteilung der Zeit-Bild-Korrelation und konsekutiv exakten Erfassung der Transitphänomene.

Zu **Tabelle 5**,

aus: Delorme (1998), Wermke (1997), Colagrande (1994), Schild (1994)

¹ hepatocellular carcinoma; ² Gastrointestinaltrakt; ³ Schilddrüsenkarzinom;
⁴ neuroendokriner Tumor; ⁵ focal nodular hyperplasia; ⁶ focal fatty lesions

Tabelle 5 Bildgebende tumorspezifische Charakteristika fokaler Leberläsionen

Tumortyp	Bildmorphologie	Gefäßmuster	Perfusionsdynamik
HCC ¹	echoreich in Nekrosen echoarm	hypervaskularisiert arterioportale Fisteln (portale Hypertension)	schnelle Kontrastierung rel. erhöhte Amplitude erniedrigter peripherer Widerstand
Metastasen von Adeno- (GIT ²), Bronchial-, Mamma-Ca	variable Echogenität	zentral wenig Gefäße portale Verschlüsse peripher hypervaskularisiert (Halo-Effekt) Σ: hypovaskularisiert	schnellere Kontrastierung gegenüber dem Parenchym
Metastasen von Nierenzell- o. SD-Ca ³ , Melanomen o. NET ⁴	überwiegend echoreich	durchgehend hypervaskularisiert Shunts	schnellere Kontrastierung gegenüber dem Parenchym
Hämangiom	ungeordnete homogene Architektur glatt begrenzt echoreich (Kavernenwände) dorsale Schallverstärkung	keine erweiterten Arterien irisblendenphänomen kavernöse Strukturen hypovaskularisiert bei Thrombosierung	langsame Kontrastierung im Vergleich zum Parenchym
Adenom	Pseudokapsel unterschiedliche Echogenität	zentrale erweiterte Vene meist Hypovaskularisation Radspeichenphänomen	meist zum Parenchym zeitgleiche Kontrastierung
FNH ⁵	zentrale Narbe Wagenradarchitektur leicht verdickte Kapsel echogleich - leicht echoarm teils auch echoreich	erweiterte zuführende Arterie zentrale Narbe mit Vene Hypervaskularisation	schnellere arterielle Flussgeschwindigkeiten
FFL ⁶	lokale verminderte bzw. vermehrte Echogenität	keine Veränderungen bzw. relative Minderperfusion	gleich dem Leberparenchym

Tabelle 6 Leberspezifische Kontrastmitteldynamik von Levovist® bei physiologischen Kreislaufverhältnissen (nach Dietrich, 2002b)

Phase	Zeitpunkt nach Injektion
Früharterielle Phase	< 10 (-15) sec
Arterielle Phase	10-20 (30) sec
Kapilläre Phase	15-40 sec
Portal-venöse Phase	30-90 (120) sec
Gesamtvaskuläre Phase	ca. 2 (-4) min
(Besonderheit: Hämangiom	bis 6-7 min)
Postvaskuläre leberspezifische Phase	> 2-10 min

Bemerkung: Bei neueren Echosignalverstärkern kommt es aufgrund länger anhaltender Effekte in den einzelnen Phasen zu Phasenüberlappungen.

Vergleichsuntersuchungen

Zur Verifizierung des Sonographiebefundes bzw. der so gestellten Diagnose wurden die Ergebnisse der jeweils durchgeführten 3-Phasen-Computer- und Magnetresonanztomographien und/oder histologischen Untersuchung nach Punktion oder Operation hinzugezogen. In einzelnen Fällen wurde auch eine Szintigraphie durchgeführt. Die Auswahl der jeweils weiterführenden diagnostischen als auch therapeutischen Maßnahmen unterlag ausschließlich medizinisch und ethisch indizierten bzw. zumutbaren Kriterien und war von dieser Arbeit unbeeinflusst. Hierbei war die Anwendung eines diagnostischen Verfahrens unter anderem von dessen technisch bedingter Aussagekraft (vgl. Tabelle 7) beeinflusst.

Die so erhaltenen Befunde der bildgebenden Verfahren wurden untereinander hinsichtlich der tumortypischen Charakteristika verglichen und anschließend zum histologischen Ergebnis in Bezug gesetzt.

Tabelle 7 Darstellbarkeit tumorspezifischer Charakteristika fokaler Leberläsionen in der Bildgebung (bezogen auf die Untersuchungstechnik)

Diagnostikverfahren	Bildmorphologie	Perfusionsdynamik
B-Mode ¹	++	-
FKDS ²	++	+++
CT ³	+++	++*
MRT ⁴	+++	+
Angiographie ⁵	++	+++
Szintigraphie ⁶	-	++

Beurteilbarkeit: (+++) sehr gut, (++) gut, (+) bedingt, (-) unzureichend
* insbesondere Dynamisches CT

¹ Graustufen-Sonographie; ² Farbkodierte Duplexsonographie;

³ Computertomographie; ⁴ Magnetresonanztomographie,

⁵ selektive Angiographie (einschließlich digitale Subtraktionsangiographie),

⁶ Sequenzszintigraphie mit markierten Erythrozyten

ERGEBNISSE

- Tumorhäufigkeit und Altersverteilung	26
- Quantitativer Vergleich (diagnostische Spezifität)	28
- Charakteristika der fokalen Leberveränderungen in der signalverstärkten Duplexsonographie	35
· Adenome	36
· Hämangiome	39
· Fokale noduläre Hyperplasie	44
· Hepatozelluläre Karzinome	44
· Metastasen	55
· Fokale Fettverteilungsstörungen	60
- Einflussfaktoren auf die sonographische Bildgebung	60

Tumorhäufigkeit und Altersverteilung

Im Rahmen von 56 Duplexsonographien wurden insgesamt 54 voneinander unabhängige fokale Leberläsionen bei 52 Patienten untersucht. Hierbei erfolgte bei 4 Patienten jeweils eine Verlaufsuntersuchung, wobei in 2 Fällen Kontrollen der bekannten Läsionen erfolgten und zweimal eine neu aufgetretene Raumforderung anderer Charakteristik darstellbar war. Bei einem Probanden waren zum selben Zeitpunkt 2 verschiedenartige Foci nachweisbar. Als Vergleichsuntersuchungen und damit zur Qualitätssicherung wurden in 31 Fällen die Histologie, 43 Mal die Schnittbilddiagnostik und bei 26 Foci die DSA herangezogen. Bei den Probanden, die nur ein unsicheres Gesamtergebnis zeigten, erfolgte der Vergleich mit dem klinischen Verlauf und gegebenenfalls mit speziellen Laborparametern.

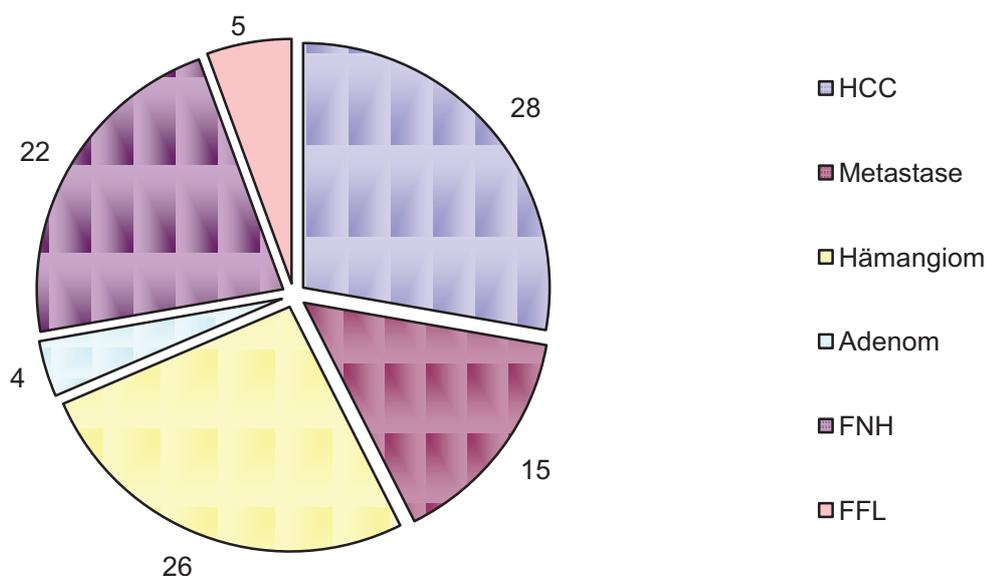
Der Anteil der untersuchten Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom betrug 28 % (n=15) und mit einem Hämangiom 26 % (n=14). Diese beiden Läsionen waren somit am häufigsten zu finden. Fokale noduläre Hyperplasien sind mit 22 % (n=12) und Metastasen mit 15 % (n=8) vertreten gewesen. Adenome hatten einen Anteil von 4 % (n=2) am Patientenkollektiv. Die übrigen

5 % (n=3), Fettverteilungsstörungen entsprechend, wurden zum Vergleich mit in das Gesamtkollektiv einbezogen. (Grafik 2)

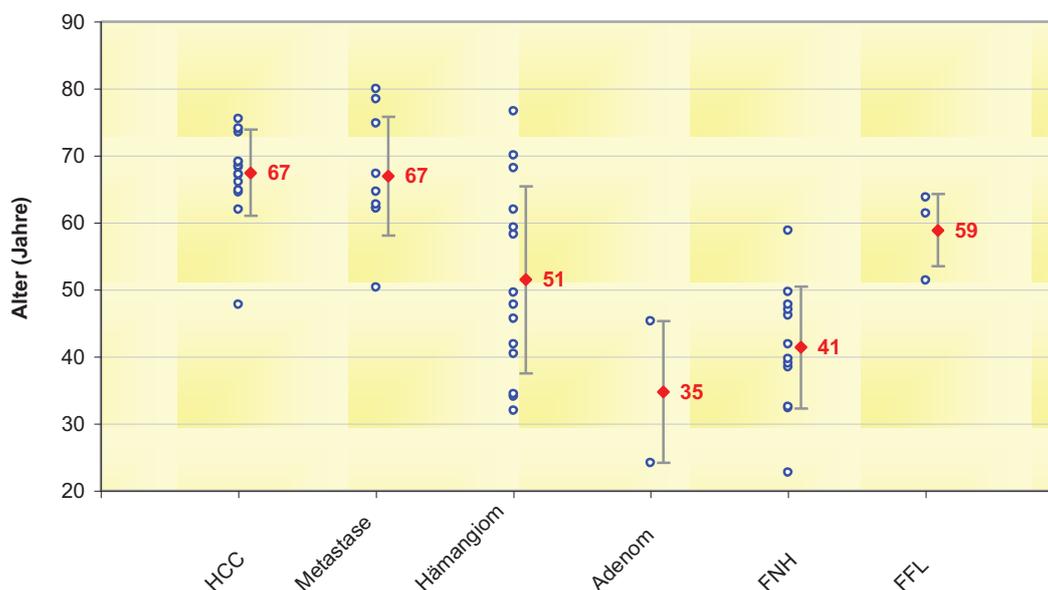
Diese Verteilung entspricht im Unterschied zu Freeny (1996) etwa der in Mecklenburg-Vorpommern zu findenden Häufigkeit der jeweiligen Lebertumoren.

Das untersuchte Patientenkollektiv teilte sich in 30 Männer und 22 Frauen. Für die HCC lag das Verhältnis Männer zu Frauen bei 14:1 und für Hämangiome 8:6. Das Geschlechterverhältnis für FNH betrug 0:12 und für Metastasen 6:2. Bei den Adenomen waren die Geschlechter 1:1 verteilt und FFL wurden nur bei Männern gefunden.

Grafik 2 Prozentualer Anteil der fokalen Leberläsionen



Das mittlere Alter des Patientenkollektivs liegt für HCC und Metastasen bei jeweils 67 ± 6 Jahren, für Hämangiome bei 51 ± 14 Jahren, für FNH bei 41 ± 9 Jahren, für Adenome bei 35 ± 11 Jahren und für FFL bei 59 ± 5 Jahren (Grafik 3).

Grafik 3 Altersverteilung innerhalb der Tumorgruppen

Quantitativer Vergleich (diagnostische Spezifität)

Mit der signalverstärkten Duplexsonographie wurden insgesamt 54 fokale Leberläsionen untersucht. Zur Befundsicherung erfolgte in 31 Fällen eine histologische Aufarbeitung, 43-mal eine Computer- und/oder Magnetresonanztomographie mit Kontrastmittel und bei 26 Lebertumoren eine digitale Subtraktionsangiographie. Alle folgenden Ausführungen beziehen sich auf dieses Patientenkollektiv.

Von den so duplexsonographisch untersuchten fokalen Leberläsionen wurden 39/54 (72%) richtig differenziert. Bei 12/54 (22%) der Raumforderungen war aufgrund der teilweise sehr variablen Bildeigenschaften eine nur unsichere Charakterisierung möglich und 3/54 (5,6%) wurden aus diesem Grund falsch zugeordnet. In Ergänzung der schnittbildgebenden Diagnostikverfahren CT und/oder MRT waren 83% und der digitalen Subtraktionsangiographie 88% der untersuchten nodulären Läsionen als richtig zuzuordnen. Bei Kombination von Sonographie, Schnittbildgebung und Angiographie lag die Erfolgsrate bei 87%. (vgl. Tabelle 8 und Grafiken 4a+b)

Trotz der uneinheitlich angewandten Vergleichsuntersuchungen in den einzelnen Gruppen und des Anteils an unsicheren bzw. falsch negativen Untersuchungsergebnissen ist bei der Kombination der verschiedenen Untersuchungsverfahren eine gering bessere Differenzierungsrate zu verzeichnen.

An dieser Stelle ist zu erläutern, dass die statistische Erfassung ausschließlich vorliegender Herde die Kriterien zur Beurteilung von „richtig negativ“ und „falsch positiv“ ausschließt und daher keine Aussagen zur diagnostischen Treffsicherheit, sondern nur hinsichtlich der Eignung zur Differenzierung der unterschiedlichen Herde zu treffen sind.

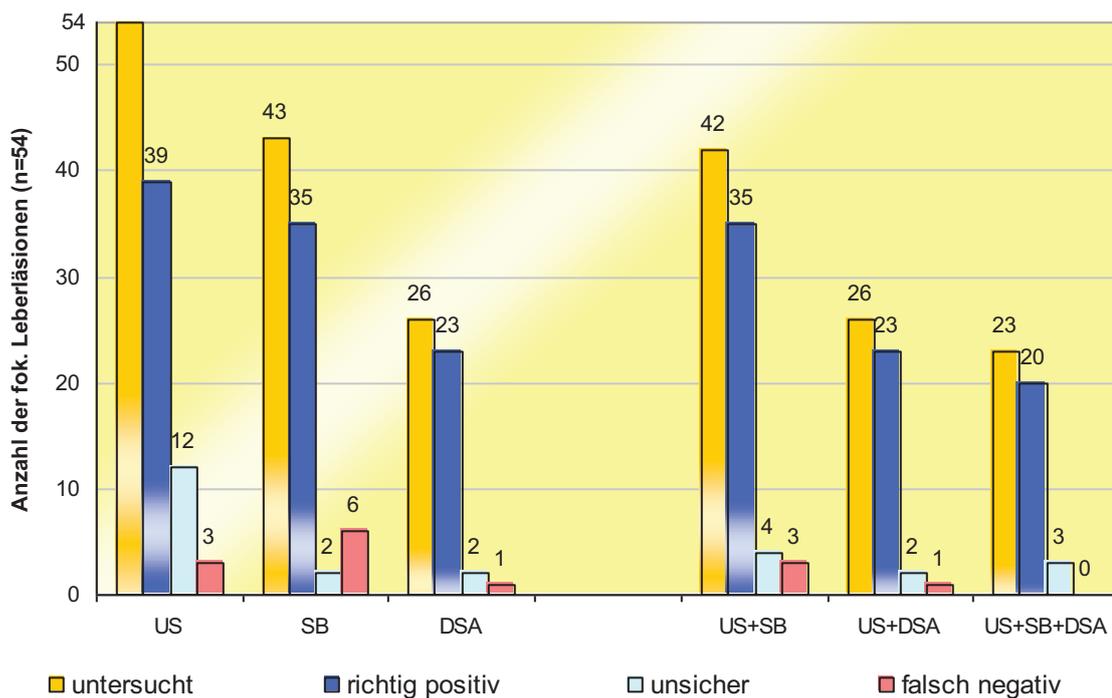
Tabelle 8 Differenzierung fokaler Leberläsionen (Gesamtergebnis)

(n=54)	US ¹	SB ²	DSA ³	US +SB	US +DSA	US +SB +DSA
untersucht	54	43	26	42	26	23
richtig positiv	39 72,2%	35 81,4%	23 88,5%	35 83,3%	23 88,5%	20 87,0%
unsicher	12 22,2%	2 4,6%	2 7,7%	4 9,5%	2 7,7%	3 13,0%
falsch negativ	3 5,6%	6 14,0%	1 3,8%	3 7,2%	1 3,8%	0 0,0%

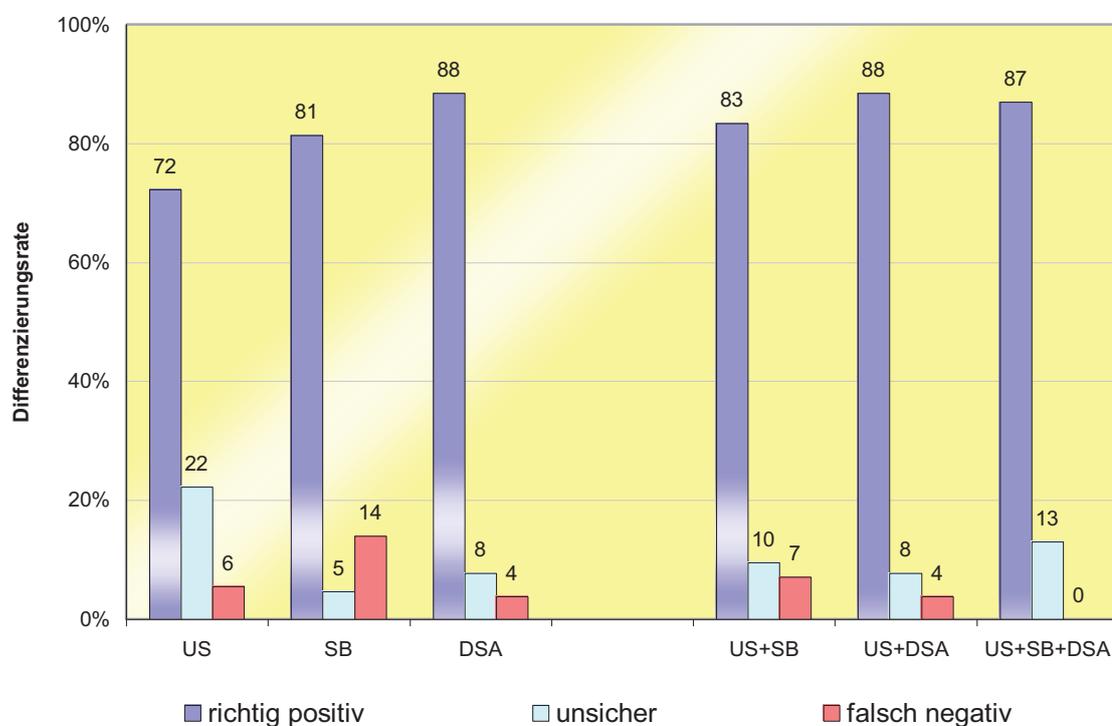
¹ Ultraschall (hier gleichbedeutend mit signalverstärkter farbkodierter Duplexsonographie);

² Schnittbilddiagnostik; ³ Digitale Subtraktionsangiographie,

Grafik 4a Differenzierung fokaler Leberläsionen (absolut)



Grafik 4b Differenzierung fokaler Leberläsionen (prozentual)



Im folgenden Abschnitt sind nun die einzelnen Ergebnisse innerhalb der jeweiligen Tumorgruppen aufgezeigt. Aufgrund der relativ geringen Fallzahlen wurden die Erfolgsraten unter Ausschluss der durch ein Untersuchungsverfahren nicht erfassten Fälle in vergleichbare Untergruppen unterteilt.

In der Gruppe der **HCC** lag die Rate der sonographisch richtig beurteilten Foci bei 11/13 (84%). Falsch eingeschätzt wurden 1/13 (8%). In Ergänzung der Schnittbilddiagnostik lag die Erfolgsrate bei 9/12 (75%) bzw. der Angiographie bei 11/13 (85%) und beider Verfahren bei 12/13 (92%).

Bei den **Metastasen** lag das Verhältnis von richtigen zu falschen Befunden bei 6/7 (86%) zu 0/7 (0%). Zusammen mit der Schnittbildgebung konnten 6/7 (86%) richtig und 1/7 (14%) nicht differenziert werden. Sowohl durch die angiographische Zusatzdiagnostik als auch die Kombination der drei Methoden waren 4/4 (100%) der untersuchten hepatischen Absiedlungen eindeutig einzugrenzen.

Von den **Hämangiomen** ließen sich 8/14 (57%) sonographisch eindeutig beurteilen. Demgegenüber wurden 2/14 (14%) falsch eingeschätzt. Mit dem Schnittbild stieg die Rate der richtig diagnostizierten auf 6/7 (63%) und mittels Angiographie auf 4/4 (100%) der untersuchten Fälle. Eine vergleichende Beurteilung bei Ergänzung beider Methoden war aufgrund der uneinheitlichen Anwendung der Untersuchungen nicht möglich.

Die beiden untersuchten **Adenome** waren mittels Sonographie nur unsicher zu verifizieren. In Verbindung mit sowohl einer als auch beiden Vergleichsuntersuchungen war dann jeweils eine eindeutige Zuordnung möglich.

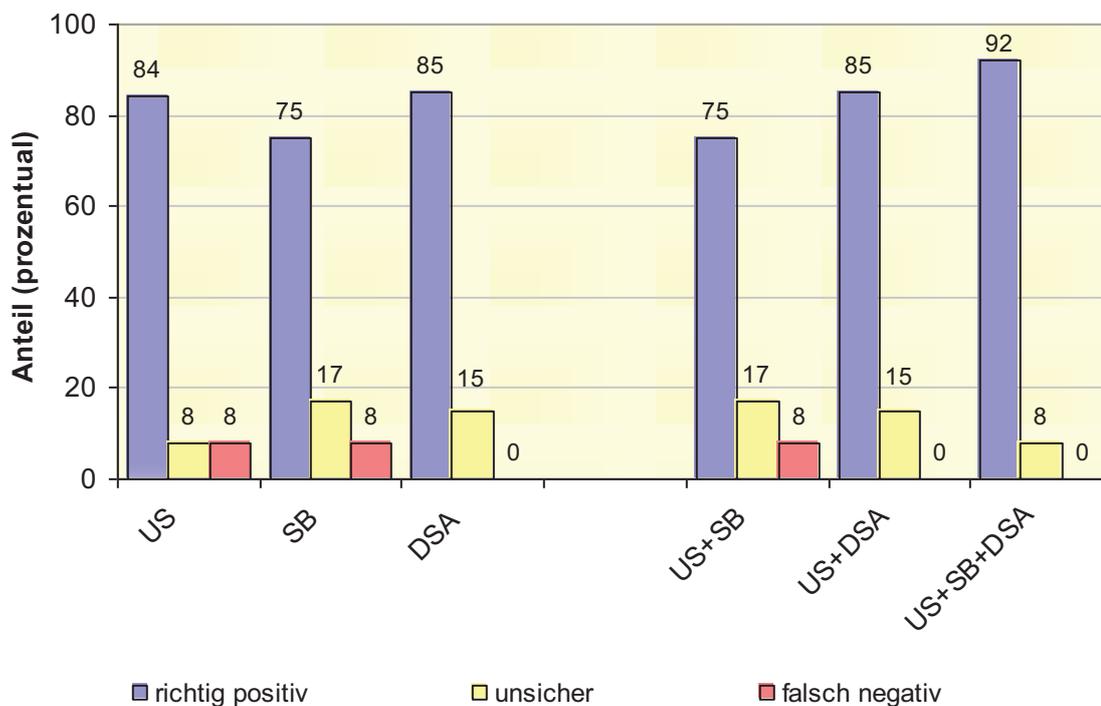
Bei der Beurteilung der **fokalen nodulären Hyperplasien** waren 8/12 (67%) der Sonographien erfolgreich. Ein falsch negatives Untersuchungsergebnis gab es nicht, jedoch konnten 4/12 (33%) nur unsicher zugeordnet werden. Unter Einbeziehung der Schnittbildgebung lag die Erfolgsrate bei 10/11 (91%) entgegen der Angiographie mit nur 4/5 (80%) der untersuchten Patienten. Bei den durch alle drei Untersuchungen gemeinsam beurteilten Läsionen konnten aufgrund der teils widersprüchlichen Ergebnisse zwischen den jeweiligen

Untersuchungsverfahren nur 3/5 (60%) richtig eingeschätzt werden. Die übrigen 40,0% erhielten somit einen nur unsicheren Befund.

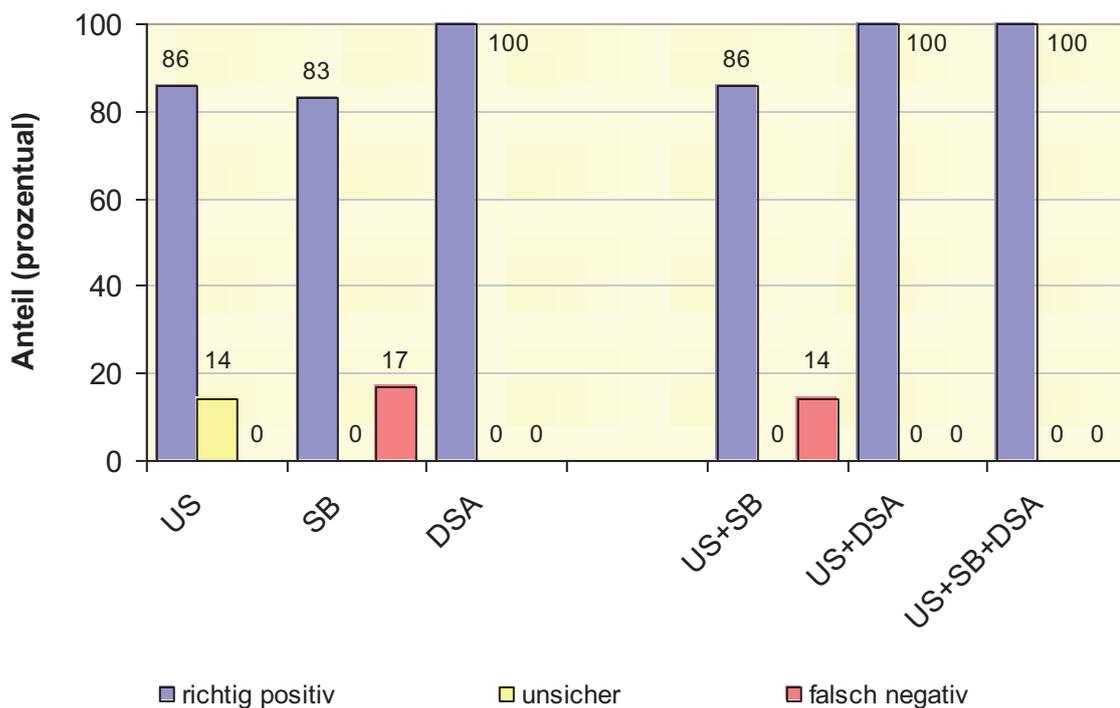
Von den drei gefundenen **fokalen Fettverteilungsstörungen** waren alle sonographisch als solche beurteilt worden. Die in zwei Fällen aufgrund eines malignen Grundleidens zusätzlich durchgeführte Schnittbilduntersuchung bestätigte diese Befunde.

Die nun folgenden Grafiken 5a bis 5d bzw. Tabellen 9a und 9b geben eine graphische Gegenüberstellung sowie Veranschaulichung der oben aufgeführten Ergebnisse zu den einzelnen Tumorgruppen.

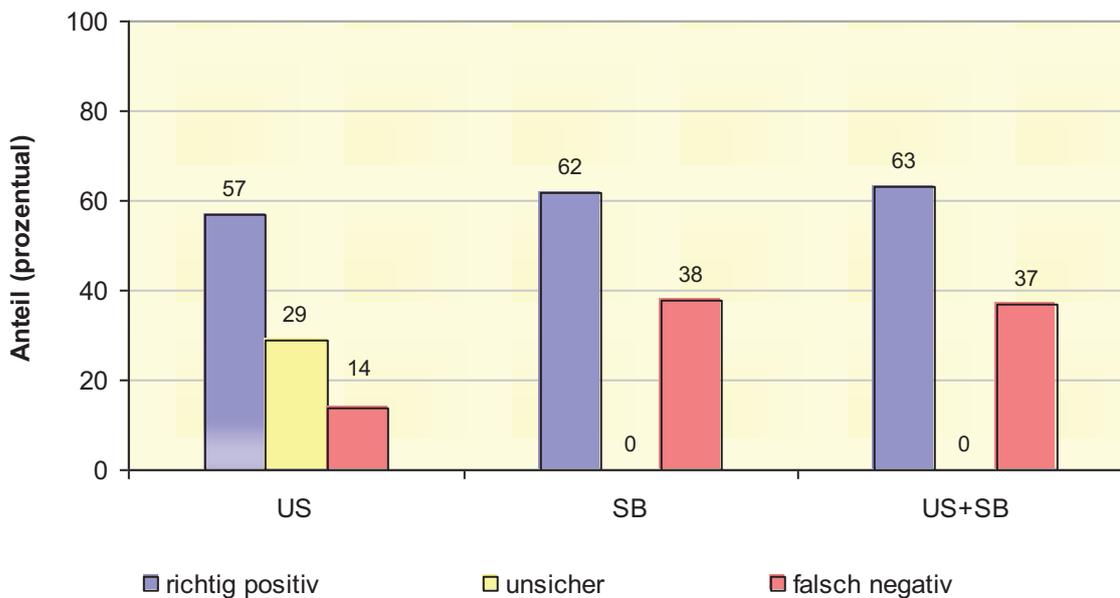
Grafik 5a Untersuchungsergebnisse der hepatozellulären Karzinome



Grafik 5b Untersuchungsergebnisse der Metastasen



Grafik 5c Untersuchungsergebnisse der Hämangiome



Grafik 5d Untersuchungsergebnisse der fokalen nodulären Hyperplasien

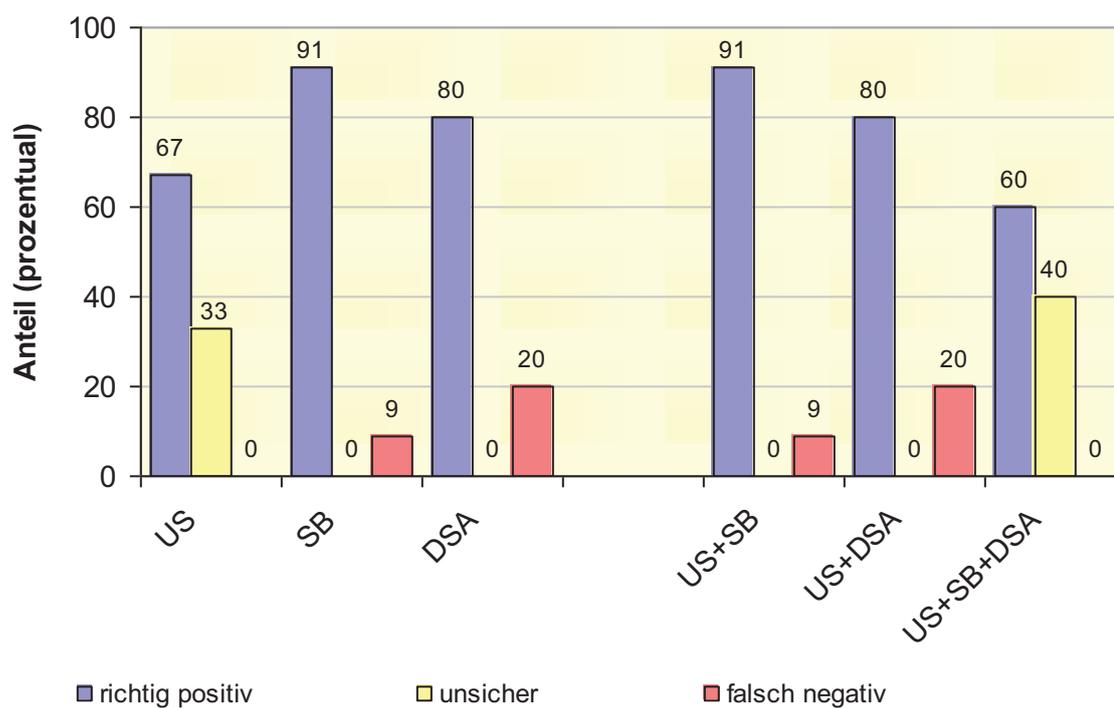


Tabelle 9a Untersuchungsergebnisse der Adenome

Adenom (n=2)	Histo ¹	US ²	SB ³	DSA ⁴
nicht untersucht	0	0	0	1
richtig positiv	2	0	2	1
unsicher		2	0	0
falsch negativ		0	0	0

¹ Histologie; ² Ultraschall; ³ Schnittbild; ⁴ Digitale Subtraktionsangiographie

Tabelle 9b Untersuchungsergebnisse der Fettverteilungsstörungen

FFL (n=3)	Histo ¹	US ²	SB ³	DSA ⁴
nicht untersucht	3	0	1	3
richtig positiv	0	3	2	0
unsicher		0	0	0
falsch negativ		0	0	0

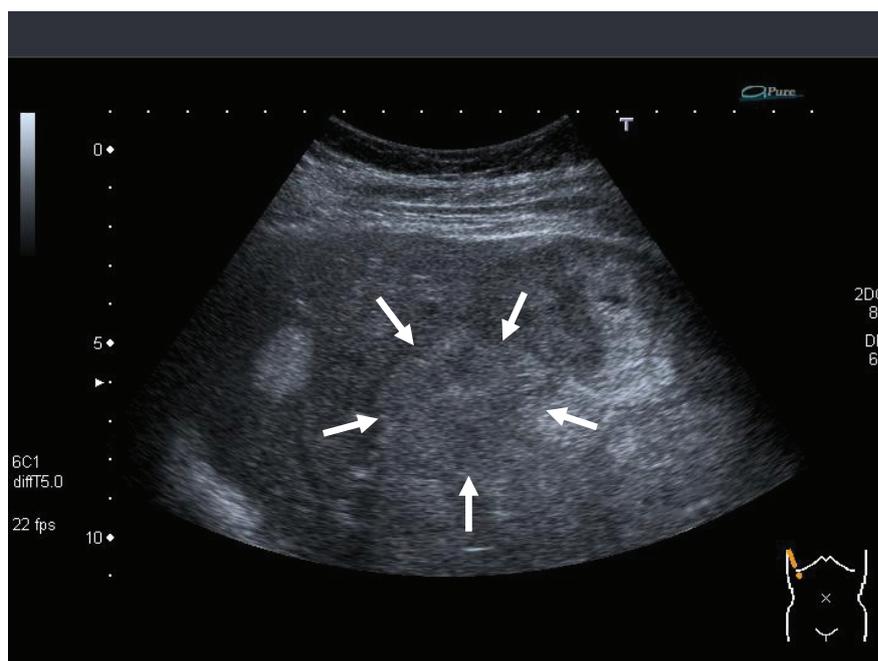
Charakteristika der fokalen Leberveränderungen in der signalverstärkten Duplexsonographie

Mit der Applikation von Levovist[®] ist als Vergleichsgrundlage ein charakteristisches Anflutungsverhalten im gesunden Leberparenchym nachweisbar. Unter physiologischen Bedingungen ist so ein 2-phasiges Anflutungsverhalten zu verzeichnen. Etwa 15-20 Sekunden nach Applikation des Kontrastmittels zeigt sich der arterielle Anflutung mit einer schnellen und starken Signalverstärkung innerhalb der Gefäßstrukturen. Nach weiteren 7-10 Sekunden und fast vollständiger Abflutung des vorherigen arteriellen „Signalverstärkerpools“ folgt die weniger schnelle portale Anflutung mit einer etwa nur halb so großen Signalamplitude. Von dieser typischen portalen Hämodynamik abweichend finden sich bei der z. B. durch eine Leberzirrhose verursachten intrahepatischen Widerstandserhöhung eine verzögerte, verlangsamte und deutlich niedrigere Signalverstärkung sowohl in der arteriellen ersten Phase als auch im Rahmen der konsekutiv portalen Hypertension zweiten Signalverstärkungsphase. Im Falle von portosystemischen Kurzschlussverbindungen, wie z. B. den TIPSS (transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent-Shunts) oder operativ angelegten Shunts, kommt es zu einem deutlich schnelleren und stärkeren Signalanstieg mit einer Überlagerung der portalen Phase. Diese kann sich gelegentlich in der Abflutung als kurzes Persistieren der Signalintensität abzeichnen.

Bei **Adenomen** zeigte sich in der arteriellen Phase eine intensive Kontrastierung multipler kleiner Gefäße, gegenüber dem übrigen Lebergewebe jedoch mit geringerer Intensität. In zeitlich regulärer Abfolge stellte sich die portalvenöse Phase ebenfalls mit geringerer Signalintensität dar. Die zuführenden Gefäße stellten sich nicht erweitert dar. Das zur sicheren Differenzierung von der FNH charakteristische Radspeichenphänomen sowie die typische zentrale Vene waren nicht sicher abzugrenzen.

Im Folgenden soll nun die Bildmorphologie eines Adenoms illustriert werden. Das jedoch eher inhomogene Bild der Charakteristika lässt sich letztlich mit dem histologischen Untersuchungsergebnis nach Leberteilresektion erklären. Hier fand sich ein typisches hepatozelluläres Adenom, welches bereits eine maligne Entartung in ein hepatozelluläres Karzinom aufwies.

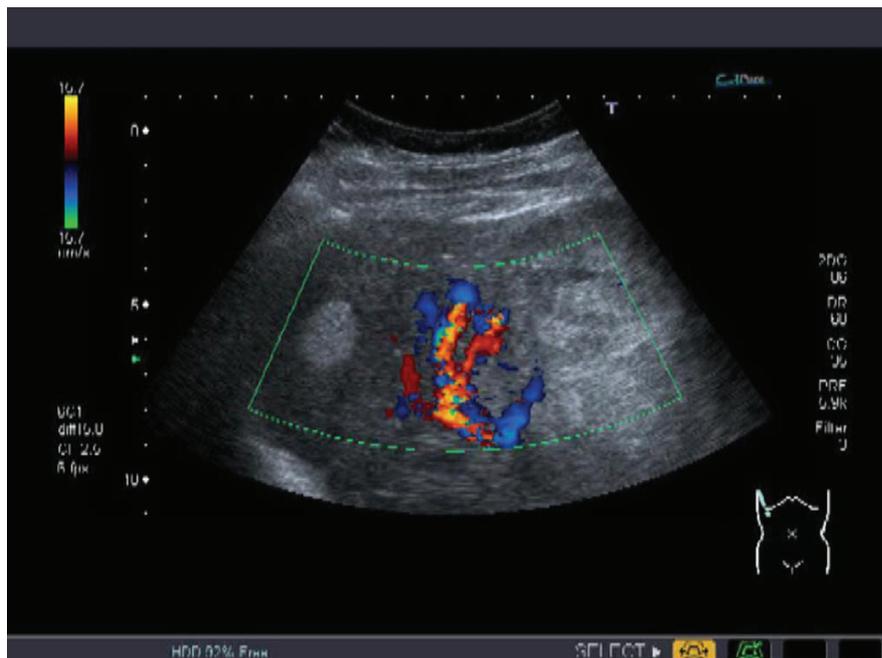
Abbildung 1.1 Adenom – Sonographie B-Mode



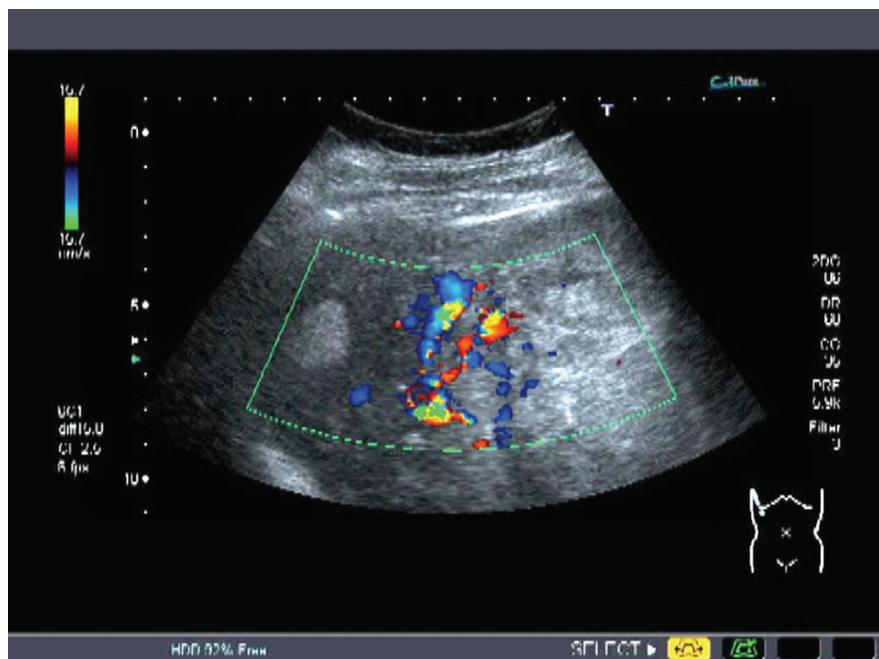
In diesem Beispiel eines großen Adenoms bei einem 76-jährigen Mann, kam im B-Mode eine echoreiche, unregelmäßig begrenzte Raumforderung im Bereich des 7. und 8. Lebersegmentes zur Darstellung. Die zur Charakterisierung hilfreiche Pseudokapsel ließ sich nur erahnen. Die echoreiche unregelmäßige Struktur war für die Differenzierung nicht wegweisend.

Die deutlich echodichtere Formation im linken Bildbereich, bei der es sich in diesem Fall als Nebenbefund um ein Hämangiom handelte, war nicht Gegenstand der Betrachtung

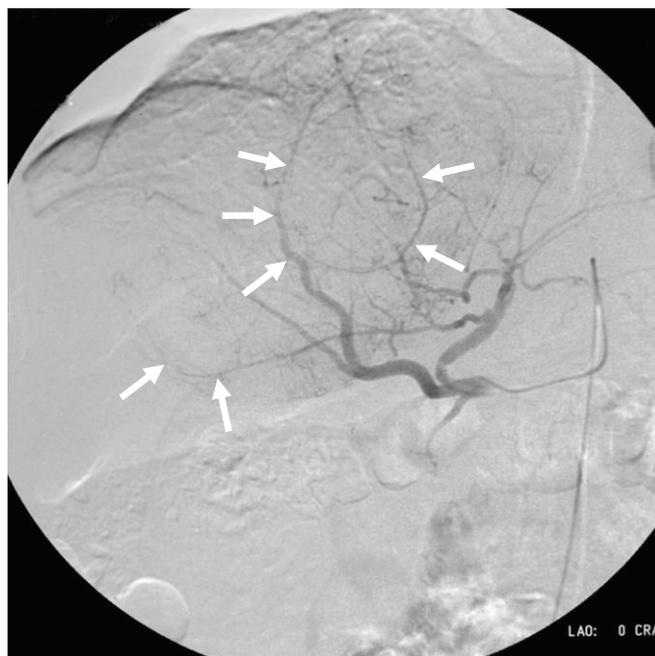
Abbildung 1.2+1.3 Adenom – farbkodierte Duplexsonographie, Colour-Mode mit Levovist®



Bei der dynamischen Beobachtung nach intravenöser Bolusgabe von Levovist® kam es zunächst zu einer verstärkten Kontrastierung der größeren angrenzenden Arterien und Venen um die Raumforderung.



Betrachtete man dann die weitere Perfusion, so deutete sich lediglich das sonst charakterisierende Radspeichenphänomen an. Weiterhin konnte im Zentrum der Formation eine etwas erweiterte Vene angenommen werden. Im Wesentlichen erschien der Tumor jedoch relativ hypovaskularisiert. Zusammenfassend lag hier der bildmorphologische Verdacht auf ein Adenom nahe.

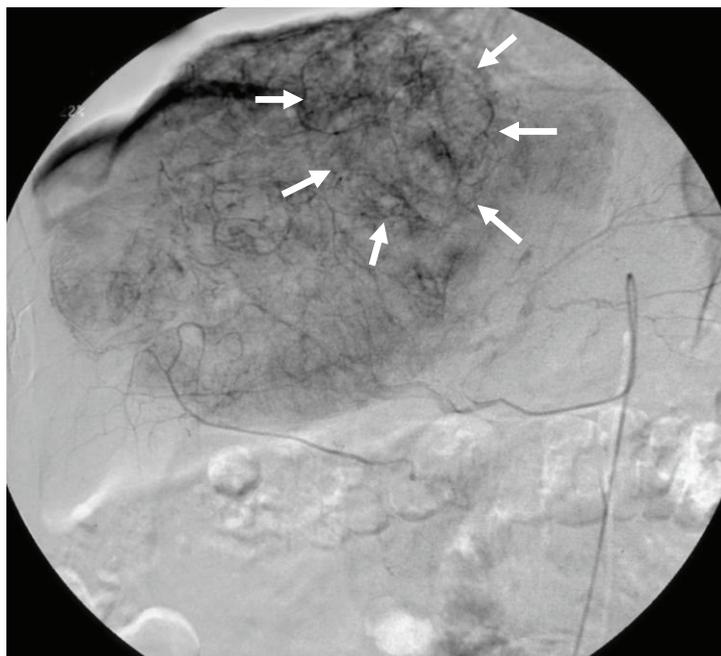
Abbildung 1.4 Adenom – digitale Subtraktionsangiographie (1/3)

In der selektiven Angiographie über die A. hepatica dextra kamen im Randbereich der Raumforderung kräftigere und etwas ausgelenkt erscheinende Arterien zur Darstellung (Pfeile). Von diesen ausgehend kontrastierten sich einige radspeichenartig angeordnete feinere Äste in den Tumor.

Abbildung 1.5 Adenom – digitale Subtraktionsangiographie (2/3)

In der späterarteriellen Kontrastierung zeigte sich nun eher das Bild einer Hypervaskularisation mit mehr unregelmäßigen Verzweigungen innerhalb des Tumors (Pfeile).

Abbildung 1.6 Adenom – digitale Subtraktionsangiographie (3/3)

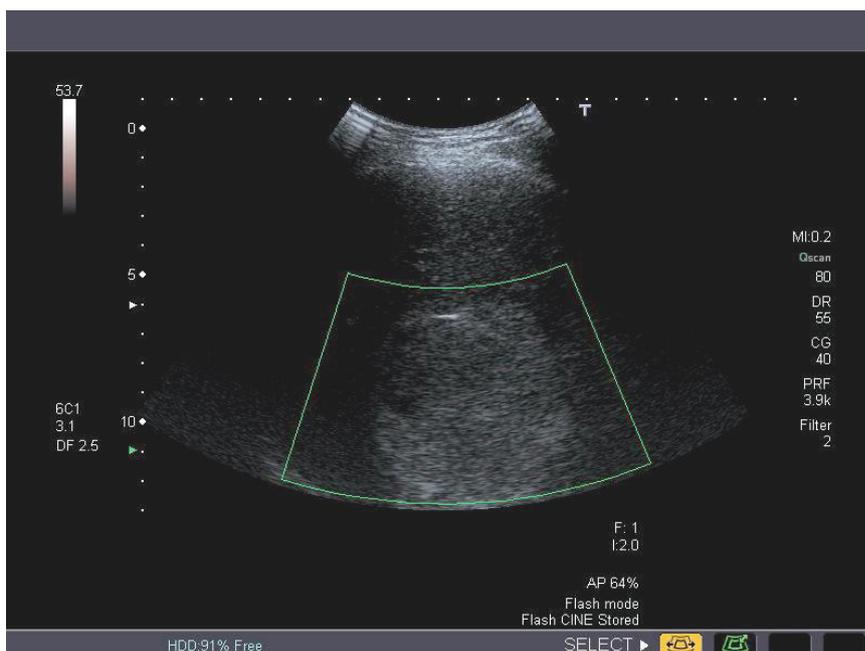


Bei der parenchymatösen Phase stellte sich eine deutliche Mehrperfusion dar. Untypischerweise für ein Adenom fand sich ein Bereich mit einer Neovaskularisation, was die letztlich histologisch bestätigte partielle Entartung (Pfeile) des Adenoms vermuten ließ.

Die **Hämangiome** wiesen eine ungeordnete zentripetale Anflutung (syn. „fill in“ oder „Irisblendenphänomen“) mit geringer zeitlicher Verzögerung und leichter Verstärkung zur Umgebung auf. Die Abflutung verläuft ebenfalls prolongiert. Bei entsprechender kaverner Struktur ist ein sog. „Pooling“ in der Signalintensität zu detektieren. Zu Differenzierungsschwierigkeiten führen malignomähnliche Perfusionsausfälle infolge von partieller oder vollständiger Thrombosierung, von Fibrosierung und/oder frühzeitiger bzw. verstärkter Signalanhebung bei großlumiger kaverner Architektur. Eine eindeutige Trennung von HCC, Metastasen oder Hamartomen war so in einzelnen Fällen nicht möglich. Ein in der Computertomographie ca. 1,2 cm großer Herd war sonographisch nicht nachweisbar.

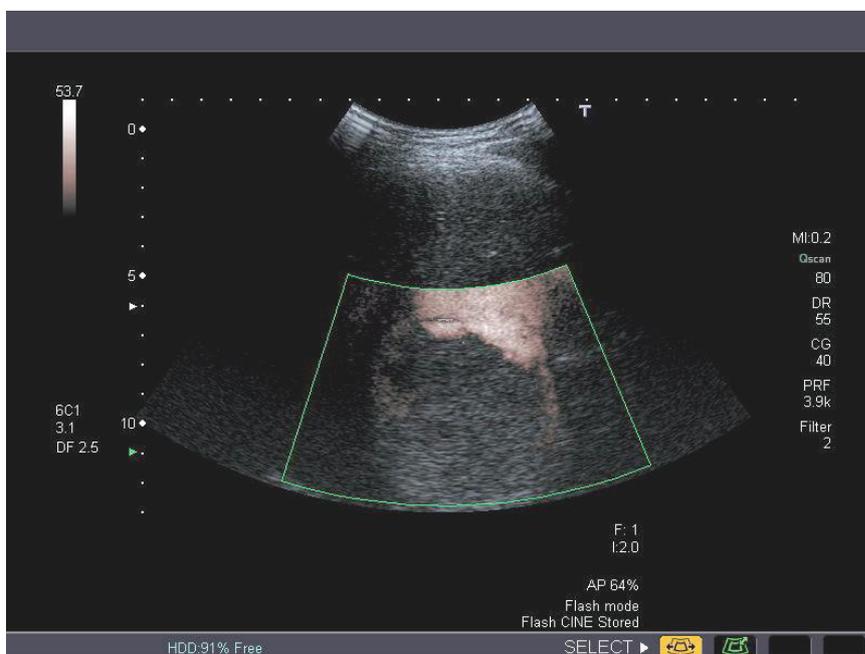
Die folgende Abbildungsserie 2, exemplarisch von einem nicht in die Studie einbezogenen Patienten, soll nun die typischen Kriterien eines Hämangioms demonstrieren, aber auch differentialdiagnostische Schwierigkeiten aufzeigen.

Abbildung 2.1 Hämangiom – farbkodierte Duplexsonographie



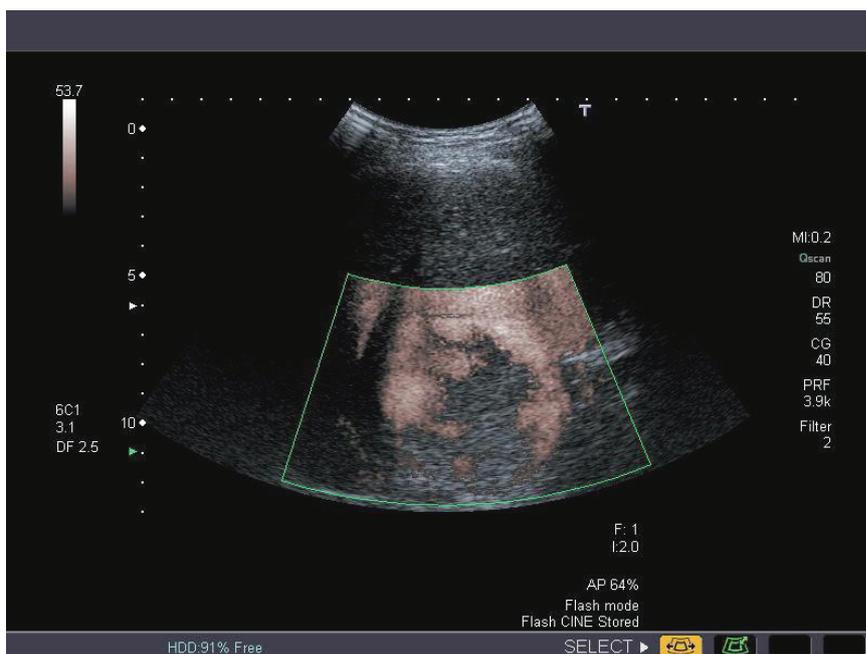
Das Hämangiom (Schallfenster) in dem Fall eines 49-jährigen Patienten grenzte sich bei der nativen Durchmusterung echoreich, rundlich und relativ scharf vom umliegenden Leberparenchym ab. Eine Darstellung des Gewebes hinter dem Hämangiom war aufgrund des Schallfensters und der Lokalisation im Bereich der Segmentes IV nicht möglich.

Abbildung 2.2 Hämangiom – farbkodierte Duplexsonographie, Power-Mode mit Levovist® (1/2)



Nach intravenöser Bolusgabe von Levovist® ließ sich dann zunächst eine periphere Signalanhebung in dem Herd nachweisen, welche sich im Verlauf (folgende Abbildung) irisblendenartig zentripetal fortsetzte und somit das charakteristische Perfusionsmuster eines Hämangioms darstellte.

Abbildung 2.3 Hämangiom – farbkodierte Duplexsonographie, Power-Mode mit Levovist® (2/2)



Der im ersten Bild echoärmere Bereich im linken oberen Quadranten der Läsion könnte im Falle einer malignen Neoplasie einer Nekrosezone, aber auch einer nicht thrombosierte größeren Kaverne entsprechen. In der Bildfolge zeigte sich jedoch ein gegenüber den anderen Bereichen relativ vermehrtes Pooling des Levovist®, womit sich das Vorliegen einer Kaverne erhärtete.

Abbildung 2.4 Hämangiom – Magnetresonanztomographie

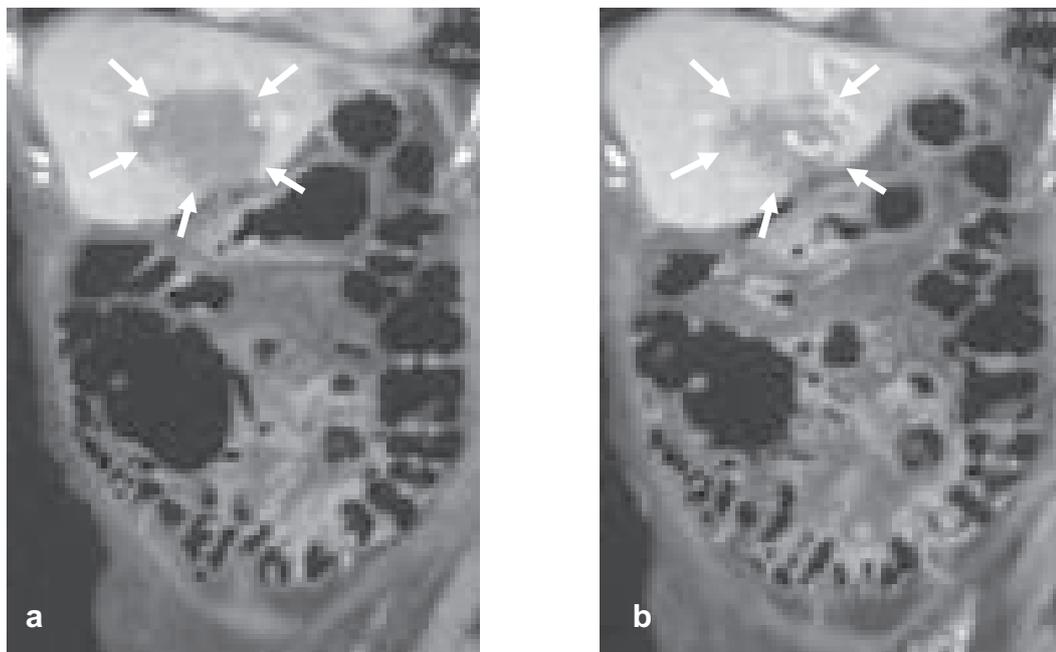
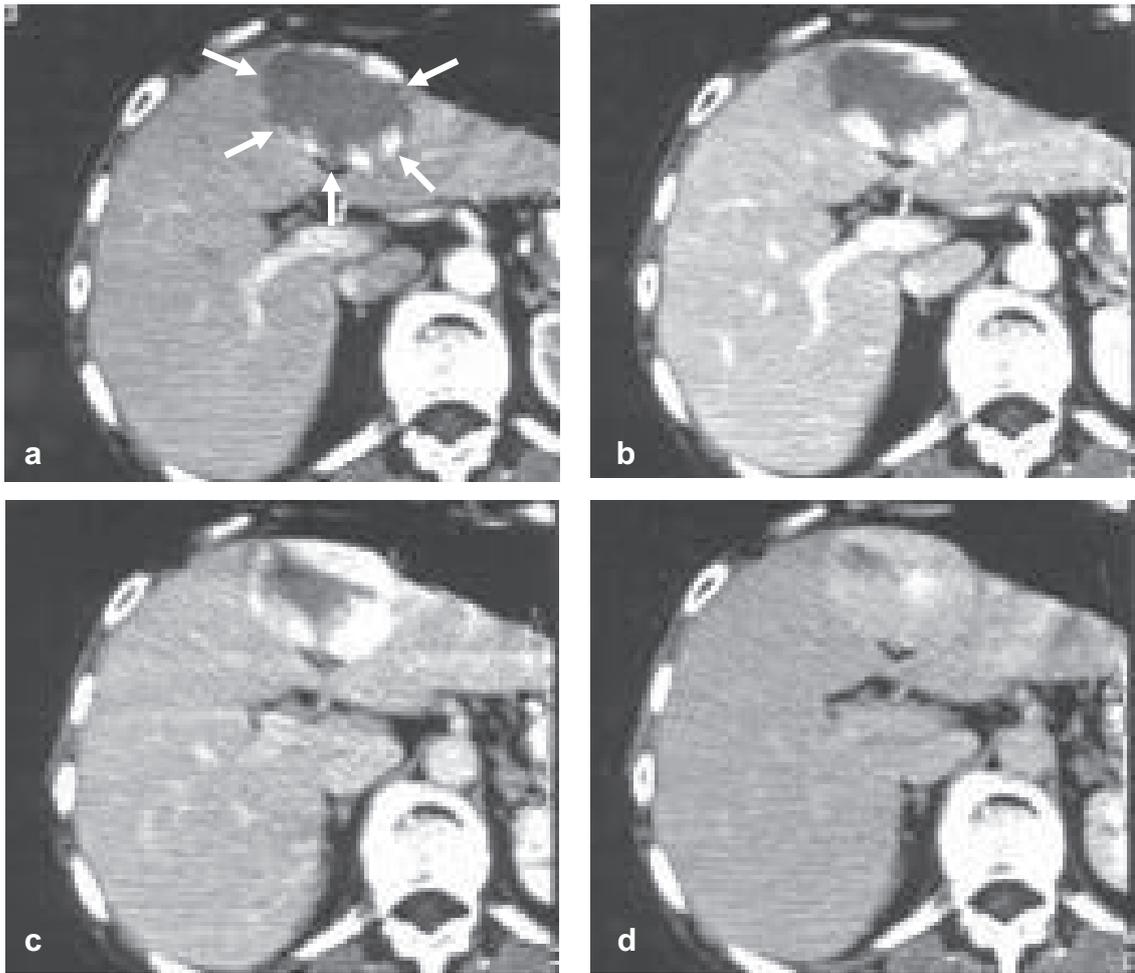


Abbildung 2.5 Hämangiom – dynamische Computertomographie

Die Abbildungen 2.4 a+b und 2.5 a-d der schnittbildgebenden Untersuchung im MRT sowie im dynamischen CT ließ ebenfalls das typische Irisblendenphänomen des Hämangioms nach Kontrastmittelinjektion erkennen.

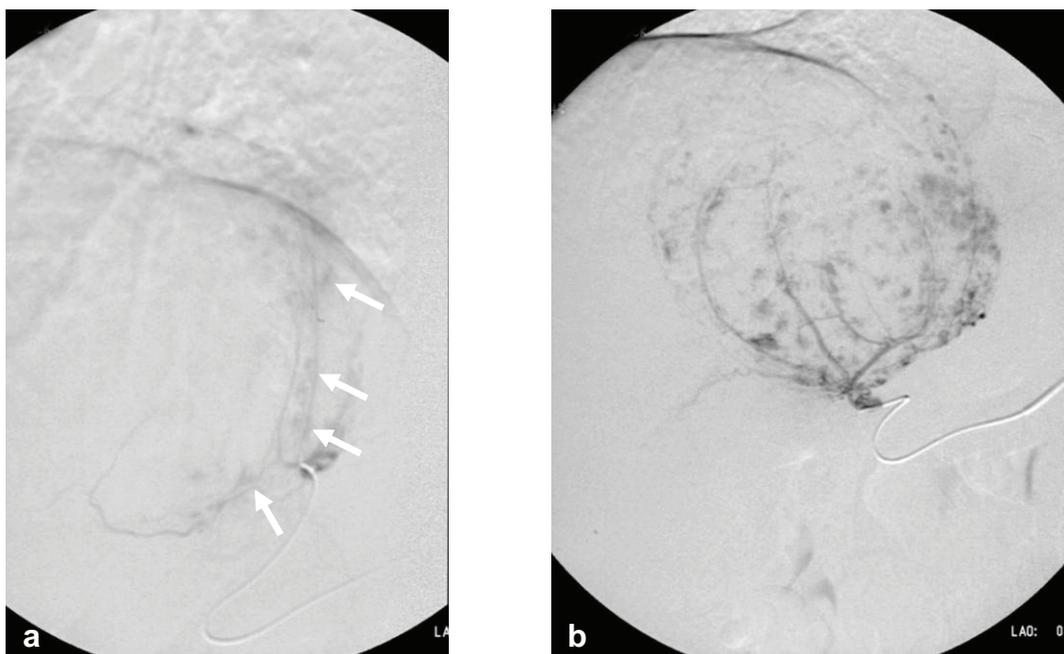
Abbildung 2.6 Hämangiom – digitale Subtraktionsangiographie



Die angiographische Darstellung zeigte hier eine korbartige Auslenkung der aus der A. hepatica sinistra abgehenden Arterienäste (Pfeile), wie sie für sekundäre Neubildungen typisch sind. In die Raumforderung hinein reichende Gefäße kontrastieren sich nicht.

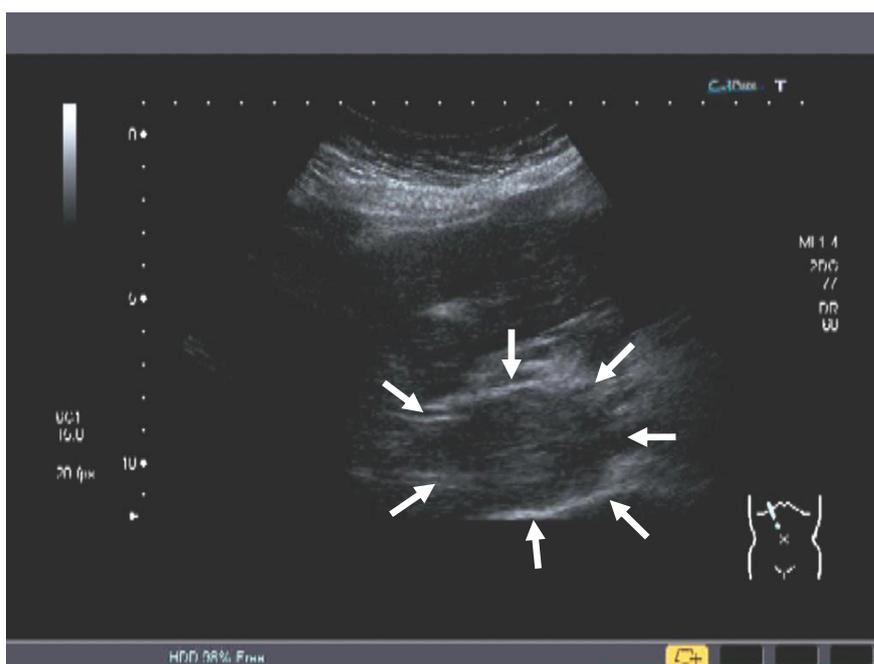
In den unten folgenden selektiven Darstellungen des Hämangioms kam es zunächst zu einer langsamen Kontrastmittelanreicherung von Kavernen (Pfeile) in der Peripherie (a) und dann zunehmend von weiter zentral gelegenen Bereichen (b). Dieser Effekt wird auch als Pooling bezeichnet.

Abbildung 2.7 Hämangiom – selektive digitale Subtraktionsangiographie



Im Vergleich zum normalen Leberparenchym ist in den **fokalen nodulären Hyperplasien** eine bis doppelt so starke Signalanhebung in der arteriellen Phase, gefolgt von einer der Umgebung ähnlichen portalen Signalamplitude zu finden. Mit umlaufenden hervorgehobenen Gefäßen, dem peripheren, etwas ungeordneten arteriellen Zustrom und der zentripetalen Abflutung entsteht die charakteristische wagenradähnliche Architektur. Die erweiterten zuführenden Arterien erklären das initial starke Anflutungsverhalten. Zu Interpretationsunsicherheiten führten eine wenig intensive Kontrastierung mit perifokalen, nicht sicher in Beziehung zu bringenden Gefäßen sowie nativ unzureichende morphologische Charakteristika.

Abbildung 3.1 Hepatozelluläres Karzinom – Sonographie, B-Mode

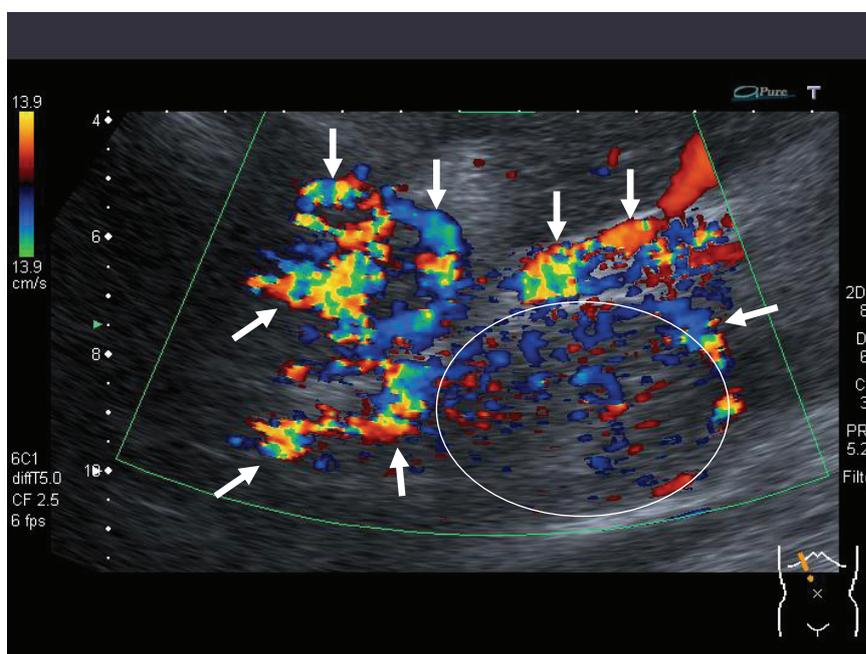


Die B-Mode-Sonographie einer 68-jährigen Patientin mit einem HCC zeigte zwischen den Segmenten V und VIII eine gering echoreiche Raumforderung mit einem deutlich echoreicheren Randsaum (Pfeile).

Nach entsprechender Anflutungszeit kommt es im Bereich des **hepatozellulären Karzinoms** zu einem fast doppelt so starken Signalanstieg. Allgemein imponiert das HCC gegenüber dem Leberparenchym

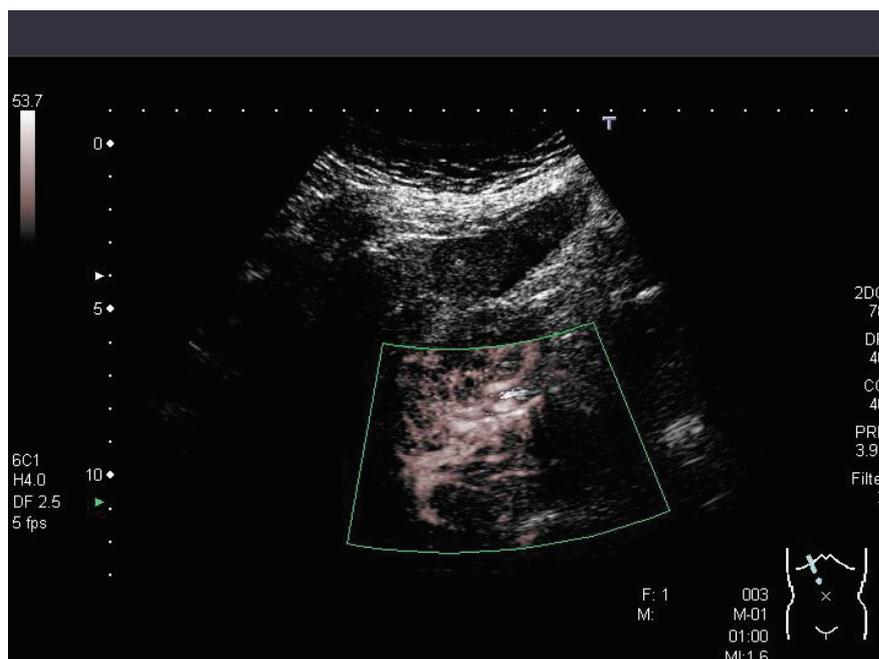
hypervaskularisiert und mit unregelmäßig geordnetem polymorphem Gefäßmuster. Infolge dessen kann es in Verbindung mit der Kontrastmittelanflutung beim Farb- oder Power-Doppler zu einem vorübergehend über die Gefäße hinaus gehenden Signalanstieg kommen. Dieser Überstrahlungsartefakt wird auch als Blooming bezeichnet. Arterioportale Fisteln sind pathognomonisch jedoch nicht obligat. Ein portaler Zufluss ist aufgrund dieser mit konsekutiv portalem Rückstau oder infolge tumorbedingter Thrombosierung portaler Gefäße nicht detektierbar. Anderenfalls würde dieser von der Abflutungsphase kaschiert werden. Somit findet sich kein 2. Peak in der Signalverstärkung. Abhängig vom Stadium stellt sich eine zentrale Einschmelzung bzw. Nekrose als avaskuläre Tumorzone dar. Als Beispiel für die bildmorphologischen Eigenschaften und Differenzierungsmöglichkeiten sind hier die Abbildungsfolgen 3 und 4 eingefügt.

Abbildung 3.2 Hepatozelluläres Karzinom – farbkodierte Duplexsonographie, Colour-Mode mit Levovist® (1/2)



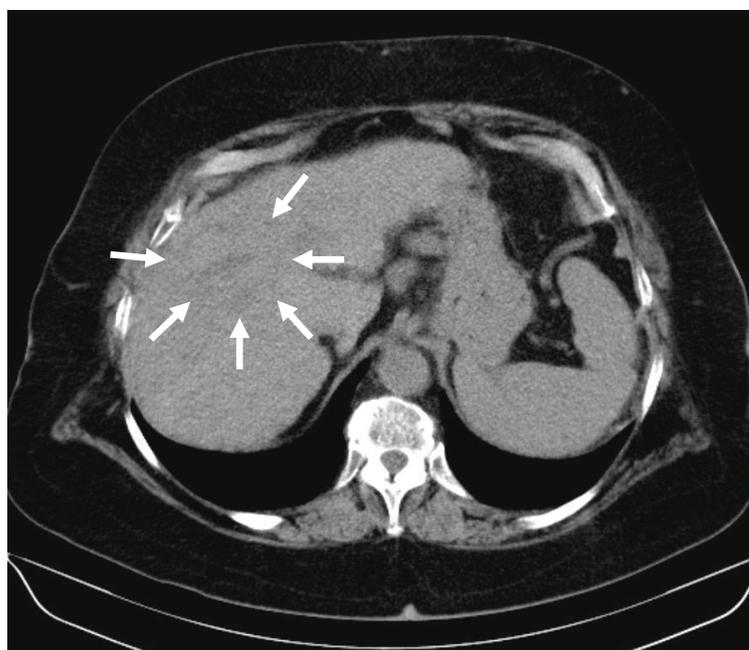
Bei der Anflutung des Signalverstärkers Levovist® kam es (hier vergrößerte Darstellung) insbesondere in den peritumoralen Gefäßen (Pfeile) zu einer raschen diffusen und relativ starken Signalanhebung (Blooming). Dieses Signalverhalten sprach für eine Hypervaskularisation mit kurzer arterieller Anflutungszeit.

Abbildung 3.3 Hepatozelluläres Karzinom – farbkodierte Duplexsonographie, Power-Mode mit Levovist® (2/2)



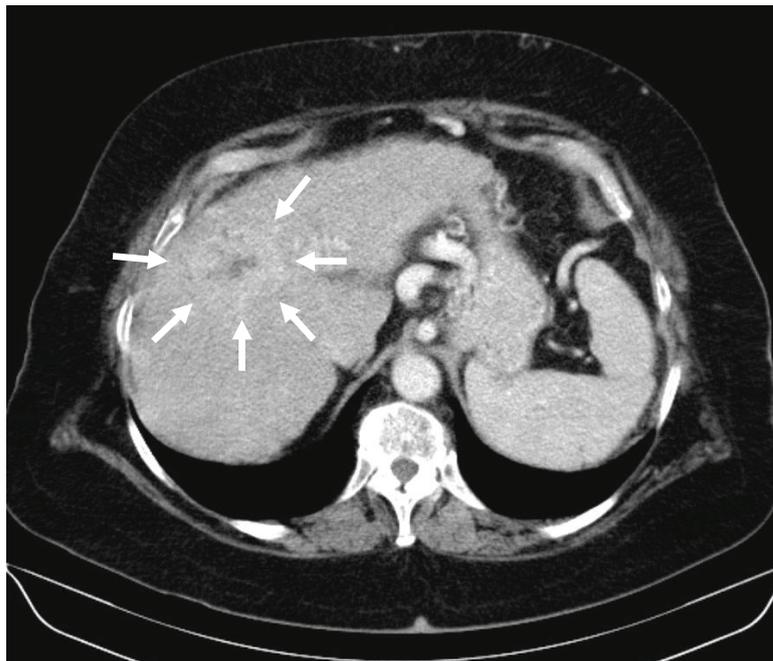
Anhand dieser Abbildung im Power-Mode ließ sich dieses Anflutungsmuster mit einer irregulären Signalverteilung gleichermaßen darstellen.

Abbildung 3.4 Hepatozelluläres Karzinom – Computertomographie, nativ



Mittels der nativen Computertomographie gelang nur eine unscharfe Abgrenzung des Tumors. So fanden sich lediglich unregelmäßige Dichtewerte bzw. Strukturunregelmäßigkeiten, welche von möglichen Nekrosezonen herrühren konnten. Die Größe als auch das Wachstumsverhalten war mit dieser Bildgebung nicht beurteilbar. Eine Charakterisierung der Neoplasie, insbesondere der Dignität, gelang somit nicht.

Abbildung 3.5 Hepatozelluläres Karzinom – Computertomographie, arterielle Phase



Bei der arteriellen Kontrastierung kam nun fokal ein vermehrtes Enhancement zur Darstellung, was einer Hypervaskularisation entsprach (Pfeile). Im Zentrum grenzten sich die Zonen mit geringeren Dichtewerten jetzt weiter ab und erhärteten den bildmorphologischen Aspekt von minderperfundierten bzw. Nekrosearealen. Die Randbereiche wirkten unregelmäßig und unscharf und sprachen für das invasive Wachstumsverhalten einer malignen Neoplasie.

Nahezu zeitgleich kontrastierte sich die deutlich elongierte und erweiterte Vena lienalis. Dieses Kriterium ließ das Vorliegen von arterioportalen Shunts annehmen. Ebenso lag die Vermutung einer portalen Hypertension nahe. Diese beiden Bildcharakteristika unterstrichen das Vorliegen eines HCC.

In der folgenden Abbildung 3.6, hier portal-venöse Phase, glichen sich die Dichtewerte der fokalen Läsion dem umliegenden Parenchym an. Eine Abgrenzung der Raumforderung war nicht mehr möglich. Lediglich die Bereiche mit fehlendem Kontrastmittelenhancement blieben demarkiert. Somit bestätigten sich zentrale Einschmelzungen in Form von Tumornekrosen (Pfeile). Auch in dieser Phase stellt sich eine kräftige Kontrastierung der V. lienalis dar.

Abbildung 3.6 Hepatozelluläres Karzinom – Computertomographie, portal-venöse Phase

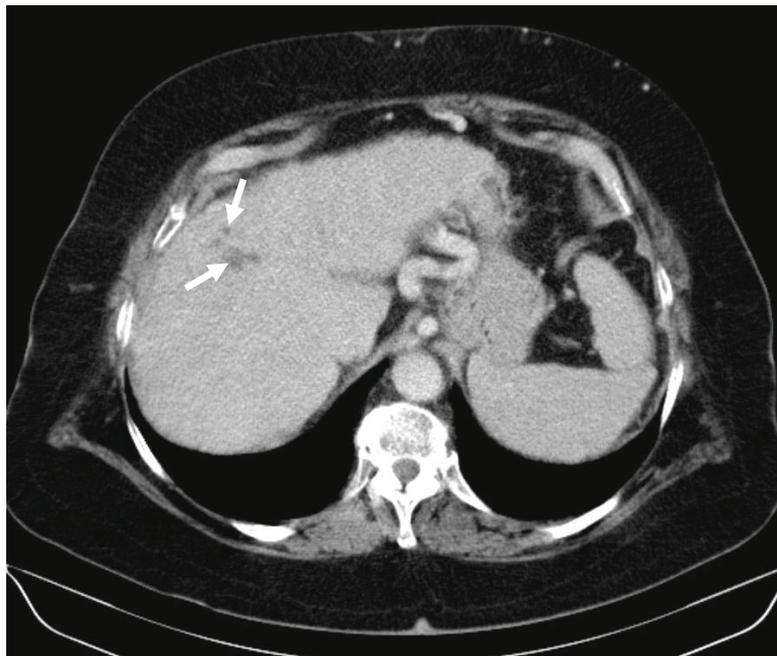
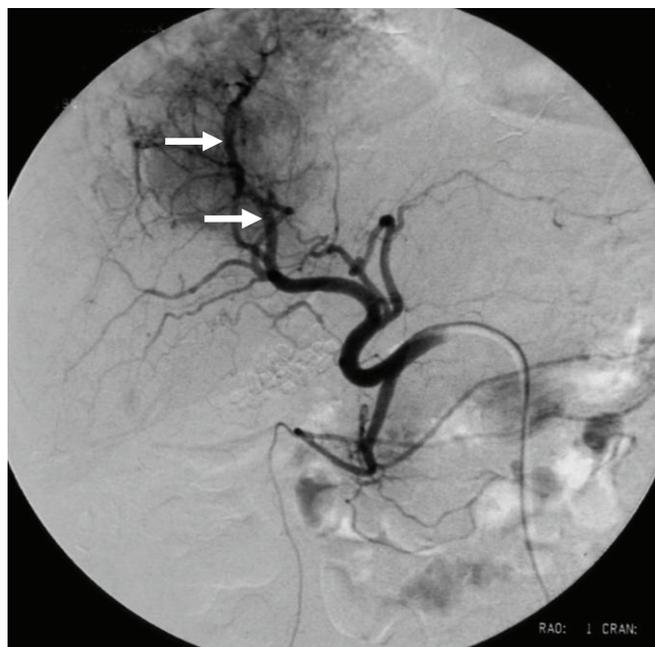


Abbildung 3.7 Hepatozelluläres Karzinom – digitale Subtraktionsangiographie (1/3)



Die selektive Angiographie über die A. hepatica communis (Katheter) zeigte initial eine rasche Kontrastierung der größeren abgehenden Äste – der A. gastroduodenalis, A. hepatica propria mit der A. hepatica dextera et sinistra. Deutlich rascher kam ein kräftiges, nach kranial führendes Gefäß zur Darstellung (Pfeile). Von diesem ausgehend wurden zahlreiche kleine, unregelmäßig und ungeordnet verlaufende Verzweigungen kontrastiert. Diese, sich vom übrigen Lebergewebe abhebende Anflutung des Kontrastmittels entsprach einer umschriebenen Hypervaskularisation.

Abbildung 3.8 Hepatozelluläres Karzinom – digitale Subtraktionsangiographie (2/3)



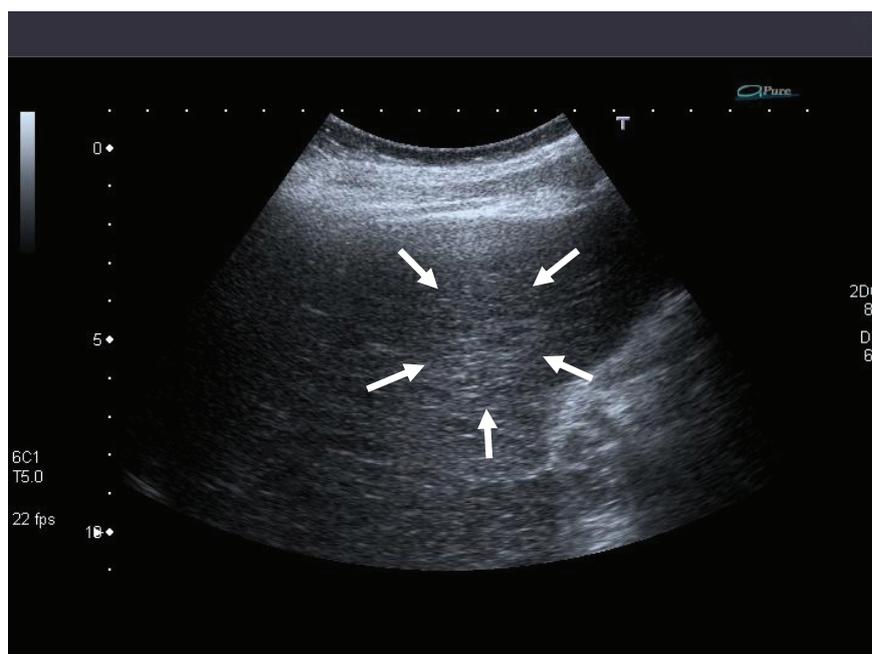
In der portalen Phase kam es zur retrograden Darstellung von portalen Gefäßen (Pfeil links) sowie gastralen Umgeheungsgefäßen (Pfeil rechts). Dadurch war das Vorliegen von arterioportal Shunts sowie einer portalen Hypertension ableitbar, was mit den zuvor beschriebenen Kriterien das Bild eines HCC widerspiegelte.

Abbildung 3.9 Hepatozelluläres Karzinom – digitale Subtraktionsangiographie (3/3)



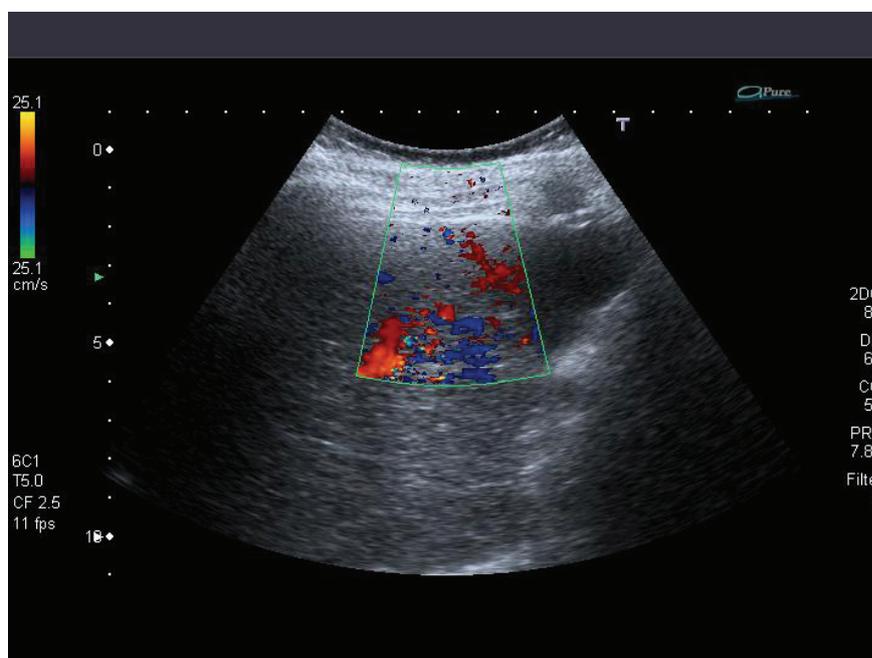
Im Vergleich zur Abbildung 3.7 stellte sich in dieser Kontrolluntersuchung nach Embolisation ein Abbruch des aus der rechten Leberarterie abgehenden tumorversorgenden Gefäßes dar (Pfeil rechts). Der linke Pfeil weist auf noch nachweisbare Embolisatreste.

Abbildung 4.1 Hepatozelluläres Karzinom – Sonographie, B-Mode



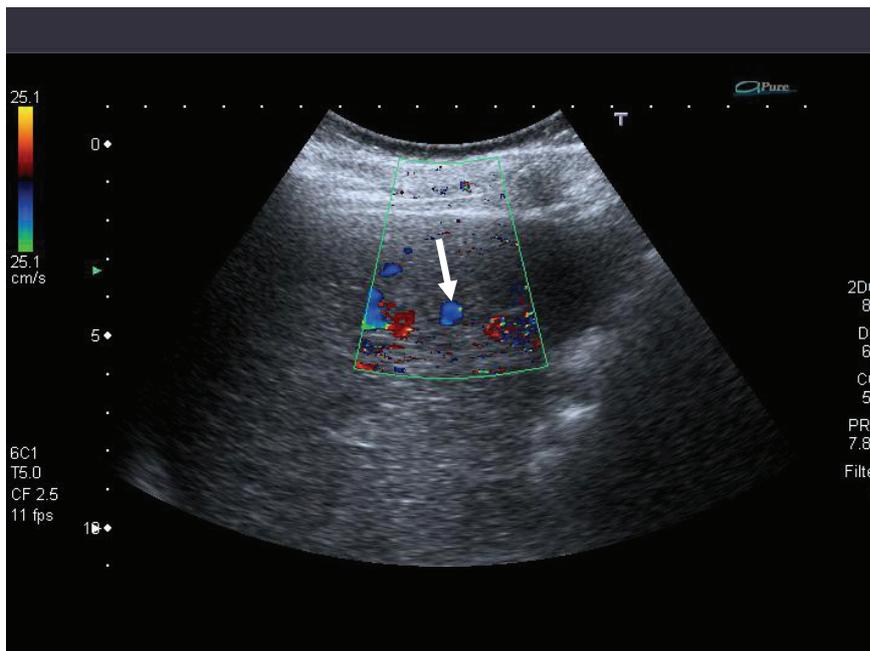
In der nativen sonographischen Durchmusterung des Organs bei dem folgenden zweiten Beispiel, fiel im B-Mode lediglich eine etwas echodichtere und unregelmäßig strukturierte Region (Pfeile) auf. Eine sichere Abgrenzung und damit Zuordnung gelang jedoch nicht.

Abbildung 4.2 Hepatozelluläres Karzinom – farbkodierte Duplexsonographie, Colour-Mode (1/2)



Erst bei der Anflutung des Signalverstärkers ließ sich in diesem Fall die Raumforderung durch die unregelmäßig verlaufenden feinen Gefäße abgrenzen. Ebenso fand sich als Ausdruck für die Hypervaskularisation und schnellere Anflutung eine deutlich vermehrte Signalanhebung zum umliegenden Leberparenchym.

Abbildung 4.3 Hepatozelluläres Karzinom – farbkodierte Duplexsonographie, Colour-Mode (2/2)



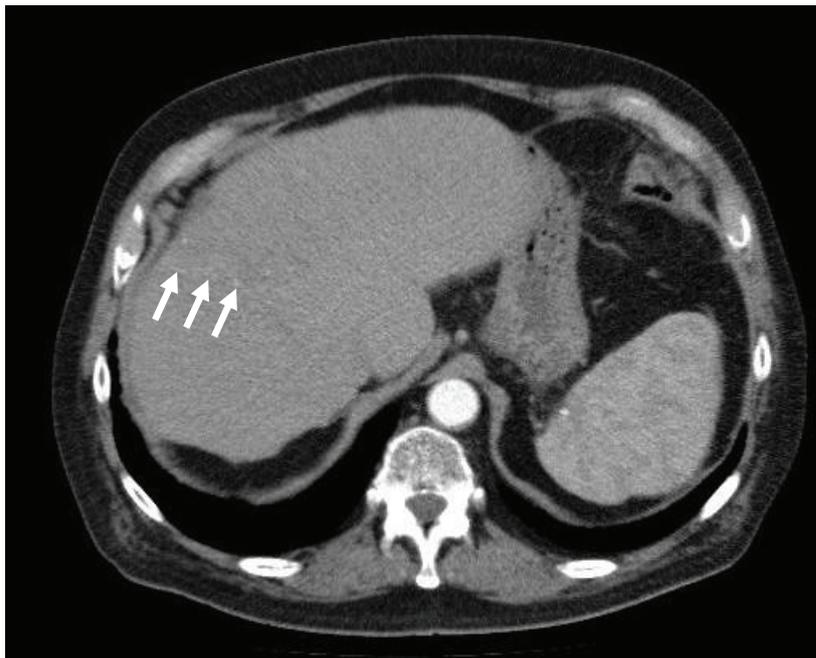
In der dynamischen Darstellung des Signalverlaufes kam nach der arteriellen Phase ein hier zentral gelegenes größeres Portalgefäß (Pfeil) zur Darstellung. Somit ließ sich auch bei diesem Patienten eine arterioportale Fistel annehmen.

Abbildung 4.4 Hepatozelluläres Karzinom – Computertomographie, nativ



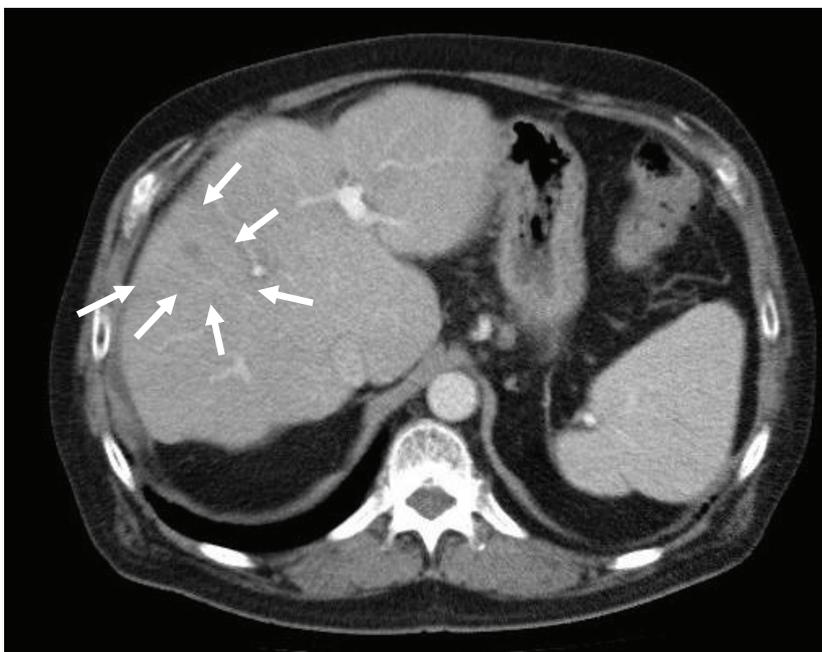
Die Computertomographie zur Verifizierung der sonographisch vermuteten Läsion stellte im Segment V, nativ zunächst unspezifisch, eine etwas hypodense Region dar.

Abbildung 4.5 Hepatozelluläres Karzinom – Computertomographie, frühe arterielle Phase



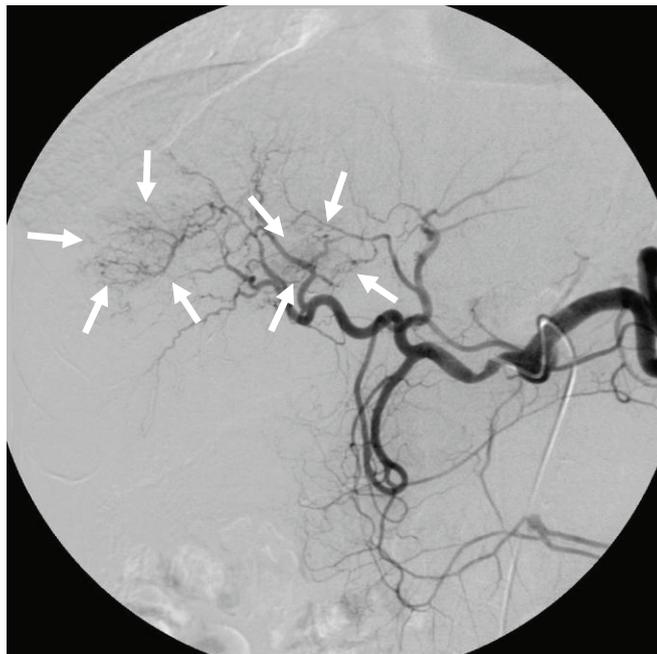
Unter der arteriellen Anflutung des Kontrastmittels fiel in dem zuvor hypodensen Bezirk eine zum umliegenden Lebergewebe gering vermehrte und zunächst punktuell erscheinende Signalanhebung auf.

Abbildung 4.6 Hepatozelluläres Karzinom – Computertomographie, arterielle Phase



In der folgenden arteriellen Phase ging dieser Effekt nahezu verloren. Nur bei der genauen Betrachtung ließ sich die geringe Signalanhebung gegenüber dem normalen Parenchym ausmachen (Pfeile). Dadurch wurden die Differenzierungsschwierigkeiten zu Adenomen oder FNH verdeutlicht. Als Ausdruck einer möglichen Nekrosezone demaskierte sich zentral eine hypodense bzw. hypovaskularisierte Region.

Abbildung 4.7 Hepatozelluläres Karzinom – digitale Subtraktionsangiographie (1/3)



Die selektive Angiographie über den Truncus coeliacus (Katheter) zeigte neben den regulären Gefäßabgängen umschrieben vermehrte Kontrastierungen ausgehend vom Stromgebiet der A. hepatica dextra. Erst mit dieser Untersuchung wurde klar, dass es sich bei dem Patienten um zwei Foci handelte. Diese (Pfeile) kristallisierten sich durch die zahlreichen feinen und ungeordneten Gefäße heraus.

In der folgenden Kontrastmittelanreicherung (Abbildung 4.8) kam es zu einer eindeutigen Darstellung der zwei Herde. Eine frühzeitige portale Kontrastierung, welche von arterioportalen Fisteln ausgehen, konnte entgegen der FKDS angiographisch nicht nachgewiesen werden.

Abbildung 4.8 Hepatozelluläres Karzinom – digitale Subtraktionsangiographie (2/3)

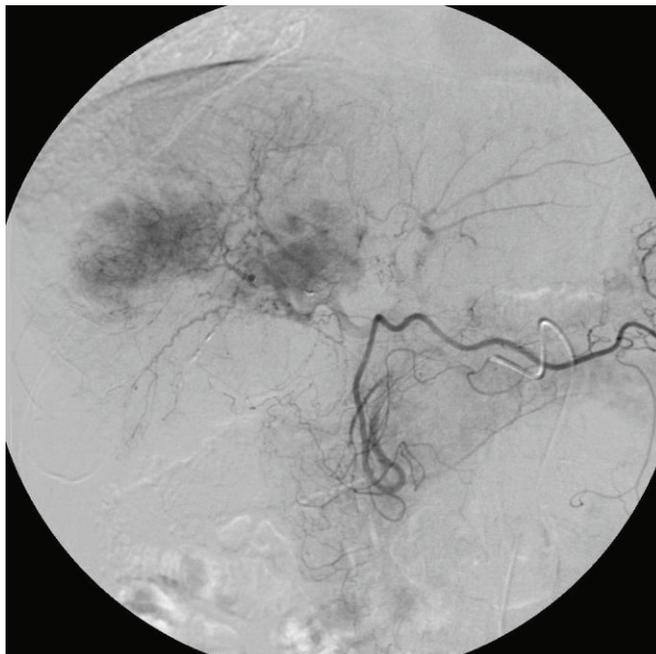
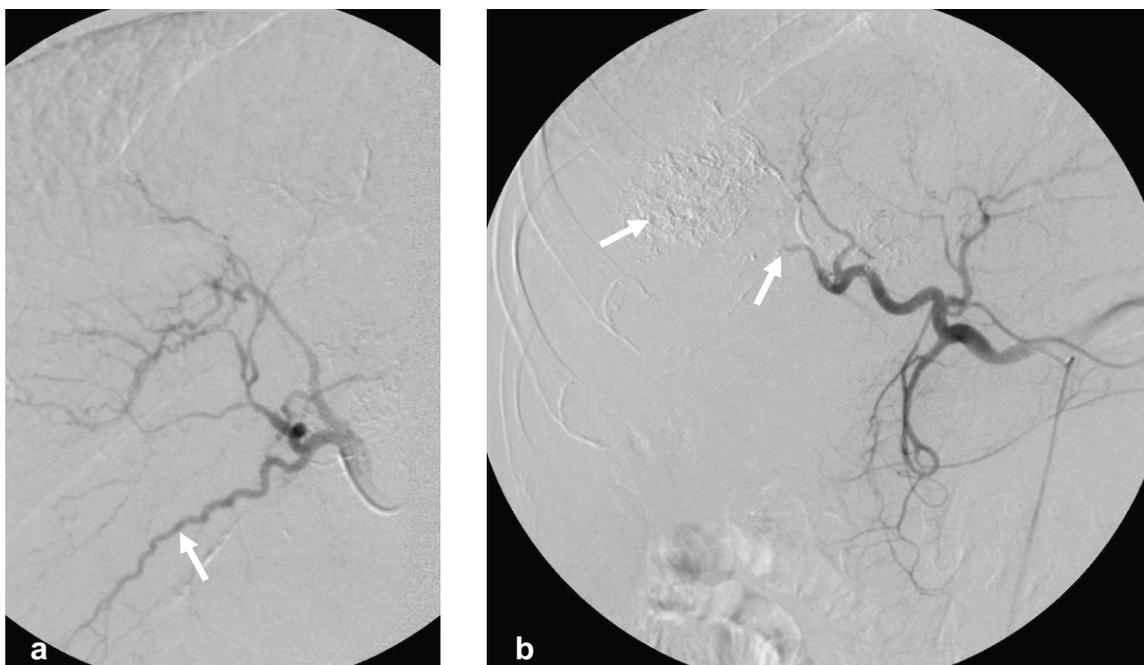


Abbildung 4.9 Hepatozelluläres Karzinom – digitale Subtraktionsangiographie (3/3)



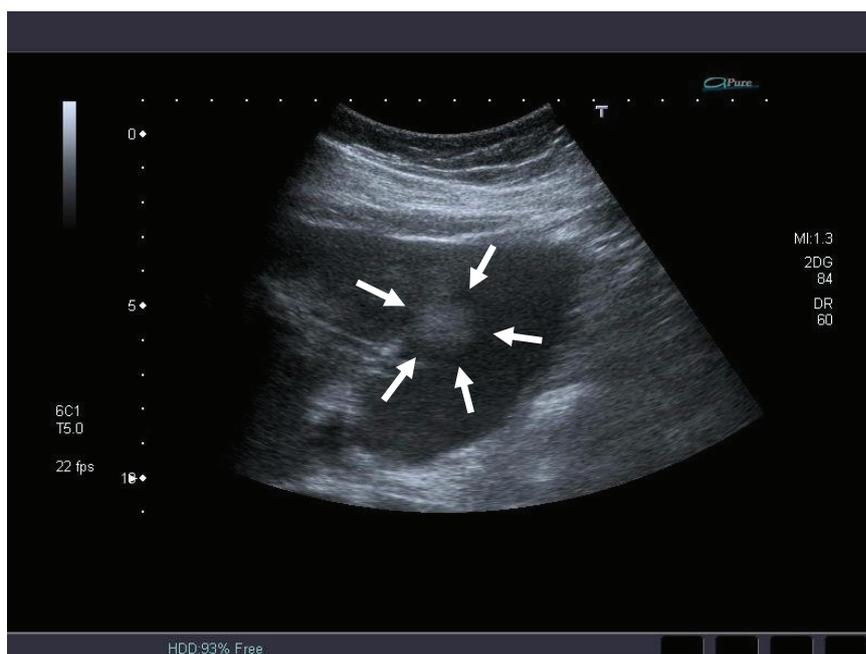
In den aufgeführten Abbildungen ist ein Therapiebeispiel anhand des beschriebenen Falles aufgeführt. Im Bild a wurde superselektiv das Hauptversorgungsgefäßes der größeren Läsion, ausgehend von einem bereits untergeordneten Ast der rechten Leberarterie, dargestellt. Als Normvariante fand sich der Abgang der A. cystica (Pfeil) aus der zuvor benannten Segmentarterie. Die postinterventionelle Kontrolle (Bild b) zeigte den Perfusionsabbruch (Pfeil rechts) des tumorversorgenden Gefäßes sowie das Embolisat (Pfeil links). Die kleinere der beiden Foci war zu diesem Zeitpunkt bereits embolisiert.

Metastasen zeigen ähnlich den HCC ein eingipfeliges Anflutungsmuster, wobei aufgrund der Pathomorphologie ein portaler Zustrom gänzlich fehlt. Mit der peripheren Hypervaskularisation kommt es zu einer etwas stärkeren Signalverstärkung gegenüber dem gesunden Leberparenchym. Im Bereich der zentralen Hypovaskularisation ist ein deutlich geringerer Signalanstieg zu verzeichnen. Durch die somit zeitgleiche ringförmig unterschiedliche Signalanhebung entsteht das charakteristische Zielscheiben- bzw. Target-Phänomen, welches insbesondere für Metastasen intestinaler Adenokarzinome typisch ist. Metastasen von Nierenzellkarzinomen weisen eine relativ kurze und zur Umgebung stärkere Signalamplitude auf.

Da sowohl primäre als auch sekundäre bösartige Raumforderungen hypervaskularisiert sind, einen „portalen Block“ zeigen und zentrale Einschmelzungen aufweisen können, kommt es zu einer Unterscheidungsschwäche. Ebenfalls erschwerend sind die nur unzureichende Ausprägung der das jeweilige Malignom charakterisierenden Merkmale sowie nicht detektierbare arterioportale Shunts.

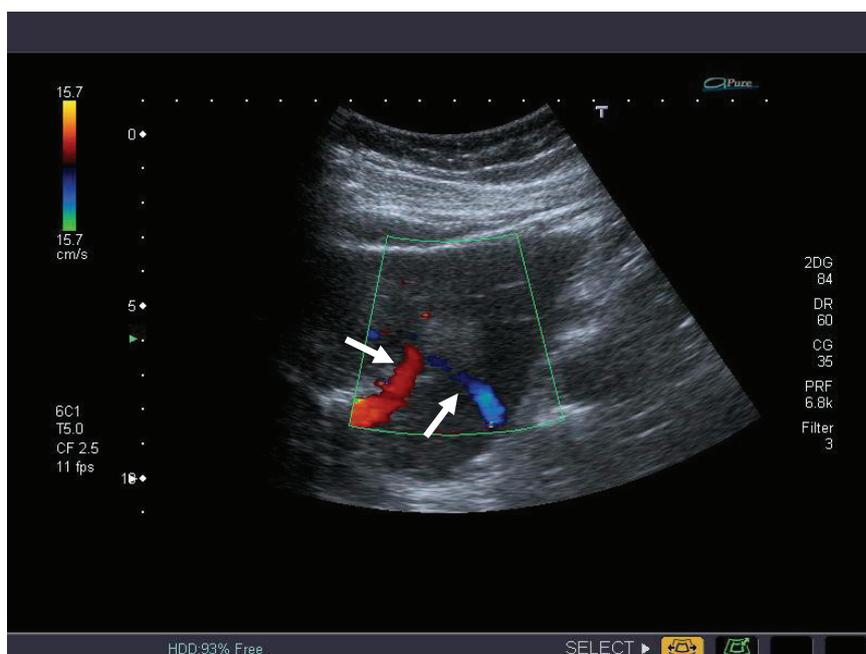
Im Folgenden ist nun ein Beispiel für die Metastase eines Adenokarzinoms bei einem 60-jährigen Mann aufgeführt.

Abbildung 5.1 Metastase – Sonographie, B-Mode



Aufgrund eines Chilaiditi-Syndroms (syn. Interpositio coli hepato-diaphragmatica) erfolgte bei diesem Patienten eine atypische laterodorsale Einstellung des rechten Leberlappens. In der nativen Durchgemustertung fiel eine umschriebene echodichte und relativ homogene Struktur mit einem angedeuteten hypodensen Randsaum bzw. Halo auf.

Abbildung 5.2 Metastase – farbkodierte Duplexsonographie, Colour-Mode



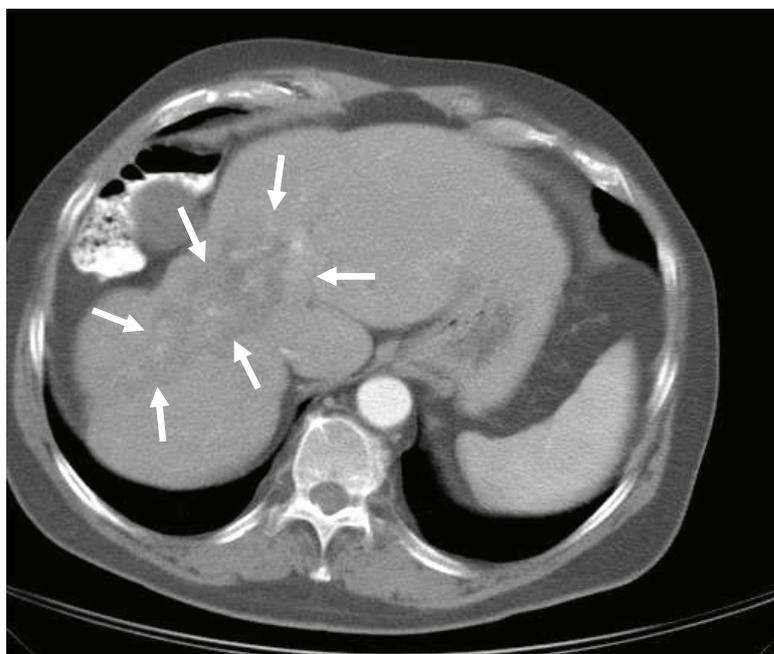
Im Farbmodus ließen sich zwei größere perifokal gelegene Gefäße (Pfeile) darstellen, welche von der Raumforderung ausgelenkt erschienen. Im Tumor selbst kamen keine Gefäße zur Darstellung.

Abbildung 5.3 Metastase – farbkodierte Duplexsonographie, Colour-Mode mit Levovist®



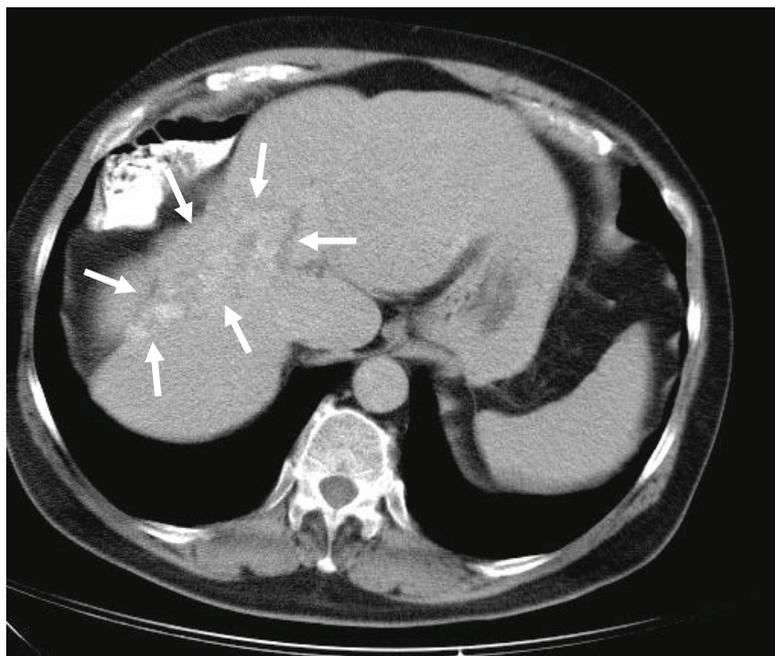
Mit der Anflutung von Levovist® und damit kräftigeren Kontrastierung der Gefäße bestätigte sich die vorherige Beobachtung. Im ventralen Bereich der Formation zeigten sich nur angedeutet randbildende Gefäße, welche wiederum den echoärmeren Randsaum der Läsion betonten, aber nicht ausmachten. Auch hier konnten keine intranodulären Gefäße nachgewiesen werden.

Abbildung 5.4 Metastase – Computertomographie, frühe arterielle Phase



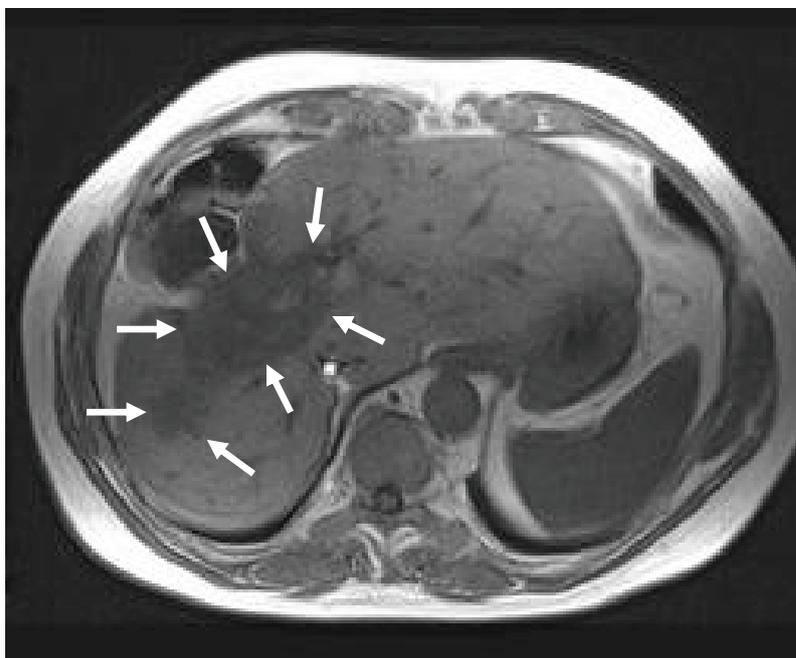
CT-morphologisch stellte sich die sonographisch gesehene Neoplasie als eher unregelmäßig Formation (Pfeile) dar. Früh arteriell fand man eine verzögerte Kontrastmittelanreicherung im Vergleich zum übrigen Parenchym. Weiterhin verdeutlichte sich die zuvor benannte Interposition des Kolons.

Abbildung 5.5 Metastase – Computertomographie, arterielle Phase



Verzögert, in der dann arteriellen Phase, kam es zu einer deutlich stärkeren Kontrastierung des Tumors mit einer eher unregelmäßigen Struktur (Abbildung 5.5).

Abbildung 5.6 Metastase – Magnetresonanztomographie, nativ (T1)



Auch die MRT (T1-gewichtet) zeigte die Leberläsion (Pfeile) als fokal hypointense Veränderung des rechten Leberlappens, welche sich nach Kontrastmittelgabe (Abbildung 5.7) deutlicher durch eine geringere Kontrastmittelaufnahme demarkiert. Analog zur CT kam hier die Hypovaskularisation der Neoplasie mit verzögerter Perfusion zum Ausdruck.

Abbildung 5.7 Metastase – Magnetresonanztomographie, mit Kontrastmittel (T1)

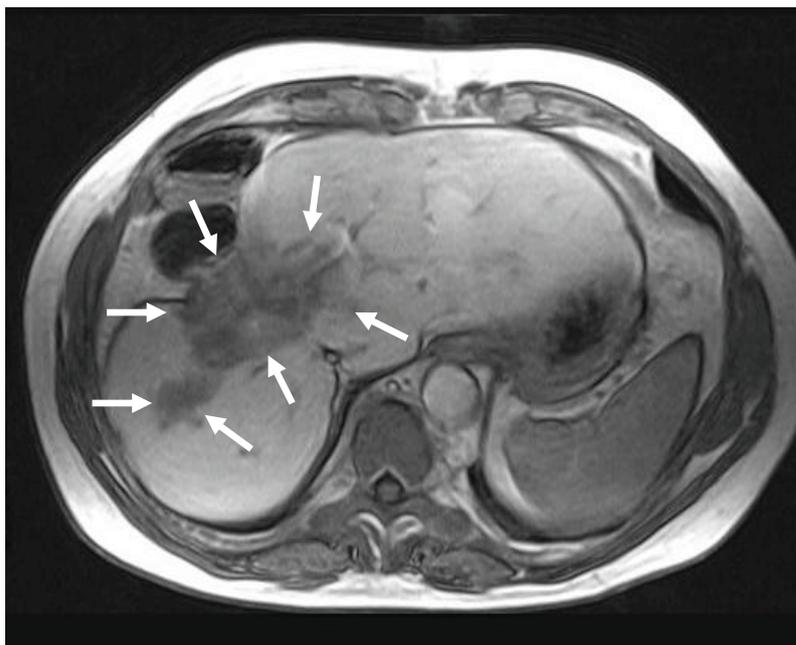
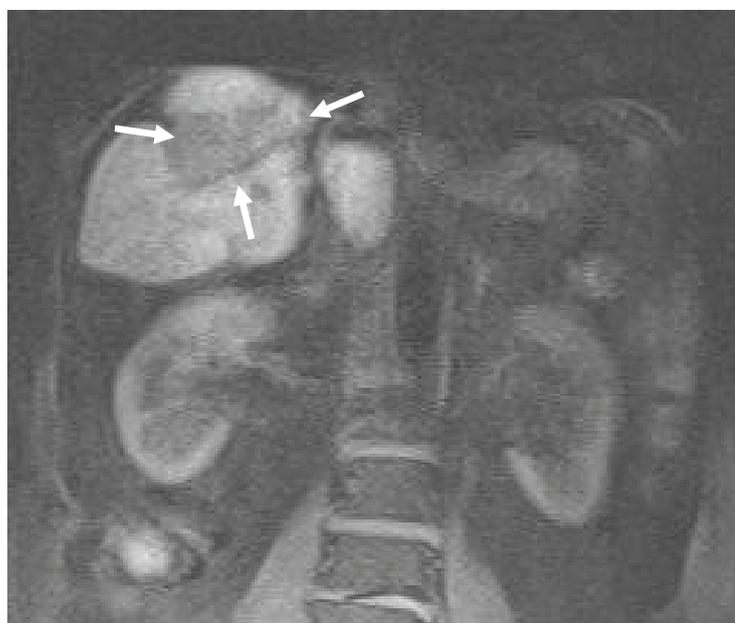


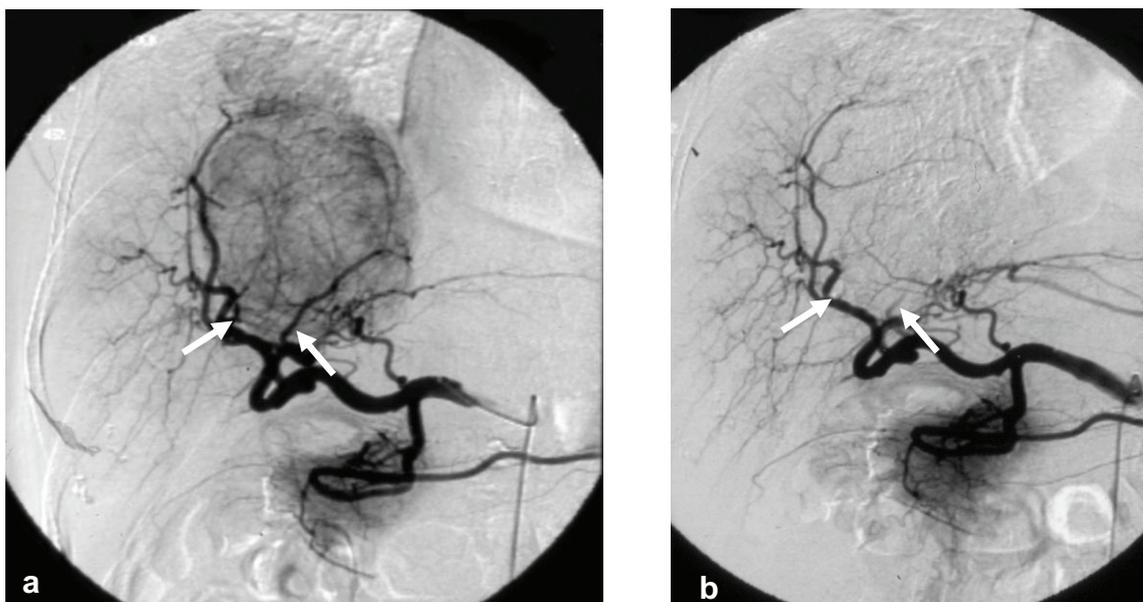
Abbildung 5.8 Metastase – Magnetresonanztomographie, koronale Projektion (T2)



In der T2-gewichteten Darstellung erschien diese Tumorformation (Pfeile) ebenfalls signalarm. Somit wurde die Hypovaskularisation und der gewebliche Unterschied i. S. von Fremdgewebe (Metastase) unterstrichen.

Abbildung 5.9

Metastase – digitale Subtraktionsangiographie



In der selektiven DSA kam zum Einen die zentrale Hypovaskularisation mit intensiver Kontrastierung der Peripherie über die randbildenden Arterienäste zur Darstellung (Bild a). Der raumfordernde Aspekt der Metastase zeigte sich durch die Auslenkung der angrenzenden bzw. umgebenden Äste aus den Aa. hepaticae, was im Bild b, einer Kontrollangiographie nach Embolisation deutlicher wird. Die versorgenden Arterien dieser Raumforderung sind durch Pfeile gekennzeichnet. Das Muster der Kontrastmittelanreicherung sprach mehr für ein metastatisches Geschehen als für ein Hämangiom.

In den **Focal Fatty Lesions** fanden sich, entgegen der im B-Mode bestehenden Echogenitätsunterschiede, in der Kontrastmittelanflutung zum umliegenden Leberparenchym gleichartige Signalanhebungen.

Eine Untersuchung der leberspezifischen Spätphase mit Anreicherung des Levovist[®] im retikuloendothelialen System der Leber erfolgte nicht, da von einem relativen „Aufbrauchen“ der Mikrobubbles bei der Durchmusterung in den vorherigen Anflutungsphasen auszugehen war und damit die Beurteilung in der Anreicherungsphase eingeschränkt wurde.

Einflussfaktoren auf die sonographische Bildgebung

Die sichere Beurteilung sowohl mittels B-Mode- als auch Duplexsonographie wird durch zahlreiche Faktoren beeinflusst.

Auf der Grundlage physikalischer Gesetzmäßigkeiten kommt es zu Einschränkungen insbesondere an Grenzschichten mit erheblichen Dichte- und damit Impedanzunterschieden. Hier ist entweder eine vollständige Dämpfung oder Reflexion der Schallwellen zu beobachten. Die meisten Gewebe und Organe besitzen aufgrund des hohen Wassergehaltes eine Impedanz zwischen $1,3 - 1,7 \cdot 10^6 \text{ Ns/m}^3$. Knochen, mit seiner sehr hohen Dichte und einer Impedanz von $6,2 \cdot 10^6 \text{ Ns/m}^3$, führt somit zu einer nahezu vollständigen Reflexion der Schallwellen. Luft weist dagegen eine sehr geringe Dichte und Impedanz von $0,00041 \cdot 10^6 \text{ Ns/m}^3$ auf. So findet man hier den gleichen Effekt wie beim Knochen. Folglich sind Strukturen, welche sich hinter diesen Grenzgeweben befinden, nicht beurteilbar. Durch die Dämpfung, Streuung und Reflexion der Schallwellen kommt es mit zunehmender Schalltiefe zu einer Abnahme der Schallintensität und damit auch zur Begrenzung der Differenzierungsmöglichkeiten. Auf der Grundlage dieser Effekte ist die Beurteilbarkeit der Leber bzw. die Differenzierung fokaler Veränderungen eingeschränkt. Hier sind insbesondere Darmgasüberlagerungen bei Meteorismus oder Lageanomalien des Darmes, wie z. B. bei Chilaiditi-Syndrom, von Bedeutung. Ebenso bei dorsal oder direkt subphrenisch gelegenen hepatischen Foci, sehr adipösen Patienten oder besonders tief inserierenden Sinus phrenicocostales unterliegt der Ultraschall aufgrund der begrenzten Schalltiefe oder einer Darm-, Rippen- bzw. Lungenüberlagerung seinen physikalischen Grenzen.

Auch die Einschätzung dynamischer Merkmale, wie im untersuchten Fall die Perfusions- oder Hämodynamik, unterliegt den zuvor beschriebenen Faktoren. Die Anwendung des Ultraschallsignalverstärkers vermag hierbei in begrenztem Maße bestimmte Strukturen besser oder wieder hervorzuheben. Aber auch die gestörte Durchblutung der Leber im Ganzen hat Einfluss auf die Darstellbarkeit der fokalen Leberveränderungen. Wie einleitend beschrieben (siehe Patientenauswahl) wirken sich veränderte Kreislaufzeiten infolge von kardialen oder pulmonalen Erkrankungen in Form einer verzögerten und abgeschwächten Anflutung auf die Leberperfusion aus. Umschriebene Krankheitsbilder lassen die eigentlich so charakteristischen bildmorphologischen Merkmale erheblich variieren oder heben diese auch gänzlich auf. Hierzu zählen zum einen

Gefäßanomalien in Form von spontan ausgebildeten Fisteln oder interventionell bzw. operativ angelegte portosystemischen Shunts (z. B. porto- oder mesokavale Shunts oder TIPSS). Auch Thrombosen im enterohepatischen Gefäßsystem und intrahepatische Erkrankungen stellen ein weiteres Einflusskriterium dar. Zu ergänzen sind an dieser Stelle auch tumorbedingte direkte oder indirekte Beeinträchtigungen der Strombahn. Ein weiteres Beispiel ist der Verschluss der Lebervenen beim Budd-Chiari-Syndrom, zu ca. 60% infolge eines myelodysplastischen Syndroms. Die zuletzt genannte extrahepatische hämatologische Erkrankung, beeinflusst durch eine konsekutiv veränderte Viskosität des Blutes das Perfusionsverhalten der Leber. Und letztlich nicht zu vergessen, führen auch Stenosen der zuführenden Gefäße, wie z. B. des Truncus coeliacus, zu einem veränderten Durchblutungsverhalten der Leber.

DISKUSSION

- Aussagemöglichkeiten der Ultraschalldiagnostik	63
- Wertung der eigenen Ergebnisse	64
· Adenome	66
· Hämangiome	66
· Fokale noduläre Hyperplasien	66
· Hepatozelluläre Karzinome	67
· Metastasen	67
· Fokale Fettverteilungsstörungen	67
- Vergleich mit Literaturdaten	68
- Schlussfolgerungen - Empfehlungen für das diagnostische Procedere und Kostenvergleich	73
- Schlussbemerkung	77

Aussagemöglichkeiten der Ultraschalldiagnostik

Die Darstellung verschiedener Leberläsionen mittels herkömmlicher B-Mode-Sonographie erfolgt zweidimensional anhand der Echogenitätsunterschiede im Gewebe. Die Sicherheit der Zuordnung erhöht sich mit der Einfachheit der Struktur, wie z. B. bei Zysten oder Verkalkungen (Dietrich, 2002b). Aber auch komplexe Strukturmerkmale können über die Analyse der Textur, wie beispielsweise Narben, liquide Areale, Kapseln und Form, eine Trennung zwischen fokalen Leberveränderungen ermöglichen. Ein dreidimensionaler Eindruck entsteht bei der Durchmusterung der interessierenden Region. Bis auf die potentiell bessere Auflösungsöglichkeit moderner Ultraschalgeräte ergeben sich bei diesem Verfahren keine neuen Differenzierungskriterien.

Die farbkodierte Duplexsonographie (FKDS) ermöglicht unter Ausnutzung des Dopplereffektes die Beurteilung von Richtung und Geschwindigkeit bewegter Objekte, hier insbesondere der Erythrozyten. So ermöglicht die FKDS aus dem morphologischen Gesamteindruck die Darstellung von Gefäßen und Gefäßmustern einschließlich der Flusseigenschaften wie

Strömungsgeschwindigkeit und -richtung und somit auch Unterscheidung nach arteriell und venös. Durch den so gewonnenen Aufschluss über die Art der Perfusion im und um den untersuchten Leberherd erweitern sich die Differenzierungsmöglichkeiten. (Golli et al., 1994)

Kommt nun ein intravenös verabreichter Ultraschallsignalverstärker zum Einsatz, so ist eine Erhöhung der intravasalen Streuung und Reflexion des Schallsignals zu verzeichnen, wie z. B. Untersuchungen von Schlieff (1996a) gezeigt haben. Folglich wird eine Verstärkung des Dopplersignals um ca. 20 dB erreicht. Diese ermöglicht dann eine stärkere Abgrenzung von bereits nativ erfassten bzw. die Darstellung von zuvor nicht sichtbaren kleineren Gefäßen. Unter diesen Gesichtspunkten gelingt eine deutlich bessere Herauskrystallisierung der Komplexität und Vaskularisationscharakteristik der Leberläsionen. Neben dem leberspezifischen arterioportalen Anflutungsverhalten nach einer Bolusinjektion beschrieb Strobel (2001a) eine durch die Affinität des Signalverstärkers zum Lebergewebe bedingte spätere Anreicherung des Kontrastmittels. Beim Vergleich der jeweiligen Perfusionsdynamik und des zugehörigen Anreicherungsmusters fand er weitere tumorspezifische Unterscheidungskriterien.

Wertung der eigenen Ergebnisse

Gemäß den Veröffentlichungen des Bundesinstituts für Bevölkerungsforschung (BIB) beim Statistischen Bundesamt Deutschland über die GENESIS-Datenbank (metadatengestütztes Statistisches Informationssystem) betrug im Raum Rostock in den Jahren 1998 bis 2001 die mittlere Bevölkerungszahl 204.579. Die aus dieser Zahl und den Fallgruppen extrapolierten Häufigkeiten der Tumorgruppen sind in Tabelle 10 jeweils der internationalen Inzidenz gegenübergestellt. Vergleiche und damit Wertungen sind jedoch aufgrund der fehlenden Repräsentanz des Patientenkollektivs gegenüber der Gesamtpopulation nicht möglich. Begründet ist diese Konstellation durch den Zentrumscharakter der Universitätsklinik und dem interdisziplinären gastroenterologischen Schwerpunkt bezüglich Pankreas- und Lebererkrankungen mit einer hohen Patientenselektion.

Tabelle 10 Internationaler Vergleich der Tumorfrequenzen

Häufigkeit	Weltweit 100.000*	Rostock	
		204.579**	100.000
HCC ¹	5	15	7,3
Metastase	-	8	3,9
Hämangiom	800	14	6,8
Adenom	7	2	1,0
FNH ²	20	12	5,9
FFL ³	-	3	1,5

* Vgl. Einleitung, Epidemiologie und Pathogenese

** Mittlere Bevölkerungszahl Raum Rostock zwischen 31.12.1997 und 31.12.2001
(gemäß Daten des BIB beim Statistischen Bundesamt, Stand 07.02.2005)

¹ hepatocellular carcinoma; ² focal nodular hyperplasia; ³ focal fatty lesions

Die Betrachtung des vorläufigen Gesamtergebnisses über alle Untersuchungen (vgl. Ergebnisse Grafik 4b), lässt im Vergleich der einzelnen Diagnostikverfahren erkennen, dass die signalverstärkte Sonographie eine Spezifität von 72% aufweist. Während die Schnittbildverfahren CT und MRT mit 81% im mittleren Bereich lagen, waren in dieser Arbeit mittels der selektiven Leberangiographie (DSA) und im gleichen Arbeitsgang indirekter Portographie die sichersten Aussagen möglich. Bei der Kombination der Sonographie mit jeweils einem oder beiden der Zusatzuntersuchungen liegt die Spezifität durchweg über 80%. Die Ergänzung der Angiographie weist hierbei mit 88% die höchste Aussagekraft auf. Bei der Anwendung aller drei Diagnostikmethoden wäre nun eigentlich eine höhere Spezifität zu erwarten gewesen. Der hier jedoch etwa gleich hohe Wert von 87% lässt sich zum einen mit dem variablen Umfang der Untersuchungen innerhalb und zwischen den verschiedenen Tumorguppen erklären. So wurde verständlicherweise aus den eingangs beschriebenen Gründen in der Gruppe der Hämangiome nahezu keine angiographische Darstellung hinzugezogen. Gleiches trifft auch für die Fettverteilungsstörungen zu. Zum anderen schlägt sich die teilweise gruppenabhängig sehr niedrige Fallzahl in dem Ergebnis nieder.

Demgegenüber stellen sich zwischen den Tumorgruppen jedoch deutliche Unterschiede dar.

In der Diagnostik der **Adenome** ließ sich aufgrund der extrem geringen Fallzahl lediglich vermuten, dass die signalverstärkte Sonographie für die alleinige Beurteilung nicht ausreicht. Hier bedurfte es mindestens eines der einbezogenen Vergleichsdiagnostika.

Die Differenzierung der **Hämangiome** erbrachte ein sehr gemischtes Ergebnis. Hier konnten durch die FKDS nur 57% und durch die Schnittbildverfahren nur 62% richtig eingeschätzt werden. Aufgrund des relativ hohen unsicheren Anteils in der sonographischen Einschätzung (29%) und der falschen Zuordnung durch das Schnittbild kamen beide Methoden zusammen auf nicht mehr als 63% Spezifität. Dieses doch eher unbefriedigende Ergebnis ist aufgrund der überwiegend fehlenden Vergleichsuntersuchung mittels Angiographie und auch histologischen Aufarbeitung fehlerbehaftet. Eine weitere Fehlerquelle stellt hierbei auch die interindividuelle Schwankungsbreite in der Merkmalsausprägung dar. Ein hierfür maßgebliches Kriterium ist z. B. der variable Thrombosierungsgrad innerhalb der Hämangiome. Bezieht man nun das klinische Gesamtbild und entsprechende Verlaufsuntersuchungen mit in die Betrachtung ein, so könnte der Anteil an primär unsicheren Ultraschallergebnissen der richtig positiven Gruppe zugeordnet werden. Dadurch käme die Ultraschalldiagnostik auf einen positiven Aussagewert von bis zu 86%.

Für sich betrachtet unterlag der signalverstärkte Ultraschall mit einer Spezifität von nur 67% der DSA mit 80% und der CT bzw. MRT mit 91% bei den untersuchten **fokalen nodulären Leberläsionen**. Die Kombination der Sonographie mit dem Schnittbild erreichte mit 91% die höchste Sicherheit in der Beurteilung der FNH. Auch hier wurde durch die Ergänzung der DSA die Spezifität beider Verfahren nur auf das Maß der Angiographie von 80% erhöht. Aufgrund der sehr variablen Zuordnung der gemeinsam untersuchten Fälle, der folglich kleinen Fallgruppe und der unterschiedlichen Aussagen zwischen den drei Untersuchungsverfahren wurde hier nur eine sichere Zuordnung von 60%

der Patienten erreicht. Der übrige Anteil war somit nur unzureichend zu beurteilen.

Bei der Darstellung der **hepatozellulären Karzinome** wies die signalverstärkte Duplexsonographie mit 80% eine der Angiographie mit 85% annähernd gleiche Spezifität in der Differenzierung auf. Die Schnittbildverfahren lagen mit 75% deutlich darunter. Bedingt durch die teils widersprüchlichen Aussagen zwischen Sonographie und CT bzw. MRT erreichten beide Verfahren übereinstimmend nur 75% richtig differenzierter Raumforderungen. Durch die weitestgehende Übereinstimmung in den untersuchten Fällen kam die Sonographie in Ergänzung der Angiographie auf 85%. Alle drei Untersuchungsverfahren zusammen erreichten erwartungsgemäß eine deutlich höhere Spezifität von 92%.

In der Gruppe der **Metastasen** zeigte sich auch eine Überlegenheit der Duplexsonographie gegenüber der CT bzw. MRT. Allein mittels DSA war eine Spezifität von 100% bei den untersuchten Patienten zu sehen, wobei diese Gruppe jedoch mit nur vier Fällen sehr klein war. Die Kombination von Ultraschall und Schnittbilddiagnostik erreichte wie bei den HCC auch hier keine höhere Sicherheit in der Beurteilung als die Sonographie allein. Nur durch Einbeziehung der Angiographie wurden unter den oben genannten Voraussetzungen alle Fälle richtig differenziert.

Auch die Gruppe der **FFL** ist zu gering, als dass eine belegbare Aussage gemacht werden könnte. Es scheint jedoch, dass die FKDS hier einen recht guten Aussagewert besitzt und eher selten eine andere Zusatzuntersuchung erfordert.

An dieser Stelle sei hier noch eine Anmerkung zur Auswertung der Ergebnisse geben. Die getrennte Beurteilung der beiden schnittbildgebenden Untersuchungsverfahren CT und MRT wäre für die Konkretisierung bzw. Differenzierung der abschließenden Empfehlung zum diagnostischen Procedere von Bedeutung gewesen. Aufgrund der jedoch sehr unterschiedlich hinzugezogenen Vergleichsuntersuchungen war diese Trennung in der Auswertung nicht möglich. Weiterhin erfüllen die erhobenen Daten nicht den

Anspruch einer statistischen Validität. Hierzu bedürfte es eines deutlich größeren Kollektivs, insbesondere innerhalb der einzelnen Tumorgruppen. Unter diesem Aspekt erlauben diese Ergebnisse lediglich den qualitativen Vergleich und die Orientierung bzgl. der Aussagekraft der signalverstärkten Duplexsonographie.

Vergleich mit Literaturdaten

In einer nativen duplexsonographischen Untersuchung von 154 fokalen Leberläsionen verglich Ohnishi (1989) die Darstellbarkeit arterieller Flusssignale in 63 HCC-Fällen mit anderen Tumortypen (darunter 11 Metastasen und 23 Hämangiome). Hierbei zeigte sich eine Abhängigkeit von der Tumorgröße. In allen 26 HCC mit einer Größe über 3 cm Durchmesser waren arterielle Flüsse zu erfassen, bei den 37 HCC mit max. 3 cm Durchmesser jedoch nur in 28 Fällen. Dieses Ergebnis erklärte er mit der Stärke des Dopplershiftes, welche größenabhängig mit einer zunehmenden Ausbildung von arterioportalen Shunts korreliert. Er postulierte somit eine Limitierung der dopplersonographischen Aussagekraft bei der Beurteilung von kleinen HCC. Strobel et al. (2001a) zeigte in einem Bericht, dass die diagnostische Zuverlässigkeit von 40% im nativen Power-Doppler auf 58% im kontrastmittelgestützten Power-Doppler und auf 88% in der harmonischen Darstellung mit Signalverstärker steigt. Stellt man nun beide Untersuchungen gegenüber, ist mit der Anwendung eines Signalverstärkers die bessere Hervorhebung gerade der kleinen Gefäße und auch evtl. vorhandener Shuntgefäße zu beobachten. Dies ermöglicht somit eine frühere Erkennung gerade der kleinen Raumforderungen als auch eine sicherere Unterscheidung der größeren.

Auch Angeli (1994) beschrieb in einer Untersuchung zur Effizienz von Levovist® bei der Einschätzung der Tumorvaskularisierung in HCC eine Verbesserung des Farbdopplersignals von 72,1% nativ auf 81,4% nach Verabreichung des Signalverstärkers.

Verglichen mit dem Ergebnis von Rickes (2003) konnten in der vorliegenden Arbeit mittels Ultraschall deutlich über 60% der HCC-Fälle sicher differenziert werden. Auch er schlussfolgerte, dass mit der Anwendung des

Ultraschalsignalverstärkers eine höhere Sicherheit in der sonographischen Beurteilung fokaler nodulärer Leberläsionen zu erreichen ist.

Nach Gambarin-Gelwan (2000) liegt die Sensitivität der Sonographie in der Detektion von HCC bei 58%. Bei der Erfassung dieser Raumforderungen mittels Grauwertsonographie und Power-Doppler ist die Sensitivität sehr stark größenabhängig. Sind die Tumoren < 3 cm, beträgt diese ca. 43%. Sind sie \geq 3 cm, liegt die Sensitivität bei ca. 64%. Mit dem Einsatz von Echosalverstärkern erhöht sich die Gesamtsensitivität auf 89% bei einer Spezifität von 60%. In einem vergleichbaren Beispiel liegt hierbei die Sensitivität für Regeneratknoten bei 71% und die Spezifität bei 100% (Rickes, 2003). Anhand einer Untersuchung von 128 Patienten beschrieben Albrecht et al. (2001b) eine Verbesserung der Aufdeckungsrate von Lebermetastasen in über 45% der Fälle bei Verwendung eines Ultraschallkontrastmittels. Die Sensitivität der Duplexsonographie stieg von 71% auf 88% und die Spezifität von 59% auf 88%. In einer Studie von Albrecht (2001c) mit 62 Patienten verbesserte sich die Sensitivität in der sonographischen Erfassung von Lebermetastasen mittels Levovist[®] von 63% auf 91%. Betrachtungsgegenstand war in diesen Fällen die leberspezifische Spätphase der Kontrastmittelanreicherung.

Die Beurteilung der leberspezifischen späten Anreicherung von Levovist[®] eignet sich besonders bei der Aufdeckung von Malignomen, zeigt ein gemischtes Bild bei Hämangiomen und ist für die Erfassung von FNH ungeeignet. Eine Untersuchung von Blomley (2001) an 37 Patienten (17 Metastasen, 4 HCC, 9 Hämangiome, 7 FNH) zeigte 5 Minuten nach Injektion von 2,5 g Levovist[®] einen Unterschied in der stimulierten akustischen Emission von 70% in Metastasen bzw. 68% in HCC, gleichbedeutend einer geringen Anreicherung, 41% in Hämangiomen mit einer Varianz von 9% bis 72% und von weniger als 6% in FNH gegenüber dem Leberparenchym. Die große Spannweite im Nachweis der Anreicherung des Signalverstärkers in Hämangiomen ist am ehesten mit der Variabilität von Thrombosierung und folglich von fehlender Perfusion bis zum Pooling in kavernösen Anteilen zu erklären.

Vergleicht man nun die eigenen Ergebnisse für das HCC und die Metastasen mit den zuvor aufgeführten Untersuchungen (siehe Tabelle 11), so lässt sich eine annähernde Übereinstimmung in der kontrastmittelgestützten Sonographie

finden. Damit ist trotz der geringen Fallzahlen in der eigenen Untersuchung eine gewisse Validität und Reproduzierbarkeit auf die Gesamtpopulation an Patienten anzunehmen.

Tabelle 11 Sensitivität der signalverstärkten Duplexsonographie

a) Hepatozelluläres Karzinom	nativ	signalverstärkt
Strobel et al. (2001)	40%	58-88%
Angeli (1994)	72%	81%
Gambarin-Gelwan (2000)	58%	89%
eigene Untersuchungen		84%

b) Metastasen	nativ	signalverstärkt
Albrecht (2001c)	63%	91%
eigene Untersuchungen		86%

Die Untersuchungen, welche die schnittbildgebenden Verfahren mit Kontrastmittelgabe (Computertomographie, Magnetresonanztomographie) und die Angiographie in den Vergleich einbeziehen, haben gezeigt, dass die kontrastmittelgestützte Duplexsonographie in ihrer Aussagekraft an die der anderen Verfahren heranreicht (Dietrich, 2002b). Auch in diesen Fällen findet man bei der Betrachtung der eigenen Ergebnisse (vgl. Ergebnisse Abb. 5a-c) eine Übereinstimmung in der Gegenüberstellung der HCC, Metastasen bzw. Hämangiome, wobei unter Berücksichtigung der geringen Fallzahlen von HCC und Metastasen bei der Sonographie vs. Schnittbildgebung auch eine gewisse Überlegenheit angenommen werden kann. Bei der Beurteilung der FNH scheint die Sonographie jedoch den anderen Verfahren eher unterlegen zu sein (vgl. Ergebnisse, Grafik 5d, S. 34).

Die Detektionsrate der Spiral-CT beträgt, wie von Bleck (2003) beschrieben, für das HCC ca. 80%. Schon Klein (1993) beschrieb eine positive

Vorhersagegenauigkeit von ca. 90%, eine Sensitivität für die Aufdeckung von Malignomen von bis zu 93% und eine Spezifität von ca. 90% bei mittels Computertomographie erfassten Befunden. Seine Untersuchungen umfassten 148 fokale Leberherde, welche sich aus 61 Hämangiomen, 25 FNH bzw. Adenomen und 62 primären bzw. sekundären malignen Tumoren zusammensetzten. Die durchschnittliche Größe der Rundherde lag bei ca. 3 cm Durchmesser.

Die moderne MRT wiederum entwickelte sich zunehmend zu einer bevorzugten Methode in der Bilddiagnostik, insbesondere die des HCC. Bereits nativ wird eine hohe Differenzierungsmöglichkeit erreicht, welche sich durch den problemorientierten Einsatz spezifischer Kontrastmittel deutlich erhöhen lässt. Dies wird durch einen verbesserten Signalkontrast zwischen Tumor, Gefäßen und umgebenden Gewebe infolge zell- bzw. gewebespezifischer Anreicherung und Verarbeitung erreicht. Colagrande et al. (1994) zeigten in ihrer retrospektiven Studie von 128 mittels MRT untersuchten uni- und multifokalen Leberherden eine hohe Sensibilität in der Identifizierung fokaler Lebererkrankungen. In dieser Untersuchung waren alle Läsionen zwar sonographisch zu finden, jedoch nicht sicher zu charakterisieren. Kernspintomographisch konnten sie 96% der Hämangiome (48/50) und mit noch höherer Genauigkeit 100% der Fokal Fatty Lesion (9/9) aufdecken. Die richtige Zuordnung der FNH gelang in 5/7 Fällen (71,4%). Von den Adenomen sind bis auf einen Fall alle falsch eingeschätzt worden. In zirrhotisch umgebauten Lebern waren 66,6% der Regeneratknoten sicher zu verifizieren. Die HCC wurden zu 88% (22/25) korrekt identifiziert.

Beim Vergleich der Literatur hinsichtlich der Diagnostik von HCC, insbesondere in zirrhotischen Lebern, hatten Kim et al. (2008) eine Auffindungsrate von 37-54% beim Einsatz so genannter Ein-Zeilen-CT und 65-79% beim 16-Zeilen-CT. Bei der Anwendung der MRT betrug diese 66-82% unter supermagnetischem Eisenoxid (SPIO) und mit Gadolinium (Gd) 55-94%. Am besten schnitt die Doppelkontrast-MRT (SPIO und Gd) mit 78-80% ab. Weiterhin sind sowohl diese Werte als auch die Spannbreite von der angewendeten Methode, der „gefahrenen“ und rekonstruierten Schichtdicke sowie einer ggf. dreidimensionalen Rekonstruktion in den einzelnen Studien abhängig.

Differenziert wurde die Auflösung neben der Gesamtzahl der Läsionen nach deren Größe < 1 cm und ≥ 1 cm, dem maßgeblichen Faktor für die Detektionsrate. Verifiziert wurden diese Zahlen anhand des histologischen Präparates, wobei eine wesentliche Fehlerquelle in der Zeitspanne zwischen Bildgebung und Organexplantation lag.

Im Vergleich aktueller Untersuchungsergebnisse beschrieb Kubicka (2008) eine annähernd gleiche Sensitivität des signalverstärkten Ultraschalls mit Sonovue[®] und einer schnellen dreiphasigen Multidetektorcomputertomographie. Mit der Entwicklung organspezifischer MR-Kontrastmittel und/oder der dynamischen MRT sei inzwischen eine ebenso hohe Sensitivität erreicht worden. Unter der Risiko-, Nutzen- und Kostenabwägung favorisiert er die signalverstärkte oder auch Kontrastmittel-Sonographie (KM-Sono / KM-US) als Standardverfahren in der bildgebenden Diagnostik maligner Tumoren, insbesondere des HCC. Bei Differenzierungsschwierigkeiten und zum Staging sollte dann eines der schnittbildgebenden Verfahren ergänzend zur Anwendung kommen.

Fettverteilungsstörungen sind in ihrer Genese und ihrem Wachstumsverlauf noch nicht endgültig geklärt. Dabei sind beispielsweise die benignen fokalen hepatozellulären Verfettungen von den sekundären Absiedlungen fettreicher Malignome abzugrenzen. Wie in einem Fallbeispiel von Petrik et al. (2004) beschrieben, imponierte die Metastase eines hellzelligen lipidpositiven Nierenzellkarzinoms als FFL. Aufgrund der gelegentlich sehr schwierigen Differenzierbarkeit, gerade bei der Beschreibung als Zufallsbefund bzw. im Rahmen von malignen Grundleiden, empfiehlt er die Ausschöpfung aller diagnostischen Verfahren bis zur definitiven Klärung. Aufgrund der hohen Spezifität werden von Schorner et al. (1991) die CT und MRT als Methoden zum sicheren Ausschluss maligner Foci beschrieben. Wenn dies letztlich nicht möglich ist, sollte ein invasives Vorgehen in Betracht gezogen werden. Die Sonographie ermöglicht an dieser Stelle eine gute Verlaufsbeurteilung.

Die Angiographie (DSA) wird von Kuhn (1992) nach eigenen Ergebnissen und Auswertung entsprechender Literaturdaten in ihrer Aussagekraft bzgl. Aufdeckung und Differenzierung fokaler Leberherde deutlich unter der Sonographie und der CT bzw. MRT eingestuft. In seiner retrospektiven Analyse von 155 Leberangiographien konnte er bei 72,5% der Patienten bekannte

Raumforderungen differenzieren. In 59,4% der Malignome korrelierte der DSA-Befund mit dem diagnostizierten und histologisch gesicherten Tumortyp. Bei den gutartigen Läsionen stimmte die angiographische Diagnose in 5 von 6 Fällen mit dem histologischen Ergebnis überein. Einen unentbehrlichen Stellenwert sah er jedoch in der Planung des operativen Procedere oder der Chemoembolisation. Ebenso ermöglicht die Angiographie eine exakte Darstellung der portalen Perfusionverhältnisse im Rahmen der häufig auftretenden Gefäßvariationen in der Leberanatomie.

Anhand einer prospektiven Studie unter Einbeziehung von 81 Patienten mit fokalen intrahepatischen Raumforderungen prüfte Creutzig (1984) die Wertigkeit nuklearmedizinischer Methoden für die Differenzierung dieser Leberläsionen. Bei 21 von 23 Patienten mit FNH und in 17 von 18 Fällen mit Hämangiomen wurde eine korrekte Einstufung erreicht. Weiterhin konnte er alle 3 Adenome und 36 von 37 bösartige Tumoren korrekt zuordnen. Er postulierte somit, dass die sequentielle und Blut-Pool-Szintigraphie der Leber als nichtinvasive Methoden eine Differenzierung fokaler Leberherde mit zuverlässiger Genauigkeit erlauben. Aufgrund der charakteristischen, sehr variablen Merkmalsausprägung in Größe, Anreicherung des Radiopharmakons und Anzahl der Foci, wie sie von Groshar (1992) beschrieben wurden, stellt die Szintigraphie ein wichtiges Differentialdiagnostikum in der Beurteilung von Hämangiomen dar.

Schlussfolgerungen - Empfehlungen für das diagnostische Procedere und Kostenvergleich

Die heutige Diagnostik unterliegt einem Wandel bzw. durchläuft eine Entwicklung von festen Schemata bzgl. der Abfolge bestimmter Verfahren zum primären Einsatz der maximal effizienten Methode bzw. Methoden zur Erfassung und Differenzierung der jeweiligen pathologischen Veränderungen. Ausdruck findet dies in dem eingeführten Abrechnungssystem nach diagnosebezogenen Fallgruppen (DRG), was mehr als zuvor, insbesondere im ambulanten Bereich eine strenge Kosten-Nutzen-Abwägung nach sich ziehen muss.

Die moderne Sonographie ermöglicht eine zunehmende Aufdeckung von asymptomatischen Trägern intrahepatischer Tumoren. Insbesondere unter Einsatz eines Signalverstärkers kann sie als effektives Screeningverfahren bei unklaren Verdachtsmomenten eingesetzt werden. Mit der Diagnosestellung von FNH und Hämangiome bedarf es keiner weiteren Behandlung. Hier genügen Verlaufsuntersuchungen zur Erfassung z. B. einer Größenzunahme mit sekundären Komplikationsmöglichkeiten. Wird anhand des sonographischen Befundes jedoch von einem Malignom oder einem Adenom ausgegangen, sind weitere diagnostische Schritte zur Therapieplanung indiziert.

Aufgrund der teilweise schwierigen Differenzierbarkeit bzgl. des Vaskularisationsmusters und der dann eher geringen Sicherheit in der Beurteilung der Tumordignität sieht Weimann (1993) jedoch einen wichtigen Stellenwert in der Erlangung von Informationen über die Tumorausdehnung, insbesondere zentral gelegener Läsionen, die Nähe zu hilären Strukturen oder dem Lebervenenkonfluenz im Hinblick auf das chirurgische Procedere. Ebenso besteht eine Indikation in der Verlaufsuntersuchung der Tumorvaskularisierung nach Chemoembolisierung und Chemotherapie.

Lässt sich nun ein HCC in seinem Stadium sicher eingrenzen, bietet sich zur Therapieplanung die Angiographie an. Diese kann dann sowohl als therapeutische Instanz (Chemoembolisation) als auch zur Operationsplanung (Resektabilität, Resektionsgrenzen) und -vorbereitung (Embolisation und Konditionierung der Restleber) zum Einsatz kommen.

Im Rahmen der Diagnostik maligner Tumoren anderer Lokalisation ist häufig ein schnittbildgebendes Verfahren erforderlich. Erfolgt z. B. eine Computertomographie des Abdomens zum Staging eines gastrointestinalen, insbesondere kolorektalen Karzinoms ist die Einbeziehung der Leber in die Beurteilung notwendig. Die separate Leberultraschalluntersuchung ist dann gesonderten Fragestellungen vorbehalten. Auch in diesen Fällen ist in der Therapievorbereitung gelegentlich eine Angiographie hilfreich bzw. erforderlich. Entsprechend dem weiter oben genannten Beispiel ist dann der Ultraschall, welcher hier insbesondere in der Verlaufsbeurteilung (Progredienz) prä- oder postoperativ seine Bedeutung findet, ergänzend einzusetzen.

Wie noch von Lee (1991) und Colagrande (1994) postuliert, gilt die MRT trotz der hohen Sensibilität in der Aufdeckung fokaler Leberläsionen aufgrund der histopathologisch bedingten Variabilität und der mangelhaften Spezifität der MR-Signalintensität bei bestimmten Herden, nicht als unangezweifeltes Diagnostikverfahren. Aufgrund der aktuellen technischen Verfeinerungen dieses Verfahrens und der Verwendung spezifischer Kontrastmittel, ergibt sich jedoch ein deutlich größerer Einsatzbereich. Letzteres gilt insbesondere für die Detektion von HCC mittels Doppel-Kontrast-MRT (Kim, 2008).

Betrachtet man nun sowohl die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit als auch die Datenlage in der Fachliteratur, können die in der folgenden Tabelle 12 aufgeführten Empfehlungen für die diagnostische Anwendung der einzelnen Verfahren gegeben werden.

Tabelle 12 Empfehlung für nichtinvasive bildgebende Verfahren bei fokalen Leberläsionen Erkrankungen (modifiziert nach Tabelle 3)

Fragestellung	1. Wahl	2. Wahl	3. Wahl
Raumforderung der Leber	US/±KM ¹	CT/MRT ²	DSA
HCC ³	CT	DSA ⁴	MRT
Metastasen	CT	DSA	MRT
Hämangiom	US/±KM	CT/MRT	RBCScan ⁵
Adenom	US/±KM	CT	
FNH ⁶	US/±KM	CT	MRT
FFL ⁷	US/±KM	MRT	

¹ ±signalverstärkte farbkodierte Duplexsonographie;

² Computertomographie / Magnetresonanztomographie; ³ hepatocellular carcinoma;

⁴ digitale Subtraktionsangiographie; ⁵ red blood cell szintigraphie mit markierten Erythrozyten;

⁶ focal nodular hyperplasia; ⁷ focal fatty lesion

Nach wie vor ist die Sonographie das preiswerteste Untersuchungsverfahren. Auch der Einsatz von Levovist[®] bedeutet nur eine relativ geringe Kostensteigerung im Vergleich zur deutlich teureren CT oder MRT unter Anwendung von entsprechenden Kontrastmitteln. In der nachfolgend

aufgestellten Tabelle 13 sind zum besseren Vergleich die ungefähren Kosten der einzelnen Untersuchungsverfahren aufgeführt.

Tabelle 13 Untersuchungskosten / -aufwand bildgebender Verfahren in der Tumordiagnostik

Untersuchungsverfahren	Kosten pro Untersuchung (in Euro)	Preis Dosis KM ¹ (in Euro)	Summe (in Euro)	Ärztl. Zeitaufwand (in Minuten)
FKDS ²	50,12			20
+ 2,5g Levovist [®] (4,0g)		98,89 (147,00)	149,01 (197,12)	
+ 25mg Sonovue [®]				
CT ³	272,00 * 1,8 + 52,00		541,60	20
+ Imeron [®] i.v. (75ml)		7,50	549,10	
+ Visopaque [®] i.v.		102,00	643,60	
MRT ⁴	565,56			35
+ Magnevist [®] i.v. (15ml)		105,49	671,05	
+ Resovist [®] i.v.		162,00	727,56	
DSA ⁵	314,95			30
(Katheter)	+ 42,00			
+ KM		8,00	364,95	

¹ Kontrastmittel; ² Farbkodierte Duplexsonographie; ³ Computertomographie;

⁴ Magnetresonanztomographie; ⁵ Digitale Subtraktionsangiographie

Anhand der diagnostischen Wertigkeit der einzelnen Untersuchungsverfahren, gemessen an ihrer Aussagefähigkeit zur Art der fokalen Leberläsion, der Anwendbarkeit am Patienten hinsichtlich Invasivität und Zeitfaktor sowie des entstehenden Kostenfaktors lässt sich ein Algorithmus zum diagnostischen Vorgehen aufstellen (siehe Grafik 6; Spangenberg, 2007). Trotz der Kosten für den Ultraschallsignalverstärker, der technischen und individuellen Anforderungen nimmt die Sonographie in diesem Bereich eine übergeordnete Stellung ein. Für eine effiziente Darstellbarkeit und Auswertung bedarf es jedoch zum einen High-End-Ultraschallgeräten der 3. und 4. Generation. Sowohl die Anwendung von Levovist[®] als auch modernerer Signalverstärker, wie z. B. das ebenfalls in Deutschland zugelassene Sonovue[®], bieten einen

Zuwachs und eine Weiterentwicklung in der Darstellung spezifischer Merkmale. Darüber hinaus setzt sie aber eine entsprechend hohe Expertise des Untersuchers voraus. Somit haben, wie bereits Kim (2008) zusammenfassend feststellte, lediglich Zentren bzw. ausgewählten Einrichtungen wie z.B. spezialisierten Großpraxen aufgrund der Verfügbarkeit der Geräte Zugang zu diesen Anwendungen. Vergleicht man nun den durchschnittlichen ärztlichen Zeitaufwand (Durchführung und Befundung), so ist mit der Anwendung der Sonographie eine nur relativ geringe Ersparnis zu erzielen. Berücksichtigt man jedoch einerseits den erforderlichen Personalbedarf an Medizintechnischen bzw. Röntgenassistenten und andererseits den mit der Vorbereitung, Planung und Nachbereitung verbundenen zeitlichen Aufwand, so wird der Vorteil der Sonographie offensichtlich. Kurz zusammengefasst, verbinden sich geringere Kosten und eine schnellere Verfügbarkeit (Kim, 2008).

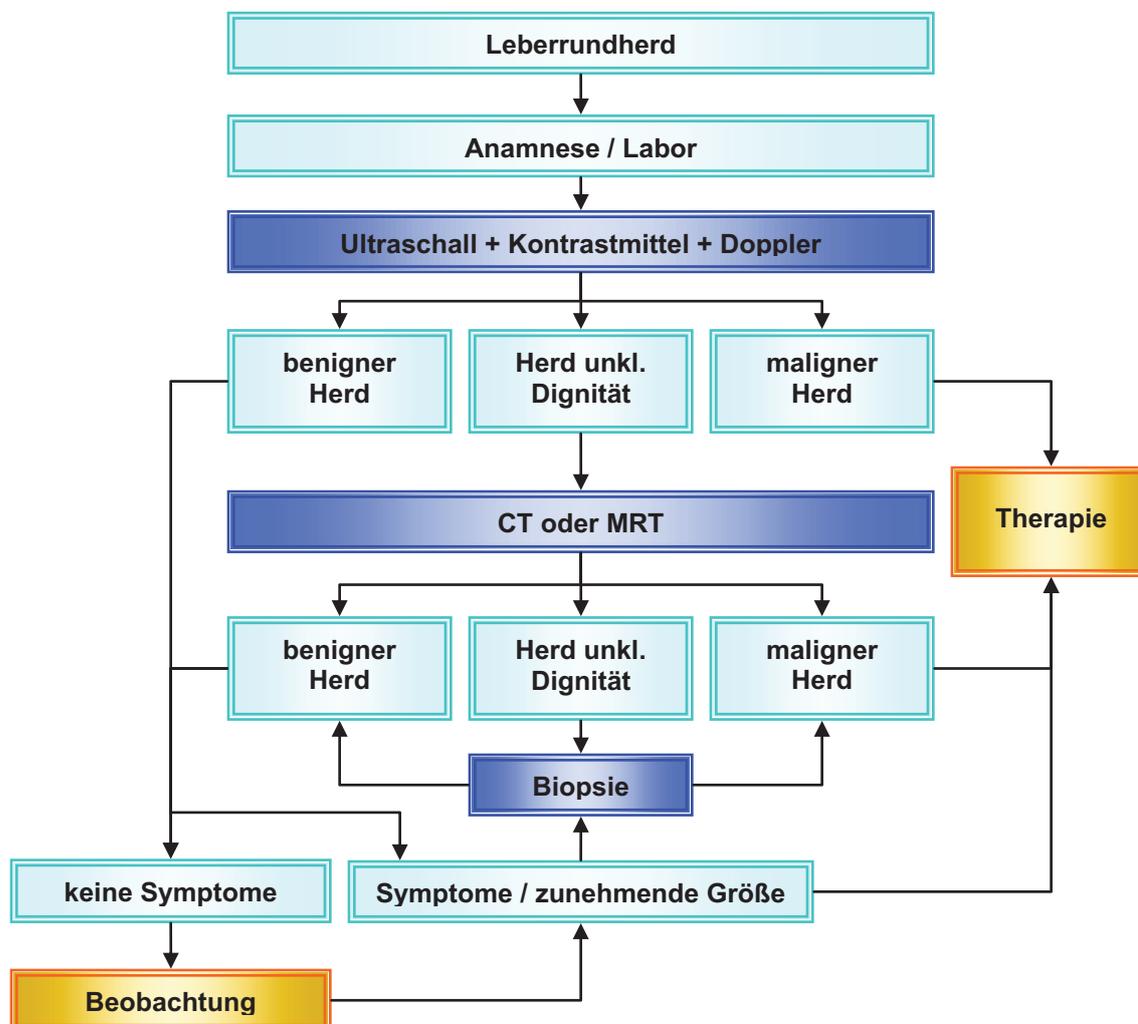
Die nuklearmedizinischen Untersuchungsverfahren finden, wie auch von Spangenberg et al. (2007) beschrieben, keinen Platz in der primären Diagnosekette. Vielmehr dienen sie speziellen bzw. ergänzenden Fragestellungen. So bietet die PET kombiniert mit der CT (PET/CT) als noch relativ junges Verfahren eine der sensitivsten Methoden zur Tumorsuche, so auch von Lebermetastasen.

Schlussbemerkung

Die Anwendung von Ultraschallkontrastmitteln erweitert die Einsatzmöglichkeiten und -gebiete der Sonographie. Diese Signalverstärker werden z. B. bereits in der Kardiologie, Angiologie, Gastroenterologie, Gynäkologie und Neurologie eingesetzt. Schlieff (1996b) beschrieb die Anwendung in der Kontrastechokardiographie zur Verbesserung des herkömmlichen Herzechos oder der Hysterosalpingokontrastsonographie als Alternative zur Röntgen-HSG. Neben der Beurteilung der Organperfusion nach Lebertransplantation (Gutberlet, 1997; Leutloff, 1998) kommen Echosignalverstärker auch nach Pankreas-Nieren-Transplantationen zum Einsatz. In der transkraniellen Dopplersonographie erreicht man eine bessere Darstellung der z. B. intrakraniellen Venen (Rosenkranz, 1993). Ebenso gab Schlieff (1996b) schon einen Ausblick auf neue Verfahren wie das „harmonic

imaging“ sowie die Ausnutzung der organ- bzw. gewebespezifischen Eigenschaften dieser Kontrastmittel.

Grafik 6 Algorithmus zum diagnostischen Vorgehen
(nach Spangenberg et al., 2007)



Für Levovist® wurde bereits die diagnostisch nutzbare leberspezifische Anreicherung im retikuloendothelialen System beschrieben (Albrecht, 2001b; Schuessler, 2001). Limitierend in der Beurteilung von fokalen Herden stellt sich jedoch in allen diesbezüglich erfolgten Untersuchungen bzw. Studien die Tumorgöße heraus. Läsionen unter einer bestimmten Mindestgröße sind entweder nicht sicher oder überhaupt nicht zu differenzieren bzw. zu erfassen.

Neuere Ultraschallsignalverstärker wie das Sonovue[®] (Europa / Deutschland) und Optison[®] (USA und Canada) wurden verbessert und weisen neue Eigenschaften hinsichtlich Stabilität und Perfusionsverhalten auf. Zum Vergleich untereinander und mit den anderen Diagnostikverfahren bedarf es weiterer Untersuchungen und Studien bzw. der Gegenüberstellung von bereits erhobenen Ergebnissen.

ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wurde die signalverstärkte Duplexsonographie in der Diagnostik fokaler Lebertumoren vorgestellt. Im Vordergrund stand hierbei, ausgehend vom Grau-Stufen-Bild, die Differenzierung der Vaskularisationsmuster sowie Perfusionsdynamik in den einzelnen Tumoren unter Einsatz eines Echosignalverstärkers. Daran anschließend sollten der Vergleich mit anderen bildgebenden Verfahren sowie die Empfehlung für die Anwendung des Verfahrens erfolgen.

Die Untersuchungen an 52 Patienten aus dem Einzugsbereich der Universität Rostock bestätigten, dass die jeweiligen Lebertumoren im B-Mode sowie in der Farbkodierten Duplexsonographie neben den bekannten charakteristischen Merkmalen ein tumorspezifisches Anflutungsverhalten des applizierten Ultraschallsignalverstärkers aufweisen. Infolge der Signalverstärkung zeigte sich ferner eine verbesserte Darstellbarkeit sowohl des intra- als auch des peritumoralen Vaskularisationsmusters. Folglich stehen zur Beurteilung und Klassifizierung benigner sowie primärer und sekundärer maligner Lebertumoren drei bildgebende Kriterien zur Verfügung:

1. die Echogenität des Leber-/Tumorgewebes in Abhängigkeit von der Dichte (Bindegewebsanteil),
2. die Anordnung von Arterien und Venen in der und um die Raumforderung einschließlich zu- und abführender Gefäße,
3. die im Vergleich zum umgebenden Leberparenchym unterschiedliche Anflutung des Ultraschallkontrastmittels.

Die durch einen Signalverstärker erweiterte FKDS eines Zufallsbefundes oder im Screening im Falle klinischen Verdachts ermöglicht eine zuverlässigere Zuordnung einer Leberläsion. Folglich verbessert sie den Nachweis fokaler Raumforderungen der Leber, was der Vergleich mit anderen Studien belegt. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die diagnostische Wertigkeit dieses Verfahrens bei der Aufdeckung und Differenzierung von Lebertumoren bis an die von Schnittbildverfahren mit Kontrastmittel und die der Angiographie

heranreicht.

Auf eine Ausweitung der Diagnostik mit weiterer Strahlenbelastung oder dem Risiko einer Intervention kann bei Anwendung der beschriebenen Methode verzichtet werden, wenn sie zu einem eindeutigen Befund führt. Für den Patienten bedeutet das eine schnellere Festlegung des weiteren Procedere, wie z. B. eine Verlaufskontrolle unter Berücksichtigung klinischer Aspekte bzw. die Therapievorbereitung und -planung. Im Rahmen der Vorbereitung oder Durchführung einer spezifischen Behandlung sind Computer- bzw. Magnetresonanztomographie sowie die Digitale Subtraktionsangiographie zum Staging mit Erfassung der Tumorausdehnung bzw. -grenzen und der Resektabilität weiterhin unerlässlich. Außerdem stellen diese Verfahren sowohl einen Bestandteil der Behandlung i. S. einer möglichen intratumorale Chemotherapie und (Chemo-) Embolisation als auch der Tumornachsorge dar. Bezüglich der Tumornachsorge bleibt der Stellenwert der Sonographie ebenso erhalten und bietet mit der Signalverstärkung darüber hinaus eine höhere Sensibilität und Spezifität.

Trotz der guten Differenzierungsmöglichkeiten sind der signalverstärkten farbkodierten Duplexsonographie aufgrund der intratumoralen Variabilität der Merkmalsausprägung aber auch Grenzen gesetzt. Beispielsweise kann es zur Merkmalsüberlappung zwischen verschiedenen Leberläsionen kommen. Eine eindeutige Zuordnung wäre in diesen Fällen nicht möglich und könnte sogar eine falsche Charakterisierung zur Folge haben.

Aufgrund dieser Tatsache ist immer eine strenge Beurteilung der Befunde unter Berücksichtigung des klinischen Gesamtbildes jedes einzelnen Patienten erforderlich. Das schließt insbesondere die Krankengeschichte unter Beachtung des Krankheitsverlaufes sowie anderer Grundleiden und ggf. laborchemischer Parameter ein. Bestehen Zweifel an der Dignität, kann auch künftig auf andere bildgebende Verfahren nicht verzichtet werden.

LITERATUR

-
- [1] Albert M.E. et Davidson C.S.
 "Mycotoxins. A possible cause of primary carcinoma of the liver"
 Am J Med 1969; 46:325-327
- [2] Albrecht T., Blomley M.J., Heckemann R.A., Cosgrove D.O., Jayaram V., Buttler-Barnes J., Eckersley R.J., Hoffmann C.W., Bauer A.
 "Stimulated acoustic emission with the ultrasound contrast agent levovist: a clinically useful contrast effect with liver-specific properties"
 RöFo Fortschr Röntgenstr 2000 Jan; 172(1):61-67
- [3] Albrecht T., Blomley M.J.
 "Characteristics of hepatic hemangiomas at contrast-enhanced harmonic US"
 Radiology 2001a; 220:269-270
- [4] Albrecht T., Hoffmann C.W., Wolf K.J.
 "Ultrasound diagnosis of liver metastases with liver-specific contrast media"
 Radiologe 2001b Jan; 41(1):8-15
- [5] Albrecht T., Hoffmann C.W., Schmitz S.A., Schettler S., Overberg A., Germer C.T., Wolf K.J.
 "Phase-inversion sonography during the liver-specific late phase of contrast enhancement: improved detection of liver metastases"
 AJR Am J Roentgenol 2001c May; 176(5):1191-1198
- [6] Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B. et al.
 "International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis"
 J Hepatol 1999; 31:929
- [7] Angeli E., Campanelli R., Crespi G., Zanello A., Sironi S., Del Maschio A.
 "Efficacy of SH U 508 A (Levovist) in color Doppler ultrasonography of hepatocellular carcinoma vascularisation"
 Radiol Med (Torino) 1994; 87(suppl 1):24-31
- [8] Anthony P.P.
 „Tumors and tumor-like lesions of the liver and the biliary tract“
 in
 MacSween R.N.M., Anthony P.P., Scheuer P.J. (eds)
 "Pathology of the liver" 3rd ed.
 Edinburgh, Churchill-Livingstone 1994; pp.635-711
- [9] Becker D., Strobel D., Hahn E.G.
 "Tissue harmonic imaging and contrast harmonic imaging. Improving the diagnosis of liver metastasis?"
 Internist (Berl) 2000; 41:17-23

- [10] Bellentani S., Tiribelli C.
“The spectrum of liver disease in the general population: lesson from the Dionysos study“
J Hepatol 2001 Oct; 35(4):531-537
- [11] Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung
beim Statistischen Bundesamt
Postfach 55 28, Friedrich-Ebert-Allee 4, 65180 Wiesbaden
Tel.: (0611) 75 2235, Fax: (0611) 753960
www.bib-demographie.de; www.destatis.de
Stand 07.02.2005
- [12] Bleck J.S., Kirchhoff T. et al.
„Bildgebende Diagnostik des hepatozellulären Karzinoms“
Chir Gastroenterol 2003; 19(3):218-224
- [13] Blomley M.J., Albrecht T., Cosgrove D.O., Patel N. et al.
„Improved imaging of liver metastases with stimulated acoustic emission in the late phase of enhancement with US contrast agent SH U508A: Early experience.“
Radiology 1999; 210:409-416
- [14] Blomley M.J., Sidhu P.S., Cosgrove D.O., Albrecht T., Harvey C.J., Heckemann R.A., Buttler-Barnes J., Eckersley R.J., Basilico R.
“Do different types of liver lesions differ in their uptake of the microbubble contrast agent SH U 508A in the late liver phase? Early experience“
Radiology 2001 Sep; 220(3):661-667
- [15] Bosch F.X., Ribes J., Cléries R., Díaz M.
„Epidemiology of hepatocellular carcinoma“
Clin Liver Dis 2005 May;9(2):191-211
- [16] Brennen C.E.
“Cavitation and Bubble Dynamics“
California Institute of Technology; Pasadena, California
Oxford University Press, New York Oxford; 1995
- [17] Ch'en I.Y., Kats D.C., Jeffrey R.B., Daniel B.L. et al.
“Do arterial phase helical CT images improve detection or characterization of colorectal liver metastases?“
J Comput Assist Tomoggr 1997; 21:391-397
- [18] Chen C.J., Yu M.W., Liaw Y.F.
“Epidemiological characteristics and risk factors of hepatocellular carcinoma“
J Gastroenterol Hepatol 1997; 12:294-308
- [19] Colagrande S., Bartolozzi A., Tonarelli A.
“The role of magnetic resonance in characterizing focal liver lesions“
Radiol Med (Torino) 1994 Apr; 87(4):469-481

- [20] Creutzig H, Brotsch C, Gratz K, Neuhaus P, Muller S, Schober O, Lang W, Hundeshagen H, Pichlmayr R.
“Differential nuclear medicine diagnosis of intrahepatic space-occupying diseases“
Dtsch Med Wochenschr 1984 Jun 1; 109(22):861-863
- [21] Groshar D., Ben-Haim S., Gips S., Hardoff R., Jerushalmi J., Parmett S., Israel O., Front D.
“Spectrum of scintigraphic appearance of liver hemangiomas“
Clin Nucl Med. 1992 Apr; 17(4):294-299
- [22] Delorme S., Debus J.
“Ultraschalldiagnostik“, Duale Reihe
Hippokrates Verlag Stuttgart, 1998
- [23] Dietrich C.F., Becker D.
„Signalverstärkte Farbduplexsonographie des Abdomens“
Schnetztor Verlag 2002a, Konstanz
- [24] Dietrich C.F., Becker D.
„Signalverstärkte Sonographie verbessert Nachweis von Leberräumforderungen“
Dtsch Arztebl 2002b; 99:A1666-1672 [Heft 24]
- [25] Ding X., Park Y.N., Taltavull T.C., Thung S.N. et al.
“Geographic characterization of hepatitis virus infection, genotyping of hepatitis B virus, and p53 mutation in hepatocellular carcinoma analyzed by in situ detection of viral genomes from carcinoma tissues: comparison among six different countries.“
Jpn J Infect Dis 2003 Feb; 56(1):12-18
- [26] Doll R.
“The epidemiology of cancer“
Cancer 1980; 45:2475-2485
- [27] Edmondson H.A., Henderson B., Benton B.
“Liver-cell adenomas associated with use of oral contraceptives“
N Engl J Med 1976; 294:470-472
- [28] El-Serag H.B., Mason A.C.
“Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States“
N Engl J Med 1999 Mar 11; 340(10):745-750.
- [29] Fabian W., Höer P.W., März E, Blum U.
„Gutartige Lebertumoren und Ovulationshemmer“
Med Klin 1979; 74:662-666
- [30] Fachinformation Levovist®
Schering Deutschland GmbH
April 2007 (7. Auflage)

- [31] Fachinformation Sonovue®
Bracco International B.V., Niederlande
Juli 2007 (5.Auflage)
- [32] Foster J.J., Bergmann M.H.
"Solid liver tumors."
W. B. Saunders, Philadelphia 1977, p.209-234
- [33] Freeny P.F., Marks W.M.
"Patterns of contrast enhancement of benign and malignant hepatic neoplasms during bolus dynamic CT scanning"
Radiology 1986; 160:613-618
- [34] Gambarin-Gelwan M., Wolf D.C., Shapiro R., Schwartz M.E., Min A.D.
"Sensitivity of commonly available screening tests in detecting hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients undergoing liver transplantation"
Am J Gastroenterol 2000; 95:1535-1538
- [35] Gebel M., Gaselitz M., Bowen-Davies P.E., Weber S.
"A multicenter, prospective, open label, randomized, controlled phase IIIb study of SH U 508 A (Levovist) for Doppler signal enhancement in portal vascular system"
Ultraschall Med 1998 Aug; 19(4):148-156
- [36] Geier A., Gartung C., Staatz G., Nguyen H.N., Matern S.
„Moderne Diagnostik benigner und maligner Raumforderungen der Leber“
Dtsch Arztebl 2001; 98(47):A3120-3131 [Heft 47]
- [37] Goldberg E., MD (Gastroenterology Fellow); Chopra S., MD (Co-Editor-in-Chief Gastroenterology/Hepatology, Professor of Medicine, Faculty Dean for Continuing Medical Education)
Harvard Medical School
"Diagnostic approach to the patient with cirrhosis"
UpToDate, January 16, 2003
- [38] Gutberlet M., Venz S., Neuhaus R., Ehrenstein T., Lemke A.J., Vogl T.J., Hosten N., Neuhaus P., Felix R.
„Kontrastmittelgestützte Duplexsonographie: Darstellung der Arteria hepatica nach orthotoper Lebertransplantation“
RöFo Fortschr Röntgenstr 1997 May; 166(5):411-416
- [39] Hauenstein K., Heller T.
„Moderne Diagnostik fokaler Leberläsionen“
Chir Gastroenterol 2003; 19(4):305-314
- [40] Higginson J.
"The epidemiology of primary carcinoma of the liver"
in
Pack G.T. and Islami A.H. (eds.)
"Tumors of the liver" Vol. 26, Recent results in cancer research
Springer-Verlag Heidelberg-Berlin-New York 1970

- [41] Ito K., Honjo K., Fujita T. et al
"Liver neoplasms: diagnostic pitfalls in cross-sectional imaging"
Radiographics 1996; 16:273-293
- [42] Jenne J.
"Cavitations in Biological Tissues"
Ultraschall Med 2001; 22:200-207
- [43] Katzenstein H.M., Krailo M.D., Malogolowkin M.H. et al.
„Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in children and adolescents“
Cancer 2003; 97:2006-2012
- [44] Kim S.H., Choi B.I., Lee J.Y. et al.
"Diagnostic accuracy of multi-/single-detector row CT and Contrast-enhanced MRI in the detection of hepatocellular carcinomas meeting the Milan criteria before liver transplantation."
Intervirolgy 2008; 52 Suppl.1:52-60
- [45] Klein H.M., Klose K.C., Eisele T., Brenner M., Ameling W., Günther R.W.
„The diagnosis of focal liver lesions by texture analysis of dynamic computed tomograms“
RöFo Fortschr Röntgenstr 1993 Jul; 159(1):10-15
- [46] Kojiro M., Kawano Y., Isomura T., Nakashima T.
"Distribution of albumin- and/or α -fetoprotein-positive cells in Hepatocellular carcinoma"
Lab Invest 1981; 44:221-226
- [47] Kojiro M., Kawabata K., Kawano Y., Shirai F., Takemoto N., Nakashima T.
"Hepatocellular carcinoma presenting as intrabiliary duct tumor growth. A clinicopathologic study of 24 cases"
Cancer 1982; 49:2144-2147
- [48] Kubicka S., Rudolph K.L., Hanke M., Tietze M.K., Tillmann H.L., Trautwein C., Manns M.
"Hepatocellular carcinoma in Germany: a retrospective epidemiological study from a low-endemic area"
Liver 2000 Jul; 20(4):312-318
- [49] Kubicka S., Manns M.P.
„Hepatozelluläres Karzinom“
Gastroenterologie 2008 Feb; 3:147-157
- [50] Kuhn M., Neufang K.F., Gross-Fengels W., Zieren U.
"Liver angiography: technique, indications and significance in focal liver processes"
Aktuelle Radiol. 1992 Sep; 2(5):285-292
- [51] Lang W.
„Geographische Pathologie und Epidemiologie der Neubildungen in der Leber (Geographical pathology and epidemiology of liver tumors)“
Verh Dtsch KrebsGes 1984; 5:437-442

- [52] Lee M.J., Saini S., Hamm B., Taupitz M., Hahn P.F., Seneterre E., Ferrucci J.T.
“Focal nodular hyperplasia of the liver: MR findings in 35 proved cases”
AJR Am J Roentgenol. 1991 Feb; 156(2):317-320
- [53] Leutloff U.C., Scharf J., Richter G.M., Libicher M., Wunsch A., Schenk J.P.,
Kauffmann G.W.
„Der Einsatz des Ultraschallkontrastmittels Levovist® in der Nachsorge von
Lebertransplantationen“
RöFo Fortschr Röntgenstr 1997 May; 166(5):411-416
- [54] Liebermann J., Siltan R.M., Agliozzo C.M., McMahon J.
“Hepatocellular carcinoma and intermediate α 1-antitrypsin deficiency (MZ
phenotype)”
Am J Clin Pathol 1975; 64:403-410
- [55] London W.T.
“Primary hepatocellular carcinoma – etiology, pathogenesis and prevention“
Hum Pathol 1981; 12:1085-1097
- [56] Miller D.L., Averkiou M.A., Brayman A.A., Everbach E.C., Holland C.K.,
Wible J.H. Jr., Wu J.
“Bioeffects Considerations for Diagnostic Ultrasound Contrast Agents”
J Ultrasound Med 2008; 27:611–632 • 0278-4297
- [57] Noltenius H.
Tumor-Handbuch
Pathologie und Klinik der menschlichen Tumoren, Band I/IV
Urban & Schwarzenberg Verlag, München - Wien - Baltimore, 2. Auflage 1987
ISBN 3-541-09632-2
- [58] Ohnishi K., Nomura F.
“Ultrasonic Doppler studies of hepatocellular carcinoma and comparison with other
hepatic focal lesion”
Gastroenterology 1989; 97:1489-1497
- [59] Petrik M., Zimmermann U., Woenckhaus C.
„Fokale Leberverfettung – die manchmal schwierige Differentialdiagnose zur
Lebermetastasierung“
RöFo Fortschr Röntgenstr 2004 Mar; 176(3):422-424
- [60] Produktinformation: Levovist® für NonPlusUltraschall
Schering Diagnostika
Schering Aktiengesellschaft, Geschäftsbereich Deutschland, 13342 Berlin
Stand Januar 1996
- [61] Rickes S., Schulze S., Neye H., Ocran K.W., Wermke W.
„Improved diagnosing of small hepatocellular carcinomas by echo-enhanced power
Doppler sonography in patients with cirrhosis”
Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15:893-900

- [62] Rosenkranz K., Zendel W., Langer R. et al.
„Contrast-enhanced transcranial Doppler-ultrasound with a new transpulmonary echo contrast agent based on saccharide microparticles“
Radiology 1993; 187:439-443
- [63] Schettler G., Greten H.
Innere Medizin, Band II
Georg Thieme Verlag, 9. Auflage, 1998
- [64] Schild H. (Herausgeber)
„Angiographie – angiographische Interventionen“
Georg Thieme Verlag Stuttgart / New York, 1994
- [65] Schlieff R.
„Developments in echo-enhancing agents“
Clin Radiol 1996a; 51(supl 1):5-7
- [66] Schlieff R., Bauer A.
„Ultraschallkontrastmittel. Neue Perspektiven in der Ultraschalldiagnostik.“
Radiologe 1996b; 36:51-57
- [67] Schmidt E., Schmidt F.W.
„Klinische Diagnostik von Lebertumoren. (Clinical diagnostic of liver-tumors)“ Verh
Dtsch KrebsGes 1984; 5:459-470
- [68] Schorner W., Neumann K., Langer M., Heim T., Keck H., Felix R.
„The differential diagnosis of liver metastasis and regional fatty liver: a comparison of CT and MRT“
Röfo 1991 Jun; 154(6):628-633
- [69] Schuessler G., Braden, Caspary W.F., Dietrich C.F.
„Charakterisierung histologisch gesicherter benigner Lebertumoren mittels Levovist®“
Ultraschall Med 2001; p.106 (Abstract)
- [70] Shawker T.H., Moran B., Linzer M., Parks S.I., James S.P., Stromeyer F.W.,
Barranger J.A.
„B-scan echo-amplitude measurement in patients with diffuse infiltrative liver disease“
J Clin Ultrasound 1981; 9:293-301
- [71] Sherlock S., Dick R.
„Cannon lecture. The impact of radiology on hepatology.“
AJR Am J Roentgenol 1986 Dec; 147(6):1117-1122
- [72] Smoron G.L. et Battifora H.A.
"Thorotrast-induced hepatoma"
Cancer 1972; 30:1252-1259
- [73] Spangenberg H.C., Thimm R., Blum H.E.
„Der Lebertumore“
Dtsch Arztebl 2007; 104(33):A2279-2288 [Heft 33]

- [74] Strobel D., Hahn E.G., Becker D.
 „Harmonic imaging for improving diagnosis of liver tumors – preliminary report“
 Z Gastroenterol 2001a Apr; 39(4):287-289, 292-294
- [75] Strobel D., Hoefler A., Martus P., Hahn E.G., Becker D.
 „Dynamic contrast-enhanced power Doppler sonography improves the differential diagnosis of liver lesions“
 Int J Colorectal Dis 2001b Aug; 16(4):247-256
- [76] Strohmeyer T., Haugeberg G., Lierse W.
 „Vaskularisation von Lebermetastasen. Eine korrosionsanatomische Studie.“ Acta anat 1986; 126:172-176
- [77] Tannapfel A., Wittekind C.
 „Pathologie des hepatozellulären Karzinoms“
 Chir Gastroenterol 2003; 19(3):225-230
- [78] Thiemes Innere Medizin
 Georg Thieme Verlag, 1999
- [79] Tiribelli C.
 „The spectrum of the liver disease in the general population: lesson from the Dionysos Study“
 Med Arh 2002; 56(1 Suppl 1):29-30
- [80] Turner P.C., Sylla A., Diallo M.S., Gastegnaro J.J., Hall A.J., Wild C.P.
 „The role of aflatoxins and hepatitis viruses in the etiopathogenesis of hepatocellular carcinoma: A basis for primary prevention in Guinea-Conakry, West Africa.“
 J Gastroenterol Hepatol 2002 Dec; 17 suppl:441-448
- [81] „Über Christian Doppler“
<http://ilfb.tuwien.ac.at/cdl/cdg.html>
 Stand 20.11.2002
- [82] Weinmann A., Repp H., Klempnauer J., Gebel M., Lang H., Ringe B., Pichlmayr R.
 „Diagnostic value of color Doppler sonography in primary liver tumors: a trend study“
 Bildgebung 1993 Sep; 60(3):140-143
- [83] Wermke W.
 „Anwendung von Echokonstrastverstärkern bei abdominalen Erkrankungen“
 Charité Berlin, 09.06.1997
- [84] Wermke W., Gassmann B.
 „Tumordiagnostik der Leber mit Echosignalverstärker“ (Farbatlas)
 Springer Verlag, 1998
- [85] Yu S.Z., Huang X.E., Koide T., Cheng G. et al.
 „Hepatitis B and C viruses infection, lifestyle and genetic polymorphisms as risk factors for hepatocellular carcinoma in Haimen, China.“
 Jpn J Cancer Res 2002 Dec; 93(12):1287-1292