

---

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN I  
PROF. DR. MARTINA MÜLLER-SCHILLING  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**ABKLÄRUNG VON LEBERRAUMFORDERUNGEN:  
KLINISCHE WERTIGKEIT DES EINSATZES  
MEHRERER KOMPLEMENTÄRER BILDGEBUNGEN  
(KONTRASTMITTELVERSTÄRKTE SONOGRAPHIE  
VERSUS  
COMPUTERTOMOGRAPHIE/ KERNSPINTOMOGRAPHIE)**

Inaugural-Dissertation  
Zur Erlangung  
des Doktorgrades der Humanmedizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Sabine Himmer

2013

---

---

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN I  
PROF. DR. MARTINA MÜLLER-SCHILLING  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**ABKLÄRUNG VON LEBERRAUMFORDERUNGEN:  
KLINISCHE WERTIGKEIT DES EINSATZES  
MEHRERER KOMPLEMENTÄRER BILDGEBUNGEN  
(KONTRASTMITTELVERSTÄRKTE SONOGRAPHIE  
VERSUS  
COMPUTERTOMOGRAPHIE/ KERNSPINTOMOGRAPHIE)**

Inaugural-Dissertation  
Zur Erlangung  
des Doktorgrades der Humanmedizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Sabine Himmer

2013

---

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: PD Dr. Doris Schacherer

2. Berichterstatter Prof. Dr. Ernst-Michael Jung

Tag der mündlichen Prüfung: 7. März 2014

---

Meinen Eltern Andrea und Klaus

## Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung .....	1
1.1.	Hintergrund .....	1
1.2.	Grundlagen der Sonographie .....	3
1.2.1.	Physikalische Grundlagen.....	3
1.2.2.	Signaldarstellung.....	4
1.3.	Kontrastmittelverstärkte Sonographie .....	7
1.3.1.	Grundlagen.....	7
1.3.2.	Verhalten der Echosignalverstärker .....	8
1.3.3.	Eigenschaften und Anwendung von SonoVue® .....	9
1.3.4.	Diagnostische Einsatzbereiche der Echosignalverstärker.....	10
1.3.5.	Sicherheitsaspekt.....	12
1.3.6.	Limitationen .....	13
1.4.	Klinische Bedeutung von Leberraumforderungen .....	14
1.5.	Bildgebende Verfahren bei Leberraumforderungen .....	20
1.5.1.	Computertomographie (CT).....	20
1.5.2.	Magnetresonanztomographie (MRT).....	20
1.5.3.	Sonographie .....	22
2.	Ziel der Arbeit.....	27
3.	Material und Methoden.....	28
3.1.	Datenerfassung.....	28
3.2.	Datenauswertung.....	30
4.	Ergebnisse .....	33
4.1.	Deskriptive Analyse des Gesamtdatensatzes .....	33
4.2.	Deskriptive Analyse: Teilkollektiv Leber KM-Sonographien.....	34
4.3.	Deskriptive Analyse der komplementären Bildgebungsmodalitäten.....	35

---

4.3.1.	KM-Sonographie als primäre Bildgebungsmodalität .....	36
4.3.2.	CT als primäre Bildgebungsmodalität .....	39
4.3.3.	MRT als primäre Bildgebungsmodalität.....	41
4.3.4.	Sonstige Bildgebung als primäre Bildgebungsmodalität .....	43
4.3.5.	Unklare Reihenfolge der Bildgebungsmodalität.....	43
4.3.6.	Zwischenzusammenfassung.....	44
4.4.	Auswertung der klinischen Wertigkeit .....	44
4.4.1.	Gesamtpatientengut.....	44
4.4.2.	KM-Sonographie als primäre Bildgebungsmodalität .....	45
4.4.3.	CT als primäre Bildgebungsmodalität .....	49
4.4.4.	MRT als primäre Bildgebungsmodalität.....	52
4.4.5.	Sonstiges als primäre Bildgebungsmodalität .....	55
4.4.6.	Tumorpatienten .....	56
4.4.7.	HCC-Patienten .....	57
5.	Diskussion.....	59
5.1.	Ergebnis .....	59
5.2.	Limitationen der Studie.....	67
	Schlussfolgerung .....	68
6.	Zusammenfassung.....	69
7.	Literaturverzeichnis .....	X
Anhang .....		XXI
	Dokumentationsbogen .....	XXI
	Danksagung .....	XXVI
	Eidesstattliche Erklärung.....	XXVII

---

## Abkürzungsverzeichnis

<i>AASLD</i>	<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
<i>Abb.</i>	<i>Abbildung</i>
<i>AFP</i>	<i>Alpha Fetoprotein</i>
<i>B-Bild</i>	<i>Brightness Mode</i>
<i>CCC</i>	<i>Cholangiozelluläres Karzinom</i>
<i>CHI</i>	<i>Contrast Harmonic Imaging</i>
<i>CT</i>	<i>Computertomographie</i>
<i>EASL</i>	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
<i>ECMUS</i>	<i>European Committee of Medical Ultrasound Safety</i>
<i>EFSUMB</i>	<i>European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology</i>
<i>FDG</i>	<i><sup>18</sup>F-Fluordesoxyglucose</i>
<i>FNH</i>	<i>Fokal noduläre Hyperplasie</i>
<i>Gd</i>	<i>Gadolinium</i>
<i>HCC</i>	<i>Hepatozelluläres Karzinom</i>
<i>Histo</i>	<i>Histologie</i>
<i>Hz</i>	<i>Hertz</i>
<i>i.v.</i>	<i>intravenös</i>
<i>klin.</i>	<i>klinisch</i>
<i>KM</i>	<i>Kontrastmittel</i>
<i>MI</i>	<i>Mechanischer Index</i>
<i>MHz</i>	<i>Mega Hertz</i>
<i>MPa</i>	<i>Mega Pascal</i>
<i>MRT</i>	<i>Magnetresonanztomographie</i>
<i>NHL</i>	<i>Non Hodgkin Lymphom</i>
<i>NN</i>	<i>Nebenniere</i>
<i>PEI</i>	<i>Percutane Ethanolinjektion</i>
<i>PET</i>	<i>Positronen- Emissions- Tomographie</i>
<i>p.i.</i>	<i>post injektionem</i>
<i>RES</i>	<i>Reticuloendotheliales System</i>
<i>RF</i>	<i>Raumforderung</i>
<i>RFTA</i>	<i>Radiofrequenzthermoablation</i>
<i>SAE</i>	<i>Stimulierte Akustische Emission</i>
<i>SF6</i>	<i>Schwefelhexafluorid</i>
<i>SMS-Szintigraphie</i>	<i>Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie</i>
<i>TACE</i>	<i>Transarterielle Chemoembolisation</i>
<i>THI</i>	<i>Tissue Harmonic Imaging</i>
<i>TIPSS</i>	<i>Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt</i>
<i>UKR</i>	<i>Universitätsklinikum Regensburg</i>
<i>ZKS</i>	<i>Zentrum für Klinische Studien</i>



# **1. Einleitung**

## **1.1. Hintergrund**

Die Abklärung von lokalen Leberläsionen mittels bildgebender Verfahren ist ein wichtiger Bestandteil des klinischen Alltags. Zu den häufigsten Indikationen beim Einsatz bildgebender Verfahren im Abdomen gehört die Detektion und Charakterisierung von Leber Raumforderungen. Dabei sind lebereigene Karzinome wie hepatozelluläre Karzinome (HCC) und cholangiozelluläre Karzinome (CCC), sekundäre Tumore (Metastasen, Lymphome) und benigne Tumore zu unterscheiden.

Bei etwa 20% der Gesamtbevölkerung können benigne Leberläsionen nachgewiesen werden [1]. Im klinischen Alltag haben sich die Schnittbildverfahren Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) sowie die Sonographie etabliert [2], [3]. Eine sichere Differenzierung ist mit einem einzigen Verfahren jedoch nicht immer möglich. Durch die zunehmende Zahl der bildgebenden Verfahren ist ein Anstieg der zufällig entdeckten Leberläsionen zu verzeichnen [4].

Die Beurteilung der Dignität von Lebertumoren erfordert ein intensives interdisziplinäres Management und spielt für den individuellen Patienten eine große Rolle hinsichtlich Diagnostik, Therapie und Prognose. Andererseits steht das optimale Ausnutzen aller verfügbaren diagnostischen Mittel im Rahmen einer Diagnosestellung in der heutigen Zeit schon lange nicht mehr alleinig im Vordergrund. Vielmehr spielt der finanzielle Aspekt der durchzuführenden Untersuchungen eine immer größere Rolle. Gerade in Zeiten begrenzter Ressourcen im Klinikalltag stellt sich die Frage, wie viel Informationsgehalt aus einem komplementären bildgebenden Verfahren gezogen werden kann und welche klinische Konsequenz sich hieraus für den einzelnen Patienten ergibt.

Die Computertomographie findet Anwendung beim allgemeinen Screening nach Raumforderungen (RF), beim lokalen Tumor-Staging und bei der Abklärung von Leber Raumforderungen. Außerdem werden bei einem Untersuchungsgang gleichzeitig die Lymphknotenstationen und Organe mit häufiger Metastasierung erfasst. Zu den Vorteilen der Spiral-CT im Vergleich zur Standard-CT zählen der Einsatz von Scannern mit kontinuierlich rotierender Röntgenröhre, eine kurze Aufnahmezeit, sowie die Möglichkeit zur multiplanaren

Rekonstruktion [5]. Durch den routinemäßigen Einsatz von Kontrastmitteln in der CT werden beim Screening nach Raumforderungen - abhängig von Lage und Größe der Läsion - eine Sensitivität von 75-96% und eine Spezifität von 35-71% erreicht [6], [7], [8], [9].

Im Vergleich zur CT weist die native und kontrastmittelgestützte Magnetresonanztomographie eine ähnliche Sensitivität, jedoch eine verbesserte Spezifität auf [8], [10], [11]. Doch auch nach nativer MRT Diagnostik bleiben oft noch Fragen bezüglich der Detektion und der Charakterisierung von fokalen Leber Raumforderungen offen. Je nach Studie und Untersuchung wird die Rate an entdeckten fokalen Leberläsionen und deren anschließende korrekte Dignitätsbeurteilung im Vergleich zum Goldstandard (intraoperativer Ultraschall, intraoperative Inspektion mit Palpation des Leberbefundes, Histopathologie des Befundes) zwischen 62-94% angegeben [12], [13], [14], [15], [16]. Die meisten Leberläsionen zeigen im kontrastmittelgestützten CT und MRT eine spezifische Kontrastmitteldynamik und können anhand bestimmter Kriterien einer Entität zugeordnet werden. Der Einsatz jodhaltiger Kontrastmittel bei der CT-Untersuchung, die damit in Zusammenhang stehenden allergischen Reaktionen sowie die Nephrotoxizität und die potentielle Auslösung einer Hyperthyreose stellen vor allem bei individuell vorbestehenden patientenabhängigen Erkrankungen (z.B. Niereninsuffizienz) eine Einschränkung dar. Zu den seltenen, aber bekannten Risiken der KM-MRT Untersuchung zählen allergieähnliche Reaktionen (u.a. Pruritus, Nausea, Dyspnoe) sowie das Auftreten einer nephrogenen Fibrose. Diese steht in Zusammenhang mit der Applikation von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln.

Die B-Bild Sonographie wird meist als primär diagnostisches Verfahren eingesetzt. Sie findet Anwendung sowohl bei der Abklärung einer unklaren abdominellen Symptomatik, als auch bei Patienten mit konkretem Tumorverdacht und in der Nachsorge maligner Grunderkrankungen. Die Vorteile der konventionellen Sonographie bei der Charakterisierung von unklaren Leberläsionen oder der Suche nach Lebermetastasen sind die flächendeckende Verfügbarkeit, die geringen Kosten gegenüber anderen radiologischen Verfahren und das Fehlen von Strahlenbelastung. Ein nicht zu vernachlässigender Nachteil der B-Bild Sonographie bleibt die Untersucherabhängigkeit.

Drei wichtige Aspekte einer sonographischen Untersuchung bei Leber Raumforderungen sind erstens die Detektion einer Leberläsion, zweitens die Charakterisierung dieser unbekannten Läsion und zum Dritten deren Differenzierung. Die Sensitivität der B-Bild Sonographie liegt

in Bezug auf die Detektion fokaler Leberläsionen zwischen 53-71% [17], [18]. Mit Hilfe der Farbdopplersonographie kann die Differenzierung verbessert werden. Hiermit werden bis zu 92,5% der malignen Läsionen korrekt zugeordnet [19], [20].

Die Sonographie galt lange als nichtinvasive Basisuntersuchung. Seit den frühen 1990er Jahren wird an intravenösen Ultraschallkontrastmitteln geforscht und Studien haben gezeigt, dass mit deren Einsatz im Vergleich zum B-Bild die Detektion und Differenzierung von Lebertumoren auf Werte zwischen 84%-91% anstieg [21], [18], [22]. Die Kontrastmittelsonographie ist der konventionellen Sonographie auch in der Detektion von Raumforderungen, wie zum Beispiel Metastasen kleiner als 1 cm Größe, überlegen [23], [24], [21]. Bei der Differenzierung zwischen benignen und malignen Raumforderungen belegen Studien der letzten Jahre eine Sensitivität von 88% bis zu 98% und eine Spezifität zwischen 81% und über 95% [25], [26], [27], [28], [29], [30], [22], [31], [32]. Die Sensitivität bei der Detektion von Lebermetastasen ist vergleichbar mit der der Spiral-CT [33], [34]. Trotzdem muss erwähnt werden, dass sowohl die bekannten technischen Limitationen, wie beispielsweise die Ausstattung des zur Verfügung stehenden Equipments, als auch die Problematik der Untersucherabhängigkeit bei der KM-Sonographie weiterhin Bestand haben. Obwohl es zahlreiche Studien über den praktischen Nutzen und Guidelines zur Anwendung der Kontrastmittelsonographie gibt [35] haben sich die Ultraschallkontrastmittel in der Diagnostik von Leber Raumforderungen im Klinikalltag zunächst kaum flächendeckend durchsetzen können [36]. Als Hauptursache für die zögerliche Anwendung der Kontrastmittelsonographie gelten die hohen Kosten und das dazu notwendige Hochleistungsequipment.

## **1.2. Grundlagen der Sonographie**

### **1.2.1. Physikalische Grundlagen**

Die Schallwelle kann durch die physikalischen Kenngrößen Wellenlänge ( $\lambda$ ), Frequenz ( $f$ ) und Amplitude ( $A$ ) beschrieben werden. Bei der Erzeugung von Ultraschallwellen werden im Schallkopf mechanische Schwingungen erzeugt, die an die Umgebung weitergegeben werden. Dieser Effekt ist umkehrbar, sodass der Schallkopf sowohl als Sender als auch als Empfänger dienen kann [37], [38]. Beim Verhalten der Ultraschallwellen bzw. bei deren Ausbreitung

gelten die Gesetze der klassischen Wellenlehre. So nimmt bei zunehmender Frequenz die Eindringtiefe ab. Je niedriger allerdings die Frequenz der Welle, umso schlechter ist das Auflösungsvermögen [39], [40], [41]. Es werden für Untersuchungen oberflächlicher Strukturen wie beispielsweise der Haut eine Frequenz bis zu 40 MHz, für die Schilddrüse 6-15 MHz und für die Abdomensonographie 1-5 MHz verwendet. Da beim Ultraschall in der Medizin sowohl eine hohe Ortsauflösung als auch eine große Eindringtiefe erwünscht ist, muss der Untersucher einen Kompromiss zwischen Eindringtiefe und Auflösung eingehen. Anhand der Durchschalleigenschaften können Rückschlüsse auf das beschallte Gewebe getroffen werden. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Schallwellen ( $c = \lambda \times f$ ) ist sowohl abhängig von der Dichte als auch von der Kompressibilität des Mediums, durch das sie sich bewegen. Sie beträgt im Knochen 3360 m/s, in Weichteilen wie z.B. Fett, Flüssigkeit, Muskulatur und der Leber zwischen 1450-1600 m/s und in der Luft 331 m/s [37].

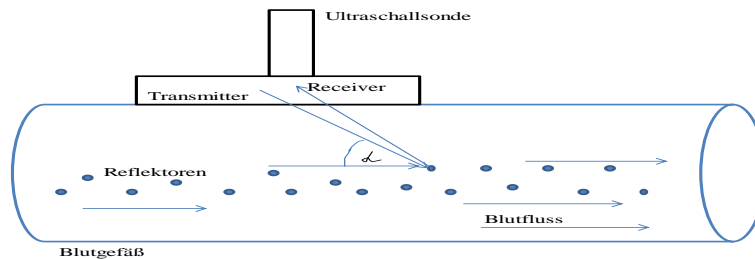
### 1.2.2. Signaldarstellung

Um eine bessere Darstellung zu erreichen, durchläuft das Ultraschallsignal eine Nachverarbeitung.

Das am häufigsten verwendete Verfahren ist das **B-Bild Verfahren („Brightness mode“)**. Die B-Bild Sonographie beruht auf Streuung und Reflexion von Ultraschallwellen an den Grenzflächen und Binnenstrukturen der Organe, und gibt als zweidimensionales Schnittbild Aufschluss über die Anatomie und Gewebebeschaffenheit im Körper [40], [42].

Dem **Dopplerverfahren** liegt der sogenannte Doppler-Effekt zugrunde. Er wird durch folgende Formel beschrieben:  $\Delta f = 2 \times f \times \left(\frac{v}{c}\right) \times \cos \alpha$  [43]. Es werden die Frequenzdifferenzen  $\Delta f$  zwischen erzeugter Frequenz  $f$  und empfangener Schallfrequenz registriert (Doppler-Shift). Anhand der Ultraschallgeschwindigkeit  $c$  und des Einstrahlwinkels  $\alpha$  kann die Geschwindigkeit  $v$  des sich bewegenden Reflektors gemessen und auf die Richtung der sich bewegenden Grenzfläche geschlossen werden. Die Erythrozyten, die sich in den Gefäßen mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten auf den Schallkopf zu- oder wegbewegen dienen als bewegte Reflektoren (Abb. 1). Eine höhere Frequenz wird bei Bewegung auf den Schallkopf zu, eine niedrigere bei Bewegung vom Schallkopf weg registriert [37], [44].

Abb. 1: Schematische Darstellung des Doppler-Effektes (Reflektoren = Erythrozyten)



Beim speziellen Verfahren des **cw-Dopplers** (continuous wave) werden im Schallkopf zwei separate Transducer für die kontinuierliche Aussendung von Schallimpulsen und den Empfang des reflektierten Echos verwendet. Entlang der Ausbreitungsrichtung der Schallwellen sind durch Frequenzverschiebung beliebige Geschwindigkeiten messbar, eine Tiefenlokalisierung der reflektierten Echos ist mit diesem Verfahren aber nicht möglich.

Im Gegensatz zum cw-Doppler ist der Transducer beim **pw-Doppler** (pulsed wave) sowohl für die diskontinuierliche Aussendung, als auch den Empfang des Echos zuständig. Über die Laufzeit des Impulses kann dessen örtliche Zuordnung erfolgen. Die Registrierung der Echosignale über ein vorgegebenes Zeitfenster erlaubt somit eine Tiefenlokalisierung des vom Untersucher festgelegten Messvolumens (meist Gefäßdurchmesser) [37], [40], [44].

Das **Farbdopplerverfahren** stellt eine Kombination aus konventionellem B-Bild und dem cw- bzw. pw-Dopplerverfahren dar [41]. Beim Farbdoppler wird die Flussrichtung aus Dopplersignalen und deren anatomischen Position errechnet, um diese als Farbkodierung dem B-Bild an entsprechender Stelle zu überlagern. Bei der Ableitung des Farbdopplers können somit außer der Flussrichtung auch die Geschwindigkeitsverteilung, der zeitliche Verlauf sowie die höchste und mittlere Geschwindigkeit des Blutflusses beurteilt werden [44]. Dadurch lassen sich hämodynamische Strömungen in Echtzeit als Farbänderung im anatomischen B-Bild betrachten.

Das „**Power Doppler**“-Verfahren (Amplitudenkodierter-Farbdoppler) ist eine weitere Möglichkeit zur Darstellung des Blutflusses. Da die Strömungsdynamik (Pulsatilität des Flusses) erkennbar bleibt, ist das „Power Doppler“-Bild eine angiogrammähnliche Darstellung des Blutflusses, die sich besonders zur Darstellung von Vaskularität und Perfusion eignet. Im Unterschied zur Farbdopplersonographie werden nur die Amplituden, nicht aber die zugehörige Frequenz zur Darstellung genutzt. Ein Vorteil des Verfahrens ist, dass weder die Änderung der Geschwindigkeit noch die Strömungsrichtung berücksichtigt werden müssen und somit eine nahezu winkelunabhängige Darstellung des Blutflusses möglich ist. Damit wird die Darstellung sehr langsamer, nicht richtungsabhängiger Flüsse und komplizierter Gefäßverläufe möglich. Der größte Nachteil des „Power Dopplers“ ist die hohe Anfälligkeit auf Bewegung des Schallkopfes, so dass leicht Artefakte entstehen [41], [37].

Das „**Harmonic Imaging**“-Verfahren beruht darauf, dass eine reflektierte Schallwelle nicht nur aus ihrer eigenen Grundfrequenz besteht, sondern Ober- und Untertonschwingungen beigemischt sind, welche dem Vielfachen der Grundfrequenz entsprechen. Das Phänomen des „Harmonic Imaging“ wurde in der Ultraschalldiagnostik erstmals bei der Anwendung von Ultraschallkontrastmitteln beobachtet [45]. Der Ultraschall führt bei den aus kleinen Gasbläschen bestehenden Ultraschallkontrastmitteln zu Schwingung und Verformung und die Bläschen beginnen zu oszillieren. Dies wird als nicht-lineares Verhalten bezeichnet. Die Fundamentalfrequenz  $f_0$  (lineare Frequenz) entspricht der Sendefrequenz und ist die Frequenz mit der höchsten Amplitude. Im Bereich der doppelten Sendefrequenz liegt die zweitstärkste reflektierte Frequenz, welche der nicht-linearen Oszillation (erste harmonische Frequenz  $f_1$ ) entspricht [46]. Das harmonische Signal ist schmalbandiger und bewirkt damit eine höhere Ortsauflösung. Durch die Entwicklung der sogenannten Phasen- oder Pulsinversionstechnik werden nacheinander um  $180^\circ$  phasenverschobene Ultraschallwellen ausgesendet und gespeichert. Das Prinzip beruht auf winkelabhängigen Darstellungen von bewegten Blutstreuern, welche durch eine spezielle Subtraktionstechnik erfasst werden [26], [47].

Beim „**Tissue Harmonic Imaging**“-Verfahren (THI) wird kein Kontrastmittel eingesetzt. Ultraschallwellen durchdringen und komprimieren das Körpergewebe, wobei es zu einem Wechsel der Schallgeschwindigkeiten kommt. Die dadurch zustande kommende Verzerrung der Ultraschallwellen ist die Ursache für das Entstehen von harmonischen Schwingungen in biologischem Gewebe [48]. Dadurch dass dieser laufwegabhängige, nicht-lineare Effekt erst in der Tiefe entsteht kann die Schallstreuung (z.B. an der Bauchwand) verhindert werden. Es

wird eine verbesserte Kontrastierung und Ortsauflösung erreicht und erlaubt im Vergleich zum konventionellen Ultraschall eine bessere Organdiagnostik [49], [50], [46]. Für die Detektion von Leber Raumforderungen wurde mit dem THI eine verbesserte Treffsicherheit von 82,3% im Vergleich zum B-Bild mit einer Treffsicherheit von 79,6% ermittelt [51].

Beim „**Contrast Harmonic Imaging**“-Verfahren (CHI) werden die von den Ultraschallkontrastmittelbläschen reflektierten Echos (zweite harmonische Frequenz) zur Bilderzeugung genutzt. Zusätzlich zur Phaseninversionstechnik kann die ganze Bandbreite des Schallkopfes ausgenutzt und damit eine bessere Bildqualität in jeder Bildtiefe erreicht werden [42], [52]. Harmonische Signale sind bei gleicher Frequenz energiereicher als fundamentale Signale, wodurch die Artefaktbildung durch mitbewegtes Gewebe verhindert werden kann.

### **1.3. Kontrastmittelverstärkte Sonographie**

#### **1.3.1. Grundlagen**

Das Prinzip der Ultraschallkontrastmittel ist bereits seit über 40 Jahren in der Echokardiographie bekannt. Die Pioniere auf diesem Gebiet, Raymond Gramiak und Pravin M. Shah stellten 1968 bei der Injektion von Kochsalzlösung im Ultraschall starke Echosignale im Blut fest. Diese Echosignale entstanden durch Luftbläschen, die während der schnellen Injektion mit verabreicht wurden [53]. Der Effekt dauerte jedoch nur kurz an und war auf den Injektionsort beschränkt. Weiter gestaltete es sich schwierig, ohne dem Patienten zu schaden, genug Luftbläschen in die Blutbahn zu bringen um ein ausreichendes, dauerhaftes und nicht auf den Applikationsort beschränktes Signal zu erhalten. Um das echoarme Blut im Ultraschall sichtbar zu machen wurde versucht mittels gezielter Produktion solcher Luft- oder Gasbläschen echogene Lösungen zu erzeugen.

Die derzeit verfügbaren Ultraschallkontrastmittel bestehen aus einer Hülle und einem darin eingeschlossenen bzw. daran absorbierten Gas. Die Zusammensetzung dieser Hülle bestimmt die Stabilität, die physikalische Flexibilität der Mikrobläschen (Galaktose, denaturiertes Humanalbumin = harte Hülle; Phospholipide = flexible Hülle) und damit gleichzeitig deren Schallwellenverhalten. Mit Echovist<sup>®</sup> (Suspension aus Galactosepartikeln) kam 1991 das

erste, noch nicht lungengängige Ultraschallkontrastmittel auf den Markt. Neben der Diagnostik in der Kardiologie zur Ventrikel- und Shunt Darstellung wurde dieses nicht lungengängige Ultraschallkontrastmittel der ersten Generation auch intrakavitär (Hystero-Salpingo-Kontrastultraschall) eingesetzt. Mit Levovist<sup>®</sup>, einem Derivat von Echovist<sup>®</sup>, wurde 1995 ein weiteres Ultraschallkontrastmittel der ersten Generation auf den Markt gebracht. Mithilfe eines Palmitinsäuremantels wurde sowohl die Stabilisierung im Gefäßbett, als auch die Lungenpassage ermöglicht. Das diagnostische Spektrum wurde dadurch deutlich erweitert und die Gefäßsysteme vieler Organe wurden darstellbar [54], [55]. Einige Kontrastmittel (z.B. Levovist<sup>®</sup>) besitzen eine vergleichsweise hohe gewebspezifische Affinität was bedeutet, dass am Ende der vaskulären Phase eine leberspezifische Spätphase zu erkennen ist [56], [55]. Nicht-RES-haltiges Gewebe z.B. Metastasen bleiben von diesem postvaskulären Kontrasteffekt ausgespart [29], [56]. Die weiterentwickelte zweite Generation von Ultraschallkontrastmitteln wie Optison<sup>®</sup> (Albuminhülle und Perfluorpropangas) oder SonoVue<sup>®</sup> (Phospholipidhülle mit Schwefelhaxafluorid) enthält schwer wasserlösliche Gase. Dadurch haben diese Kontrastmittel einen längeren Kontrasteffekt und erlauben damit eine verlängerte Untersuchung [57].

### **1.3.2. Verhalten der Echosignalverstärker**

Das Grundprinzip der Ultraschallkontrastmittel besteht in der Erzeugung vieler kleiner Grenzflächen mit starker Echogenität, was die Rückstreuung spezifischer Signale erlaubt. Die Mikrobläschen haben eine Größenverteilung von 1-10 µm, um den Verschluss von Kapillaren zu verhindern und die wiederholte Passage durch die Endstromgebiete zu ermöglichen. Bei zunehmenden Schalldrücken beginnen die Gasbläschen der Ultraschallkontrastmittel der zweiten Generation zu oszillieren und zeigen ein nicht-lineares Verhalten. Sogenannte SAE (= Stimulierte Akustische Emission) werden von den Bläschen ausgesendet, wenn diese bei weiterer Erhöhung der Sendeleistung beginnen instabil zu werden und bersten (z.B. Levovist<sup>®</sup>). Dies führt zu Zerstörungsartefakten [48], [56], [58]. Durch eine zu hohe Empfangsamplitude kommt es auch in der Kontrastmittelsonographie zu „Blooming-Artefakten“. Hier können Strukturen, die hinter diesen Signalen liegen überdeckt werden. Um die nicht-linearen Signale zu filtern werden u.a. die oben beschriebenen Techniken der Phaseninversion genutzt. Der Schalldruck (Sendeleistung) wird am Ultraschallgerät als dimensionsloser Mechanischer Index (MI) eingestellt, welcher die eingestrahlte Schallintensität reguliert. Durch die geringe Zerstörung bei niedrigem Schalldruck (low MI



<0,2) ist mit kontinuierlicher Beschallung eine Beobachtung und Verteilung der Kontrastmittel im Gefäßsystem in Echtzeit möglich („Real-time Imaging“) [54], [47], [59].

### **1.3.3. Eigenschaften und Anwendung von SonoVue®**

Das in der Studie verwendete Ultraschallkontrastmittel SonoVue® (Bracco, Atlanta Pharma, Konstanz) ist als Echosignalverstärker der zweiten Generation seit 2001 in Deutschland zugelassen. Es besteht aus Schwefelhexafluorid Mikrobäschen, die von einer Hülle aus einem flexiblen Phospholipidmonolayer umgeben sind.

Das Gas Schwefelhexafluorid führt durch sein hohes Molekulargewicht und seine schlechte Wasserlöslichkeit zu einer hohen Druckstabilität der Bläschen während der Blutpassage. Weitere Eigenschaften von SonoVue®: Als Dispersion enthält das Kontrastmittel bis zu 500 Millionen Mikrobäschen/ml mit einem mittleren Durchmesser von 2,5 µm. Das darin eingeschlossene Gasvolumen (SF<sub>6</sub>) beträgt 5-8 µl/ml Kontrastmittel, und der pH-Wert liegt bei 6,0-6,5 [54], [60]. SonoVue® ist sowohl als Bolus (meist 2,4 ml in 1-2 sec) als auch als Dauerinfusion verabreichbar [61], [57]. Durch die schnelle Applikation und das kleine Volumen des Kontrastmittels ist der Bolusdurchlauf durch die Leber und die zu untersuchende Läsion sehr kurz. Im Anschluss an die Untersuchung zerfallen die Gasbläschen nach wenigen Minuten auch ohne Beschallung von alleine, wobei das Gas abgeatmet und die Lipidhülle vollständig verstoffwechselt wird. Nach elf Minuten sind 80-90% der injizierten Dosis eliminiert [57], [62].

Zu Beginn hat sich SonoVue® in einer Vielzahl an kardiologischen Studien bewährt [63], [64], [65] und ist inzwischen ein wichtiger Teil in der Diagnostik von fokalen Leber Raumforderungen geworden [60]. Zahlreiche aktuellere Studien ergaben vergleichbare Ergebnisse mit CT und MRT sowie eine erhebliche Verbesserung der Charakterisierung von fokalen Leber Raumforderungen gegenüber der B-Bild und Power Doppler Sonographie und der Levovist®-gestützten Sonographie [66], [67], [68], [69], [27], [70], [71].

Die Blutversorgung der Leber erfolgt zu 25% über die Arteria hepatica und zu 75% portalvenös. Die KM-Anreicherung des Leberparenchyms findet ausschließlich über die Versorgung der Leberarterien statt. Diese Anreicherung beginnt ca. 10-20 Sekunden nach intravenöser (i.v.) Injektion des Kontrastmittels und hält für 10-15 Sekunden an (arterielle Phase).

Die Pfortader wird nach dem Prinzip der doppelten Durchblutung erst nach ca. 30 Sekunden kontrastiert und bleibt dies bis etwa zwei Minuten post injektionem (p.i.) (portalvenöse Phase). Die sogenannte Spätphase beginnt mit dem Auswaschen des Kontrastmittels aus dem Leberparenchym und dauert bis 4-6 Minuten p.i. an. Diese Spätphase entsteht durch das verzögerte Pooling von Kontrastmittel (z.B. SonoVue®) in den Lebersinusoiden nach ca. 120 Sekunden [72], [35]. Anhand der Vaskularisation lassen sich hyper-, iso- und hypovaskularisierte Raumforderungen unterscheiden. Isovaskularisierte Raumforderungen reichern in allen Phasen nahezu identisch zum übrigen Leberparenchym an. Hypovaskularisierte Areale dagegen erscheinen schon in der arteriellen Phase wenig kontrastiert, was sich durch die Kontrastmittelanreicherung des umgebenden Leberparenchyms in der portalvenösen Phase noch verstärkt. Hypervaskularisierte Läsionen stellen sich in der arteriellen Phase stark kontrastiert dar [73]. Da maligne Leberläsionen nicht über eine portale Gefäßversorgung verfügen, bleiben sie in dieser leberspezifischen Spätphase im Vergleich zum normalen Leberparenchym geringer kontrastiert [26], [29].

#### **1.3.4 Diagnostische Einsatzbereiche der Echosignalverstärker**

Wie bereits erwähnt, konnte durch die Einführung der Echosignalverstärker die Detektion und Charakterisierung fokaler Leberläsionen während einer Oberbauchsonographie entscheidend verbessert werden. Im Vergleich von nativer und kontrastmittelverstärkter Farbdoppler-Sonographie konnte gezeigt werden, dass in der signalverstärkten Sonographie deutlich mehr Gefäße zur Darstellung kommen. Dadurch ist eine bessere Zuordnung der Raumforderungen zu einer Entität möglich. Die Überlegenheit der signalverstärkten (Farbdoppler-) Sonographie wurde dadurch untermauert, dass mittels Kontrastmittel eine richtige Diagnose bei 81-86% der untersuchten Patienten, mittels nativer Ultraschalluntersuchung dagegen nur bei 57-60% der Patienten gestellt werden konnte [25], [74]. Tanaka et al. (2000) gelang es, mithilfe der Analyse des KM-Anreicherungsmusters den untersuchten Leberräumforderungen Entitäten zuzuordnen. Bei den hepatozellulären Karzinomen gelang dies mit einer Sensitivität und Spezifität von 92% bzw. 96%, bei den cholangiozellulären Karzinomen (CCC) und Metastasen ergab sich eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 95% [51]. Piscaglia et al. (2007) konnten in ihrer Studie unter Einbezug der vom Kontrastmittel hervorgerufenen leberspezifischen Spätphase die durchschnittliche Sensitivität bei der Detektion von Lebermetastasen von 77% auf 95% steigern [75].

Zusätzliche Funktionen der kontrastmittelgestützten Sonographie sind das Monitoring von Interventionen sowie die Beurteilung von Therapiefortschritten. Der signalverstärkte Ultraschall wird zur Kontrolle der perkutanen Ablationstherapie bei Lebertumoren (Alkoholinjektion, Radiofrequenztherapie, Laserablation, etc.) eingesetzt. Auf Basis der Vaskularisierung kann vitales von avitalem Lebergewebe noch während der Intervention unterschieden werden und ermöglicht damit eine sofortige Nachbehandlung innerhalb derselben Untersuchung [76], [77]. Im Rahmen einer Radio- oder Chemotherapie erlaubt ein Rückgang der Vaskularisation möglicherweise eine frühere Beurteilung des Therapieerfolges als die alleinige Bewertung der Größenabnahme [78], [55], [79].

Durch die verbesserte Computertechnologie spielt die Anwendung der 3D-Sonographie inzwischen nicht mehr nur in der Geburtshilfe, sondern immer mehr auch im Bereich des Abdomens und der Endoskopie eine Rolle. Ein 3-dimensionales Bild kommt durch die Erfassung eines Volumendatensatzes durch Schwenken oder Rotieren eines Wandler-Arrays (nebeneinander angeordnete Elementarwandler) zustande. Dieser 3-dimensionale Datensatz von Echoamplituden wird in einer Bildebene dargestellt. Form und Größe des Volumens werden durch das Scannfeld des Arrays und den Winkel um den das Array geschwenkt wird erfasst [39]. Durch frei wählbare Bildebenen bzw. deren multiplanare Rekonstruktion kann ein Bildvolumen als beliebiger Ausschnitt eines Gesamtvolumens analysiert werden. Durch optimiertes Postprocessing mittels Intensitätsprojektionen kann die Leber im Gesamten, ohne teils durch die Lunge, Rippen oder Darmüberlagerungen verdeckt zu sein in einem rekonstruierten Bild dargestellt werden und die Ausdehnung und Lokalisation von Leberraumforderungen kann besser beurteilt werden. Der neue Einblick in die Topographie von pathologischen Veränderungen ist bei der Planung von Interventionen (Punktionen) und Operationen von Vorteil [80], [58].

Im Rahmen der ultraschallgestützten Perfusionsbildgebung mit dem Kontrastmittel SonoVue® können schon frühzeitig Organischämien und Gefäßverschlüsse erkannt werden. Nach i.v. Gabe eines Bolus SonoVue® demarkieren sich kleinste mikroembolische Infarkte in parenchymatösen Organen (Niere, Milz, Leber, Pankreas). Die Sensitivität und Spezifität sind vergleichbar mit den CT-Ergebnissen, womit sich der Einsatz der ultraschallgestützten Perfusionsbildgebung bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung und Allergie auf jodhaltige Kontrastmittel anbietet [81], [82].

Als Innovationsfeld gelten die sogenannten „drug delivery“-Systeme. Zur gewebsaffinen Komponente (Antikörperfragmente auf der Hüllmembran) besitzen sie auch einen therapeutischen Ansatz, da sich mit den Bläschen nicht nur Gase sondern auch Arzneimittel und Nucleinsäurefragmente gezielt in Körpergewebe transportieren lassen [83], [84]. Zur gezielten Freisetzung des Arzneimittels nutzt man die oben genannte molekulare Affinität der Antikörperbindung, oder man erzeugt eine schallwelleninduzierte Zerstörung der Bläschen an gewünschter Lokalisation [85].

### **1.3.5 Sicherheitsaspekt**

Mit dem Einsatz von Kontrastmittel in der Sonographie können drei Risiken in Zusammenhang gebracht werden: Das embolische Risiko, das toxikologische Risiko und das Risiko von Bioeffekten. Die zugelassenen erhältlichen Ultraschallkontrastmittel sind frei kapillargängig und bestehen aus Mikrobläschen mit einer standardisierten Größenverteilung. In funktionellen Studien an Herz und Hirn wurden keinerlei Anzeichen für eine induzierte Ischämie gefunden. Somit ist das embolische Risiko vernachlässigbar gering. In der Packungsbeilage wird trotzdem auf besondere Vorsicht in der Anwendung von SonoVue® bei Patienten mit frischen thromboembolischen Ereignissen und/ oder überreaktivem Koagulationsstatus hingewiesen, da das Kontrastmittel in klinischen Studien nur bei geringer Patientenzahl mit diesen Erkrankungen getestet wurde.

Die Ultraschallkontrastmittel enthalten keine Bestandteile mit toxischer Wirkung, da sie aus Luft oder einem anderen Inertgas und einer Hülle aus nicht-toxischem Material bestehen. Sie sind weder kardio- noch nephrotoxisch. Des Weiteren wird das Kontrastmittel nur in sehr geringen Mengen appliziert [58]. Nach einer Bewertung des Europäischen Komitees für die Sicherheit von medizinischem Ultraschall (ECMUS) ist das toxische und embolische Potential von Ultraschallkontrastmitteln nicht von klinischer Bedeutung [35].

Bisher aufgetretene Symptome wie Atemfrequenzanstieg, Husten, Dyspnoe, vorübergehende neurologische Ausfälle, Augenflimmern, Sehfeldausfall, Hörstörungen, Angstgefühl, Missempfindungen an der Einstichstelle, Geschmackstörungen, Kopfschmerz, Übelkeit und Erbrechen sind Zeichen allergoider Reaktionen. Diese wurden auch in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien nach i.v. Applikation von Placebo beschrieben [86], [87], [88]. Schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen aufgrund allergoider Reaktionen, wie Dyspnoe mit Bronchospasmuszeichen, Bradycardie, Hypotension und Pulslosigkeit bis zur Reanimationspflichtigkeit werden sehr selten beobachtet (< 1/10.000). Zwischen Dosierung

des Kontrastmittels und Inzidenz bzw. Ausmaß der Nebenwirkungen konnte kein Zusammenhang hergestellt werden [87].

Das Risiko eines Bioeffektes in Zusammenhang mit dem Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln besteht darin, dass in der Unterdruckphase einer Schallwelle im Gewebe Hohlräume bzw. Gasbläschen entstehen. Diese kollabieren in der folgenden Überdruckphase. Diesen Effekt nennt man Kavitation. Es kommt zur Freisetzung einer großen Energiemenge und zu einer starken Temperaturerhöhung. Das kann im beschallten Gewebe zu Nekrosen und Einblutung führen. Nach der Bewertung der Ergebnisse sieht das ECMUS die Möglichkeit, dass nicht-entgaste Kochsalzlösung oder Mikrobläschen die Wahrscheinlichkeit für Ultraschall induzierte Kavitation erhöhen können. Die klinische Bedeutung dieses Effekts wird aber als sehr gering eingeschätzt [58].

In den Studien, die zur Zulassung der Kontrastmittel durchgeführt wurden, konnten nach kontrastmittelverstärkter Untersuchung weder signifikante Veränderungen der Blut- noch der Laborwerte festgestellt werden.

### **1.3.6 Limitationen**

Die kontrastmittelgestützte Sonographie unterliegt ähnlichen Limitationen wie die konventionelle B-Bild Sonographie. Die Untersuchung kleiner, in der Tiefe liegender Leberaumbildungen gestaltet sich bei beiden Verfahren - insbesondere in steatotischen Lebern und bei adipösen Patienten - schwierig [34]. Des Weiteren wird die Darstellung durch respiratorisch oder kardial bedingte Bewegungsartefakte bzw. durch Darmgasüberlagerungen erschwert [22]. Hierbei ist die Compliance des Patienten während der Untersuchung von hohem Wert. Die wohl wichtigsten Limitationen des Ultraschalls sind das zur Verfügung stehende Equipment und die Erfahrung des Untersuchers. Trotz der Ausbildungsempfehlung der EFSUMB (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology) ist die Technik zur Durchführung der kontrastmittelgestützten Sonographie nicht standardisiert, sodass qualitative Unterschiede in den diagnostischen Fähigkeiten der Anwender entstehen [35]. Der untersuchende Arzt muss mit Hilfe der zur Verfügung stehenden Technik den optimalen Kompromiss zwischen Eindringtiefe und Bildauflösung finden [3].

**Kontraindikationen:**

Vor der Untersuchung sollte geklärt werden, ob beim Patienten eine bekannte Hyperreaktivität auf eines der Kontrastmittelbestandteile wie z.B. bei SonoVue® auf Sulfurhexafluorid besteht. Trifft dies zu, so sollte kein Kontrastmittelgestützter Ultraschall durchgeführt werden. Speziell für das Kontrastmittel SonoVue® bestehen Kontraindikationen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom oder instabiler ischämischer Herzkrankheit einschließlich typischer Ruhe-Angina pectoris seit sieben Tagen Dauer. Außerdem bestehen sie bei aktuellem Myokardinfarkt, sich seit sieben Tagen verschlechternden kardialen Symptomen und unmittelbar nach koronararterieller Intervention, sowie bei Herzinsuffizienz NYHA III/IV und bei schweren Herzrhythmusstörungen.

SonoVue® ist außerdem kontraindiziert bei Patienten mit bekanntem Rechts-Links-Shunt, schwerer pulmonaler Hypertension (pulmonal arterieller Druck > 90 mmHg), unkontrolliertem systemischen Bluthochdruck und bei Patienten mit akutem Atemnotsyndrom. Der Blutdruckabfall im Rahmen einer allergischen Reaktion kann bei stark eingeschränkter Herzfunktion zu einer vorübergehenden myokardialen Ischämie führen.

In toxikologischen Studien am Tier konnte keine schädigende Wirkung von SonoVue® auf eine Schwangerschaft, die embryonale/ fetale Entwicklung, die Geburt oder die postnatale Entwicklung festgestellt werden. Da der Einsatz von SonoVue® bei Schwangeren und stillenden Frauen in klinischen Studien nicht getestet wurde, sollte die Anwendung mit Vorsicht erfolgen [35], [58]. SonoVue® ist für den Einsatz bei Kindern nicht zugelassen. Bisher sind im klinischen Einsatz keine besonderen Probleme aufgetreten, dennoch muss der Einsatz des Ultraschallkontrastmittels auf der Basis einer individuellen Nutzen/ Risiko-Beurteilung und somit „off-label-use“ erfolgen [58]. Allgemein gilt, dass vor jeder Durchführung einer Kontrastmittel-Sonographie Untersuchung das schriftliche Einverständnis des Patienten/ Betreuers/ Erziehungsberechtigten eingeholt werden muss.

#### **1.4. Klinische Bedeutung von Leberraumforderungen**

Unter fokalen Leberraumforderungen werden umschriebene solitär oder multipel auftretende Störungen der regulären Echostruktur der Leber verstanden. Die korrekte Diagnose der Leberraumforderung hat weitreichende Konsequenzen in Bezug auf das therapeutische Procedere und die Prognose des Patienten. Anzahl und Lokalisation von Lebermetastasen beispielsweise sind von primärer Bedeutung für den Leberchirurgen bei der Entscheidung

über eine mögliche Resektion oder für den Radiologen bei der Planung einer interventionellen Therapie [8]. Wichtige Aspekte mit klinischer Bedeutung sind des Weiteren der Ausschluss von Lebertumoren beim Screening von Risiko- und Tumorpatienten, sowie die Verlaufskontrolle bereits diagnostizierter Leber Raumforderungen.

Die Gesamtheit der Leberläsionen bildet aufgrund ihres zellulären Ursprungs, ihrer Ätiologie und ihres biologischen Verhalten eine heterogene Gruppe. Zu den benignen Tumoren hepatozellulären Ursprungs zählen die Fokal Noduläre Hyperplasie (FNH; Prävalenz ca 2% [89]), das hepatozelluläre Adenom (Inzidenz 30-40/1.000.000 Frauen mit Kontrazeptivaeinnahme [90]) und die Regeneratknoten. Nicht-hepatozellulären Ursprungs sind das Hämangiom (Prävalenz 0,4-7% [89]) und die Leberzysten (Prävalenz ca. 5% [91]). Maligne hepatozelluläre Tumoren sind das hepatozelluläre Karzinom (HCC; Inzidenz <10/100.000 pro Jahr in Europa [89]) und das fibrolamelläre Karzinom (1% aller HCC [92]). Zu den malignen Tumoren nicht-hepatozellulären Ursprungs zählen das Angiosarkom (Prävalenz <1/1.000.000 [93]), das cholangiozelluläre Karzinom (CCC; Inzidenz in Europa 1-2/100.000 pro Jahr [94]), das primäre hepatische Lymphom (Häufigkeit 0,4-1% aller extranodalen Lymphome [93]) sowie Lebermetastasen verschiedener Primärmalignome.

Im Folgenden werden die für die Studie relevanten Leber Raumforderungen in Bezug auf Vorkommen, Ätiologie und therapeutisches Vorgehen näher beschrieben.

Das **Hämangiom** ist der häufigste benigne Tumor der Leber. Hämangiome werden meist zufällig entdeckt und in etwa 3-20% aller Autopsien gefunden [95], [96]. Das häufigere kapilläre Hämangiom ist meist kleiner als 3 cm und klinisch nicht relevant. Bei asymptomatischen Hämangiomen ist eine alleinige Beobachtung ausreichend. Kommt es bei symptomatischen Hämangiomen zu Komplikationen (Blutung, Verdrängung), so ist eine therapeutische Maßnahme wie die chirurgische Resektion (Enukleation) oder alternativ die arterielle Embolisation unter angiographischer Kontrolle erforderlich.

Histologisch handelt es sich bei **Zysten** um flüssigkeitsgefüllte Räume, die mit sezernierendem Epithel ausgekleidet sind. Sie sind in der Regel asymptomatisch und werden meist zufällig entdeckt. Symptome wie Völlegefühl und Oberbauchschmerzen treten meist erst ab einer Größe von > 10 cm, durch Einblutung, Ruptur oder Infektion auf. Die Prävalenz hepatischer Zysten steigt mit zunehmendem Alter und beträgt in der Normalbevölkerung 1-

20%. Kann eine Zyste sonographisch eindeutig diagnostiziert werden, ist keine weitere Diagnostik oder Verlaufskontrolle erforderlich [97]. Nur bei auftretenden Symptomen ist eine Therapie (Sklerosierung durch Äthoxysklerolinjektion, chirurgische Fensterung) zu erwägen [98], [99].

Die **Fokal Noduläre Hyperplasie (FNH)** ist nach dem Hämangiom der zweithäufigste benigne Lebertumor [100]. In 20-30% zeigt sich ein multizentrisches Auftreten. Frauen sind etwa achtmal häufiger betroffen mit einem gehäuften Vorkommen in der 3. bis 5. Lebensdekade. Ein Zusammenhang von weiblichen Geschlechtshormonen (Östrogenen) und dem Auftreten/Wachstum einer FNH ist anzunehmen [101]. Die FNH enthält eine Vielzahl von dickwandigen, englumigen Arterien und Venen sowie proliferierte Gallenwege [102]. Bei der asymptomatischen, sicher diagnostizierten FNH ist keine Therapie notwendig. Erst wenn durch Größenwachstum Schmerzen oder andere Kompressionsphänomene auftreten (Ikterus, portale Hypertension), müssen therapeutische Maßnahmen in Erwägung gezogen werden.

**Regeneratknoten** entstehen durch den chronischen Ablauf von Untergang und Regeneration des Lebergewebes bei einer Zirrhose. Es ergibt sich eine gestörte Gewebearchitektur mit knotigen Veränderungen. Zusätzlich kommt es zu einer übermäßigen Fibrosierung. Als Folge ist die Durchblutung der Leber gestört und es kommt zur portalen Hypertension. Oft werden diese Knoten erstmals während einer Follow-up-Untersuchung bei chronischer Lebererkrankung entdeckt. In einer zirrhotischen Leber muss bei unklarer Diagnose abhängig von der Größe der RF durch eine zweite Bildgebung und Biopsie zwischen einem HCC-Herd und einem Regeneratknoten unterschieden werden [103], [104].

Ein **Leberabszess** kann primär durch Bakterien (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*) und andere parasitäre Infektionserreger oder sekundär biliär über eine Entzündung bzw. Obstruktion der Gallenwege (Cholangitis) entstehen. Des Weiteren besteht nach einem Trauma oder operativen Eingriff das Risiko, durch eingeschleppte Erreger einen Leberabszess zu entwickeln [97]. Symptome eines Leberabszesses sind durch die Infektion hervorgerufenen hohes Fieber und Schüttelfrost sowie Schmerzen im rechten Oberbauch mit Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Ikterus. Abdomensonographie und CT sind bei Verdacht auf einen Leberabszess die häufigsten zur Diagnostik eingesetzten Verfahren. Die Therapie umfasst einerseits die antibiotische Behandlung der Krankheitserreger, andererseits erfolgt eine Abszesspunktion, -drainage oder die chirurgische Entfernung der Abszesshöhle [105].



Das **hepatozelluläre Adenom** ist eine gutartige Proliferation von Hepatozyten. Es finden sich keine oder nur wenige Gallenwege und Portalgefäße sowie Zentralvenen im Adenom [102]. Es tritt am häufigsten bei Frauen unter dauerhafter oraler Kontrazeption im Alter zwischen 20 und 40 Jahren mit einer jährlichen Inzidenz 3-4 Fällen/100.000 auf [100], [106]. Große Adenome haben die Tendenz zu rupturieren (spontan oder nach Bagateltrauma). Des Weiteren besteht die Möglichkeit der malignen Entartung (Adenom-Karzinom-Sequenz) [97]. Als interventionelle Optionen bei Verdacht auf Entartung dienen die arterielle Embolisation, die Resektion und in schweren Fällen einer Adenomatose eine prophylaktische Lebertransplantation [2], [107].

Das **hepatozelluläre Karzinom (HCC)** ist der häufigste primär maligne Tumor der Leber. Mit 30.000 Neuerkrankungen pro Jahr nimmt Europa eine Mittelstellung in der weltweiten Verteilung des HCC ein [108]. 80% aller HCC entstehen in einer zirrhotischen Leber. Als prädisponierende Faktoren zählen nicht nur die Zirrhose selbst, sondern auch der chronische Verlauf einer Hepatitis B- und C-Infektion, Mykotoxine (Aflatoxin) sowie Speichererkrankungen wie z.B. Morbus Wilson. Bei der Pathogenese der Zirrhose spielt der Alkoholabusus die bedeutendste Rolle [102]. Im Verlauf einer Leberzirrhose kommt es bei ca. 25% der HCC zur Gefäßinvasion bzw. zur Ausbildung von Tumorthromben in die Portal- und Lebervenen [109]. Das klinische Bild ist mit Oberbauchschmerzen, Anorexie und Gewichtsverlust bei möglichem Aszites und Ikterus variabel und uncharakteristisch. Ein dauerhaft erhöhtes Serum- $\alpha$ -Fetoprotein (AFP) kann auf ein HCC hinweisen, wobei die Sonographie als führende Screeningmethode eingesetzt werden sollte. In den AASLD-Guidelines (American Association for the Study of Liver Diseases) ist das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Verdacht auf HCC aufgezeichnet (Abb. 2) [103], wobei die Befunde stark vom Differenzierungsgrad des HCC abgängig sind. Abhängig vom Tumorstadium kann das HCC durch Resektion, perkutane Ablation (RFTA, PEI), Chemoembolisation (TACE) oder Lebertransplantation behandelt werden [110]. Die durchschnittliche Überlebenszeit vom Zeitpunkt der Diagnose liegt bei 3 bis 6 Monaten für unbehandelte Patienten, für behandelte Patienten bei 1 bis 2 Jahren (Abb. 3) [103].

Abb. 2: Diagnostisches Vorgehen bei HCC [103]

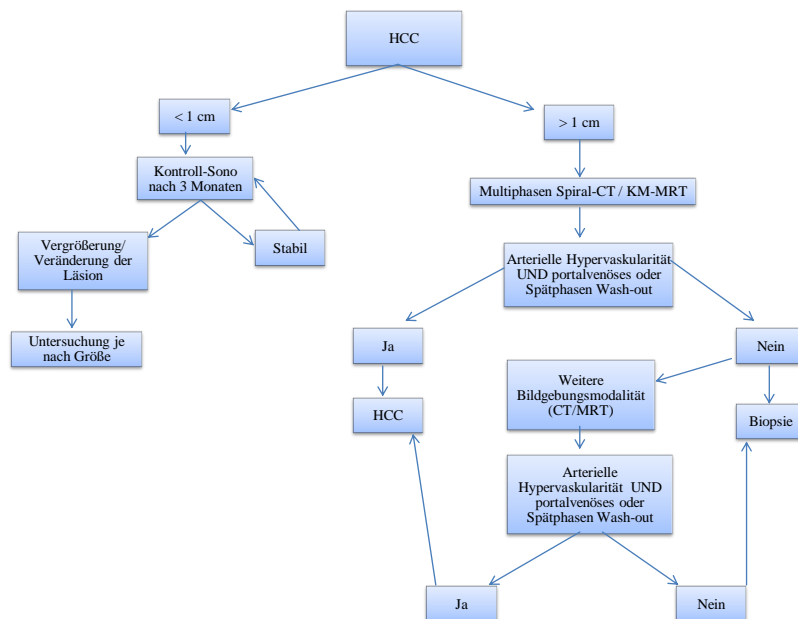
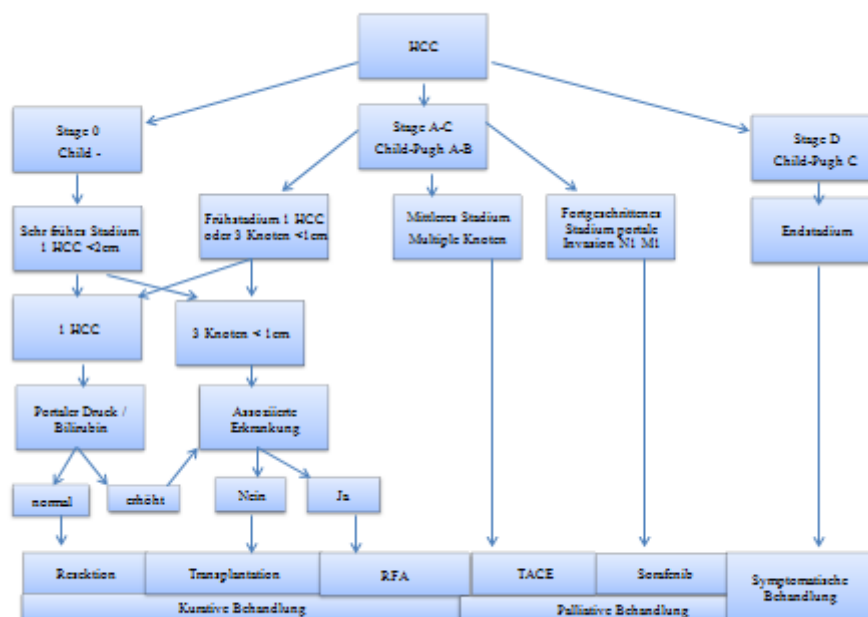


Abb. 3: Therapeutisches Vorgehen bei HCC [103]



Das **cholangiozelluläre Karzinom (CCC)** ist ein seltener maligner Tumor, der von den Gallengangsepithelien ausgeht, und insgesamt nur 4% aller Malignome der Leber ausmacht. Er kann sowohl in den intrahepatischen Gallenwegen der Leberperipherie (primär solider Tumor) als auch zentral in den großen Gallengängen als sogenannter Klatskin-Tumor entstehen [97]. Zu den prädisponierenden Faktoren zählen chronisch entzündliche Darmerkrankungen (v.a. Colitis ulcerosa), primär sklerosierende Cholangitis, chronisch biliäre Entzündungen sowie die Choledocholithiasis. Auch angeborene Erkrankungen wie  $\alpha$ -1-Antitrypsinmangel und kongenitale Anomalien der Gallenwege können bei der Entstehung des CCC eine Rolle spielen [108], [109]. Periphere CCC sind häufig Zufallsbefunde, wohingegen sich hiläre Tumore und CCC im Ductus Choledochus oft durch Cholestase und schmerzlosen Ikterus sowie Juckreiz bemerkbar machen. Die Prognose ist schlecht, da bei Diagnose im fortgeschrittenen Stadium eine Operation als einzig kurativer Ansatz oft nicht mehr möglich ist. Das Gesamtüberleben liegt bei ca. zwei Jahren. Rezidive im Bereich des Operationsgebietes sind häufig [108].

**Lebermetastasen** sind zelluläre Absiedlungen eines Primärtumors durch lymphogene oder hämatogene Streuung und die häufigsten malignen Lebertumore [98]. Die Besonderheit des Pfortadersystems begünstigt die hämatogene Metastasierung in die Leber, welche häufig bei Malignomen des Gastrointestinaltrakts und bei Primärtumoren von Lunge, Pankreas und der Mamma vorkommt. Lebermetastasen können in allen Bereichen der Leber solitär oder multipel, umschrieben oder diffus vorkommen [34]. Nicht selten sind sie die primär klinische Manifestation eines extrahepatischen Tumors. Lebermetastasen spielen somit für die Tumorstadieneinteilung im Hinblick auf die Therapie und Prognose eine wichtige Rolle [8]. Der einzige kurative Ansatz ist die Resektion, mit der Voraussetzung dass alle Metastasen entfernt werden und ausreichend gesundes Leberparenchym belassen wird. Dadurch ist eine Erhöhung der 5-Jahres-Überlebensrate zu erreichen. Weitere Techniken zur Entfernung von Lebermetastasen sind die Radiofrequenzablation (RFTA) sowie die Lasertherapie, perkutane Ethanolinjektion (PEI) und die Kryotherapie [111], [112]. Zur Verlaufskontrolle während einer Therapie und zur Nachsorge lässt sich die Sonographie sinnvoll einsetzen [97].

## **1.5. Bildgebende Verfahren bei Leberraumforderungen**

### **1.5.1. Computertomographie (CT)**

Im klinischen Alltag ist die Computertomographie ein untersucherunabhängiges Röntgen-Standardverfahren, das zur Detektion und Charakterisierung von Leberraumforderungen eingesetzt wird. Die Dual- und Mehrschicht-Spiral-CT zeichnen sich in der Möglichkeit der multiplanaren und 3-D-Rekonstruktion aus, und ermöglichen eine Darstellung der gesamten Leber in kurzer Gesamtscannzeit [5]. Durch die Applikation eines intravenösen Kontrastmittels kann die Leberperfusion durch bi- und triphasische Messungen komplett erfasst werden. Der Nachweis von Lebertumoren wird im nativen CT durch die Dichtedifferenz zwischen Tumor- und Lebergewebe bestimmt. Ein erhöhter Wassergehalt, erniedrigte Eiweißkonzentration, fettige Degeneration und Nekrose führen im Nativscan zu einer Dichteabsenkung gegen das proteinreiche Leberparenchym [113]. Zur Erhöhung der Sensitivität und Spezifität kommen in der CT jodhaltige Kontrastmittel zum Einsatz. Die Computertomographie besitzt für fokale Leberläsionen eine Sensitivität von 75-96% und eine Spezifität von 35-71% [8], [6], [9]. Als Nachteile der CT ist v.a. die Strahlenexposition bekannt.

In Tabelle 1 wird auf die CT-Morphologie der benignen und malignen Leberraumforderungen eingegangen [8], [113], [114].

### **1.5.2. Magnetresonanztomographie (MRT)**

Die native und kontrastmittelgestützte MRT-Untersuchung der Leber (multiphasisch, T1, T2 mit Standard 1,5-Tesla Geräten) stellt eine weitere Möglichkeit dar Leberläsionen nachzuweisen. Sie wird häufig eingesetzt um im Ultraschall und CT entdeckte Leberraumforderungen näher zu charakterisieren [8]. Das gesunde Leberparenchym stellt sich sowohl in T1- als auch in T2-gewichteter Bildgebung mit homogener Signalintensität dar. Fett und fetthaltige Organe (Leber) stellen sich in der T1-Gewichtung hyperintens (hell) dar, wobei die Gefäße aufgrund des flussbedingten Signalverlustes dunkel erscheinen. Zur Charakterisierung von Leberraumforderungen wird zur T1-Gewichtung die T2-Gewichtung mit ihrer besseren Auflösung von Tumorbinnenstrukturen und Tumorrandbegrenzungen hinzugezogen.

Durch die Verwendung geeigneter Kontrastmittel können Sensitivität und Spezifität in der Detektion von Leber Raumforderungen gesteigert werden. Es werden extrazelluläre und hepatobiliäre Kontrastmittel (paramagnetisch), sowie RES-spezifische Kontrastmittel (superparamagnetisch) unterschieden. Sie bewirken über verschiedene Wirkmechanismen ein selektives Enhancement des Lebergewebes. Superparamagnetische Kontrastmittel (z.B. eisenhaltiges Resovist® - nicht mehr verfügbar) werden von RES-Zellen aufgenommen und führen zu einer Signalreduktion des normalen Lebergewebes auf T2-gewichteten Aufnahmen und dadurch zu einem guten Tumor-Leber-Kontrast. Paramagnetische Kontrastmittel, wie z.B. Gadovist® entfalten ihren Effekt vorzugsweise in der T1-Gewichtung und heben die Signalintensität im Lebergewebe an [73], [115]. Das derzeit am häufigsten eingesetzte hepatozytenspezifische Kontrastmittel Primovist® ermöglicht sowohl eine vaskuläre, als auch eine leberspezifische Darstellung von Leberläsionen [116], [117]. Bei der Detektion von Lebermetastasen gilt in Deutschland die MRT unter Einsatz von leberspezifischem Kontrastmittel als nicht-invasiver Goldstandard [36].

Durch die höhere Feldstärke bei den inzwischen eingesetzten 3-Tesla Geräten kann ein verbessertes Signal-zu-Rausch Verhältnis und in der Kombination mit gadoliniumhaltigen Kontrastmittel auch ein Signalzuwachs in der T1-Gewichtung verzeichnet werden [118]. Mit Hilfe einer weiteren speziellen Sequenz, der Diffusionsgewichtung lässt sich die Diffusion von Wasser in Gewebe darstellen. Mit dieser empfindlichen Methode kann durch einen Signalverlust in der T2-Gewichtung eine Ischämie durch verminderte Diffusion dargestellt werden [119].

Eine absolute Kontraindikation für eine MRT-Untersuchung ist das Tragen von Herzschrittmachern und ferromagnetischem Material (Eisensplitter). Des Weiteren ist eine Kontrastmittelapplikation bei deutlich eingeschränkter Nierenfunktion durch die Gefahr der Entstehung einer nephrogen-zystischen Fibrose absolut kontraindiziert. Relativ kontraindiziert ist die Bildgebung bei Klaustrophobie. Die MRT benötigt keine ionisierende Strahlung, ist aber sehr zeit- und kostenaufwendig [109].

In Tabelle 1 wird ein Überblick über die Änderungen der Signalintensitäten fokaler Leber Raumforderungen gegeben [73], [8], [113], [120], [121], [122], [123].

### 1.5.3. Sonographie

Die konventionelle B-Bild Sonographie kann bei der genauen Differenzierung von Leberraumforderungen nicht immer zur exakten Klärung des Befundes beitragen. Präziser sind die weiterentwickelten Ultraschalltechniken und die Kombination mit Ultraschallkontrastmitteln.

2004 hat die EFSUMB (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology) Guidelines zum Umgang mit Kontrastmitteln im Ultraschall herausgegeben, die 2008 und 2011 überarbeitet wurden. Für die häufig zu erwartenden Raumforderungen sind hier Diagnosekriterien festgelegt worden. Die Kontrastmittelaufnahme der Läsion, welche als Enhancement bezeichnet wird, ist jeweils zum umgebenden Lebergewebe definiert. Dieses Enhancement kann nach i.v. Gabe des Kontrastmittels während allen vaskulären Phasen beschrieben werden. Das sogenannte „Real-time Imaging“ wird durch die Beobachtung der Verteilung des Kontrastmittels im Gefäßsystem bei kontinuierlicher Beschallung möglich.

Kontrastmittel-Perfusionsphasen der Leber (post injectionem) [35]:

Arteriell: 10-35 sec

Portalvenös: 35-120 sec

Spätphase: 120 sec- 5 min

In Tabelle 1 wird die Ultraschallmorphologie fokaler Leberraumforderungen beschrieben [27], [35], [8], [124], [122], [125], [126], [109], [127], [97].

Pathognomonisch für die Diagnosestellung des HCC ist die in etwa 90% der Fälle auftretende arterielle Hypervaskularisierung mit anschließendem Wash-out [128] [129]. Dieses beginnt in der portalvenösen Phase und setzt sich in der Spätphase fort. Des Weiteren hängt die Signalanreicherung des Kontrastmittels mit dem Differenzierungsgrad des untersuchten HCC zusammen [103]. Mäßig differenzierte HCC zeigen in den meisten Fällen die typischen Anreicherungsmuster mit Hypervaskularisation in der arteriellen Phase und beginnendem Wash-out in der portalvenösen Phase. Bei hoch- und wenig differenzierten HCC kann ein solch klassisches Enhancement oft nicht beobachtet werden. Im Vergleich zu den anderen Differenzierungsgraden kommt es bei hochdifferenzierten HCC häufiger zu einem langsamen und spät beginnenden Wash-out in der portalvenösen Phase. Wenig differenzierte HCC dagegen sind nach schnellem Wash-out in der portalvenösen Phase in der Spätphase meist hypovaskularisiert zum umgebenden Lebergewebe [128], [130].

Die Datenlage zum KM-Verhalten im CCC ist sehr gering.

Bei den Metastasen kann man hypervaskularisierte von hypovaskularisierten Metastasen unterscheiden. Primärtumore hypervaskularisierter Metastasen sind vor allem neuroendokrine Tumore, das Nierenzellkarzinom, das Melanom und das Mammakarzinom. Primärtumore hypovaskularisierter Metastasen sind unter anderem das Bronchialkarzinom (Plattenepithelkarzinom), das Seminom, das Nebennierenkarzinom und gastrointestinale Adenokarzinome. Ungeachtet des KM-Verhaltens in der arteriellen Phase (hypo- oder hypervaskularisiert) zeigen alle Metastasen ein Wash-out in der Spätphase, wodurch sie gut vom umgebenden Leberparenchym abgrenzbar werden [73], [109], [131], [98].

Tabelle 1: Morphologie und Kontrastmittelverhalten von Leberläsionen in CT, MRT und KM-Sonographie

	Hämangiom	Zyste	FNH
CT	scharf abgrenzbar, hypodens/ isodens/ hyperdens	meist scharf begrenzt, hypodens	meist hypodens mit scharfer Abgrenzung (Pseudokapsel)
CT mit KM	Irisblendenphänomen (zentripetales Enhancement)	keine KM-Aufnahme	Radspeichenphänomen, rasche zentrifugale Kontrastierung, zentraler Nidus, „Wash-out“ in portalvenöser Phase
MRT T1 nativ	hypointens/ isointens	hypointens	isointens
MRT T2 nativ	hyperintens	hyperintens	isointens, zentrale Narbe hyperintens
MRT mit Gd-KM (T1)	Irisblendenphänomen (zentripetales Enhancement)	keine KM-Aufnahme	wie bei KM-CT
B-Bild Sonographie	echoarm, homogen, eher glatte Begrenzung	echofrei, Zystenrandschatten	echoarm, z.T. auch echoreich, oft schwer abgrenzbar
KM-Sonographie früharteriell	langsames zentripetales Enhancement (Irisblendenphänomen)	keine KM-Aufnahme	rasche zentrifugale KM-Anflutung = Radspeichenphänomen
KM-Sonographie portalvenös	partiell Irisblendenphänomen	keine KM-Aufnahme	Mehranreicherung, oft zentrale Narbe
KM-Sonographie Spätphase	komplettes Irisblendenphänomen (nicht bei teilthrombosierten/ fibrosierten Hämangiomen)	keine KM-Aufnahme	lebergleiche bis stärkere KM-Aufnahme als Parenchym, oft zentrale Narbe



	Hepatozelluläres Adenom	Abszess	Regeneratknoten
CT	hypodens, häufig hyperdense Einblutungen und Nekrosen	oft irregulär begrenzt, hypodens	iso-/ hypodens
CT mit KM	frühe arterielle KM-Anreicherung (zentripetal), langsames Wash-out als bei FNH	keine zentrale KM-Aufnahme, evtl. peripheres Enhancement und Septierung, Double-Target-Sign bei Ödem-bedingem Randsaum	homogen
MRT T1 nativ	hyperintens; durch Blut, Nekrose, Kalk evtl. inhomogen	hypointens	isointens
MRT T2 nativ	iso-/hypointens	variierende Intensität	iso-/ hypointens
MRT mit Gd-KM (T1)	wie bei KM-CT	wie bei KM-CT	homogen, wie Leberparenchym
B-Bild Sonographie	echoarm, scharf berandet	echoarm bis echoreich, Septen, unregelmäßige Kontur, pathognomonische Kapsel	variabel
KM-Sonographie früharteriell	von zentraler Tumorarterie ausgehende zentripetale Kontrastierung	Rim-Enhancement, echoarmer Saum (Ödem), kontrastierte Septen	lebergleiche KM-Anreicherung
KM-Sonographie portalvenös	mehr bis lebergleich kontrastiert, z.T. schwer von hochdifferenzierten HCC zu unterscheiden	evtl. vermehrtes Rim-Enhancement, kontrastierte Septen	lebergleiche KM-Anreicherung
KM-Sonographie Spätphase	mehr bis lebergleich kontrastiert	kein Enhancement mehr	lebergleiche KM-Anreicherung

Fortsetzung Tabelle 1

	HCC	CCC	Metastase
CT	irregulär hypodens	dilatierte Gallenwege	iso-/hypo-/hyperdens, irregulär, inhomogen durch Nekrosen/ Blutung
CT mit KM	arteriell hypervaskularisiert, irreguläres Enhancement, „paradoxe“ Parenchymkontrastierung durch Shunts	mäßiges Enhancement in der Spätphase	je nach Primarius unterschiedlich, peripheres Enhancement
MRT T1 nativ	meist hypointens (Blutung, Nekrose)	inhomogen, hypointens	meist hypointens (Blutung, Nekrose)
MRT T2 nativ	meist hyperintens (Blutung, Nekrose)	inhomogen, hyperintens	meist hyperintens (Blutung, Nekrose)
MRT mit Gd-KM (T1)	wie bei KM-CT	evtl. Rim-Enhancement mit hyperintensere peripherer Zone	wie bei KM-CT
B-Bild Sonographie	meist echoarm, schwer abgrenzbar, inhomogen	hilärer Typ: echoarm; peripherer Typ: solide	inhomogen echoarm bis echoreich, echoarmer Halo
KM-Sonographie früharteriell	chaotische KM-Anreicherung, frühes Rim-Enhancement, Hyperperfusion	Rim-Enhancement	chaotische KM-Anreicherung, nicht kontrastierte Areale (Nekrose), Hyperenhancement
KM-Sonographie portalvenös	intratumorales Wash-out, Hypo-/Isoenhancement	keine Aufnahme in Rand und Zentrum, Hypoenhancement	rückläufiges Enhancement, hypointens
KM-Sonographie Spätphase	komplettes Wash-out, Hypo-/Isoenhancement	keine Aufnahme in Rand und Zentrum, Wash-out	hypointens, kein Enhancement mehr

Fortsetzung Tabelle 1

## 2. Ziel der Arbeit

Wird in der klinischen Praxis eine fokale Leber Raumforderung durch die konventionelle Sonographie, eine CT- oder MRT-Untersuchung diagnostiziert, folgt die Anforderung eines weiteren bildgebenden Verfahrens (CT, MRT, KM-Sonographie) häufig in Abhängigkeit des zugrundeliegenden Krankheitsbildes bzw. sonstiger bestehender Komorbiditäten.

In dieser Studie wurde die klinische Wertigkeit der Anwendung mehrerer bildgebender Verfahren untersucht.

Es wurden retrospektiv alle KM-Sonographie Untersuchungen über 13 Monate aufgearbeitet, um primär zu klären, bei wie vielen Patienten bereits ein CT- oder MRT-Befund mit der Beschreibung einer Leber Raumforderung vorlag, und somit die KM-Sonographie als ergänzendes bildgebendes Verfahren zum Einsatz kam. Es wurde untersucht, wie oft und in welcher Hinsicht eine ergänzende Aussage getroffen werden konnte, und in wie vielen dieser Fälle die KM-Sonographie von einem Radiologen explizit gewünscht wurde. Ein besonderes Interesse galt der klinischen Konsequenz für den Patienten, welche sich aus der komplementären KM-Sonographie Untersuchung ergab. Ist eine KM-Sonographie als primäres bildgebendes Verfahren durchgeführt worden, wurde ermittelt, bei wie vielen Patienten ein weiteres bildgebendes Verfahren folgte, wie häufig dabei eine ergänzende Aussage getroffen werden konnte, und ob sich daraus eine klinische Konsequenz für den Patienten ergab.

Das sekundäre Ziel dieser Arbeit bestand in der Analyse der Untersuchungsreihenfolge, um auszuwerten, wie häufig auf eine CT- oder MRT-Untersuchung hätte verzichtet werden können. Des Weiteren sollte ermittelt werden ob sich bei der Diagnostik von Leber Raumforderungen eine empfehlenswerte Kombination aus den genannten Bildgebungen ableiten lässt. Dabei spielte sowohl der ökonomische Aspekt, als auch der Wunsch nach möglichst großer diagnostischer Sicherheit eine Rolle.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1. Datenerfassung

Retrospektiv wurde jeder kontrastmittelverstärkte Ultraschall analysiert, der im interdisziplinären Ultraschallzentrum des Universitätsklinikums Regensburg im Zeitraum vom 30.04.2007 bis 30.05.2008 durchgeführt worden ist. Die Ethikkommission des Zentrums für Klinische Studien (ZKS) des Universitätsklinikums Regensburg hat die Studie genehmigt. Zu den Einschlusskriterien zählte nur das Datum der durchgeführten Ultraschalluntersuchung. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung das 18. Lebensjahr noch nicht erreicht hatten. Patienten, die im Rahmen von Verlaufsbeobachtungen, Kontrolluntersuchungen o.ä. mehrere KM-Sonographien in diesem Zeitraum erhielten, wurden somit mehrfach in die Studie aufgenommen. In diesen Fällen wurde jede durchgeführte Untersuchung im Einzelnen analysiert.

Mit Hilfe der elektronischen Patientendokumentation in der Software SAP erfolgte die Identifikation der KM-Sonographie Untersuchungen bzw. der patientenrelevanten Daten. Die Datenerfassung erfolgte zum Teil handschriftlich auf einem Dokumentationsbogen (siehe Anhang) und in jedem Fall elektronisch mit der Software Excel (Microsoft Office). Unter Wahrung des Datenschutzgesetzes sind alle Daten nur pseudonymisiert unter einer Studiennummer gespeichert. Eine Zuordnung von Studiennummer und tatsächlicher Patientenidentität sind nur dem Studienleiter und der Promovendin möglich.

#### Elektronisch registrierte Parameter

- **Stammdaten** des Patienten (Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht, EDV-Nummer, stationär/ambulant)
- Die **Anzahl** der bis zum Untersuchungszeitpunkt bereits stattgefundenen **KM-Sonographie** Untersuchungen
- Das **Organ**, welches bei der kontrastmittelgestützten Untersuchung untersucht wurde
- **Art der Diagnostik** (mit oder ohne komplementäre Bildgebung)

**Krankheitsspezifische Daten:**

- Diagnose des Patienten bezüglich der **Grunderkrankung**
- Im Falle einer **Tumor-Erkrankung**: Art des Tumors, Stadium und eventuelle Fernmetastasierung
- **Therapeutische Vorbehandlungen** der Grunderkrankung und behandlungsbedürftige **Nebendiagnosen**

**Spezifische Daten zur Kontrastmittel-Sonographie:**

- **Datum** der Untersuchung, **auftraggebende Klinik** sowie Auftraggeber einer **expliziten Empfehlung** der KM-sonographischen Untersuchung
- Schallbedingungen
- **Befund** der beurteilten Läsion, **Anzahl**, **Lokalisation** (Lebersegment), **Morphologie**, **Größe** und **Kontrastmittel-Verhalten** sowie **Bewertung** der Läsion
- **Empfehlung** zur Durchführung weiterer Bildgebungen

**Komplementäre Diagnostik:**

Als komplementäre Diagnostik wurden alle Untersuchungsmethoden gewertet, die weitere Informationen über die untersuchte Raumforderung gaben. In den meisten Fällen handelte es sich hierbei um eine Computertomographie (**CT**) oder eine Magnetresonanztomographie (**MRT**). Selten wurden weitere Bildgebungen wie PET-CT, Szintigraphie, Endosonographie, Angiographie oder Anderes durchgeführt. Eine alleinig durchgeführte B-Bild Sonographie wurde nicht als komplementäre Bildgebung gewertet. Dokumentiert wurden:

- **Datum** der Untersuchung
- **Art** des Verfahrens
- Durchführung im **Haus / extern**
- **Befund** der beurteilten Läsion, **Anzahl**, **Lokalisation** (Lebersegment), **Morphologie** und **Größe** sowie **Bewertung** der Läsion
- **Empfehlung** zur Durchführung weiterer Bildgebungen

## Auswertung

- **Klinische Konsequenz** und **Zusammenfassung** der Daten, erhalten aus der kontrastmittelunterstützten Ultraschalluntersuchung sowie aus Untersuchungen der komplementären Bildgebungen
- **Übereinstimmung** der Bewertungen der einzelnen Bildgebungen. Wurde eine Läsion in der KM-Sonographie und in der komplementären Bildgebung der gleichen Dignität zugeordnet, so wurde sie dennoch als nicht übereinstimmend gewertet, wenn die Entität nicht dieselbe war (z.B. KM-Sonographie und CT-Befunde beide benigne, aber KM-Sonographie Befund: FNH; CT-Befund: Hämangiom).
- **Klinische Konsequenz**/klinische Relevanz für den Patienten (Veränderung der weiteren Diagnostik bzw. Therapie)
- Einsetzbarkeit einer KM-Sonographie als **Verlaufstool** im Rahmen einer **Verlaufskontrolle**
- Befürwortung weiterer Verlaufskontrollen und präferierte **Bildgebungen**
- Durchführung anderer relevanter Diagnostik
- **Histologischer Befund** bei Punktion der untersuchten Läsion
- Beurteilung der **Richtigkeit** eines bildgebenden Verfahrens **analog der Histologie**
- Beurteilung der **Richtigkeit** eines bildgebenden Verfahrens anhand des **klinischen Verlaufs**
- **Reihenfolge** der komplementären Bildgebungen

## 3.2. Datenauswertung

In die deskriptive Datenanalyse wurden die durchgeführten Kontrastmittel-Sonographie Untersuchungen aller Organe mit einbezogen. Die weiterführende Auswertung befasste sich ausschließlich mit den durchgeführten Kontrastmittel-Sonographie Untersuchungen der Leber.

Die Frage nach der klinischen Wertigkeit des Einsatzes mehrerer komplementärer Bildgebungen wurde mit Hilfe von Entscheidungspfaden eruiert (Abb. 4-6).

**Entscheidungspfade:**

Abb. 4: Entscheidungspfad bei malignem Ausgangsbefund

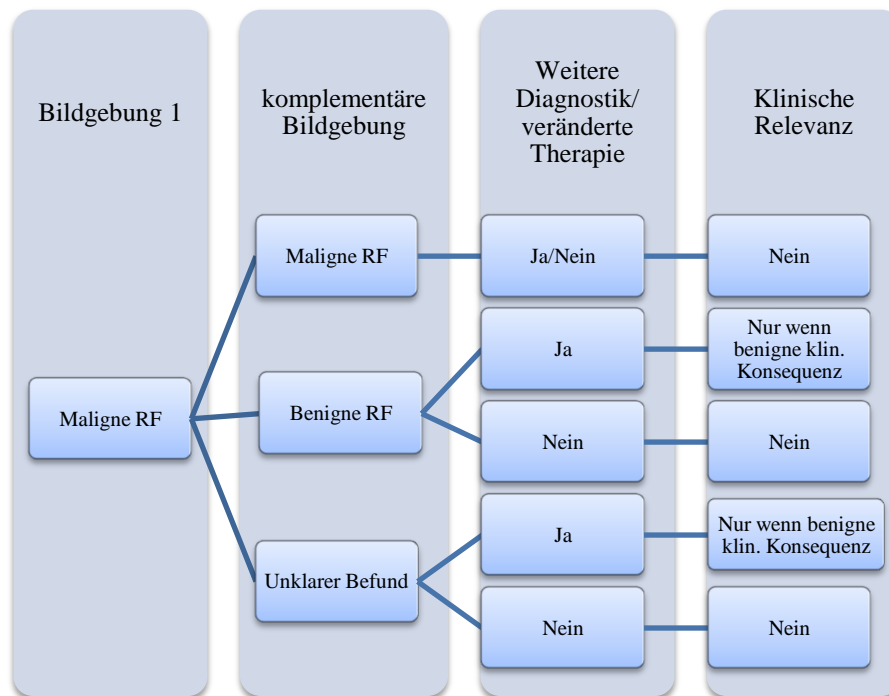


Abb. 5: Entscheidungspfad bei benignem Ausgangsbefund

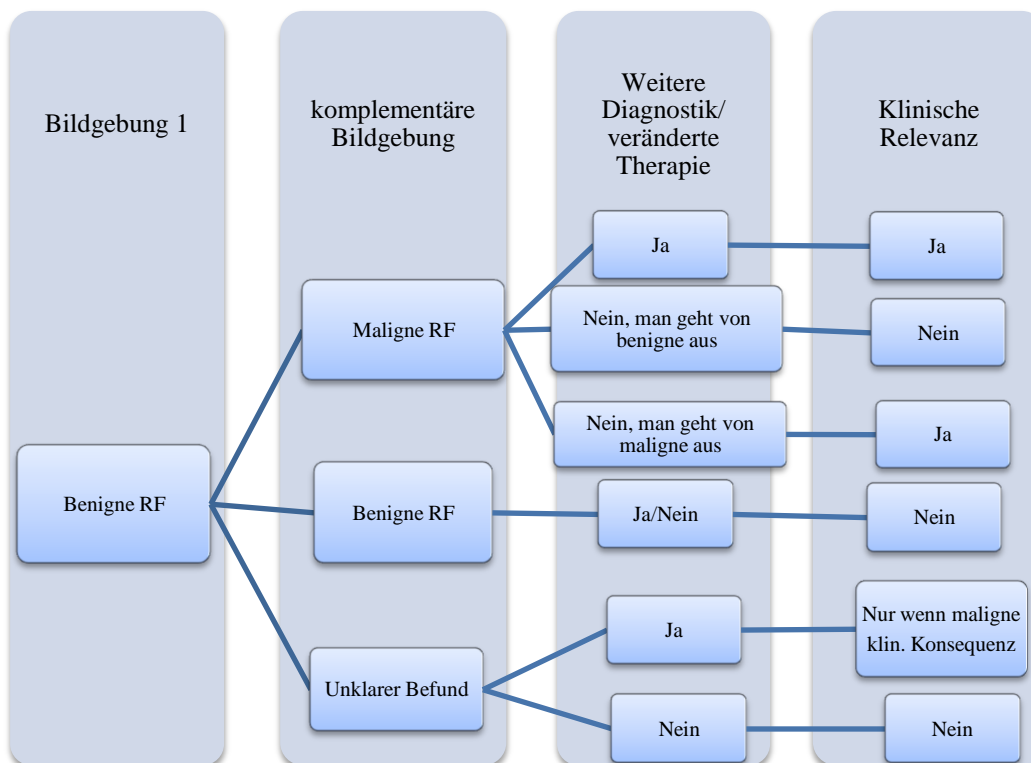
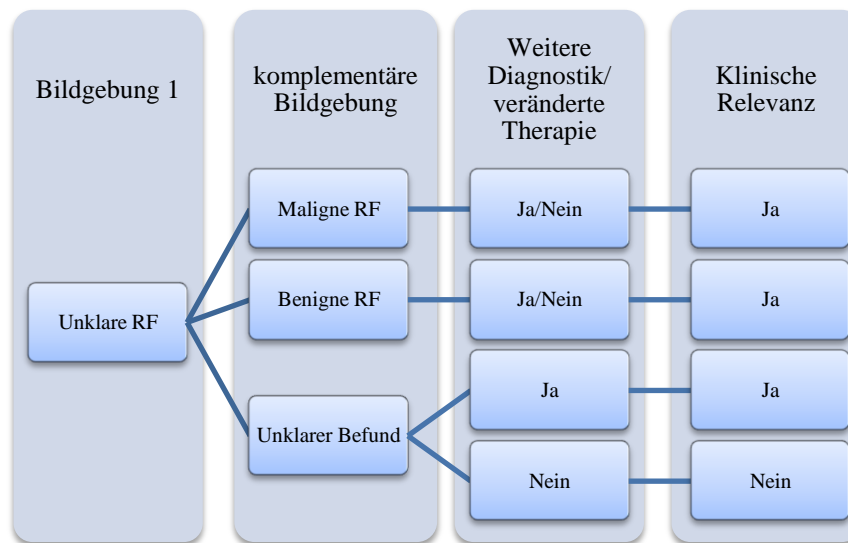


Abb. 6: Entscheidungspfad bei unklarem Ausgangsbefund



Die Datenauswertung ist auf der Grundlage dieser Entscheidungspfade vorgenommen worden. Eine Ausnahme ergibt sich im Entscheidungspfad bei malignem Ausgangsbefund (Abb. 4): War sowohl der Ausgangsbefund als auch der Befund der zweiten Bildgebung maligne, hatte das Ergebnis unter der Bedingung einer unterschiedlichen Größenausdehnung bzw. differierenden Anzahl an Raumforderungen dennoch klinische Relevanz.

Die Frage nach der klinischen Relevanz konnte mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden. Entscheidungskriterium hierfür war die Abklärung des bisherigen Befundes durch weitere Diagnostik sowie die Veränderung einer bestehenden oder geplanten Therapieentscheidung. Eine sich daraus ergebende klinische Konsequenz wurde ausführlich dokumentiert.



## 4. Ergebnisse

### 4.1. Deskriptive Analyse des Gesamtdatensatzes

Die erhobene Gesamtpatientenzahl der Studie beträgt 662 Patienten. Davon waren 251 (37,9%) Frauen und 411 (62,1%) Männer mit einem Gesamtdurchschnittsalter von  $58,1 \pm 14,5$  Jahren. Die Untersuchung wurde bei 414 Patienten während eines stationären Aufenthalts durchgeführt.

Von den 662 durchgeführten kontrastmittelgestützten Sonographien ist bei 590 Patienten die Leber und in 72 Fällen ein anderes Organ untersucht worden (Tabelle 2).

Tabelle 2: Organverteilung

Organ	Anzahl (n=662)	Prozentualer Anteil
Leber	590	89,1%
Darm	2	0,3%
Milz	10	1,5%
NN	14	2,1%
Niere	20	3,0%
Pankreas	11	1,7%
Sonstiges	15	2,3%

Insgesamt wurden 444 maligne Tumoren bei 436 der Patienten (65,9% aller Patienten) diagnostiziert. Tabelle 3 stellt die Malignome mit ihren absoluten Häufigkeiten dar.

Tabelle 3: Absolute Häufigkeit der malignen Tumoren im untersuchten Patientengut

Primär-Tumorart	Anzahl (n=444)
Gastrointestinal	127
Pulmonal	15
Urologisch	11
Gynäkologisch	27
HNO	28
Hämato-onkologisch	34
Sonstige	67
HCC	135

In 204 Fällen lag kein maligner Tumor vor und bei 22 Patienten konnte keine definitive Diagnose gestellt werden. Bei 174 der Tumorpatienten lag bereits eine Fernmetastasierung vor. Die Diagnose eines HCC ist bei 135 aller Untersuchten gestellt worden (20,4%). Hiervon waren 84,3% Männer (n=114). Das Durchschnittsalter der HCC-Patienten betrug  $62,6 \pm 9,6$  Jahre. Ausgewertet wurden außerdem die Anzahl der durchgeführten KM-Sonographien pro Person (Tabelle 4).

Tabelle 4: Anzahl der KM-Sonographien pro Person zum Untersuchungszeitpunkt

Anzahl der KM Untersuchungen	Anzahl der Personen (n=662)	%
1	449	67,8
2	84	12,7
>2	129	19,5

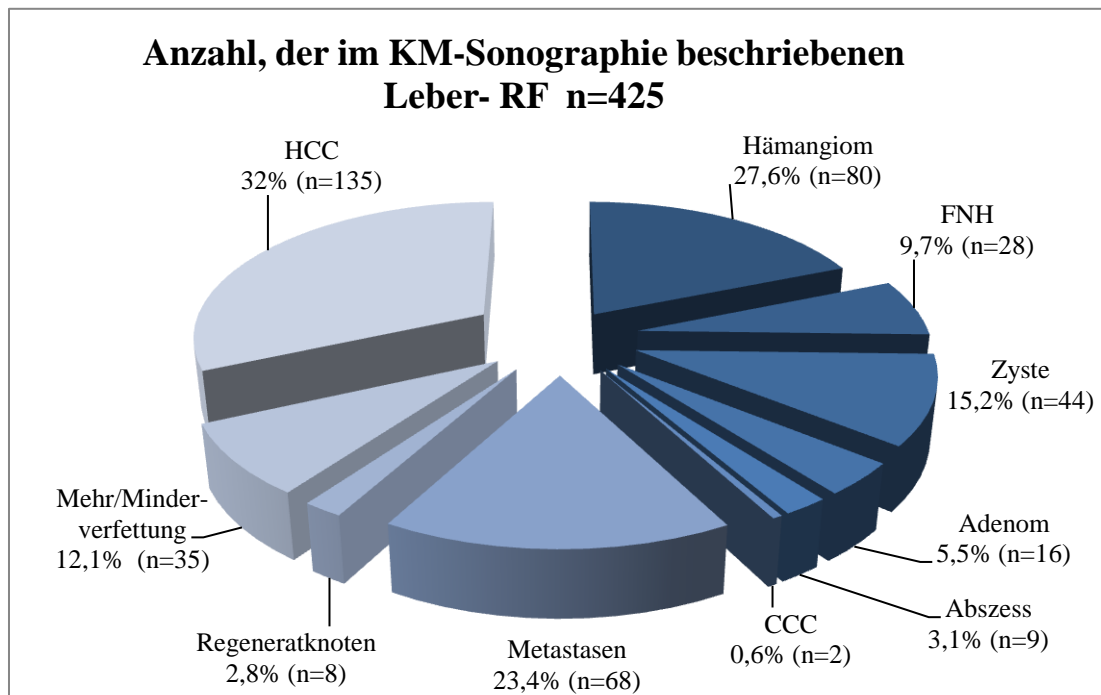
Bei insgesamt 182 Untersuchungen ergaben sich explizite Empfehlungen für eine KM-Sonographie aus anderen Bildgebungsmodalitäten. Dies war im Rahmen einer B-Bild Sonographie bei 129 Personen der Fall, in 47 Fällen ergab sich die KM-Sonographie explizit aus einem CT-Befund und in sechs Fällen von den Kollegen in der interdisziplinären Tumorkonferenz, dem sogenannten Tumorboard, empfohlen worden.

#### 4.2. Deskriptive Analyse: Teilkollektiv Leber KM-Sonographien

Die Daten der 590 Patienten, welche eine Kontrastmittel-Sonographie der Leber erhielten, wurden unter verschiedenen Aspekten analysiert. Das durchschnittliche Alter der Gruppe lag bei  $55,8 \pm 13,6$  Jahren; die Geschlechterverteilung wurde mit 37,5% Frauen (n=221) errechnet. Bei 61,5% der Patienten (n=363) erfolgte die KM-Sonographie der Leber während eines stationären Aufenthalts. 337 der 590 Patienten (57,1%) erhielten eine anhand von Befundberichten und Arztbriefen nachvollziehbare komplementäre Bildgebung. 22 der Leber KM-Sonographie Untersuchungen wurden nach einem interventionellen Eingriff durchgeführt, 31-mal ist die Untersuchung aufgrund anderer Indikationen, wie z.B. zur Punktion unter kontrastmittelsonographischer Kontrolle, präoperativ zur Abklärung vor interventionellen Maßnahmen oder zur Kontrolle erfolgt. Bei 200 der 590 Patienten mit Leber

KM-Sonographie ist keine komplementäre Bildgebung durchgeführt worden. An mindestens einem malignen Tumor waren 405 der 590 Patienten (68,6%) erkrankt. Das Durchschnittsalter dieses Kollektivs lag bei  $61,7 \pm 11,6$  Jahren; der weibliche Anteil bei 32,1% (n=130). Mit 63,2% wurde die Leber KM-Sonographie bei 256 der 405 Patienten während eines stationären Aufenthaltes durchgeführt. Die Art und Anzahl der beschriebenen Lebererkrankungen sind in Abb. 7 dargestellt.

Abb. 7: Anzahl, der in der KM-Sonographie beschriebenen Leber-RF (n=425)



#### 4.3. Deskriptive Analyse der komplementären Bildgebungsmodalitäten

Bei 280 der 662 in die Studie aufgenommenen Patienten (42,3%) wurde die KM-Sonographie als einzige Bildgebungsmodalität (ohne weitere komplementäre Bildgebung) durchgeführt. Die restlichen 382 untersuchten Patienten (57,7%) erhielten zur KM-Sonographie eine weitere komplementäre Bildgebung. Hierbei wurde sowohl die Reihenfolge der durchgeführten Untersuchungen als auch die Häufigkeiten der verschiedenen Verfahren analysiert. Bei 235 Patienten (35,5%) lag bei der Durchführung der KM-Sonographie bereits ein Befund mit der Beschreibung einer Leber-RF vor (CT, MRT, sonstige Bildgebung). In diesen Fällen wurde die KM-Sonographie als komplementär bildgebendes Verfahren eingesetzt. Die primär durchgeführten KM-Sonographien (n=107) machten 16,2% aller 662 KM-Sonographien und 28,0% der 382 Patienten mit komplementärer Bildgebung aus.

#### 4.3.1. KM-Sonographie als primäre Bildgebungsmodalität

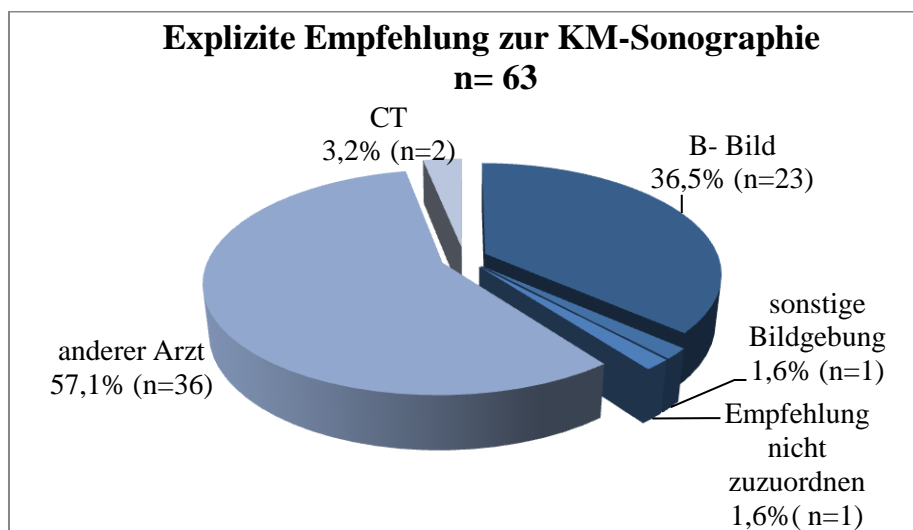
107 Patienten erhielten die KM-Sonographie als erste Bildgebung. Das Durchschnittsalter der Gruppe beträgt  $58 \pm 13,5$  Jahre. Sie bestand zu 73,8% aus Männern (n=79). Bei 72 Patienten (67,3%) der Gruppe wurde mindestens ein maligner Tumor diagnostiziert, darunter 29-mal ein HCC. Die Reihenfolge der komplementären Bildgebungen ist in Tabelle 5 dargestellt. Daraus ergibt sich, dass nach abklärungsbedürftigen KM-Sonographie Befunden in den meisten Fällen eine CT Untersuchung angeschlossen wurde. Selbst nach erfolgter komplementärer Bildgebung wurde zur Absicherung häufig die CT-Untersuchung als dritte Bildgebung durchgeführt (zum Teil erneut nach bereits durchgeführter CT).

Tabelle 5: Anzahl und Reihenfolge der komplementären Bildgebungen nach primärer KM-Sonographie (absolute Häufigkeiten)

	CT	MRT	sonstige Bildgebung
2. Bildgebung	61	36	10
3. Bildgebung	48	7	
4. Bildgebung	1	0	

Eine explizite Empfehlung zur KM-Sonographie als primärer Bildgebungsmodalität wurde in 58,8% der Fälle ausgesprochen (Abb. 8). Hierbei handelte es sich um Empfehlungen von Sonographen, Radiologen, Strahlenmedizinern (sonstige Bildgebung) und anderen Ärzten (zugehörige Klinik im UKR nicht zuordenbar, auswärtiges Krankenhaus, Praxis). Bei den aufgeführten Empfehlungen nach CT-Untersuchungen und sonstiger Bildgebung handelte es sich um Untersuchungen anderer Organe (nicht Leber), welche die Empfehlung einer KM-Sonographie der Leber zur Folge hatten (somit primäre Bildgebung KM-Sonographie).

Abb. 8: Explizite Empfehlung zur KM-Sonographie (n=63)



Insgesamt wurden bei 55,1% der untersuchten Fälle (n=59) übereinstimmende Befunde von KM-Sonographie und direkt nachfolgender Bildgebung dokumentiert. Dignität und Häufigkeitsverteilung sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Übereinstimmung der primären KM-Sonographie Befunde mit Befunden aus CT, MRT und sonstiger Bildgebung; Dignitätsverteilung (n=59)

Anzahl, der übereinstimmenden Befunde	Befund der primären KM- Sonographie	Befund der CT	Befund der MRT	Befund der sonstigen Bildgebung
10	benigne	benigne		
24	maligne	maligne		
4	keine RF	keine RF		
9	benigne		benigne	
6	maligne		maligne	
1	keine RF		keine RF	
2	ohne Relevanz			
1	benigne			benigne
2	maligne			maligne

Bei insgesamt 46 Patienten fand sich keine Übereinstimmung zwischen KM-Sonographie, CT, MRT oder einer Bildgebung anderer Art (sonstige Bildgebung: PET-CT, Szintigraphie, Endosonographie, Angiographie, Punktion). Die Tabellen 7-10 schlüsseln die Bildgebungsmodalitäten mit Befunden nach Häufigkeitsverteilung und Dignität auf. Im Rahmen der primären Bildgebung wurden etwas häufiger maligne als benigne Läsionen diagnostiziert. Welche Bildgebung in der Zusammenschau aller Befunde die richtige Diagnose gestellt hat, wird in Abschnitt 4.4.2 beschrieben.

Tabelle 7: Keine Übereinstimmung des primären KM-Sonographie Befundes mit dem komplementären CT Befund (n=21)

Anzahl, der nicht übereinstimmenden Befunde	Befund der primären KM-Sonographie	Befund der CT
1	benigne	benigne
4		maligne
2		unklar
1		keine RF
3	maligne	benigne
1		maligne
2		unklar
1		keine RF
4	unklar	benigne
2	keine RF	benigne

Tabelle 8: Keine Übereinstimmung des primären KM-Sonographie Befundes mit dem komplementären MRT Befund (n=11)

Anzahl der nicht übereinstimmenden Befunde	Befund der primären KM- Sonographie	Befund der MRT
2	benigne	maligne
1		unklar
1		keine RF
2	maligne	benigne
2	unklar	benigne
3	keine RF	benigne

Tabelle 9: Keine Übereinstimmung des primären KM-Sonographie Befundes mit dem komplementären Befund der sonstigen Bildgebung (n=2)

Anzahl der nicht übereinstimmenden Befunde	Befund der primären KM-Sonographie	Befund der sonstigen Bildgebung
1	maligne	unklar
1	unklar	keine RF

Tabelle 10: Keine Übereinstimmung des primären KM-Sonographie Befundes mit dem komplementären Befund von CT/ MRT (Reihenfolge unklar) (n=12)

Anzahl der nicht übereinstimmenden Befunde	Befund der primären KM-Sonographie	Befund der CT / MRT
1	benigne	maligne / benigne
1		keine RF/ unklar
2	maligne	unklar/maligne
1		keine RF/keine RF
1		unklar/unklar
1		maligne/keine RF
2	unklar	unklar/maligne
1		benigne/benigne
2		unklar/benigne

#### 4.3.2. CT als primäre Bildgebungsmodalität

Die Computertomographie erfolgte bei 186 Patienten als erste Bildgebung. Die Patienten dieser Gruppe waren im Durchschnitt  $60 \pm 12,7$  Jahre alt; 61,8% waren Männer (n=115). Mindestens ein maligner Tumor war bei 146 der Patienten bekannt, darunter 42-mal ein HCC. Tabelle 11 stellt die Häufigkeitsverteilung der untersuchten Organe in der Gruppe mit der CT als erster Bildgebung dar, Tabelle 12 die Reihenfolge der auf die CT folgenden Untersuchungen. Bei drei Patienten konnte eine genaue Reihenfolge nach der primären CT Untersuchung nicht bestimmt werden.

Tabelle 11: Anzahl der untersuchten Organe

Organ	Anzahl (n=186)
Leber	158
Darm	1
Milz	4
NN	4
Niere	11
Pankreas	4
sonstiges	4

Tabelle 12: Anzahl und Reihenfolge der Untersuchungen nach primärer CT (n=183)

	KM-Sonographie	MRT	Sonstige Bildgebung
2. Bildgebung	166	8	9
3. Bildgebung	14	19	15
4. Bildgebung	2	0	4

Eine Übereinstimmung von CT- und KM-Sonographie Befunden hinsichtlich der Dignität konnte bei insgesamt 68 Patienten (36,6%) ausgewertet werden. Es handelte sich hierbei um 14 benigne, 37 maligne und sieben unklare Läsionen sowie zehn Fälle ohne Raumforderung. Bei 48,9% der 186 Patienten (n=91) war hinsichtlich der Dignität der Befunde keine Übereinstimmung in den Bildgebungen festzustellen. In diesem Kollektiv wurde eine komplementäre Bildgebung am häufigsten nach unklarem CT-Befund angeschlossen (Tabelle 13). Betrachtet man die komplementär durchgeführten KM-Sonographien aller Patienten mit CT als primärer Bildgebung, so wurden diese meist nach maligne befundeten Läsionen durchgeführt. Bei 27 Patienten (14,5%) hatte eine Übereinstimmung keine Relevanz.



Tabelle 13: Keine Übereinstimmung der primären CT mit komplementärer KM-Sonographie (n=91)

Anzahl der nicht übereinstimmenden Befunde	Befund der primären CT	Befund der KM- Sonographie
1	benigne	maligne
5		keine RF
9	maligne	benigne
14		unklar
10		keine RF
23	unklar	benigne
12		maligne
16		keine RF
1	keine RF	benigne

#### 4.3.3. MRT als primäre Bildgebungsmodalität

Auf 35 MRT-Untersuchungen (erste Bildgebung) folgte in 30 Fällen direkt eine KM-Sonographie. Die Reihenfolge der Untersuchungen ist in Tabelle 14 dargestellt. Bei einem Patienten konnte die Reihenfolge nach der primären MRT Untersuchung nicht eindeutig nachvollzogen werden. Das Durchschnittsalter der Gruppe lag bei  $55 \pm 14,2$  Jahren, wobei es sich in 62,8% der Fälle um Männer handelte. Im Gegensatz zur CT wurde bei den MRT-Untersuchungen fast ausschließlich die Leber untersucht (n=33), einmal die Nebenniere und einmal ein sonstiges Organ. Bei 18 Patienten ist mindestens ein malignes Geschehen dokumentiert, davon in elf Fällen ein HCC.

Tabelle 14: Anzahl und Reihenfolge der Bildgebungen nach primärer MRT (n=34)

	KM-Sono- graphie	CT	Sonstige Bildgebung
2. Bildgebung	30	2	2
3. Bildgebung	4	6	2
Unklare Reihenfolge	1	1	

Eine Übereinstimmung von MRT und KM-Sonographie Untersuchung hinsichtlich der Dignität konnte bei 16 Patienten (45,7%) mit zehn benignen, fünf malignen und einem Fall ohne Raumforderung festgestellt werden. Bei ebenfalls 45,7% aller Personen (n=16) des Kollektivs war keine Übereinstimmung der Befunde hinsichtlich der Dignität festzustellen. In den meisten Fällen wurde nach malignen und unklaren Läsionen im MRT eine KM-Sonographie als komplementäre Bildgebung angeschlossen (siehe Tabelle 15). In drei Fällen war eine Übereinstimmung der Befunde ohne Relevanz (8,6%). Welche Bildgebung in Zusammenschau aller Befunde die richtige Diagnose gestellt hat, wird in Abschnitt 4.4.4 beschrieben.

Tabelle 15: Keine Übereinstimmung der primären MRT mit der komplementären KM-Sonographie (n=16)

Anzahl der nicht übereinstimmenden Befunde	Befund der primären MRT	Befund der KM- Sonographie
1	benigne	maligne
2		unklar
1		keine RF
1	maligne	benigne
4		unklar
1		keine RF
1	unklar	benigne
1		maligne
3		keine RF
1	keine RF	benigne

Von den Radiologen wurde nach insgesamt zehn MRT Untersuchungen explizit eine weitere Abklärung empfohlen. Dabei handelte es sich 8-mal um eine KM-Sonographie, einmal um eine CT-Untersuchung und einmal um eine histologische Abklärung. Retrospektiv ergab sich in 62,5% der explizit empfohlenen KM-Sonographien (n=5) bezüglich der Dignität keine Übereinstimmung mit dem primären MRT-Befund. Vier dieser KM-Sonographie Untersuchungen sind nach unklarem und eine nach malignem Befund im MRT empfohlen worden.

#### **4.3.4. Sonstige Bildgebung als primäre Bildgebungsmodalität**

Hierunter sind alle noch nicht erwähnten Bildgebungen zusammengefasst, welche vor der KM-Sonographie als primäre Diagnostik durchgeführt wurden. Es handelte sich dabei um die PET-CT, FDG-PET-CT, SMS-Szintigraphie, Endosonographie und die hepatobiliäre Funktionsszintigraphie. Da sich eine auswärts erfolgte Diagnostik vor Durchführung dieser Bildgebungen nicht nachvollziehen ließ, wurden die sonstigen Bildgebungen als primär durchgeführte Diagnostik erfasst. Diese Gruppe besteht aus 14 Patienten, wobei auch 14-mal die KM-Sonographie direkt als komplementäre zweite Bildgebung angeschlossen wurde. Das Durchschnittsalter betrug  $60 \pm 14,2$  Jahre, wobei der Anteil der Männer mit insgesamt 57,1% (n=8) geringer als in den anderen Gruppen ausfiel. 13 Personen der Gruppe waren an mindestens einem Tumor erkrankt (hierunter kein HCC). Bei den untersuchten Organen handelte es sich 13-mal um die Leber und nur einmal um ein anderes Organ (Pankreas). Eine Übereinstimmung der jeweiligen ersten Bildgebung mit der folgenden KM-Sonographie konnte in vier Fällen (drei maligne, eine benigne) festgestellt werden. In Bezug auf die Dignität waren sechs Befunde ohne Übereinstimmung, wobei hier eine komplementäre KM-Sonographie rückblickend nur auf primär maligne bewertete Läsionen folgte. Zur weiteren Abklärung der Befunde wurde explizit eine KM-Sonographie, eine MRT-Untersuchung und zweimal eine nicht näher benannte Abklärung empfohlen. Vier der insgesamt eingeschlossenen Befunde hatten keine Relevanz.

#### **4.3.5. Unklare Reihenfolge der Bildgebungsmodalität**

In diese Gruppe sind alle Patienten zusammengefasst worden, bei denen zur KM-Sonographie eine komplementäre Bildgebung stattgefunden hat, allerdings die zeitliche Reihenfolge der Untersuchungen nicht klar differenziert werden konnte. Die Gesamtpatientenanzahl beträgt 40. Die 23 männlichen und 17 weiblichen Patienten haben ein Durchschnittsalter von  $60 \pm 16,8$  Jahren. Bei 32 Personen war mindestens ein maligner Tumor diagnostiziert, wobei es sich davon in 21,8% (n=7) um ein HCC handelte. Eine Übereinstimmung der Befunde ließ sich in 45,0% (n=18) der 40 Patienten feststellen; 37,5% (n=15) blieben ohne Übereinstimmung. Keine Relevanz hatten sieben der 40 eingeschlossenen Befunde.

#### **4.3.6. Zwischenzusammenfassung**

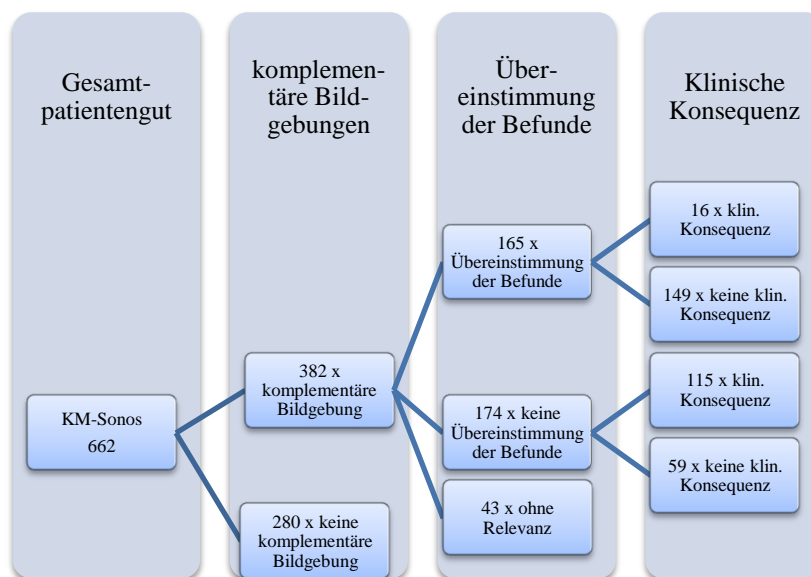
Insgesamt ließ sich bei 165 von 382 Patienten (43,2%) eine Übereinstimmung des KM-Sonographie Befundes mit der komplementären Bildgebung feststellen. Im Falle der KM-Sonographie als primärer Bildgebungsmodalität zeigten sich 55,1% übereinstimmende Befunde; in der Gruppe mit der CT als primärer Bildgebung waren es 36,6%. Nach der MRT-Untersuchung als erste Bildgebungsmodalität ergaben sich 45,7% Übereinstimmung; bei sonstiger Bildgebung 28,6% und in der Gruppe der unklaren Reihenfolge waren es 45,0% übereinstimmende Befunde.

### **4.4. Auswertung der klinischen Wertigkeit**

#### **4.4.1. Gesamtpatientengut**

Die klinische Wertigkeit der komplementären Bildgebung wurde mit Hilfe von Entscheidungspfaden analysiert. Unter den 382 Patienten mit komplementärer Bildgebung konnte bei 43,2% eine Übereinstimmung der Befunde bezüglich der Dignität festgestellt werden. Aufgrund der Übereinstimmung hatten insgesamt 90,3% dieser Fälle keine klinische Konsequenz. Im Gegensatz dazu zogen die nicht übereinstimmenden Befunde der komplementären Bildgebungen in 66,1% eine Konsequenz bezüglich des weiteren Behandlungsverlaufs oder der Durchführung weiterer Diagnostik nach sich (Abb. 9).

Abb. 9: Klinische Konsequenz der Befunde der komplementären Bildgebungen (gesamt)



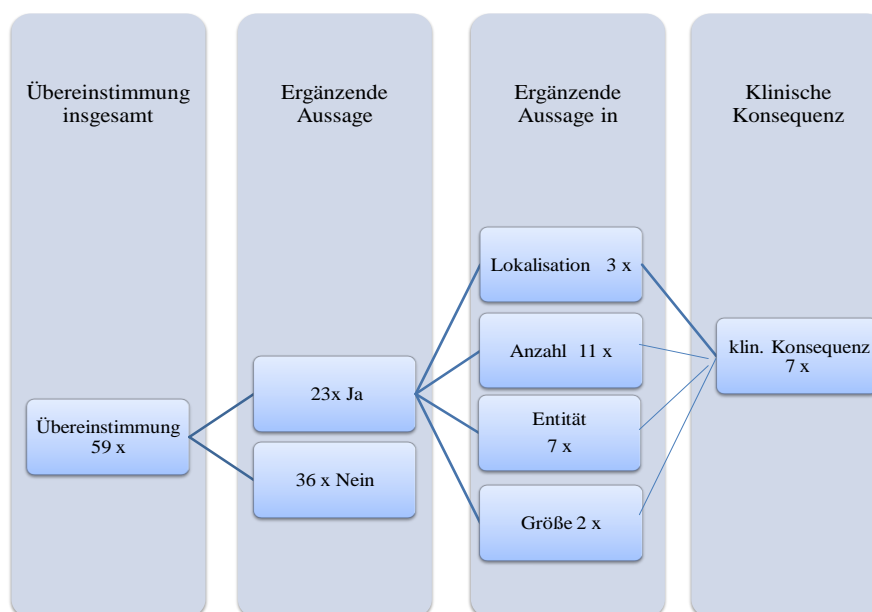
Im Folgenden wird der Informationsgehalt der zweiten (komplementären) Bildgebung und dessen Auswirkung auf die weiteren Behandlungsschritte analysiert -aufgeteilt in die Gruppen „Übereinstimmung“ bzw. „keine Übereinstimmung des Befundes“ mit der jeweils zuerst durchgeführten Bildgebung. Nach primärer KM-Sonographie konnte aus der komplementären Bildgebung in 56,1% (n=60) eine ergänzende Aussage gezogen werden, und eine klinische Konsequenz ergab sich in 36,4% der Fälle (n=39). Aus der sekundären KM-Sonographie nach CT/MRT oder sonstiger Bildgebung ergab sich in 49,8% (n=117) eine ergänzende Aussage; eine klinische Konsequenz in 39,1% der Fälle (n=92).

#### 4.4.2. KM-Sonographie als primäre Bildgebungsmodalität

Insgesamt wurde bei 107 Patienten die KM-Sonographie als primäre Bildgebungsmodalität durchgeführt (28,0% der 382 Patienten mit komplementär erfolgter Diagnostik). In der ersten Gruppe, der Gruppe der **übereinstimmenden Befunde**, wurden 59 Patienten eingeschlossen (Abb. 10). Aus der komplementären Bildgebung konnten in 39,0% weitere Informationen über die betrachtete Raumforderung gewonnen werden. Die ergänzenden Informationen betrafen die Lokalisation der Läsion innerhalb des untersuchten Organs, die Anzahl der entdeckten Läsionen sowie deren Größe. Bei den verbleibenden sieben Läsionen wurde die Dignität gleich, die Entität allerdings unterschiedlich bewertet (z.B. KM-Sonographie: benigne, Zyste; CT: benigne, FNH). Insgesamt zogen 11,9% aller übereinstimmenden Befunde eine klinische Konsequenz nach sich. Nicht jede neue Information hatte eine Konsequenz, da der Patient in einigen Fällen weitere Diagnostik oder Therapie ablehnte, oder

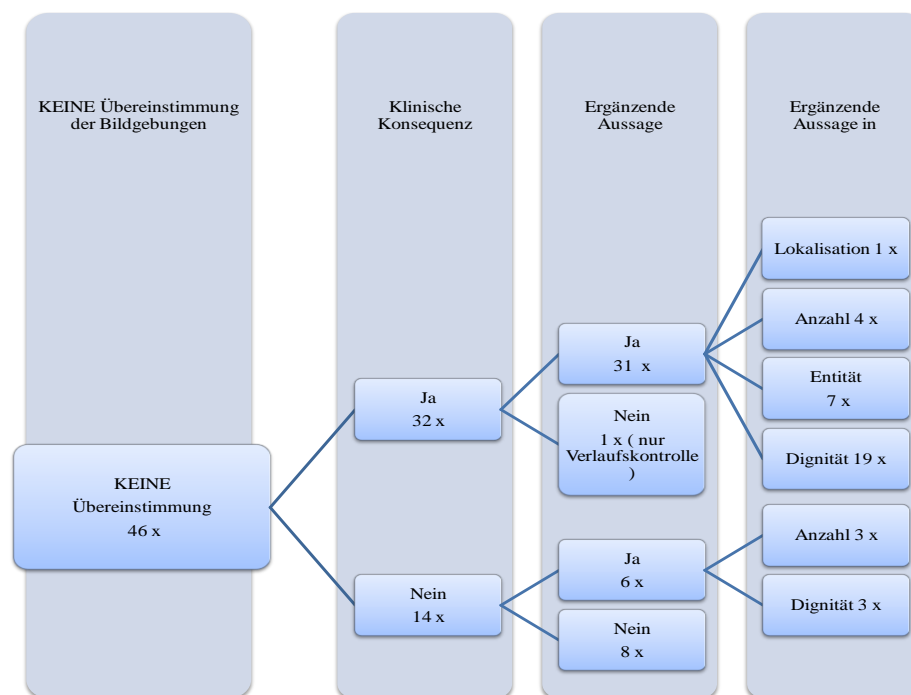
der Befund einer nicht weiter behandlungsbedürftigen benignen Läsion bestand. In wenigen Fällen ist die Entscheidung, warum die ergänzende neue Aussage ohne klinische Konsequenz bleibt, nicht nachvollziehbar. Bei den übereinstimmenden Befunden handelte es sich in 54,2% (n=32) um maligne Läsionen.

Abb. 10: Klinische Konsequenz der übereinstimmenden Befunde (KM-Sonographie primäre Bildgebung)



Bei 46 Patienten mit **nicht übereinstimmenden Befunden** ergab sich hieraus in 69,6% eine klinische Relevanz. In sechs Fällen ohne klinische Relevanz konnten aus der komplementären Bildgebung weitere Informationen bezüglich der Anzahl und Dignität der Läsionen gewonnen werden. Bei 31 der 32 Befunde mit klinischer Konsequenz ergaben sich ergänzende Aussagen aus der komplementären Untersuchung. In 61,3% dieser Fälle unterschieden sich die Befunde in der Dignität, in 12,9% in der Anzahl, in 3,2% in der Lokalisation und in 22,6% in der Entität der Läsion (Abb. 11).

Abb. 11: Klinische Konsequenz der nicht übereinstimmenden Befunde (KM-Sonographie primäre Bildgebung)



Die klinische Relevanz der 32 nicht übereinstimmenden Befunde zeigte sich in folgender Hinsicht: Bei 16 Patienten führte die komplementäre Bildgebung zu einer Veränderung der Therapie. In zwölf Fällen folgte auf Anforderung weitere Diagnostik und bei vier Personen wurden Verlaufskontrollen angeordnet.

Eine endgültige Klärung der Dignität mittels Histologie konnte bei 31 der insgesamt 107 Patienten mit KM-Sonographie als erster Bildgebung erfolgen. Dies ist nicht immer direkt im Zusammenhang mit den hier erwähnten Bildgebungen erfolgt, sondern im Krankheitsverlauf, im Rahmen von Operationen, Interventionen oder gezielten diagnostischen Punktionen. Bei fünf Patienten stimmte die Histologie mit der primär durchgeführten KM-Sonographie überein. In vier Fällen wurde eine Übereinstimmung von Histologie und einer komplementärer CT, in drei weiteren Fällen mit einer komplementären MRT-Untersuchung festgestellt. Bei fünf Patienten differierte der Histologiebefund von allen vorher durchgeführten Bildgebungen und in 14 Fällen haben sowohl primäre KM-Sonographie als auch komplementäre Bildgebung mit der Histologie übereingestimmt (Tabelle 16). Bei diesen 14 Patienten sind die fünf Personen mit alleiniger Übereinstimmung von primärem KM-Sonographie Befund und Histologie nicht inkludiert.

Tabelle 16: Übereinstimmung der Bildgebung mit Histologiebefund (primäre KM-Sonographie)

Bildgebung liefert gleichen Befund wie Histologie	Anzahl (n= 31)
Primäre KM-Sonographie	5
Komplementäre CT	4
Komplementäre MRT	3
Beide Bildgebungen (prim. KM-Sonographie + Komplementäre Bildgebung)	14
Keine Bildgebung	5

In der Gruppe der 32 **nicht übereinstimmenden Befunde** mit klinischer Konsequenz wurde versucht eine eindeutige, richtige Diagnose mittels Histologie oder anhand des Krankheitsverlaufes zu ermitteln (Tabelle 17). Hier zeigte sich, dass die Histologie in drei Fällen die Diagnose der primären KM-Sonographie bestätigte. Bei allen drei Läsionen handelte sich um maligne Befunde. Im Falle der fünf komplementären CT-Befunde, welche mit der Histologie übereinstimmten, handelte es sich einmal um eine benigne, 3-mal um maligne Läsionen und in einem Fall wurde normales Lebergewebe bestätigt (keine RF). In 9,3% wurde durch die Histologie keine der durchgeführten Bildgebungen bestätigt. Die Diagnose der primären KM-Sonographie konnte bei sechs Patienten im Rahmen des Krankheitsverlaufes als richtig bestätigt werden, darunter befanden sich je drei benigne und drei maligne Läsionen. Dem Krankheitsverlauf nach hatte die komplementär durchgeführte CT in 40,6% recht, darunter fanden sich fünf benigne und vier maligne Läsionen sowie 4-mal der V.a. keine RF. In zwei Fällen blieb die korrekte Diagnose bis zum Abschluss der Datenaufnahme unklar.

Tabelle 17: Welche Bildgebung hat die endgültig richtige Diagnose nach Histologie/Verlauf bestätigt (n=32)

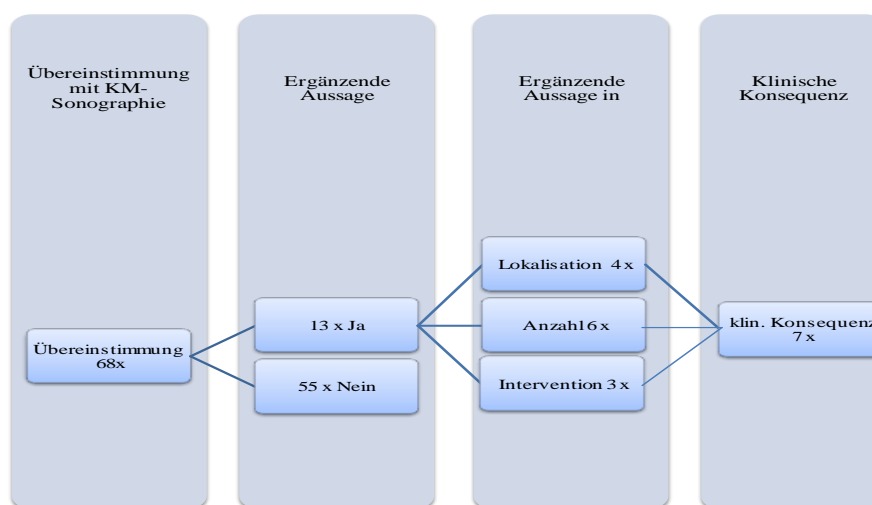
	Nach Histologie (n=11)	Nach Verlauf (n=21)
Primäre KM-Sonographie	3	6
komplementäre CT	5	13
Unklar		2
Keine der Bildgebungen hat richtige Diagnose gestellt	3	



#### 4.4.3. CT als primäre Bildgebungsmodalität

Insgesamt wurde bei 186 Patienten die CT als primäre Bildgebungsmodalität durchgeführt (48,7% der 382 Patienten mit komplementär erfolgter Diagnostik). In die Gruppe der **übereinstimmenden Befunde** sind 68 Patienten eingeschlossen worden (Abb. 12). Dies entspricht 36,6% aller Patienten mit einer CT als primärer Bildgebung. In 80,9% der Fälle brachte die zweite Bildgebung keine neuen Erkenntnisse. Bei 13 Personen der Gruppe konnten aus der komplementären Bildgebung ergänzende Informationen gewonnen werden. Diese bezogen sich in vier Fällen auf die Lokalisation, 6-mal auf die Anzahl und in drei Fällen auf die Möglichkeit eines interventionellen Eingriffs. Insgesamt hatten 10,2% aller übereinstimmenden Befunde eine klinische Konsequenz. Auch hier ist nicht immer eindeutig nachvollziehbar, warum nicht alle neuen Informationen eine klinische Konsequenz mit sich gebracht haben.

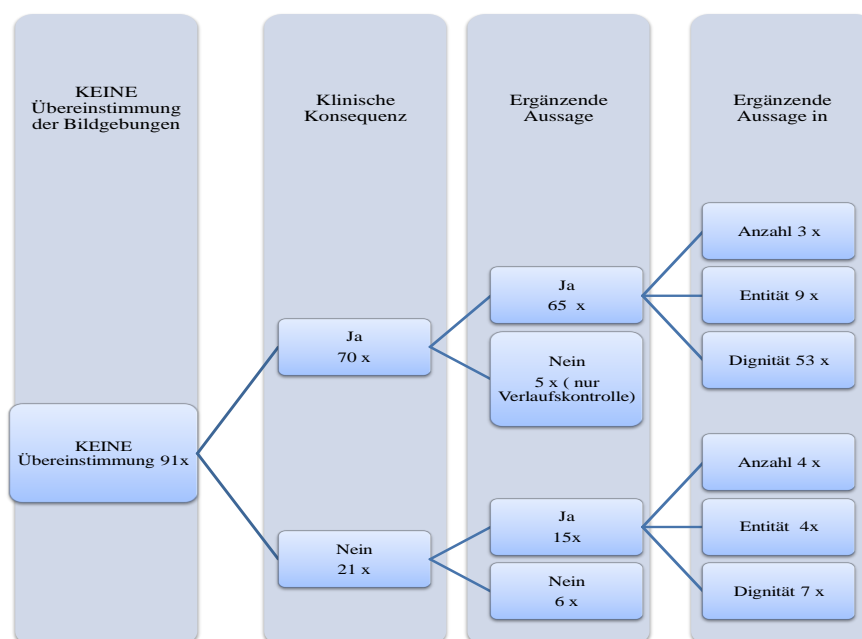
Abb. 12: Klinische Konsequenz der übereinstimmenden Befunde (CT primäre Bildgebung)



In der mit 91 Personen größeren Gruppe der **nicht übereinstimmenden Befunde** (48,9% aller Patienten mit der CT als primärer Bildgebung) ergab sich in 76,9% eine klinische Relevanz aus der komplementären KM-Sonographie (Abb. 13). Bei 92,9% dieser klinisch relevanten Befunde konnten ergänzende Aussagen getroffen werden. Die ergänzende Aussage bezog sich in 4,6% dieser Fälle auf die Anzahl, in 13,9% auf die Entität und in 81,5% auf die Dignität der Läsion. Nicht nur aus den Befunden mit klinischer Konsequenz wurden ergänzende Aussagen getroffen, auch in 15 Fällen ohne klinische Relevanz konnten aus der komplementären KM-Sonographie neue Informationen gewonnen werden, welche aus nicht

immer bekannten Gründen zu keiner Änderung der Therapie oder Behandlung führten. Bei 27 Patienten mit CT als primärer Bildgebungsmodalität war eine Übereinstimmung ohne Relevanz, weshalb diese Patienten in keine der beiden Gruppen aufgenommen wurden.

Abb. 13: Klinische Konsequenz der nicht übereinstimmenden Befunde (CT primäre Bildgebung)



Die klinische Relevanz der 70 nicht übereinstimmenden Befunde lässt sich folgendermaßen darstellen: Die komplementäre KM-Sonographie Untersuchung führte bei 31 Patienten zu einer Veränderung der Therapie und bei 14 Patienten zur Anforderung und Durchführung weiterer Diagnostik. Damit musste mit Hilfe der Erkenntnisse aus der KM-Sonographie als zweiter Bildgebung nur in 20,0% eine dritte Bildgebung angeschlossen werden. In 21 Fällen kam es zur Anordnung von Verlaufskontrollen. Bei vier Personen konnte die klinische Konsequenz nicht näher definiert werden.

Die Dignität konnte bei 51 der insgesamt 186 Patienten mit einer CT als primärer Bildgebung durch eine histologische Untersuchung endgültig geklärt werden (Tabelle 18).

Die Histologie bestätigte in zehn Fällen einen CT Befund, 16-mal einen komplementären KM-Sonographie Befund und in einem Fall einen komplementären MRT-Befund. Bei 15 Patienten hat sowohl das primäre CT als auch die nachfolgende Diagnostik mit der Histologie

übereingestimmt. 9-mal konnte keine der Bildgebungen durch die Histologie bestätigt werden.

Tabelle 18: Übereinstimmung der Bildgebung mit Histologiebefund (primäre CT)

Bildgebung liefert gleichen Befund wie Histologie	Anzahl (n= 51)
Primäre CT	10
Komplementäre KM-Sonographie	16
Beide Bildgebungen (prim. CT + komplementäre KM-Sonographie)	15
Keine Bildgebung	9
MRT (3. Bildgebung)	1

In der Gruppe der nicht übereinstimmenden Befunde mit klinischer Relevanz (n=70) wurden die endgültigen Diagnosen anhand des Krankheitsverlaufs oder einer vorliegenden Histologie ermittelt (Tabelle 19). Hier zeigte sich, dass die Histologie in drei Fällen die Diagnose der primären CT bestätigte. Bei allen drei Läsionen handelte sich um maligne Befunde. Im Falle der sechs komplementären KM-Sonographie Befunde, welche mit der Histologie übereinstimmten, handelte es sich 4-mal um maligne Läsionen und in zwei Fällen wurde normales Lebergewebe bestätigt (keine RF). Die Diagnose der primären CT konnte bei sieben Patienten im Rahmen des Krankheitsverlaufes als richtig bestätigt werden, darunter befanden sich eine benigne und sechs maligne Läsionen. Dem Krankheitsverlauf nach führte die komplementär durchgeführte KM-Sonographie bei 40 Patienten zu einer richtigen Diagnose. Darunter fanden sich 22 benigne und sechs maligne Läsionen, sowie 12-mal der Verdacht auf keine RF. In zehn Fällen blieb die korrekte Diagnose bis zum Abschluss der Datenaufnahme unklar, bei zwei Patienten hatte dem Krankheitsverlauf nach keine der durchgeführten Bildgebungen recht.

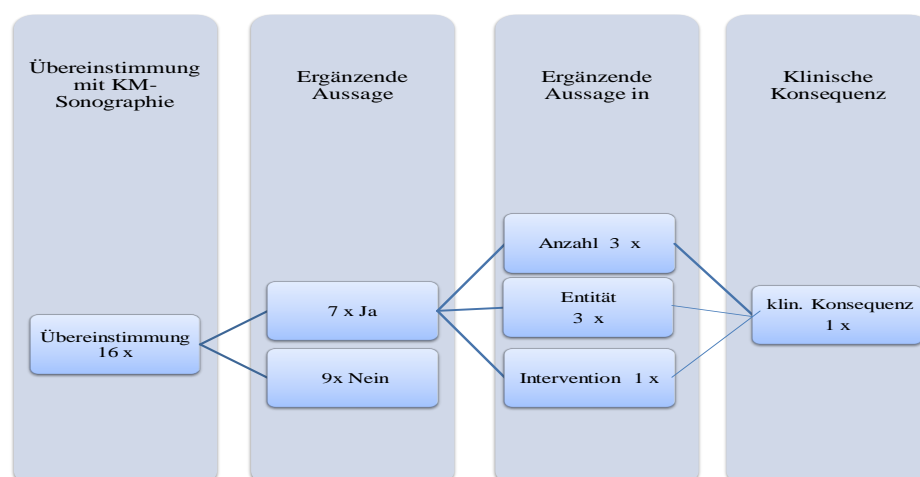
Tabelle 19: Welche Bildgebung hat die endgültig richtige Diagnose nach Histologie/ Verlauf bestätigt (n=70)?

	Nach Histologie (n=9)	Nach Verlauf (n= 61)
Primäre CT	3	7
Komplementäre KM- Sonographie	6	40
Unklar		12
Keine Bildgebungen hat richtige Diagnose gestellt		2

#### 4.4.4. MRT als primäre Bildgebungsmodalität

Eine **Übereinstimmung** des primären MRT-Befundes mit der nachfolgenden KM-Sonographie Untersuchung ergab sich in 16 der insgesamt 35 Fälle (Abb. 14). Bei 43,7% der übereinstimmenden Befunde konnte eine ergänzende Aussage getroffen werden. Die neuen Informationen betrafen bei drei Patienten die Anzahl, in weiteren drei Fällen die Entität und bei einem Patienten die Möglichkeit einer Intervention der betrachteten Läsion. Eine klinische Konsequenz ergab sich in nur einem Fall mit ergänzender Aussage. Bei neun Patienten hatte der mit der MRT übereinstimmende Befund keine ergänzende Aussage.

Abb. 14: Klinische Konsequenz der übereinstimmenden Befunde (MRT primäre Bildgebung)

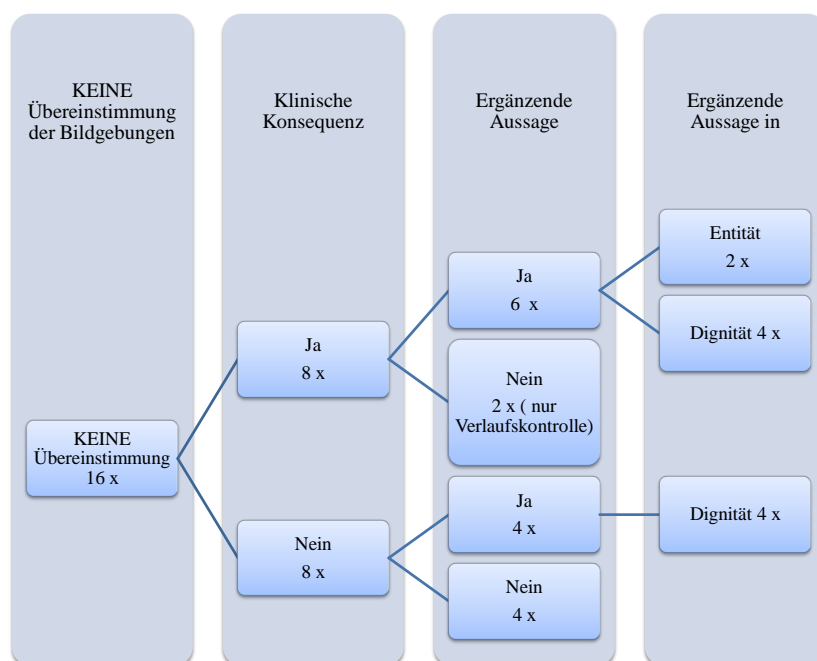


Mit 16 Patienten ist die Gruppe der **nicht übereinstimmenden Befunde** gleich groß zu der Gruppe der übereinstimmenden Befunde (Abb. 15). 50,0% der Befunde dieser Gruppe haben

eine klinische Relevanz. Bei 75,0% konnten neue Informationen aus der komplementären KM-Sonographie Untersuchung gewonnen werden, was in zwei Fällen die Entität und in vier Fällen die Dignität betraf. Ergänzende Informationen in Bezug auf die Dignität konnten bei 50,0% der Befunde ohne klinische Konsequenz gewonnen werden.

Bei drei Patienten war eine Übereinstimmung ohne Relevanz, sodass diese Patienten in keine der genannten Gruppen aufgenommen wurden.

Abb. 15: Klinische Konsequenz der nicht übereinstimmenden Befunde (MRT primäre Bildgebung)



Die klinische Relevanz der acht Personen in der Gruppe ohne Übereinstimmung bezog sich in einem Fall auf die Veränderung der Therapie, bei fünf Patienten auf die Anforderung weiterer Diagnostik und in zwei Fällen auf eine Verlaufskontrolle der Befunde.

Die Dignität konnte bei sechs der insgesamt 35 Patienten mit einer MRT als primärer Bildgebung durch eine histologische Untersuchung eindeutig geklärt werden (Tabelle 20). Die Histologie konnte in drei Fällen einen MRT-Befund bestätigen. Bei zwei Patienten hat sowohl das primäre MRT als auch die nachfolgende KM-Sonographie mit der Histologie übereingestimmt. Einmal wurde keine der Bildgebungen durch die Histologie bestätigt.

Tabelle 20: Übereinstimmung der Bildgebung mit Histologiebefund (primäre MRT)

Bildgebung liefert gleichen Befund wie Histologie	Anzahl (n=6) unter <u>allen</u> primären MRT
Primäre MRT	3
Beide Bildgebungen (prim. MRT + komplementäre KM-Sonographie)	2
Keine Bildgebung	1

In der Gruppe der nicht übereinstimmenden Befunde mit Relevanz wurden die endgültigen Diagnosen anhand des Verlaufs oder einer vorliegenden Histologie ermittelt. Tabelle 21 zeigt, welche Bildgebung die richtige Diagnose gestellt hat. In einem Fall wurde der primäre MRT-Befund durch die Histologie bestätigt. Dieser Befund entspricht einem in Tabelle 20 erwähnten übereinstimmenden Befund von primärer MRT und Histologie. Hierbei handelt es sich um eine maligne Läsion. Im Rahmen des Krankheitsverlaufes wurde der Befund der primären MRT in zwei Fällen als richtig bestätigt, darunter befanden sich eine maligne Läsion und ein Befund mit V.a. keine RF. Die komplementär durchgeführte KM-Sonographie hatte dem Verlauf nach in zwei Fällen recht. Hierbei handelte es sich um eine benigne Läsion sowie einmal ein Befund mit Verdacht auf keine RF. In drei Fällen blieb die korrekte Diagnose bis zum Abschluss der Datenaufnahme unklar.

Tabelle 21: Welche Bildgebung hat die endgültig richtige Diagnose nach Histologie/Verlauf bestätigt (n=8)?

	Nach Histologie (n=1)	Nach Verlauf (n=7)
Primäre MRT	1	2
Komplementäre KM-Sonographie	0	2
Unklar	0	3

#### 4.4.5. Sonstiges als primäre Bildgebungsmodalität

In diesem Kollektiv wurde bei vier Patienten eine **Übereinstimmung** der ersten Bildgebung mit der darauf folgenden KM-Sonographie dokumentiert, wobei in nur einem Fall eine ergänzende Aussage bezüglich der Lokalisation getroffen werden konnte. Bei diesem Patienten hatte die neue Information eine klinische Konsequenz zur Folge.

Die Gruppe der Patienten mit **nicht übereinstimmenden Befunden** umfasste sechs Patienten des Kollektivs. Die KM-Sonographie als zweite Bildgebung hatte in 83,3% klinische Relevanz (n=5), wobei 100% dieser Befunde ergänzende Aussagen bezüglich der Anzahl und Dignität der Läsionen lieferten. Die Befunde von drei Patienten hatten hinsichtlich einer Therapieveränderung klinische Relevanz, bei zwei Patienten betraf die klinische Konsequenz die Durchführung weiterer Diagnostik. In einem Fall blieb die neue Information über die Lokalisation der Läsion ohne Auswirkung. Bei vier Patienten war eine Übereinstimmung ohne Relevanz.

Insgesamt konnten drei Diagnosen endgültig durch eine Histologie geklärt werden, wobei in allen Fällen sowohl der Befund der ersten Bildgebung als auch der Befund der komplementären KM-Sonographie bestätigt wurde.

In der Gruppe der nicht übereinstimmenden Befunde mit Relevanz wurden die endgültigen Diagnosen anhand des Verlaufs oder einer vorliegenden Histologie ermittelt. Tabelle 22 zeigt, welche Bildgebung die richtige Diagnose gestellt hat. In 60% wurde der Befund der komplementären KM-Sonographie im Verlauf bestätigt. Es handelte sich dabei immer um benigne Läsionen.

Tabelle 22: Welche Bildgebung hat die endgültig richtige Diagnose nach Histologie/Verlauf bestätigt (n=5)?

	Nach Histologie (n=1)	Nach Verlauf (n=4)
Primäre Bildgebung Sonstiges	0	1
Komplementäre KM-Sonographie	0	3
Unklar	1	0

#### 4.4.6. Tumorpatienten

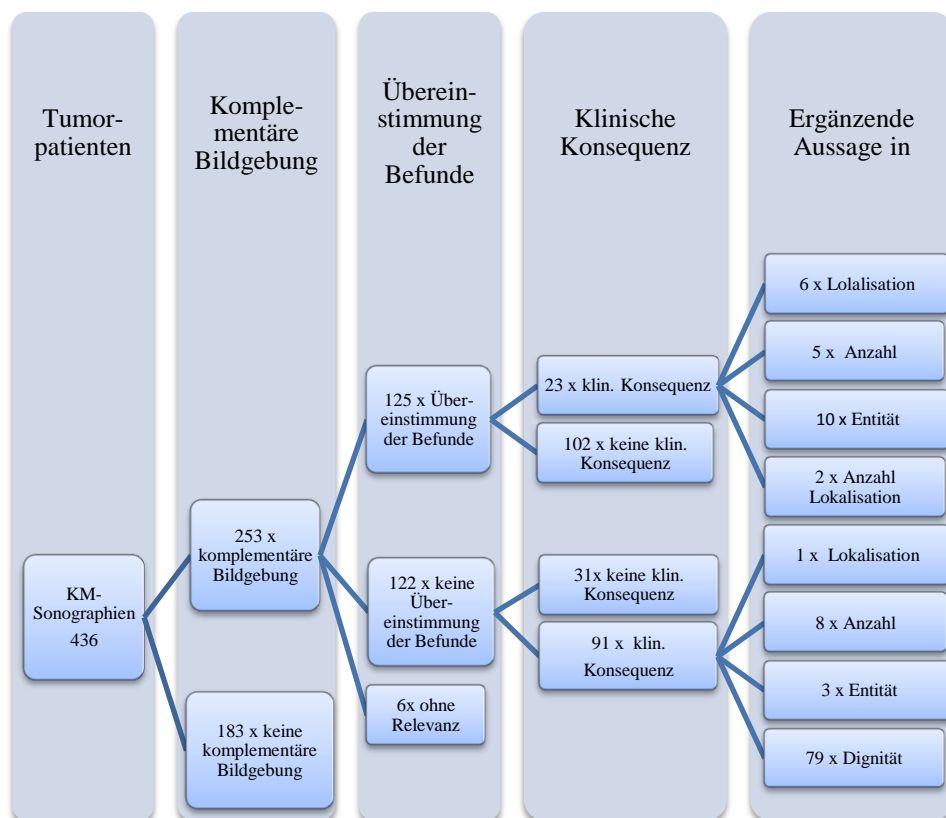
Betrachtet man allein die 436 Patienten mit Tumorleiden, so ist bei 58,0% (253 Patienten) eine komplementäre Bildgebung zur KM-Sonographie durchgeführt worden. Eine Übereinstimmung der Befunde konnte bei 125 dieser Patienten (49,4%) dokumentiert werden. Bei 122 Patienten herrschte keine Übereinstimmung und bei weiteren sechs Patienten konnte die Frage der Übereinstimmung aufgrund fehlender oder unvollständiger Befunde nicht geklärt werden.

In nur 18,4% der **übereinstimmenden Befunde** hatte die zweite Bildgebung eine klinische Konsequenz für den Patienten. Im weit größeren Teil (81,6%) war dies nicht der Fall. Bei den ergänzenden Aussagen, die durch die komplementäre Bildgebung getroffen werden konnten, handelte es sich bei den übereinstimmenden Befunden mit klinischer Konsequenz um Informationen zur Lokalisation, Anzahl und Entität der Läsion (Abb. 16). Im Kollektiv dieser 23 Patienten bedeutete die klinische Konsequenz in zehn Fällen eine Veränderung der Therapie, bei elf Patienten die Durchführung weiterer Diagnostik und in zwei Fällen wurde eine Verlaufskontrolle angeordnet. Des Weiteren wurde bei diesen Tumorpatienten in acht Fällen die KM-Sonographie als primäre Bildgebung, in elf Fällen eine CT- Untersuchung, bei zwei Patienten eine MRT und bei zwei weiteren eine der sonstigen Bildgebungen als primäre Bildgebungsmodalität durchgeführt.

Im Kollektiv der Patienten **ohne übereinstimmende Befunde** hatte die komplementäre Bildgebung dagegen in 74,6% eine klinische Konsequenz. Aus der komplementären Bildgebung konnten ergänzende Aussagen in Bezug auf die Lokalisation, Anzahl, Entität und am häufigsten in Bezug auf die Dignität getroffen werden (Abb. 16). Bei diesen 91 Patienten handelte es sich bei der klinischen Konsequenz 40-mal um die Veränderung der Behandlung, 25-mal wurde weitere Diagnostik angeschlossen, bei 23 Patienten erfolgte eine Verlaufskontrolle des Befundes und in drei Fällen war die klinische Konsequenz unklar. Als primäre Bildgebungsmodalität wurde die KM-Sonographie in 20 Fällen, die CT in 59 Fällen, eine MRT-Untersuchung bei acht Patienten und bei vier Patienten eine der sonstigen Bildgebungen durchgeführt (bezogen auf die 91 Fälle mit klinischer Konsequenz). In 25,4% der Fälle ohne übereinstimmende Befunde blieb die komplementäre Bildgebung ohne Konsequenz, da es nicht zu einer Therapieveränderung oder Anordnung weiterer Diagnostik kam.



Abb. 16: klinische Wertigkeit bei Tumorpatienten

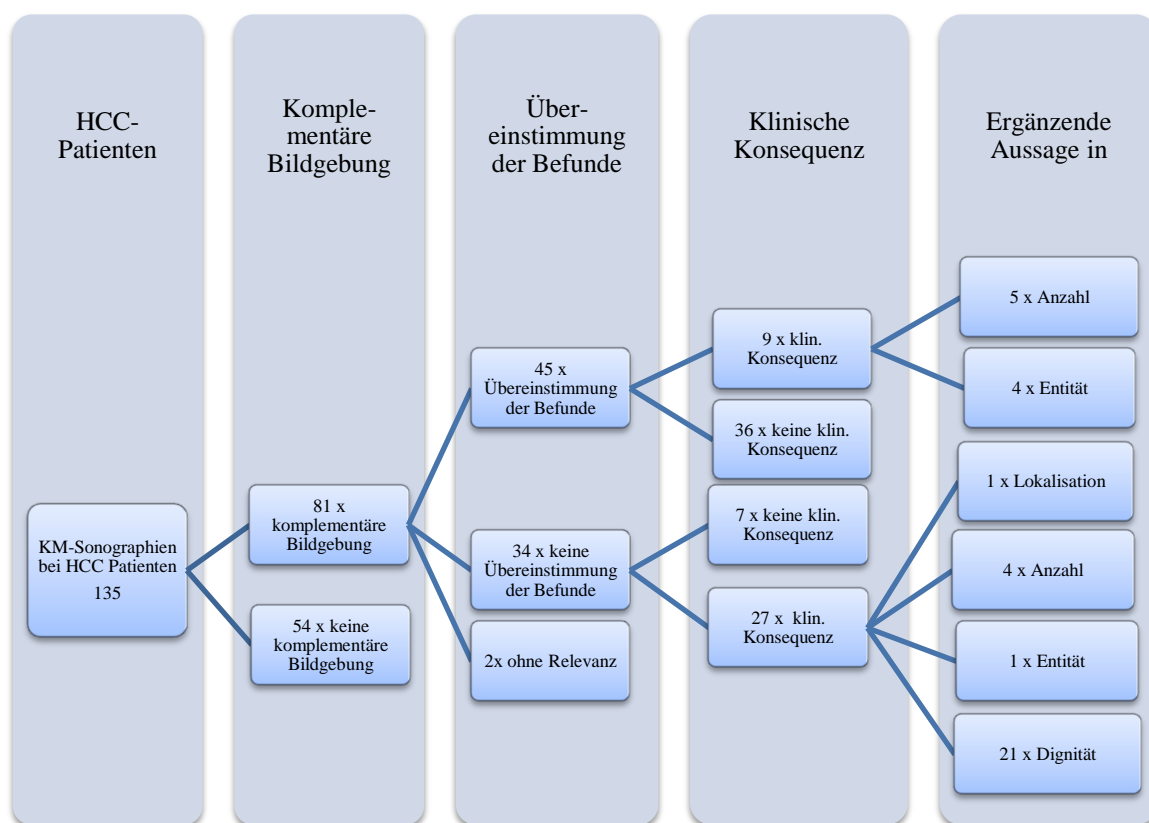


#### 4.4.7. HCC-Patienten

Ausgehend von den 135 Patienten mit HCC haben 81 Patienten eine komplementäre Bildgebung erhalten. Eine Übereinstimmung war bei 45 dieser Befunde festzustellen. Bei 20,0% der übereinstimmenden Befunde hatte die zweite Bildgebung eine klinische Konsequenz. Hier ergab sich aus der komplementären Bildgebung bei fünf Patienten in Bezug auf die Anzahl eine ergänzende Aussage und in vier Fällen in Bezug auf die Entität der Läsion (Abb. 17). Die klinische Konsequenz dieser neun Patienten betraf 5-mal eine Therapieänderung, in drei Fällen die Durchführung weiterer Diagnostik sowie einmal die Durchführung einer Verlaufskontrolle des Befundes. Des Weiteren wurde bei diesen HCC-Patienten in drei Fällen die KM-Sonographie als primäre Bildgebung, in fünf Fällen eine CT-Untersuchung und bei einem Patienten eine MRT als primäre Bildgebungsmodalität durchgeführt.

Bei den 34 Patienten ohne Übereinstimmung der Befunde folgte in 79,4% eine klinische Konsequenz auf die komplementäre Bildgebung. Dabei betrafen die neuen Informationen durch die komplementäre Bildgebung bei einem Patienten die Lokalisation, bei vier Patienten die Anzahl, in einem Fall die Entität und in 21 Fällen die Dignität der Läsion. Im selben Patientengut erfolgte bei der klinischen Konsequenz bei acht Patienten eine Veränderung der Therapie, in elf Fällen die Durchführung weiterer diagnostischer Maßnahmen und bei acht weiteren Patienten die Anordnung von Verlaufskontrollen. Als primäre Bildgebungsmodalität wurde bei diesen 27 Patienten 8-mal eine KM-Sonographie, 16-mal eine CT und bei drei Patienten eine MRT-Untersuchung durchgeführt.

Abb. 17: Klinische Wertigkeit bei HCC-Patienten



## 5. Diskussion

### 5.1. Ergebnis

In der vorliegenden Arbeit sollte primär geklärt werden, welchen Wert die Durchführung mehrerer komplementärer Bildgebungen in der Diagnostik von Leberraumforderungen und Raumforderungen anderer Organe hat. Die Ergebnisauswertung des Diagnostikverlaufs zeigte wie erwartet einen insgesamt deutlich häufigeren primären Einsatz von CT, MRT und sonstiger Bildgebung im Vergleich zur KM-Sonographie. Im Falle der KM-Sonographie als primärer Bildgebung ließen sich durch die komplementären Verfahren sowohl häufiger ergänzende Aussagen treffen als auch klinische Konsequenzen daraus ziehen. Eine optimale Untersuchungsreihenfolge in der Diagnostik von Leberraumforderungen zu ermitteln gelang jedoch nicht.

Die zunehmende Verfügbarkeit moderner Bildgebungsverfahren führt immer häufiger zum Nachweis fokaler Leberläsionen. Diese Läsionen werden oft als Zufallsbefund im Rahmen von Routineuntersuchungen mittels Ultraschall oder während der Abklärung anderer Grunderkrankungen entdeckt. Ziel der Diagnostik ist es, alle Läsionen eindeutig zu charakterisieren, sowie deren Verteilung und Ausdehnung in der Leber darzustellen. Besteht der Verdacht auf eine Leberraumforderung, haben sich zur weiteren Abklärung neben dem konventionellen Ultraschall die CT und MRT sowie die kontrastmittelgestützte Sonographie als bildgebende Modalitäten etabliert. Albrecht (2003) erklärte den lange Zeit zurückhaltenden Einsatz der Leber KM-Sonographie trotz der Vorteile einerseits durch die finanzielle Unattraktivität des Ultraschalls vor allem im niedergelassenen Bereich. Andererseits haben die deutschen Radiologen laut Albrecht den Schwerpunkt zulange auf die bereits etablierten Schnittbildverfahren (CT/MRT) gelegt [36]. Wie auch in unserer Studie ist es meist noch die CT Untersuchung, die als primäre Bildgebungsmodalität nach einem nativen Ultraschall eingesetzt wird. Da es sich hier allerdings um Diagnostikverläufe an einer Universitätsklinik handelt, liegt die Vermutung nahe, dass die KM-Sonographie in kleineren Kliniken aufgrund vielfach nicht vorhandener apparativer Voraussetzungen einen noch geringeren Stellenwert einnimmt.

Die Frage nach dem Einsatz von B-Bild-, KM-Sonographie, der CT oder MRT in der primären Diagnostik von fokalen Leberläsionen wurde in vielen Studien mit der Frage nach

der zuverlässigen Detektion dieser Raumforderungen verbunden [132]. Dabei zeigte die kontrastmittelgestützte Sonographie im Vergleich zur Diagnostik mit konventionellem Ultraschall eine verbesserte Sensitivität um 10-36% und eine gesteigerte Spezifität um bis zu 16,3%. Die Qualität des präoperativen Stagings konnte durch den Einsatz der KM-Sonographie beim Nachweis kleiner Leberrundherde <10mm, bei ungünstiger Lage der Läsionen sowie nach adjuvanter Chemotherapie gesteigert werden [70], [21]. Wie diverse Studien nachweisen konnten, zeigte sich die KM-Sonographie hinsichtlich der Diagnose insbesondere maligner hepatischer Läsionen im Vergleich zu CT und MRT nur gering unterlegen bis gleichwertig [71], [133]. So konnte beispielsweise in der Diagnostik von Lebermetastasen mittels KM-Sonographie eine Sensitivität von 80-90% und eine Spezifität von 84-98% in Abhängigkeit des typischen Kontrastmittelverhaltens während der verschiedenen Anflutungsphasen nachgewiesen werden [134], [135], [136].

Betrachtet man Studien zu CT- und MRT-Untersuchungen muss die jeweils verwendete Technik berücksichtigt werden. Bei der Detektion von malignen Leberaumforderungen (HCC, Metastasen) entspricht die Aussagekraft der kontrastmittelgestützten Spiral-CT mit 65,9% in etwa der Aussage der nativen MRT-Untersuchung (62,6%). Die gadoliniumverstärkte MRT erzielte mit 70,9% das beste Ergebnis [137]. Die Anzahl der richtig charakterisierten Läsionen lag bei Ichikawa et al. (2010) im Falle der nativen MRT bei 30-50%, mit der Spiral-CT wurden 49-68% und mit der KM-MRT 50-72% der Leber-RF richtig charakterisiert [138]. Auch in unserer Studie handelte es sich bei allen durchgeführten MRTs um gadoliniumgestützte Untersuchungen.

Die Charakterisierung der Leberläsion findet bei allen drei Verfahren (KM-Sonographie, CT, MRT) anhand der Morphologie, bzw. deren Vaskularisationsverhalten nach Kontrastmittelgabe statt. Zusätzlich ergibt sich beim kontrastmittelgestützten Ultraschall die Möglichkeit der „real-time“-Untersuchung. Wie bereits in mehreren Studien gezeigt, konnte mit Hilfe einer komplementär durchgeführten Bildgebung durch die Analyse des Vaskularisationsverhaltens ergänzende Information über die Leberaumforderung gewonnen werden [135], [126], [129]. In unserer Studie ergab die komplementär durchgeführte KM-Sonographie bei den Patienten in nahezu 50% der Fälle eine ergänzende Aussage. Eine sekundäre CT/MRT-Untersuchung nach primärer KM-Sonographie konnte sogar in über 50% der Fälle weitere Informationen geben. Diese bezogen sich bei den in der Diagnose nicht übereinstimmenden komplementären Befunden meist auf weitere Aussagen zur Dignität und

Entität der befundeten Läsion. In einer Studie von Burns und Wilson zeigte sich eine Übereinstimmung des Vaskularisationsverhaltens der Leberläsionen von KM-Sonographie mit CT oder MRT vor allem in der arteriellen Phase. Die Mehrheit der nicht übereinstimmenden KM-Sonographie, CT- und MRT-Befunde wurden bei malignen Raumforderungen während der portalvenösen Phase festgestellt und durch das unterschiedliche Kontrastmittelverhalten der drei Bildgebungsmodalitäten erklärt [71]. In unserer Studie wurden die Daten zum Vaskularisationsverhalten nicht verglichen, sondern nur die endgültige Bewertung der Läsion durch den jeweiligen Untersucher. Der europäische Verband der Gesellschaften für Ultraschall in Medizin und Biologie (EFSUMB) hat 2004 erstmals Leitlinien zur Anwendung von Kontrastmittel im Ultraschall herausgegeben, welche 2008 und 2011 überarbeitet wurden. Dort sind unter anderem Richtlinien zur Beurteilung benigner und maligner Leberläsionen verfasst worden. Benigne Läsionen werden darin durch die persistierende Kontrastmittelanreicherung in der portalvenösen Phase und der Spätphase sowie durch spezielle Anreicherungsmuster in der arteriellen Phase charakterisiert. Maligne Raumforderungen charakterisieren sich über ein Wash-out in der Portal- und Spätphase. Das hepatozelluläre Karzinom stellt mit einer Anreicherung sowohl in der arteriellen als auch der Spätphase eine Ausnahme dar [139], [35], [140]. In zwei Multicenterstudien lag die korrekte Charakterisierung fokaler Leberläsionen durch die KM-Sonographie bei etwa 90%, wobei sich eine höhere Treffsicherheit bei malignen Läsionen im Vergleich zu benignen ergab. Durch die Kenntnis der Patientenakte konnte die diagnostische Treffsicherheit des kontrastgestützten Ultraschalls nicht verbessert werden [22], [28]. Für die Diagnose von malignen Läsionen durch die KM-Sonographie ergaben sich eine Sensitivität und eine Spezifität von 100% bzw. 89-92% [66], [26].

Der für unsere Studie wichtigere Vergleich der diagnostischen Wertigkeit von KM-Sonographie, CT und MRT war ebenfalls Gegenstand zahlreicher Studien. Für die diagnostische Durchführung dieser Bildgebungsmodalitäten bei Patienten mit fokalen Leberläsionen ergaben sich in einer chinesischen Meta-Analyse (2011) retrospektiv eine Sensitivität und Spezifität von 87% und 89% für die KM-Sonographie. Bei der kontrastmittelverstärkten CT lagen die Werte bei 86% und 82% und für die KM-MRT ergab aus der Studie sich eine Sensitivität von 85% sowie eine Spezifität von 87% [141]. Weskott (2011) betrachtete sechs Studien im Vergleich und konnte keinen statistisch signifikanten Unterschied der Sensitivität von KM-Sonographie und KM-CT (ca. 90%) bei der Detektion von Lebermetastasen feststellen, wobei die Größe der Läsion dabei eine wichtige Rolle spielte

[142]. Die MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel gilt allerdings als beste Methode um Lebermetastasen nachzuweisen [143], [144]. In einer Studie aus Litauen (2010), welche sich auf den diagnostischen Wert von CT, MRT und KM-Sonographie bei der Abklärung von Hämangiomen bezog, ergaben sich für die KM-Sonographie eine Sensitivität und Spezifität von 77,8% und 100%, für die KM-CT eine Sensitivität von 76,9%, sowie eine Spezifität von nur 33,3% [145]. Die erwähnten Studien zeigen, dass die KM-Sonographie, die KM-CT und KM-MRT vergleichbare Methoden bei der Charakterisierung sowohl benigner als auch maligner fokaler Leberläsionen sind. Die richtige Zuordnung der Raumforderung zu einer bestimmten Entität gelingt allerdings weniger häufig [146], [147]. Auch in unserer Arbeit ergaben sich aus den Befunden der sekundären Diagnostik häufiger ergänzende Aussagen zur Dignität der Leberläsion, gefolgt von Informationen über die Entität. Dies bezog sich auf die nicht übereinstimmenden Bildgebungsbefunde der Gruppe mit KM-Sonographie und CT als primärer Bildgebung.

Außer der Frage nach der Übereinstimmung von Befunden interessierte vor allem, ob die neue aus der komplementären Bildgebung gewonnene Information eine klinische Konsequenz für den Patienten hatte. Unabhängig von der primär durchgeführten Bildgebungsmodalität wurden ähnlich häufig ergänzende Aussagen zur untersuchten Leberräumforderung (nach komplementärer KM-Sonographie in 49,8%, nach komplementärer CT/ MRT in 56%) getroffen. Es ließen sich in der Gruppe aller übereinstimmenden Befunde vor allem weitere Informationen über die genaue Anzahl der Raumforderungen sowie deren Lokalisation und Entität gewinnen, die in den wenigsten Fällen jedoch zu einer klinischen Konsequenz führten. Die ergänzende Aussage in der Gruppe der nicht übereinstimmenden Befunde betraf in absteigender Häufigkeit die Dignität, Entität, Anzahl und Lokalisation der Läsion. Die Information über Anzahl und Lokalisation tauchte nahezu nur im Befund der komplementären Bildgebung nach primärer KM-Sonographie auf. Die Schwierigkeit der KM-Sonographie eindeutige Aussagen über Lage und Anzahl zu treffen, macht die Limitation des Ultraschalls deutlich. Die Untersuchung kleiner, in der Tiefe liegender Läsionen gestaltet sich insbesondere bei adipösen Patienten und steatotischen Lebern schwierig [34]. Des Weiteren spielen die Compliance des Patienten und störende Bewegungsartefakte beispielsweise durch Darmgasüberlagerungen eine wichtige Rolle [22]. Näheres dazu wurde in Kapitel 1.3 erläutert.

Eine klinische Konsequenz ergab sich in 39,1% der Fälle aus der komplementären KM-Sonographie nach bereits durchgeführter CT oder MRT und in 36,4% aus der sekundären Bildgebung nach primärer KM-Sonographie. Außer in der Gruppe der MRT als primärer Bildgebung bezog sich die klinische Konsequenz am häufigsten auf eine Therapieveränderung beim Patienten. Fand die KM-Sonographie komplementär zur MRT-Untersuchung statt, handelte es sich bei der klinischen Konsequenz öfter um die Bitte zur Durchführung weiterer Diagnostik. Im Bezug auf die Effektivität konnte im Falle dieser Kombination bei 63% erst durch die dritte ergänzende Diagnostik (meist CT) eine endgültige Diagnose gestellt werden. Die Häufigkeit einer klinischen Konsequenz macht den Nutzen und die Notwendigkeit der komplementär durchgeführten diagnostischen Maßnahme unabhängig der Bildgebungsreihenfolge deutlich. Im Falle der KM-Sonographie als komplementärer Diagnostik nach bereits durchgeführter CT und umgekehrt stimmte der Befund der jeweils sekundären diagnostischen Maßnahme häufiger mit der Enddiagnose der Leberräumforderung überein. Dies trifft vor allem auf die Enddiagnose einer „benignen Läsion“ bzw. „keine Raumforderung vorhanden“ zu. Die Ursache dieser Feststellung wurde in der Studie nicht näher untersucht, bestätigt aber die Aussage über die Wichtigkeit einer komplementären Bildgebung. Besteht der Verdacht auf eine benigne Leberläsion sollte die KM-Sonographie die Bildgebung der ersten Wahl sein [2]. Um hierzu eine statistisch fundierte Aussage machen zu können, hätte die in die Studie eingeschlossene Patientenzahl höher sein müssen.

Trotz guter Sensitivität und Spezifität der KM-Sonographie bei der Diagnose von malignen Lebertumoren [26] wurde in unserer Studie bei 60% der HCC-Patienten eine komplementäre Bildgebung durchgeführt. Die ergänzende Information des sekundären Befundes hatte im Falle der übereinstimmenden in 20%, bei den nicht übereinstimmenden Befunden in 80% eine klinische Konsequenz zur Folge. Daraus wird deutlich, dass es sich bei Tumorpatienten um ein besonders sensibles Patientengut handelt, und dem Verdacht auf ein HCC mit Hilfe aller Bildgebungsmodalitäten sehr genau nachgegangen wird. Alleinige Verlaufskontrollen, wie nach benigne diagnostizierten Läsionen, sind die Ausnahme. Boozari et al. (2007) kamen zu dem Schluss, dass im Falle von malignen Tumoren zur Komplettierung der Diagnostik (des Stagings) immer eine zweite komplementäre Bildgebung durchgeführt werden sollte. Da bei den Patienten meist ohnehin eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt wird, stellt die KM-Sonographie kaum einen zusätzlichen Zeit- und Kostenaufwand dar [2]. Als diagnostische Maßnahme zur Charakterisierung eines HCC wird unter Berücksichtigung der EASL-Kriterien die Kombination aus KM-Sonographie und CT empfohlen [129].

Der möglicherweise bestehende Zusammenhang zwischen Dignität, Bildgebungsreihenfolge und klinischer Konsequenz konnte in unserer Studie nur unzureichend geklärt werden, da bei der Analyse der Bildgebungsreihenfolge kein eindeutiger Trend zu erkennen war. Es zeigte sich, dass sich KM-Sonographie und CT Befund, unabhängig der diagnostischen Reihenfolge am häufigsten im Falle von maligne diagnostizierten Leberläsionen bestätigten. Benigne Läsionen dagegen wurden am ehesten mit der Kombination aus MRT und darauf folgender KM-Sonographie Untersuchung gleich bewertet. An dieser Stelle wäre zu überlegen, die Modalität der komplementären Bildgebung abhängig von der in der primären Bildgebung vermuteten Dignität der Leberläsion zu wählen. Die Diagnose der im CT/ MRT primär als maligne befundenen Raumforderung wurde jedoch nach komplementärer KM-Sonographie in der Gruppe der nicht kongruenten Befunde am häufigsten geändert. Somit konnte bei primär maligner RF im CT nicht wie oben angenommen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit von einer Übereinstimmung zwischen diesem Befund und dem Befund der komplementären KM-Sonographie ausgegangen werden. Um eine Empfehlung zur Bildgebungsreihenfolge in Abhängigkeit des primären Befundes geben zu können, hätte auch hier die in die Studie eingeschlossene Patientenzahl größer sein müssen. Einleuchtend erscheint das Anschließen einer weiteren Diagnostik nach primär unklarem oder unsicherem Befund mit der daraus folgenden Konsequenz der Therapieveränderung. In unklaren Fällen ist die Feinnadelbiopsie als Goldstandard immer noch die sicherste Methode, um die Läsion eindeutig zu diagnostizieren [2]. Leen et al. (2006) zeigten in einer Studie, dass mit dem Einsatz der KM-Sonographie im Vergleich zum konventionellen Ultraschall eine erhebliche Reduktion dieser unklaren Diagnosen erreicht werden konnte. Eine noch nicht nachgewiesene Verringerung der Anzahl an weiteren Untersuchungen für den Patienten wird vermutet [28].

Durch die Analyse der Untersuchungsreihenfolge wurde versucht zu ermitteln, ob eine Verringerung der Anzahl an komplementären Bildgebungen möglich ist. Die sekundäre Bildgebung hatte bei 52 von 59 mit der komplementären Untersuchung übereinstimmenden KM-Sonographien keine klinische Konsequenz für den Patienten. Unter diesem Gesichtspunkt hätte in unserem Fall auf 52 Untersuchungen verzichtet werden können. Geht man aber, wie Boozari (2007) davon aus, dass zur Abklärung maligner Leberläsionen der KM-Sonographie in jedem Fall eine komplementäre Bildgebung folgen sollte [2], so reduziert sich die Anzahl an redundanten Untersuchungen auf 25 (ausgehend von insgesamt 382 komplementär durchgeführten Bildgebungen). Dabei handelt es sich um Befunde von benignen Läsionen und Läsionen, deren Existenz nicht bestätigt werden konnte.



In unserer Studie zeigte sich die gute Übereinstimmung der einzelnen Bildgebungen untereinander nicht so deutlich, wie in den vorhergenannten Arbeiten dargestellt. Die Ursachen für die normalerweise seltene, aber dennoch zu erwähnende Diskrepanz zwischen den Befunden von KM-Sonographie und KM-CT/-MRT können mit physikalischen Grundlagen der kontrastmittelgestützten Bildgebung erklärt werden. Die Uneinigkeit der Anreicherungsmuster von kontrastmittelgestützter Sonographie, CT und MRT konnte in einer retrospektiven Studie in vier Kategorien eingeteilt werden. Zum einen wurde der Unterschied durch das unterschiedliche Kontrastmittelverhalten von CT/-MRT-Kontrastmittel im Vergleich zu Ultraschallkontrastmittel in der portalvenösen Phase benannt, welches hauptsächlich bei malignen Läsionen zu beobachten war. Zum anderen kommt es durch einen hohen Fettgehalt der Leber oder der Läsion bei der KM-Sonographie zu einer unvollständigen Suppression der Echogenität dieses Gewebes während der spezifischen KM-Phase. In der dritten Kategorie stehen sich die KM-Sonographie als kontinuierliche „real-time“-Bildgebung und die KM-CT/-MRT als statische Untersuchung mit einem einzigen Abbildungszeitpunkt in der arteriellen Phase gegenüber. Ein noch ungeklärter vierter Punkt betrifft die portalvenöse Phase und einen ausschließlich bei benignen Läsionen auftretenden Unterschied im Wash-out-Verhalten der Läsion [148].

Die Empfehlung zur ergänzenden KM-Sonographie im Anschluss an eine CT- oder MRT-Untersuchung setzt das Wissen nach der Gleichwertigkeit der Bildgebungsmodalitäten im Rahmen der Diagnostik bei Leber Raumforderungen voraus. Wie von Albrecht (2003) beschrieben, wurde der kontrastmittelgestützte Ultraschall von der Radiologie jahrelang eher nachlässig behandelt [36]. Das Ergebnis unserer Studie kann unter dem Aspekt der späten Etablierung dieser Technik gewertet werden. Hier wurde in nur 25,5% der Fälle nach einer primären CT/ MRT-Diagnostik, meist bei unklarem Läsionsbefund, ein expliziter Wunsch nach einer KM-Sonographie ausgesprochen.

Die Gleichwertigkeit der bildgebenden Verfahren bezieht sich nicht auf alle Bereiche der Diagnostik. Der Einsatz von CT, MRT und KM-Sonographie zur Abklärung fokaler Leberläsionen ist nicht nur eine Frage von Sensitivität und Spezifität der Methoden, sondern beinhaltet sowohl eine physische als auch eine kostenintensive Belastung für den Patienten. Werden Leberläsionen zufällig im konventionellen Ultraschall entdeckt, kann die Unsicherheit über die Diagnose in der Zeit bis zur Durchführung weiterer Diagnostik für den Patienten sehr belastend sein. Durch die sofortige Durchführbarkeit der KM-Sonographie

nach einer B-Bild Sonographie ist dieser Zustand vermeidbar. Gefahren und Kontraindikationen der einzelnen Verfahren wurden in Kapitel 1.3 und 1.5 ausführlich besprochen.

Weitere Schlüsse lassen sich unter einem ökonomischen Aspekt ziehen. In einer französischen Multicenterstudie (2009) wurde die hohe diagnostische Wertigkeit der KM-Sonographie in Bezug auf fokale Leberläsionen bestätigt. Des Weiteren wurden die durch diagnostische Methoden entstandenen Kosten näher analysiert. Hieraus ergaben sich Untersuchungskosten von 155,20 Euro für eine KM-Sonographie, 191,65 Euro für eine CT und 322,30 Euro für eine MRT-Untersuchung. Aufgrund einer Kosteneinsparung von insgesamt 15.039,15 Euro und den Vorteilen gegenüber der CT und MRT wird die KM-Sonographie hier als erste Bildgebung bei neu diagnostizierten Leber Raumforderungen empfohlen [149]. Weitere über mehrere Jahre dauernde Kostenanalysen zeigten, dass die KM-Sonographie die günstigste komplementäre Bildgebungsmodalität nach einer B-Bild Sonographie in der Diagnose von benignen Leberläsionen darstellt [150]. Romanini et al. (2007) verglichen die Kosten des konventionellen diagnostischen Weges (B-Bild Ultraschall gefolgt von CT oder MRT mit Gesamtkosten von 134.576 Euro) mit dem neuen Diagnostikmanagement (B-Bild Ultraschall gefolgt von KM-Sonographie mit Gesamtkosten von 55.674 Euro). Es wurde eine Kostenersparnis sowohl für das staatliche Gesundheitssystem als auch für das behandelnde Krankenhaus von 162 Euro pro Patient zu Gunsten des neuen Algorithmus festgestellt [151]. Auch im ambulanten Bereich könnte das Gesundheitssystem einer deutschen Studie (2009) zufolge bei 40.000 abklärungswürdigen Leberläsionen/Jahr bis zu 4 Millionen Euro/Jahr einsparen. Zu erwähnen ist, dass die Kosten signifikant höher werden, sobald die notwendigen KM-Sonographie Untersuchungen nicht in dafür spezialisierten Zentren durchgeführt werden [152].

In einer rumänischen Studie wurde untersucht, wie die KM-Sonographie als kostengünstigere Methode in der first line-Diagnostik von Leber Raumforderungen einsetzbar ist. Vergleicht man den finanziellen Aspekt der Bildgebungen, ergibt sich für die CT und MRT-Untersuchung ein Vielfaches der KM-Sonographie-Kosten. Oft ist es die Kombination der Bildgebungen, die zu einer endgültigen Diagnose führt. Sirli et al. (2010) zeigten, dass im Falle von nicht eindeutig in der KM-Sonographie diagnostizierten Läsionen eine Kombination aus KM-Sonographie und CT/ MRT günstiger war, als alle Läsionen direkt mittels CT oder MRT als primärer Bildgebung zu diagnostizieren [153]. In unserer Arbeit konnte die

Kombination aus KM-Sonographie und CT-Untersuchung - unabhängig der Reihenfolge - als beste Variante der Diagnostik von Leber Raumforderungen ermittelt werden.

## **5.2. Limitationen der Studie**

Im Rahmen der Diskussion ist es notwendig auf die Zusammensetzung der Tumorentitäten und die in dieser Studie verwendeten Untersuchungsmodalitäten einzugehen. Das ausschließlich aus dem hochschulmedizinischen Umfeld des Universitätsklinikums Regensburg bestehende Patientengut ist eine wichtige zu erwähnende Einflussgröße. Dem Studienprotokoll zufolge waren es hauptsächlich Patienten mit bereits bekannten oder neu diagnostizierten Lebertumoren. Dies erklärt den hohen Anteil an hepatozellulären Karzinomen und Lebermetastasen.

Für die Enddiagnose der Tumoren war das Vorhandensein einer histologischen Sicherung angestrebt worden. Da dies allerdings nur bei 91 Patienten gelang, musste in den restlichen Fällen die Enddiagnose durch den klinischen Verlauf gesichert werden. Hieraus ergaben sich unterschiedliche Qualitäten bei der Diagnosesicherung. Eine abschließende diagnostische Sicherheit (Vergleich mit dem Goldstandard, siehe [22]) konnte nicht bei allen Befunden erreicht werden.

Zum Einsatz der verschiedenen Kontrastmittel bei den bildgebenden Verfahren muss erwähnt werden, dass diese in unterschiedlichen Körperräumen anfluten und kontrastieren. SonoVue<sup>®</sup> ist ein Kontrastmittel, welches das Gefäßsystem darstellbar macht und in den Anflutungsphasen vaskulär kontrastiert. Die Kontrastmittel bei CT und MRT dagegen verteilen sich im Parenchym und Interstitium.

Eine weitere Einschränkung der Studie besteht darin, dass die Untersuchungen in einer Bildgebungsmodalität von unterschiedlichen Untersuchern durchgeführt wurden. Idealerweise sollte für jede Bildgebungsmodalität (KM-Sonographie, CT, MRT) nur ein Untersucher und Auswerter zuständig sein, um die Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse zu gewährleisten. Dies ist im klinischen Alltag allerdings nur schwer durchführbar. Die Auswertung der Befunde wurde nicht geblindet durchgeführt und eine Intraobserver-Variabilität ist nicht berechnet worden.

**Schlussfolgerung**

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Einsatz eines einzigen bildgebenden Verfahrens in der Diagnostik von Leberraumforderungen oft nicht ausreichend ist. Durch den zusätzlichen Informationsgehalt empfiehlt es sich, die kontrastmittelgestützte Sonographie unter dem Gesichtspunkt begrenzter Ressourcen sowohl als primäre Bildgebung als auch im Rahmen des Diagnostikverlaufs als komplementäre Bildgebung einzusetzen. Auch im Hinblick auf die geringen Nebenwirkungen (keine Nephrotoxizität) bzw. die gute Verträglichkeit der Ultraschallkontrastmittel weist die kontrastmittelgestützte Sonographie Vorteile für den Einsatz als primäre Bildgebung auf. Eine Kombination aus KM-Sonographie und CT erscheint im Rahmen der diagnostischen Sicherheit als sinnvoll und empfehlenswert.

## 6. Zusammenfassung

Die exakte Diagnose verschiedener Leber Raumforderungen ist durch den Einsatz von CT, MRT und kontrastmittelgestützter Sonographie geprägt und von therapeutischer Relevanz für den Patienten. Ziel dieser retrospektiven Studie war es, die klinische Wertigkeit der Anwendung mehrerer komplementärer Bildgebungen bei der Abklärung von fokalen Leber Raumforderungen zu untersuchen.

Es wurde ermittelt, wie oft die KM-Sonographie als primäres diagnostisches Verfahren angewandt wurde, bzw. bei wie vielen der 662 eingeschlossenen Patienten vor der KM-Sonographie bereits eine Bildgebung vorlag. Anhand eines standardisierten Dokumentationsbogens wurde erfasst, wie häufig aus der komplementären Bildgebung ergänzende Information gezogen werden konnte, wie oft sich daraus eine klinische Konsequenz ergab, und ob eine explizite Empfehlung zur Durchführung einer KM-Sonographie ausgesprochen wurde. Die Analyse der Untersuchungsreihenfolge sollte die Notwendigkeit einer komplementären CT- oder MRT-Untersuchung klären. Es ergab sich ein überwiegender Einsatz von CT- und MRT-Untersuchungen in der Primärdiagnostik von Leberläsionen (insgesamt 68,7% von 382 Patienten mit komplementärer Bildgebung). Es konnte festgestellt werden, dass die komplementäre KM-Sonographie in nahezu 50% der Fälle ergänzende Informationen (Lokalisation, Dignität, Entität) erbrachte. Als klinische Konsequenz kam es am häufigsten zu einer Therapieveränderung. Noch mehr ergänzende Aussagen und darauf folgende klinische Konsequenzen konnten allerdings aus einer komplementären CT und MRT nach primärer KM-Sonographie getroffen werden. Dies zeigt, dass der KM-Sonographie die in zahlreichen Studien nachgewiesene Gleichwertigkeit zur CT und MRT nicht in vollem Maße zuerkannt wurde.

Abschließend kann festgestellt werden, dass der Einsatz eines bildgebenden Verfahrens (alleinige KM-Sonographie/ CT/ MRT) in der Abklärung von Leberläsionen oft nicht ausreichend ist. Eine Kombination aus kontrastmittelgestützter Sonographie und CT scheint im klinischen Alltag unter mehreren Aspekten eine angemessene diagnostische Sicherheit zu gewährleisten und unter ökonomischem Aspekt sinnvoll.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Karhunen, P.J., *Benign hepatic tumours and tumour like conditions in men*. J Clin Pathol, 1986. **39**(2): p. 183-8.
2. Boozari, B., et al., *[Diagnostic imaging of liver tumours. Current status]*. Internist (Berl), 2007. **48**(1): p. 8, 10-2, 14-6, 18-20.
3. Lencioni, R., F. Piscaglia, and L. Bolondi, *Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma*. J Hepatol, 2008. **48**(5): p. 848-57.
4. Helmberger, T., et al., *[Diagnosis and staging of liver metastases with imaging methods]*. Chirurg, 1999. **70**(2): p. 114-22.
5. Prokop, M., ed. *Grundlagen. Ganzkörper-Computertomographie Spiral- und Multislice-CT*, ed. M. Prokop, Galanski, M., Schaefer-Prokop, C., van der Molen, AJ. 2007, Mödder, U.: Stuttgart.
6. Ward, J., et al., *Hepatic lesion detection: comparison of MR imaging after the administration of superparamagnetic iron oxide with dual-phase CT by using alternative-free response receiver operating characteristic analysis*. Radiology, 1999. **210**(2): p. 459-66.
7. Valls, C., et al., *Helical CT versus CT arterial portography in the detection of hepatic metastasis of colorectal carcinoma*. AJR Am J Roentgenol, 1998. **170**(5): p. 1341-7.
8. Helmberger, T., et al., *[Comparison of dual-phase helical CT with native and ferum oxide-enhanced magnetic resonance imaging in detection and characterization of focal liver lesions]*. Radiologe, 1999. **39**(8): p. 678-84.
9. Clevert, D.A., et al., *Evaluation of malignant liver tumors: biphasic MS-CT versus quantitative contrast harmonic imaging ultrasound*. Z Gastroenterol, 2009. **47**(12): p. 1195-202.
10. Yong, T.W., et al., *Sensitivity of PET/MR images in liver metastases from colorectal carcinoma*. Hell J Nucl Med, 2011. **14**(3): p. 264-8.
11. Guang, Y., et al., *Diagnosis value of focal liver lesions with SonoVue(R)-enhanced ultrasound compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced MRI: a meta-analysis*. J Cancer Res Clin Oncol, 2011. **137**(11): p. 1595-605.
12. Bluemke, D.A., et al., *Detection of hepatic lesions in candidates for surgery: comparison of ferumoxides-enhanced MR imaging and dual-phase helical CT*. AJR Am J Roentgenol, 2000. **175**(6): p. 1653-8.
13. Braga, H.J., et al., *Liver lesions: manganese-enhanced MR and dual-phase helical CT for preoperative detection and characterization comparison with receiver operating characteristic analysis*. Radiology, 2002. **223**(2): p. 525-31.

14. Huppertz, A., et al., *Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoxetic acid-enhanced MR images with intraoperative findings*. Radiology, 2004. **230**(1): p. 266-75.
15. Raman, S.S., et al., *Hepatic MR imaging using ferumoxides: prospective evaluation with surgical and intraoperative sonographic confirmation in 25 cases*. AJR Am J Roentgenol, 2001. **177**(4): p. 807-12.
16. Sahani, D.V., et al., *Intraoperative US in patients undergoing surgery for liver neoplasms: comparison with MR imaging*. Radiology, 2004. **232**(3): p. 810-4.
17. Wernecke, K., et al., *Detection of hepatic masses in patients with carcinoma: comparative sensitivities of sonography, CT, and MR imaging*. AJR Am J Roentgenol, 1991. **157**(4): p. 731-9.
18. Konopke, R., A. Bunk, and S. Kersting, *The role of contrast-enhanced ultrasound for focal liver lesion detection: an overview*. Ultrasound Med Biol, 2007. **33**(10): p. 1515-26.
19. Beissert, M., et al., *Comparison of B-mode and conventional colour/power Doppler ultrasound, contrast-enhanced Doppler ultrasound and spiral CT in the diagnosis of focal lesions of the liver: Results of a multicentre study*. Ultraschall Med, 2002. **23**(4): p. 245-50.
20. Nino-Murcia, M., et al., *Color flow Doppler characterization of focal hepatic lesions*. AJR Am J Roentgenol, 1992. **159**(6): p. 1195-7.
21. Konopke, R., et al., *[Detection of liver lesions by contrast-enhanced ultrasound -- comparison to intraoperative findings]*. Ultraschall Med, 2005. **26**(2): p. 107-13.
22. Strobel, D., et al., *Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of focal liver lesions--diagnostic accuracy in clinical practice (DEGUM multicenter trial)*. Ultraschall Med, 2008. **29**(5): p. 499-505.
23. Harvey, C.J., et al., *Pulse-inversion mode imaging of liver specific microbubbles: improved detection of subcentimetre metastases*. Lancet, 2000. **355**(9206): p. 807-8.
24. Albrecht, T., et al., *Phase-inversion sonography during the liver-specific late phase of contrast enhancement: improved detection of liver metastases*. AJR Am J Roentgenol, 2001. **176**(5): p. 1191-8.
25. Lemke, A.J., et al., *[Characterization of hepatic tumors with contrast-enhanced ultrasound and digital grey-scale analysis]*. Rofo, 2004. **176**(11): p. 1607-16.
26. von Herbay, A., et al., *Real-time imaging with the sonographic contrast agent SonoVue: differentiation between benign and malignant hepatic lesions*. J Ultrasound Med, 2004. **23**(12): p. 1557-68.
27. Quaia, E., et al., *Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence*. Radiology, 2004. **232**(2): p. 420-30.

28. Leen, E., et al., *Prospective multicenter trial evaluating a novel method of characterizing focal liver lesions using contrast-enhanced sonography*. AJR Am J Roentgenol, 2006. **186**(6): p. 1551-9.
29. Albrecht, T., C.W. Hoffmann, and K.J. Wolf, *[Ultrasound diagnosis of liver metastases with liver-specific contrast media]*. Radiologe, 2001. **41**(1): p. 8-15.
30. Wilson, S.R. and P.N. Burns, *An algorithm for the diagnosis of focal liver masses using microbubble contrast-enhanced pulse-inversion sonography*. AJR Am J Roentgenol, 2006. **186**(5): p. 1401-12.
31. Zuber-Jerger, I., et al., *Contrast-enhanced ultrasound in diagnosing liver malignancy*. Clin Hemorheol Microcirc, 2009. **43**(1-2): p. 109-18.
32. Jung, E.M., et al., *Evaluation of quantitative contrast harmonic imaging to assess malignancy of liver tumors: a prospective controlled two-center study*. World J Gastroenterol, 2007. **13**(47): p. 6356-64.
33. Albrecht, T., et al., *Improved detection of hepatic metastases with pulse-inversion US during the liver-specific phase of SHU 508A: multicenter study*. Radiology, 2003. **227**(2): p. 361-70.
34. Solbiati, L., et al., *The role of contrast-enhanced ultrasound in the detection of focal liver lesions*. Eur Radiol, 2001. **11 Suppl 3**: p. E15-26.
35. Claudon, M., et al., *Guidelines and good clinical practice recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the liver - update 2012: A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS*. Ultrasound Med Biol, 2013. **39**(2): p. 187-210.
36. Albrecht, T., *[Contrast medium-supported sonography of the liver--a challenge to German radiology]*. Rofo, 2003. **175**(7): p. 889-91.
37. Weskott, H.P., ed. *Physikalische Grundlagen und biologische Effekte*. 1 ed. Sonographie: Schritt für Schritt zur Diagnose, ed. M. Gross. 2007: München.
38. Palmer, P.E.S., Breyer, B., Bruguera, C.A., Gharbi HA., Goldberg, B.B., Tan, F., Wachira, M.W., Weill, F.S., ed. *Grundlagen der Sonographie*. Einführung in die Sonographie, ed. P.E.S. Palmer. 1999: Bern.
39. Delorme, S., Debus, J., ed. *Sonographie*. 2 ed. *Physikalische und technische Grundlagen, Ultraschallkontrastmittel, Harmonic Imaging, Dopplersonographie*, ed. S. Delorme, Debus, J. 2005: Stuttgart.
40. Steffgen, L., ed. *Ultraschallgrundlagen*. 1 ed. Klinikleitfaden, ed. E. Fröhlich, Strunk, H., Wild, K. 2003: München.
41. Schmidt, G., ed. *Checkliste Sonographie*. 3 ed. Checkliste Sonographie, ed. G. Schmidt. 2005: Stuttgart.
42. Müsgen, D., ed. *Physikalische und technische Grundlagen*. Moderne Sonographie, ed. G. Fürst, Koischwitz, D. Vol. 1. 2000: Stuttgart.



43. Gaiani, S., et al., *Vascularity of liver tumours and recent advances in doppler ultrasound*. J Hepatol, 2001. **34**(3): p. 474-82.
44. Klews, P.M., ed. *Die Physik und Technik der Ultraschall diagnoseverfahren*. 1 ed. Farbkodierte Duplexsonographie Interdisziplinärer vaskulärer Ultraschall, ed. R. Kubale, Stiegler, H. 2002: Stuttgart.
45. Delorme, S., M. Krix, and T. Albrecht, *[Ultrasound contrast media--principles and clinical applications]*. Rofo, 2006. **178**(2): p. 155-64.
46. Burns, P.N., D. Hope Simpson, and M.A. Averkiou, *Nonlinear imaging*. Ultrasound Med Biol, 2000. **26 Suppl 1**: p. S19-22.
47. Dill-Macky, M.J., et al., *Focal hepatic masses: enhancement patterns with SH U 508A and pulse-inversion US*. Radiology, 2002. **222**(1): p. 95-102.
48. Albrecht, T., et al., *B-mode enhancement at phase-inversion US with air-based microbubble contrast agent: initial experience in humans*. Radiology, 2000. **216**(1): p. 273-8.
49. Becker, D., D. Strobel, and E.G. Hahn, *[Tissue harmonic imaging and contrast harmonic imaging. Improving the diagnosis of liver metastasis?]*. Internist (Berl), 2000. **41**(1): p. 17-23.
50. Jang, H.J., et al., *Ultrasonographic evaluation of focal hepatic lesions: comparison of pulse inversion harmonic, tissue harmonic, and conventional imaging techniques*. J Ultrasound Med, 2000. **19**(5): p. 293-9; quiz 301-2.
51. Tanaka, S., et al., *Evaluation of tissue harmonic imaging for the diagnosis of focal liver lesions*. Ultrasound Med Biol, 2000. **26**(2): p. 183-7.
52. Bauer, A., et al., *Wideband harmonic imaging: a novel contrast ultrasound imaging technique*. Eur Radiol, 1999. **9 Suppl 3**: p. S364-7.
53. Gramiak, R. and P.M. Shah, *Echocardiography of the aortic root*. Invest Radiol, 1968. **3**(5): p. 356-66.
54. Correas, J.M., et al., *Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance, and artifacts*. Eur Radiol, 2001. **11**(8): p. 1316-28.
55. Lemke, A.J., et al., *[Ultrasound contrast agents for liver diagnostics]*. Radiologe, 2005. **45**(6): p. 520-8.
56. Albrecht, T., et al., *[Stimulated acoustic emissions with the ultrasound contrast medium levovist: a clinically useful contrast effect with liver-specific properties]*. Rofo, 2000. **172**(1): p. 61-7.
57. Schneider, M., *Characteristics of SonoVue trade mark*. Echocardiography, 1999. **16**(7, Pt 2): p. 743-746.
58. Greis, C., Dietrich, C.F., ed. *Ultraschallkontrastmittel und kontrastverstärkte Sonographie*. 1 ed. Endosonographie Lehrbuch und Atlas des endoskopischen Ultraschalls, ed. C.F. Dietrich. 2008: Stuttgart.

59. Delorme, S. and M. Krix, *Contrast-enhanced ultrasound for examining tumor biology*. Cancer Imaging, 2006. **6**: p. 148-52.
60. Schneider, M., et al., *BR1: a new ultrasonographic contrast agent based on sulfur hexafluoride-filled microbubbles*. Invest Radiol, 1995. **30**(8): p. 451-7.
61. Correas, J.M., et al., *Infusion versus bolus of an ultrasound contrast agent: in vivo dose-response measurements of BR1*. Invest Radiol, 2000. **35**(1): p. 72-9.
62. Morel, D.R., et al., *Human pharmacokinetics and safety evaluation of SonoVue, a new contrast agent for ultrasound imaging*. Invest Radiol, 2000. **35**(1): p. 80-5.
63. Rovai, D., et al., *Detection of perfusion defects during coronary occlusion and myocardial reperfusion after thrombolysis by intravenous administration of the echo-enhancing agent BR1*. J Am Soc Echocardiogr, 1998. **11**(2): p. 169-80.
64. Lindner, J.R., et al., *Assessment of resting perfusion with myocardial contrast echocardiography: theoretical and practical considerations*. Am Heart J, 2000. **139**(2 Pt 1): p. 231-40.
65. Siegert, J., ed. *Grundlagen der Ultraschallkontrastmittel*. 1 ed. Farbkodierte Duplexsonographie Interdisziplinärer vaskulärer Ultraschall, ed. R. Kubale, Stiegler, H. 2002: Stuttgart.
66. Hohmann, J., et al., *[Characterization of focal liver lesions with contrast-enhanced low MI real time ultrasound and SonoVue]*. Rofo, 2003. **175**(6): p. 835-43.
67. Dai, Y., et al., *Focal liver lesions: can SonoVue-enhanced ultrasound be used to differentiate malignant from benign lesions?* Invest Radiol, 2007. **42**(8): p. 596-603.
68. Leen, E., et al., *Multi-centre clinical study evaluating the efficacy of SonoVue (BR1), a new ultrasound contrast agent in Doppler investigation of focal hepatic lesions*. Eur J Radiol, 2002. **41**(3): p. 200-6.
69. Li, R., et al., *Characterization of focal liver lesions: comparison of pulse-inversion harmonic contrast-enhanced sonography with contrast-enhanced CT*. J Clin Ultrasound, 2007. **35**(3): p. 109-17.
70. Chami, L., et al., *Benefits of contrast-enhanced sonography for the detection of liver lesions: comparison with histologic findings*. AJR Am J Roentgenol, 2008. **190**(3): p. 683-90.
71. Burns, P.N. and S.R. Wilson, *Focal liver masses: enhancement patterns on contrast-enhanced images--concordance of US scans with CT scans and MR images*. Radiology, 2007. **242**(1): p. 162-74.
72. Kono, Y., et al., *Mechanism of parenchymal enhancement of the liver with a microbubble-based US contrast medium: an intravital microscopy study in rats*. Radiology, 2002. **224**(1): p. 253-7.
73. Hammerstingl, R.M., et al., *[Contrast medium enhanced magnetic resonance tomography of liver metastases: positive versus negative contrast media]*. Radiologe, 2001. **41**(1): p. 24-39.

74. Strobel, D., et al., *Clinical evaluation of contrast-enhanced color Doppler sonography in the differential diagnosis of liver tumors*. J Clin Ultrasound, 2000. **28**(1): p. 1-13.
75. Piscaglia, F., et al., *Real time contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from gastrointestinal cancer*. BMC Cancer, 2007. **7**: p. 171.
76. Solbiati, L., et al., *Radio-frequency ablation of hepatic metastases: postprocedural assessment with a US microbubble contrast agent--early experience*. Radiology, 1999. **211**(3): p. 643-9.
77. Schacherer, D., et al., *Transabdominal ultrasound with echoenhancement by contrast media in the diagnosis of hepatocellular carcinoma*. Dig Dis, 2009. **27**(2): p. 109-13.
78. Cioni, D., et al., *Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma: using contrast-enhanced harmonic power doppler sonography to assess treatment outcome*. AJR Am J Roentgenol, 2001. **177**(4): p. 783-8.
79. Clevert, D.A., M. D'Anastasi, and E.M. Jung, *Contrast-enhanced ultrasound and microcirculation: efficiency through dynamics--current developments*. Clin Hemorheol Microcirc, 2013. **53**(1-2): p. 171-86.
80. Nelson, T., Downey, D., Pretorius, D., Fenster A., ed. *Abdomen*. 1 ed. Three-Dimensional Ultrasound, ed. T. Nelson, Downey, D., Pretorius, D., Fenster A. 1999: Philadelphia.
81. von Herbay, A., et al., *[Low-MI-sonography with the contrast-agent SonoVue in the diagnosis of infarction of the spleen, kidney, liver and pancreas]*. Ultraschall Med, 2006. **27**(5): p. 445-50.
82. Clevert DA. , W.S., Helck A., Reiser M., *Moderne Perfusionsbildgebung mit SonoVue im Vergleich zur Computertomographie bei Organinfarkten der Niere, Milz und Leber*. RöFo, 2011. **183**.
83. van Wamel, A., et al., *Vibrating microbubbles poking individual cells: drug transfer into cells via sonoporation*. J Control Release, 2006. **112**(2): p. 149-55.
84. Sakai, T., M. Kawaguchi, and Y. Kosuge, *siRNA-mediated gene silencing in the salivary gland using in vivo microbubble-enhanced sonoporation*. Oral Dis, 2009. **15**(7): p. 505-11.
85. Newman, C.M. and T. Bettinger, *Gene therapy progress and prospects: ultrasound for gene transfer*. Gene Ther, 2007. **14**(6): p. 465-75.
86. Jakobsen, J.A., et al., *Safety of ultrasound contrast agents*. Eur Radiol, 2005. **15**(5): p. 941-5.
87. Piscaglia, F. and L. Bolondi, *The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations*. Ultrasound Med Biol, 2006. **32**(9): p. 1369-75.
88. Nanda, N.C., et al., *Multicenter evaluation of SonoVue for improved endocardial border delineation*. Echocardiography, 2002. **19**(1): p. 27-36.

89. Bähr, C., Zeuzem, S., ed. *Lebertumoren*. 6 ed. Innere Medizin, ed. M. Classen, Diehl, V., Kochsiek, K. 2009, Böhm, M, Hallek, M, Schmiegell, W.: München.
90. Hadem, J., Manns, M, Caselitz, M., ed. *Leber und intrahepatische Gallenwege*. 12 ed. Innere Medizin, ed. H. Greten, Rinninger, F., Greten, T. 2010, Greten, H., Rinninger, F., Greten, T.: Stuttgart.
91. Dancygier, H., ed. *Zystische Lebererkrankungen*. 1 ed. Klinische Hepatologie: Grundlagen, Diagnosik und Therapie hepatobiliärer Erkrankungen, ed. H. Dancygier. 2003, Dancygier, H.: Berlin.
92. Wittekind, C., Tannapfel, A., ed. *Tumoren der Leber*. 2 ed. Pathologie Der Leber Und Gallenwege, ed. H. Denk, Dienes, H.P., Düllmann, J., Fischer, H.-P., Klinge, O., Lierse, W., Meyer zum Büschenfelde, K.H., Pfeifer, U., Preisegger, K.H., Ramadori, G., Tannapfel, A., Wittekind, C., Wulfhekel, U., Zhou, H. Vol. 10. 2010, Seifert, G.: Berlin.
93. Dancygier, H., ed. *Primäre Tumoren der Leber - Bösartige Tumoren*. 1 ed. Klinische Hepatologie: Grundlagen, Diagnosik und Therapie hepatobiliärer Erkrankungen, ed. H. Dancygier. 2003, Dancygier, H.: Berlin.
94. Gerok, W.B., H., ed. *Krankheiten der Leber und des biliären Systems*. 11 ed. Die Innere Medizin, ed. W. Gerok, Huber, C., Meinertz, T., Zeidler, H. 2007, Gerok, W., Huber, C., Meinertz, T., Zeidler, H.: Stuttgart.
95. Mergo, P.J. and P.R. Ros, *Benign lesions of the liver*. Radiol Clin North Am, 1998. **36**(2): p. 319-31.
96. Trotter, J.F. and G.T. Everson, *Benign focal lesions of the liver*. Clin Liver Dis, 2001. **5**(1): p. 17-42, v.
97. Kämmerer, J.C., Ochs, A., ed. *Leber*. 1 ed. Sonographie Schritt für Schritt zur Diagnose, ed. M. Gross. 2007: München.
98. Seitz, K.H., Schuler, A., Rettenmeier, G., ed. *Kapitel 2 und 3*. 2 ed. Klinische Sonographie und sonographische Differentialdiagnose, ed. K.H. Seitz, Schuler, A., Rettenmeier, G. 2007: Stuttgart.
99. Blumgart, L.H., Fong, Y., Surgery of the liver and biliary tract, W.B. Saunders, London, 2000. vol 2, 3. ed
100. Biecker, E., et al., *Benign hepatic tumours*. Z Gastroenterol, 2003. **41**(2): p. 191-200.
101. Filippone, A., Basilico, R., Di Fabio, F., Bonomo, L., ed. *Focal Nodular Hyperplasia*. 1 ed. Focal Liver Lesions, ed. R. Lencioni, Cioni, D., Bartolozzi, C. 2005: New York.
102. Denk, H., Dienes, H.P., Jochum, W., Schirmacher, P, Trauner W, ed. *Leber und intrahepatische Gallenwege*. 4 ed. Pathologie, ed. W. Böcker, Denk, H., Heitz, Ph.U., Moch, H. 2008: München.
103. Bruix, J. and M. Sherman, *Management of hepatocellular carcinoma: an update*. Hepatology, 2011. **53**(3): p. 1020-2.

104. Schacherer, D., et al., *Semiquantitative characterization of hepatocellular carcinoma (HCC)--perfusion with contrast-enhanced ultrasound and perfusion analysis*. Clin Hemorheol Microcirc, 2010. **44**(2): p. 97-105.
105. Mazza, O., De Santibanes, E., ed. *Pyogenic Liver Abscess*. 5 ed. Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas, ed. L.H. Blumgart. Vol. 2. 2012: Philadelphia.
106. Rooks, J.B., et al., *Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use*. JAMA, 1979. **242**(7): p. 644-8.
107. Belghiti, J., Doknak, S., Vilgrain V, Paradis, V., ed. *Benign Liver Lesions*. 5 ed. Surgery of Liver, Biliary Tract and Pancreas, ed. L.H. Blumgart. Vol. 2. 2012: Philadelphia.
108. Carr, B., ed. *Tumoren von Leber und Gallewegen*. 17 ed. Harrisons Innere Medizin, ed. A. Fauci, Braunwarl, E., Kasper, D., Hauser, S., Longo, D., Lameson, J., Loscalzo Vol. 1. 2008, Dietel, M., Suttorp, N., Zeitz, M.: Berlin.
109. Weskott, H.P., Kubale, R., ed. *Leber und portalvenöses System*. 1 ed. Farbkodierte Duplexsonographie Interdisziplinär vaskulärer Ultraschall, ed. R. Kubale, Stiegler, H. 2002: Stuttgart.
110. Schacherer, D., J. Schoelmerich, and I. Zuber-Jerger, *[The diagnostic approach to hepatocellular carcinoma]*. Z Gastroenterol, 2007. **45**(10): p. 1067-74.
111. Forner, A., Reig, M, De Lopes, C. , Bruix, J., et al, ed. *Malignant Tumors, Treatment*. 5 ed. Surgery of Liver, Biliary Tract and Pancreas, ed. L.H. Blumgart. Vol. 2. 2012: Philadelphia.
112. Loss, M., et al., *[Surgical treatment of liver metastases]*. Chirurg, 2010. **81**(6): p. 533-41.
113. Hühnerbein, R., ed. *Radiologische Verfahren*. 2 ed. Radiologie, ed. M. Reiser, Kuhn, F-P., Debus, J. 2006: Stuttgart.
114. Hofer, M., ed. *Leber*. 6 ed. CT- Kursbuch, Ein Arbeitsbuch für den Einstieg in die Computertomographie, ed. M. Hofer. 2008: Düsseldorf.
115. Helmberger, T., Daldrup-Link, HE., Rummeny, EJ., ed. *Leber*. 2 ed. Ganzkörper-MR-Tomographie, ed. E. Rummeny, Reimer, P., Heindel, W. 2006, Mödder, U.: Stuttgart.
116. Bottcher, J., et al., *Detection and classification of different liver lesions: comparison of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI versus multiphasic spiral CT in a clinical single centre investigation*. Eur J Radiol, 2013. **82**(11): p. 1860-9.
117. Campos, J.T., C.B. Sirlin, and J.Y. Choi, *Focal hepatic lesions in Gd-EOB-DTPA enhanced MRI: the atlas*. Insights Imaging, 2012. **3**(5): p. 451-74.
118. Bachmann, R., Kugel, H., ed. *Hochfeld-MRT bei 3 Tesla*. 2 ed. Ganzkörper-MR-Tomographie, ed. E. Rummeny, Reimer, P., Heindel, W. 2006, Mödder, U.: Stuttgart.
119. Brown, M., Semelka, R., ed. *Advanced Imaging Applications*. 4 ed. MRI Basic Principles and Applications, ed. M. Brown, Semelka, R. 2010: New Jersey.

120. Op de Beeck, B., et al., *Benign liver lesions: differentiation by magnetic resonance*. Eur J Radiol, 1999. **32**(1): p. 52-60.
121. King, L.J., et al., *MnDPDP enhanced magnetic resonance imaging of focal liver lesions*. Clin Radiol, 2002. **57**(12): p. 1047-57.
122. Ricci, P., et al., *Contrast-enhanced sonography with SonoVue: enhancement patterns of benign focal liver lesions and correlation with dynamic gadobenate dimeglumine-enhanced MRI*. AJR Am J Roentgenol, 2005. **184**(3): p. 821-7.
123. Reimer, P., Tombach, B., ed. *MR Clinical Imaging*. Upper Abdomen: Liver, Pancreas, Biliary System, and Spleen, ed. P.P. Reimer P, Stichnoth F, Meaney J. 2003: Berlin.
124. Bartolotta, T.V., et al., *Characterization of benign hepatic tumors arising in fatty liver with SonoVue and pulse inversion US*. Abdom Imaging, 2007. **32**(1): p. 84-91.
125. Dietrich, C.F., et al., *Differentiation of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma by contrast-enhanced ultrasound*. Br J Radiol, 2005. **78**(932): p. 704-7.
126. Morin, S.H., et al., *Use of second generation contrast-enhanced ultrasound in the assessment of focal liver lesions*. World J Gastroenterol, 2007. **13**(45): p. 5963-70.
127. Helmberger, T., ed. *Leber, biliäres Aystem, Pankreas, Milz*. 2 ed. Radiologie, ed. M. Reiser, Kuhn, F-P., Debus, J. 2006: Stuttgart.
128. Jang, H.J., et al., *Enhancement patterns of hepatocellular carcinoma at contrast-enhanced US: comparison with histologic differentiation*. Radiology, 2007. **244**(3): p. 898-906.
129. Gaiani, S., et al., *Usefulness of contrast-enhanced perfusional sonography in the assessment of hepatocellular carcinoma hypervascular at spiral computed tomography*. J Hepatol, 2004. **41**(3): p. 421-6.
130. Nicolau, C., et al., *Evaluation of hepatocellular carcinoma using SonoVue, a second generation ultrasound contrast agent: correlation with cellular differentiation*. Eur Radiol, 2004. **14**(6): p. 1092-9.
131. Bernatik, T., Becker, D., Rettenmaier, G., ed. *Diffuse Leberveränderungen, Fokale Leberveränderungen*. 2 ed. Klinische Sonographie und sonographische Differentialdiagnose, ed. K. Seitz, Schuler, A., Rettenmaier, G. Vol. 1. 2008, Seitz, K., Schuler, A., Rettenmaier, G.: Stuttgart.
132. Jung, E.M., et al., *New real-time image fusion technique for characterization of tumor vascularisation and tumor perfusion of liver tumors with contrast-enhanced ultrasound, spiral CT or MRI: first results*. Clin Hemorheol Microcirc, 2009. **43**(1-2): p. 57-69.
133. Giorgio, A., et al., *Contrast-enhanced sonographic appearance of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: comparison with contrast-enhanced helical CT appearance*. AJR Am J Roentgenol, 2004. **183**(5): p. 1319-26.

- 134. Oldenburg, A., et al., *Detection of hepatic metastases with low MI real time contrast enhanced sonography and SonoVue*. *Ultraschall Med*, 2005. **26**(4): p. 277-84.
- 135. Konopke, R., et al., *Contrast-enhanced ultrasonography to detect liver metastases : a prospective trial to compare transcutaneous unenhanced and contrast-enhanced ultrasonography in patients undergoing laparotomy*. *Int J Colorectal Dis*, 2007. **22**(2): p. 201-7.
- 136. Larsen, L.P., et al., *The value of contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from colorectal cancer: a prospective double-blinded study*. *Eur J Radiol*, 2007. **62**(2): p. 302-7.
- 137. Bluemke, D.A., et al., *Efficacy and safety of MR imaging with liver-specific contrast agent: U.S. multicenter phase III study*. *Radiology*, 2005. **237**(1): p. 89-98.
- 138. Ichikawa, T., et al., *Detection and characterization of focal liver lesions: a Japanese phase III, multicenter comparison between gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced computed tomography predominantly in patients with hepatocellular carcinoma and chronic liver disease*. *Invest Radiol*, 2010. **45**(3): p. 133-41.
- 139. Albrecht, T., et al., *Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. January 2004*. *Ultraschall Med*, 2004. **25**(4): p. 249-56.
- 140. Piscaglia, F., et al., *The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications*. *Ultraschall Med*, 2012. **33**(1): p. 33-59.
- 141. Xie, L., et al., *Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging for focal liver lesions: a meta-analysis*. *Ultrasound Med Biol*, 2011. **37**(6): p. 854-61.
- 142. Weskott, H.P., *[Detection and characterization of liver metastases]*. *Radiologe*, 2011. **51**(6): p. 469-74.
- 143. Reimer, P., et al., *Hepatic lesion detection and characterization: value of nonenhanced MR imaging, superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging, and spiral CT-ROC analysis*. *Radiology*, 2000. **217**(1): p. 152-8.
- 144. Jang, H.J., T.K. Kim, and S.R. Wilson, *Imaging of malignant liver masses: characterization and detection*. *Ultrasound Q*, 2006. **22**(1): p. 19-29.
- 145. Zviniene, K., et al., *Comparative diagnostic value of contrast-enhanced ultrasonography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in diagnosis of hepatic hemangiomas*. *Medicina (Kaunas)*, 2010. **46**(5): p. 329-35.
- 146. Seitz, K., et al., *Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions - prospective comparison in clinical practice: CEUS vs. CT (DEGUM multicenter trial). Parts of this manuscript were presented at the Ultrasound Dreiländertreffen 2008, Davos*. *Ultraschall Med*, 2009. **30**(4): p. 383-9.

- 147. Seitz, K., et al., *Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions in clinical practice (DEGUM Multicenter Trial): CEUS vs. MRI--a prospective comparison in 269 patients*. *Ultraschall Med*, 2010. **31**(5): p. 492-9.
- 148. Wilson, S.R., et al., *Enhancement patterns of focal liver masses: discordance between contrast-enhanced sonography and contrast-enhanced CT and MRI*. *AJR Am J Roentgenol*, 2007. **189**(1): p. W7-W12.
- 149. Tranquart, F., et al., *[Real-time contrast-enhanced ultrasound in the evaluation of focal liver lesions: diagnostic efficacy and economical issues from a French multicentric study]*. *J Radiol*, 2009. **90**(1 Pt 2): p. 109-22.
- 150. Faccioli, N., et al., *Contrast-enhanced ultrasonography in the characterization of benign focal liver lesions: activity-based cost analysis*. *Radiol Med*, 2007. **112**(6): p. 810-20.
- 151. Romanini, L., et al., *Economic assessment of contrast-enhanced ultrasonography for evaluation of focal liver lesions: a multicentre Italian experience*. *Eur Radiol*, 2007. **17 Suppl 6**: p. F99-106.
- 152. Giesel, F.L., et al., *[Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of incidental liver lesions - an economical evaluation in comparison with multi-phase computed tomography]*. *Ultraschall Med*, 2009. **30**(3): p. 259-68.
- 153. Sirli, R., et al., *Contrast enhanced ultrasound in focal liver lesions--a cost efficiency study*. *Med Ultrason*, 2010. **12**(4): p. 280-5.



## Anhang

### Dokumentationsbogen

Studiennummer:

#### Patientendaten:

Name:					
Geburtsdatum:					
Pat. ID:					
Geschlecht:			w	m	

#### Allgemeine Krankheitsdaten:

Grunderkrankung Patient:	
Art der Leberraumforderung (abschliessender Befund):	

Bitte 1 repräsentativen SAP Brief beifügen

Bei Tumorerkrankungen:

Stadium:	
Fernmetastasen wo, seit wann bekannt, wie diagnostiziert:	
Vorbehandlungen:	

Leberaumforderung **zuerst** diagnostiziert via:

	Art	Datum
1. Bildgebung		
2. Bildgebung		
3. Bildgebung		
4. Bildgebung		
Histologie		

**KM-Sonographie**

<b>KM-Sonographie am...</b>						
<b>Rangfolge KM Schall</b>	1.		2.		3.	
<b>Anfordernde Klinik...</b>						
<b>Explizit empfohlen durch...</b>						
<b>Aussage über Schallqualität?</b>						
<b>Befund Leber-Rf:</b>						
<b>Anzahl:</b>						
<b>Segment:</b>						
<b>KM-Verhalten/Morphologie:</b>	<i>früharterielle Phase:</i>  <i>portalvenöse Phase:</i>  <i>Spätphase:</i>					
<b>Befund:</b>						
<b>Empfehlung zu weiteren Bildgebung abgegeben?</b>		Ja	Nein			

Bitte KM-Sono Befund ausgedruckt beilegen

**CT**

am...						
Rangfolge CT	1.		2.		3.	
KM?		Ja		Nein		
CT Untersuchung im Haus?		Ja		Nein		Wo?
Explizit empfohlen...						
Befund Leber-Rf:						
Anzahl:						
Lokalisation:						
KM-Verhalten/Morphologie:						
Wertung:						
Empfehlung zu weiteren Bildgebung abgegeben?		Ja		Nein		

*Bitte CT Befund ausgedruckt beilegen***MRT**

am...						
Rangfolge MR	1.		2.		3.	
KM?		Ja		Nein		
MRT Untersuchung im Haus?		Ja		Nein		Wo?
Explizit empfohlen...						
Befund Leber-Rf:						

<b>Anzahl:</b>			
<b>Lokalisation:</b>			
<b>KM-Verhalten/Morphologie:</b>			
<b>Wertung:</b>			
<b>Empfehlung zu weiteren Bildgebung abgeben?</b>		<b>Ja</b>	<b>Nein</b>

Bitte MRT Befund ausgedruckt beilegen

**Sonstige Bildgebung**

<b>am...</b>			
<b>Art der Bildgebung:</b>			
<b>Untersuchung im Haus?</b>		<b>Ja</b>	<b>Nein</b>
			<b>Wo?</b>
<b>Explizit empfohlen...</b>			
<b>Anzahl:</b>			
<b>Segment:</b>			
<b>Sonstige Untersuchungspez. Morphologien:</b>			
<b>Wertung:</b>			
<b>Empfehlung zu weiteren Bildgebung abgeben?</b>		<b>Ja</b>	<b>Nein</b>

**Histo**

<b>Histo durchgeführt?</b>		Ja	Nein	
<b>Befund:</b>				
<b>Übereinstimmend mit welcher Bildgebung?</b>				

<u>Klinische</u> <u>Konsequenzen-</u> <u>Zusammenfassung</u> <u>Befunde:</u> KM - Sonographie		CT/MR						
Benigne		Benigne		Auswertung		1	2	
Maligne		Maligne						
?		?						
		Nicht durchgeführt						

Klinische Relevanz?		ja	nein	
Weitere Diagnostik?		ja	nein	
Punktion Herd?		ja	nein	
Histologischer Befund:				
Klinische Relevanz... (welche Therapieveränderung, welche weitere Diagnostik?)				
Verlaufskontrolle wann empfohlen? Ggf. auch wie empfohlen				
Sonstiges				

## **Danksagung**

Ich danke der Direktorin der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I Frau Prof. Dr. Martina Müller-Schilling für die Überlassung des Themas und meiner Doktormutter Frau PD Dr. Doris Schacherer für die gute Kooperation und große Unterstützung, sowie für ihre Tätigkeit als Hauptprüferin.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. Christiane Girlich für die Betreuung und Unterstützung bei der schriftlichen Ausführung der Promotionsarbeit, sowie Frau PD Dr. Sylvia Pemmerl für die Betreuung während der Studiendurchführung und der statistischen Auswertung.

Mein Dank geht auch an die Kollegen der Klinik für Röntgendiagnostik des Universitätsklinikums Regensburg unter der Leitung von Prof. Dr. Christian Stroszczyński für die konstruktive Zusammenarbeit, insbesondere an Prof. Dr. Ernst-Michael Jung für die Erstellung des Zweitgutachtens.

Schließlich möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mich während der gesamten Zeit meines Studiums unterstützt haben und mir immer zur Seite standen.

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbst und nur unter Verwendung der angegebenen Literatur und Hilfsmittel angefertigt habe.

Regensburg, den 07.10.2013

Sabine Himmer