

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
PROF. DR. PHILIPP WIGGERMANN
RADIOLOGIE

**CHARAKTERISIERUNG FOKALER LEBERLÄSIONEN:
KONTRASTMITTELVERSTÄRKTEN SONOGRAPHIE
UND KERNSPINTOMOGRAPHIE
MIT LEBERSPEZIFISCHEM KONTRASTMITTEL
IM VERGLEICH**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
FLORIAN GEORG WASSERMANN

2019

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
PROF. DR. PHILIPP WIGGERMANN
RADIOLOGIE

**CHARAKTERISIERUNG FOKALER LEBERLÄSIONEN:
KONTRASTMITTELVERSTÄRKTEN SONOGRAPHIE
UND KERNSPINTOMOGRAPHIE
MIT LEBERSPEZIFISCHEN KONTRASTMITTELN
IM VERGLEICH**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
FLORIAN GEORG WASSERMANN

2019

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Philipp Wiggermann

2. Berichterstatter: PD Dr. Arne Kandulski

Tag der mündlichen Prüfung: 25.11.2019 und 02.12.2019

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	5
1.1	Ziel der Arbeit	5
1.2	Ausgewählte Raumforderungen der Leber.....	7
1.3	Sonographie	9
1.3.1	Ultraschallphysik.....	9
1.3.2	Kontrastmittelverstärkte Sonographie – CEUS	10
1.3.3	Kontrastmittelverhalten in der Leber	11
1.3.4	Qualifikation der Untersucher nach DEGUM-Klassifikation	13
1.3.5	Kosten der kontrastmittelverstärkten Sonographie mit SonoVue® ..	15
1.4	Magnetresonanztomographie – MRT	16
1.4.1	Native MRT der Leber.....	16
1.4.2	Kontrastmittelverstärkte MRT – CEMRI	17
1.4.3	Kontrastverhalten der Läsionen	18
1.4.4	Kosten der CEMRI mit Primovist® und Resovist®.....	19
2.	Material und Methoden	21
2.1	Eingesetzte Ultraschall- und MRT-Technik	21
2.2	Patientenkollektiv.....	22
2.3	Nicht-histologische Verifikation der endgültigen Diagnose	22
2.4	Elektronische Datenerfassung.....	23
3.	Ergebnisse.....	27
3.1	Patientenkollektiv.....	27
3.2	Vorerkrankungen	28
3.3	Untersuchungsreihenfolge und Untersuchungsabstand	30
3.4	DEGUM-Stufen der Untersucher	31
3.5	Analyse der gefundenen Tumore	32
3.6	CEUS	35
3.6.1	Dignität.....	35
3.6.2	Entität.....	37
3.6.3	Untersucherabhängigkeit	37

3.7	Kontrastmittelverstärkte MRT - CEMRI	39
3.7.1	Dignität.....	39
3.7.2	Entität.....	40
3.8	CEUS und CEMRI komplementär und im Vergleich.....	41
3.8.1	Komplementäre Sensitivität und Spezifität bezüglich Dignität.....	41
3.8.2	Vergleich von Sensitivität und Spezifität bezüglich Dignität	41
3.8.3	Falsch-negative Befunde in beiden Bildgebungen	42
3.8.4	Falsch-positive Befunde in beiden Bildgebungen	43
3.8.5	Adenome in beiden Bildgebungen	44
3.8.6	CCC in beiden Bildgebungen.....	44
3.8.7	Metastasen in beiden Bildgebungen	45
3.8.8	HCC in beiden Bildgebungen.....	46
3.8.9	Andere Läsionen in beiden Bildgebungen	49
3.8.10	Therapiegrundlage.....	50
4.	Diskussion.....	51
4.1	Ergebnis.....	51
4.2	Limitationen der Studie	55
5.	Zusammenfassung.....	57
6.	Anhang.....	58
I.	Abkürzungsverzeichnis.....	58
II.	Erfassungsbogen.....	60
7.	Literaturverzeichnis	61
8.	Danksagung	

Eidesstattliche Erklärung

1. Einleitung

1.1 Ziel der Arbeit

Die Bestimmung der Dignität von Leber Raumforderungen ist, neben deren Detektion, eine häufige Anforderung an die Bildgebung des Abdomens. Grund hierfür ist sicher die zunehmende Zahl der Zufallsbefunde, die gerade im ambulanten Sektor auftreten. So finden sich bei bis zu 52% der Patienten Raumforderungen der Leber [1]. Auch wenn diese fast ausschließlich benignen Natur sind [1], ist eine sichere Charakterisierung der meist im Rahmen von Routineuntersuchungen gestellten Zufallsbefunde für Behandler und Patienten obligat. Sowohl die schwerwiegenden Konsequenzen einer malignen Erkrankung, als auch die psychosozialen und auch ökonomischen Folgen einer falsch-positiven Diagnose lasten schwer auf Patient, Arzt und dem Solidarsystem Gesundheitswesen. Benötigt würde eine Methode, die schnell, sicher, günstig und nicht-invasiv ist. Hier stellt sich die Frage, ob der kontrastmittelverstärkte Ultraschall (CEUS) eine kostengünstigere Alternative zur kontrastmittelverstärkten Magnetresonanztomographie (CEMRI) in der Charakterisierung von Leberläsionen sein kann, oder nur eine nützliche Ergänzung darstellt.

Die Nutzung komplementärer Bildgebungsverfahren ist hierzulande schon seit langem Standard. Was aber, wenn die finanziellen Mittel begrenzt sind und der Mehrwert an Information durch eine zweite, oder gar dritte Bildgebung eventuell nur verschwindend gering ist? Manch eine benigne Raumforderung der Leber, wie zum Beispiel die gut abgrenzbare, solitäre, unkomplizierte Zyste, kann bereits B-Bild- und Dopplersonographisch (also ohne Kontrastmittel) ausreichend sicher diagnostiziert werden [2, 3].

Manchmal erschweren besondere Umstände die eine oder andere Diagnostik. So erschweren Adipositas, Aszites, Darmgas, Dyspnoe und Zirrhose die sonographische Diagnostik bisweilen beträchtlich oder machen sie gar völlig unmöglich [2]. So sind gadoliniumhaltige MRT-Kontrastmittel möglicherweise bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz [4] und jodhaltige Computertomographie-Kontrastmittel möglicherweise bei Niereninsuffizienz und Hyperthyreose kontraindiziert [5]. Darüber hin-

aus erfordert die MRT als zeitintensive schnittbilddiagnostische Untersuchung ein gutes Mitwirken (Compliance) vonseiten des Patienten. Eine besondere Herausforderung stellt hier die Untersuchung der atemabhängigen Lage der Leber dar, die es erforderlich macht, dass der Patient in jeder Sequenz für einige Sekunden den Atem vollständig anhalten können muss, um eine optimale Bildschärfe zu erreichen [6]. Dies ist oft, auch wegen häufiger Komorbidität (Chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung/COPD, Herzinsuffizienz), kaum oder gar nicht möglich. Es stellt sich nun die Frage: Kann der Ausschluss einer bestimmten Bildgebung aus der Diagnostik eventuell von einer anderen Bildgebung wie z.B. CEUS kompensiert werden?

Im Zusammenhang mit der Sonographie steht immer wieder das Schlagwort „Untersucherabhängigkeit“ im Raum. Und es scheint naheliegend, dass bei einer so hochgradig dynamischen Untersuchung wie dem kontrastmittelverstärkten Ultraschall die Erfahrung und Routine des Untersuchers einen großen Einfluss haben könnten. Schließlich lassen sich bestimmte Charakteristika einzelner Tumorarten nur in bestimmten Phasen erkennen und die Zeitfenster sind hier mitunter sehr kurz (siehe Kapitel 1.3.3) [7]. In dieser Studie sollen nicht nur zwei unterschiedliche Methoden der Bildgebung miteinander verglichen werden, sondern auch die Untersucherabhängigkeit der kontrastmittelverstärkten Sonographie genauer betrachtet werden. Inwieweit verändern sich Sensitivität und Spezifität der Diagnostik mit dem Erfahrungsgrad des Untersuchers?

Des Weiteren wollen wir untersuchen, ob und wie sich die Durchführung einer zweiten Bildgebung auf Therapie und weitere Diagnostik auswirken und welche der beiden Untersuchungsmodalitäten (CEUS und CEMRI) schließlich den entscheidenden Ausschlag bei der Therapieplanung gibt. Macht es zum Beispiel Sinn, bei einer bestimmten Verdachtsdiagnose eine bestimmte komplementäre Bildgebung zeitlich vor der anderen durchzuführen?

Es werden also ganz gezielt der kontrastmittelverstärkte Ultraschall (CEUS) und die kontrastmittelverstärkte Kernspintomographie/MRT (CEMRI) bei der Charakterisierung von unklaren Leberläsionen verglichen. Es handelt sich dabei überwiegend um komplizierte Läsionen, da das Ultraschallkontrastmittel SonoVue®, laut Herstellerangabe, nur dann zum Einsatz kommen soll, wenn eine Diagnostik mit konventioneller Sonographie nicht aussagekräftig ist [8].

1.2 Ausgewählte Raumforderungen der Leber

Raumforderungen der Leber lassen sich in maligne und benigne, sowie in lebereigene und leberfremde Tumore einteilen. Aufgrund der klinischen Relevanz erfolgt in der Datenerhebung dieser Studie eine grundlegende Einteilung in die beiden Gruppen der benignen und der malignen Leberräumforderungen.

Die Fokale Noduläre Hyperplasie (FNH) ist die zweithäufigste benigne und eine bei der weiblichen Bevölkerung im Vergleich zur männlichen Bevölkerung deutlich häufiger auftretende Entität [1]. Ein Zusammenhang mit dem individuellen Östrogenspiegel und damit auch mit östrogenhaltigen Kontrazeptiva wird vermutet. Meist sind FNH symptomlos, auch wenn sie in sehr seltenen Fällen Schmerzen oder eine Cholestase verursachen können. Nur eine symptomatische FNH bedarf der Therapie, zum Beispiel durch chirurgische Resektion [9, 10].

Das Hämangiom ist die häufigste benigne Raumforderung der Leber. Die Häufigkeit zufälliger Funde von Hämangiomen bei Autopsien wird in einzelnen Studien mit 20% angegeben [1]. Ohne klinische Symptomatik oder Komplikationen, wie z.B. Blutungen, ist keine Therapie erforderlich [10].

Als Regeneratknötchen bezeichnet man ein umschriebenes Areal neugebildeten (regenerierten) Gewebes in Folge von Gewebeuntergang durch eine toxische oder infektiöse Schädigung, meist im Rahmen einer Leberzirrhose. Regeneratknötchen sind benigne Raumforderungen und bedürfen sehr selten einer therapeutischen Intervention [10]. Es wird jedoch ein möglicher Übergang zum dysplastischen Knötchen und damit zum hepatozellulären Karzinom (HCC) vermutet. Die Abgrenzung zwischen Regeneratknötchen und dysplastischem Knötchen ist in der Bildgebung häufig sehr schwer [83].

Das Hepatozelluläre Adenom ist eine seltene benigne Raumforderung der Leber, deren Häufigkeit mit 1% angegeben wird [1]. Beim Subtyp des inflammatorischen Adenoms besteht jedoch ein geringes Entartungsrisiko. Es wird ein Zusammenhang zwischen der Dauer einer oralen Kontrazeption und dem Auftreten hepatozellulärer Adenome angenommen. Die Hauptgefahr besteht durch Ruptur des Adenoms und Leberblutung [11], beim inflammatorischen Adenom in der möglichen Entartung (s.o.). Als Therapiemaßnahme steht die chirurgische Resektion, auch prophylaktisch, des Tumors zur Verfügung.

Unkomplizierte Zysten sind häufige benigne Leberraumforderungen die meist zufällig in der konventionellen Sonographie des Abdomens entdeckt werden. Zysten haben meist einen Durchmesser von <3cm und bedürfen in der Regel keiner Therapie. Bei multiplen Zysten muss differentialdiagnostisch an eine kongenitale Erkrankung gedacht werden. Bei komplizierten Zysten mit Septierung sollte differentialdiagnostisch ein Leberabszess oder eine Echinokokkose ausgeschlossen werden [2].

Abszesse der Leber zählen ebenfalls zu den benignen Raumforderungen der Leber und können durch bakterielle Erreger, Pilze oder Amöben verursacht werden [2]. Die Therapie kann antibiotisch, antimykotisch und durch Drainage erfolgen.

Metastasen anderer Malignome sind die häufigsten malignen Raumforderungen der Leber [12] und von großer klinischer Bedeutung. In dieser Studie stellten sie in 17 Fällen, im Vergleich zum Hepatozellulären Karzinom (HCC) mit 42 Fällen, die Gruppe der zweithäufigsten malignen Tumore. Grund für diese Abweichung ist die, später in Kapitel 4.2 aufgeführte, spezielle Präselektion der Patienten. Häufig, auch in dieser Studie, handelt es sich um hämatogen-metastasierte, kolorektale Karzinome. Grund dafür ist der Abfluss venösen Blutes des Colons über das portalvenöse System in die Leber [1, 3].

Hepatozelluläre Karzinome (HCC) sind die häufigsten lebereigenen malignen Raumforderungen. HCC entstehen überwiegend auf dem Boden einer Leberzirrhose, können aber auch, z.B. in Folge einer viralen Hepatitis, ohne Zirrhose entstehen [13]. Die mögliche Klinik besteht aus B-Symptomatik, Oberbauchschmerzen, Aszites und Ikterus. Therapeutisch stehen chirurgische Resektion, Chemoembolisation, Radiofrequenzablation, Mikrowellenablation, irreversible Elektroporation, Alkoholinjektion und Lebertransplantation zur Verfügung. Die Wahl der passenden Therapie ist laut Leitlinien der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) in erster Linie vom Tumorstadium abhängig [14].

Das Cholangiozelluläre Karzinom (CCC) ist der zweithäufigste lebereigene maligne Tumor [15], wenn auch relativ selten [16]. Es kann als Adenokarzinom an jeder Stelle des galleführenden Systems, sowohl intra- als auch extrahepatisch, entstehen. Die topographische Einteilung erfolgt in 3 Kategorien: Intrahepatisch (6%), perihilär (67%) und distal (27%). Die Hauptsymptome sind Ikterus, Oberbauchschmerzen und B-Symptomatik [17].

1.3 Sonographie

1.3.1 Ultraschallphysik

Der Schallkopf eines Sonographiegerätes wird auch Scanner genannt und ist in der Lage Schallwellen sowohl zu generieren, als auch zu empfangen. Er funktioniert nach dem piezo-elektrischen Prinzip, wandelt also elektrische Impulse in Ultraschallwellen (ab 2 MHz) um und umgekehrt. Aus dem empfangenen Signal wird elektronisch ein zweidimensionales Bild in Graustufen erzeugt, das sogenannte B-Bild („B“ von engl.: brightness) [2].

Die Ausbreitung der Ultraschallwellen im Zielgewebe ist zum einen abhängig von den physikalischen Größen Wellenlänge und Frequenz und von der Art des zu untersuchenden Gewebes. So haben Ultraschallwellen höherer Frequenzen eine höhere Auflösung bei geringerer Eindringtiefe, Ultraschallwellen einer niedrigeren Frequenz dagegen eine niedrigere Auflösung bei höherer Eindringtiefe. Wellenlänge und Frequenz verhalten sich dabei umgekehrt proportional. Die durchschnittliche Ausbreitungsgeschwindigkeit einer Ultraschallwelle wird in m/s gemessen. Sie beträgt exemplarisch bei Weichteilgewebe 1540 m/s und bei Knochen 4620 m/s. Durch Fokussierung und Verstärkung können noch bessere Ergebnisse erzielt werden [2].

Grenzschichten zwischen zwei verschiedenen Medien führen zur Beugung oder Reflexion der Ultraschallwellen in einem bestimmten Maß. Meist können dadurch die Grenzen unterschiedlicher Gewebe dargestellt werden, woraus diagnostische Erkenntnisse gezogen werden können. Oft erschweren diese Grenzschichten aber auch die Diagnostik oder machen sie gar unmöglich. Zum Beispiel reflektieren und beugen Knochen und Gase die Ultraschallwellen derart stark, dass eine Beurteilung des dahinterliegenden Gewebes meist nicht möglich ist. Für die Befundung der Leber sind insbesondere die Schallschatten der kaudalen Rippen und Überlagerungen mit Darmgas von Relevanz [2].

Doppler- und Farbdoppler-Sonographie erlauben darüber hinaus die Beurteilung der Fließrichtung- und Geschwindigkeit von Blut im untersuchten Gefäßbett. Dabei macht man sich den sogenannten Doppler-Effekt zunutze: Anders als bei einem feststehendem Objekt oder Gewebe, bei dem die reflektierten Ultraschallwellen mit der

gleichen Frequenz zum Scanner zurückkehren, mit der sie ausgesandt werden, ändert sich die Frequenz bei bewegten Objekten (zum Beispiel Blut). Bewegt sich ein Objekt auf den Schallkopf zu, so erhöht sich auch die Frequenz der reflektierten Schallwellen. Bewegt sich ein Objekt dagegen vom Schallkopf weg, so wird die Frequenz der reflektierten Schallwellen vermindert. Diese Differenz nennt man Doppler-Shift und sie ist proportional zur Geschwindigkeit des gemessenen Objektes. In der medizinischen Praxis bedient man sich des Dopplereffektes bei der Messung des Blutstroms [2].

Mittels der farbkodierten Doppler-Sonographie (FKDS) oder des Farb-Dopplers, bei der das dargestellte Blut entsprechend seiner Fließrichtung (zum Schallkopf hin oder vom Schallkopf weg) farblich kodiert und mit einem konventionellen B-Bild fusioniert wird, kann bei der Leberdiagnostik die Gefäßversorgung einer suspekten Raumforderung noch besser beurteilt werden [2].

1.3.2 Kontrastmittelverstärkte Sonographie – CEUS

Bei allen Untersuchungen in dieser Studie kam das Ultraschallkontrastmittel der zweiten Generation SonoVue® der Firma Bracco International zum Einsatz. Die enthaltenen Schwefelhexafluorid-Mikrobläschen werden von einer Phospholipidhülle umschlossen und so im Blut löslich gemacht. Sie besitzen einen mittleren Durchmesser von 2,5 µm, der eine problemlose Passage des Kapillarbettts ermöglicht [8]. Die Grenzfläche zwischen Schwefelhexafluoridgas und Blut reflektiert die Ultraschallwellen und führt so zu einer Erhöhung des Kontrastes zwischen Gewebe und Blut [18]. SonoVue® ist somit ein rein intravasales Kontrastmittel, im Gegensatz zu den leberspezifischen MRT-Kontrastmitteln, bei welchen eine Membranpassage möglich ist und die dadurch zu den intrazellulären Kontrastmitteln gezählt werden [19].

1.3.3 Kontrastmittelverhalten in der Leber

Bei der kontrastmittelverstärkten Sonographie gilt es, wie auch bei der kontrastmittelverstärkten Computertomographie (CECT) und der kontrastmittelverstärkten Magnetresonanztomographie (CEMRI), die besondere Durchblutungssituation der Leber zu berücksichtigen. Da ca. 25-30% der vaskulären Versorgung der Leber über die Arteria hepatica und 70-75% über die Vena portae gewährleistet wird, besteht die Notwendigkeit bei Anfluten eines Kontrastmittels (KM) zwischen der arteriellen, der portal-venösen Phase und einer Spätphase zu unterscheiden [20].

Abhängig von der individuellen Hämodynamik und bedingt durch die relativ kurzen intravasalen Strecken beginnt die arterielle Phase bereits ca. 10-20 Sekunden nach der Injektion des Ultraschallkontrastmittels und endet nach ca. 30-45 Sekunden. Hier erreicht nur jenes KM das Zielorgan, das mit dem arteriellen Blutstrom aus der Arteria hepatica zur Leber strömt.

Unmittelbar darauf folgt die portal-venöse Phase, also nach ca. 45 Sekunden, und dauert bis zu 120 Sekunden an. Bedingt ist diese, im Vergleich zur arteriellen Phase, viel längere Zeitspanne dadurch, dass das Kontrastmittel hier zusätzlich zum pulmonalen Kapillarnetz auch noch die Kapillaren des Darmes passiert.

Zuletzt folgt die Spätphase, in der das KM das Zielorgan wieder vollständig verlässt. Sie ist charakterisiert durch die kontinuierliche Abnahme der KM-Konzentration und variiert in ihrer Dauer, mit 2 bis 6 Minuten, beträchtlich [21].

Als Wash-in-time (WIT) wird der Zeitraum bezeichnet, in dem das Kontrastmittel anflutet. Definiert ist dieser Zeitraum als die Spanne von 5-95% Kontrastmittelkonzentration im Zielorgan. Die Wash-in-time darf nicht mit der Time-to-peak (TTP) verwechselt werden. Diese ist definiert als der gesamte Zeitraum der Kontrastmittelkonzentration, also von 0-100%, im Zielorgan. Als Wash-out-time (WOT) bezeichnet man dagegen den Rückgang der Kontrastierung gegen Null [21].

Eine verstärkte Kontrastierung der fraglichen Läsion im Vergleich zum umliegenden Leberparenchym bezeichnet man als Hyperenhancement. Sind Parenchym und Tumor gleich stark kontrastiert spricht man von Isoenhancement, ist der Tumor weniger stark kontrastiert als das Parenchym von Hypoenhancement [21]. Entscheidend für die diagnostische Einordnung ist, dass die Kontrastierungsunterschiede von Tumor und

Leber phasenabhängig sind, der gleiche Tumor also z.B. in der arteriellen Phase ein Hyperenhancement, in der Spätphase dagegen ein Hypoenhancement zeigen kann.

Die Vaskularisierung einzelner Tumorentitäten zu kennen hilft bei der Unterscheidung in der klinischen Untersuchung mittels dynamischem, kontrastmittelverstärktem Ultraschall (CEUS) [22].

Es können 3 verschiedene, benigne Leberläsionen unterschieden werden.

Die Fokale Noduläre Hyperplasie (FNH) zeigt typischerweise in der frühen arteriellen Phase ein sogenanntes Radspeichenmuster, also eine zentrifugale Ausbreitung des Kontrastmittels von der Mitte zum Rand der Läsion. Es folgt eine Kontrastanreicherung der gesamten Läsion in der arteriellen Phase und ein hyper-/oder Isoenhancement in den folgenden Phasen. Manchmal kommt es zu einer zentralen Aussparung durch eine zentrale Narbe [23, 24].

Für das Hämangiom ist eine scharfbegrenzte Kontrastierung lediglich des Tumorrandes in der arteriellen Phase typisch [25]. Das Tumorrinnere bleibt dabei zunächst frei. In der portalvenösen Phase erfolgt dann eine Kontrastierung der Tumorbinnenstruktur von außen nach innen, das sogenannte Fill-in oder Irisblendenphänomen [23].

Das Hepatozelluläre Adenom zeigt in der arteriellen Phase eine zentripetale oder diffuse Kontrastmittelausbreitung. Dieser folgt in der portalvenösen und Spät-Phase ein langanhaltendes Isoenhancement. [26, 27].

Es können verschiedene, maligne Leberläsionen unterschieden werden. Metastasen zeigen in der arteriellen Phase oft eine unregelmäßige Kontrastverstärkung vornehmlich im Randbereich. Dieser folgt das sogenannte Wash-out (Schnelles Abfluten), die verstärkte Kontrastabnahme im Vergleich zum umliegenden Lebergewebe bis zur Kontrastfreiheit, in der Spätphase. Hier ist ein Abwarten der gesamten Spätphase (4-6 Min.) zur optimalen Befundung zwingend erforderlich [28].

Das Hepatozelluläre Karzinom (HCC oder Leberzellkarzinom) zeigt in der arteriellen Phase typischerweise eine starke, unregelmäßige Kontrastierung. In der portalvenösen Phase erfolgt dann das Wash-out mit einem Hypoenhancement bis in die Spätphase [23, 29].

Die überwiegende Mehrzahl Cholangiozellulärer Karzinome (CCC) zeigt charakteristischerweise eine randständige Kontrastmittelaufnahme in der arteriellen Phase, sowie eine Aussparung (Hypoenhancement) in der portalvenösen und Spätphase als Ausdruck einer oft geringen Vaskularisation [21, 27, 30].

Ist eine genaue Charakterisierung der Läsion nicht möglich, kann zumindest eine Einteilung in benigne und maligne Läsionen erfolgen. Dazu wird das Kontrastmittelverhalten in der Spätphase analysiert. Zeigt sich hier ein Isoenhancement, spricht dies eher für eine benigne Läsion. Zeigt sich in der Spätphase dagegen ein Hypoenhancement bei vorherigem Hyperenhancement in der arteriellen oder portalvenösen Phase, so spricht dies eher für eine maligne Läsion [18, 31].

1.3.4 Qualifikation der Untersucher nach DEGUM-Klassifikation

Das von der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (DEGUM) eingeführte Mehrstufenkonzept dient der flächendeckenden Qualitätssicherung in der medizinischen Ultraschalldiagnostik in Deutschland. Es bezieht sowohl Untersucher als auch Gerätequalität mit ein [32]. Jeder Untersucher kann bei Erfüllen der entsprechenden Anforderungen die entsprechende Zertifizierungsstufe beantragen, sofern er Mitglied der DEGUM ist. Es gibt verschiedene Sektionen der DEGUM, die sich entsprechend den klinischen Fachbereichen verschiedenen Organsystemen widmen. Da sich diese Studie allein mit dem Organ Leber befasst, kommen hier die Stufensysteme der Sektionen Innere Medizin und Radiologie zur Anwendung. Die Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin kennt prinzipiell drei Stufen, die in den Tabellen 1 bis 3 auszugsweise aufgelistet sind.

Die Inhalte sind vom Autor so von der DEGUM übernommen und auf die fachkompetenzspezifischen Details reduziert worden. Eher gesellschaftsorganisatorische Details wie zum Beispiel die Länge der Mitgliedschaft des jeweiligen Untersuchers in der DEGUM spielen zwar bei der Stufenvergabe auch eine Rolle, werden hier aber nicht explizit erwähnt.

Einleitung

Tabelle 1 – DEGUM-Stufe 1 [33]

DEGUM Stufe I	
Aufgabenbereiche	<ul style="list-style-type: none">▪ Qualifizierte Sonographie des Abdomens▪ Kenntnis häufiger Erkrankungen des Abdomens▪ Kenntnis der diagnostischen Schritte zur weiteren Abklärung▪ Kenntnis der erweiterten Möglichkeiten einer Untersuchung durch einen Stufe II und III Untersucher
Anforderungen	<ul style="list-style-type: none">▪ Facharzt▪ Aktive Ultraschall-Diagnostik über min. 2 Jahre begl. oder 6 Monate ständig▪ min. 800 eigenverantwortlich durchgeführte Untersuchungen▪ min. 400 durchgeführte Untersuchungen im Jahr▪ min. Gerätequalifikation Stufe I

Tabelle 2 – DEGUM-Stufe 2 [34]

DEGUM Stufe II (Ausbilder)	
Aufgabenbereiche	<ul style="list-style-type: none">▪ Hochqualifizierte Sonographie des Abdomens▪ Berechtigung und Verpflichtung zur Ausbildung von US-Untersuchern▪ schließt die Aufgabenbereiche der Stufe I mit ein
Anforderungen	<ul style="list-style-type: none">▪ abgeschlossene Weiterbildung im Fachgebiet▪ aktive US-Diagnostik über min. 4½ Jahre▪ 4-wöchige Ausbildung/Hospitation bei einem DEGUM-Ausbilder oder -Seminarleiter▪ 6.000 durchgeführte Untersuchungen oder 3.000 Patienten mit pathologischem Befund▪ eigene Untersuchungsfrequenz von min. 1.000 im Jahr▪ min. Gerätequalifikation Stufe 2▪ Bestehen der theoretischen und praktischen Prüfung▪ Pflicht zur regelmäßigen Teilnahme an wissenschaftlichen Tagungen▪ Re-Zertifizierung alle 6 Jahre▪ Pflicht zur Weiterbildung

Tabelle 3 – DEGUM-Stufe 3 [35]

DEGUM Stufe III (Kursleiter, früher Seminarleiter)	
Aufgabenbereiche	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Höchstqualifizierte Sonographie des Abdomens ▪ Supervision und Ausbildung der Stufen I und II ▪ Gutachterliche Fragen zur Sonographie
Anforderungen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ abgeschlossene Weiterbildung im Fachgebiet ▪ aktive US-Diagnostik im entsprechenden Gebiet über min. 6 Jahre ▪ min. 10.000 durchgeführte Untersuchungen oder 5.000 Patienten mit pathologischem Befund ▪ eigene Untersuchungsfrequenz von min. 1.500 Patienten pro Jahr oder 750 Patienten mit pathologischem Befund ▪ Gerätequalifikation Stufe 3 ▪ min. 10 veröffentliche Publikationen zu unterschiedlichen Themen der Sonographie, davon min. 5 peer-reviewed ▪ min. 2 Jahre DEGUM-Stufe II ▪ Pflicht zur Abhaltung min. eines Kurses pro Jahr, oder eine sonographische Publikation pro Jahr ▪ durchschnittlich min. 24 CME äquivalente Punkte pro Jahr durch sonographische Fortbildungsveranstaltungen ▪ Re-Zertifizierung alle 6 Jahre ▪ Pflicht zur Weiterbildung

1.3.5 Kosten der kontrastmittelverstärkten Sonographie mit SonoVue®

Die Kosten die bei einer kontrastmittelverstärkten Sonographie mittels SonoVue® für den Betreiber der durchführenden Klinik oder Praxis anfallen, belaufen sich laut Kostenanalyse einer Studie auf 131,30 € - 171,39 € [36]. Es wurde über einen Zeitraum von 5 Jahren gerechnet. Wie teuer die Untersuchung tatsächlich ausfällt, ist in erster Linie von zwei Faktoren abhängig. Erstens von der Auslastung und zweites von den Wartungskosten. Letztere sind wiederum sehr stark abhängig davon, um welches für die Untersuchung verwendete Ultraschallgerät nach DEGUM-Gerätequalifikation es sich dabei handelt. Wie bereits in Kapitel 1.3.4 beschrieben ist die DEGUM-Qualifikation der Untersucher auch von der Gerätequalität abhängig (siehe Tabellen 1 bis 3). Zum Beispiel verdoppeln sich die jährlichen Wartungskosten von 3000€ auf 6000€ wenn statt eines Basisgerätes der Stufe 2 ein Basisgerät der Stufe 3 verwendet wird. Für einen Untersucher der Stufe III nach DEGUM ist aber in jedem Fall ein Gerät der

Stufe 3 erforderlich. Allein das Ultraschallkontrastmittel SonoVue® schlägt in der Kalkulation mit 65,19 € pro Untersuchung zu Buche [32, 35, 36].

1.4 Magnetresonanztomographie – MRT

1.4.1 Native MRT der Leber

Inzwischen stellt die MRT-Untersuchung der Leber eine etablierte Methode in der Diagnostik von Leberläsionen dar. Das bezieht sich nicht nur auf die nativen T1- und T2-gewichteten Nativsequenzen, sondern insbesondere auf kontrastmittelverstärkte Untersuchungen mit leberspezifischen Kontrastmitteln wie sie im Folgenden beschrieben werden. Entsprechend den aktuellen Leitlinien, z.B. zum Management von Hepatozellulären Karzinomen, spielt die kontrastmittelverstärkte MRT sogar eine zentrale Rolle in den diagnostischen Algorithmen. In den Standards der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) wird z.B. im Falle des Hepatozellulären Karzinoms bei allen suspekten Läsionen > 1 cm eine MRT-Untersuchung der Leber, sowohl nativ, als auch kontrastverstärkt, gefordert [37]. Im Vergleich zur früher häufiger genutzten kontrastmittelverstärkten Computertomographie (CECT) der Leber sind MRT-Kontrastmittel nicht jodhaltig und die Untersuchung frei von ionisierender Strahlung. Im Gegensatz zur CECT, in der jodhaltige Kontrastmittel die Röntgendichte einzelner Gewebe erhöhen und so einen besseren Kontrast in der Bildgebung erzeugen können, kommen in der CEMRT metallhaltige Kontrastmittel zum Einsatz. Man bedient sich hier zum einen eisenhaltiger, und zum anderen gadoliniumhaltiger Kontrastmittel, die in Kapitel 1.4.2 noch genauer beschrieben werden. Für die MRT werden jedoch sehr starke Magnetfelder benötigt. Meist, so wie in unserer Studie, kommen dafür Geräte mit einer magnetischen Feldstärke von 1,5 Tesla zum Einsatz. Es gibt Kontraindikationen die eine Anwendung zur Diagnostik relativ oder absolut ausschließen. Zu den absoluten Kontraindikationen werden Cochlea-Implantate gezählt. [38]. Obwohl Herzschrittmacher (HSM) und implantierbare Defibrillatoren früher ebenfalls zu den absoluten Kontraindikationen gezählt wurden können Patienten mit HSM heute unter bestimmten Umständen eine MRT erhalten [39].

Zu den relativen Kontraindikationen gehören ferromagnetische Implantate, wie künstliche Herzklappen, und andere Fremdkörper, wie Metallsplitter. Hier spielt auch die genaue Lokalisation des ferromagnetischen Objekts und die zu scannende Körperregion eine Rolle.

Gesundes Leberparenchym ist homogen und daher auch sowohl in T1 als auch in T2 als homogenes Gewebe in der nativen MRT abzugrenzen. Liegt eine Mehrverfettung des Parenchyms, z.B. im Rahmen einer äthyltoxischen (ASH), oder nicht-äthyltoxischen Steatohepatitis (NASH) vor, so erscheint das Parenchym in der T1-gewichteten (Fett-gewichteten) MRT hypertintens (heller) im Vergleich zum Normalbefund. In der T2-gewichteten (Wasser-gewichteten) MRT erscheinen insbesondere Blutungen und Nekrosen maligner Befunde hyperintens [40, 41]. In Kapitel 1.4.3 wird genauer auf das spezifische Erscheinungsbild einzelner Tumorentitäten sowohl nativ, als auch nach Gabe eines leberspezifischen Kontrastverstärkers eingegangen.

1.4.2 Kontrastmittelverstärkte MRT – CEMRI

Leberspezifische Kontrastmittel können von gesunden Leberzellen aufgenommen werden und so die Sensitivität und Spezifität der MR-Bildgebung bei fokalen Leberläsionen signifikant verbessern [42]. Die Elimination erfolgt zu beinahe gleichen Teilen hepatisch und renal. [43, 44]. In dieser Studie kamen zwei unterschiedliche, leberspezifische Kontrastmittel zur Anwendung: Ferucarbotran (Resovist®, Bayer HealthCare) und Gd-EOB-DTPA (Primovist®, Bayer HealthCare). Ferucarbotran ist eisenhaltig und wird von den Zellen des retikuloendothelialen Systems (RES- oder Kuppferzellen) aufgenommen und gehört zu den superparamagnetischen Kontrastmitteln (SPIO). Bei T1-gewichteten Sequenzen kommt es dadurch zu einer Steigerung der Signalintensität in der Leber. In T2/T2* stellt sich normales Lebergewebe mit reduzierter Intensität dar, während die fraglichen Läsionen sich unverändert intensiv darstellen [45–47].

Bei Gd-EOB-DTPA handelt es sich um ein paramagnetisches Kontrastmittel das, obwohl es eine lipophile Komponente besitzt, durch seine spezielle Galenik sehr gut wasserlöslich und dadurch für die intravenöse Anwendung verfügbar gemacht wurde.

Die Aufnahme erfolgt hier jedoch in die Hepatozyten, und nicht in die Zellen des retikulohistiozytären Systems, wo es sowohl in der hepatobiliären Phase akkumuliert, als auch biliär ausgeschieden wird [4, 48, 49]. Dies ermöglicht sowohl eine hepatobiliäre, leberspezifische Bildgebung, als auch eine dynamische Bildgebung in T1-gewichteten Sequenzen [4, 50].

1.4.3 Kontrastverhalten der Läsionen

Metastasen (meist des Kolorektalen Karzinoms) sind, wie bereits erwähnt, die häufigsten malignen Tumore der Leber [12]. Sie zeigen sich aufgrund von Blutungen und/oder Nekrosen in der nativen MRT in T1 meist hypointens und in T2 meist hyperintens [40]. Nach der intravenösen Gabe eines leberspezifischen Kontrastmittels zeigen Metastasen in der portalvenösen Phase meist ein Hypoenhancement. Der Aspekt kann bei unterschiedlichen Primärtumoren unterschiedlich sein [50–53].

Das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist der häufigste Primärtumor der Leber und erscheint im Nativ-MRT in T1- und T2-Sequenzen ebenfalls hypointens, bzw. hyperintens [40]. Nach Kontrastmittelgabe zeigen HCC häufig ein irreguläres Hyperenhancement in der arteriellen Phase bis ca. 60 Sekunden post-injektionem oft mit Hypervaskularisierung. Beginnend in der portal-venösen Phase mit einer stetigen Steigerung bis zu 20 Minuten post-injektionem kommt es typischerweise zum Wash-out [51, 53, 54].

Das Cholangiozelluläre Karzinom (CCC) ist der zweithäufigste maligne Primärtumor der Leber [15] und zeigt sich in nativen MRT-Sequenzen inhomogen, in T1 hypointens und in T2 hyperintens [40]. Nach der Gabe eines leberspezifischen Kontrastmittels kommt es häufig zur Bildung einer peripheren Zone mit vermehrt hyperintenssem Signal [55].

Das Hepatozelluläre Adenom ist eine seltene, benigne Raumforderung der Leber, deren Häufigkeit unter anderem mit ca. 1% der benignen Lebertumore angegeben wird [1]. In den nativen MRT-Sequenzen erscheinen Adenome häufig inhomogen und hyperintens [56] in T1 und iso- bis hypointens in T2 [40]. In der leberspezifischen, kon-

trastmittelverstärkten MRT zeigen Adenome ein frühes Hyperenhancement in der arteriellen Phase mit einem starken Wash-out zwischen 2 und 20 Minuten post-injektionem [53].

Die Fokale Noduläre Hyperplasie (FNH) zeigt sich in der nativen MRT-Untersuchung in T1 und T2 meist isointens oder aber in T2 hyperintens mit zentraler Narbe [53]. Nach intravenöser Applikation des leberspezifischen MRT-Kontrastmittels zeigen FNH ein homogenes Hyperenhancement und ein mildes Wash-out sowohl in der portalvenösen als auch der Spätphase [56].

Das Hämangiom der Leber erscheint im den nativen MRT-Sequenzen in T1 typischerweise isointens bis hypointens. Nach leberspezifischer Kontrastmittelgabe kommt es zu einem zentripetalen Hyperenhancement, dem sogenannten Irisblendenphänomen. Das Enhancement bei Hämangiomen zeigt sich in den ersten 10 Minuten post-injektionem signifikant stärker als bei Metastasen oder HCCs [40, 53].

1.4.4 Kosten der CEMRI mit Primovist® und Resovist®

Eine Deckungsbeitragsrechnung für die CEMRI in Deutschland existiert zum gegenwärtigen Zeitpunkt (Stand 05/2014) noch nicht. Es können lediglich Rechnungen aus Ländern des europäischen Auslandes zu Rate gezogen werden. Da diese Rechnungen nur sehr eingeschränkt auf das System hierzulande anwendbar sind, macht eine Übernahme der Zahlen eins zu eins wenig Sinn. Dennoch kann davon ausgegangen werden, dass die generelle Tendenz eine ähnliche sein wird, nämlich die, dass kontrastmittelverstärkte Sonographie im Vergleich zur komplementären Schnittbilddiagnostik deutlich günstiger ist [36].

Hier sollen im Folgenden zwei europäische Studien genannt werden, welche die Kosteneffektivität der unterschiedlichen Bildgebungsmodalitäten analysieren. Zum Beispiel kam eine Studie aus Großbritannien 2017 zu dem Schluss, dass CEUS bei ähnlicher diagnostischer Leistung, bei der Diagnostik von Leberraumforderungen, eine kosteneffektivere Alternative zur CEMRI darstellt. Exemplarisch betragen die Kosten für die Diagnostik von Lebermetastasen eines Kolorektalen Karzinoms (CRC) mindestens 67 £ (CEUS), 169 £ (CECT) und 381 £ (CEMRI). Damit waren die Kosten für eine

kontrastmittelverstärkte Computertomographie (CECT) um rund 152 %, die für eine CEMRI sogar um 469 % höher als die des kontrastmittelverstärkten Ultraschalls [57]. Eine italienische Studie belegte 2007 in ihrer Kostenanalyse, dass CEUS im Vergleich zur CECT bei der Charakterisierung benigner Raumforderungen der Leber in Italien lediglich ungefähr die Hälfte an Kosten verursachte (siehe Abbildung 1). Sie gaben die Kosten für eine CECT der Leber mit 211,48 € und für einen CEUS der Leber mit 101,51 € an [58]. Die hier aufgeführten Kosten decken aber lediglich die primäre Diagnostik, nicht aber Folgediagnostik und Kontrollen im Verlauf ab.

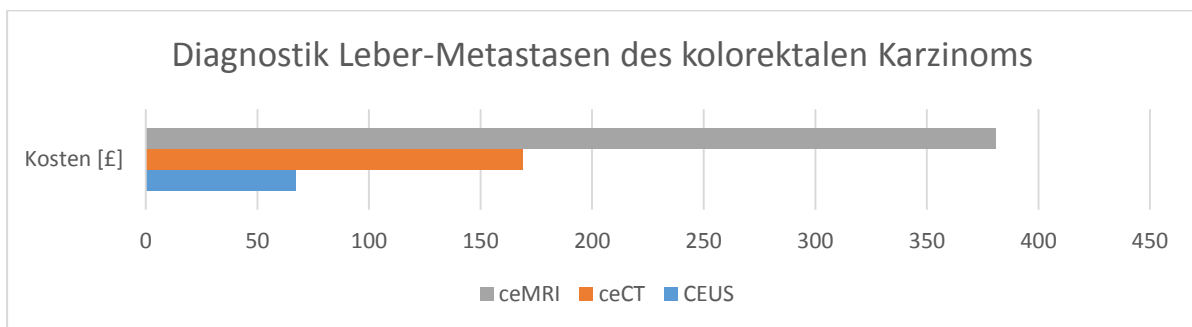


Abbildung 1: Kostenaufstellung nach Westwood et al. (GB 2013)

2. Material und Methoden

2.1 Eingesetzte Ultraschall- und MRT-Technik

Die kontrastmittelverstärkten Ultraschalluntersuchungen (CEUS) wurden mit einem Hochleistungsgerät (LOGIQ E9, von GE in Chalford UK) durchgeführt, dies entsprach der Gerätequalifikation 3 nach DEGUM. Alle Untersucher waren erfahren in der Ultraschalldiagnostik des Abdomens (mindestens DEGUM Stufe I) und es kam ein 1-6 MHz Konvexschallkopf zum Einsatz. Nach der Darstellung der fraglichen Läsion im B-Bild wurden eine farbkodierte Dopplersonographie und eine Power-Dopplersonographie durchgeführt. Die anschließende Injektion von SonoVue® erfolgte immer in 2,4 ml-Dosen nach der „Bolos-Methode“ (gefolgt von einem 5-10 ml Bolus 0,9% NaCl-Lösung für Injektionen) und wurde bei Bedarf bis zu zweimal pro Untersuchung durchgeführt. In allen Untersuchungen kam das Ultraschallkontrastmittel der zweiten Generation SonoVue® der Firma Bracco International (Italien) zum Einsatz. Die genauen Spezifikationen dieses Kontrastverstärkers, sowie das Kontrastverhalten einzelner Läsionen wurden bereits in Kapitel 1.3.2 aufgeführt.

Alle kontrastmittelverstärkten Magnetresonanztomographien wurden mit einem 1,5 Tesla MRT-Gerät vom Typ Avanto der Firma Siemens AG Healthcare (Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Das Protokoll umfasste die folgenden, nativen Sequenzen vor Kontrastmittelgabe: Axiale T2-gewichtete HASTE, T2-gewichtete BLADE, T1-gewichtete FLASH (in- und opposed-phase) und T1-gewichtete VIBE 3D. Nach der automatischen, intravenösen Kontrastmittelgabe im Bolus (entweder 25mmol/kg Gd-EOB-DTPA oder 0,2mmol/kg Gd-DTPA) erfolgten dynamische, axiale T1-gewichtete VIBE Scans bei 20, 40 und 120 Sekunden post-injektionem. Die Sequenzen der hepatobiliären Phase (axial T1-gewichtete VIBE mit Gd-EOP-DTPA; axial T2-starweighted FLASH 2D und T2-gewichtete TSE FS mit 1,4ml Ferucabotran) erfolgten 20 Minuten post-injektionem. Axiale T2 HASTE, T2 BLADE, axiale Diffusion/ADC, axiale T1 VIBE 3D nativ, arterielle, portale und Spätphase, sowie coronale T1 VIBE 3D erfolgten in der Spätphase. Die Auswertung erfolgte durch zwei in der abdominalen Bildgebung erfahrene Radiologen nach den geltenden Standards [47, 59]. Die Indikationen zur Anwendung leberspezifischer Kontrastmittel waren:

1. Patienten mit unklaren Leber Raumforderung und Leberzirrhose.
2. Zur Diagnostik und Planung einer chirurgischen Intervention bei Patienten mit Lebermetastasen, da auch kleine Läsionen (<2mm) mit leberspezifischem Kontrastmittel gefunden werden können.
3. Zur Differenzierung zwischen FNH und Adenomen [43].

2.2 Patientenkollektiv

Es wurden retrospektiv alle Fälle erfasst, bei denen in den Jahren 2010-2012 in der Abteilung für Röntgendiagnostik und dem interdisziplinären Ultraschallzentrum der Universität Regensburg sowohl eine kontrastmittelverstärkte Sonographie, als auch eine kontrastmittelverstärkte MRT der Leber binnen 15 Tagen durchgeführt wurden. Für die MRT durften, aufgrund der Vergleichbarkeit, nur die leberspezifischen Kontrastmittel Resovist® (Ferucarbotran) oder Primovist® (Gd-EOB-DTPA Dinatriumsalz) verwendet werden. Das Alter der Patienten spielte keine Rolle. Dadurch ergab sich ein hochgradig selektives Patientenkollektiv, welches sich durch eine hohe Multimorbiditätsrate auszeichnete und in jedem Fall bereits zuvor mittels B-Bild- und Dopplersonographie untersucht worden ist. So lag z.B. bei vielen Patienten eine Leberzirrhose vor (siehe auch Kapitel 3.2).

2.3 Nicht-histologische Verifikation der endgültigen Diagnose

Die endgültige Klassifikation einer Läsion erfolgte in den meisten Fällen (n=53) histologisch. Die Gewinnung des Tumorgewebes erfolgte überwiegend aus dem chirurgischen Resektat (n=37) und in zweiter Linie mittels Biopsie (n=16). Wenn keine Histologiegewinnung erfolgt ist, wurde die endgültige Diagnose im Verlauf festgelegt. Dazu wurden alle Informationen aus bestehenden und folgenden, sowie komplementären Bildgebungen (z.B. Computertomographie) und alle klinischen und laborchemischen Informationen (z.B.: bekannte Leberzirrhose, bekannte Krebserkrankungen,

Tumormarker usw.) kombiniert. Insbesondere wurden Änderungen in Größe oder Erscheinungsbild sowohl klinisch als auch in folgenden Bildgebungen über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten verfolgt.

Raumforderungen wurden als benigne gewertet, wenn:

- Sie im Verlauf radiologisch nicht mehr nachweisbar waren.
- Sie sich im Verlauf radiologisch deutlich kleiner darstellten.
- Sie über einen Zeitraum vom min. 12 Monaten radiologisch keine Größenprogression zeigten.
- Sie im Verlauf eindeutig von der Entität her einer bestimmten benignen Raumforderung zugeordnet werden konnten.

Die Festlegung der endgültigen Entität einer benignen Raumforderung erfolgte entsprechend dem Befund aus einer dafür geeigneten Bildgebung nachdem die oben genannten Kriterien zur Benignität erfüllt waren.

Raumforderungen wurden als maligne gewertet, wenn:

- Sie im Verlauf ein deutliches Wachstum zeigten.
- Sie im Verlauf ein multifokales Auftreten zeigten.
- Sie gemäß den geltenden Leitlinien von der Entität her einer bestimmten malignen Raumforderung (Metastase, HCC, CCC) zugeordnet werden konnten.

Die Stellung der endgültigen Diagnose einer malignen Raumforderung erfolgte gemäß den entsprechenden Leitlinien für das HCC [13, 60, 61], das Kolorektale Karzinom [62] und das Cholangiozelluläre Karzinom [63].

2.4 Elektronische Datenerfassung

Zur Erfassung des Datensatzes wurden alle Patienten ermittelt, bei denen binnen 15 Tagen sowohl eine CEMRI mit Primovist® oder Resovist®, als auch ein CEUS der Leber mit SonoVue® durchgeführt wurde. CEUS wurde entweder im Institut für Röntgendiagnostik oder im interdisziplinären Ultraschallzentrum des Universitätsklinikums Regensburg durchgeführt. Die Datenerfassung erfolgte mit Hilfe von Radiologieinformationssystem (RIS), Krankenhausinformationssystem (KIS) und handschriftlich mit einem Erfassungsbogen (siehe Anhang II. Erfassungsbogen). Anschließend wurde

eine Datenbank mittels Microsoft™ Excel® angelegt und jedem Fall eine fortlaufende Fallnummer zugeteilt.

Die erfassten Parameter werden im Folgenden aufgezählt:

▪ id	Fallnummer
▪ pat.id	Patientenidentifikationsnummer im Programm SAP
▪ birthday	Geburtsdatum des Patienten
▪ age	Alter zum Zeitpunkt der Untersuchungen
▪ gender	Geschlecht des Patienten
▪ mri.date	Datum der MRT-Untersuchung
▪ us.date	Datum der Kontrastmittelsonographie
▪ interval.days	Abstand zwischen den beiden Untersuchungen
▪ prior	Reihenfolge der Bildgebungen
▪ us.entity	Entität der RF festgelegt durch CEUS
▪ us.malignity	Dignität der RF festgelegt durch CEUS
▪ mri.entity	Entität der RF festgelegt durch MRT
▪ mri.malignity	Dignität der RF festgelegt durch MRT
▪ therapy.base	Therapiegrundlage
▪ therapy	Welche Therapie erhielt der Patient im Anschluss
▪ condition	Grunderkrankung zum Zeitpunkt der Bildgebung
▪ histo	Histologischer Befund zum Zeitpunkt dieser Auswertung
▪ course	Klinischer Verlauf bei fehlender Histologie
▪ malignity	Die tatsächliche Dignität der RF
▪ degum	Die DEGUM-Klassifikation des durchführenden Arztes
▪ mri.cm	Das für die MRT verwendete Kontrastmittel

Für jeden Fall mit mehr als einer Läsion pro Bildgebung wurde eine Leitläsion festgelegt. Dabei handelte es sich um die größte Läsion, die in beiden Bildgebungen eindeutig lokalisierbar, und damit vergleichbar, war. Fanden sich bei einem Patienten also zum Beispiel mehrere metastasensuspekte Raumforderungen, so ging nur eine davon in die Untersuchung ein. Fanden sich bei einem Patienten eine fraglich maligne Raumforderung und gleichzeitig ein benigner Tumor, dessen Dignität bereits im B-Bild und/oder in der Doppler-Sonographie eindeutig bestimmt werden konnte, so wurde nur der mutmaßlich maligne Tumor weiter untersucht. Sämtliche Fälle, in denen die definitive Dignität der Läsion zum Zeitpunkt dieser Arbeit nicht bekannt war, wurden ausgeschlossen.

Es wurde auch eruiert, welchen Einfluss die beiden Modalitäten auf den weiteren Verlauf von Therapie und Diagnostik in jedem einzelnen Fall hatten. Dazu wurden die Befunde von MRT und CEUS sowie alle zu diesem Fall verfügbaren Arztbriefe und eventuell vorhandene Berichte des interdisziplinären Tumorboards in SAP gesucht

und gesichtet. Weitere komplementäre Bildgebungen wie zum Beispiel die Computertomographie wurden in dieser Untersuchung nicht berücksichtigt. Eingeteilt wurde nach dem in Tabelle 4 vorgestellten Schema.

Tabelle 4: Therapiegrundlage

<i>Therapiegrundlage(n)</i>	<i>Begründung</i>
CEUS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Befundung in der CEMRI aufgrund von Atemartefakten nicht möglich; Befundung in CEUS erfolgreich ▪ CEUS in CEMRI-Befund dringend empfohlen; Befundung in CEUS erfolgreich ▪ Intraoperativer CEUS zur Charakterisierung der RF angefordert; Befundung in CEUS erfolgreich ▪ CEMRI wegen Platzangst abgebrochen; Befundung in CEUS erfolgreich ▪ CEMRI wegen Unverträglichkeitsreaktion auf KM abgebrochen; Befundung in CEUS erfolgreich
CEMRI	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausgeprägte Adipositas verhindert CEUS-Diagnostik; Befundung in CEMRI erfolgreich ▪ Darmgasüberlagerung verhindert CEUS-Diagnostik; Befundung in CEMRI erfolgreich ▪ CEMRI in CEUS-Befund dringend empfohlen; Befundung in CEMRI erfolgreich
beide Modalitäten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erst die Zusammenschau und/oder Bildfusion beider Modalitäten ermöglichte die Diagnosestellung
keine von beiden Modalitäten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Selbst die Zusammenschau beider Modalitäten ermöglichte keine klare Charakterisierung ▪ Weitere Diagnostik (CECT, PET, Punktion, usw.) waren nötig

Als Grunderkrankungen zählten sämtliche Erkrankungen der Leber und/oder Erkrankungen, die Raumforderungen der Leber verursachen können. Insbesondere die Leberzirrhose jedweder Genese, die infektiöse Hepatitis B und C, sämtliche in die Leber metastasierenden Malignome, davon insbesondere das Kolorektale Karzinom und das Hepatozelluläre Karzinom (siehe Kapitel 3.2).

Lag zum Zeitpunkt dieser Untersuchung noch keine histologisch gesicherte Diagnose der fraglichen Raumforderung vor, so wurde durch den klinischen Verlauf, also Größenentwicklung, Tumormarker, Infiltration und Streuung die Dignität bestimmt.

Die US-Untersucher wurden anhand ihrer DEGUM-Stufe in zwei Gruppen eingeteilt, dabei stellten die Stufe I- und Stufe II-Untersucher die erste Gruppe (erfahrene Untersucher) dar. Die Stufe III-Untersucher bildeten die zweiten Gruppe (sehr erfahrene Untersucher). Wenig erfahrene Untersucher (ohne DEGUM-Stufe) kamen in dieser Studie nicht vor.

Der so erstellte Rohdatensatz enthielt n=125 Fälle bei denen CEUS mit dem Kontrastmittel SonoVue® (Schwefelhexafluorid-Mikrobläschen) und die MRT mit einem beliebigen Kontrastverstärker durchgeführt worden waren. Die mit nicht-leberspezifischem KM durchgeführten Fälle wurden ausgeschlossen, was eine endgültige Fallzahl von n=83 ergab. In 32 Fällen kam das Kontrastmittel Resovist® und in 51 Fällen Primovist® zum Einsatz (siehe Abbildung 2).

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Die Gesamtzahl der kontrastmittelgestützten Magnetresonanztomographien betrug 895, die der kontrastmittelgestützten Ultraschall-Untersuchungen im untersuchten Zeitraum 729. Die Zahl der Fälle, in denen beide Bildgebungen komplementär und innerhalb von 15 Tagen stattfanden betrug 125. In diesen 125 Fällen kam 83-mal ein leberspezifisches Kontrastmittel und 42-mal ein unspezifischer Kontrastverstärker zum Einsatz. So umfasste der endgültige Datensatz 83 Fälle, bei denen wiederum 32-mal Resovist® und 51-mal Primovist® als Kontrastverstärker verwendet wurden (siehe Abbildung 2).

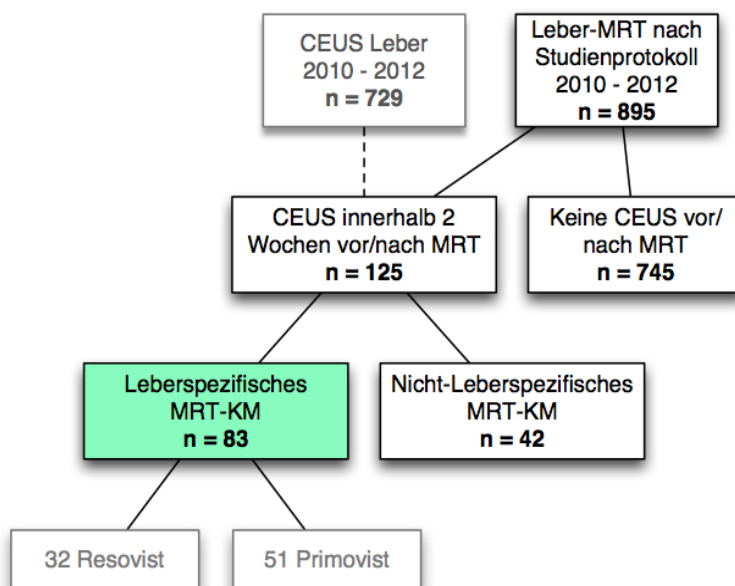


Abbildung 2: Patientenkollektiv

59 dieser insgesamt 83 Patienten waren Männer und 24 waren Frauen. Das Durchschnittsalter betrug 59,8 Jahre, der jüngste Patient war 18, der älteste 78 Jahre alt. Das 1. Quartil lag bei 52,0 Jahren, das 3. Quartil bei 69,0 Jahren und der Median bei 64,0 Jahren. Die graphische Aufarbeitung der Altersverteilung kann der Abbildung 3 entnommen werden.

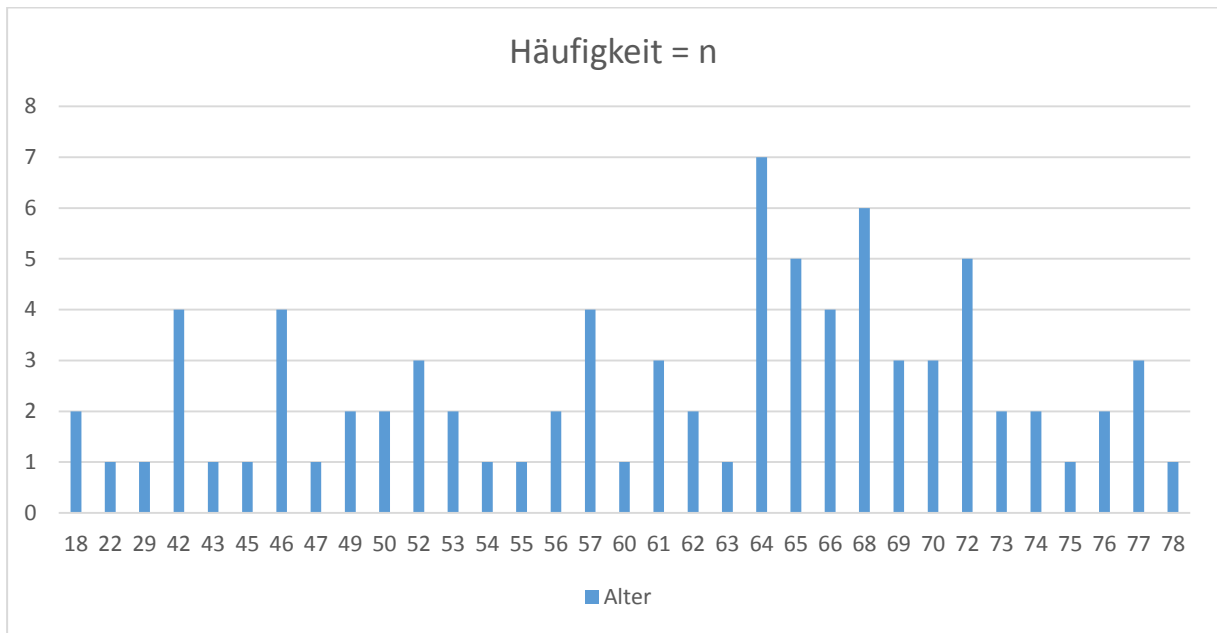


Abbildung 3: Altersverteilung

3.2 Vorerkrankungen

Von den 83 untersuchten Patienten litten 74 (89,2%) an einer für die Untersuchung relevanten Diagnose. Bei 9 Patienten (10,8%) war bis zum Untersuchungszeitpunkt keine relevante Diagnose gestellt worden (Abbildung 4). Mit einer relevanten Diagnose ist in diesem Zusammenhang eine Diagnose gemeint, die zu einer strukturellen Veränderung des Leberparenchyms führt oder führen kann, wie z.B. eine Leberzirrhose oder Metastasen eines leberfremden Primärtumors.

Bei insgesamt 44 Patienten (53,0%) lag eine Leberzirrhose vor. In 30 Fällen (36,1%) trat die Leberzirrhose ohne Begleiterkrankung auf, in 14 Fällen (16,9%) lag zusätzlich ein HCC vor. Letztere 14 Fälle werden in der Auflistung nur einmal unter HCC aufgeführt und nicht zusätzlich unter Leberzirrhose.

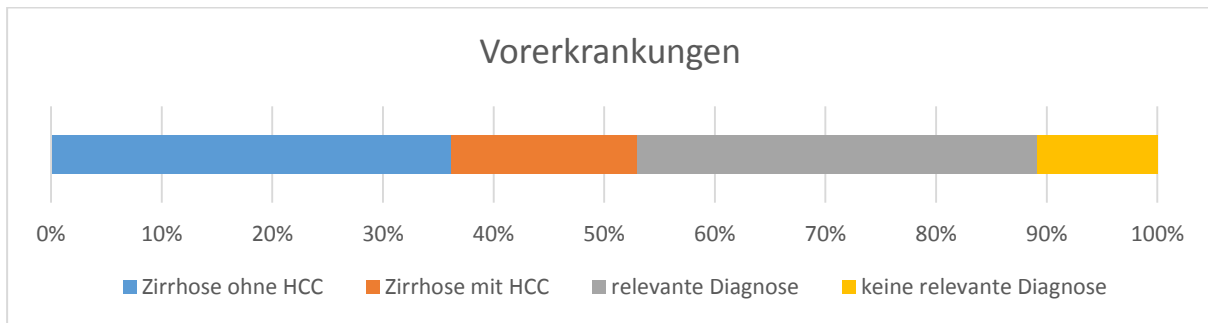


Abbildung 4: Vorerkrankungen 1

In allen Fällen in denen ein HCC als Vorerkrankung bekannt war, handelte es sich um die Befundung einer neu aufgetretenen Raumforderung. In dieser Untersuchung wurde kein Unterschied zwischen den Patienten gemacht, die bereits einer kurativen Therapie zugeführt wurden, und denen, die konservativ bzw. palliativ behandelt wurden. Somit war die Leberzirrhose die häufigste relevante Vordiagnose.

Am zweithäufigsten lag, in 19 Fällen (22,9%), bereits eine andere, leberfremde Tumorerkrankung vor. Das Auftreten anderer Entitäten wie des cholangiozellulären Karzinoms, oder verschiedener benignen Raumforderungen der Leber war verschwindend gering (Abbildung 5).

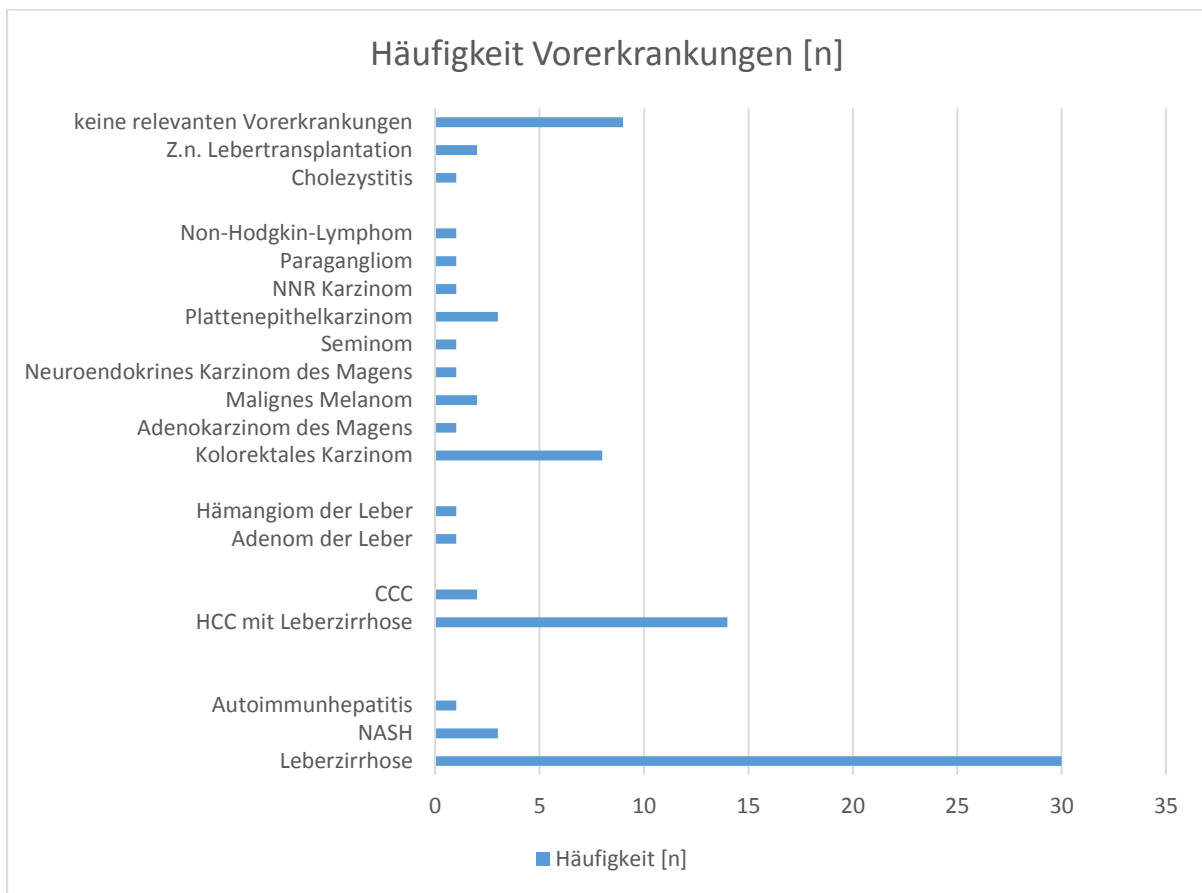


Abbildung 5: Vorerkrankungen 2

3.3 Untersuchungsreihenfolge und Untersuchungsabstand

Im Rahmen dieser Arbeit wurde auch ermittelt, in welcher Reihenfolge die kompletären Bildgebungen vorgenommen wurden. Dies sollte es erlauben, eventuelle Rückschlüsse auf den diagnostischen Pfad zu ziehen. In den 83 untersuchten Fällen war in 30 Fällen (36,1%) die CEMRI und in 31 Fällen (37,4%) der CEUS die erste Bildgebung. In 22 Fällen (26,5%) fanden beide Untersuchungen am gleichen Tag statt, so dass hier von einer nahezu gleichzeitigen Anforderung ausgegangen werden muss (Abbildung 6). In welcher zeitlichen Reihenfolge die beiden Untersuchungen am Untersuchungstag stattgefunden haben, hatte wohl vor allem organisatorische und weniger diagnostische Gründe.

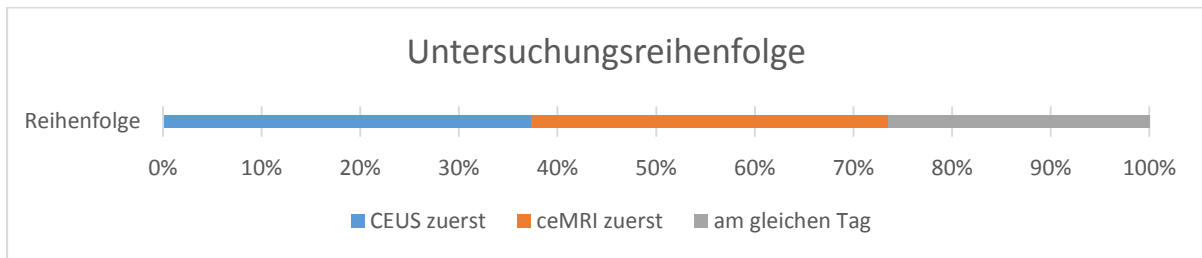


Abbildung 6: Untersuchungsreihenfolge

Insgesamt war der Abstand zwischen den beiden Untersuchungen in der Regel kurz. Im Mittel betrug der Abstand nur 3 Tage. Der Median betrug nur 1 Tag. 43 Untersuchungen, und damit 51,8 % aller Untersuchungen, fanden mit einem Abstand von 0-1 Tag statt. Für die genaue Aufstellung siehe Abbildung 7.

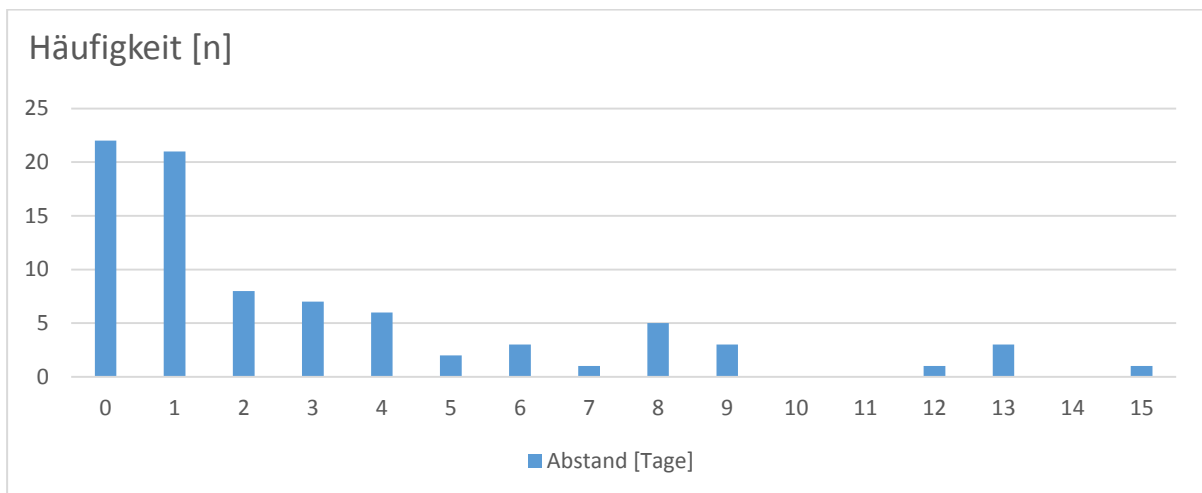


Abbildung 7: Untersuchungsabstand

3.4 DEGUM-Stufen der Untersucher

In 25 Fällen wurde der CEUS von einem Untersucher der DEGUM-Stufe I durchgeführt und in 8 Fällen von einem Untersucher der DEGUM-Stufe II. Die Untersucher der DEGUM-Stufen I und II bildeten die Gruppe der erfahrenen Untersucher. Diese Gruppe führte in Summe 33 Untersuchungen (39,8%) durch. In 50 Fällen (60,2%) wurde der CEUS von einem Untersucher der DEGUM-Stufe III durchgeführt. Diese bildeten die Gruppe der sehr erfahrenen Untersucher (siehe Abbildungen 8 und 9).

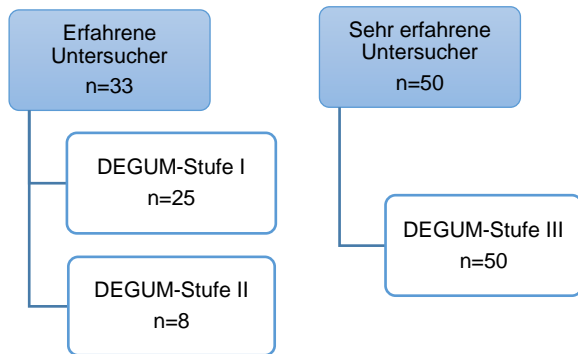


Abbildung 8: Untersucherqualifikation nach DEGUM-Stufen 1

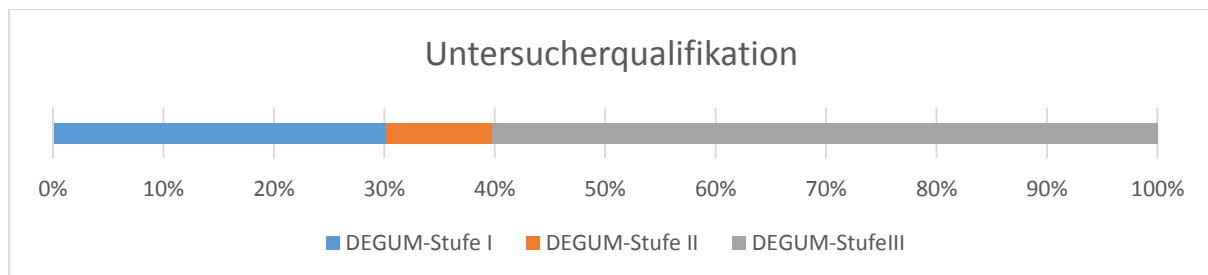


Abbildung 9: Untersucherqualifikation nach DEGUM-Stufen 2

3.5 Analyse der gefundenen Tumore

Die endgültige Dignität und Entität der gefundenen Läsionen wurde entweder mittels histologischer Untersuchung oder im klinischen Verlauf nach den in Kapitel 2.3 aufgeführten Regeln ermittelt. Es konnte in 53 Fällen (63,9%) eine histologische Diagnosesicherung erfolgen, in 30 Fällen (36,1%) wurde die Diagnose nicht-histologisch gestellt.

Von den 83 untersuchten Tumoren erwiesen sich 66 (79,5%) als maligne und 17 (20,5%) als benigne. Bei 8 (47,1%) der 17 benignen Tumoren erfolgte eine histologische Sicherung der Diagnose. Bei 9 (52,9%) der 17 benignen Tumoren erfolgte eine nicht-histologische Sicherung der Diagnose. Bei 45 (68,2%) der 66 malignen Tumoren erfolgte eine histologische Sicherung der Diagnose. Bei 21 (31,8%) der 66 malignen Tumoren erfolgte eine nicht-histologische Sicherung der Diagnose (siehe Tabelle 5 und Abbildung 10)

Ergebnisse

Tabelle 5: Dignitätssicherung, allgemein

	Nicht-histologisch	histologisch
benigne	9	8
maligne	21	45

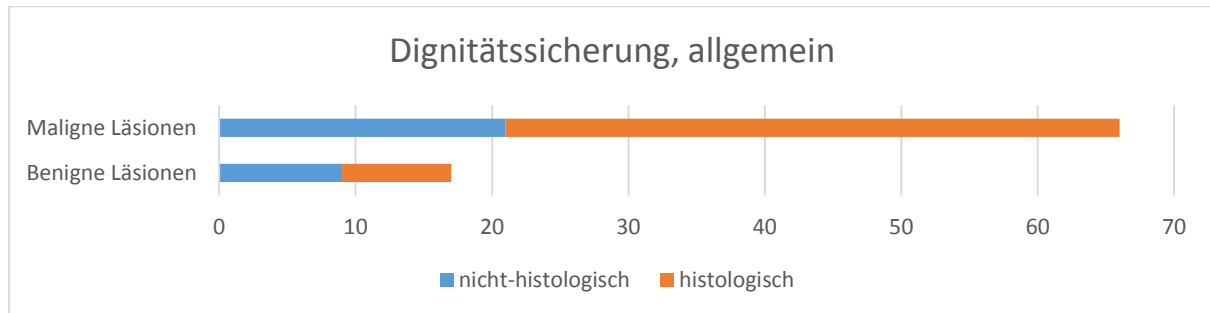


Abbildung 10: Dignitätssicherung, allgemein

Die Sicherung der Dignität der 42 HCC erfolgte in 26 Fällen (61,9%) histologisch und in 16 Fällen (38,1%) nicht-histologisch. Im Vergleich dazu erfolgte die Sicherung der Dignität der übrigen 24 Malignome in 19 Fällen (79,2%) histologisch und in 5 Fällen (20,8%) nicht-histologisch (Tabelle 6 und Abbildung 11).

Tabelle 6: Dignitätssicherung Malignome

	nicht-histologisch	histologisch
HCC	16	26
Malignome, übrige	5	19

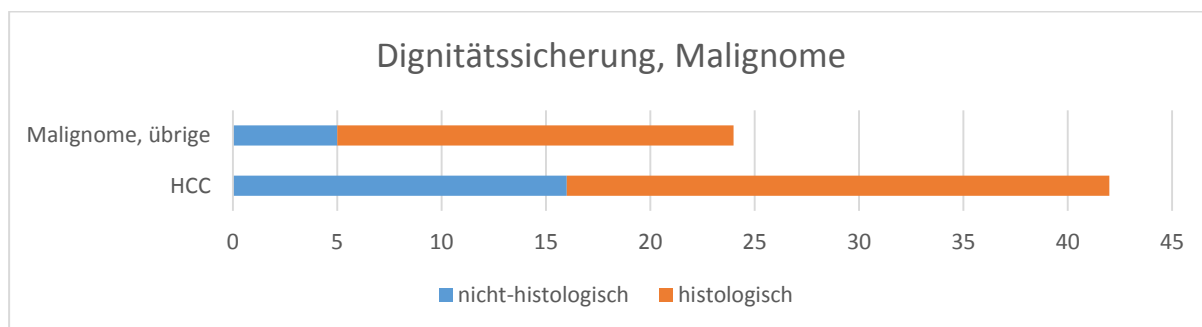


Abbildung 11: Dignitätssicherung, Malignome

Betrachtet man alle 83 Fälle, so stellte das HCC mit 42 Fällen einen Anteil von 50,6% und war damit die häufigste gefundene Tumorentität. Metastasen leberfremder Tumore stellten mit 17 Fällen einen Anteil von 20,5%. Das CCC stellte mit 6 Fällen immerhin einen Anteil von 7,2%. Den Rest bildeten 6 weitere, verschiedene Entitäten in insgesamt 15 Fällen mit einem Anteil von 18,1%. In 3 Fällen konnte lediglich die Dignität als benigne ermittelt werden, nicht jedoch die Entität der Läsion. Diese letzte Gruppe hatte stellte einen Anteil von 3,6%.

Betrachtet man nur die 66 malignen Läsionen, so stellte das HCC mit 42 Fällen einen Anteil von 63,6%. Metastasen leberfremder Tumore stellten mit 17 Fällen einen Anteil von 25,8%. Das CCC stellte mit 6 Fällen einen Anteil von 9,1%. Ein Non-Hodgkin-Lymphom stellte den übrigen Anteil von 1,5%.

Betrachtet man nur die 17 benignen Läsionen, so stellen hier mit vier Fällen Regeneratknoten einen Anteil von 23,5%. Adenome stellten mit weiteren vier Fällen ebenfalls einen Anteil von 23,5%. Hämangiome stellten mit 3 Fällen immerhin die dritthäufigste Gruppe der nicht-malignen Raumforderungen mit 17,6%. Unter den übrigen sechs Läsionen fanden sich zwei Abszesse, ein Angiomyolipom und drei nicht näher klassifizierte Entitäten. Diese letzte Gruppe stellte insgesamt einen Anteil von 35,4% der benignen Raumforderungen (Abbildung 12).

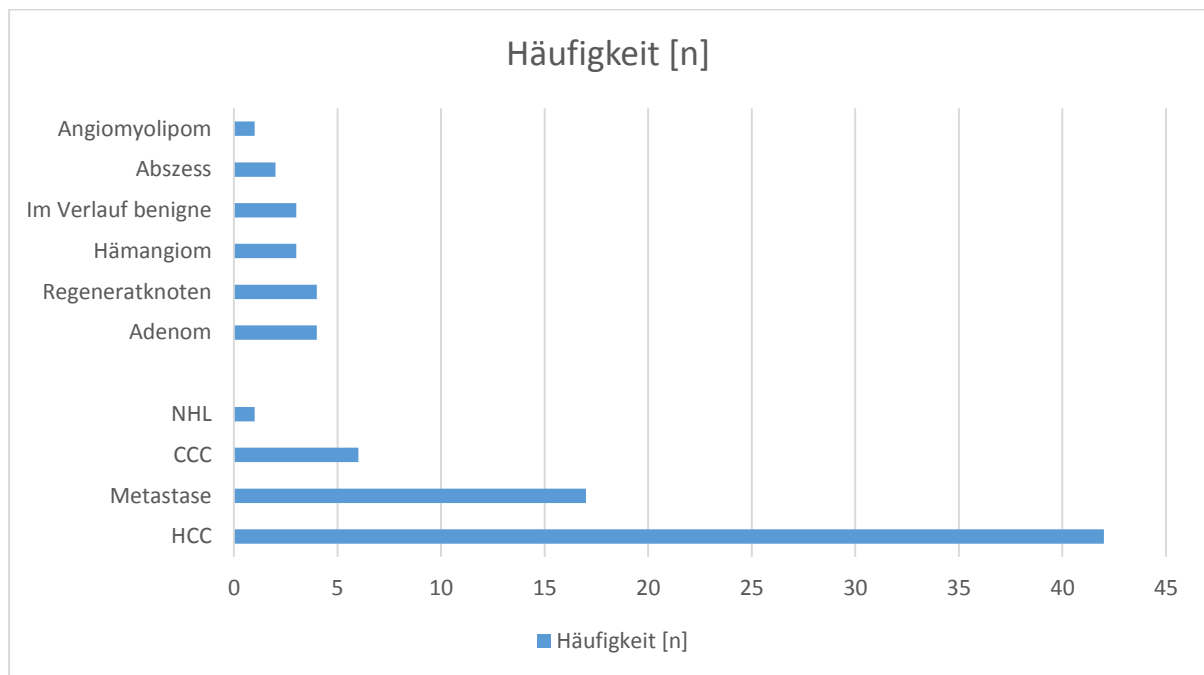


Abbildung 12: Läsionshäufigkeit

3.6 CEUS

3.6.1 Dignität

Wir errechneten die Sensitivität und Spezifität von CEUS in Bezug auf die Dignität der Läsionen in den von uns untersuchten Fällen nach den folgenden Regeln:

- Konnte sich der Untersucher bei einer malignen Läsion nicht festlegen (undecided) oder konnte er sie nicht finden (not found), so wurde dies als falsch negativ gewertet.
- Konnte sich der Untersucher bei einer benignen Läsion nicht festlegen (undecided) oder konnte er sie nicht finden (not found), so wurde dies als falsch positiv gewertet.

Ergebnisse

Tabelle 7: CEUS gesamt

<i>Dignität</i>	<i>CEUS-Befund</i>			
	benigne	maligne	nicht festgelegt	nicht gefunden
benigne	10	5	2	0
maligne	1	60	4	1

Im CEUS wurden von den insgesamt 17 benignen Läsionen zehn korrekt als benigne identifiziert, fünf falsch als maligne bezeichnet und bei zwei Läsionen war eine Zuordnung nicht möglich/konnte sich der Untersucher nicht festlegen. Von den 66 malignen Läsionen wurde nur eine falsch als benigne bezeichnet, 60 wurden korrekt als maligne identifiziert, bei vier Läsionen war eine Festlegung nicht möglich und eine konnte nicht gefunden werden (Tabelle 7).

Daraus errechneten wir für CEUS gesamt eine Sensitivität von 90,9% mit einem 95%-Konfidenzintervall von 84,0% bis 97,8%. Und wir errechneten eine Spezifität von 70,6% mit einem 95%-Konfidenzintervall von 48,9% bis 92,2%. Der positiv-prädiktive Wert (PPV) betrug 92,3% mit einem 95%-Konfidenzintervall von 85,8% bis 98,8%. Der negativ-prädiktive Wert (NPV) betrug 66,6% mit einem 95%-Konfidenzintervall von 44,9% bis 88,4% (siehe Tabelle 8). Hierbei spielte die Untersucherqualifikation nach DEGUM-Stufe noch keine Rolle, da die Ergebnisse beider Gruppen, der erfahrenen Untersucher und der sehr erfahrenen Untersucher, in die gleiche Berechnung eingingen.

Tabelle 8: Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV für CEUS gesamt

<i>Sensitivität</i>	<i>95%-Konfidenzintervall</i>
90,9%	84,0% – 97,8%
<i>Spezifität</i>	
70,6%	48,9% - 92,2%
<i>PPV</i>	
92,3%	85,8% - 98,8%
<i>NPV</i>	
66,6%	44,9% - 88,4%

3.6.2 Entität

Im Folgenden wollen wir auf die sechs Läsionen eingehen, bei denen sich die Untersucher nicht festlegen konnten und auf die eine Läsion, die nicht gefunden werden konnte. In diesen sieben Fällen war die endgültige Entität der Läsion in fünf Fällen ein HCC, in einem Fall ein Regeneratknoten und in einem Fall ein Angiomyolipom. Diese Fälle werden in der Tabelle unter „nicht festgelegt“ aufgeführt.

In sechs Fällen wurde die endgültige Diagnose in der histologischen Untersuchung gestellt, in einem Fall im klinischen Verlauf.

In sechs Fällen gehörte der Untersucher der DEGUM Stufe I und damit der Gruppe der erfahrenen Untersucher an. In einem Fall gehörte der Untersucher der DEGUM-Stufe III und damit der Gruppe der sehr erfahrenen Untersucher an.

In Tabelle 9 werden diese sieben Läsionen im Detail aufgelistet und den entsprechenden Ergebnissen der CEMRI gegenübergestellt. Die Spalte DS enthält die DEGUM-Stufe des jeweiligen Untersuchers, die Spalte Histologie/Verlauf gibt an, wie die endgültige Entität der Läsion bestimmt wurde. Hier fällt vor allem auf, dass in den beiden Fällen 34 und 45 jeweils ein HCC auch in der zweiten Bildgebung nicht als maligne erkannt werden konnte.

Tabelle 9: kein Befund in CEUS

Fall	CEUS Befund	DS	cMRT Dignität	cMRT Entität	Histo./Verlauf	Endgültige Entität
34	nicht festgelegt	3	benigne	Regeneratk.	Histo	HCC
39	nicht festgelegt	1	maligne	HCC	Histo	HCC
43	nicht festgelegt	1	maligne	HCC	Histo	HCC
45	nicht festgelegt	1	benigne	Gefäßshunt	Verlauf	HCC
47	nicht festgelegt	1	nicht festgelegt	-	Histo	Regeneratknoten
49	nicht festgelegt	1	nicht festgelegt	-	Histo	Angiomyolipom
53	nicht gefunden	1	maligne	HCC	Histo	HCC

3.6.3 Untersucherabhängigkeit

Sensitivität und Spezifität der beiden Untersuchergruppen, erfahrene Untersucher (DEGUM I+II) und sehr erfahrene Untersucher (DEGUM III), in Bezug auf die Dignität wurden darüber hinaus getrennt errechnet und mittels Chi-Quadrat-Test verglichen.

Ergebnisse

Die Wahl fiel auf den Chi-Quadrat-Test, da die hier verglichenen Stichproben unabhängig waren, also in den beiden Gruppen unterschiedliche Patienten waren [64]. Für CEUS in der Gruppe der erfahrenen Untersucher errechneten wir eine Sensitivität von 81,5% und eine Spezifität von 50,0% (siehe Tabelle 10). Für CEUS in der Gruppe der sehr erfahrenen Untersucher errechneten wir eine Sensitivität von 97,4% und eine Spezifität von 63,6% (siehe Tabelle 11).

Tabelle 10: CEUS erfahrene Untersucher

	<i>CEUS Befund</i>			
<i>Dignität</i>	benigne	maligne	nicht festgelegt	nicht gefunden
benige	3	1	2	0
maligne	1	22	3	1

Tabelle 11: CEUS sehr erfahrene Untersucher

	<i>CEUS Befund</i>			
<i>Dignität</i>	benigne	maligne	nicht festgelegt	nicht gefunden
benigne	7	4	0	0
maligne	0	38	1	0

Der Chi-Quadrat-Test ergab beim Vergleich der Sensitivität von CEUS in der Gruppe der erfahrenen Untersucher (DEGUM I+II) mit der Sensitivität von CEUS in der Gruppe der sehr erfahrenen Untersucher (DEGUM III) einen p-Wert von 0,497. Damit liegt der p-Wert deutlich über dem Signifikanzniveau von 0,05, so dass die Sensitivität beider Gruppen im Vergleich nicht signifikant unterschiedlich war. Der Chi-Quadrat-Test ergab beim Vergleich der Spezifität von CEUS in der Gruppe der erfahrenen Untersucher mit der Spezifität von CEUS in der Gruppe der sehr erfahrenen Untersucher einen p-Wert von 0,743. Damit liegt der p-Wert deutlich über dem Signifikanzniveau von 0,05, so dass sich die Spezifität beider Gruppen im Vergleich nicht signifikant unterschieden hat (siehe Tabelle 12). Es lässt sich also zusammenfassend sagen, dass zwischen den erfahrenen und den sehr erfahrenen Untersuchern kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Sensitivität und Spezifität bei der Festlegung der Dignität einer Läsion gefunden werden konnte.

Ergebnisse

Tabelle 12: Erfahrene und sehr erfahrene Untersucher im Vergleich

	DEGUM I+II	DEGUM III	p-Wert	Signifikanzniveau
<i>Sensitivität</i>	81,5%	97,4%	0,497	0,05
<i>Spezifität</i>	50,0%	63,6%	0,743	0,05

3.7 Kontrastmittelverstärkte MRT - CEMRI

3.7.1 Dignität

Wir errechneten die Sensitivität und Spezifität der CEMRI in Bezug auf die Dignität der Läsionen (Tabelle 13) in den von uns untersuchten Fällen nach den folgenden Regeln:

- Konnte sich der Untersucher bei einer malignen Läsion nicht festlegen (undecided) oder konnte er sie nicht finden (not found), so wurde dies als falsch negativ gewertet.
- Konnte sich der Untersucher bei einer benignen Läsion nicht festlegen (undecided) oder konnte er sie nicht finden (not found), so wurde dies als falsch positiv gewertet.

Tabelle 13: Dignität CEMRI

<i>Dignität</i>	<i>MRT Befund</i>			
	benigne	maligne	nicht festgelegt	nicht gefunden
benigne	10	3	3	1
maligne	5	60	1	0

Daraus errechneten wir für die kontrastmittelverstärkte MRT eine Sensitivität von 90,9% mit einem 95%-Konfidenzintervall von 84,0% bis 97,8%. Und wir errechneten eine Spezifität von 82,4% mit einem 95%-Konfidenzintervall von 64,2% bis 100%. Der positiv-prädiktive Wert (PPV) betrug 95,2% mit einem 95%-Konfidenzintervall von 90,0% bis 100%. Der negativ-prädiktive Wert (NPV) betrug 70,0% mit einem 95%-Konfidenzintervall von 50,0% bis 90,0% (siehe Tabelle 14).

Ergebnisse

Tabelle 14: Sensitivität, Spezifität, PNV und NPV von CEMRI

<i>Sensitivität</i>	<i>95%-Konfidenzintervall</i>
90,9%	84,0% - 97,8%
<i>Spezifität</i>	
82,4%	64,2% - 100%
<i>PPV</i>	
95,2%	90,0% - 100%
<i>NPV</i>	
70,0%	50,0% - 90,0%

3.7.2 Entität

Im Folgenden wollen wir auf die vier Läsionen eingehen, bei denen sich die Untersucher nicht festlegen konnten und auf die eine Läsion, die nicht gefunden werden konnte. In allen fünf Fällen war die endgültige Dignität benigne und Regeneratknoten stellten mit zwei Fällen die häufigste Entität dar. In vier Fällen wurde die endgültige Diagnose in der histologischen Untersuchung gestellt, in einem Fall im klinischen Verlauf.

In Tabelle 15 werden diese fünf Läsionen im Detail aufgelistet und den entsprechenden Ergebnissen im CEUS gegenübergestellt. Es fällt auf, dass sich CEUS bei einer benignen Läsion auf maligne festgelegt hatte. Bei zwei weiteren Läsionen fand auch im CEUS keine Festlegung statt.

Tabelle 15: kein Befund in CEMRI

Fall	CEMRI-Befund	DS	CEUS Dignität	CEUS Entität	Histologie/Verlauf	Endgültige Entität
4	nicht festgelegt	3	benigne	Regeneratknoten	Verlauf	Regeneratknoten
6	nicht gefunden	3	benigne	nicht möglich	Histologie	Adenom
42	nicht festgelegt	3	maligne	nicht möglich	Histologie	NHL
47	nicht festgelegt	1	nicht möglich	-	Histologie	Regeneratknoten
49	nicht festgelegt	1	nicht möglich	-	Histologie	Angiomyolipom

3.8 CEUS und CEMRI komplementär und im Vergleich

3.8.1 Komplementäre Sensitivität und Spezifität bezüglich Dignität

Wir errechneten für die komplementäre Nutzung beider Bildgebungen, wenn also CEMRI und CEUS kombiniert eingesetzt wurden, eine Sensitivität von 96,9%, eine Spezifität von 70,6%, einen positiv-prädiktiven Wert (PPV) von 92,7% und einen negativ-prädiktiven Wert (NPV) von 85,7%.

Es konnte also gezeigt werden, dass der komplementäre Einsatz beider Bildgebungen eine höhere Sensitivität aufweist als beide für sich. Jedoch sank die Spezifität in der komplementären Nutzung beider Bildgebungen. Die Sensitivität beider Bildgebungen für sich genommen war mit 90,9% gleich. Der PPV war bei kombinierter Bildgebung im Vergleich zu CEUS kaum höher, im Vergleich zur CEMRI sogar etwas niedriger. Der NPV war in der komplementären Bildgebung deutlich höher als in beiden Bildgebungen für sich (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: CEUS und CEMRI komplementär

	komplementär	CEUS	CEMRI
<i>Sensitivität</i>	96,9%	90,9%	90,9%
<i>Spezifität</i>	70,6%	70,6%	82,4%
<i>PPV</i>	92,7%	92,3%	95,2%
<i>NPV</i>	85,7%	66,6%	70,0%

3.8.2 Vergleich von Sensitivität und Spezifität bezüglich Dignität

Sensitivität und Spezifität der beiden Modalitäten, CEUS und CEMRI, in Bezug auf die Dignität der Läsionen wurden darüber hinaus mittels McNemar-Test verglichen. Auch PPV und NPV von CEUS und CEMRI wurden mit dem gleichen Test verglichen. Die Wahl fiel hier auf den McNemar-Test, da die verglichenen Stichproben gepaart waren, also die Patienten in beiden Gruppen die gleichen waren [64].

Wir errechneten beim Vergleich der Sensitivität von CEUS und CEMRI einen p-Wert von 1. Damit liegt dieser Wert deutlich über dem Signifikanzniveau von 0,05, so dass die Sensitivität beider Modalitäten im Vergleich nicht signifikant unterschiedlich ist. In diesem Fall war die Sensitivität in beiden Modalitäten sogar exakt gleich.

Beim Vergleich der Spezifität von CEUS und CEMR lag der p-Wert bei 0,157. Damit erreicht der errechnete Wert das Signifikanzniveau von 0,05 nicht, so dass die Spezifität beider Modalitäten im Vergleich nicht signifikant unterschiedlich ist.

Wir errechneten beim Vergleich des PPV von CEUS und CEMRI einen p-Wert von 0,161. Damit liegt auch dieser Wert deutlich über dem Signifikanzniveau von 0,05, so dass sich der PPV beider Modalitäten im Vergleich nicht signifikant unterscheidet.

Der p-Wert im Vergleich des NPV von CEUS und CEMRI lag bei 0,752. Damit überschreitet auch dieser Wert das Signifikanzniveau von 0,05, so dass der NPV beider Modalitäten im Vergleich nicht signifikant unterschiedlich ist (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: CEUS u. CEMRI Vergleich

	CEUS	CEMRI	p-Wert	Signifikanzniveau
<i>Sensitivität</i>	90,9%	90,9%	1	0,05
<i>Spezifität</i>	70,6%	82,4%	0,157	0,05
<i>PPV</i>	92,3%	95,2%	0,161	0,05
<i>NPV</i>	66,7%	70,0%	0,752	0,05

3.8.3 Falsch-negative Befunde in beiden Bildgebungen

In zwei Fällen wurde eine maligne Läsion von beiden Bildgebungen nicht als solche erkannt. In beiden Fällen handelte es sich dabei um ein HCC. Die endgültige Bestimmung der Dignität und Entität erfolgte in einem Fall histologisch und in einem Fall nicht-histologisch. In der kontrastmittelverstärkten Sonographie konnten beide Läsionen weder in Bezug auf Dignität noch Entität sicher diagnostiziert werden. In der CEMRI wurden beide Läsionen als benigne eingestuft. Eine der beiden Läsionen wurde als Regeneratknoten bezeichnet, eine als Gefäß-Shunt (Tabelle 18). Die Untersucher im CEUS gehörten den DEGUM-Stufen (DS) I und III an.

Tabelle 18: Falsch-negative Befunde komplementär

Fall	CEUS Befund	DS	cMRT Dignität	cMRT Entität	Histologie/Verlauf	Endgültige Entität
56	nicht festgelegt	3	benigne	Regeneratknoten	Histologie	HCC
70	nicht festgelegt	1	benigne	Gefäßshunt	Verlauf	HCC

3.8.4 Falsch-positive Befunde in beiden Bildgebungen

In drei Fällen wurden Läsionen in beiden Bildgebungen als maligne eingestuft. In zwei dieser Fälle legte man sich übereinstimmend auf eine Entität, ein HCC und ein CCC, fest. In beiden Fällen handelte es sich jedoch um einen Abszess. Die Sicherung der Diagnose erfolgte jeweils mikrobiologisch/histologisch. In einem dieser drei Fälle wurde eine Läsion von beiden Bildgebungen als maligne eingestuft. Im CEUS war keine Aussage zur Entität möglich, in der CEMRI wurde die Läsion als Metastase eingestuft. Die histologische Untersuchung ergab die Diagnose eines Hämangioms. Die Untersucher im CEUS gehörten alle der DEGUM-Stufe (DS) III an.

In zwei weiteren Fällen war in beiden Bildgebungen jeweils weder eine Aussage zur Dignität noch zur Entität der Läsion möglich. Bei beiden Läsionen erfolgte die endgültige Diagnose durch die histologische Untersuchung und ergab in einem Fall einen Regeneratknoten und in einem Fall ein Angiomyolipom. Die Untersucher im CEUS gehörten in beiden Fällen der DEGUM-Stufe (DS) I an. Diese beiden Fälle wurden von uns zu den falsch-negativen Befunden gezählt, da ohne eindeutige Festlegung grundsätzlich weiter der Verdacht der Malignität bestand. Daraus ergaben sich insgesamt fünf Fälle mit falsch-positivem Befund in beiden Bildgebungen. Tabelle 19 stellt eine Übersicht der Befunde dar.

Tabelle 19: Falsch-positive Befunde komplementär

Fall	CEUS Dignität	CEUS Entität	D S	cMRT Dignität	cMRT Entität	Histo./Verlauf	End. Entität
18	maligne	HCC	3	maligne	HCC	Histologie	Abszess
21	maligne	CCC	3	maligne	CCC	Histologie	Abszess
37	maligne	nicht mögl.	3	maligne	Metastase	Histologie	Hämangiom
47	nicht festg.	nicht festg.	1	nicht festg.	nicht festg.	Histologie	Regeneratk.
49	nicht festg.	nicht festg.	1	nicht festg.	nicht festg.	Histologie	Angiomyolipom

3.8.5 Adenome in beiden Bildgebungen

In vier Fällen lag als endgültige Entität ein Hepatozelluläres Adenom vor. In zwei dieser Fälle (35 und 62) (50%) konnten die Adenome in beiden Bildgebungen richtig identifiziert werden. Bei einem dieser Fälle erfolgte die Festlegung der endgültigen Entität histologisch, in einem Fall nicht-histologisch.

In einem Fall (6) (25%) konnte das Adenom in der CEMRI nicht detektiert werden. Damit war eine Festlegung auf Dignität und Entität der Läsion nicht möglich. In der kontrastmittelverstärkten Sonographie konnte das Adenom zwar detektiert werden, eine Festlegung auf eine Entität war aber ebenfalls nicht möglich. Die Dignität konnte richtig als benigne erkannt werden. Die endgültige Sicherung der Diagnose erfolgte histologisch.

In einem Fall (65) (25%) wurde das Adenom in CEUS von der Dignität her als maligne und von der Entität her als HCC eingestuft. In der CEMRI wurde das Adenom richtig als benigne und falsch als Regeneratknoten eingestuft. Die endgültige Sicherung der Diagnose erfolgte histologisch. In allen vier Fällen gehörten die Untersucher im CEUS der DEGUM-Stufe (DS) III an. Tabelle 20 zeigt eine Übersicht der Befunde.

Tabelle 20: Adenome komplementär

Fall	CEUS Dignität	CEUS Entität	DS	cMRT Dignität	cMRT Entität	Histologie/Verlauf	End. Entität
6	benigne	nicht festg.	3	Nicht gefunden	Nicht gef.	Histologie	Adenom
35	benigne	Adenom	3	Benigne	Adenom	Verlauf	Adenom
62	benigne	Adenom	3	Benigne	Adenom	Histologie	Adenom
65	maligne	HCC	3	Benigne	Regeneratk.	Histologie	Adenom

3.8.6 CCC in beiden Bildgebungen

In sechs Fällen lag als endgültige Entität ein CCC vor. In allen Fällen (100%) konnte die Dignität richtig als maligne erkannt werden. In zwei Fällen (56 und 74) (33,3%) konnten die CCC in beiden Bildgebungen richtig identifiziert werden. In einem der beiden Fälle erfolgte die Festlegung der endgültigen Entität histologisch und in einem Fall

nicht-histologisch im Verlauf. Die Festlegung der endgültigen Entität erfolgte in den übrigen vier Fällen ebenfalls histologisch.

In einem Fall (17) (17%) wurde die Entität in beiden Bildgebungen falsch als HCC eingestuft, die maligne Dignität wurde richtig erkannt. In einem Fall (56) (17%) wurde das CCC im CEUS auch richtig als solches erkannt, in der CEMRI erfolgte die falsche Einteilung als HCC. In einem Fall (59) (17%) wurde das CCC in der CEMRI auch richtig als solches erkannt, im CEUS war die Festlegung auf eine Entität nicht möglich. In einem Fall (66) (17%) war in beiden Bildgebungen keine Festlegung auf eine bestimmte Entität möglich. Insgesamt wurde das CCC also in vier Fällen (66%) von mindestens einer der beiden Bildgebungen als CCC erkannt (Tabelle 21).

In beiden Fällen (59 und 66) in denen im CEUS keine Festlegung auf eine Entität möglich war, gehörten die Ultraschall-Untersucher der DEGUM-Stufe (DS) I und II an. In allen anderen Fällen gehörten sie der DEGUM-Stufe (DS) III an.

Tabelle 21 : CCC komplementär

Fall	CEUS Dignität	CEUS Entität	DS	cMRT Dignität	cMRT Entität	Histologie/Verlauf	End. Entität
17	maligne	HCC	3	maligne	HCC	Histologie	CCC
32	maligne	CCC	3	maligne	CCC	Histologie	CCC
56	maligne	CCC	3	maligne	HCC	Histologie	CCC
59	maligne	nicht festg.	2	maligne	CCC	Histologie	CCC
66	maligne	nicht festg.	1	maligne	nicht festg.	Histologie	CCC
74	maligne	CCC	3	maligne	CCC	Verlauf	CCC

3.8.7 Metastasen in beiden Bildgebungen

In 17 Fällen lag als endgültige Entität eine Metastase eines leberfremden Tumors vor. In allen 17 Fällen (100%) konnte die Dignität der Läsionen richtig als maligne erkannt werden. In 13 Fällen (76,5%) erfolgte die Festlegung der endgültigen Entität histologisch und in vier Fällen (23,5%) nicht-histologisch.

In 15 Fällen (88,2%) konnten die Metastasen in beiden Bildgebungen richtig als solche erkannt werden. In zwei Fällen (38 und 41) (11,8%) war die Festlegung auf eine

bestimmte Entität im CEUS nicht möglich. In beiden Fällen erfolgte eine richtige Klassifikation als Metastase in der CEMRI (Tabelle 22). Die Untersucher hatten in beiden Fällen die DEGUM-Stufe III.

Insgesamt wurden elf der Ultraschall-Untersuchungen (64,7%) von einem Untersucher der DEGUM-Stufe III durchgeführt, eine der Untersuchungen (5,9%) von einem Untersucher der DEGUM-Stufe II und fünf der Untersuchungen (29,4%) von einem Untersucher der DEGUM-Stufe I.

Tabelle 22: Metastasen komplementär

Fall	CEUS Dignität	CEUS Entität	DS	cMRT Dignität	cMRT Entität	Histologie/Verlauf	Endgültige Entität
15	maligne	Metastase	3	maligne	Metastase	Histologie	Metastase
27	maligne	Metastase	3	maligne	Metastase	Histologie	Metastase
30	maligne	Metastase	3	maligne	Metastase	Histologie	Metastase
31	maligne	Metastase	3	maligne	Metastase	Verlauf	Metastase
33	maligne	Metastase	3	maligne	Metastase	Histologie	Metastase
36	maligne	Metastase	3	maligne	Metastase	Histologie	Metastase
38	maligne	nicht mögl.	3	maligne	Metastase	Histologie	Metastase
41	maligne	nicht mögl.	3	maligne	Metastase	Histologie	Metastase
51	maligne	Metastase	1	maligne	Metastase	Histologie	Metastase
55	maligne	Metastase	1	maligne	Metastase	Histologie	Metastase
67	maligne	Metastase	1	maligne	Metastase	Histologie	Metastase
68	maligne	Metastase	2	maligne	Metastase	Histologie	Metastase
71	maligne	Metastase	3	maligne	Metastase	Histologie	Metastase
76	maligne	Metastase	3	maligne	Metastase	Verlauf	Metastase
79	maligne	Metastase	1	maligne	Metastase	Verlauf	Metastase
81	maligne	Metastase	1	maligne	Metastase	Verlauf	Metastase
83	maligne	Metastase	3	maligne	Metastase	Histologie	Metastase

3.8.8 HCC in beiden Bildgebungen

In 42 Fällen lag als endgültige Diagnose ein Hepatozelluläres Karzinom (HCC) vor. In drei Fällen (25, 56 und 70), das entspricht 7,1%, wurde das HCC entweder nicht als solches erkannt oder die fragliche Läsion konnte in der entsprechenden Bildgebung nicht gefunden werden. In zwei Fällen wurde die Läsion zudem als benigne klassifiziert, sofern sie gefunden werden konnte, in einem Fall (25) wurde sie zumindest in CEUS als maligne klassifiziert.

In 26 Fällen (61,9%) wurde das HCC in beiden Bildgebungen als solches erkannt, in fünf Fällen (11,9%) wurde das HCC nur in der CEUS richtig erkannt, in den restlichen acht Fällen (19,0%) wurde es nur in der CEMRI richtig erkannt. Von letzteren acht Untersuchungen wurden sieben von der Gruppe der erfahrenen CEUS-Anwender (DEGUM-Klasse I oder II) und eine Untersuchung von einem sehr erfahrenen CEUS-Anwender (DEGUM-Klasse III) durchgeführt.

In 33 Fällen (87,6%) wurde die Läsion in beiden Bildgebungen richtig als maligne erkannt. In drei Fällen (7,1%) wurde sie nur in CEUS als maligne erkannt und in vier Fällen (9,5%) wurde sie nur in der CEMRI als maligne erkannt. Lediglich in zwei Fällen (4,8%) wurde die Läsion von keiner der beiden Bildgebungen als maligne erkannt. Von den 42 HCC wurde bei 26 (61,9%) die endgültige Diagnose histologisch und bei 16 (39,1%) nicht-histologisch gestellt. Tabelle 23 stellt diese Befunde im Überblick dar.

Ergebnisse

Tabelle 23: HCC komplementär

Fall	CEUS Dignität	CEUS Entität	DS	cMRT Dignität	cMRT Entität	Histologie/Verlauf	End. Entität
2	maligne	HCC	3	maligne	HCC	Histologie	HCC
3	maligne	HCC	3	maligne	n. festg.	Histologie	HCC
4	maligne	HCC	1	maligne	HCC	Histologie	HCC
12	maligne	HCC	3	maligne	HCC	Histologie	HCC
13	maligne	HCC	3	maligne	HCC	Histologie	HCC
15	maligne	HCC	3	maligne	HCC	Verlauf	HCC
17	maligne	HCC	3	maligne	HCC	Histologie	HCC
18	maligne	HCC	3	maligne	HCC	Histologie	HCC
19	maligne	HCC	1	maligne	HCC	Verlauf	HCC
22	maligne	HCC	3	maligne	HCC	Histologie	HCC
25	maligne	n. festg.	3	benigne	Fibroseareal	Verlauf	HCC
31	maligne	HCC	3	maligne	HCC	Histologie	HCC
33	maligne	HCC	2	maligne	HCC	Verlauf	HCC
35	maligne	HCC	3	benigne	kein HCC	Verlauf	HCC
37	maligne	HCC	3	maligne	HCC	Verlauf	HCC
38	maligne	HCC	3	maligne	HCC	Verlauf	HCC
42	maligne	HCC	3	maligne	HCC	Histologie	HCC
47	maligne	HCC	3	maligne	HCC	Histologie	HCC
49	maligne	HCC	3	maligne	HCC	Histologie	HCC
50	maligne	HCC	3	maligne	HCC	Histologie	HCC
56	n. mögl.	n. festg.	3	benigne	Regeneratk.	Histologie	HCC
61	n. mögl.	n. festg.	1	maligne	HCC	Histologie	HCC
62	maligne	HCC	3	maligne	HCC	Histologie	HCC
68	n. mögl.	n. festg.	1	maligne	HCC	Histologie	HCC
70	n. mögl.	n. festg.	1	benigne	Gefäßshunt	Verlauf	HCC
71	benigne	Regeneratk.	1	maligne	HCC	Verlauf	HCC
74	maligne	HCC	1	maligne	HCC	Histologie	HCC
85	n. mögl.	n. gefunden	1	maligne	HCC	Histologie	HCC
86	maligne	HCC	1	maligne	HCC	Histologie	HCC
97	maligne	HCC	1	maligne	HCC	Histologie	HCC
102	maligne	n. festg.	2	maligne	HCC	Histologie	HCC
103	maligne	HCC	2	maligne	HCC	Verlauf	HCC
105	maligne	n. festg.	2	maligne	HCC	Histologie	HCC
106	maligne	HCC	1	maligne	HCC	Histologie	HCC
111	maligne	n. festg.	3	maligne	HCC	Histologie	HCC
112	maligne	HCC	1	maligne	n. festg.	Histologie	HCC
114	maligne	HCC	3	maligne	HCC	Verlauf	HCC
115	maligne	n. festg.	1	maligne	HCC	Verlauf	HCC
117	maligne	HCC	3	maligne	HCC	Verlauf	HCC
119	maligne	HCC	2	benigne	Regeneratk.	Verlauf	HCC
120	maligne	HCC	1	maligne	n. festg.	Verlauf	HCC
122	maligne	HCC	3	maligne	HCC	Verlauf	HCC

3.8.9 Andere Läsionen in beiden Bildgebungen

Es wurden 14 weitere Läsionen (16,9% der Gesamtläsionen) gefunden, die keiner der oben genannten Entitäten zugeordnet werden können. 11 dieser Läsionen (78,6%) konnte eine eindeutige Entität zugeordnet werden. Drei Läsionen (21,4%) konnten lediglich nach Dignität, entweder als maligne oder benigne, erkannt werden. Eine eindeutige Entität ließ sich nicht zuordnen.

Von diesen 14 Läsionen erfolgte in acht Fällen (57,1%) die endgültige Diagnose über den Verlauf, in sechs Fällen (42,9%) histologisch-mikrobiologisch. Zwei Läsionen (30 und 34) wurden in den beiden Bildgebungen einheitlich als maligne (als HCC und CCC) beschrieben, letztlich handelte es sich aber dabei um Abszesse.

Für drei Läsionen (23, 78 und 81) zeigten sich im Verlauf als benigne, es konnte ihnen aber keine definitive Entität zugeordnet werden (siehe oben). Jedoch waren diese drei Fälle in beiden Bildgebungen jeweils richtig als benigne erkannt worden (Tabelle 24).

Tabelle 24: Andere Läsionen komplementär

Fall	CEUS Dignität	CEUS Entität	DS	cMRT Dignität	cMRT Entität	Histologie/Verlauf	End. Entität
5	benigne	Regeneratk.	3	n. festg.	n. festg.	Verlauf	Regeneratk.
9	benigne	Hämangiom	3	benigne	Hämangiom	Verlauf	Hämangiom
23	benigne	Hämangiom	3	benigne	Adenom	Verlauf	n. festg./ben.
30	maligne	HCC	3	maligne	HCC	Mikrobiologie	Abszess
34	maligne	CCC	3	maligne	CCC	Mikrobiologie	Abszess
59	maligne	n. mögl.	3	maligne	Metastase	Histologie	Hämangiom
64	maligne	n. mögl.	3	n. festg.	n. festg.	Histologie	NH-Lymphom
69	benigne	Kein HCC	1	benigne	Fibroseareal	Verlauf	Fibroseareal
72	n. festg.	n. mögl.	1	n. festg.	n. festg.	Histologie	Regeneratk.
75	n. festg.	n. mögl.	1	n. festg.	n. festg.	Histologie	Angiomyolipom
78	benigne	n. mögl.	1	benigne	n. festg.	Verlauf	n. festg./ben.
81	benigne	Cholestase	2	benigne	Fibroseareal	Verlauf	n. festg./ben.
99	maligne	HCC	1	benigne	Fibroseareal	Verlauf	Fibroseareal
124	benigne	Hämangiom	3	benigne	Hämangiom	Verlauf	Hämangiom

3.8.10 Therapiegrundlage

Welche Bildgebung letztlich die Therapiegrundlage bildete, wurde nach den in Kapitel 2.4 vorgestellten Regeln ermittelt. Es gab vier mögliche Ergebnisse:

- CEUS war letztlich die Grundlage der weiteren Therapie
- CEMRI war letztlich die Grundlage der weiteren Therapie
- Beide Modalitäten waren in Zusammenschau die Grundlage der weiteren Therapie
- Keine der beiden Modalitäten für sich und auch nicht beide Modalitäten zusammen waren aussagekräftig genug um als Therapiegrundlage zu dienen.

Mit 38 Fällen (45,8%) war die komplementäre Bildgebung mit beiden, CEUS und CEMRI, die häufigste Therapiegrundlage. In 26 Fällen (31,3%) war der kontrastmittelverstärkte Ultraschall ausschlaggebend zur Festigung der Diagnose und Festlegung der weiteren Therapie. In 14 Fällen (16,9%) traf das gleiche für die CEMRI zu. Nur in fünf Fällen (6,0%) konnten beide Modalitäten auch zusammen keinen befriedigenden Befund erbringen. In diesen Fällen folgte in jedem Fall noch eine invasivere Diagnostik wie die diagnostische Punktion zur Sicherung von Material zur histologischen und mikrobiologischen Untersuchung (siehe Abbildung 13).

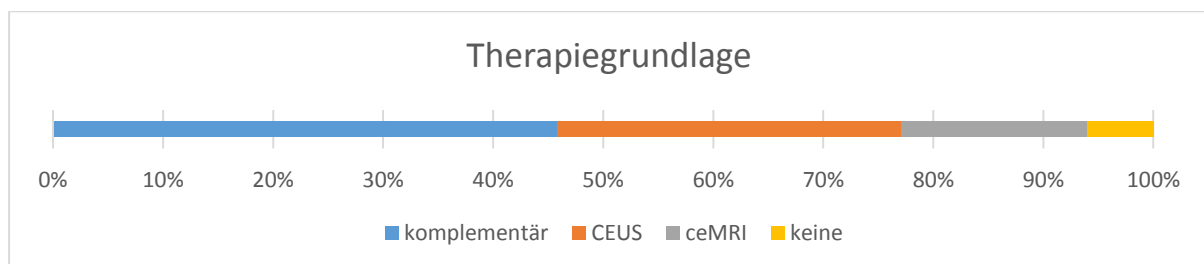


Abbildung 13: Therapiegrundlage

4. Diskussion

4.1 Ergebnis

Es wurde bereits in zahlreichen Studien gezeigt, welche Vorteile der kontrastmittelverstärkte Ultraschall bei der Charakterisierung von Leberläsionen gegenüber dem konventionellen Ultraschall besitzt [7, 24, 25, 28–30, 65–71]. Ultraschall gehört inzwischen weltweit zur Routinediagnostik und verfügt über entscheidende Vorteile gegenüber CT- und MRT-Diagnostik. Weder Patienten noch Personal werden ionisierender Strahlung ausgesetzt, und es wird auch nicht mit starken Magnetfeldern gearbeitet. Dies macht eine spezielle Abschirmung wie bei der CT oder der MRT unnötig. Kontrastverstärkter Ultraschall kann somit theoretisch in jeder Praxis eingesetzt werden, in der ein entsprechendes Gerät vorhanden ist und der Untersucher die nötige Qualifikation besitzt. Speziell ausgebildetes Assistenzpersonal, wie in der Radiologie, ist nicht nötig. Sonographiegeräte sind transportabel und somit z.B. im Operationssaal unter sterilen Bedingungen einsetzbar. Wie bereits erwähnt (Kapitel 1.3.5 und 1.4.4) sind auch die Kosten von CEUS im Vergleich zu CECT und CEMRI deutlich geringer.

Dennoch spielen in den Leitlinien einzelner Fachgesellschaften, wie der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) und der European Association for the Study of the Liver (EASL) in Kooperation mit der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), nur CEMRI und CECT die zentrale Rolle in der Diagnostik fokaler Leberläsionen [37, 72].

Andere Fachgesellschaften dagegen, wie die Japan Society of Hepatology (JSH) und die Italian Association for the Study of the Liver (AISF), empfehlen CEUS dagegen als Second-Line-Diagnostikum, falls in der CECT und der CEMRI kein eindeutiger Befund erhoben werden konnte oder eine Kontraindikation für CECT oder CEMRI besteht [73, 74].

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) empfiehlt CEUS sogar als gleichberechtigte First-Line-Bildgebung neben CECT und CEMRI in ihrer nationalen S3-Leitlinie Hepatozelluläres Karzinom [60]. Grund hierfür ist mit Sicherheit, dass immer neue Studien den zusätzlichen Nutzen von CEUS bei der Charakterisierung von Dignität und Entität fokaler Leberläsionen

beweisen [75, 76]. Aber nicht nur in der Diagnostik des HCC sondern auch beim Staging des kolorektalen Karzinoms wird CEUS inzwischen empfohlen [77]. Mit LI-RADS-CEUS steht nun auch ein standardisierter CEUS-Algorithmus zur Beurteilung und Dokumentation maligner Leber Raumforderungen, insbesondere HCC-suspekter Läsionen, bei Risikopatienten zur Verfügung [78]. Ähnliche Algorithmen finden bereits seit längerem sowohl für die CT, als auch für die MRT Anwendung.

In einer großen prospektiven Multicenterstudie der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) wurden 269 Patienten, ähnlich wie in dieser Studie, mit fokalen Leberläsionen sowohl mit CEUS, als auch mit CEMRI untersucht. Die Autoren schlussfolgerten, dass CEUS und CEMRI in der klinischen Routine zur Charakterisierung und Differenzierung neu entdeckter Lebertumore als gleichwertig anzusehen seien. Eine Unterscheidung zwischen benignen und malignen Läsionen sei sehr zuverlässig möglich und Leberhämangiome, FNH, Metastasen und HCC würden mit hoher Sicherheit erkannt [79].

In einer weiteren Studie wurden CEUS und CEMRI ebenfalls auf ihre diagnostische Genauigkeit bei der Bestimmung der Dignität verglichen. Anders als in dieser Studie wurden hier jedoch nur die Spätphase (CEUS) und die hepatobiliäre Phase (CEMRI mit leberspezifischem KM) retrospektiv bei 147 Leberläsionen verglichen: Es zeigten sich für die Spätphase in CEUS Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV von 90%, 93%, 97% und 80%, für die hepatobiliäre Phase in CEMRI 91%, 93%, 97% und 81% und für die Kombination beider Techniken 98%, 98%, 99% und 95%. Sie kamen zu dem Schluss, dass die Kombination beider Techniken eine größere Genauigkeit biete, als beide Techniken separat [19]. Jedoch sollten in der Diagnostik nicht nur diese späten Phasen nach Kontrastmittelgabe berücksichtigt werden sondern auch frühere Phasen und diffusionsgewichtete, sowie native Sequenzen in der MRT. Hier zeigte sich in früheren Studien die Möglichkeit z.B. auch sehr kleine HCC bei Leberzirrhose zu detektieren [80, 81]. Bei immerhin 30 der 83 Fälle in dieser Studie lag zum Zeitpunkt der Diagnostik eine Leberzirrhose vor.

Wie bereits beschrieben, unterscheidet sich das Kontrastverhalten einzelner Entitäten in CEUS von ihrem Kontrastverhalten in CEMRI. Bei SonoVue® handelt es sich um ein intravasales Kontrastmittel, welches nicht nach extravasal diffundieren kann.

Leberspezifische MRT-Kontrastmitteln werden dagegen von RES-Zellen bzw. Hepatozyten aufgenommen. Daher zeigt sich bei malignen Raumforderungen in CEUS meist ein Wash-out und in CEMRI oft ein verlängertes Enhancement [19].

In dieser Studie wurden nur Fälle verglichen, in denen leberspezifisches Kontrastmittel in der MRT zum Einsatz kam. Der Einsatz leberspezifischer Kontrastmittel wird insbesondere bei Patienten mit Leberzirrhose, sowohl zur Diagnostik, als auch zum Staging, empfohlen. Ebenso wird es beim Staging und zur Planung der chirurgischen Therapie bei Verdacht auf Lebermetastasen empfohlen, weil dadurch auch Raumforderungen < 0,2 cm nachgewiesen werden können. Die Unterscheidung zwischen unterschiedlichen benignen Entitäten, wie FNH oder hepatozellulärem Adenom, wird dadurch möglich [43]. In mehreren Studien konnte der diagnostische Mehrwert von CEMRI gegenüber konventionellem MRT, durch eine verbesserte Sensitivität bei der Detektion kleiner Leberaumforderungen, gezeigt werden [48, 50, 82]. Die European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) empfiehlt die Verwendung leberspezifischen Kontrastmittels in der MRT der Leber da so, in Zusammenarbeit mit den klinischen Informationen, eine definitive Diagnose gestellt werden kann [44].

Unsere Studie kann hier als nützliche Ergänzung zur bestehenden Literatur gesehen werden. Sie zeigte für CEUS eine Sensitivität und Spezifität von 90,9% und 70,6% und für CEMRI von 90,9% und 82,4%. Wir sehen als Ursache für die verhältnismäßig niedrige Spezifität, dass fünf benigne Leberaumforderungen fälschlicherweise als maligne Raumforderungen klassifiziert wurden. Grund dafür waren sowohl Artefakte in der Bildgebung, wie z.B. Atemartefakte in der MRT oder Adipositas und Gasüberlagerungen in der Sonographie, als auch die Tatsache, dass es sich um selteneren Entitäten mit atypischem Kontrastverhalten handelte. So wurden etwa zwei Abszesse initial als HCC eingestuft und ein Adenom nicht als solches erkannt. Daher empfehlen wir die histopathologische Sicherung der Diagnose durch eine Biopsie. Sollte das nicht möglich sein, empfehlen wir Verlaufskontrollen in kurzen Abständen.

Es zeigte sich in unserer Studie kein signifikanter Unterschied zwischen Sensitivität und Spezifität von CEUS und CEMRI bei der Bestimmung der Dignität im Vergleich. Und auch der komplementäre Einsatz beider Bildgebungen ergab im Vergleich zur Einzelbildgebung keinen signifikanten Unterschied. Jedoch konnte die Zahl der falsch-negativen Befunde beim komplementären Einsatz von CEUS und CEMRI im Vergleich

zur Einzelbildgebung mit CEUS oder CEMRI von sechs auf zwei gesenkt werden. Wie unsere Daten zeigen, ist vor allem bei Patienten mit Leberzirrhose die Unterscheidung zwischen Regeneratknoten und HCC in einer einzelnen Bildgebung nicht immer einfach. Wir denken es ist wichtig, beide Bildgebungen und sämtliche klinische Informationen zu kombinieren um die höchstmögliche diagnostische Sicherheit zu erreichen. Bei nicht-eindeutigen Ergebnissen würden wir eine Biopsie zur histopathologischen/mikrobiologischen Sicherung der Diagnose empfehlen. Wenn eine Biopsie nicht möglich ist, empfehlen wir Verlaufsuntersuchungen in kurzen Abständen. Zwar führt die Kombination von CEMRI und CEUS zu höheren Kosten und einem höheren Zeit- und Personalaufwand, jedoch scheinen uns diese, wie bereits erwähnt, überschaubaren Mehrkosten für einen zusätzlichen Kontrastmittel-Ultraschall als gerechtfertigt [36, 57, 58]. Zudem zeigte unsere Studie, dass in den meisten Fällen (45,8%) die endgültige Entscheidung über das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen erst in Zusammenschau beider Bildgebungen getroffen wurde.

Bezüglich der Untersucherabhängigkeit von CEUS resultierten aus den von uns erhobenen Daten unterschiedliche Werte für Sensitivität und Spezifität von 81,5% und 50% für die Gruppe der erfahrenen Untersucher (DEGUM Stufen I+II) und von 97,4% und 63,6% für die Gruppe der sehr Erfahrenen Untersucher. Augenscheinlich liegen hier deutlich bessere Werte für die Gruppe der sehr erfahrenen Untersucher vor. Statistisch ließ sich hier allerdings kein signifikanter Unterschied feststellen. Die p-Werte für einen Vergleich der Sensitivitäten und Spezifitäten der beiden Gruppen mittels Chi-Quadrat-Test betragen 0,497 und 0,743, womit beide deutlich über dem Signifikanzniveau lagen. Ein Vergleich mit weniger erfahrenen Untersuchern (ohne DEGUM Stufe) konnte nicht getroffen werden, da keine der Untersuchungen in unserer Studie von einem weniger erfahrenen Untersucher durchgeführt wurde. Grund dafür ist wohl, dass die sichere Beherrschung des konventionellen Ultraschalls (auf Facharzt-, oder DEGUM-Niveau) als eine Voraussetzung für die Durchführung von CEUS gesehen wird.

Aus der erhobenen Untersuchungsreihenfolge geht zum einen hervor, dass in etwa gleich viele Patienten CEUS vor CEMRI erhalten haben wie Patienten CEMRI vor CEUS erhalten haben. Bei den restlichen Patienten fanden beide Untersuchungen am gleichen Tag statt. Die meisten Untersuchungen fanden innerhalb von zwei Tagen statt. Nicht in allen Anforderungen, Befunden und Berichten der Tumorkonferenz ließen sich eindeutige Hinweise auf den diagnostischen Pfad finden. Daher sehen wir

uns außerstande aus diesen Daten eine Empfehlung für eine optimale Untersuchungsreihenfolge abzuleiten.

4.2 Limitationen der Studie

Die Limitationen dieser Studie liegen hauptsächlich in ihrem retrospektiven Design. Eine prospektive Studie hätte die Erhebung der Daten, insbesondere zur Therapiegrundlage und zur Untersuchungsreihenfolge, deutlich erleichtert. Es wäre möglich gewesen, einen standardisierten Untersuchungsbogen bei jeder Untersuchung auszufüllen und die CEUS nach einem standardisierten Muster, unabhängig vom Untersucher, durchzuführen. Läsionsgröße und Lokalisation hätten vergleichbar erhoben werden können. Damit wären Rückschlüsse auf die Schwierigkeit der Detektion in Abhängigkeit zur Läsionsgröße möglich gewesen.

Eine histologische Sicherung der endgültigen Diagnose hätte in mehr Fällen im Hause erfolgen können um somit eindeutigere Ergebnisse in kürzerer Zeit zu erhalten. Möglicherweise sind in einigen Fällen Biopsien in anderen Häusern erfolgt, eine Ermittlung derselben ist retrospektiv nicht möglich. Zudem war bei einigen Patienten aufgrund des fehlenden Follow-Up keine endgültige Diagnosestellung im Verlauf möglich. Diese Fälle mussten aus der Studie ausgeschlossen werden.

In dieser Studie kamen für CEMRI zwei unterschiedliche leberspezifische Kontrastmittel zum Einsatz, eines auf Eisenbasis und eines auf Gadoliniumbasis. Durch die Nutzung nur eines Kontrastverstärkers in der MRT wäre eine optimale Vergleichbarkeit erreicht worden.

Eine weitere Limitation besteht darin, dass es sich beim Universitätsklinikum Regensburg um ein Leberkrebs-Zentrum handelt. Dadurch waren die Fälle, die in diese Studie eingegangen sind, hochgradig präselektiert. Evident wird dies durch die überdurchschnittlich hohe Zahl an HCC gegenüber anderen Läsionen im Vergleich zur Normalbevölkerung [1, 3]. Es ist davon auszugehen, dass bei diesen Patienten auch vermehrt Fälle enthalten waren, bei denen eine Vordiagnostik bereits in Praxen und

peripheren Krankenhäusern stattgefunden hat und aufgrund der besonderen Schwierigkeit eine Überweisung an die Universitätsklinik Regensburg stattgefunden hat. Jedoch wurde dies nicht explizit erfragt und bleibt daher Spekulation.

Die niedrige Gesamtzahl der benignen Raumforderungen (n=17) und auch die niedrige Zahl der einzelnen, selteneren Entitäten, wie CCC (n=6), Adenom (n=4), Hämangiom (n=3) und Abszess (n=2), erlaubten keine verlässliche, statistische Auswertung dieser Fälle. Sie müssen eher wie Fallbeschreibungen gesehen und einzeln interpretiert werden.

Ein prospektives Multicenter-Studiendesign hätte zu einer deutlich höheren Fallzahl geführt. Es wäre wahrscheinlich möglich gewesen sowohl bei den benignen Raumforderungen, als auch bei den seltenen Entitäten eine für eine verlässliche Statistik ausreichende Fallzahl zu erreichen. Das Bias der Präselektion hätte vermutlich an Gewicht verloren und es wäre eventuell auch eine bessere Vergleichbarkeit der Untersucherabhängigkeit möglich gewesen.

Eine Kostenanalyse hätte bei einer Multicenterstudie ebenfalls erhoben werden können, um der internationalen Literatur hier vergleichend eine nationale Erhebung gegenüberstellen zu können. Auch eine Erhebung der Kosten allein am Universitätsklinikum Regensburg wäre nützlich gewesen.

5. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war es die diagnostische Wertigkeit zweier unterschiedlicher Methoden der Bildgebung bei der Bestimmung von Dignität und Entität von Leber-raumforderungen zu vergleichen: Zum einen die in den Guidelines der meisten Fachgesellschaften präferierte MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel, zum anderen die kontrastmittelverstärkte Sonographie. Bei der MRT kamen als Kontrastverstärker Re-sovist® und Primovist®, bei der Sonographie SonoVue® zum Einsatz. Es sollte zudem auch die Untersucherabhängigkeit der kontrastmittelverstärkten Sonographie untersucht werden, indem Untersucher verschiedener DEGUM-Stufen miteinander verglichen wurden. Ziel war es, herauszufinden, ob mit CEUS eine gleichwertige und kostengünstigere Alternative zur CEMRI zur Verfügung steht. Hierzu erfolgte Literaturrecherche, in der internationale Kostenanalysen miteinander verglichen wurden. Auch die Reihenfolge der Untersuchungen und welches Verfahren in der klinischen Praxis mehr Einfluss auf die Therapieentscheidung hatte, wurde erhoben. Die Frage war hier, ob es möglich wäre, eine Empfehlung auszusprechen, welches der beiden Verfahren, im Falle einer Gleichwertigkeit, zuerst durchgeführt werden sollte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass CEUS und CEMRI im Bezug auf Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV als gleichwertig anzusehen sind. Es konnte statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Bildgebungen bei der Klassifikation von Leber-raumforderungen festgestellt werden. Auch der Vergleich der beiden unterschiedlich hoch qualifizierten Gruppen von CEUS-Anwendern brachte statistisch keinen signifikanten Unterschied hervor. Die ausländischen Kostenanalysen legen nahe, dass es sich bei CEUS im Vergleich zu CEMRI um das günstigere Verfahren handelt. Eine Empfehlung zur Untersuchungsreihenfolge konnte nicht gegeben werden. Jedoch konnte festgestellt werden, dass durch die komplementäre Nutzung beider Verfahren die Zahl der falsch-negativen Befunde gesenkt werden konnte. In den meisten Fällen wurde die Therapieentscheidung bereits auf Grundlage beider Bildgebungen getroffen. Daher halten wir eine komplementäre Bildgebung, welche CEUS einschließt, in der Diagnostik fokaler Leber-raumforderungen insbesondere zur Reduktion falsch-negativer Befunde für sinnvoll. Auch unter ökonomischen Gesichtspunkten halten wir diese Empfehlung für vertretbar.

6. Anhang

I. Abkürzungsverzeichnis

AASLD	<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
AISF	<i>Italian Association for the Study of the Liver</i>
ASH	<i>Alkoholtoxische Steatohepatitis</i>
AWMF	<i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften</i>
B-Bild	<i>Graustufenbild</i>
BLADE	<i>Bewegungskorrektur in der MRT</i>
CCC	<i>Cholangiozelluläres Karzinom</i>
CECT	<i>Kontrastmittelverstärkte Computertomographie</i>
CEMRT	<i>Kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie</i>
CEMRI	<i>Kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie</i>
CEUS	<i>Kontrastmittelverstärkter Ultraschall</i>
CME	<i>Kontinuierliche Fortbildung in der Medizin</i>
COPD	<i>Chronisch obstruktive Lungenerkrankung</i>
CRC	<i>Kolorektales Karzinom</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
DEGUM	<i>Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin</i>
DS	<i>Dopplersonographie</i>
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
ESGAR	<i>European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology</i>
FKDS	<i>Farbkodierte Dopplersonographie</i>
FLAIR	<i>Fluid Attenuated Inversion Recovery</i>
FLASH	<i>Fast Low-Angle Shot</i>
FNH	<i>Fokale Noduläre Hyperplasie</i>
Gd	<i>Gadolinium</i>

<i>HASTE</i>	<i>Half-Fourier Acquisition Single-shot Turbo spin Echo imaging</i>
<i>HCC</i>	<i>Hepatozelluläres Karzinom</i>
<i>Histo</i>	<i>Histologie</i>
<i>HSM</i>	<i>Herzschrittmacher</i>
<i>Hz</i>	<i>Hertz</i>
<i>i.v.</i>	<i>intravenös</i>
<i>JSH</i>	<i>Japan Society of Hepatology</i>
<i>KIS</i>	<i>Klinikinformationssystem</i>
<i>KM</i>	<i>Kontrastmittel</i>
<i>LI-RADS</i>	<i>Liver Imaging Reporting and Data System</i>
<i>MHz</i>	<i>Megahertz</i>
<i>MRT</i>	<i>Magnetresonanztomographie/Kernspintomographie</i>
<i>NASH</i>	<i>Nicht-Alkoholtoxische Steatohepatitis</i>
<i>NHL</i>	<i>Non-Hodgkin Lymphom</i>
<i>NNR</i>	<i>Nebennierenrinde</i>
<i>NPV</i>	<i>Negativer prädiktiver Wert</i>
<i>p.i.</i>	<i>post injektionem</i>
<i>PPV</i>	<i>Positiver prädiktiver Wert</i>
<i>RES</i>	<i>Retikuloendotheliales System</i>
<i>RF</i>	<i>Raumforderung</i>
<i>RHS</i>	<i>Retikuloendotheliales System</i>
<i>RIS</i>	<i>Radiologieinformationssystem</i>
<i>SAP</i>	<i>Systeme, Anwendungen und Produkte in der Datenverarbeitung</i>
<i>SPIO</i>	<i>Superparamagnetischen Kontrastmitteln</i>
<i>T1</i>	<i>T1-Gewichtung in der MRT</i>
<i>T2</i>	<i>T2-Gewichtung in der MRT</i>
<i>TTP</i>	<i>Time To Peak</i>
<i>US</i>	<i>Ultraschall</i>
<i>VIBE</i>	<i>Volume Interpolated Breathhold Examination</i>
<i>WIT</i>	<i>Wash In Time</i>
<i>WOT</i>	<i>Wash Out Time</i>

II. Erfassungsbogen

ID: _____ Pat.-ID: _____ Geburtsdatum: _____

Name: _____ Geschl.: _____

Datum MR: _____ Datum Sono: _____

Sono Verdachtsdiagnose: _____

Anzahl Läsionen: _____ Ort der Läsion Nr.: _____

Lappen: _____ Segment: _____

Größe: _____ KM-Verhalten: _____

_____ Aszites: _____

Zirrhose: _____ Cholestase: _____

Charakterisierung: _____

Pfortader: _____ Hepatomegalie: _____ Sonstiges: _____

MR Verdachtsdiagnose: _____

Anzahl Läsionen: _____ Ort der Läsion Nr.: _____

Lappen: _____ Segment: _____

Größe: _____ KM-Verhalten: _____

_____ Aszites: _____

Zirrhose: _____ Cholestase: _____

Charakterisierung: _____

Pfortader: _____ Hepatomegalie: _____ Sonstiges: _____

Vergleich

Pat.-bezogene Auswertung

Ohne Berücksichtigung der Lokalisation: _____

unter Berücksichtigung der Lokalisation: _____

Therapiegrundlage: _____ Welche Therapie: _____

7. Literaturverzeichnis

- [1] *Karhunen PJ. Karhunen* Benign hepatic tumors // Benign hepatic tumours and tumour like conditions in men. *J. Clin. Pathol.* 1986; 39 (2): 183–188
- [2] *Palmer, Philip E. S., Breyer B.* Einführung in die Sonographie. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Huber; 1999
- [3] *Seitz K, Greis C, Schuler A et al.* Frequency of tumor entities among liver tumors of unclear etiology initially detected by sonography in the noncirrhotic or cirrhotic livers of 1349 patients. Results of the DEGUM multicenter study. *Ultraschall in Med* 2011; 32 (06 // 6): 598–603
- [4] *Bayer Schering Pharma.* Primovist® Fachinformation (Juni 2008). Im Internet: radiologie-muenster.de/pdf/FI_Primovist.pdf
- [5] *Wende S, Speck U.* Das Kontrastmittel-Risiko bei der Computer-Tomographie. *Radiologe* 1981; 21 (6): 268–273
- [6] *Butts K, Riederer SJ, Ehman RL.* The effect of respiration on the contrast and sharpness of liver lesions in MRI. *Magn Reson Med* 1995; 33 (1): 1–7
- [7] *Nicolau C, Vilana R, Catalá V et al.* Importance of evaluating all vascular phases on contrast-enhanced sonography in the differentiation of benign from malignant focal liver lesions. *American Journal of Roentgenology* 2006; 186 (1): 158–167
- [8] *Bracco Imaging.* SonoVue® Fachinformation (Oktober 2012). Im Internet: www.braccoimaging.com/sites/braccoimaging.com/files/technica_sheet_pdf/SonoVue_10_2012_003713.pdf
- [9] *Baert AL, Sartor K, Lencioni R, Cioni D, Bartolozzi C,* Hrsg. Focal Liver Lesions. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2005
- [10] *Biecker E, Fischer HP, Strunk H et al.* Benign hepatic tumours. *Gastroenterol* 2003; 41 (2): 191–200

- [11] *Rooks JB, Ory HW, Ishak KG et al.* Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA* 1979; 242 (7): 644–648
- [12] *Edmondson HA.* Tumors of liver and intrahepatic bile ducts. American Registry of Pathology; 1958
- [13] *Ryder SD.* hcc // Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. *Gut* 2003; 52 Suppl 3: iii1-8
- [14] *Bruix J, Sherman M.* Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42 (5): 1208–1236
- [15] *Shaib Y, El-Serag HB.* The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24 (2): 115–125
- [16] *Shin H-R, Oh J-K, Masuyer E et al.* Epidemiology of cholangiocarcinoma: An update focusing on risk factors. *Cancer Sci* 2010; 101 (3): 579–585
- [17] *Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA et al.* Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 1996; 224 (4): 463-73; discussion 473-5
- [18] *Uggowitz MM, Gotschuli G, Reiter H et al.* Kontrastverstärkte Sonographie der Leber. *Radiologe* 2005; 45 (1): 24–33
- [19] *D'Onofrio M, Crosara S, Robertis R de et al.* Malignant focal liver lesions at contrast-enhanced ultrasonography and magnetic resonance with hepatospecific contrast agent. *Ultrasound* 2014; 22 (2): 91–98
- [20] *Strobel D, Seitz K, Blank W et al.* Tumor-specific vascularization pattern of liver metastasis, hepatocellular carcinoma, hemangioma and focal nodular hyperplasia in the differential diagnosis of 1,349 liver lesions in contrast-enhanced ultrasound (CEUS). *Ultraschall in Med* 2009; 30 (04 // 4): 376–382
- [21] *Zuber-Jerger I, Schacherer D, Woenckhaus M et al.* Contrast-enhanced ultrasound in diagnosing liver malignancy. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2009; 43 (1-2): 109–118

- [22] *Jung EM, Kubale R, Jungius K-P et al.* Vascularization of liver tumors - preliminary results with Coded Harmonic Angio (CHA), phase inversion imaging, 3D power Doppler and contrast medium-enhanced B-flow with second generation contrast agent (Optison). *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2006; 34 (4): 483–497
- [23] *Hohmann J, Skrok J, Puls R, Albrecht T.* Charakterisierung fokaler Leberläsionen mit kontrastmittelgestütztem „low MI real time“ Ultraschall und SonoVue. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr N* 2003; 175 (6): 835–843
- [24] *Piscaglia F, Venturi A, Mancini M et al.* Diagnostic features of real-time contrast-enhanced ultrasound in focal nodular hyperplasia of the liver. *Ultraschall Med* 2010; 31 (3): 276–282
- [25] *Dietrich CF, Mertens JC, Braden B et al.* Contrast-enhanced ultrasound of histologically proven liver hemangiomas. *Hepatology* 2007; 45 (5): 1139–1145
- [26] *Ricci P, Laghi A, Cantisani V 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): 821–827
- [27] *Bartolotta TV, Taibbi A, Midiri M et al.* Focal liver lesions: Contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Imaging* 2009; 34 (2): 193–209
- [28] *Oldenburg A, Albrecht T.* Sonografische Leberdiagnostik bei Tumorpatienten ohne und mit Kontrastmittel. *Ultraschall in Med* 2008; 29 (05): 488–498
- [29] *Strobel D, Kleinecke C, Hänsler J et al.* Contrast-enhanced sonography for the characterisation of hepatocellular carcinomas-correlation with histological differentiation. *Ultraschall Med* 2005; 26 (4): 270–276
- [30] *Bauditz J, Schade T, Wermke W.* Sonografische Diagnostik des hilären cholangiozellulären Karzinoms mittels Echosignalverstärker. *Ultraschall Med* 2007; 28 (2): 161–167

- [31] *Blomley, Martin J. K., Sidhu PS, Cosgrove DO et al.* Do Different Types of Liver Lesions Differ in Their Uptake of the Microbubble Contrast Agent SH U 508A in the Late Liver Phase? : Early Experience. *Radiology* 2001; 220 (3): 661–667
- [32] *DEGUM.* Mehrstufenkonzept & Zertifizierung - DEGUM - Radiologie
Im Internet:
www.degum.de/Mehrstufenkonzept_und_Zertifiz.601.0.html?&L=1%252Finclude%252Fprint_category.php%253F; Stand: 22.04.2014 10:16
- [33] *DEGUM.* Mehrstufenkonzept & Zertifizierung - Innere Med. - Stufe I.
Im Internet:
www.degum.de/Stufe_I.666.0.html?&L=; Stand: 22.04.2014 10:18
- [34] *DEGUM.* Mehrstufenkonzept & Zertifizierung - Innere Med. - Stufe II
Im Internet:
www.degum.de/Stufe_II.667.0.html?&L=http%3A%2F%2Fwww.intel.com;
Stand: 22.04.2014 10:19
- [35] *DEGUM.* Mehrstufenkonzept & Zertifizierung - Innere Med. - Stufe III
Im Internet:
www.degum.de/Stufe_III.668.0.html?&L=1%25252F%25252Finclude%25252Fprint_category.php%25253Fsetup%25255Buse_category%25255D%25253D1; Stand: 22.04.2014 10:20
- [36] *Schuler A, Reuss J, Delorme S et al.* Kosten von Ultraschalluntersuchungen im Krankenhaus - das Modell einer Deckungsbeitragsrechnung. *Ultraschall Med* 2010; 31 (4): 379–386
- [37] *Bruix J, Sherman M.* Management of hepatocellular carcinoma: An update // Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53 (3): 1020–1022
- [38] *Tang Q, Li Y.* MRI compatibility and safety of cochlear implants. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2012; 37 (3): 311–315

- [39] *Chow GV, Nazarian S.* MRI for patients with cardiac implantable electrical devices. *Cardiol Clin* 2014; 32 (2): 299–304
- [40] Reimer, P., Parizel, P.M., Meaney, J.F.M., Stichnoth, F.-A. (Herausgeber) *Clinical MR Imaging.* Springer; 2010
- [41] *Helmberger T, Gregor M, Holzknacht N et al.* Detektion und Charakterisierung fokaler Leberläsionen. Vergleich von biphasischer, kontrastmittelverstärkter Spiral-CT, nativer und SPIO-verstärkter MRT. *Radiologe* 1999; 39 (8): 678–684
- [42] *Haimerl M, Wächtler M, Platzek I et al.* Added value of Gd-EOB-DTPA-enhanced Hepatobiliary phase MR imaging in evaluation of focal solid hepatic lesions. *BMC Med Imaging* 2013; 13: 41
- [43] *Bittencourt LK, Hausmann D, Gasparetto EL et al.* Magnetic resonance of the liver with hepato-specific contrast: initial clinical experience in Brazil. *Rev Col Bras Cir* 2013; 40 (3): 237–240
- [44] *Neri E, Bali MA, Ba-Ssalamah A et al.* ESGAR consensus statement on liver MR imaging and clinical use of liver-specific contrast agents. *Eur Radiol* 2016; 26 (4): 921–931
- [45] *Bluemke DA, Paulson EK, Choti MA 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): 1653–1658
- [46] *Maurea S, Mainenti PP, Tambasco A et al.* Diagnostic accuracy of MR imaging to identify and characterize focal liver lesions: Comparison between gadolinium and superparamagnetic iron oxide contrast media. *Quant Imaging Med Surg* 2014; 4 (3): 181–189
- [47] *Vogl TJ, Bartolozzi C, Lencioni R, Hammerstingl RM.* Magnetic resonance imaging in liver disease: Technical approach, diagnostic imaging of liver neoplasms, focus on a new superparamagnetic contrast agent. Stuttgart: Thieme; 2003

- [48] *Bluemke DA, Sahani D, Amendola M et al.* Efficacy and safety of MR imaging with liver-specific contrast agent: U.S. multicenter phase III study. *Radiology* 2005; 237 (1): 89–98
- [49] *Hamm B, Staks T, Mühler A et al.* Phase I clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a hepatobiliary MR contrast agent: Safety, pharmacokinetics, and MR imaging. *Radiology* 1995; 195 (3): 785–792
- [50] *Hammerstingl R, Huppertz A, Breuer J et al.* Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: Comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. *Eur Radiol* 2008; 18 (3): 457–467
- [51] *Reimer P, Rummeny EJ, Daldrup HE et al.* Enhancement characteristics of liver metastases, hepatocellular carcinomas, and hemangiomas with Gd-EOB-DTPA: Preliminary results with dynamic MR imaging. *Eur Radiol* 1997; 7 (2): 275–280
- [52] *Ward J.* New MR techniques for the detection of liver metastases. *Cancer Imaging* 2006; 6: 33–42
- [53] *Haimerl M, Wächtler M, Zeman F et al.* Quantitative evaluation of enhancement patterns in focal solid liver lesions with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. *PLoS ONE* 2014; 9 (6): e100315
- [54] *Frericks BB, Loddenkemper C, Huppertz A et al.* Qualitative and quantitative evaluation of hepatocellular carcinoma and cirrhotic liver enhancement using Gd-EOB-DTPA. *American Journal of Roentgenology* 2009; 193 (4): 1053–1060
- [55] *Halavaara J, Breuer J, Ayuso C et al.* Liver tumor characterization: Comparison between liver-specific gadoxetic acid disodium-enhanced MRI and biphasic CT—a multicenter trial. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30 (3): 345–354

- [56] *Grazioli L, Bondioni MP, Haradome H et al.* Hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia: Value of gadoxetic acid-enhanced MR imaging in differential diagnosis. *Radiology* 2012; 262 (2): 520–529
- [57] *Westwood M.* Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue® (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis 2013
- [58] *Faccioli N, D'Onofrio M, Comai A et al., Faccioli N, D'Onofrio M et al.* Contrast-enhanced ultrasonography in the characterization of benign focal liver lesions: activity-based cost analysis. *Radiol Med.* 2007; 112 (6): 810–820
- [59] *Ba-Ssalamah A, Happel B, Kettenbach J et al.* MRT der Leber. Klinische Bedeutung nichtspezifischer und leberspezifischer MRT-Kontrastmittel. *Radiologe* 2004; 44 (12): 1170–1184
- [60] *Sommer CM, Stampfl U, Kauczor HU et al.* Nationale S3-Leitlinie hepatozelluläres Karzinom. *Radiologe* 2014; 54 (7): 642–653
- [61] *Omata M, Cheng A-L, Kokudo N et al.* Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatology Int* 2017; 11 (4): 317–370
- [62] *Karsa L von, Patnick J, Segnan N et al.* European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. *Endoscopy* 2012 // 2013; 45 (01 // 1): 51–59
- [63] *Valle JW, Borbath I, Khan SA et al.* Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27 (suppl 5): v28-v37
- [64] *Chaya S. Moskowitz and Margaret S. Pepe.* Comparing the Predictive Values of Diagnostic Tests: Sample Size and Analysis for Paired Study Designs

- [65] *Bleuzen A, Huang C, Olar M et al.* Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound in focal lesions of the liver using cadence contrast pulse sequencing. *Ultraschall Med* 2006; 27 (1): 40–48
- [66] *Celli N, Gaiani S, Piscaglia F et al.* Characterization of liver lesions by real-time contrast-enhanced ultrasonography. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19 (1): 3–14
- [67] *Dietrich CF.* Comments and illustrations regarding the guidelines and good clinical practice recommendations for contrast-enhanced ultrasound (CEUS)-update 2008. *Ultraschall Med* 2008; 29 Suppl 4: S188-202
- [68] *Dörffel Y, Wermke W.* Neuroendocrine tumors: Characterization with contrast-enhanced ultrasonography. *Ultraschall Med* 2008; 29 (5): 506–514
- [69] *Konopke R, Bunk A, Kersting S.* Contrast-enhanced ultrasonography in patients with colorectal liver metastases after chemotherapy. *Ultraschall Med* 2008; 29 Suppl 4: S203-9
- [70] *Quaia E, Calliada F, Bertolotto M 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): 420–430
- [71] *Xu H-X, Liu G-J, Lu M-D et al.* Characterization of small focal liver lesions using real-time contrast-enhanced sonography: Diagnostic performance analysis in 200 patients. *J Ultrasound Med* 2006; 25 (3): 349–361
- [72] *Josep M. Llovet, Michel Ducreux.* EASL-EORTC clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56 (4): 908–943
- [73] *Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M et al.* Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). *Hepatol Res* 2015; 45 (2): 123–127

- [74] *Bolondi L, Cillo U, Colombo M et al.* Position paper of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF): The multidisciplinary clinical approach to hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2013; 45 (9): 712–723
- [75] *Quaia E.* Solid focal liver lesions indeterminate by contrast-enhanced CT or MR imaging: The added diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Imaging* 2012; 37 (4): 580–590
- [76] *Quaia E, Paoli L de, Angileri R et al.* Indeterminate solid hepatic lesions identified on non-diagnostic contrast-enhanced computed tomography: Assessment of the additional diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound in the non-cirrhotic liver. *Eur J Radiol* 2014; 83 (3): 456–462
- [77] *Bernatik T, Schuler A, Kunze G et al.* Benefit of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Follow-Up Care of Patients with Colon Cancer: A Prospective Multicenter Study. *Ultraschall Med* 2015; 36 (6): 590–593
- [78] *Schellhaas B, Wildner D, Pfeifer L et al.* LI-RADS-CEUS – Proposal for a Contrast-Enhanced Ultrasound Algorithm for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma in High-Risk Populations. *Ultraschall Med* 2016; 37 (06): 627–634
- [79] *Seitz K, Bernatik T, Strobel D 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): 492–499
- [80] *Zech CJ, Reiser MF, Herrmann KA.* Imaging of hepatocellular carcinoma by computed tomography and magnetic resonance imaging: State of the art. *Dig Dis* 2009; 27 (2): 114–124
- [81] *Tanaka M, Kishi Y, Esaki M et al.* Feasibility of Routine Application of Gadoteric Acid-Enhanced MRI in Combination with Diffusion-Weighted MRI for the Preoperative Evaluation of Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* 2016; 23 (12): 3991–3998

- [82] Vogl TJ, Kümmel S, Hammerstingl R et al. Liver tumors: comparison of MR imaging with Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA. *Radiology* 1996; 200 (1): 59–67
- [83] Park, Hyun Jeong; Choi, Byung Ihn; Lee, Eun Sun; Park, Sung Bin; Lee, Jong Beu(2017): How to Differentiate Borderline Hepatic Nodules in Hepatocarcinogenesis. Emphasis on Imaging Diagnosis. In: *Liver cancer* 6 (3), S. 189–203.

8. Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. Philipp Wiggermann, der das Thema meiner Arbeit angeregt und mir zu jeder Zeit die größtmögliche Unterstützung zu Teil werden ließ. Insbesondere möchte ich ihm für die Tätigkeit als Hauptprüfer danken.

Mein Dank gilt auch PD Dr. Lukas Beyer, für die Betreuung meiner Dissertation und die Hilfe bei der statistischen Auswertung, sowie der Erstkorrektur meiner Arbeit.

Zudem möchte ich dem Direktor des Instituts für Röntgendiagnostik, Prof. Dr. Christian Stroszczyński und allen seinen Mitarbeitern, allen voran Prof. Dr. Ernst-Michael Jung, danken. Sie haben mich vom ersten Tag an freundlich in ihr Team aufgenommen und meine Arbeit jederzeit nach Kräften unterstützt. Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Martin Schächinger.

Auch meinen Mit-Doktoranden möchte ich für den stets konstruktiven fachlichen Austausch danken.

Aber besonders dankbar bin ich meiner Familie. Meinen Eltern, die meinen Lebenslauf erst ermöglicht haben und meiner Frau Viktoria, ohne die ich diese Arbeit nicht abschließen hätte können.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Grainau, den 25.04.2019

Florian Wassermann