

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
Tübingen
Abteilung Innere Medizin I
(Schwerpunkt: Gastroenterologie, Gastrointestinale Onkologie,
Hepatologie, Infektiologie und Geriatrie)

**Dynamische Kontrastmittelsonographie als diagnostisches
Instrument zur Voraussage des Therapieansprechens bei
Lebertumoren**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Durant, Sinan Samuel
2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. E. Fröhlich

2. Berichterstatter: Professor M. S. Horger

Tag der Disputation: 19.07.2021

Diese Arbeit widme ich meinem Großvater:

Dr. med. Erdoğan Süren

(* 30.06.1929 †01.06.1999)



Fotographie vom 22.06.1962: Marienhospital Stuttgart

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1 Hintergrund	6
1.2 Dynamische Kontrastmittelsonographie	7
1.3 Stand der Forschung	8
1.4 Klinische Anwendung	9
1.5 Fragestellung	10
2. Material und Methoden	11
2.1 Studienprotokoll	11
2.2 Einschlusskriterien	11
2.3 Ausschlusskriterien	12
2.4 Materialien	12
2.5 Literaturrecherche	13
2.6 Sonographie	13
2.6.1 Grundlagen Sonographie	13
2.6.2 Grundlagen Kontrastmittelsonographie	14
2.6.2.1 Kontrastmittel	14
2.6.2.2 Technische Grundlagen	14
2.6.3 Dynamische Kontrastmittelsonographie	16
2.6.3.1 Bolusinjektion und Time Intensity Curves	16
2.6.3.2 DCEUS-Parameter	18
2.7 Untersuchungsvorgang	19
2.8 Datenauswertung mit VueBox®	20
2.8.1 Programm	20
2.8.2 Analyse	20
2.8.3 Auswahl der Läsion	22
2.8.4 Auswahl der ROI	22
2.8.5 Nachbereitung	23
2.9 RECIST/CT	23
2.10 Statistische Auswertung	24
3. Ergebnisse	27
3.1 Deskriptive Statistik Patientencharakteristika	27
3.2 Deskriptive Statistik der Untersuchungszeitpunkte	31
3.2.1 Deskriptive Statistik DCEUS-Parameter	32

3.3	Ergebnisse DCEUS-Auswertung	36
3.3.1	Ergebnisse DCEUS ohne CT	36
3.3.2	Ergebnisse DCEUS und exakter Fisher-Test	39
3.4	Ergebnisse Zu-/Abnahme DCEUS Werte	52
4.	Diskussion	61
4.1	Diskussion Methodik und Studiendesign	61
4.2	Diskussion Ergebnisse DCEUS-Parameter Mittelwerte	65
4.3	Diskussion Ergebnisse Analyse Tumorentitäten	66
4.4	Diskussion Ergebnisse DCEUS Auswertung	68
5.	Zusammenfassung	74
6.	Literaturverzeichnis	76
	Offline Quellen	76
	Online Quellen	77
7.	Erklärung Eigenanteil	83
8.	Danksagung	84

1. Einleitung

1.1 Hintergrund

Das Echo ist wohl eines der ältesten Phänomene der Menschheitsgeschichte. Man ruft etwas in Richtung eines Gebirges und es hallt wider. Es muss für die frühen Menschen ein befremdliches Gefühl gewesen sein, nicht zu verstehen, wieso jemand in weiter Ferne die eigenen Rufe erwidert. Genauso erging es wahrscheinlich anfangs den ersten Ärzten und Ärztinnen, die das Echo bzw. den Ultraschall als Diagnostik einsetzten. Oder auch heute noch Medizinstudierenden, wenn sie das erste Mal einen Schallkopf in die Hand nehmen und versuchen, etwas auf dem schwarz-weißen Bildschirm zu erkennen. Inzwischen hat man aber die genauen physikalischen und technischen Aspekte verstanden und möchte im medizinischen Alltag keinesfalls auf die Sonographie verzichten. Denn sie ist das, was man als „den perfekten diagnostischen Assistenten“ bezeichnen könnte: Jederzeit verfügbar, einfach zu erlernen und kostengünstig.

Im klinischen Alltag werden regelmäßig unklare Leberräumforderungen detektiert. Oft auch als Zufallsbefund in der Bildgebung mittels der Computertomographie (CT) oder der Sonographie. Die aktuelle Leitlinie für hepatozelluläre Karzinome (HCC) enthält ein klares Schema zum Umgang mit neu diagnostizierten Rundherden in der Leber. Je nach Größe werden ein oder mehrere kontrastmittelgesteuerte Verfahren und eventuell zusätzlich eine histologische Sicherung empfohlen (Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, 2013). Dabei spielt jedoch neben der Tumorgöße auch das Verhalten des Kontrastmittels (KM) eine zentrale Rolle. Aufgrund des dualen Blutflusses durch vena portae und arteria hepatica kann man in der Leber mehrere Gefäßphasen analysieren. Gutartige Leberläsionen, wie z.B. Hämangiome, weisen initial eine periphere noduläre Intensitätssteigerung auf. Diese füllt im weiteren Verlauf die komplette Läsion aus und ist auch in späteren Gefäßphasen noch vorhanden (Claudon et al., 2013). Maligne Tumoren hingegen, wie z.B. beim hepatozellulären Karzinom, zeigen eine überschießende Signalanhebung (sogenanntes Hyperenhancement) in der arteriellen Phase, um dann in späteren Phasen eine deutliche Abnahme der Signalintensität zu verzeichnen (sogenanntes Hypoenhancement) (Claudon et al., 2013). Mithilfe der Kontrastmittelsonographie (Contrast Enhanced Ultrasound = CEUS) wird also anhand des Perfusions-Verhaltens eine Unterscheidung zwischen malignen und benignen Läsionen sowohl in der Leber, als auch in anderen Organen möglich (Dietrich et al.,

2012, Piscaglia et al., 2012). Dieses schnelle und unkomplizierte Beurteilen von Raumforderungen hilft, zügig Therapieentscheidungen treffen zu können.

Große, randomisierte Studien haben gezeigt, dass zur Beurteilung der Dignität und genaueren Differenzierung solcher Läsionen die kontrastmittelgesteuerte Ultraschalluntersuchung (CEUS) gleichwertig zur Bildgebung mit der Magnetresonanztomographie oder der Computertomographie ist (Seitz et al., 2009, Seitz et al., 2010). Verglichen mit anderen Verfahren weist die MRT zwar eine hohe Gewebecharakterisierung auf, ist jedoch kostenintensiv und oft nicht verfügbar. Die CT-Untersuchung wiederum geht mit einer nicht zu vernachlässigenden Strahlenbelastung einher. Zudem ist das bei der Sonographie verwendete KM nicht jodhaltig, wie dies z.B. bei Röntgenkontrastmitteln der Fall ist. Ein Einsatz bei Schilddrüsen- oder Nierenerkrankungen ist somit nicht kontraindiziert. Es muss jedoch an dieser Stelle erwähnt werden, dass die CEUS eine Untersuchung ist, die viel Ultraschallerfahrung voraussetzt. Dies ist wichtig, um die Ultraschallbilder richtig interpretieren und qualitativ gute Daten für die dynamische Auswertung liefern zu können. Die Gleichwertigkeit bei der Detektion der Dignität, insbesondere der Lebertumoren, ermöglichen es der Kontrastmittelsonographie vermehrt Einsatz bei der Untersuchung solcher Läsionen zu finden.

1.2 Dynamische Kontrastmittelsonographie

Die genannten diagnostischen Instrumente sind alle sowohl untersucher- als auch patientenabhängig. Mit dem Hintergedanken, diese subjektive Komponente der Verfahren zu minimieren und eine höhere Objektivierbarkeit und somit auch eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse im Zeitverlauf zu erzielen, entstanden quantitative Verfahren wie die Dynamische Kontrastmittelsonographie (Dynamic Contrast Enhanced Ultrasound = DCEUS). Dabei werden durch Quantifizierungsprogramme die Bildsequenzen von kontrastmittelgesteuerten Ultraschalluntersuchungen ausgewertet. Daraus werden in der Folge bestimmte Parameter ermittelt, die Auskunft über Durchblutungscharakteristika des Lebergewebes geben können. Da es sich dabei um rohe Zahlenwerte handelt, können diese in ihrer Zu- bzw. Abnahme beurteilt werden. Auch die über mehrere Zeitpunkte ermittelten Werte sind einfacher zu vergleichen, als dies bei

schriftlichen Befunden einzelner Untersucher und Untersucherinnen im Zeitverlauf der Fall wäre. Ob sich diese Parameter eignen, ist Gegenstand dieser Forschungsfrage.

1.3 Stand der Forschung

Im Vergleich zur KM-gesteuerten Sonographie hat die DCEUS jedoch noch keinen festen Einzug in die Routinediagnostik bei Tumorerkrankungen gefunden. Sie wird jedoch seit längerem in präklinischen und klinischen Studien auf ihre Aussagekraft hin untersucht. Erste Studien am Mausmodell und später auch am Menschen gaben Anlass zur Vermutung, dass sich die Methode gut zur Beobachtung der Tumordurchblutung eigne (Lassau et al., 2007, Koda et al., 2004). Die DCEUS kann dabei zuverlässig Parameter ermitteln, die Anhalt für eine Antiangiogenese geben und somit eine erfolgreiche Therapie vermuten lassen (Lassau et al., 2010a). Dabei kann es entweder zur Unterbrechung eines für die Neuausbildung von Gefäßen wichtigen Signalwegs kommen oder es werden Faktoren gehemmt, die für den Zusammenhalt des Endotheliums notwendig sind. Eine Zerstörung bereits vorhandener Gefäße würde dabei nicht als antiangiogenetisch, sondern als antivaskulär bezeichnet werden. Da diese zwei Vorgänge oft eng miteinander zusammenhängen, wird an dieser Stelle der gesamte Prozess unter dem Begriff Antiangiogenese zusammengefasst.

Die Beeinflussung der Blutversorgung von malignen Tumoren ist zwar immer noch Gegenstand der Forschung, aber bereits als Therapieansatz im klinischen Alltag angekommen. Mit der Zulassung von ersten Angiogenesehemmern, wie z.B. Bevacizumab im Jahr 2004, einem VEGF-Antikörper, gewann die Kontrolle der Tumordurchblutung an Wichtigkeit. Dieser IgG-Antikörper verhindert, dass der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) an seinen Rezeptor bindet und unterbindet so das Wachstum weiterer Blutgefäße im Tumor. Aber auch bei anderen Chemotherapeutika, wie z.B. Oxaliplatin oder Fluorouracil, sind Auswirkungen auf die Tumordurchblutung zu erkennen. Diese Wirkstoffe inhibieren zwar nicht direkt die Angiogenese, führen aber durch ihre zytotoxische Wirkung auf die DNA-Synthese oder Inhibition der DNA-Replikation zu Nekrosen. Der Tumor wird hier also nicht mehr regelrecht durchblutet, was wiederum mit kontrastmittelverstärkenden Verfahren dargestellt werden kann.

Auch in anderen Organsystemen findet die DCEUS zur genaueren Charakterisierung der Organ- oder Tumordurchblutung Anwendung. Eine Unterscheidung von gutartigen und bösartigen Tumoren in der Parotis war mithilfe dynamischer Ultraschallverfahren gut möglich (Klotz et al., 2014). Auch in der Skelettmuskulatur des Unterschenkels konnte die muskuläre Mikroperfusion dargestellt und so die Perfusionsreserve bei peripher arteriellen Verschlusskrankheiten bewertet werden (Amarteifio et al., 2011). Des Weiteren konnte bei Gastro-Intestinalen-Stroma-Tumoren bereits früh eine abnehmende Tumordurchblutung erkannt werden (De Giorgi et al., 2005, Lassau et al., 2012).

Dies verdeutlicht, wie vielseitig die Anwendung der Methode bei der Beurteilung der Perfusion sein kann.

Die Reduktion der Tumordurchblutung korrelierte nicht nur mit einem Therapieansprechen, sondern konnte nachfolgend auch mit dem Gesamtüberleben der Patienten und Patientinnen in Verbindung gebracht werden (Lassau et al., 2006). Der Zeitpunkt, an dem die Veränderung der Durchblutung zum ersten Mal dokumentiert wurde, ist dabei besonders wichtig für die Voraussage eines etwaigen Therapieansprechens. Im Tierversuch wurde bei Mäusen mit Brustkrebs bereits nach zwei Tagen eine Reduktion der Tumordurchblutung anhand von DCEUS-Parametern gemessen (Wang et al., 2013). Auch wurde bei der Therapie des hepatozellulären Karzinoms unter Bevacizumab mithilfe von Perfusionsparametern nach drei Tagen eine verminderte Durchblutung des Tumors festgestellt (Lassau et al., 2011). Andere Studien, unter anderem bei Lebermetastasen des Kolon Karzinoms, lassen vermuten, dass erste Veränderungen der Tumordurchblutung nicht ganz so früh, jedoch innerhalb der ersten 15 bis 30 Tage sichtbar werden sollten (Amadori et al., 2018, Lassau et al., 2014b). Die aufgeführten Studien waren sich darin einig, dass ein früheres Darstellen dieser Antiangiogenese mit der DCEUS möglich ist.

1.4 Klinische Anwendung

Evidenzbasierte, personalisierte Medizin hat bei einigen Erkrankungen die Behandlung der Patienten und Patientinnen bereits deutlich verbessert. Dabei ist jedoch nicht nur das genaue Verständnis der Pathophysiologie wichtig, sondern auch die diagnostische Möglichkeit, dieses Ansprechen darzustellen. Therapieansätze, die bei einem Großteil der Patienten und Patientinnen gut funktionieren, können jedoch bei anderen Personen in

einem Therapieversagen resultieren. Wird ein Nicht-Ansprechen auf eine Therapie erst sehr spät sichtbar, kann dies immense Kosten verursachen. So kostet das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Bevacizumab ca. 1200€, bei Panitumumab sogar ca. 1700€ (Stand 2019). Durch bessere diagnostische Maßnahmen bei Tumorthérapien könnten so Kosten im Gesundheitssystem reduziert werden.

Aber nicht nur finanziell, sondern auch therapeutisch ist eine frühe Erkennung wichtig. Tumorthérapien haben teils starke Nebenwirkungen, denen die Patienten oft lange Zeit ausgesetzt sind. Es muss also Ziel sein, ein Ansprechen bzw. ein Nicht-Ansprechen auf die Therapie so früh wie möglich zu erkennen, um frühzeitig eine therapeutische Konsequenz ziehen zu können und zudem unnötige Kosten und Nebenwirkungen zu vermeiden. Diese Studie hat den Anspruch, die Aussagekraft der DCEUS als diagnostisches Instrument besser einschätzen zu können.

In der Studie beschränken wir uns auf die Untersuchung von Raumforderungen der Leber, da die große Anzahl an Lebertumoren die Wichtigkeit einer guten Therapieüberwachung unterstreicht. Die primären Lebertumoren machen global 4,7% der Krebserkrankungen aus (Stand 2018, IARC). Tumoren des Gastrointestinal-Traktes streuen jedoch häufig hämatogen über die Pfortader in die Leber. So ist das kolorektale Karzinom mit 10,2% (Stand 2018, IARC) eine der häufigsten Krebsarten weltweit und weist bei einer Erstdiagnose eines Kolon-Karzinoms in 19% der Fälle, beim Rektum-Karzinom in 15% der Fälle, bereits eine Metastasierung der Leber auf (S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, 2019).

1.5 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit soll auf Basis der Auswertung von Parametern der dynamischen Kontrastmittelsonographie einen Überblick über die diagnostische Wertigkeit der DCEUS im klinischen Alltag geben. Dabei werden die folgenden Fragestellungen beantwortet:

- Ist die DCEUS in der Lage, ein Therapieansprechen bei Lebertumoren vorauszusagen?
- Welche der Parameter waren besonders gut und welche waren nicht geeignet, um das Ansprechen darzustellen?

- Gab es eine Tumorentität oder eine Therapie, bei der ein Ansprechen besser darzustellen war?
- Wie ist die Anwendung der Methode DCEUS im klinischen Alltag einzuordnen?

2. Material und Methoden

2.1 Studienprotokoll

Im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie wurde die Aussagekraft der DCEUS auf ein Therapieansprechen bei Lebertumoren untersucht, als Kontrolle diente die CT. Es wurden geeignete Patienten und Patientinnen aus der Medizinischen Klinik der Universitätsklinik Tübingen, dem ambulanten Tumor Center sowie der Universitäts-Frauenklinik Tübingen ausgewählt. Das Studienprotokoll mit der Projektnummer 769/2016B02 wurde im Dezember 2016 von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Tübingen überprüft und genehmigt. Die Studie wurde nach den Grundsätzen der „Guten Wissenschaftlichen Praxis“ der Universität Tübingen durchgeführt und ausgewertet.

2.2 Einschlusskriterien

Die Auswahl zum Einschluss in die Studie erfolgte anhand folgender Kriterien:

- Patienten und Patientinnen mit einem malignen Lebertumor oder Lebermetastase eines Primärtumors unabhängig von der Tumorart bzw. -genese.
- Sonographisch sichtbare Leber-Raumforderung von mindestens 0,5 cm Durchmesser.
- Therapiebeginn bzw. Therapiewechsel zu einem anderen Medikament.

Die Patienten und Patientinnen sollten zu vier verschiedenen Zeitpunkten ab dem Therapiebeginn eine Kontrastmittelsonographie der Leber erhalten. Nach der Erstuntersuchung waren weitere Termine im Abstand von zwei, vier und acht Wochen angedacht. Die Probanden und Probandinnen wurden gemäß Vorschrift über den genauen Ablauf, die Risiken und Nebenwirkungen der Studie aufgeklärt. Auf das Recht, jederzeit ohne die Nennung von Gründen von der Studie zurücktreten zu können, wurden sie hingewiesen. Erst nach Erhalt der schriftlichen Einverständniserklärungen wurden sie in die Studie aufgenommen.

2.3 Ausschlusskriterien

Folgende Faktoren führten im Vornhinein zu einem Ausschluss von der Studie:

- Kontrastmittelunverträglichkeit.
- Bestehende oder neu aufgetretene Schwangerschaft.
- Schwere Herzerkrankung.

Es wurden im Verlauf Patienten und Patientinnen ausgeschlossen, wenn nicht mindestens an zwei Zeitpunkten eine DCEUS-Untersuchung durchgeführt wurde oder wenn sich, nach Sichtung des Bildmaterials, nicht mindestens zwei Zeitpunkte auswerten ließen.

2.4 Materialien

Folgende Materialien wurden verwendet:

Ultraschallgerät	Toshiba Aplio 500	Canon Medical Systems GmbH, Neuss ehemals Toshiba Europe GmbH, Regensburg.
Schallköpfe	Konvex Abdomen Schallkopf (2- 5MHz)	Canon Medical Systems GmbH, Neuss ehemals Toshiba Europe GmbH, Regensburg.
Ultraschall-Gel	Sonogel®	Sonogel Vertriebs GmbH, Bad Camberg.
Kontrastmittel	SonoVue®	Bracco Imaging GmbH, Konstanz.
Injektionslösung	0,9% Natrium- Chlorid	Braun AG, Melsungen.
Bilddokumentation	View Point	GE Healthcare GmbH, Solingen.
Befunddokumentation	ISH	SAP Deutschland SE & Co. KG, Walldorf.
Datenauswertung	VueBox®	Bracco Imaging GmbH, Konstanz.
Statistische Auswertung	Microsoft Excel	Microsoft Cooperation, Redmond, US.

Abbildung 1: Liste der verwendeten Materialien

2.5 Literaturrecherche

Bei der Literaturrecherche wurden folgende Suchmaschinen verwendet:

PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Google Scholar (<https://scholar.google.de/>) und die Homepage der Universitätsbibliothek Tübingen (<https://www.ub.uni-tuebingen.de/>). Des Weiteren wurden über die E-Book Datenbank der Universität Tübingen Bücher und Artikel zu den Grundlagen der Thematik verwendet. Es wurde anhand folgender Key Words nach Literatur recherchiert: DCEUS, liver tumors, quantification of perfusion, tumor response. Zur Literaturverwaltung wurde das Programm „End Note“ genutzt.

2.6 Sonographie

2.6.1 Grundlagen Sonographie

Als Ultraschall werden Schallwellen mit Frequenzen oberhalb des menschlich hörbaren Bereichs von 20.000Hz bezeichnet. Bei der Sonographie wird sich der Umstand zu Nutze gemacht, dass diese Wellen an Grenzflächen von unterschiedlicher Impedanz reflektiert werden. Der direkte und indirekte „piezoelektrische Effekt“ sind dabei von Bedeutung. Der Sonographie-Schallkopf beinhaltet kristalline Stoffe, die Schallwellen mit verschiedenen Frequenzen abgeben können. Beim „indirekten piezoelektrischen Effekt“ sorgt eine angelegte elektrische Spannung für Oszillationen in den Kristallen. Durch diese Schwingungen entstehen Ultraschallwellen, welche ins Gewebe abgegeben werden. Diese Wellen breiten sich je nach Gewebetyp besonders schnell (z.B. Knochen) oder langsam (z.B. Luft) aus. Treffen nun zwei Gewebe unterschiedlicher Ausbreitungsgeschwindigkeit an einer Grenzfläche aufeinander, werden die Ultraschallwellen reflektiert. Die reflektierten Wellen treffen nun wieder auf den Schallkopf. Durch den „direkten Piezoelektrischen Effekt“ entsteht, infolge der zurückkehrenden Wellen, wieder eine Spannung. Dies bezeichnet man als Echo. Nun werden die elektrischen Signale entweder vom Ultraschallgerät in einer eindimensionalen Abbildung dargestellt, wobei die Echostärke der Amplitudenhöhe entspricht (sogenannter A-Mode). Oder sie werden als viele Bildpunkte unterschiedlicher Helligkeit angezeigt (sogenannter B-Mode). Beim B-Mode entspricht also jede Amplitude einer bestimmten Graustufe auf dem Bildschirm. Im klinischen Alltag wird heutzutage meist der 2-D-

Echtzeitmodus angewendet. Das Bild setzt sich aus mehreren Linien zusammen, die Schallwellen aussenden und wieder empfangen. Durch die Synchronisation mit dem B-Bild entsteht dadurch in Echtzeit ein 2-D-Ultraschallbild. Die konventionelle Sonographie ist in den meisten Fachrichtungen mittlerweile fester Bestandteil klinischer Untersuchungen. Die Limitationen dieser Untersuchungsmethode, z.B. die Darstellung kleinerer Gefäße im Parenchym, konnten durch die Entwicklung von Mikrobläschen-Kontrastmitteln mittlerweile teilweise überwunden werden (Claudon et al., 2013).

2.6.2 Grundlagen Kontrastmittelsonographie

2.6.2.1 Kontrastmittel

Bei der Untersuchung wurde das Kontrastmittel SonoVue® verwendet. Dieser Echosignalverstärker ist das Mittel der ersten Wahl in Europa (Dietrich et al., 2007). Es setzt sich zusammen aus einem Kern aus Schwefelhexafluorid (SF₆) und einer stabilisierenden amphiphilen Schale aus Phospholipiden (Hofer, 2015). Die applizierbare Form wird durch das Vermischen von Kochsalzlösung mit einem gefriergetrockneten Pulver erreicht. Die dabei entstehenden Mikrobläschen sind durch ihren geringen Durchmesser (SonoVue® ca. 2-3µm) kleiner als Erythrozyten und somit in der Lage, sich im gesamten Gefäßsystem bis in die Kapillaren hinein zu verteilen. Eine extravaskuläre Anlagerung, wie dies z.B. bei einigen Röntgenkontrastmitteln der Fall ist, findet dabei nicht statt. Im Vergleich zu Substanzen, die mit luftgefüllten Partikeln arbeiten, ist durch die niedrige Löslichkeit des Gases und die Stabilität der Phospholipidmembran eine deutlich längere Verweildauer im Blut möglich (Quaia, E. 2005). Dies ermöglicht einen längeren und stabileren Untersuchungsablauf. Bei der Herstellung des Kontrastmittels bilden sich 2×10^8 Mikroblasen pro Milliliter, welche im Organismus mit einer Halbwertszeit von 6 min wieder eliminiert werden (Quaia, E. 2005). Die Elimination des Kontrastmittels erfolgt für den Gasanteil über die Lunge und für die Komponenten der Hülle über die Nieren und die Leber (Quaia, E. 2005).

2.6.2.2 Technische Grundlagen

Trifft eine Schallwelle auf die Mikroblasen, wird diese reflektiert. Diese Reflexion kann abhängig von der Energie der Schallwelle unterschiedlich ausfallen. So ist in besonders niedrigen Bereichen eine lineare Antwort der Blasen möglich. Dabei wird die

Ultraschallwelle an der Oberfläche der Mikroblase reflektiert. Auch wenn Ultraschallwellen auf Gewebe treffen, entsteht eine lineare Antwort. Bei zu hohen Energien kann es hingegen zur Zerstörung der Blasen kommen, wobei kurzzeitig hochenergetische Signale ausgesendet werden.

Bei der Kontrastmittelsonographie wird angestrebt, eine nichtlineare Antwort zu erhalten. Das bedeutet, dass die Schallwellen eine Oszillation der Mikroblasen bewirken, wodurch harmonische Wellen ausgesendet werden. Diese Antwort entsteht aufgrund der Fähigkeit der Blasen, sich ausbreiten und komprimieren zu können - sie werden somit irregulär in Schwingung gebracht (Whittingham, T-A. 2005). Die Oszillationsfähigkeit der Blasen ist je nach gewähltem Frequenzbereich unterschiedlich ausgeprägt. Bei einem durchschnittlichen Durchmesser von 2-3µm reagieren die Blasen in Frequenzbereichen, die der diagnostische Ultraschall abdeckt, am besten (Whittingham, T-A. 2005). Da der Impedanz-Unterschied zwischen einem Gas und dem es umgebenden Gewebe deutlich höher ausfällt als dies z.B. bei den Zellen im Blut der Fall ist, erhält man hier eine erhöhte akustische Reflexion, welche Grundlage des kontrastmittelverstärkten Echos ist (Quaia, E. 2005).

Um das Verhalten der Mikroblasen zu analysieren, sind zwei verschiedene Ansätze denkbar. Um diese Ansätze unterscheiden zu können, wird im Folgenden kurz der Begriff des Mechanischen Index (MI) erläutert. Der MI ist folgendermaßen definiert:

$$MI = P_{max} / \sqrt{f} \quad (P: \text{Spitzenwert des Unterdrucks, } f: \text{Ultraschallfrequenz})$$

Formel 1: Mechanischer Index. (Jaspers et al., 2012)

Der Mechanische Index gibt Auskunft darüber, wie hoch die Wahrscheinlichkeit der Bläschenbildung in einer Flüssigkeit ist (Kavitation). Nach der Kompression der Mikroblasen durch die Druckwellen entsteht ein Unterdruck, der den Übergang des gelösten Gases von einem flüssigen in einen festen Zustand zur Folge hat. Der Mechanische Index ist bei dem verwendeten Ultraschallgerät bereits voreingestellt.

Unter Zuhilfenahme einer hohen Pulsamplitude kann die Destruktion der Bläschen herbeigeführt werden, wobei die beim Prozess freigesetzte Energie oder Unterschiede in der Signalstärke analysiert werden können (Whittingham, T-A. 2005). Dies wird als „high MI-Modus“ bezeichnet. Im Gegensatz dazu ist es möglich, den bei unserer Untersuchung gewünschten „low MI-Modus“ anzuwenden. Hier wird versucht, die Mikroblasenzerstörung zu minimieren und sich, durch Unterdrückung des

Gewebesignals, die Nicht-Linearität des Kontrastmittels zunutze zu machen (Whittingham, T-A. 2005). Da die kontinuierliche Darstellung der Kontrastmittelverteilung beobachtet werden soll, wird versucht, die nicht-lineare Antwort im „low MI-Modus“ sichtbar zu machen und eine frühzeitige übermäßige Zerstörung der Blasen zu verhindern.

2.6.3 Dynamische Kontrastmittelsonographie

Um noch mehr Informationen über die Durchblutung von Läsionen zu erhalten, bieten sich dynamische Verfahren wie die DCEUS (Dynamic Contrast Enhanced Ultrasound) an. Hierbei kann die Anflutung des Kontrastmittels in Echtzeit dargestellt, in allen Gefäßphasen analysiert und daraus bestimmte Parameter berechnet werden (Claudon et al., 2013). Um den genauen Unterschied der DCEUS zur konventionellen Sonographie bzw. zur Kontrastmittelsonographie zu erklären, kann diese in unterschiedliche Komponenten eingeteilt werden:

Zuerst erfolgt eine morphologische Beurteilung: Dabei werden die Größe und Form der Läsion charakterisiert, dies erfolgt im konventionellen B-Bild. Im Anschluss erfolgt die KM Gabe und somit die dynamische Beurteilung. Hierbei wird die Anflutung und Abflutung des Kontrastmittels beobachtet. In der anschließenden qualitativen Beurteilung wird eruiert, wie viel KM aufgenommen wird, wie es sich verteilt und wie schnell dieses wieder abflutet. Im letzten Schritt, der quantitativen Beurteilung, werden Parameter ermittelt, die Auskunft über die Perfusion geben. Dieser letzte Punkt ist auch die Komponente, mit der sich die Arbeit in erster Linie befasst.

2.6.3.1 Bolusinjektion und Time Intensity Curves

Da die Leber dual durchblutet wird, also sowohl von arteriellen als auch von portal-venösen Gefäßen, können diese Phasen auch gut in der DCEUS unterschieden werden. Zudem zeigt sich bei Kontrastmittel für Sonographie, im Vergleich zu Röntgen-Kontrastmittel, die nicht strikt im Gefäßsystem verbleiben, keine Diffusions- oder Parenchym-Phase. Hier gibt es lediglich eine späte Gefäßphase.

Gefäß-Phasen der Leber	
Arterielle Phase	0-35s
Portal-venöse Phase	30-120s
Späte Gefäßphase	ab 120s

Abbildung 2: Gefäßphasen der Leber

Bei dem im Folgenden beschriebenen Untersuchungsablauf wurde die Methode der Bolus-Injektion angewendet: das Kontrastmittel wurde nicht kontinuierlich, z.B. über eine Pumpe, sondern im Bolus gegeben. Nach Gabe des Bolus wird von dem Softwareprogramm eine „wash-in“ und „wash-out“ Analyse durchgeführt. Die durchschnittliche Intensität innerhalb einer bestimmten ROI (Region Of Interest) wird berechnet und als Time-Intensity-Curve (TIC) extrahiert. Dabei wird angenommen, dass die Signalintensität im Ultraschall proportional zur Anzahl der Mikroblasen ist. Da Kenntnis über die Menge des verabreichten Kontrastmittels besteht, kann anhand der „Stewart-Hamilton-Formel“ die Blutfluss-Rate berechnet werden (Dietrich et al., 2012):

$$Q = \frac{X}{\int_0^{\infty} c(t) dt}$$

Q = Blutfluss-Rate X = Menge des KM c= Konzentration t= Zeit

Formel 2: Stewart-Hamilton-Formel

Durch die Intensitätswerte in der ROI kann eine relative Aussage über den Blutfluss und somit auch über die Durchblutung getroffen werden. Man kann sich dabei verschiedener Modelle bedienen, um die genaue Fluss-Berechnung innerhalb einer ROI durchzuführen. Eine weit verbreitete Methode ist die des „Lognormal“ (Dietrich et al., 2012). In vivo liegen jedoch variable Bedingungen vor. Die Partikel passieren eine ROI je nach Gefäßcharakteristika mit unterschiedlicher Geschwindigkeit. Die durch „Lognormal“ ermittelte TIC berücksichtigt alle Partikel, die innerhalb eines bestimmten Zeitraums die ROI passieren. Durch die in Abb. 3 beispielhaft dargestellte TIC können verschiedene Parameter ermittelt werden. Diese Methode der Quantifizierung ist jedoch nur aussagekräftig bei relativen Perfusionsparametern, wobei eine zuverlässige Aussage durch absolute Parameter bisher nicht nachgewiesen werden konnte (Dietrich et al., 2012).

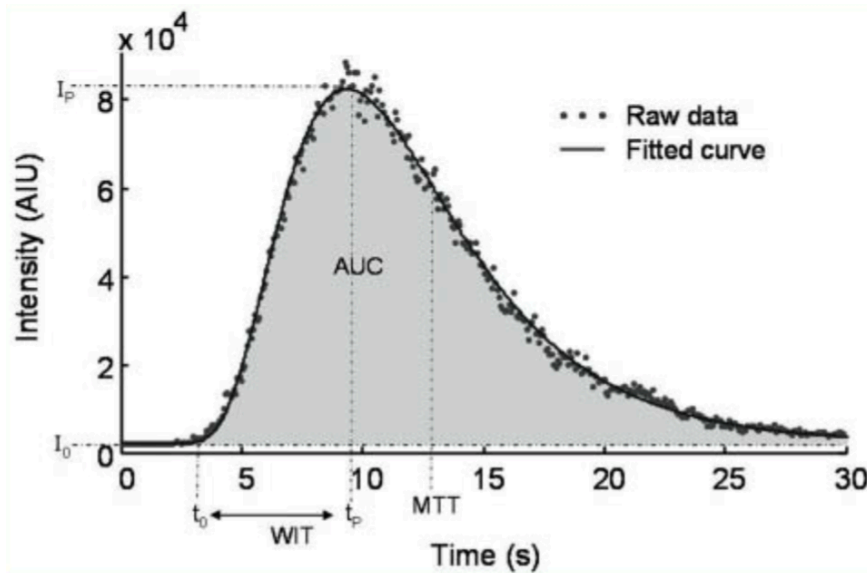


Abbildung 3: Time-Intensity-Kurve

2.6.3.2 DCEUS-Parameter

Folgende Parameter wurden mithilfe des Softwareprogramms VueBox® erhoben und auf ihre Aussagekraft bezüglich eines Therapieansprechens im Zeitverlauf untersucht. Dabei kann man die in Abbildung 4 aufgeführten Parameter in Anflutungs- und Abflutungsparameter einteilen. Des Weiteren kann man zwischen Parametern, die nur eine zeitliche Komponente, also den Blutfluss abbilden und Parametern, die das Blutvolumen abbilden, unterscheiden.

Parameter	Einheit	Beschreibung
Peak Enhancement (PE)	AIU	Höchstwert der Anreicherungsintensität.
Wash-in Area Under the Curve (Wi AUC)	AIU	Die AUC von 5% Intensität zu 95% Intensität.
Anstiegszeit (RT)	[s]	Zeit, die von 5% bis hin zu 95% benötigt wird.
Mean Transit-Time (mTT)	[s]	Mittlere Zeit, die Mikroblasen benötigen, um die ROI zu passieren.

Time to Peak (TTP)	[s]	Zeit vom Nullpunkt bis zur maximalen Intensität.
Wash-in-Rate (WiR)	AIU	Maximale Rate zwischen Beginn der Anflutung und TTP.
Wash-in-Perfusionsindex (WiAUC / RT = WiPI)	AIU	Aus bereits vorhandenen Parametern berechnet.
Wash-out-AUC (WoAUC)	AIU	Die AUC vom Höhepunkt der TIC bis zum Nullpunkt.
Abstiegszeit (FT)	[s]	Zeit vom Höhepunkt der TIC bis zum Nullpunkt.
Wash-out-Rate (WoR)	AIU	Analog zur WiR.

Abbildung 4: DCEUS-Parameter.

2.7 Untersuchungsvorgang

Die Untersuchung erfolgte nach den aktuellen Empfehlungen der „European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology“ (EFSUMB) (Dietrich et al., 2012, Claudon et al., 2013). Die Patienten und Patientinnen wurden von einer Ärztin mit langjähriger CEUS-Erfahrung untersucht (DEGUM II). Im Vorherein wurden sie über die Untersuchung und ihre Nebenwirkungen aufgeklärt und es wurde eine schriftliche Einwilligungserklärung eingeholt. Die Untersuchung wurde in leichter Oberkörperhochlagerung in Rückenlage durchgeführt. Zunächst wurde im B-Bild die Leber übersichtsweise mit einem Konvexschallkopf (2-5 MHz) untersucht und die zu untersuchende Läsion dargestellt. Die Raumforderung wurde in ihrer Echogenität, Homogenität, Größe und Ausbreitung beurteilt. Der mechanische Index war bereits so gering eingestellt ($MI < 0,1$), dass die Destruktionsrate von Mikroblasen klein war. Da es bei der Applikation des Kontrastmittels auch durch Scherkräfte zur Zerstörung der Blasen kommen kann, ist mindestens ein 20 Gauge periphere Verweilkanüle verwendet worden. Zur Herstellung des Kontrastmittels wurden 25mg gefriergetrocknetes Pulver mit 5ml 0,9% NaCl-Lösung vermischt und gut geschwenkt. Von einer assistierenden Person wurden 2 ml dieses Kontrastmittels im Bolus verabreicht und über einen Dreiwegehahn mit 10 ml einer 9% NaCl Lösung nachgespült. Der Patient bzw. die Patientin erhielt danach die Anweisung, so lange wie möglich die Luft anzuhalten, da die

Atembewegungen eine der großen Fehlerquellen bei der DCEUS-Quantifizierung sind (Averkiou et al., 2010). Es wurde angestrebt, die Aufnahme für 30s bis 3 min fortzuführen, um eine zuverlässige Untersuchungslänge zur Quantifizierung zu erhalten (Dietrich et al., 2012).

2.8 Datenauswertung mit VueBox®

2.8.1 Programm

Die Messungen wurden mit dem Quantifizierungstool VueBox® Version 5.1 bzw. im Verlauf Version 7.1, der Firma Bracco Suisse SA®- Software Applications eigenständig durchgeführt. Durch ein institutsinternes Update konnten nicht alle Sequenzen mit derselben Version ausgewertet werden, es wurde jedoch darauf geachtet, bei jeder Person nur eine Version über alle Zeitpunkte zu benutzen. Mithilfe dieses Tools ließen sich aus den 2D Bildsequenzen der kontrastmittelgesteuerten Ultraschalluntersuchung Parameter ermitteln, die zur Beurteilung der Perfusion im Lebergewebe herangezogen wurden. Es wurden lediglich DICOM Dateien verarbeitet, welche vorher auf Vollständigkeit und Bildqualität überprüft und dann von dem, bei der Untersuchung verwendeten, Ultraschallgerät exportiert wurden. Die Auswertung erfolgte im GI- Perfusionsmodus.

2.8.2 Analyse

Zuerst wurden die Sequenzen mit VueBox® im Doppelbildmodus geöffnet. In Abbildung 5 zeigt die linke Seite die KM-Aufnahme, die rechte das B-Bild (siehe Abb. 5). Die zu untersuchende Leberläsion wurde im B-Bild identifiziert und überblicksweise einmal im kompletten Zeitverlauf beobachtet. Die ROIs wurden wie folgt definiert: Die ROI 0, als blauer Rahmen, ist obligatorisch als Auswertungsfenster definiert. Die ROI 1 (grün) ist als Leberläsion definiert. ROI 2 (gelb) wurde als Referenzwert ins gesunde Lebergewebe gesetzt.

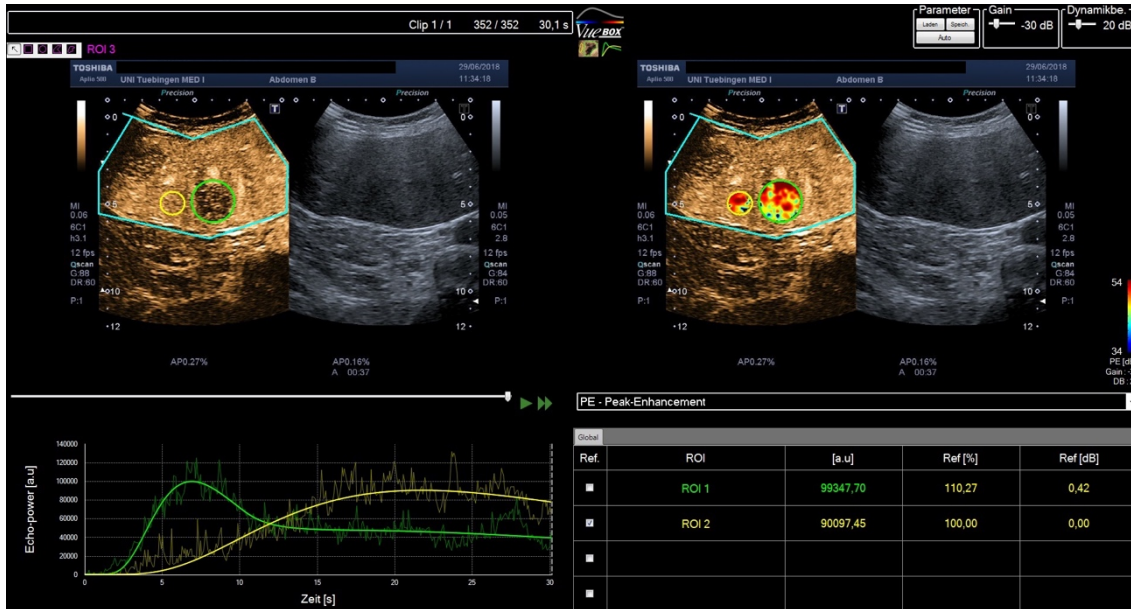


Abbildung 5, Auswertungsfenster der VueBox: Oben auf der Abbildung ist in grüner Farbe die ROI, die die Leberläsion eingrenzt und in Gelb die des gesunden Referenzgewebes abgebildet. Unten links ist schematisch eine time-intensity-curve dargestellt. Daraus errechnete das Programm die Parameter rechts unten im Bild.

Bei Sequenzen mit Verschiebungen im Bild, meist durch Atembewegungen während der Untersuchung verursacht, wurde eine Bewegungskompensation angewendet. Die Auswahl der Läsion, die Auswahl der ROI und die Bewegungskompensation haben großen Einfluss auf die ermittelten Ergebnisse. Aus diesem Grund werden diese Punkte im Anschluss noch einmal detailliert aufgeführt. Die Auswertung aller Aufnahmen eines Patienten / einer Patientin erfolgte direkt nacheinander, um die Läsion im Zeitverlauf besser eingrenzen zu können. Die ermittelten Werte wurden anonymisiert und in eine Excel-Tabelle exportiert. Bei einigen Probe-Auswertungen korrigierte ein radiologischer Oberarzt die Analyse auf ihre Richtigkeit, bis das Verfahren eigenständig durchgeführt werden konnte. Es wurde zuerst die DCEUS Auswertung durchgeführt, danach erst die Auswertung des CT Befunds. So wurde eine Verblindung bezogen auf das Therapieansprechen erreicht.

In Abbildung 5 wird deutlich, welche Werte extrahiert wurden. Analysiert wurde immer die erste Zeile mit den Werten zu ROI 1. Es wurden so immer zwischen zwei Untersuchungszeitpunkten verschiedene Werte zu ROI 1 ermittelt. Einerseits die absoluten Werte (erster grüner Wert in Abb. 5), die innerhalb der ROI der Läsion ermittelt

wurden. Andererseits die relativen Werte (Abb. 5 gelber Wert in Zeile zu ROI 1) - dort wurden die absoluten Werte von ROI 1 in Relation zu den absoluten Werten der Referenz-ROI (ROI 2) im gesunden Lebergewebe gesetzt.

2.8.3 Auswahl der Läsion

Bei mehreren Läsionen, sowie bei einer unübersichtlichen Tumormasse wurde die zu bewertende Raumforderung noch einmal in Rücksprache mit der untersuchenden Ärztin festgelegt. Bei Vorliegen mehrerer Läsionen wurde eine einzelne Läsion zur Analyse ausgewählt. Anhand der Sonographie-Untersuchungsbefunde wurde verglichen, ob die festgelegte Läsion auch derjenigen im vorläufigen DCEUS-Befund entsprach. Ausgewählt wurden nur Läsionen, die dem Studienprotokoll entsprachen. Bildmaterial, das aufgrund der Bildqualität nicht analysiert werden konnte oder inhomogene bzw. unübersichtliche Tumormassen aufwies, wurde dokumentiert und nachträglich ausgeschlossen (siehe Gründe für Ausschluss Abbildungen 6 und 10).

2.8.4 Auswahl der ROI

Es wurden insgesamt drei ROIs ausgewählt. Die obligatorische blaue ROI (ROI 0) wurde im Bild so platziert, dass alle Bildränder, Textteile oder sonstigen Benutzeroberflächen ausgeschlossen wurden. Die grüne ROI (ROI 1) wurde über die komplette Läsion gelegt, ohne jedoch das umliegende gesunde Lebergewebe mit einzuschließen. Damit konnten sowohl die Perfusion im Randbereich, im Zentrum als auch etwaige Nekrosen miteingeschlossen werden. Dieses Vorgehen ist im Vergleich zur Auswahl größerer ROIs mit umliegenden gesunden Lebergewebe oder kleinerer ROIs in Zentrum der KM Anreicherung ergiebig gewesen, da es den Tumor in seiner kompletten Ausbreitung erfasst (Atri et al., 2016, Barrois et al., 2013). Auch das Aussparen von Nekrosen, die für ein Therapieansprechen von Wichtigkeit sein könnten, ist für die Auswertung nicht wünschenswert gewesen. Die gelbe ROI (ROI 2), welche als Referenz dient, wurde unmittelbar ins gesunde Lebergewebe gelegt. Es war essentiell, diese ROI auf die gleiche Höhe wie die ROI1 zu legen, da die Auswahl von ROIs in unterschiedlicher Tiefe großen Einfluss auf die ermittelten Parameter hätte (Ignee et al., 2010). Die zweite ROI wurde nicht zu weit von der ersten lateralisiert, da dies auch eine Veränderung der Daten zur

Folge gehabt hätte (Ignee et al., 2010). Die Größe sowie die Form der ROIs hatte dabei kaum Einfluss auf die ermittelten Werte (Ignee et al., 2010). Generell lagen die Referenz-ROIs nicht in unmittelbare Nähe von großen Gefäßen, der Gallenblase oder in Teilen der Leber, die sichtbare andere Läsionen enthielt. Dies hätte eine Verfälschung der ermittelten Werte zur Folge gehabt.

2.8.5 Nachbereitung

Bei Bildsequenzen mit Verschiebungen im Bild, z.B. durch leichte Atembewegungen, ist die im Programm integrierte Bewegungskompensation angewendet worden. Die Läsion wurde dabei im kompletten Zeitverlauf von der ROI erfasst. Außerdem sind die von VueBox® ermittelten Daten anonymisiert als Excel-Datei auf einen externen Datenträger exportiert worden. Um die Daten im Zeitverlauf, also von der ersten bis zur letzten Untersuchung, beurteilen zu können, wurden diese unter einer anonymisierten Patientennummer mit Untersuchungszeitpunkt abgespeichert.

2.9 RECIST/CT

Als Goldstandard zur Beurteilung eines Therapieansprechens wurde in der Studie die Bildgebung mit der CT herangezogen. Die Patienten und Patientinnen sollten vor oder kurz nach der ersten Ultraschalluntersuchung eine erste CT erhalten, die zweite war im Abstand von drei Monaten angedacht. Die Befunde wurden anhand von größenbasierten RECIST- Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) von Ärzten und Ärztinnen der radiologischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen erstellt. Bei der Auswertung wurde nur das Therapieansprechen der Leberläsionen beachtet. Da dies auch das Zielgewebe der DCEUS war, wurde ein Ansprechen in anderen Organsystemen bzw. im Primarius nicht berücksichtigt. Der Therapieerfolg in der Leber wurde anfangs in drei Kategorien unterteilt: Therapieansprechen, unveränderte Läsion oder kein Therapieansprechen, was hier gleichbedeutend mit einer Größenprogredienz oder Zunahme der Metastasierung beziehungsweise des Primärtumors war.

2.10 Statistische Auswertung

Die Auswertung wurden mit dem Programm Microsoft Excel durchgeführt. Von den untersuchten Patienten und Patientinnen wurden im Laufe der Studie, neben den oben aufgeführten DCEUS-Parametern, folgende Parameter retrospektiv erhoben:

- Geburtsdatum
- Alter
- Geschlecht
- Diagnose bzw. Primärtumor
- Therapie
- Therapieansprechen laut radiologischer Befundung in der CT

Zu Beginn wurden die Patienten und Patientinnen in zwei Gruppen aufgeteilt. Solche mit einem Therapieansprechen in der CT oder gleichbleibenden CT Befund wurden als Responder geführt. Patienten und Patientinnen mit verschlechtertem CT Befund wurden als Non-Responder aufgeführt. Die statistische Auswertung der DCEUS-Parameter erfolgte in Zusammenarbeit mit einem Statistiker. Zudem wurde bereits im Vorhinein eine Beratung am Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie in Anspruch genommen.

Für die verschiedenen DCEUS Parameter wurde pro Person und pro Zeitpunkt ermittelt, ob sich der relative Wert (Läsion zu Lebergewebe) innerhalb eines Zielbereichs ober- und unterhalb der Referenzläsion des gesunden Lebergewebes, somit innerhalb des sogenannten 150/50% Bereichs befindet (siehe Abbildungen 27 bis 36).

Hintergrund ist, dass die prozentualen Werte, bezogen auf die Werte des gesunden Lebergewebes, stark schwankend sind. Sowohl sehr kleine als auch sehr große Werte wurden beobachtet. Es wurde angenommen, dass Werte „nahe“ am gesunden Gewebe als positives Zeichen gewertet werden können. Wenn sich damit nachweisen lässt, dass der Anteil der Personen mit einem Wert innerhalb dieses Bereichs in der Respondergruppe nachweislich höher ist als in der Non-Respondergruppe, kann dies als Hinweis auf einen möglichen Indikator für eine Therapieansprechen gesehen werden. Die Anteile der Werte innerhalb des 150/50% Bereichs wurden dann für jeden Parameter zu jedem Zeitpunkt mittels des exakten Tests von Fisher (zweiseitig) zwischen den zwei Respondergruppen

verglichen. Die entsprechenden p-Werte sind deskriptiv zu bewerten, da auf einen alpha-Inflationsausgleich verzichtet wurde.

Zusätzlich wurden die DCEUS-Parameter ohne die CT Befunde analysiert (siehe Abbildung 25 und 26). Hierbei wurde beobachtet, wie sich bestimmte Parameter innerhalb der verschiedenen Tumorgruppen bzw. Therapiegruppen verhalten. Dabei wurde, wie schon oben, wieder 50/150% als Zielbereich angegeben. Der Wert 0 wurde definiert als außerhalb des Zielbereichs liegend, der Wert 1 als innerhalb des Zielbereichs liegend. Die Bezeichnung 0/0 und 1/1 geben an, dass sich die Werte im Zeitverlauf konstant verhalten haben. Die Bezeichnung 0/1 und 1/0 sind aufgeführt, wenn sich im Zeitverlauf die Werte in den Referenzbereich hinein- bzw. aus dem Referenzbereich hinausbewegen. Wurde ein wechselhaftes Verhalten beobachtet, z.B. lag ein Wert anfangs innerhalb, dann außerhalb, dann wieder innerhalb, wurde dies als „Mix“ vermerkt. Diese Verhaltensmuster wurden für alle Parameter und Tumorentitäten einzeln untersucht. Ziel war es, eine etwaige Tumorart bzw. Therapieart zu finden, die möglichst wenig „Mix“-Verhalten zeigt und dafür möglichst viel deutliche Tendenz. Das Ziel dieser Analyse war, herauszufinden, welche Tumorart bzw. Therapieart sich bei größeren Fallzahlen am ehesten eignen könnte, weitere DCEUS Analysen durchzuführen. Hier wurden jedoch nur Tumorentitäten analysiert, von denen mindestens fünf Personen untersucht wurden. Anschließend wurden in den Abbildung 38 und 39 für die nach Anzahl größte Tumorart (Pankreas Ca) und größte Therapiegruppe (Folfinirox) noch ein exakter Test nach Fisher mit Unterscheidung in Responder und Non-Responder (laut CT Befund) durchgeführt.

Im Anschluss wurden noch die absoluten DCEUS-Werte zum ersten und letzten Zeitpunkt miteinander verglichen. Hierzu wurden eine absolute Zu- bzw. Abnahme der DCEUS-Parameter der Leberläsion, ohne das Hinzuziehen eines Referenzwertes des gesunden Lebergewebes, analysiert und die Gruppen Responder und Non-Responder nach CT-Befundung miteinander verglichen (siehe Abbildungen 40-45). Hierbei wurden isoliert die Parameter der Anflutung analysiert (PE, TTP, MTT, RT, WiAUC und WiR). Es wurde zur Beurteilung dieses diagnostischen Tests jeweils die Spezifität berechnet, was dem Anteil der Gesunden, die richtig als gesund erkannt wurden, entspricht, und die Sensitivität, was dem Anteil der Kranken, die richtig als krank erkannt wurden, entspricht. Um beurteilen zu können ob die Größe der untersuchten Läsion eine Rolle bei der

Auswertung spielt, wurden zwei Gruppen miteinander verglichen. Zum einen Tumoren, die im Durchmesser eine Größe von größer gleich 3 cm aufwiesen und zum anderen Tumoren kleiner als 3cm (siehe Abbildung 47).

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik Patientencharakteristika

Im Rahmen der beschriebenen prospektiven Studie wurden im Zeitraum von März 2017 bis Februar 2020 insgesamt 57 Patienten und Patientinnen untersucht. Von diesen wurden 46 in die Auswertung aufgenommen. Gründe für einen Studienausschluss sind im Folgenden aufgeführt (siehe Abbildung 6):

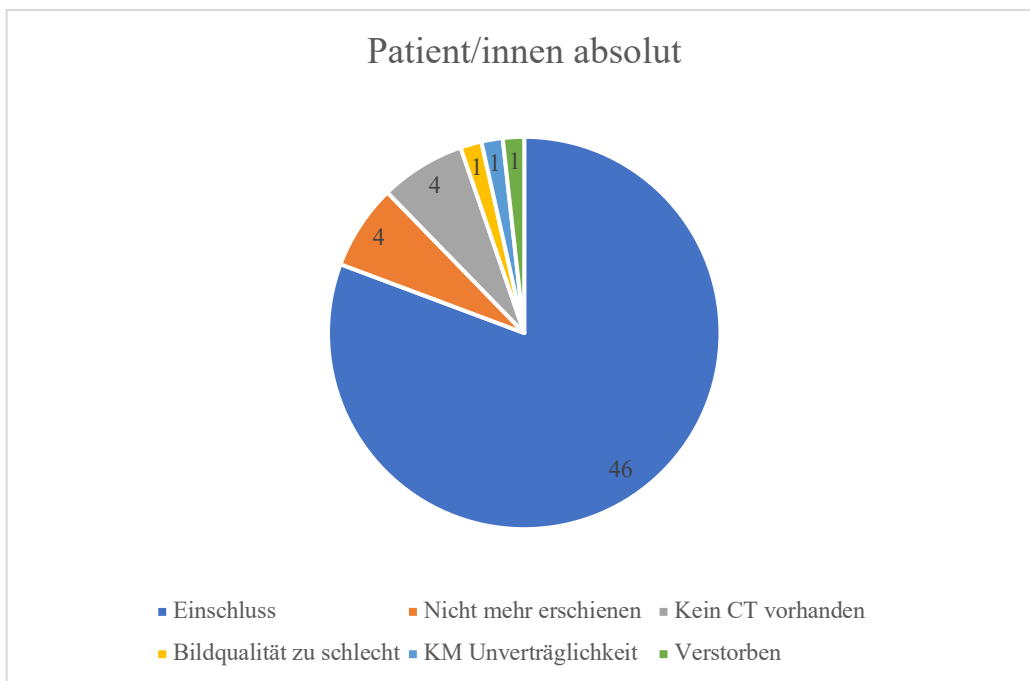


Abbildung 6: Ein- und Ausschlussgründe der Patient/innen

Die Geschlechterverteilung innerhalb der Patientengruppe sah wie folgt aus (siehe Abbildung 7):

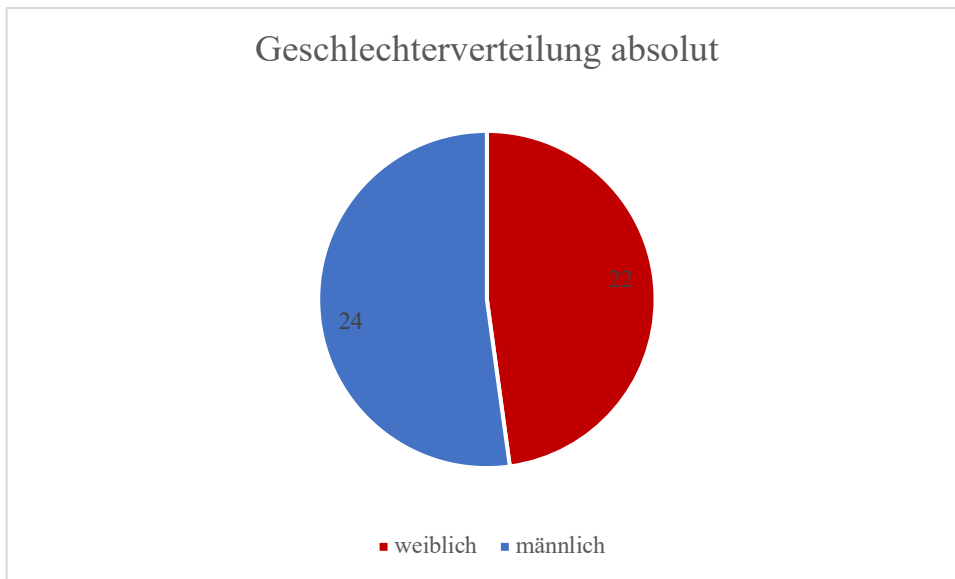


Abbildung 7: Geschlechterverteilung

Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung waren die Patienten und Patientinnen im Durchschnitt 62 Jahre alt (siehe Abbildung 8). Mit einem Maximum von 94 Jahren und einem Minimum von 28 Jahren:

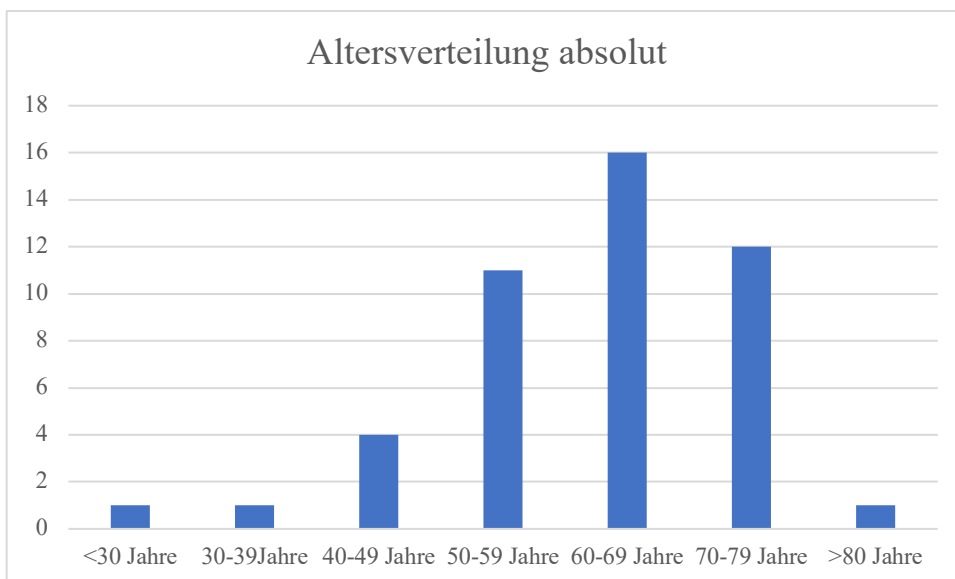


Abbildung 8: Altersverteilung der Patient/innen

Das Patientenkollektiv setzte sich aus vielen verschiedenen Tumorentitäten zusammen. Neben primären hepatozellulären Karzinomen wurden unter anderem auch Metastasen von Pankreas-, Kolon-, Rektum- oder Brustkrebs eingeschlossen (siehe Abbildung 9):

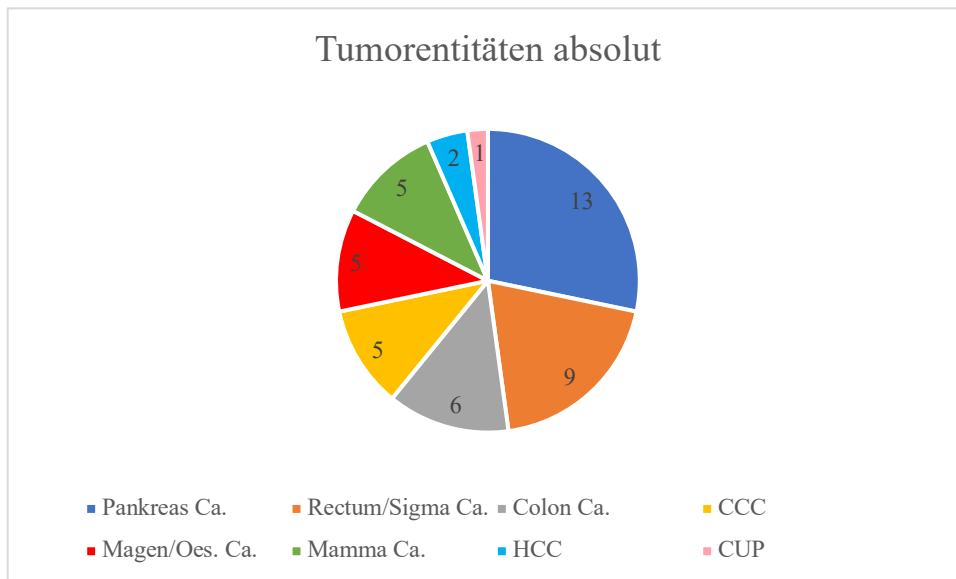


Abbildung 9: Häufigkeiten der verschiedenen Tumorentitäten

Laut Studienprotokoll wären bei 46 Patienten und Patientinnen mit je vier Untersuchungszeitpunkten insgesamt 184 Bildsequenzen auszuwerten gewesen. In unsere Auswertung wurden davon 140 Untersuchungszeitpunkte ausgewertet (siehe Abbildung 10). Als Gründe für ein Nichterscheinen der Patienten und Patientinnen wurde folgendes dokumentiert: Verschlechterung des Allgemeinzustandes, externe Therapie oder nicht weiter begründeter Studienabbruch. Als technische Limitationen wurden folgende Gründe angegeben: Zu schlechte Bildqualität des Videoclips, nicht genug gesundes Lebergewebe, um eine Referenz-ROI zu setzen und nicht weiter begründete technische Fehler, die es dem Programm nicht ermöglichten, Parameter zu generieren. Zudem konnten bei zu kurzen Bildsequenzen die Abflutungsparameter (z.B. WoAUC) nicht errechnet werden, da das Programm eine Mindestlaufzeit der Aufnahme benötigt (ca. 30s). Bei diesen Patienten und Patientinnen konnten deswegen keine Abflutungsparameter in die Auswertung aufgenommen werden.

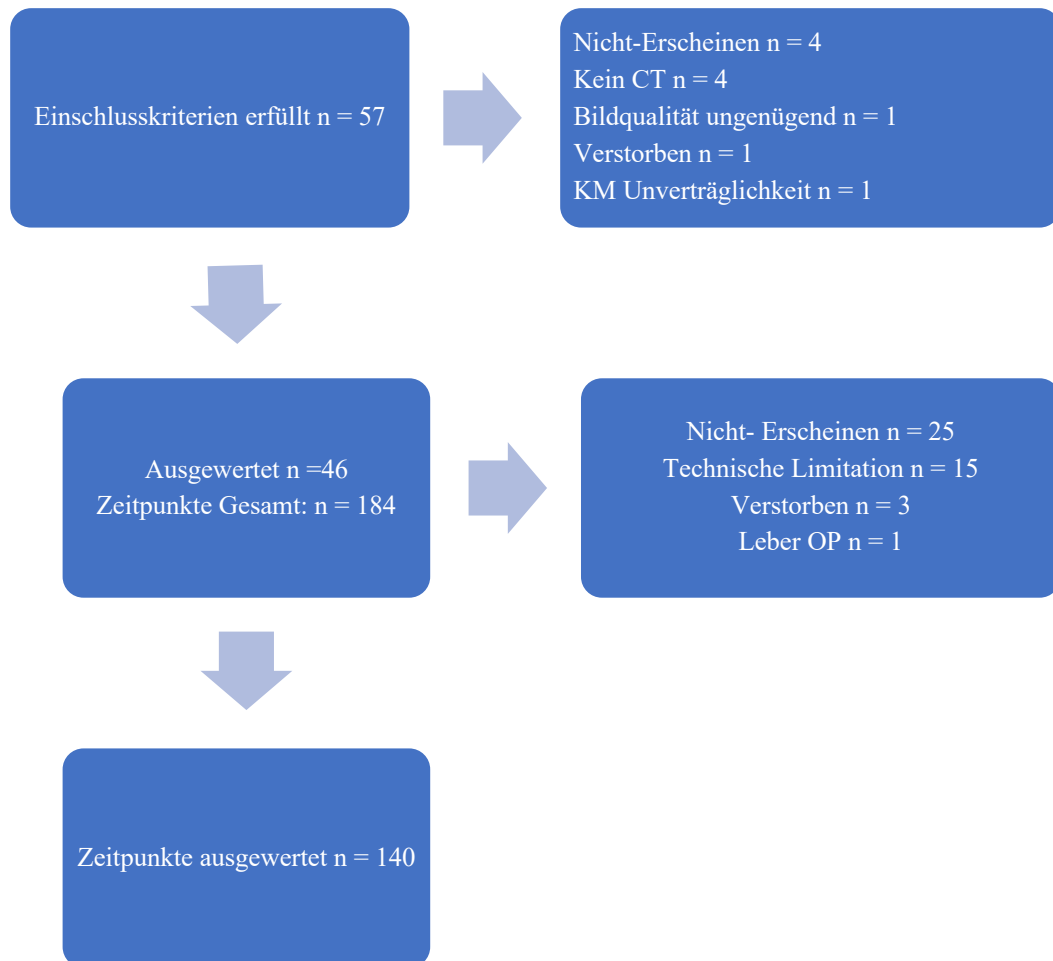


Abbildung 10: Anzahl der Einschlüsse

Von den 46 Patienten und Patientinnen konnten insgesamt bei 16 eine Größenprogredienz in der CT festgestellt werden. Es wurde hier kein Ansprechen auf die Therapie beobachtet, sodass diese Personen als Non-Responder klassifiziert wurden.

Bei den restlichen 30 wurde hingegen ein Therapieansprechen beobachtet, die Läsion hatte sich im Vergleich zum Vorbefund verkleinert oder war gleichgeblieben. Diese Personen wurden somit als Responder klassifiziert.

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsschemata der verschiedenen Tumorentitäten, wurden die unten aufgeführten Therapeutika entweder als Einzelmedikation oder in Kombination mit anderen unten aufgeführten Wirkstoffen appliziert (siehe Abbildung 11).

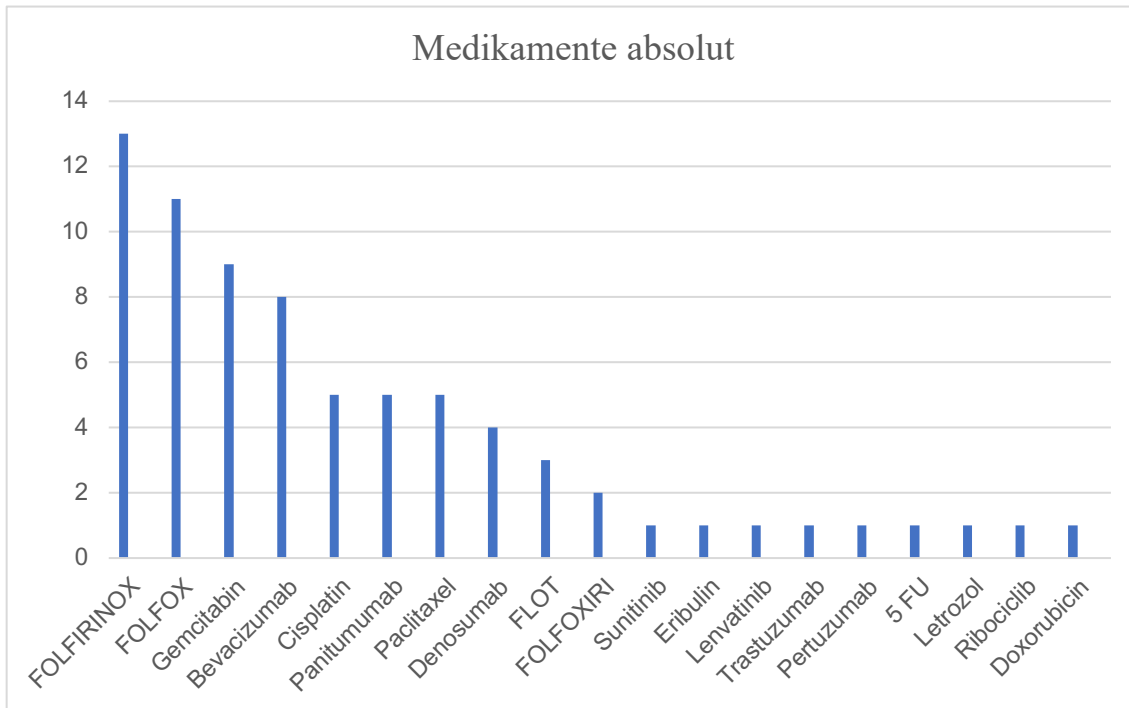


Abbildung 11: Häufigkeit der verabreichten Medikamente.

3.2 Deskriptive Statistik der Untersuchungszeitpunkte

Nach der Erstuntersuchung (ZP 0) waren weitere sonographische Untersuchungen nach 15, 30 und 60 Tagen geplant. An Wochenenden, Feiertagen oder an Tagen, an denen kein Arzt/ keine Ärztin mit DCEUS Erfahrung im Dienst war, wurden die Untersuchungszeitpunkte verschoben. Die zeitlichen Abstände sind in Abbildung 12 aufgeführt:

Zeitpunktanalyse	Kategorie	Differenz 0-15 in Tagen	Differenz 0-30 in Tagen	Differenz 0-60 in Tagen
	Minimalwerte	7	21	41
	Maximalwerte	31	51	88
	Mittelwerte	16,16	34,14	65,04

Abbildung 12: Abstände der Folgeuntersuchung DCEUS

Der Abstand zwischen erster Ultraschalluntersuchung und der ersten CT konnte nicht beeinflusst werden. Die CT wurde bis auf zwei Fälle bereits vor Studieneinschluss durchgeführt. Die zeitlichen Abstände sind in Abbildung 13 aufgeführt:

Zeitpunktanalyse US-CT	Kategorie	Differenz US zu CT
	Minimalwert	-53
	Maximalwert	51
	Mittelwert	17,07

Abbildung 13: Abstände zwischen erster DCEUS und erstem CT

Der Abstand zwischen den zwei CT-Untersuchungen war auf drei Monate geplant. Im Mittel fand die zweite CT Untersuchung ca. 90 Tagen nach der ersten CT Untersuchung statt. Die zeitlichen Abstände sind in Abbildung 14 aufgeführt:

Zeitpunktanalyse CT-CT	Kategorie	Differenz CT zu CT in Tagen
	Minimalwert	17
	Maximalwert	209
	Mittelwert	91,65

Abbildung 14: Abstände der Folgeuntersuchung CT

3.2.1 Deskriptive Statistik DCEUS-Parameter

Auf den Abbildungen 15 bis 24 sind die Boxplots aller relativer DCEUS-Parameter (gesundes zu krankem Lebergewebe) dargestellt. Die oberen und unteren Whisker entsprechen den jeweiligen Maximal- bzw. Minimalwerten. Die Grenzen der Box bilden das obere (75%) bzw. das untere (25%) Quartil ab. Die horizontale Linie innerhalb der Box entspricht dem Median, das Kreuz entspricht dem Mittelwert. Es handelt sich dabei jeweils um Prozentwerte im Vergleich zum gesunden Lebergewebe.

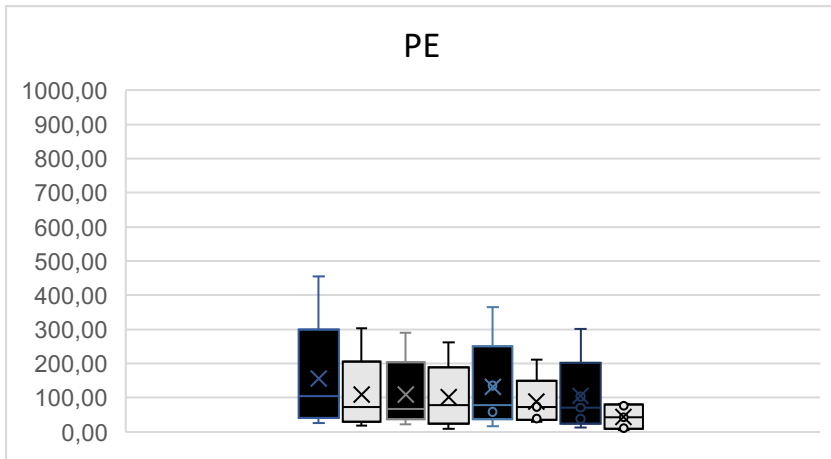


Abbildung 15: Boxplot PE, relative Werte. Responder (schwarz) und Non-Responder (grau) im Vergleich, Zeitpunkt 0,15,30 und 60 (von links nach rechts)

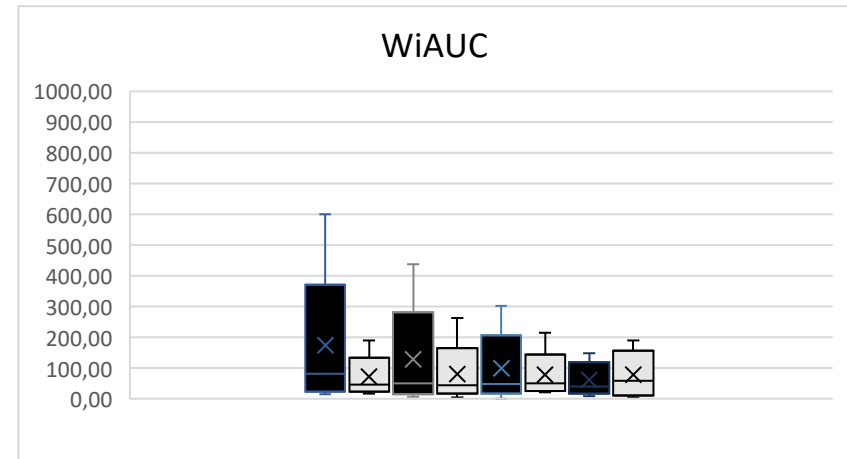


Abbildung 16: Boxplot WiAUC, relative Werte. Responder (schwarz) und Non-Responder (grau) im Vergleich, Zeitpunkt 0,15,30 und 60 (von links nach rechts)

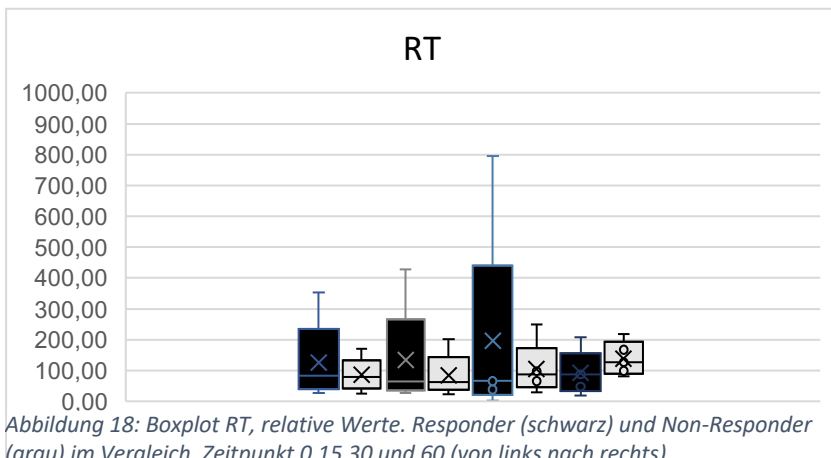


Abbildung 18: Boxplot RT, relative Werte. Responder (schwarz) und Non-Responder (grau) im Vergleich, Zeitpunkt 0,15,30 und 60 (von links nach rechts)

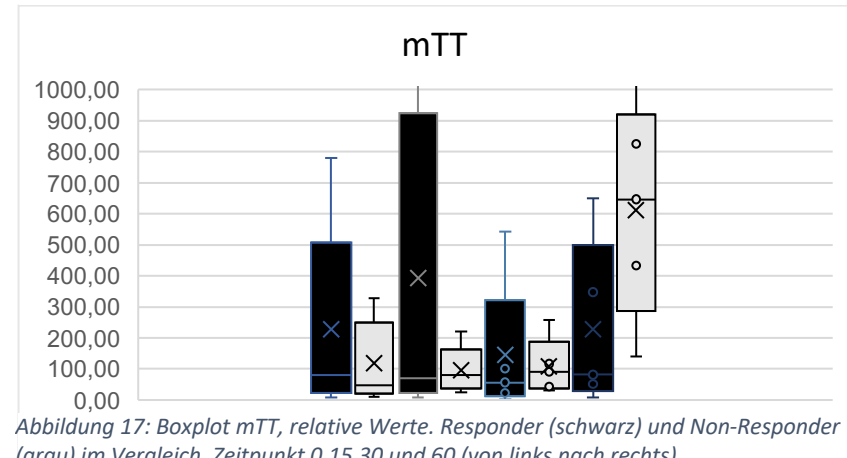


Abbildung 17: Boxplot mTT, relative Werte. Responder (schwarz) und Non-Responder (grau) im Vergleich, Zeitpunkt 0,15,30 und 60 (von links nach rechts)

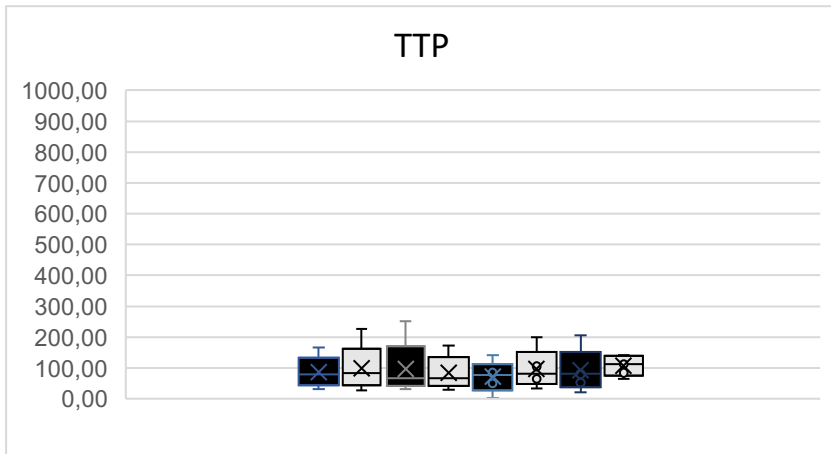


Abbildung 20: Boxplot TTP, relative Werte. Responder (schwarz) und Non-Responder (grau) im Vergleich, Zeitpunkt 0,15,30 und 60 (von links nach rechts).

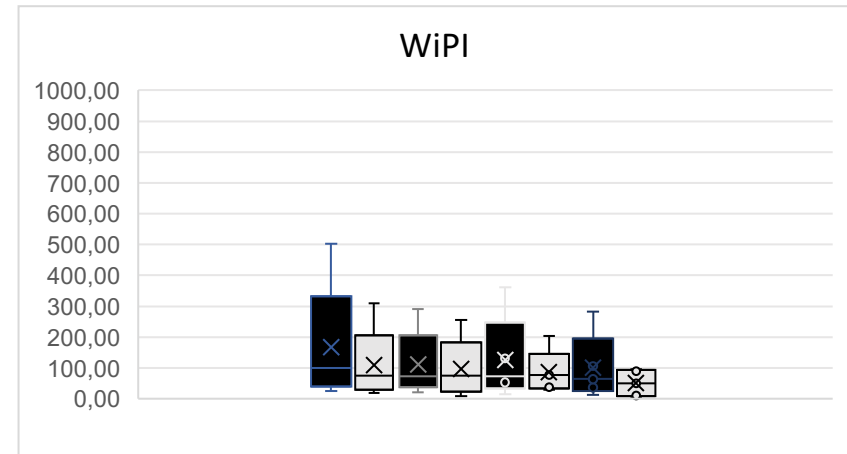


Abbildung 19: Boxplot WiPI, relative Werte. Responder (schwarz) und Non-Responder (grau) im Vergleich, Zeitpunkt 0,15,30 und 60 (von links nach rechts).

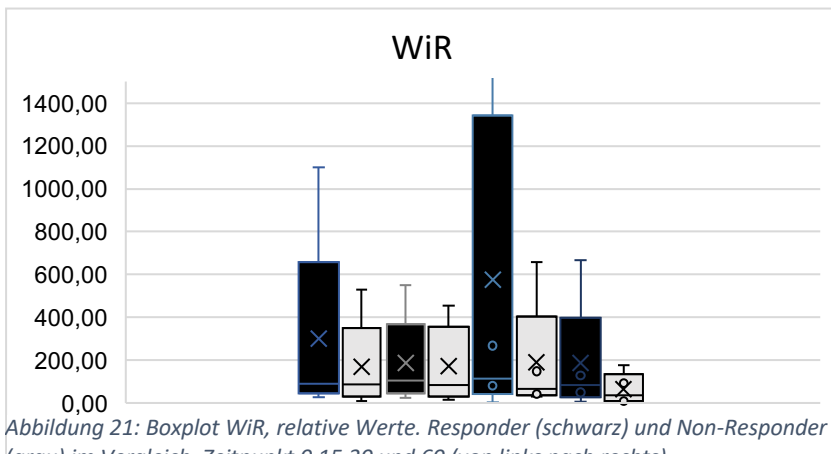


Abbildung 21: Boxplot WiR, relative Werte. Responder (schwarz) und Non-Responder (grau) im Vergleich, Zeitpunkt 0,15,30 und 60 (von links nach rechts)

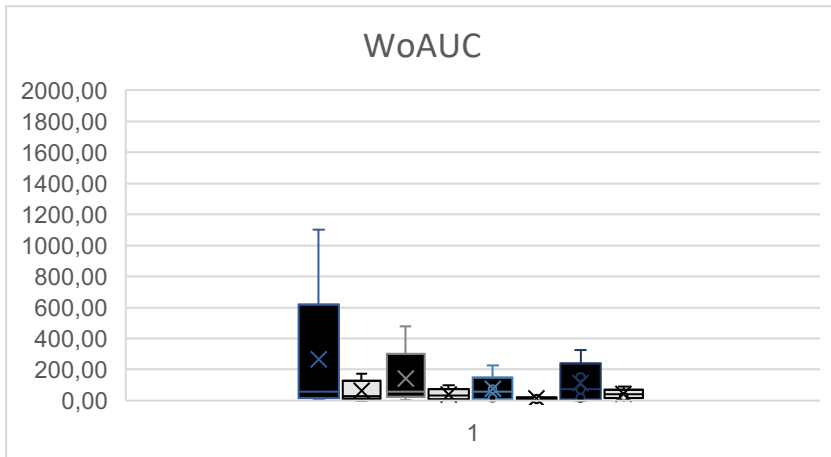


Abbildung 22: Boxplot WoAUC, relative Werte. Responder (schwarz) und Non-Responder (grau) im Vergleich, Zeitpunkt 0,15,30 und 60 (von links nach rechts).

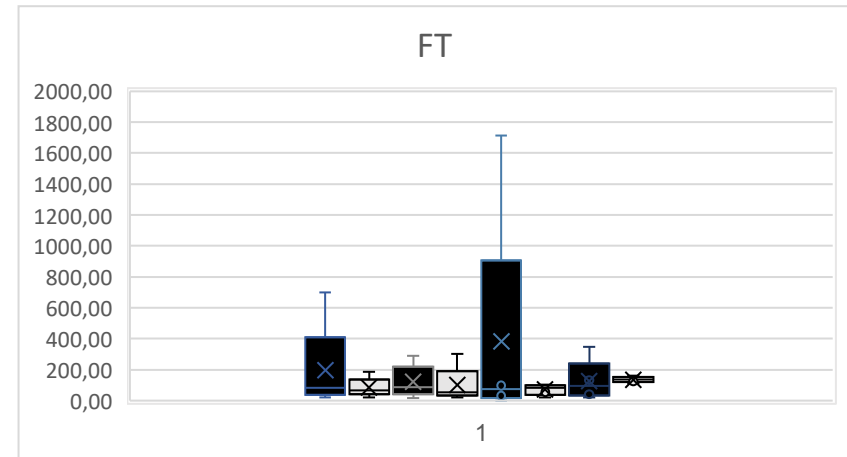


Abbildung 23: Boxplot FT, relative Werte. Responder (schwarz) und Non-Responder (grau) im Vergleich, Zeitpunkt 0,15,30 und 60 (von links nach rechts).

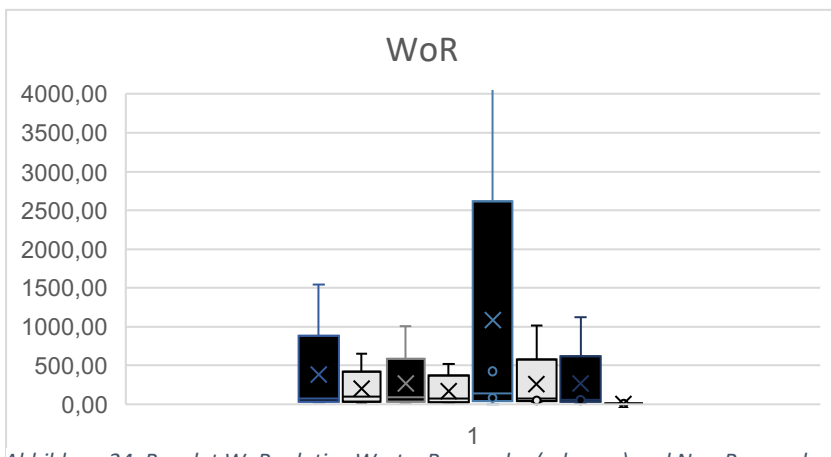


Abbildung 24: Boxplot WoR relative Werte. Responder (schwarz) und Non-Responder (grau) im Vergleich, Zeitpunkt 0,15,30 und 60 (von links nach rechts).

3.3 Ergebnisse DCEUS-Auswertung

3.3.1 Ergebnisse DCEUS ohne CT

Um zu untersuchen, inwieweit sich bestimmte Parameter unabhängig vom CT Befund innerhalb der Tumorgruppen verhalten, wurden alle DCEUS-Parameter einer Tumorentität einzeln analysiert (siehe Abbildung 25 und 26). Dabei wurde das Verhalten der Parameter über alle Zeitpunkte hinweg betrachtet und eruiert, ob die Werte innerhalb oder außerhalb des Referenzbereichs 150/50% liegen. Um eine einzelne Tumorentität als gut geeignet isolieren zu können, werden möglichst klare Aussagen zwecks eines Therapieansprechens benötigt, also möglichst wenig gemischtes Verhalten („Mix“). Wie in Abbildung 25 und 26 dargestellt, finden sich vor allem bei den Abflutungsparametern klare Aussagen zum Therapieansprechen und wenig „Mix“-Verhalten (siehe Punkt 2.10). Eine einzelne Tumorentität, die sich besonders gut für eine Beurteilung des Therapieansprechens eignet, kann jedoch nicht isoliert werden.

Unter den Anflutungsparametern geben das Magen/Ösophagus Ca. und das Pankreas Ca. den größten Anhalt dafür, dieses Ansprechen gut darstellen zu können. Hier findet sich nur wenig „Mix“ und klare Zuordnung zum Therapieansprechen.

Primärtumor	Tumorentitäten absolut	FT	0/0	1/0	Mix	0/1	1/1		Responder	Mix	Non-Responder
CCC	5		0	1	0	2	2		1	0	4
Colon Ca.	6		2	2	0	2	0		4	0	2
Mamma Ca.	5		1	0	0	1	1		1	0	2
Pankreas Ca.	13		0	5	0	2	4		5	0	6
Magen/Oes. Ca.	5		1	0	0	1	1		1	0	2
Rectum/Sigma Ca.	9		1	2	2	0	0		3	2	0
Primärtumor	Tumorentitäten absolut	mTT	0/0	1/0	Mix	0/1	1/1		Responder	Mix	Non-Responder
CCC	5		1	1	1	2	0		2	1	2
Colon Ca.	6		1	1	3	1	0		2	3	1
Mamma Ca.	5		2	0	3	0	0		2	3	0
Pankreas Ca.	13		3	3	2	3	2		6	2	5
Magen/Oes. Ca.	5		2	1	1	1	0		3	1	1
Rectum/Sigma Ca.	9		2	0	3	3	1		2	3	4
Primärtumor	Tumorentitäten absolut	PE	0/0	1/0	Mix	0/1	1/1		Responder	Mix	Non-Responder
CCC	5		1	0	2	1	1		1	2	2
Colon Ca.	6		1	1	2	2	0		2	2	2
Mamma Ca.	5		0	1	2	2	0		1	2	2
Pankreas Ca.	13		0	4	1	3	5		4	1	8
Magen/Oes. Ca.	5		2	1	0	0	2		3	0	2
Rectum/Sigma Ca.	9		2	0	4	1	2		2	4	3
Primärtumor	Tumorentitäten absolut	RT	0/0	1/0	Mix	0/1	1/1		Responder	Mix	Non-Responder
CCC	5		0	1	1	1	2		1	1	3
Colon Ca.	6		0	2	3	0	1		2	3	1
Mamma Ca.	5		0	0	1	3	1		0	1	4
Pankreas Ca.	13		1	4	3	0	5		5	3	5
Magen/Oes. Ca.	5		1	1	1	1	1		2	1	2
Rectum/Sigma Ca.	9		1	1	3	2	2		2	3	4
Primärtumor	Tumorentitäten absolut	TTP	0/0	1/0	Mix	0/1	1/1		Responder	Mix	Non-Responder
CCC	5		0	3	0	0	2		3	0	2
Colon Ca.	6		0	1	3	0	2		1	3	2
Mamma Ca.	5		0	0	2	1	2		0	2	3
Pankreas Ca.	13		0	2	4	2	5		2	4	7
Magen/Oes. Ca.	5		0	1	1	1	2		1	1	3
Rectum/Sigma Ca.	9		1	1	2	1	4		2	2	5

Abbildung 25 DCEUS Auswertung Tumorentität Teil 1

Primärtumor	Tumorentitäten absolut	WiAUC	0/0	1/0	Mix	0/1	1/1	Responder	Mix	Non-Responder
CCC	5		1	0	2	1	1	1	2	2
Colon Ca.	6		1	2	2	1	0	3	2	1
Mamma Ca.	5		1	0	2	2	0	1	2	2
Pankreas Ca.	13		4	4	2	2	1	8	2	3
Magen/Oes. Ca.	5		2	2	0	1	0	4	0	1
Rectum/Sigma Ca.	9		4	0	2	3	0	4	2	3
Primärtumor	Tumorentitäten absolut	WiPI	0/0	1/0	Mix	0/1	1/1	Responder	Mix	Non-Responder
CCC	5		1	0	2	1	1	1	2	2
Colon Ca.	6		1	0	4	1	0	1	4	1
Mamma Ca.	5		0	1	3	1	0	1	3	1
Pankreas Ca.	13		0	3	3	2	5	3	3	7
Magen/Oes. Ca.	5		2	1	0	1	1	3	0	2
Rectum/Sigma Ca.	9		3	0	3	1	2	3	3	3
Primärtumor	Tumorentitäten absolut	WiR	0/0	1/0	Mix	0/1	1/1	Responder	Mix	Non-Responder
CCC	5		2	1	1	1	0	3	1	1
Colon Ca.	6		3	1	2	0	0	4	2	0
Mamma Ca.	5		3	0	2	0	0	3	2	0
Pankreas Ca.	13		2	4	1	2	4	6	1	6
Magen/Oes. Ca.	5		3	1	1	0	0	4	1	0
Rectum/Sigma Ca.	9		0	2	3	4	0	2	3	4
Primärtumor	Tumorentitäten absolut	WoAUC	0/0	1/0	Mix	0/1	1/1	Responder	Mix	Non-Responder
CCC	5		3	0	0	2	0	3	0	2
Colon Ca.	6		3	1	0	2	0	4	0	2
Mamma Ca.	5		2	0	0	0	0	2	0	0
Pankreas Ca.	13		3	3	0	1	2	6	0	3
Magen/Oes. Ca.	5		1	2	0	0	0	3	0	0
Rectum/Sigma Ca.	9		1	0	3	1	0	1	3	1
Primärtumor	Tumorentitäten absolut	WoR	0/0	1/0	Mix	0/1	1/1	Responder	Mix	Non-Responder
CCC	5		2	0	1	2	0	2	1	2
Colon Ca.	6		4	0	1	1	0	4	1	1
Mamma Ca.	5		1	0	0	1	0	1	0	1
Pankreas Ca.	13		2	4	0	0	3	6	0	3
Magen/Oes. Ca.	5		1	0	0	1	1	1	0	2
Rectum/Sigma Ca.	9		1	0	0	3	1	1	0	4

Abbildung 26: DCEUS Auswertung Tumorentität Teil 2

3.3.2 Ergebnisse DCEUS und exakter Fisher-Test

Als Bereich des Therapieansprechens für die DCEUS-Parameter wurde, wie unter 2.10 beschrieben, ein Bereich von 50% ober- und 50% unterhalb des Referenzwertes festgelegt. Im Folgenden sind in den Abbildungen 27 bis 36 die für jeden einzelnen Parameter die kompletten Ergebnisse beider Therapiegruppen dargestellt. Dabei entsprechen die grünen Markierungen der Gruppe der Responder, die roten Markierungen der Gruppe der Non-Responder nach CT Befundung. In den 150/50% Feldern wurde mit 0 oder 1 vermerkt, ob sich die Parameter im Zielbereich 150/50% befinden oder nicht (siehe 2.10 Material und Methoden). Bei leeren Feldern fand zu dem angegebenen Zeitpunkt keine DCEUS-Untersuchung statt, somit war keine Parameter-Bestimmung möglich, das wurde als „m“ vermerkt. Im Anschluss wurde anhand des exakten Fisher-Tests, wie unter 2.10 beschrieben, nach Hinweisen gesucht, die eine zuverlässige Einschätzung des Therapieansprechens vermuten lassen (siehe Seite 49).

Pat.Nr.	%FT0	150/50%	%FT15	150/50%	%FT30	150/50%	%FT60	150/50%
1003	25,21	0		m	64,54	1	128,13	1
1006	21,02	0	17,73	0	146,63	1	195,13	0
1007	67,67	1	22,51	0	21,90	0	214,39	0
1008	n/a	m	n/a	m	96,01	0	n/a	m
1014	n/a	m	n/a	m	n/a	m		m
1015	43,78	0	n/a	m		m	74,11	1
1016	n/a	m	n/a	m		m		m
1018	25,89	0	n/a	m	68,10	1		m
1019	n/a	m	155,96	0	1.715,00	0	n/a	m
1021	123,00	1	81,40	1	n/a	m	n/a	m
1023	103,24	1	86,46	1	54,36	1		m
1024	n/a	m	n/a	0	116,09	1	n/a	m
1025	123,08	1	n/a	0	49,22	0	134,06	1
1027	n/a	m	n/a	0	96,09	1		m
1028	52,41	1	n/a	0	n/a	m	48,99	0
1029	n/a	m	n/a	0	23,50	0	346,61	0
1032	700,61	0		m	79,14	1		m
1033	n/a	m	n/a	0		m	n/a	m
1035		m	n/a	0	22,99	0	28,52	0
1036	n/a	m	124,39	1	1,35	0	24,97	0
1039	n/a	m	n/a	m	96,37	1	111,61	1
1043	77,46	1	n/a	m	23,53	0	n/a	0
1044	85,19	1	n/a	m	n/a	m		0
1046	121,83	1		m	77,39	1	69,87	1
1047	n/a	m		m	n/a	m	126,88	1
1048	n/a	m	268,69	0		m		m
1049	54,55	1	54,87	1		m	20,74	0
1052	n/a	m	n/a	m	112,08	1		m
1054	186,35	0	289,38	0		m		m
1056	104,32	1	87,96	1		m	39,03	0
1001	107,12	1		m	62,57	1		m
1002	61,90	1		m	84,19	1		m
1004	37,61	0	18,68	0	95,75	1		m
1005	66,29	1	52,84	1	101,42	1	111,51	1
1009		m	300,32	0		m	159,47	0
1010	79,96	1	49,18	0	n/a	m	n/a	m
1020	83,27	1	62,30	1	21,24	0		m
1030	n/a	m	n/a	m		m		m
1034	61,03	1		m	n/a	m		m
1037	19,73	0	n/a	m	30,64	0	n/a	m
1038	n/a	m	78,69	1	100,53	1		m
1040	185,47	0	n/a	m	77,64	1		m
1041	64,64	1		m	n/a	m		m
1042	n/a	m	119,38	1		m		m
1051	95,69	1	54,92	1		m		m
1053	58,12	1	24,63	0		m		m

Abbildung 27: DCEUS Auswertung FT. 0= Außerhalb des Referenzbereichs, 1= innerhalb des Referenzbereichs, n/a= Keine Parameter Bestimmung möglich (z.B Sequenz zu kurz) als Folge m= keine Bestimmung möglich, grün = Responder, rot= Non-Responder.

Pat.Nr.	%mTT0	150/50%	%mTT115	150/50%	%mTT130	150/50%	%mTT160	150/50%
1003	35,12	0		m	42,84	0	35,34	0
1023	289,83	0	100,15	1	246,82	0		m
1032	37,29	0		m	61,08	1		m
1015	84,98	1	33,71	0		m	82,86	1
1019	101,17	1	92,61	1	543,70	0	632,34	0
1029	275,36	0	127,81	1	11,74	0	649,50	0
1036	39,52	0	86,91	1	1,46	0	80,07	1
1049	45,26	0	10,28	0		m	32,43	0
1033	236,27	0	91,03	1		m	463,82	0
1054	308,29	0	581,66	0		m		m
1024	18,17	0	49,10	0	66,64	1	16,17	0
1039	34,11	0	47,90	0	115,19	1	324,68	0
1014	7,94	0	1.058,14	0	56,14	1		m
1016	378,00	0	26,87	0		m		m
1007	120,29	1	7,32	0	334,74	0	472,32	0
1008	779,80	0	1.723,51	0	86,46	1	75,40	1
1018	57,53	1	10,79	0	14,29	0		m
1021	471,45	0	71,63	1	17,10	0	101,92	1
1027	80,46	1	551,63	0	86,35	1		m
1043	95,64	1	14,76	0	22,79	0	7,38	0
1044	82,33	1	140,60	1	21,71	0		m
1046	72,41	1		m	117,25	1	50,73	1
1048	12,99	0	298,64	0		m		m
1006	34,90	0	116,47	1	32,00	0	416,17	0
1025	308,33	0	69,87	1	54,56	1	51,82	1
1028	56,43	1	57,15	1	30,00	0	75,75	1
1035		m	57,18	1	65,26	1	78,80	1
1047	59,29	1		m	4,11	0	127,43	1
1056	31,48	0	43,33	0		m	84,33	1
1052	227,05	0	21,83	0	175,85	0		m
1002	202,86	0		m	100,75	1		m
1020	120,98	1	119,67	1	38,71	0		m
1004	35,34	0	26,69	0	73,51	1		m
1005	142,09	1	50,16	1	109,98	1	139,69	1
1009		m	219,61	0		m	531,73	0
1051	116,92	1	206,96	0		m		m
1034	32,82	0		m	258,15	0		m
1037	46,11	0	82,77	1	123,64	1	1.017,11	0
1042	16,37	0	24,73	0		m		m
1040	294,10	0	102,75	1	30,60	0		m
1001	30,36	0		m	42,88	0		m
1010	46,31	0	49,57	0	231,83	0	761,19	0
1038	203,34	0	79,15	1	90,29	1		m
1053	10,40	0	50,63	1		m		m
1030	27,43	0	98,69	1		m		m
1041	327,65	0		m	43,18	0		m

Abbildung 28: DCEUS Auswertung mTT. 0= Außerhalb des Referenzbereichs, 1= innerhalb des Referenzbereichs, n/a= Keine Parameter Bestimmung möglich (z.B Sequenz zu kurz) als Folge m= keine Bestimmung möglich, grün = Responder, rot= Non-Responder.

Pat.Nr.	%PE0	150/50%	%PE15	150/50%	%PE30	150/50%	%PE60	150/50%
1003	376,71	0		m	221,74	0	64,61	1
1006	110,27	1	173,41	0	63,41	1	104,62	1
1007	46,11	0	21,98	0	67,94	1	11,83	0
1008	138,68	1	119,82	1	137,06	1	161,59	0
1014	111,21	1	90,68	1	134,15	1		m
1015	409,84	0	149,17	1		m	38,02	0
1016	142,82	1	98,61	1		m		m
1018	54,18	1	45,47	0	15,74	0		m
1019	94,40	1	24,61	0	18,22	0	42,20	0
1021	87,00	1	65,56	1	78,39	1	72,00	1
1023	165,02	0	137,45	1	319,98	0		m
1024	301,25	0	66,67	1	145,43	1	74,09	1
1025	36,73	0	59,18	1	52,65	1	72,33	1
1027	133,01	1	60,35	1	88,58	1		m
1028	28,72	0	21,26	0	65,87	1	31,00	0
1029	456,00	0	44,95	0	44,69	0	21,43	0
1032	158,63	0		m	364,60	0		m
1033	61,82	1	115,75	1		m	109,83	1
1035		m	41,59	0	123,97	1	300,62	0
1036	32,80	0	52,24	1	62,71	1	35,41	1
1039	154,49	0	61,84	1	35,21	0	103,35	1
1043	65,63	1	60,34	1	105,23	1	196,32	0
1044	26,29	0	108,57	1	54,87	1		m
1046	68,82	1		m	63,84	1	81,39	1
1047	50,46	1		m	140,48	1	45,05	0
1048	103,82	1	115,64	1		m		m
1049	122,02	1	290,96	0		m	68,64	1
1052	125,14	1	115,28	1	89,56	1		m
1054	91,53	1	63,00	1		m		m
1056	44,94	0	158,13	0		m	29,70	0
1001	83,79	1		m	29,74	0		m
1002	114,63	1		m	73,31	1		m
1004	42,52	0	94,55	1	56,91	1		m
1005	70,78	1	8,20	0	30,63	0	5,65	0
1009		m	30,65	0		m	11,97	0
1010	167,05	0	107,13	1	80,63	1	73,70	1
1020	29,06	0	60,90	1	211,71	0		m
1030	55,22	1	136,71	1		m		m
1034	303,97	0		m	135,51	1		m
1037	127,08	1	261,68	0	83,78	1	82,39	1
1038	72,75	1	58,09	1	87,99	1		m
1040	18,28	0	155,79	0	38,22	0		m
1041	38,15	0		m	39,81	0		m
1042	96,51	1	41,47	0		m		m
1051	79,90	1	27,76	0		m		m
1053	32,05	0	110,59	1		m		m

Abbildung 29: DCEUS Auswertung PE. 0= Außerhalb des Referenzbereichs, 1= innerhalb des Referenzbereichs, n/a= Keine Parameter Bestimmung möglich (z.B Sequenz zu kurz) als Folge m= keine Bestimmung möglich, grün = Responder, rot= Non-Responder.

Pat.Nr.	%RT0	50/150%	%RT15	50/150%	%RT30	50/150%	%RT60	50/150%
1003	40,79	0		m	71,07	1	154,33	0
1023	90,44	1	61,24	1	51,21	1		m
1032	354,28	0		m	83,43	1		m
1015	83,95	1	54,45	1		m	82,18	1
1019	109,27	1	95,27	1	794,48	0	38,10	0
1029	62,45	1	45,62	0	35,23	0	98,26	1
1036	66,02	1	116,42	1	2,19	0	74,14	1
1049	56,04	1	55,19	1		m	35,64	0
1033	145,67	1	191,55	0		m	110,09	1
1054	116,07	1	103,92	1		m		m
1024	40,41	0	69,06	1	77,47	1	50,08	1
1039	31,96	0	37,19	0	101,63	1	104,86	1
1014	28,18	0	428,36	0	74,50	1		m
1016	140,52	1	43,38	0		m		m
1007	79,18	1	35,92	0	34,60	0	207,74	0
1008	155,62	0	120,01	1	92,86	1	43,59	0
1018	53,70	1	32,51	0	65,90	1		m
1021	107,82	1	74,14	1	65,97	1	100,63	1
1027	135,11	1	87,11	1	99,40	1		m
1043	85,91	1	45,34	0	30,36	0	18,81	0
1044	93,31	1	169,08	0	64,74	1		m
1046	117,75	1		m	85,68	1	92,51	1
1048	52,69	1	163,81	0		m		m
1006	27,15	0	26,49	0	66,09	1	114,91	1
1025	113,67	1	59,66	1	76,38	1	115,56	1
1028	53,23	1	69,07	1	34,16	0	62,26	1
1035		m	49,06	0	42,56	0	52,45	1
1047	54,33	1		m	27,81	0	98,51	1
1056	68,65	1	85,07	1		m	28,50	0
1052	105,61	1	43,62	0	93,34	1		m
1002	66,17	1		m	66,93	1		m
1020	75,39	1	71,70	1	28,48	0		m
1004	58,73	1	25,35	0	90,26	1		m
1005	80,58	1	54,67	1	100,51	1	82,15	1
1009		m	202,47	0		m	150,27	0
1051	92,78	1	56,39	1		m		m
1034	60,90	1		m	88,08	1		m
1037	24,91	0	53,93	1	37,79	0	104,13	1
1042	38,32	0	113,54	1		m		m
1040	144,62	1	169,97	0	95,27	1		m
1001	100,66	1		m	68,45	1		m
1010	86,36	1	67,72	1	248,92	0	217,74	0
1038	114,37	1	75,80	1	105,85	1		m
1053	169,56	0	39,71	0		m		m
1030	33,38	0	23,96	0		m		m
1041	79,98	1		m	64,17	1		m

Abbildung 30: DCEUS Auswertung RT. 0= Außerhalb des Referenzbereichs, 1= innerhalb des Referenzbereichs, n/a= Keine Parameter Bestimmung möglich (z.B Sequenz zu kurz) als Folge m= keine Bestimmung möglich, grün = Responder, rot= Non-Responder.

Pat.Nr.	%TTP0	50/150%	%TTP15	50/150%	%TTP30	50/150%	%TTP60	50/150%
1003	53,42	1		m	76,13	1	172,05	0
1023	82,56	1	47,21	0	47,82	0		m
1032	56,13	1		m	85,84	1		m
1015	87,04	1	70,80	1		m	87,79	1
1019	112,37	1	110,48	1	78,24	1	30,01	0
1029	55,06	1	39,35	0	53,25	1	46,54	0
1036	71,84	1	112,71	1	3,10	0	92,44	1
1049	56,71	1	55,41	1		m	63,77	1
1033	141,87	1	224,19	0		m	108,38	1
1054	73,71	1	63,84	1		m		m
1024	41,88	0	58,82	1	61,83	1	79,74	1
1039	57,97	1	44,79	0	108,18	1	101,86	1
1014	32,77	0	251,21	0	74,98	1		m
1016	104,62	1	42,69	0		m		m
1007	100,85	1	46,93	0	142,39	1	206,64	0
1008	80,94	1	85,21	1	81,42	1	41,57	0
1018	73,07	1	42,56	0	64,40	1		m
1021	97,46	1	69,05	1	82,28	1	97,28	1
1027	166,58	0	58,04	1	102,39	1		m
1043	100,00	1	56,03	1	35,66	0	23,60	0
1044	97,44	1	170,97	0	79,70	1		m
1046	113,20	1		m	90,44	1	116,07	1
1048	52,47	1	113,82	1		m		m
1006	31,86	0	32,44	0	35,58	0	81,11	1
1025	108,86	1	69,25	1	90,71	1	98,19	1
1028	53,76	1	70,90	1	47,10	0	54,71	1
1035		m	63,84	1	63,49	1	74,45	1
1047	79,73	1		m	36,57	0	74,81	1
1056	50,10	1	83,75	1		m	21,28	0
1052	101,43	1	89,68	1	79,64	1		m
1002	72,49	1		m	56,26	1		m
1020	71,21	1	92,56	1	33,01	0		m
1004	75,18	1	29,45	0	82,28	1		m
1005	96,13	1	49,22	0	99,90	1	65,40	1
1009		m	140,32	1		m	141,50	1
1051	88,50	1	57,44	1		m		m
1034	51,94	1		m	85,15	1		m
1037	28,31	0	55,96	1	43,00	0	90,36	1
1042	51,29	1	110,55	1		m		m
1040	123,14	1	172,79	0	112,43	1		m
1001	95,77	1		m	73,00	1		m
1010	89,63	1	79,76	1	199,73	0	133,54	1
1038	109,27	1	75,00	1	111,35	1		m
1053	227,04	0	56,13	1		m		m
1030	35,71	0	31,80	0		m		m
1041	83,92	1		m	73,96	1		m

Abbildung 31: DCEUS Auswertung TTP. 0= Außerhalb des Referenzbereichs, 1= innerhalb des Referenzbereichs, n/a= Keine Parameter Bestimmung möglich (z.B Sequenz zu kurz) als Folge m= keine Bestimmung möglich, grün = Responder, rot= Non-Responder.

Pat.Nr.	%WiAUC0	50/150%	%WiAUC15	50/150%	%WiAUC30	50/150%	%WiAUC60	50/150%
1003	143,37	1		m	155,23	0	97,08	1
1023	151,73	0	87,41	1	165,18	0		m
1032	599,30	0		m	302,14	0		m
1015	343,16	0	73,11	1		m	30,83	0
1019	102,40	1	23,03	0	155,24	0	19,32	0
1029	313,67	0	22,50	0	14,88	0	25,17	0
1036	20,32	0	61,29	1	1,30	0	25,88	0
1049	68,18	1	160,49	1		m	22,91	0
1033	93,09	1	197,95	0		m	122,97	1
1054	113,48	1	76,18	1		m		m
1024	120,05	1	49,37	0	121,21	1	32,06	0
1039	46,29	0	21,30	0	35,52	0	108,96	1
1014	28,22	0	437,87	0	99,73	1		m
1016	226,41	0	43,64	0		m		m
1007	35,89	0	7,40	0	22,76	0	24,67	0
1008	256,26	0	171,55	0	132,24	1	70,87	1
1018	27,87	0	13,50	0	10,42	0		m
1021	95,39	1	49,23	0	47,61	0	72,82	1
1027	160,46	0	60,87	1	87,77	1		m
1043	55,75	1	25,47	0	30,69	0	32,82	0
1044	24,23	0	181,21	0	32,30	0		m
1046	81,46	1		m	53,93	1	72,75	1
1048	54,83	1	201,42	0		m		m
1006	29,21	0	43,34	0	44,67	0	129,11	1
1025	42,21	0	33,37	0	38,39	0	85,06	1
1028	15,26	0	14,55	0	19,09	0	19,92	0
1035		m	18,92	0	48,52	0	148,77	1
1047	26,69	0		m	35,57	0	45,65	0
1056	32,59	0	135,22	1		m	8,80	
1052	140,23	1	43,34	0	85,51	1		m
1002	74,85	1		m	51,30	1		m
1020	22,22	0	42,71	0	57,83	1		m
1004	23,46	0	22,91	0	52,13	1		m
1005	55,22	1	4,53	0	30,79	0	4,83	0
1009		m	65,02	1		m	18,14	0
1051	74,43	1	15,60	0		m		m
1034	189,09	0		m	122,19	1		m
1037	30,67	0	138,44	1	30,82	0	99,90	1
1042	33,29	0	47,47	0		m		m
1040	27,32	0	261,92	0	35,57	0		m
1001	84,90	1		m	20,25	0		m
1010	143,72	1	69,34	1	214,18	0	190,61	0
1038	85,33	1	44,12	0	92,61	1		m
1053	45,64	0	41,38	0		m		m
1030	17,85	0	30,23	0		m		m
1041	29,43	0		m	24,02	0		m

Abbildung 32: DCEUS Auswertung WiAUC. 0= Außerhalb des Referenzbereichs, 1= innerhalb des Referenzbereichs, n/a= Keine Parameter Bestimmung möglich (z.B Sequenz zu kurz) als Folge m= keine Bestimmung möglich, grün = Responder, rot= Non-Responder.

Pat.Nr.	%WiPI0	50/150%	%WiPI15	50/150%	%WiPI30	50/150%	%WiPI60	50/150%
1003	351,46	0		m	218,43	0	62,90	1
1023	167,76	0	142,73	1	322,55	0		m
1032	169,16	0		m	362,17	0		m
1015	408,75	0	134,26	1		m	37,51	0
1019	93,72	1	24,18	0	19,54	0	50,69	1
1029	502,28	0	49,32	0	42,23	0	25,62	0
1036	30,77	0	52,64	1	59,37	1	34,91	0
1049	121,67	1	290,78	0		m	64,28	1
1033	63,91	1	103,34	1		m	111,70	1
1054	97,76	1	73,30	1		m		m
1024	297,05	0	71,49	1	156,46	0	64,02	1
1039	144,83	1	57,26	1	34,95	0	103,91	1
1014	100,17	1	102,22	1	133,86	1		m
1016	161,12	0	100,60	1		m		m
1007	45,32	0	20,60	0	65,78	1	11,87	0
1008	164,67	0	142,94	1	142,40	1	162,59	0
1018	51,91	1	41,54	0	15,81	0		m
1021	88,47	1	66,40	1	72,18	1	72,36	1
1027	118,76	1	69,88	1	88,30	1		m
1043	64,89	1	56,18	1	101,08	1	174,46	0
1044	25,97	0	107,17	1	49,89	0		m
1046	69,18	1		m	62,94	1	78,64	1
1048	104,05	1	122,96	1		m		m
1006	107,58	1	163,58	0	67,59	1	112,36	1
1025	37,13	0	55,93	1	50,26	1	73,61	1
1028	28,67	0	21,07	0	55,88	1	32,00	0
1035		m	38,56	0	113,99	1	283,65	0
1047	49,13	0		m	127,90	m	46,34	0
1056	47,47	0	158,95	0		m	30,88	
1052	132,79	1	99,37	1	91,60	1		m
1002	113,11	1		m	76,65	1		m
1020	29,48	0	59,57	1	203,08	0		m
1004	39,94	0	90,36	1	57,76	1		m
1005	68,53	1	8,28	0	30,64	0	5,89	0
1009		m	32,12	0		m	12,07	0
1051	80,22	1	27,67	0		m		m
1034	310,52	0		m	138,72	1		m
1037	123,10	1	256,71	0	81,54	1	95,94	1
1042	86,86	1	41,81	0		m		m
1040	18,89	0	154,10	0	37,33	0		m
1001	84,34	1		m	29,58	0		m
1010	166,43	0	102,39	1	86,04	1	87,54	1
1038	74,61	1	58,20	1	87,50	1		m
1053	26,92	0	104,21	1		m		m
1030	53,46	1	126,16	1		m		m
1041	36,80	0		m	37,43	0		m

Abbildung 33: DCEUS Auswertung WiPI. 0= Außerhalb des Referenzbereichs, 1= innerhalb des Referenzbereichs, n/a= Keine Parameter Bestimmung möglich (z.B Sequenz zu kurz) als Folge m= keine Bestimmung möglich, grün = Responder, rot= Non-Responder.

Pat.Nr.	%WiR0	50/150%	%WiR15	50/150%	%WiR30	50/150%	%WiR60	50/150%
1003	753,54	0		m	300,50	0	38,64	0
1023	191,87	0	247,96	0	640,77	0		m
1032	53,27	1		m	427,71	0		m
1015	484,99	0	189,11	0		m	44,55	0
1019	84,31	1	24,68	0	2,78	0	268,80	0
1029	1.101,75	0	143,00	1	108,08	1	40,98	0
1036	38,38	0	46,07	0	2.416,57	0	46,16	0
1049	215,36	0	525,46	0		m	161,51	0
1033	50,29	1	37,01	0		m	108,21	1
1054	94,96	1	102,33	1		m		m
1024	714,73	0	122,23	1	235,18	0	89,34	1
1039	404,48	0	127,62	1	34,03	0	100,30	1
1014	257,08	0	31,03	0	178,69	0		m
1016	157,69	0	249,47	0		m		m
1007	55,59	1	50,27	1	179,26	0	5,74	0
1008	162,61	0	207,54	0	166,11	0	377,82	0
1018	90,52	1	104,89	1	24,22	0		m
1021	84,61	1	91,57	1	90,29	1	72,50	1
1027	64,30	1	116,87	1	88,11	1		m
1043	74,18	1	105,29	1	307,06	0	668,05	0
1044	27,04	0	60,55	1	60,33	1		m
1046	59,16	1		m	71,24	1	79,91	1
1048	198,17	0	84,24	1		m		m
1006	378,99	0	550,53	0	114,24	1	112,18	1
1025	33,40	0	82,61	1	59,75	1	65,54	1
1028	53,82	1	29,98	0	98,11	1	54,67	1
1035		m	66,96	1	226,04	0	484,83	0
1047	86,50	1		m	370,82	0	49,37	1
1056	76,53	1	189,11	0		m	116,33	1
1052	162,48	0	163,89	0	102,20	1		m
1002	166,40	0		m	125,37	1		m
1020	40,20	0	80,69	1	657,30	0		m
1004	59,83	1	325,51	0	66,02	1		m
1005	80,18	1	15,45	0	30,52	0	7,74	0
1009		m	17,13	0		m	8,10	0
1051	87,06	1	48,95	0		m		m
1034	k529,87	0		m	169,18	0		m
1037	464,03	0	454,60	0	204,64	0	175,20	0
1042	177,00	0	37,24	0		m		m
1040	13,89	0	88,34	1	37,47	0		m
1001	85,09	1		m	42,85	0		m
1010	191,00	0	138,62	1	39,58	0	64,67	1
1038	69,72	1	77,18	1	82,18	1		m
1053	9,03	0	236,55	0		m		m
1030	147,47	1	440,70	0		m		m
1041	41,47	0		m	50,26	1		m

Abbildung 34: DCEUS Auswertung WiR. 0= Außerhalb des Referenzbereichs, 1= innerhalb des Referenzbereichs, n/a= Keine Parameter Bestimmung möglich (z.B Sequenz zu kurz) als Folge m= keine Bestimmung möglich, grün = Responder, rot= Non-Responder.

Pat.Nr.	%WoAUC0	50/150%	%WoAUC15	50/150%	%WoAUC30	50/150%	%WoAUC60	50/150%
1003	41,54	0		m	173,83	0	77,25	1
1023	194,24	0	45,15	0	160,39	0		m
1032	1.100,92	0		m	221,94	0		m
1015	162,38	0	n/a	m		m	36,39	0
1019	n/a	m	47,60	0	326,60	0	n/a	m
1029	n/a	m	n/a	m	13,26	0	67,49	1
1036	n/a	m	44,37	0	0,41	0	3,44	0
1049	66,50	1	119,16	0		m	8,00	0
1033	n/a	m	n/a	m		m	n/a	m
1054	164,70	0	166,32	0		m		m
1024	n/a	m	n/a	m	128,65	1	n/a	m
1039	n/a	m	n/a	m	38,08	0	205,72	0
1014	n/a	m	n/a	m	n/a	m		m
1016	n/a	m	n/a	m		m		m
1007	28,06	0	4,90	0	14,99	0	26,87	0
1008	n/a	m	n/a	m	175,60	0	n/a	m
1018	5,65	0	n/a	m	10,69	0		m
1021	126,39	1	69,52	1	n/a	m	n/a	m
1027	n/a	m	n/a	m	88,81	1		m
1043	51,47	1	n/a	m	16,96	0	n/a	m
1044	22,35	0	n/a	m	n/a	m		m
1046	86,08	1		m	57,40	1	55,95	1
1048	n/a	m	477,24	0		m		m
1006	23,86	0	30,50	0	95,12	1	224,66	0
1025	102,15	1	n/a	m	18,41	0	76,18	1
1028	15,18	0	n/a	m	n/a	m	12,33	0
1035		m	n/a	m	25,64	0	60,60	1
1047	n/a	m		m	n/a	m	56,85	1
1056	43,83	0	128,52	1		m	11,85	0
1052	n/a	m	n/a	m	86,40	1		m
1002	38,13	0		m	59,05	1		m
1020	23,95	0	31,80	0	46,43	0		m
1004	1,27	0	16,29	0	50,05	1		m
1005	33,96	0	3,96	0	33,89	0	5,77	0
1009		m	99,77	1		m	21,07	0
1051	77,47	1	13,38	0		m		m
1034	172,99	0		m	n/a	m		m
1037	25,93	0	n/a	m	26,23	0	n/a	m
1042	n/a	m	42,08	0		m		m
1040	25,04	0	n/a	m	3,80	0		m
1001	80,87	1		m	17,35	0		m
1010	134,81	1	45,04	0	n/a	m	n/a	m
1038	n/a	m	45,96	0	88,28	1		m
1053	19,80	0	10,75	0		m		m
1030	n/a	m	n/a	m		m		m
1041	24,41	0		m	n/a	m		m

Abbildung 35: DCEUS Auswertung WoAUC. 0= Außerhalb des Referenzbereichs, 1= innerhalb des Referenzbereichs, n/a= Keine Parameter Bestimmung möglich (z.B Sequenz zu kurz) als Folge m= keine Bestimmung möglich, grün = Responder, rot= Non-Responder.

Pat.Nr.	%WoR0	50/150%	%WoR15	50/150%	%WoR30	50/150%	WoR60	50/150%
1003	1.544,84	0		m	346,68	0	51,15	1
1023	158,17	0	152,45	0	588,91	0		m
1032	20,96	0		m	462,35	0		m
1015	1.028,81	0	n/a	m		m	51,67	1
1019	n/a	m	15,32	0	0,98	0	n/a	m
1029	n/a	m	n/a	m	192,80	0	5,68	0
1036	n/a	m	41,79	0	4.804,48	0	152,12	0
1049	224,01	0	530,65	0		m	345,64	0
1033	n/a	m	n/a	m		m	n/a	m
1054	48,13	0	20,43	0		m		m
1024	n/a	m	n/a	m	124,07	1	n/a	m
1039	n/a	m	n/a	m	36,76	0	91,86	1
1014	n/a	m	n/a	m	n/a	m		m
1016	n/a	m	n/a	m		m		m
1007	68,78	1	100,98	1	324,84	0	5,49	0
1008	n/a	m	n/a	m	146,19	1	n/a	m
1018	229,47	0	n/a	m	23,04	0		m
1021	69,97	1	79,90	1	n/a	m	n/a	m
1027	n/a	m	n/a	m	92,44	1		m
1043	85,27	1	n/a	m	449,66	0	n/a	m
1044	31,05	0	n/a	m	n/a	m		m
1046	56,25	1		m	82,98	1	119,14	1
1048	n/a	m	41,31	0		m		m
1006	540,30	0	1.005,79	0	39,37	0	51,55	1
1025	29,67	0	n/a	m	111,95	1	53,20	1
1028	55,21	1	n/a	m	n/a	m	66,75	1
1035		m	n/a	m	562,19	0	1.125,61	0
1047	n/a	m		m	n/a	m	34,75	0
1056	41,67	0	179,29	0		m	74,03	1
1052	n/a	m	n/a	m	78,64	1		m
1002	184,09	0		m	87,33	1		m
1020	34,70	0	98,29	1	1.015,45	0		m
1004	116,18	1	516,46	0	59,92	1		m
1005	107,24	1	15,98	0	30,04	0	5,04	0
1009		m	9,81	0		m	7,43	0
1051	83,09	1	50,58	1		m		m
1034	514,71	0		m	n/a	m		m
1037	654,39	0	n/a	m	277,45	0	n/a	m
1042	n/a	m	34,64	0		m		m
1040	9,68	0	n/a	m	50,02	1		m
1001	77,81	1		m	48,31	0		m
1010	212,01	0	222,98	0	n/a	m	n/a	m
1038	n/a	m	73,31	1	87,78	1		m
1053	58,29	1	468,83	0		m		m
1030	n/a	m	n/a	m		m		m
1041	59,65	1		m	n/a	m		m

Abbildung 36: DCEUS Auswertung WoR. 0= Außerhalb des Referenzbereichs, 1= innerhalb des Referenzbereichs, n/a= Keine Parameter Bestimmung möglich (z.B Sequenz zu kurz) als Folge m= keine Bestimmung möglich, grün = Responder, rot= Non-Responder.

In Abbildung 37 ist die Auswertung des exakten Fisher-Tests dargestellt. Es wurde ein Signifikanzniveau von $p = 0,05$ festgelegt.

Parameter	ZP0	ZP15	ZP30	ZP60
%PE	1,0000	0,4809	0,4590	1,0000
%WiAUC	1,0000	1,0000	0,4344	0,6036
%RT	1,0000	0,7342	1,0000	0,6146
%mTTI	0,4884	0,4889	1,0000	0,5963
%TTP	0,6746	1,0000	1,0000	0,2833
%WiR	1,0000	0,4862	1,0000	0,5963
%WiPI	1,0000	0,4809	1,0000	1,0000
%WoAUC	1,0000	1,0000	0,6508	1,0000
%FT	0,6870	0,2341	0,4198	0,5000
%WoR	0,4410	0,6285	0,6645	1,0000

Abbildung 37: *p*-Werte des exakten Fisher-Test

Wie aus Abbildung 37 hervorgeht, konnte anhand der 150/50% Auswertung bei keinem der DCEUS-Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Responder und der Non-Responder registriert werden.

Die TTP an Tag 60 und die FT an Tag 30 kommen einer Unterscheidung der beiden Gruppen am nächsten. Diese beiden Parameter lassen mit der 50/150% Analyse von all den untersuchten Parametern am ehesten eine zuverlässige Einschätzung des Therapieansprechens vermuten.

Pankreas Ca.	ZP 0	ZP 15	ZP 30	ZP 60
% Peak Enhancement	0,53	0,51	0,49	1,00
%WiAU	0,56	0,49	1,00	1,00
%Rise Time	0,54	0,55	1,00	1,00
%mTTI	0,07	0,49	1,00	1,00
%TTP	0,54	0,49	0,49	1,00
%WiR	1,00	0,49	1,00	1,00
%WiPI	0,61	1,00	1,00	1,00
%WoAU	1,00	1,00	1,00	1,00
%FT	1,00	1,00	0,46	1,00
%WoR	1,00	1,00	1,00	1,00

Abbildung 38: p-Werte exakte Fisher-Test Subgruppenanalyse Pankreas Ca.

Folfirinox	ZP0	ZP15	ZP 30	ZP 60
% Peak Enhancement	0,27	1,00	0,58	1,00
%WiAU	1,00	1,00	1,00	0,43
%Rise Time	1,00	1,00	0,58	1,00
%mTTI	0,30	1,00	0,58	0,43
%TTP	1,00	1,00	0,58	1,00
%WiR	0,58	0,49	1,00	1,00
%WiPI	0,58	1,00	0,58	1,00
%WoAU	1,00	1,00	1,00	nicht möglich
%FT	1,00	1,00	1,00	nicht möglich
%WoR	1,00	1,00	1,00	nicht möglich

Abbildung 39: p Werte exakter Fisher-Test Subgruppenanalyse Folfirinox

In Abbildung 38 und 39 sind die p-Werte der Subgruppen Pankreas Ca. und Folfirinox abgebildet. Hier zeigt sich, wie schon im exakten Fisher Test in Abbildung 37, keine relevanten Erkenntnisse.

3.4 Ergebnisse Zu-/Abnahme DCEUS Werte

Patienten Nr.	PE ZP0	PE letzter ZP	Differenz	Zu-/Abnahme	Therapieerfolg
1001	113771,00	20566,46	-93204,54	ab	Nein
1002	179084,80	37558,70	-141526,10	ab	Nein
1003	23261,64	34761,99	11500,35	zu	Ja
1004	8119,38	67568,49	59449,12	zu	Nein
1005	13829,56	11935,61	-1893,95	ab	Nein
1006	99347,70	25101,05	-74246,65	ab	Ja
1007	20883,70	2528,10	-18355,60	ab	Ja
1008	451,10	353,23	-97,87	ab	Ja
1009	208,11	66,41	-141,70	ab	Nein
1010	143712,86	24392,05	-119320,81	ab	Nein
1014	85,31	439,11	353,80	zu	Ja
1015	725,47	163,16	-562,31	ab	Ja
1016	158,26	210,28	52,02	zu	Ja
1018	74,74	228,27	153,53	zu	Ja
1019	143,98	41,37	-102,61	ab	Ja
1020	89,42	169,32	79,90	zu	Nein
1021	70,55	993,95	923,40	zu	Ja
1023	247,59	76,18	-171,41	ab	Ja
1024	392,53	73,56	-318,96	ab	Ja
1025	249,59	368,35	118,76	zu	Ja
1027	67,22	221,44	154,22	zu	Ja
1028	131,95	10,69	-121,26	ab	Ja
1029	14,94	61,52	46,58	zu	Ja
1030	122,24	170,12	47,88	zu	Nein
1032	50837,32	112307,02	61469,70	zu	Ja
1033	15093,40	240,26	-14853,14	ab	Ja
1034	397,71	254,56	-143,15	ab	Nein
1035	114,66	331,37	216,71	zu	Ja
1036	194,66	99,00	-95,66	ab	Ja
1037	125,96	168,62	42,66	zu	Nein
1038	571,19	128,27	-442,91	ab	Nein
1039	244,57	82,39	-162,18	ab	Ja
1040	24215,54	30381,80	6166,26	zu	Nein
1041	182,94	428,15	245,21	zu	Nein
1042	284,10	183,91	-100,19	ab	Nein
1043	159,49	178,48	18,99	zu	Ja
1044	101,55	152,56	51,00	zu	Ja
1046	822,18	576,42	-245,76	ab	Ja
1047	10128,16	1270,83	-8857,33	ab	Ja
1048	986,68	290,87	-695,81	ab	Ja
1049	155914,61	82409,71	-73504,90	ab	Ja
1051	166312,25	88925,45	-77386,80	ab	Nein
1052	26551,64	104315,80	77764,16	zu	Ja
1053	6092,43	63854,69	57762,26	zu	Nein
1054	103618,26	81575,21	-22043,05	ab	Ja
1056	17963,88	14737,05	-3226,83	ab	Ja

Abbildung 40: Absolutwerte PE am ersten und letzten Untersuchungszeitpunkt.

Patienten Nr.	RT ZP0	RT letzter ZP	Differenz	Zu/-Abnahme	Therapieerfolg
1001	7,72	4,98	-2,74	ab	Nein
1002	7,29	11,01	3,72	zu	Nein
1003	3,73	6,36	2,63	zu	Ja
1004	5,66	6,73	1,07	zu	Nein
1005	6,48	10,12	3,64	zu	Nein
1006	4,42	8,73	4,31	zu	Ja
1007	5,56	17,25	11,69	zu	Ja
1008	17,46	7,79	-9,67	ab	Ja
1009	10,47	9,59	-0,88	ab	Nein
1010	5,98	12,67	6,68	zu	Nein
1014	5,50	13,33	7,83	zu	Ja
1015	10,36	10,30	-0,06	ab	Ja
1016	14,21	12,05	-2,16	ab	Ja
1018	5,29	5,52	0,23	zu	Ja
1019	15,22	4,54	-10,68	ab	Ja
1020	9,08	5,89	-3,19	ab	Nein
1021	12,46	9,60	-2,86	ab	Ja
1023	9,16	5,26	-3,90	ab	Ja
1024	7,68	7,20	-0,48	ab	Ja
1025	28,64	10,68	-17,96	ab	Ja
1027	10,61	7,91	-2,70	ab	Ja
1028	7,31	15,12	7,81	zu	Ja
1029	9,48	7,51	-1,97	ab	Ja
1030	3,72	4,96	1,24	zu	Nein
1032	11,68	12,32	0,64	zu	Ja
1033	25,51	13,83	-11,68	ab	Ja
1034	8,63	18,97	10,34	zu	Nein
1035	7,20	4,26	-2,94	ab	Ja
1036	14,02	5,02	-9,00	ab	Ja
1037	5,56	10,02	4,46	zu	Nein
1038	12,43	3,01	-9,42	ab	Nein
1039	6,36	9,16	2,80	zu	Ja
1040	11,13	7,37	-3,76	ab	Nein
1041	3,82	6,48	2,66	zu	Nein
1042	6,35	6,95	0,60	zu	Nein
1043	4,50	3,17	-1,33	ab	Ja
1044	9,06	8,04	-1,02	ab	Ja
1046	8,74	6,66	-2,08	ab	Ja
1047	5,02	7,95	2,93	zu	Ja
1048	12,01	8,68	-3,33	ab	Ja
1049	6,36	5,51	-0,85	ab	Ja
1051	6,12	4,90	-1,22	ab	Nein
1052	19,51	12,81	-6,70	ab	Ja
1053	6,53	6,21	-0,32	ab	Nein
1054	8,81	8,05	-0,76	ab	Ja
1056	8,58	3,60	-4,97	ab	Ja

Abbildung 41: Absolutwerte RT am ersten und letzten Untersuchungszeitpunkt.

Patienten Nr.	TTP ZP0	TTP letzter ZP	Differenz	Zu/-Abnahme	Therapieerfolg
1001	10,89	8,77	-2,12	ab	Nein
1002	10,97	13,05	2,08	zu	Nein
1003	5,63	8,74	3,11	zu	Ja
1004	8,36	9,10	0,74	zu	Nein
1005	9,95	12,70	2,75	zu	Nein
1006	6,92	10,23	3,31	zu	Ja
1007	11,85	19,93	8,08	zu	Ja
1008	18,19	11,31	-6,88	ab	Ja
1009	13,93	15,84	1,91	zu	Nein
1010	9,168	13,07	3,90	zu	Nein
1014	6,63	15,95	9,32	zu	Ja
1015	21,09	14,39	-6,70	ab	Ja
1016	14,95	12,57	-2,38	ab	Ja
1018	9,67	7,39	-2,28	ab	Ja
1019	19,27	4,59	-14,68	ab	Ja
1020	11,38	8,04	-3,34	ab	Nein
1021	16,89	14,31	-2,58	ab	Ja
1023	12,03	7,68	-4,35	ab	Ja
1024	9,35	12,05	2,70	zu	Ja
1025	35,9	16,27	-19,63	ab	Ja
1027	13,67	12,03	-1,64	ab	Ja
1028	15,17	18,47	3,30	zu	Ja
1029	9,81	7,80	-2,01	ab	Ja
1030	4,4	7,32	2,92	zu	Nein
1032	20,025	16,01	-4,02	ab	Ja
1033	26,375	14,49	-11,88	ab	Ja
1034	12,07	20,44	8,37	zu	Nein
1035	10,53	7,40	-3,13	ab	Ja
1036	16,04	11,52	-4,52	ab	Ja
1037	7,66	10,13	2,47	zu	Nein
1038	13,7	5,10	-8,60	ab	Nein
1039	14,72	12,05	-2,67	ab	Ja
1040	13,948	11,78	-2,17	ab	Nein
1041	4,28	8,19	3,91	zu	Nein
1042	9,13	8,81	-0,32	ab	Nein
1043	9,03	4,14	-4,89	ab	Ja
1044	11,45	10,53	-0,92	ab	Ja
1046	14,07	10,99	-3,08	ab	Ja
1047	11,735	11,53	-0,21	ab	Ja
1048	14,23	10,55	-3,68	ab	Ja
1049	7,868	12,60	4,74	zu	Ja
1051	11,251	7,27	-3,98	ab	Nein
1052	19,933	17,69	-2,24	ab	Ja
1053	8,904	10,81	1,90	zu	Nein
1054	10,827	8,44	-2,38	ab	Ja
1056	10,567	4,80	-5,76	ab	Ja

Abbildung 42: Absolutwerte TTP am ersten und letzten Untersuchungszeitpunkt.

Patienten Nr.	mTT ZP0	mTT letzter ZP	Differenz	Zu/-Abnahme	Therapieerfolg
1001	13,64	11,65	-1,99	ab	Nein
1002	143,66	89,39	-54,27	ab	Nein
1003	34,84	28,36	-6,48	ab	Ja
1004	16,08	18,78	2,70	zu	Nein
1005	68,84	55,49	-13,35	ab	Nein
1006	45,35	138,13	92,78	zu	Ja
1007	20,83	141,42	120,59	zu	Ja
1008	456,27	69,49	-386,78	ab	Ja
1009	82,73	48,62	-34,11	ab	Nein
1010	37,80	471,68	433,88	zu	Nein
1014	34,77	103,88	69,11	zu	Ja
1015	54,31	59,05	4,74	zu	Ja
1016	137,79	130,85	-6,94	ab	Ja
1018	32,08	10,56	-21,52	ab	Ja
1019	94,34	386,97	292,63	zu	Ja
1020	148,08	48,75	-99,33	ab	Nein
1021	89,08	49,97	-39,11	ab	Ja
1023	197,45	73,68	-123,77	ab	Ja
1024	29,68	37,52	7,84	zu	Ja
1025	155,93	17,18	-138,75	ab	Ja
1027	69,09	158,44	89,35	zu	Ja
1028	40,74	100,52	59,78	zu	Ja
1029	430,02	181,88	-248,14	ab	Ja
1030	25,88	107,41	81,53	zu	Nein
1032	11,68	25,05	13,37	zu	Ja
1033	340,80	462,73	121,93	zu	Ja
1034	23,58	279,13	255,55	zu	Nein
1035	41,80	28,65	-13,15	ab	Ja
1036	82,18	27,67	-54,51	ab	Ja
1037	97,68	442,34	344,66	zu	Nein
1038	122,07	14,91	-107,16	ab	Nein
1039	41,53	53,20	11,67	zu	Ja
1040	81,98	11,31	-70,67	ab	Nein
1041	231,00	37,08	-193,92	ab	Nein
1042	19,13	23,41	4,28	zu	Nein
1043	19,76	34,09	14,33	zu	Ja
1044	19,65	42,56	22,91	zu	Ja
1046	31,32	25,64	-5,68	ab	Ja
1047	27,88	52,90	25,03	zu	Ja
1048	31,92	59,20	27,28	zu	Ja
1049	72,64	30,54	-42,10	ab	Ja
1051	24,24	116,36	92,12	zu	Nein
1052	409,51	151,48	-258,03	ab	Ja
1053	20,79	40,86	20,06	zu	Nein
1054	85,39	274,82	189,43	zu	Ja
1056	19,92	54,16	34,24	zu	Ja

Abbildung 43: Absolutwerte mTT am ersten und letzten Untersuchungszeitpunkt.

Patienten Nr.	WiAUC ZP0	WiAUC letzter ZP	Differenz	Zu-/Abnahme	Therapieerfolg
1001	566068,40	64273,66	-501794,74	ab	Nein
1002	834174,80	278391,80	-555783,00	ab	Nein
1003	55199,32	143190,30	87990,98	zu	Ja
1004	29413,77	294981,00	265567,23	zu	Nein
1005	56992,02	79832,15	22840,13	zu	Nein
1006	279054,50	148494,70	-130559,80	ab	Ja
1007	71865,78	29721,04	-42144,74	ab	Ja
1008	5809,21	1762,62	-4046,59	ab	Ja
1009	1417,94	402,33	-1015,60	ab	Nein
1010	547045,75	231243,50	-315802,25	ab	Nein
1014	314,18	3932,41	3618,23	zu	Ja
1015	4663,44	1085,25	-3578,19	ab	Ja
1016	1635,85	1866,94	231,10	zu	Ja
1018	246,50	820,42	573,92	zu	Ja
1019	1445,64	148,15	-1297,49	ab	Ja
1020	536,89	645,93	109,04	zu	Nein
1021	570,57	6097,46	5526,89	zu	Ja
1023	1482,61	256,62	-1225,99	ab	Ja
1024	2012,74	333,53	-1679,21	ab	Ja
1025	4728,46	2505,34	-2223,12	ab	Ja
1027	468,02	1118,12	650,10	zu	Ja
1028	596,71	107,77	-488,94	ab	Ja
1029	105,55	341,29	235,74	zu	Ja
1030	306,70	540,39	233,69	zu	Nein
1032	83275,92	906891,69	823615,77	zu	Ja
1033	287085,38	2429,17	-284656,20	ab	Ja
1034	2212,54	3430,74	1218,20	zu	Nein
1035	528,74	887,58	358,83	zu	Ja
1036	1867,32	306,49	-1560,83	ab	Ja
1037	453,28	1334,97	881,68	zu	Nein
1038	4957,81	242,41	-4715,40	ab	Nein
1039	959,64	493,13	-466,52	ab	Ja
1040	178465,33	142067,25	-36398,08	ab	Nein
1041	483,36	1831,51	1348,15	zu	Nein
1042	1156,53	844,46	-312,07	ab	Nein
1043	445,78	369,52	-76,26	ab	Ja
1044	607,37	802,19	194,82	zu	Ja
1046	4547,66	2423,56	-2124,10	ab	Ja
1047	31358,49	6469,09	-24889,40	ab	Ja
1048	7995,08	1686,38	-6308,70	ab	Ja
1049	658431,50	279754,00	-378677,50	ab	Ja
1051	636575,19	278753,22	-357821,97	ab	Nein
1052	395104,25	863850,69	468746,44	zu	Ja
1053	25750,20	248474,78	222724,58	zu	Nein
1054	606447,88	480460,81	-125987,06	ab	Ja
1056	102500,22	34577,27	-67922,95	ab	Ja

Abbildung 44: Absolutwerte WiAUC am ersten und letzten Untersuchungszeitpunkt.

Patienten Nr.	WiR ZP0	WiR letzter ZP	Differenz	Zu-/Abnahme	Therapieerfolg
1001	21844,43	5698,44	-16145,99	ab	Nein
1002	35427,71	5785,85	-29641,86	ab	Nein
1003	8995,02	8211,76	-783,26	ab	Ja
1004	2085,39	15230,11	13144,73	zu	Nein
1005	3052,17	1882,95	-1169,23	ab	Nein
1006	32025,88	4951,34	-27074,54	ab	Ja
1007	4994,92	257,55	-4737,37	ab	Ja
1008	63,29	66,37	3,08	zu	Ja
1009	30,40	9,69	-20,71	ab	Nein
1010	34416,55	5125,04	-29291,52	ab	Nein
1014	25,81	55,18	29,38	zu	Ja
1015	93,78	23,61	-70,18	ab	Ja
1016	25,59	42,36	16,76	zu	Ja
1018	19,28	63,17	43,89	zu	Ja
1019	15,01	34,74	19,73	zu	Ja
1020	15,74	43,42	27,68	zu	Nein
1021	8,57	149,88	141,31	zu	Ja
1023	41,72	21,12	-20,61	ab	Ja
1024	84,12	14,24	-69,88	ab	Ja
1025	13,93	49,49	35,56	zu	Ja
1027	9,92	40,24	30,32	zu	Ja
1028	24,09	1,16	-22,94	ab	Ja
1029	4,09	20,42	16,33	zu	Ja
1030	55,95	49,96	-5,99	ab	Nein
1032	16,85	14184,32	14167,47	zu	Ja
1033	1539,28	40,90	-1498,38	ab	Ja
1034	68,62	27,71	-40,91	ab	Nein
1035	23,22	107,67	84,45	zu	Ja
1036	24,79	25,98	1,19	zu	Ja
1037	33,99	64,71	30,72	zu	Nein
1038	88,72	59,39	-29,33	ab	Nein
1039	50,69	13,88	-36,82	ab	Ja
1040	3480,86	5828,60	2347,74	zu	Nein
1041	89,01	105,03	16,02	zu	Nein
1042	65,74	41,98	-23,75	ab	Nein
1043	47,62	87,59	39,97	zu	Ja
1044	17,82	29,36	11,54	zu	Ja
1046	132,73	121,19	-11,54	ab	Ja
1047	2658,70	233,77	-2424,93	ab	Ja
1048	139,44	55,22	-84,22	ab	Ja
1049	39692,19	19739,37	-19952,82	ab	Ja
1051	37116,24	26352,73	-10763,51	ab	Nein
1052	4056,49	12202,36	8145,87	zu	Ja
1053	1407,32	14194,57	12787,24	zu	Nein
1054	19148,58	23750,49	4601,91	zu	Ja
1056	3405,55	6266,08	2860,53	zu	Ja

Abbildung 45: Absolutwerte WiR am ersten und letzten Untersuchungszeitpunkt.

PE	CT Non-Responder	CT Responder	Summe		
Abnahme	9	17	26	Spezifität	65,38%
=DCEUS Responder					
Zunahme	7	13	20	Sensitivität	35,00%
=DCEUS Non-Responder					
RT	CT Non-Responder	CT Responder			
Abnahme	7	21	28	Spezifität	75,00%
=DCEUS Responder					
Zunahme	9	9	18	Sensitivität	50,00%
=DCEUS Non-Responder					
TTP	CT Non-Responder	CT Responder			
Abnahme	6	23	29	Spezifität	79,31%
=DCEUS Responder					
Zunahme	10	7	17	Sensitivität	58,82%
=DCEUS Non-Responder					
mTT	CT Non-Responder	CT Responder			
Abnahme	8	13	21	Spezifität	61,90%
=DCEUS Responder					
Zunahme	8	17	25	Sensitivität	32,00%
=DCEUS Non-Responder					
WiAUC	CT Non-Responder	CT Responder			
Abnahme	8	19	27	Spezifität	70,37%
=DCEUS Responder					
Zunahme	8	11	19	Sensitivität	42,11%
=DCEUS Non-Responder					
WiR	CT Non-Responder	CT Responder			
Abnahme	10	13	23	Spezifität	56,52%
=DCEUS Responder					
Zunahme	6	17	23	Sensitivität	26,09%
=DCEUS Non-Responder					

Abbildung 46: Absolutwerte der DCEUS Auswertung mit Sensitivität und Spezifität der einzelnen Parameter.

In Abbildung 46 ist die Analyse der absoluten DCEUS Werte zusammengefasst. Hier wurde eine Abnahme der Werte als Ansprechen in der DCEUS gewertet, eine Zunahme hingegen als Therapieversagen.

PE <3cm	CT Non-Responder	CT Responder	Summe		
Abnahme	6	7	13	Spezifität	53,85%
Zunahme	0	6	6	Sensitivität	0,00%
RT <3cm	CT Non-Responder	CT Responder	Summe		
Abnahme	3	9	12	Spezifität	75,00%
Zunahme	3	4	7	Sensitivität	42,86%
TTP <3cm	CT Non-Responder	CT Responder	Summe		
Abnahme	4	12	16	Spezifität	75,00%
Zunahme	2	1	3	Sensitivität	66,67%
mTT <3cm	CT Non-Responder	CT Responder	Summe		
Abnahme	3	5	8	Spezifität	62,50%
Zunahme	3	8	11	Sensitivität	27,27%
WiAUC <3cm	CT Non-Responder	CT Responder	Summe		
Abnahme	4	8	12	Spezifität	66,67%
Zunahme	2	5	7	Sensitivität	28,57%
WiR <3cm	CT Non-Responder	CT Responder	Summe		
Abnahme	6	5	11	Spezifität	45,45%
Zunahme	0	8	8	Sensitivität	0,00%

PE >3cm	CT Non-Responder	CT Responder	Summe		
Abnahme	3	10	13	Spezifität	76,92%
Zunahme	7	7	14	Sensitivität	50,00%
RT >3cm	CT Non-Responder	CT Responder	Summe		
Abnahme	4	12	16	Spezifität	75,00%
Zunahme	6	5	11	Sensitivität	54,55%
TTP >3cm	CT Non-Responder	CT Responder	Summe		
Abnahme	2	11	13	Spezifität	84,62%
Zunahme	8	6	14	Sensitivität	57,14%
mTT >3cm	CT Non-Responder	CT Responder	Summe		
Abnahme	5	8	13	Spezifität	61,54%
Zunahme	5	9	14	Sensitivität	35,71%
WiAUC >3cm	CT Non-Responder	CT Responder	Summe		
Abnahme	4	11	15	Spezifität	73,33%
Zunahme	6	6	12	Sensitivität	50,00%
WiR >3cm	CT Non-Responder	CT Responder	Summe		
Abnahme	4	8	12	Spezifität	66,67%
Zunahme	6	9	15	Sensitivität	40,00%

Abbildung 47: Absolute Zu-/Abnahme der DCEUS Parameter in der Gruppe kleiner als 3cm (links) und größer als 3cm (rechts)

PE <2cm	CT Non-Responder	CT Responder	Summe		
Abnahme	2	5	7	Spezifität	71,43%
Zunahme	0	5	5	Sensitivität	0,00%
RT <2cm	CT Non-Responder	CT Responder	Summe		
Abnahme	1	7	8	Spezifität	87,50%
Zunahme	1	3	4	Sensitivität	25,00%
TTP <2cm	CT Non-Responder	CT Responder	Summe		
Abnahme	1	9	10	Spezifität	90,00%
Zunahme	1	1	2	Sensitivität	50,00%
mTT <2cm	CT Non-Responder	CT Responder	Summe		
Abnahme	1	5	6	Spezifität	83,33%
Zunahme	1	5	6	Sensitivität	16,67%
WiAUC <2cm	CT Non-Responder	CT Responder	Summe		
Abnahme	1	5	6	Spezifität	83,33%
Zunahme	1	5	6	Sensitivität	16,67%
WiR <2cm	CT Non-Responder	CT Responder	Summe		
Abnahme	2	3	5	Spezifität	60,00%
Zunahme	0	7	7	Sensitivität	0,00%

Abbildung 48: Absolute Zu-/Abnahme der DCEUS Parameter in der Gruppe kleiner als 2 cm

4. Diskussion

4.1 Diskussion Methodik und Studiendesign

Die Online Datenbank PubMed findet in etwa 120 Arbeiten zum Thema DCEUS (Stand 2019). Die Arbeiten, die sich mit DCEUS bei Lebertumoren beschäftigen, sind deutlich kleiner.

Die vorliegende prospektive monozentrische Studie weist eine Fallzahl von 46 Patienten und Patientinnen auf. Damit ist sie, im Vergleich zu anderen DCEUS-Studien zu Lebertumoren, die Patientenzahl betreffend eine der größeren Studien. Die Studien von Gauthier (Gauthier et al. 2011), Lassau (Lassau et al. 2010) und Wildner (Wildner et al. 2014) weisen ähnliche Fallzahlen auf. Bei multizentrischen Studien mehrerer Zentren wurden in der Vergangenheit auch schon größere Fallzahlen eingeschlossen (Lassau et al., 2014a). Für eine einzelne Klinik sind solche hohen Fallzahlen jedoch nur schwer erreichbar. Zum einen konnten insgesamt weniger Personen eingeschlossen werden, zum anderen waren diese oft schwer erkrankt, sodass ein regelmäßiges Erscheinen zu den Untersuchungen nicht immer möglich war. Dies führte dazu, dass von den initial geplanten 57 Patienten und Patientinnen am Ende nur 46 eingeschlossen werden konnten (siehe Abbildung 10). Auch wenn Fallzahlen solcher Größenordnung nur beschränkte Aussagekraft liefern, sind es trotzdem wichtige Analysen, um die Forschung zum Thema DCEUS weiter voran zu bringen. Weitergehend muss noch beachtet werden, dass bei den Abflutungsparametern noch niedrigere Fallzahlen untersucht werden konnten. Die Ultraschallsequenzen waren bei einigen Patienten und Patientinnen so kurz, dass SonoVue® keine Parameter liefern konnte. Oder aber die Läsion verschwand durch starke Atembewegungen aus der Ebene, sodass die ROIs nicht zuverlässig im Bild fokussiert werden konnte. Die Stichprobe fiel hier also nochmal kleiner aus.

Unter einer Tumorthherapie befinden sich die behandelten Personen sowohl körperlich als auch psychisch in einem Ausnahmezustand. Übelkeit, Erbrechen oder depressive Episoden schränken den Allgemeinzustand erheblich ein. So waren die Gründe, wenn Patienten und Patientinnen zu einer Untersuchung nicht erscheinen konnten, ganz unterschiedlich (siehe Abbildung 10). Nichtsdestotrotz konnten bei den untersuchten

Personen im Durchschnitt ungefähr drei der vier geplanten Untersuchungszeitpunkte realisiert werden. In Anbetracht der Tatsache, dass diese Untersuchungen mit einem deutlichen Mehraufwand für die Patienten und Patientinnen verbunden waren, ist diese strikte Einhaltung des Studienprotokolls als positiv hervorzuheben. So konnten 140 der 184 Zeitpunkte ausgewertet werden (siehe Abbildung 10). Dies war wichtig, um den Therapieverlauf besser beurteilen zu können. So verfügt man bei zwei CT Untersuchungen im Abstand von drei Monaten zwar über eine Aussage, ob ein Therapieansprechen stattgefunden hat oder nicht, über die Zeit zwischen den zwei Untersuchungen und der Frage, wie früh dieses Therapieansprechen darstellbar wäre, erhält man jedoch so keine Aussage.

Bei der Einhaltung der Untersuchungsabstände wurde konsequent der im Studienprotokoll definierte Zeitabstand eingehalten: Die geplante erste sonographische Kontrolluntersuchung nach 15 Tagen wurde im Durchschnitt nach ca. 16 Tagen durchgeführt, die zweite im Durchschnitt nach ca. 34 Tagen (geplant 30 Tage) und die letzte im Durchschnitt nach ca. 65 Tagen (geplant 60 Tage) (siehe Abbildung 12). Der zeitliche Abstand zwischen der ersten CT und der ersten DCEUS sollte möglichst gering ausgefallen. Wenn die Abstände zwischen den zwei Erstuntersuchungen groß sind, können sich bereits Veränderungen im Tumorgewebe manifestiert haben, ohne dass diese anschließend in der Bildgebung registriert werden können.

Der Abstand beider Untersuchungen betrug im Mittel ca. 17 Tage (siehe Abbildung 13). Die Koordination der CT- und DCEUS-Untersuchung unterlag unterschiedlichen Abteilungen. Aufgrund logistischer Einflussfaktoren wie z.B. der Verfügbarkeit von CT-Terminen, konnten diese Abstände also nur bedingt optimiert werden.

Die CT-Nachuntersuchung war nach 3 Monaten angedacht und wurde im Durchschnitt nach ca. 92 Tagen durchgeführt (siehe Abbildung 14). Es lässt sich festhalten, dass die Zeiträume, die für die Untersuchungen im Studienprotokoll vorgesehen waren, gut eingehalten wurden, was ebenfalls als positiv hervorzuheben ist.

Vergleicht man die Abstände der Untersuchungszeitpunkte dieser Studie mit anderen Studien, fallen einige Gemeinsamkeiten auf. Es findet nach einer Erstuntersuchung meist mehr als ein weiterer Untersuchungszeitpunkt statt. Und auch die Abstände der Zeitpunkte sind ähnlich groß. So sind in den meisten DCEUS Studien zu Lebertumoren Zeitpunkte nach 15 und 30 Tagen üblich (Lassau et al., 2010b, Frampas et al., 2013a,

Zocco et al., 2013). Es finden sich jedoch auch bereits erste sonographische Untersuchungen nach sieben Tagen (Lassau et al., 2014a). Die Veränderung der Durchblutung soll so schnell wie möglich dargestellt werden, ein Zeitraum von ca. zwei bis vier Wochen scheint sich in der DCEUS gut dafür zu eignen (Lassau et al. 2014).

Ein weiterer Punkt, der an dieser Stelle angemerkt werden soll, ist die Tatsache, dass in dieser Studie nur Patienten und Patientinnen einer Uniklinik untersucht wurden. Inwieweit sich hier, verglichen mit anderen Kliniken, gehäuft schwere Fälle mit erhöhtem Therapieversagen vorstellen, ist schwer einzuschätzen.

Es existieren einige Arbeiten, die sich gezielt mit einzelnen Tumorentitäten oder einzelnen Therapien dazu beschäftigen, so z.B. zum hepatozellulären Karzinom unter Axitinib Therapie (Lo et al. 2016) oder auch zum metastasiertem kolo-rektalen Karzinom (Mogensen et al. 2017). In dieser Studie wurden, wie dies auch in der französischen Multizenter-Studie (Lassau et al. 2014) der Fall war, Lebertumoren unterschiedlichen Ursprungs untersucht. In unserer monozentrischen Studie hingegen handelte es sich zum größten Teil um Karzinome des Pankreas (n=13), gefolgt von Rektum/Sigma-Karzinomen (n=9) und Colon Karzinomen (n=6) (siehe Abbildung 9). Es wurden gleich viele Personen mit cholangiozellulärem Karzinom, Mamma Karzinom und Magen/Ösophagus Karzinom (jeweils n=5) eingeschlossen (siehe Abbildung 9.) Zudem wurden zwei Personen mit hepatozellulärem Karzinom und eine Person mit einem Karzinom unklaren Ursprungs (CUP) eingeschlossen (siehe Abbildung 9).

Die Lebertumoren dieser Tumorentitäten wiesen zudem unterschiedliche Charakteristika auf. Weit fortgeschrittene, ausufernde Tumormetastasen wurden ebenso wie kleine, klar begrenzte Metastasen untersucht. Dies spiegelt den klinischen Alltag besser wider, als dies bei Untersuchung isolierter Tumorgruppen der Fall wäre. Darüber hinaus sollte ein diagnostisches Instrument ein möglichst breites Einsatzgebiet aufweisen, um sich im klinischen Setting durchsetzen zu können. Es ergibt also Sinn, die DCEUS auf einem breiten Feld von Tumorstadien, -entitäten und -therapien zu testen, wie dies in der vorliegenden Arbeit der Fall ist. Es wurde trotz einer, im Vergleich zu Multicenter-Studien, überschaubaren Patientenzahl ein heterogenes Patientenkollektiv erzeugt. Welche Rolle, diese breite Vielfalt an Tumoren und Therapien bei der Analyse der Ergebnisse gespielt hat, wird unter Punkt 4.4 ausführlicher diskutiert.

Bei der Ermittlung der DCEUS-Parameter sollten noch auf einige Punkte eingegangen werden. Die sonographische Untersuchung mit Kontrastmittel wurde in allen Studien, so auch in dieser, nur von Ärzten und Ärztinnen mit ausreichend Ultraschallerfahrung durchgeführt (siehe 2.7 Untersuchungsvorgang). Dies garantiert, dass die Qualität der ermittelten Bildsequenzen gut genug für eine Auswertung mit einem Quantifizierungsprogramm ist. Die Qualität der sonographischen Untersuchung ist der wichtigste Punkt, um im Nachhinein verwertbare DCEUS-Parameter ermitteln zu können.

Daher wurden in dieser Studie, bis auf einige wenige Ausnahmen, alle Patienten und Patientinnen von derselben Ärztin untersucht. Hier könnte man kritisieren, dass eine sonographische Untersuchung von unterschiedlichen Ärzten und Ärztinnen, die Anwendbarkeit der DCEUS besser beurteilbar machen würde. Man muss sich jedoch vor Augen führen, dass die KM-Sonographie viel Erfahrung benötigt und so wurde diese Untersuchung, ebenso wie die Ermittlung der DCEUS-Parameter von einer einzigen Person durchgeführt.

Die Ermittlung der DCEUS-Parameter wurde eigenständig durchgeführt. Auch mit beschränkter klinischer Erfahrung in der Befundung von Ultraschallsequenzen ist dieses Verfahrens schnell und sicher erlernbar. Bereits nach kurzer Einarbeitungszeit durch einen erfahrenen Untersuchenden war eine selbständige Ermittlung der DCEUS-Parameter gut möglich. Geht man der Frage nach, wie gut sich die DCEUS im klinischen Setting eignet, zeigt sich, dass die Anwendung des Quantifizierungsprogramms gut und schnell erlernbar ist. Während am Anfang ca. 30 Minuten für die Auswertung eines Zeitpunktes benötigt wurden, war nach einigen Tagen eine Auswertung in wenigen Minuten möglich.

Die retrospektive Auswertung der CT Befunde wurde erst nach Ermittlung der DCEUS-Parameter vorgenommen. Die Sonographie- und die CT-Untersuchung erfolgten somit untereinander verblindet. Es konnte so eine unabhängige Beurteilung der bildgebenden Verfahren garantiert werden.

Bei der retrospektiven Auswertung der CT Befunde wurde sich lediglich auf ein Therapieansprechen im Lebergewebe konzentriert. Es traten zwar gemischte Therapieansprechen auf, bei denen gewisse Organmanifestationen durch eine Therapie regredient, an anderer Stelle wiederum progredient waren. Diese Studie beschränkte sich

jedoch auf eine einzelne Läsion im Lebergewebe. Dies mag ein etwaiges Therapieansprechen des ganzen Körpers nicht genau abbilden. Da die Leber sich aber aufgrund ihrer Lage, Größe und Morphologie sonographisch gut untersuchen lässt, wurde sie repräsentativ für ein Therapieansprechen herangezogen.

Die jeweiligen Untersuchungen bzw. CT- Befunde wurden von Ärzten und Ärztinnen der radiologischen Abteilung erstellt, ohne dass Informationen über die andere diagnostische Methode vorlagen.

Auch wenn in der CT als Goldstandard morphologische Eigenschaften wie Tumorgröße und Tumorausbreitung im Vordergrund stehen, werden RECIST Kriterien und deren Modifikationen wie z.B. mRECIST oder RECIST 1.1 standardmäßig zum Beurteilen eines Therapieansprechens bei Tumorleiden verwendet. In einigen DCEUS-Studien wurden Perfusions-CTs oder -MRTs als Kontrolle verwendet (Joo et al., 2019). Dies hat den Vorteil, dass man die ermittelten Perfusionsparameter mit den DCEUS-Parametern vergleichen kann. Für eine alleinige Beurteilung, ob im klinischen Setting ein Therapieansprechen vorhanden war, wurde die CT jedoch als ausreichend betrachtet.

4.2 Diskussion Ergebnisse DCEUS-Parameter Mittelwerte

Bei der Erstellung der Boxplots (siehe Abb. 15-24) wurden die relativen Werte von Responder und Non-Responder (laut CT-Befund) miteinander verglichen. Alles in allem ist die Analyse der Mittelwerte nicht sehr verlässlich, da Streuung das Ergebnis stark beeinflusst. Diese Analyse ist jedoch zur ersten Einschätzung der Dynamik der analysierten Daten sehr hilfreich.

Die Mittelwerte liefern eine Übersicht der Verteilung der Werte innerhalb der beiden Gruppen zu den verschiedenen Zeitpunkten. Dabei fällt auf, dass die Streuung der Werte erheblich variiert. Besonders deutlich ist dies bei der mTT zu ZP 15 (Abb. 17) oder bei der WiR zu ZP 30 (Abb. 21). Die Verteilungsbreite der Werte in der Gruppe der Responder ist bei den meisten Werten größer als in der Gruppe der Non-Responder (Abb. 15-24). Dies lässt sich am ehesten mit der größeren Stichprobe (30 versus 16) erklären. Die Länge der Boxen nehmen in beiden Gruppen im Zeitverlauf sowohl zu als auch ab, es zeigt sich also kein klares Verhalten, wie z.B. ein striktes Abfallen unter 100%. Bei der WiAUC und teilweise auch bei der WoAUC in der Gruppe der Responder (Abb. 16

und 22) lässt sich eine gleichmäßige Verschmälerung der Boxen im Zeitverlauf beobachten. Hier nimmt die Verteilungsbreite der relativen Werte nur bei den Respondern ab, ohne dass ein ähnliches Verhalten bei den Non-Respondern beobachtet werden kann. Lassau hat 2014 beschrieben, dass sich die AUC von Baseline bis zu Tag 30 gut eignet, um den Tumorprogress zu beurteilen (Lassau et al. 2014). Nimmt man allein die Boxplots zur Hand, scheint sich diese Aussage zumindest so weit bestätigen lassen, dass hier die Differenzierung zwischen Response und Non-Response deutlicher hervorsticht als bei den anderen Parametern.

In Abbildung 17, der mTT am letzten Untersuchungszeitpunkt fällt auf, dass die Boxen von Non-Responder und Responder eine noch deutlichere Diskrepanz aufzeigen. Dass diese Diskrepanz bei den anderen zeitlichen Parametern ausblieb, ist verwunderlich. In der Literatur ist die mTT bisher nicht als zuverlässiger Parameter identifiziert worden. Da in der Gruppe der Non-Responder, nur 4 der 16 Patienten und Patientinnen zum letzten Zeitpunkt eine DCEUS erhielten, ist diese Diskrepanz also am ehesten auf die noch kleinere Fallzahl zurückzuführen.

Auch wenn sich den Boxplots aufgrund der kleinen Stichprobe (30 bzw. 16 Werte) nur bedingt Aussagekraft beimessen lässt, lassen sich bereits an dieser Stelle wichtige Punkte festhalten:

Die Werte der DCEUS-Auswertung weisen über alle Zeitpunkte hinweg eine große Verteilungsbreite auf. Zudem überlappen sich die Boxplots der Responder und Non-Responder zu großen Teilen, was darauf hindeutet, dass sich anhand der relativen Werte noch keine Zuordnung zu einer der beiden Gruppen machen lässt. Die Mittelwerte der AUC stechen als Parameter mit der größten Diskrepanz zwischen den beiden Gruppen heraus.

4.3 Diskussion Ergebnisse Analyse Tumorentitäten

Was in Abbildung 25 und 26 zunächst auffällt, ist, dass vor allem die Ablutungsparameter (WoR, FT und WoAUC) klare Tendenzen zeigen. Hier wird bei der FT und WoAUC lediglich beim Rektum Ca. ein gemischtes („Mix“) Verhalten gezeigt. Bei der WoR findet sich nur jeweils eine Person mit „Mix“-Verhalten bei CCC und Colon Ca.

Es lässt sich festhalten, dass sich die Abflutungsparameter sämtlicher Tumorentitäten auf unser Patientenkollektiv bezogen besser eignen, um klare Aussagen zwecks eines

Ansprechens zu liefern, als die Anflutungsparameter. Die Fallzahlen sind jedoch deutlich zu klein, um eine statistisch belegbare Aussage treffen zu können.

Schaut man sich die Anflutungsparameter im Einzelnen an, sticht das Magen/Ösophagus Ca. als Tumorart mit klarer Tendenz hervor. Hier findet sich bei PE, WiAUC und WiPI kein gemischtes Therapieverhalten, bei den übrigen Parametern jeweils nur ein „Mix“ Verhalten (siehe Abb. 25 und 26)

Beim Pankreas Ca., der in dieser Studie, der am häufigsten vertretene Tumor war (n=13), zeigte sich unter den Anflutungsparametern bei der TTP viermal ein gemischtes Verhalten. Bei den übrigen Anflutungsparametern war nur vereinzelt ein „Mix“ zu beobachten (siehe Abb. 25). Es lässt sich festhalten: Magen/Ösophagus Ca. und Pankreas Ca. liefern die klarsten Tendenzen unter den eingeschlossenen Tumorentitäten. Zusammenfassend muss jedoch angemerkt werden, dass sämtliche Tumorarten ein gemischtes Therapieansprechen aufweisen. Eine klare Zuteilung zur Gruppe der Responder bzw. der Non-Responder nur anhand der DCEUS Kriterien ist hier nicht möglich.

Wie bereits unter 4.3 diskutiert, wurde in Arbeiten, die sich nur mit HCC oder kolorektalen Karzinomen befassen, bereits Parameter definiert, die sich gut zur Therapieeinschätzung eignen (Mogensen et al. 2017, Frampas et al. 2013). In der vorliegenden Studie konnte jedoch nicht bestätigt werden, dass sich diese zwei Tumorarten besser als andere für die DCEUS Analyse eignen. Auch wenn die Gesamtzahl der untersuchten Personen in der vorliegenden Studie höher war, war die Einschlussgröße der einzelnen Tumorarten deutlich kleiner.

In den Abbildungen 38 und 39 wurden die zwei größten Subgruppen analysiert: Zum einen die Tumorgruppe Pankreas Ca. und zum anderen die Therapiegruppe Folfirinox. Vergleicht man die p-Werte des exakten Fisher-Tests dieser beiden Subgruppen mit denen in Abbildung 37, lässt sich kein Hinweis dafür erkennen, dass sich eine der beiden Gruppen besser eignet als bei Einbezug der gesamten Stichprobe.

Es lässt sich zusammenfassend festhalten, dass bei dieser Analyse keine einzelne Subgruppe isoliert werden konnte, die sich besser als die anderen eignete, um ein etwaiges Therapieansprechen darzustellen.

4.4 Diskussion Ergebnisse DCEUS Auswertung

Die Ergebnisse aus Abbildung 37 bestätigen, was sich bereits bei der Analyse der Mittelwerte angedeutet hat: Die relativen DCEUS-Parameter innerhalb der Responder und Non-Responder sind zu vielen Schwankungen unterlegen, um eine klare Einordnung des Therapieansprechens vornehmen zu können. Um hier ein signifikantes Vorhersagen des Therapieansprechens liefern zu können, müssten im Zeitverlauf klare Tendenzen erkennbar sein. Die Abbildungen 27 bis 36 zeigen die große Problematik der DCEUS Auswertung auf. Viele Patienten und Patientinnen liefern im Zeitverlauf ein inkonstantes Verhalten. Schaut man sich beispielhaft die Abbildung 28, Patienten Nummer 1021 an fällt auf: Zum ZP 0 liegt die mTT bei ca. 471%, was bedeutet, dass die Perfusion der Leberläsion in Referenz zum gesunden Lebergewebe deutlich erhöht ist, da die Mikroblasen deutlich länger benötigen, um die ROI zu passieren. Zum ZP an Tag 15 beträgt die mTT nur noch ca. 71%, womit sich die Perfusion dem gesunden Gewebe annähert bzw. sogar schlechter wird. An ZP 30 wird die Perfusion noch schlechter und rutscht mit einer mTT von ca. 17% aus dem Referenzbereich heraus. Zu ZP 60 hingegen, entspricht die mTT ca. 102% und somit ist kaum eine Unterscheidung zwischen gesundem und kranken Lebergewebe möglich, die Läsion rutscht wieder in den Referenzbereich. Dieses Beispiel soll verdeutlichen, wie kompliziert die Auswertung eines Therapieansprechens anhand der relativen DCEUS-Parameter ist, wenn diese im Zeitverlauf stark schwanken.

Diese Schwankungen der Parameter im Verlauf innerhalb und außerhalb des Referenzbereiches stellt die Untersuchenden vor das Problem, wie man hier das Therapieansprechen beurteilen soll. Es ist offensichtlich, dass die Therapie anfangs Zeit braucht, um den benötigten Wirkspiegel zu erreichen, jedoch würde man erwarten, dass sich im Zeitverlauf eine klare Tendenz abzeichnet. Dies ist bei keinem der untersuchten Parameter auf einem signifikanten Niveau der Fall. Dies bestätigt sich auch in einer Arbeit von Hudson 2018, in der 34 Personen mit metastasiertem Nierenzell Ca. untersucht wurden. Hier zeigte sich zwar nach 7 Tagen eine deutliche Reduktion des Blutvolumens in der Respondergruppe. Nach wenigen Tage kam es jedoch wieder zu einem Rebound und einer Zunahme der Perfusion (Hudson et al., 2018). Dies lässt vermuten, dass die starken Schwankungen, denen die Tumorperfusion unterliegt, zwar oftmals früh

darstellbar sind, eine endgültige Aussage zwecks eines Therapieansprechen jedoch erst später möglich sind.

In den Abbildungen 40-45 wurden die absoluten Werte ohne Referenzgewebe analysiert. Aufgrund der oben beschriebenen Problematik einer großen Verteilungsbreite der Werte bei inkonstantem Verhalten im Zeitverlauf wurden der erste und letzte Zeitpunkt der DCEUS-Untersuchung noch einmal unabhängig von den zwischenzeitlichen Zeitpunkten beurteilt. Verglichen mit obiger Methode der 150/50%-Analyse, bei der stets die gesunde Leber als Referenzgewebe eine Rolle spielt, ist die alleinige Beurteilung eine Zu- bzw. Abnahme für die klinische Praxis deutlich besser geeignet. Hier zeigt sich wie in Abbildung 46 zusammengefasst, dass die RT mit einer Spezifität von 75% bei jedoch niedriger Sensitivität von 50% durchaus eine klare Tendenz aufzeigt. Zudem ist die WiAUC mit ca. 70% ebenfalls spezifisch jedoch mit ca. 42% nicht sehr sensitiv.

Betrachtet man nun die TTP mit einer Spezifität von 79,31% bei höherer Sensitivität von 58,52% ist durchaus ein Therapieansprechen anhand der DCEUS zu erkennen. Die Werte sind noch nicht verlässlich genug, um in der klinischen Praxis zuverlässige Einschätzungen zu liefern. Als diagnostischer Test, der nur anhand der DCEUS fast 80% der Patienten richtig als Responder klassifiziert ist die TTP durchaus verlässlich.

Zieht man zusätzlich den Fisher-Test der 150/50%-Analyse hinzu, bestätigt sich die Eignung der TTP. Dem Signifikanzniveau am nächsten kommt zwar die FT an Tag 15 (siehe Abbildung 37). Hier ist jedoch zu beachten, dass, wie bereits unter Punkt 4.1 diskutiert, auch bei diesem Abflutungsparameter noch kleinere Fallzahlen untersucht wurden. Zudem ist bisher in der Literatur nicht beschrieben, dass sich die FT gut als Parameter der DCEUS eignet.

Die TTP zum letzten Untersuchungszeitpunkt (Tag 60) kam dem festgelegten Signifikanzniveau nahe (siehe Abbildung 37). Auch wenn an den Untersuchungszeitpunkten an früheren Tagen die TTP keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen lieferte, ist dieser Parameter gerade durch die in Ergebnisse aus Abbildung 46 von allen untersuchten Parametern der verlässlichste, um ein Therapieansprechen einzuschätzen.

In einer Arbeit von Schirin-Sokhan, bei der 30 Personen mit hepatisch metastasiertem kolorektalen Karzinom untersucht wurden, zeigte sich, dass eine Reduktion des TTP-

Quotienten auf weniger als 70%, bezogen auf das gesunde Lebergewebe, eine Abnahme der Tumormasse zuverlässig voraussagen konnte (Schirin-Sokhan et al., 2012).

Auch in einer Studie von Lassau 2010, bei der 38 Personen mit metastasiertem Nierenzell Ca. untersucht wurden, zeigte die TTP eine signifikante Korrelation mit dem Gesamtüberleben und der „progression free survival“ (Lassau et al., 2010a). Diese zwei Komponenten, welche eine lange Nachuntersuchung im Anschluss an die Studie benötigen, wurden in der vorliegenden Studie nicht untersucht.

Zusammenfassend lässt sich anmerken, dass die TTP im Vergleich vom ersten zum letzten Untersuchungszeitpunkt in der vorliegenden Studie der beste Parameter ist, um ein Therapieansprechen zu bestätigen.

So wäre bereits eine Therapieeinschätzung nach 60 Tagen, statt wie bisher 90 Tagen mit der CT, möglich gewesen.

Um der großen Verteilungsbreite der Werte im Zeitverlauf entgegen zu wirken, hätte unter Umständen, wie z.B. in der Studie von Lassau 2014, eine weitere DCEUS Analyse durch einen zweiten Untersucher/ eine zweite Untersucherin, durchgeführt werden müssen (Lassau et al., 2014a). Es ist davon auszugehen, dass eine verblindete zusätzliche Ermittlung von DCEUS-Parametern verlässlichere Werte liefert, als dies bei einmaliger Anwendung der Fall ist.

Bisher wurden in der Literatur neben der TTP (Lassau et al. 2010) hauptsächlich die Area Under the Curve (AUC) und der Höchstwert der Anreicherungsintensität (Peak Enhancement = PE) als aussagekräftige Messwerte aufgeführt (Mogensen et al., 2017, Zocco et al., 2013, Frampas et al., 2013b). Die Eignung von PE und TTP kann anhand der Ergebnisse aus Abbildung 46 bestätigt werden. Die Eignung der WiAUC als zuverlässiger Parameter kann anhand der Ergebnisse aus Abbildung 46 zwar ebenfalls bestätigt werden, anhand der sehr geringen Sensitivität sind die beiden erst genannten Parameter in der vorliegenden Studie aber deutlich verlässlicher.

Bei Mogensen 2017 wurden noch weniger Personen eingeschlossen (n=18), die alle ein kolorektales Karzinom aufwiesen und mit einer ähnlichen Therapie aus Capecitabin oder 5-FU mit oder ohne Bevacizumab behandelt wurden (Mogensen et al., 2017). Bei Zocco 2013 wurden ebenfalls nur Patienten und Patientinnen einer Tumor Art (HCC) unter einer Therapie (Sorafenib) untersucht. Hier war die Stichprobengröße etwas größer: n= 28 (Zocco et al., 2013). Der Einschluss von nur einer einzigen Tumorart scheint hierbei,

verglichen mit im Gegensatz zu dieser Studie kleinerem Stichprobenumfang, trotzdem signifikante Parameter zum Einschätzen eines Therapieansprechens zu liefern. Im Gegensatz dazu steht eine Studie von Wu 2017, bei der 50 Personen mit hepatisch metastasiertem kolorektalen Karzinom untersucht wurden. Hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Responder und Non-Responder bezogen auf Anreicherungsintensität und WiAUC dargestellt werden (Wu, 2017).

Schaut man sich wiederum die große Multizenter Studie von Lassau im Jahr 2014 an (Lassau et al., 2014a), wird deutlich, dass die DCEUS sehr wohl in der Lage ist, zuverlässig ein Therapieansprechen auch bei unterschiedlichen Tumorentitäten zu liefern. Die Annahme von Lassau, dass Blutvolumen korreliert mit der overall survival und der progression free survival, konnte in einer Studie zu Nierenzell Ca. von Hudson bestätigt werden (Hudson et al., 2018).

Hier stellt sich zurecht die Frage, weshalb das Blutvolumen, respektive die WiAUC, als geeigneter Parameter in der vorliegenden Arbeit nicht in dem Ausmaß bestätigt werden konnte. Zum einen sind, wie bereits unter Punkt 4.1 diskutiert, Fallzahlen in der Größenordnung der Studie von Lassau schwer reproduzierbar. Von Seiten der Statistik wären Fallzahlen von >100 gefordert gewesen, um statistisch wertvolle Aussagen treffen zu können. Dies war in dieser Studie nicht realisierbar.

Um die Frage, welche Tumorentitäten sich am ehesten eignen, um DCEUS-Analysen durchzuführen, zuverlässig beantworten zu können, sind die Fallzahlen, die durch eine Subgruppierung entstanden sind, deutlich zu klein (<10 Patient/innen). Ein Vergleich, ob bestimmte Gruppen sich besser eignen, konnte somit nicht durchgeführt werden. Deshalb wurde sich auf eine Subgruppierung der beiden größten Gruppen beschränkt (siehe Abbildung 38 und 39). Hier konnte keiner der p- Werte ein Therapieansprechen auf signifikantem Niveau bestätigen.

Eine wichtige Erkenntnis lieferte jedoch eine Subgruppierung nach Tumorgöße. Wie man den Abbildungen 47 und 48 am Beispiel der TTP entnehmen kann, beträgt hier die Sensitivität unabhängig von der Tumorgöße 75%. Die ursprüngliche Annahme, kleine übersichtliche Tumormassen würden sich aufgrund ihrer einfacheren Eingrenzung besser eignen als große unübersichtliche, kann nicht bestätigt werden. So liegt die Sensitivität bei der Gruppe kleiner als zwei Zentimeter bei 90%, bei der Gruppe kleiner als drei Zentimeter beträgt sie nur noch 75%, in der Gruppe größer als drei Zentimeter hingegen

ca. 85%. Betrachtet man die Gruppe in Abbildung 48, muss angemerkt werden, dass sich über die Sensitivität aufgrund der kleinen Fallzahl an Non-Respondern (n=2) keine Aussage treffen lässt. Auch wenn hier die unterschiedlichen Fallzahlen beachtet werden müssen, kann man deutlich erkennen, dass die Größe der Läsion in dieser Studie keinen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse hatte.

Im Folgenden sollen einige Punkte aufgeführt werden, die auf die Anwendung und Beurteilung der DCEUS Einfluss genommen haben:

Die Vielfalt der Tumor-Arten und damit verbunden auch die Vielzahl an Therapien wurde bereits erwähnt. Hier wäre es unter Umständen sinnvoll gewesen, sich auf eine einzelne Tumorart zu beschränken, um verlässlichere Ergebnisse zu erhalten, statt den breiten klinischen Nutzen zu testen.

Führt man sich vor Augen, welche Prozesse im Lebergewebe unter der medikamentösen Therapie stattfinden, wird deutlich, weshalb eine alleinige Beurteilung der Größe deutlich einfacher ist, als die Einschätzung des Perfusionsverhaltens. Wird angenommen, es fände ein Therapieansprechen statt, ergibt sich mehr als ein mögliches Szenario. Die Läsion innerhalb der Leber kann nekrotisieren, somit ist eine Abnahme der Perfusion dieser Region gegeben. Bildet sich die Läsion jedoch zurück oder verkleinert sich, nähert sich die Durchblutung an dieser Stelle wieder der des gesunden Lebergewebes an. So stehen sowohl die Abnahme als auch die Zunahme der Perfusion für ein etwaiges Therapieansprechen. Dies mag für die Untersuchenden auf dem Monitor des Ultraschallgeräts kein Problem darstellen. Sieht man sich jedoch allein mit den DCEUS-Parametern konfrontiert, ist eine Analyse und Einschätzung anhand der rohen Zahlenwerte schwer möglich.

Über die statistischen Modelle, die sich für klinische Anwendung eignen könnten, finden sich in den bisherigen DCEUS-Studien kaum Informationen. Eine Beurteilung der reinen Ab- bzw. Zunahme der Perfusion lieferte wertvoller Erkenntnisse zwecks einer Eignung der TTP. Bei der Therapieeinschätzung ist jedoch eine deutlich sensitivere Messmethode von Nöten, als sie die DCEUS zum jetzigen Zeitpunkt im Stande zu leisten ist.

Will man Tumoren ganzheitlich zuverlässig beurteilen, ist der Stellenwert der CT und der KM-Sonographie nicht zu vernachlässigen. Es stellt sich die Frage, weshalb die DCEUS sich in dieser Studie nicht ganzheitlich mit den CT Befunden deckt. Dabei muss folgendes

beachtet werden: Die CT als etabliertes Verfahren zum Staging von Lebertumoren liefert, ohne KM, bekanntlich keine Aussage über das Perfusionsverhalten. Es ist daher wenig verwunderlich, dass sich die Annahme, eine Zu- bzw. Abnahme der Tumorperfusion decke sich mit einer Re- bzw. Progredienz der Größe der Tumorkläsion, nicht bestätigen lässt.

Die DCEUS ist jedoch so unkompliziert anzuwenden und birgt aufgrund ihrer Objektivität, schnellen Erlernbarkeit und breiten Verfügbarkeit so viele Chancen, dass eine ergänzende DCEUS zusätzlich zu den Standardverfahren, wo möglich, implementiert werden sollte. Die ausführliche Analyse des in der DCEUS vorhandenen Potentials wurde in der Arbeit von Fröhlich 2015 bereits frühzeitig betont, insbesondere der mögliche Nutzen zur Einschätzung eines Therapieansprechens (Fröhlich et al., 2015). Anspruch der DCEUS muss nicht sein, die bereits vorhandenen Verfahren zu ersetzen, sondern als quantitatives Perfusionsinstrument eine wertvolle Ergänzung zu liefern. So kann in Kombination mit der klassischen Kontrastmittelsonographie eine objektive Komponente hinzugefügt werden, die es den Untersuchenden in Zukunft erleichtern könnte, Perfusionsmuster in Zahlenwerten darzustellen. Dazu benötigt die DCEUS jedoch einen vermehrten klinischen Einsatz sowie eine weitere Implementierung in die Ultraschallgeräte, um schnell und unkompliziert Daten produzieren zu können.

Die Stärken dieser Studie sind zum einen das heterogene Patientenkollektiv mit unterschiedlichen Tumorarten, die eine Anwendbarkeit im klinischen Alltag gut simulieren. Zum anderen aber auch die Anzahl an DCEUS-Untersuchungen, welche sich im Vergleich zu anderen klinischen DCEUS-Studien durchaus als eine der größeren hervorhebt.

Als Schwäche zeigte sich, dass die statistische Analyse aufgrund der niedrigen Fallzahl und der großen Verteilungsbreite der Parameter, die bisherige Ergebnisse aus anderen Studien nicht auf einem statistisch signifikanten Niveau bestätigen konnte.

Trotz der vielversprechenden Forschung zum Thema DCEUS, welche in diesem Abschnitt diskutiert wurden, ist das Verfahren, Stand heute, nicht in der Lage, ein Therapieansprechen bei Lebertumoren so zuverlässig vorauszusagen, wie es nötig wäre, um die CT im täglichen Gebrauch zu ersetzen. Der klinische Nutzen ist daher überschaubar, auch wenn die absolute TTP als wichtiger Parameter identifiziert werden

konnte. Es benötigt daher weitere Studien mit größeren Fallzahlen, längerem „follow up“ und klareren Richtlinien zur statistischen Interpretation der DCEUS-Parameter.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden prospektiven klinischen Studie wurde untersucht, ob die Dynamische Kontrastmittelsonographie in der Lage ist, ein Therapieansprechen bei Lebertumoren zuverlässig darzustellen. Dazu wurden an der Universitätsklinik Tübingen insgesamt 46 Patienten und Patientinnen mit Lebertumoren unterschiedlichen Ursprungs unter unterschiedlicher Therapie untersucht. Die untersuchten Personen erhielten nach einer Erstuntersuchung mittels CT und KM-Sonographie weitere sonographische Untersuchungen im Zeitraum von 15, 30 und 60 Tagen. Nach drei Monaten wurde eine erneute CT-Untersuchung durchgeführt, welche auch den Goldstandard für ein Therapieansprechen dieser Studie darstellt. Für die DCEUS wurde das Programm VueBox® verwendet. Es wurden je zwei „Regions of Interest“ (ROI) festgelegt, eine, die die Leberläsion abdeckt und eine zweite, die das gesunde Lebergewebe beinhaltet, diese diente gleichzeitig als Referenzläsion. Mithilfe dieser Software konnten mehrere Parameter extrahiert werden, die sowohl zeitliche als auch volumenbasierte Werte der An- und Abflutung lieferten.

Anschließend wurde analysiert, ob sich die DCEUS-Parameter in den beiden Gruppen Responder und Non-Responder (laut CT-Befund) relevant voneinander unterscheiden. Die relativen Werte, die in Referenz zum gesunden Lebergewebe gesetzt wurden, zeigten dabei keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die TTP am Tag 60 und die FT an Tag 15 kamen der statistischen Signifikanz hierbei am nächsten. Bei der Analyse der absoluten Werte vom ersten zum letzten Untersuchungszeitpunkt zeigte die TTP mit ca. 79% die höchste Spezifität für ein richtig erkanntes Therapieansprechen. In Zusammenschau der bisherigen Studien lässt sich die TTP als geeigneter Parameter zur Therapievorhersage bestätigen. Somit war hier bereits nach 60 Tagen eine Aussage zum Therapieansprechen möglich, damit 30 Tage früher, als dies mit der CT der Fall gewesen wäre. Als größtes Problem der DCEUS Analyse stellten sich die starken Schwankungen und große Verteilungsbreite der Werte im Zeitverlauf heraus. Eine

einzelne Tumorentität oder Therapiegruppe, die sich besser für eine DCEUS Analyse eignet, konnte in dieser Studie nicht isoliert werden.

Die DCEUS kann sich unter den richtigen Voraussetzungen ergänzend zu den bereits etablierten Methoden zu einem wertvollen Messinstrument entwickeln. Stand heute ist die Zuverlässigkeit und der klinische Nutzen jedoch noch zu gering, um im klinischen Alltag die CT als Diagnostikum ersetzen zu können.

6. Literaturverzeichnis

Offline Quellen

BRACOO SUISSE, SOFTWARE APPLICATIONS, 2014. Bedienungsanleitung VueBox® v5.0. Copyright© 2014 *Bracco Suisse SA ALL RIGHTS RESERVED*

HOFER, M. 2015. Sono Grundkurs. *Thieme Verlag*, 8-16.

MICHELS, G., JASPERS,N. 2011. Sonographie – organ- und leitsymptomorientiert. *Springer Verlag*, 1-6.

KINKEL, H. in MICHELS, G., JASPERS,N. 2011. Sonographie – organ- und leitsymptomorientiert. *Springer Verlag*, 287-302.

QUAIA, E. 2005. Contrast Media in Ultrasonography, Basic Principles and Clinical Applications. *Medical Radiology, Springer Verlag*, 3-14.

WHITTINGHAM, T-A. in Quaia, E. 2005. Contrast Media in Ultrasonography, Basic Principles and Clinical Applications. *Medical Radiology, Springer Verlag*, 43-70

QUAIA, E. 2005. Contrast Media in Ultrasonography, Basic Principles and Clinical Applications. *Medical Radiology, Springer Verlag*, 15-29.

BECKER, D., STROBEL, D., HAHN, E. G. 2000. Tissue Harmonic Imaging and Contrast Harmonic Imaging. *Der Internist 1.Ausgabe, Springer Verlag*, 17-23

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, 2013, AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL

Online Quellen

- AMADORI, M., BARONE, D., SCARPI, E., OBOLDI, D., AMADORI, E., BANDI, G., ROSSI, A., FERRONI, F., RAGAZZINI, A., CASADEI GARDINI, A., FRASSINETI, G. L., GAVELLI, G. & PASSARDI, A. 2018. Dynamic contrast-enhanced ultrasonography (D-CEUS) for the early prediction of bevacizumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *Eur Radiol*, 28, 2969-2978.
- AMARTEIFIO, E., WEBER, M. A., WORMSBECHER, S., DEMIREL, S., KRAKOWSKI-ROOSEN, H., JORES, A., BRAUN, S., DELORME, S., BOCKLER, D., KAUCZOR, H. U. & KRIX, M. 2011. Dynamic contrast-enhanced ultrasound for assessment of skeletal muscle microcirculation in peripheral arterial disease. *Invest Radiol*, 46, 504-8.
- ATRI, M., HUDSON, J. M., SINAELI, M., WILLIAMS, R., MILOT, L., MOSHONOV, H., BURNS, P. N. & BJARNASON, G. A. 2016. Impact of Acquisition Method and Region of Interest Placement on Inter-observer Agreement and Measurement of Tumor Response to Targeted Therapy Using Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 42, 763-8.
- AVERKIOU, M., LAMPASKIS, M., KYRIAKOPOULOU, K., SKARLOS, D., KLOUVAS, G., STROUTHOS, C. & LEEN, E. 2010. Quantification of tumor microvascularity with respiratory gated contrast enhanced ultrasound for monitoring therapy. *Ultrasound Med Biol*, 36, 68-77.
- BARROIS, G., CORON, A., PAYEN, T., DIZEUX, A. & BRIDAL, L. 2013. A multiplicative model for improving microvascular flow estimation in dynamic contrast-enhanced ultrasound (DCE-US): theory and experimental validation. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 60, 2284-94.
- CLAUDON, M., DIETRICH, C. F., CHOI, B. I., COSGROVE, D. O., KUDO, M., NOLSOE, C. P., PISCAGLIA, F., WILSON, S. R., BARR, R. G., CHAMMAS, M. C., CHAUBAL, N. G., CHEN, M. H., CLEVERT, D. A., CORREAS, J. M., DING, H., FORSBERG, F., FOWLKES, J. B., GIBSON, R. N., GOLDBERG, B. B., LASSAU, N., LEEN, E. L., MATTREY, R. F., MORIYASU, F., SOLBIATI, L., WESKOTT, H. P., XU, H. X., WORLD FEDERATION FOR ULTRASOUND IN, M. & EUROPEAN FEDERATION OF SOCIETIES FOR, U. 2013. Guidelines and good clinical practice recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the liver - update 2012: A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultrasound Med Biol*, 39, 187-210.
- DE GIORGI, U., ALIBERTI, C., BENEÀ, G., CONTI, M. & MARANGOLO, M. 2005. Effect of angiosonography to monitor response during imatinib treatment in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res*, 11, 6171-6.
- DIETRICH, C. F., AVERKIOU, M. A., CORREAS, J. M., LASSAU, N., LEEN, E. & PISCAGLIA, F. 2012. An EFSUMB introduction into Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasound (DCE-US) for quantification of tumour perfusion. *Ultraschall Med*, 33, 344-51.
- DIETRICH, C. F., SCHREIBER-DIETRICH, D., SCHUESSLER, G. & IGNEE, A. 2007. [Contrast enhanced ultrasound of the liver--state of the art]. *Dtsch Med Wochenschr*, 132, 1225-31.

- FRAMPAS, E., LASSAU, N., ZAPPA, M., VULLIERME, M.-P., KOSCIELNY, S. & VILGRAIN, V. 2013a. Advanced Hepatocellular Carcinoma: early evaluation of response to targeted therapy and prognostic value of Perfusion CT and Dynamic Contrast Enhanced-Ultrasound. Preliminary results. *European journal of radiology*, 82, e205-11.
- FRAMPAS, E., LASSAU, N., ZAPPA, M., VULLIERME, M. P., KOSCIELNY, S. & VILGRAIN, V. 2013b. Advanced Hepatocellular Carcinoma: early evaluation of response to targeted therapy and prognostic value of Perfusion CT and Dynamic Contrast Enhanced-Ultrasound. Preliminary results. *Eur J Radiol*, 82, e205-11.
- FROHLICH, E., MULLER, R., CUI, X.-W., SCHREIBER-DIETRICH, D. & DIETRICH, C. F. 2015. Dynamic contrast-enhanced ultrasound for quantification of tissue perfusion. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, 34, 179-96.
- GAUTHIER, M., LEGUERNEY, I., THALMENSI, J., CHEBIL, M., PARISOT, S., PERONNEAU, P., ROCHE, A. & LASSAU, N. 2011. Estimation of intra-operator variability in perfusion parameter measurements using DCE-US. *World J Radiol*, 3, 70-81.
- HUDSON, J. M., BAILEY, C., ATRI, M., STANISZ, G., MILOT, L., WILLIAMS, R., KISS, A., BURNS, P. N. & BJARNASON, G. A. 2018. The prognostic and predictive value of vascular response parameters measured by dynamic contrast-enhanced-CT, -MRI and -US in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib. *Eur Radiol*, 28, 2281-2290.
- IGNEE, A., JEDREJCZYK, M., SCHUESSLER, G., JAKUBOWSKI, W. & DIETRICH, C. F. 2010. Quantitative contrast enhanced ultrasound of the liver for time intensity curves—Reliability and potential sources of errors. *European Journal of Radiology*, 73, 153-158.
- JASPERS, N., PFISTER, R., KINKEL, H. & MICHELS, G. 2012. Kontrastmittelsonographie. *Dtsch med Wochenschr*, 137, 2336-2339.
- JOO, I., KIM, S. H., LEE, D. H. & HAN, J. K. 2019. Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasound of Gastric Cancer: Correlation with Perfusion CT and Histopathology. *Korean J Radiol*, 20, 781-790.
- KLOTZ, L. V., INGRISCH, M., EICHHORN, M. E., NIEMOELLER, O., SIEDEK, V., GURKOV, R. & CLEVERT, D. A. 2014. Monitoring parotid gland tumors with a new perfusion software for contrast-enhanced ultrasound. *Clin Hemorheol Microcirc*, 58, 261-9.
- KODA, M., MATSUNAGA, Y., UEKI, M., MAEDA, Y., MIMURA, K., OKAMOTO, K., HOSHO, K. & MURAWAKI, Y. 2004. Qualitative assessment of tumor vascularity in hepatocellular carcinoma by contrast-enhanced coded ultrasound: comparison with arterial phase of dynamic CT and conventional color/power Doppler ultrasound. *Eur Radiol*, 14, 1100-8.
- LASSAU, N., BONASTRE, J., KIND, M., VILGRAIN, V., LACROIX, J., CUINET, M., TAIEB, S., AZIZA, R., SARRAN, A., LABBE-DEVILLIERS, C., GALLIX, B., LUCIDARME, O., PTAK, Y., ROCHER, L., CAQUOT, L.-M., CHAGNON, S., MARION, D., LUCIANI, A., FEUTRAY, S., UZAN-AUGUI, J., COIFFIER, B., BENASTOU, B. & KOSCIELNY, S. 2014a. Validation of dynamic contrast-enhanced ultrasound in predicting outcomes of antiangiogenic therapy for solid tumors: the French multicenter

- support for innovative and expensive techniques study. *Investigative radiology*, 49, 794-800.
- LASSAU, N., BONASTRE, J., KIND, M., VILGRAIN, V., LACROIX, J., CUINET, M., TAIEB, S., AZIZA, R., SARRAN, A., LABBE-DEVILLIERS, C., GALLIX, B., LUCIDARME, O., PTAK, Y., ROCHER, L., CAQUOT, L. M., CHAGNON, S., MARION, D., LUCIANI, A., FEUTRAY, S., UZAN-AUGUI, J., COIFFIER, B., BENASTOU, B. & KOSCIELNY, S. 2014b. Validation of dynamic contrast-enhanced ultrasound in predicting outcomes of antiangiogenic therapy for solid tumors: the French multicenter support for innovative and expensive techniques study. *Invest Radiol*, 49, 794-800.
- LASSAU, N., CHAMI, L., BENATSOU, B., PERONNEAU, P. & ROCHE, A. 2007. Dynamic contrast-enhanced ultrasonography (DCE-US) with quantification of tumor perfusion: a new diagnostic tool to evaluate the early effects of antiangiogenic treatment. *Eur Radiol*, 17 Suppl 6, F89-98.
- LASSAU, N., CHAMI, L., KOSCIELNY, S., CHEBIL, M., MASSARD, C., BENATSOU, B., BIDAULT, S., CIOFFI, A., BLAY, J.-Y. & LE CESNE, A. 2012. Quantitative functional imaging by dynamic contrast enhanced ultrasonography (DCE-US) in GIST patients treated with masatinib. *Investigational new drugs*, 30, 765-71.
- LASSAU, N., CHEBIL, M., CHAMI, L., BIDAULT, S., GIRARD, E. & ROCHE, A. 2010a. Dynamic contrast-enhanced ultrasonography (DCE-US): a new tool for the early evaluation of antiangiogenic treatment. *Target Oncol*, 5, 53-8.
- LASSAU, N., KOSCIELNY, S., ALBIGES, L., CHAMI, L., BENATSOU, B., CHEBIL, M., ROCHE, A. & ESCUDIER, B. J. 2010b. Metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib: early evaluation of treatment response using dynamic contrast-enhanced ultrasonography. *Clin Cancer Res*, 16, 1216-25.
- LASSAU, N., KOSCIELNY, S., CHAMI, L., CHEBIL, M., BENATSOU, B., ROCHE, A., DUCREUX, M., MALKA, D. & BOIGE, V. 2011. Advanced hepatocellular carcinoma: early evaluation of response to bevacizumab therapy at dynamic contrast-enhanced US with quantification--preliminary results. *Radiology*, 258, 291-300.
- LASSAU, N., LAMURAGLIA, M., KOSCIELNY, S., SPATZ, A., ROCHE, A., LECLERE, J. & AVRIL, M. F. 2006. Prognostic value of angiogenesis evaluated with high-frequency and colour Doppler sonography for preoperative assessment of primary cutaneous melanomas: correlation with recurrence after a 5 year follow-up period. *Cancer Imaging*, 6, 24-9.
- LO, G. M., AL ZHRANI, H., JANG, H. J., MENEZES, R., HUDSON, J., BURNS, P., MCNAMARA, M. G., KANDEL, S., KHALILI, K., KNOX, J., ROGALLA, P. & KIM, T. K. 2016. Detection of Early Tumor Response to Axitinib in Advanced Hepatocellular Carcinoma by Dynamic Contrast Enhanced Ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 42, 1303-11.
- MOGENSEN, M. B., HANSEN, M. L., HENRIKSEN, B. M., AXELSEN, T., VAINER, B., OSTERLIND, K. & NIELSEN, M. B. 2017. Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasound of Colorectal Liver Metastases as an Imaging Modality for Early Response Prediction to Chemotherapy. *Diagnostics (Basel)*, 7.

- PISCAGLIA, F., NOLSOE, C., DIETRICH, C. F., COSGROVE, D. O., GILJA, O. H., BACHMANN NIELSEN, M., ALBRECHT, T., BAROZZI, L., BERLOLOTTO, M., CATALANO, O., CLAUDON, M., CLEVERT, D. A., CORREAS, J. M., D'ONOFRIO, M., DRUDI, F. M., EYDING, J., GIOVANNINI, M., HOCKE, M., IGNEE, A., JUNG, E. M., KLAUSER, A. S., LASSAU, N., LEEN, E., MATHIS, G., SAFTOIU, A., SEIDEL, G., SIDHU, P. S., TER HAAR, G., TIMMERMAN, D. & WESKOTT, H. P. 2012. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med*, 33, 33-59.
- PRECUP, C. G., GONGANAU-NITU, D., SCURTU, R. R., DINDELEGAN, G., BIRO, A., SORITAU, O., CRISAN, C., SERBAN, O., PUFU, G. & CIUCE, C. 2010. Assessment by laser Doppler of the peripheral tumour perfusion after radiofrequency ablation for colorectal liver metastasis--experimental study. *Chirurgia (Bucharest, Romania : 1990)*, 105, 71-6.
- SCHIRIN-SOKHAN, R., WINOGRAD, R., RODERBURG, C., BUBENZER, J., DO, O. N., GUGGENBERGER, D., HECKER, H., TRAUTWEIN, C. & TISCHENDORF, J. J. 2012. Response evaluation of chemotherapy in metastatic colorectal cancer by contrast enhanced ultrasound. *World J Gastroenterol*, 18, 541-5.
- SEITZ, K., BERNATIK, T., STROBEL, D., BLANK, W., FRIEDRICH-RUST, M., STRUNK, H., GREIS, C., KRATZER, W. & SCHULER, A. 2010. 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*, 31, 492-9.
- SEITZ, K., STROBEL, D., BERNATIK, T., BLANK, W., FRIEDRICH-RUST, M., HERBAY, A., DIETRICH, C. F., STRUNK, H., KRATZER, W. & SCHULER, A. 2009. Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions - prospective comparison in clinical practice: CEUS vs. CT (DEGUM multicenter trial). Parts of this manuscript were presented at the Ultrasound Dreiländertreffen 2008, Davos. *Ultraschall Med*, 30, 383-9.
- WANG, J. W., ZHENG, W., LIU, J. B., CHEN, Y., CAO, L. H., LUO, R. Z., LI, A. H. & ZHOU, J. H. 2013. Assessment of early tumor response to cytotoxic chemotherapy with dynamic contrast-enhanced ultrasound in human breast cancer xenografts. *PLoS One*, 8, e58274.
- WILDNER, D., PFEIFER, L., GOERTZ, R. S., BERNATIK, T., STURM, J., NEURATH, M. F. & STROBEL, D. 2014. Dynamic contrast-enhanced ultrasound (DCE-US) for the characterization of hepatocellular carcinoma and cholangiocellular carcinoma. *Ultraschall Med*, 35, 522-7.
- WU, Z., YANG, X., CHEN, L., WANG, Z., SHI, Y., MAO, H., DAI, G., YU, X. 2017. Anti-angiogenic therapy with contrast-enhanced ultrasound in colorectal cancer patients with liver metastasis, *Journal Medicine (Baltimore)*, 20, e6731.
- ZOCCO, M. A., GARCOVICH, M., LUPASCU, A., DI STASIO, E., ROCCARINA, D., ANNICCHIARICO, B. E., RICCARDI, L., AINORA, M. E., PONZIANI, F., CARACCILOLO, G., RAPACCINI, G. L., LANDOLFI, R., SICILIANO, M., POMPILI, M. & GASBARRINI, A. 2013. Early prediction of response to sorafenib in patients with advanced

hepatocellular carcinoma: the role of dynamic contrast enhanced ultrasound. *J Hepatol*, 59, 1014-21.

<i>Formel 1: Mechanischer Index. (Jaspers et al., 2012)</i>	15
<i>Formel 2: Stewart-Hamilton-Formel</i>	17
<i>Abbildung 1: Liste der verwendeten Materialien</i>	12
<i>Abbildung 2: Gefäßphasen der Leber</i>	17
<i>Abbildung 3: Time-Intensity-Kurve</i>	18
<i>Abbildung 4: DCEUS-Parameter.</i>	19
<i>Abbildung 5, Auswertungsfenster der VueBox</i>	21
<i>Abbildung 6: Ein- und Ausschlussgründe der Patient/innen</i>	27
<i>Abbildung 7: Geschlechterverteilung</i>	28
<i>Abbildung 8: Altersverteilung der Patient/innen</i>	28
<i>Abbildung 9: Häufigkeiten der verschiedenen Tumorentitäten</i>	29
<i>Abbildung 10: Anzahl der Einschlüsse</i>	30
<i>Abbildung 11: Häufigkeit der verabreichten Medikamente.</i>	31
<i>Abbildung 12: Abstände der Folgeuntersuchung DCEUS</i>	31
<i>Abbildung 13: Abstände zwischen erster DCEUS und erstem CT</i>	32
<i>Abbildung 14: Abstände der Folgeuntersuchung CT</i>	32
<i>Abbildung 15: Boxplot PE</i>	33
<i>Abbildung 16: Boxplot WiAUC</i>	33
<i>Abbildung 17: Boxplot mTT</i>	33
<i>Abbildung 18: Boxplot RT</i>	33
<i>Abbildung 19: Boxplot WiPI</i>	34
<i>Abbildung 20: Boxplot TTP.</i>	34
<i>Abbildung 21: Boxplot WiR</i>	34
<i>Abbildung 22: Boxplot WoAUC</i>	35
<i>Abbildung 23: Boxplot FT</i>	35
<i>Abbildung 24: Boxplot WoR</i>	35
<i>Abbildung 25 DCEUS Auswertung Tumorentität Teil 1</i>	37
<i>Abbildung 26: DCEUS Auswertung Tumorentität Teil 2</i>	38
<i>Abbildung 27: DCEUS Auswertung FT</i>	40
<i>Abbildung 28: DCEUS Auswertung mTT</i>	41
<i>Abbildung 29: DCEUS Auswertung PE</i>	42
<i>Abbildung 30: DCEUS Auswertung RT</i>	43
<i>Abbildung 31: DCEUS Auswertung TTP</i>	44
<i>Abbildung 32: DCEUS Auswertung WiAUC</i>	45
<i>Abbildung 33: DCEUS Auswertung WiP</i>	46
<i>Abbildung 34: DCEUS Auswertung WiR</i>	47
<i>Abbildung 35: DCEUS Auswertung WoAUC.</i>	48
<i>Abbildung 36: DCEUS Auswertung WoR</i>	49
<i>Abbildung 37: p-Werte des exakten Fisher-Test</i>	50
<i>Abbildung 38: p-Werte exakte Fisher-Test Subgruppenanalyse Pankreas Ca.</i>	51
<i>Abbildung 39: p Werte exakter Fisher-Test Subgruppenanalyse Folfirinox</i>	51
<i>Abbildung 40: Absolutwerte PE am ersten und letzten Untersuchungszeitpunkt.</i>	52
<i>Abbildung 41: Absolutwerte RT am ersten und letzten Untersuchungszeitpunkt.</i>	53
<i>Abbildung 42: Absolutwerte TTP am ersten und letzten Untersuchungszeitpunkt.</i>	54
<i>Abbildung 43: Absolutwerte mTT am ersten und letzten Untersuchungszeitpunkt.</i>	55
<i>Abbildung 44: Absolutwerte WiAUC am ersten und letzten Untersuchungszeitpunkt.</i>	56
<i>Abbildung 45: Absolutwerte WiR am ersten und letzten Untersuchungszeitpunkt.</i>	57
<i>Abbildung 46: Absolutwerte der DCEUS Auswertung mit Sensitivität und Spezifität der einzelnen Parameter.</i>	58
<i>Abbildung 47: Absolute Zu-/Abnahme der DCEUS Parameter in der Gruppe kleiner und größer als 3cm</i>	59
<i>Abbildung 48: Absolute Zu-/Abnahme der DCEUS Parameter in der Gruppe kleiner als 2 cm</i>	60

7. Erklärung Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der medizinischen Klinik Abteilung I (Ärztl. Dir. Prof. N. P. Malek) der Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. E. Fröhlich und Frau Dr. T. Hoffmann durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Prof. E. Fröhlich. Die sonographische Untersuchung erfolgte durch Frau Dr. T. Hoffmann.

Sämtliche Versuche zur Ermittlung der DCEUS-Parameter wurden nach Einarbeitung durch Herrn Prof. E. Fröhlich und Herrn Prof. Dr. S. Kaufmann von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. M. Winkel nach vorangegangener Beratung durch das Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 18.03.2021

Sinan Durant

8. Danksagung

Ich möchte mich bedanken:

Bei Herrn Prof. Dr. N.P. Malek für die Möglichkeit, in seiner Abteilung promovieren zu dürfen.

Bei Herrn Prof. Dr. E. Fröhlich, für das Überlassen des Themas, den Entwurf der Studie und die hervorragende Betreuung.

Bei Frau Dr. T. Hoffmann, für die freundliche und fachlich kompetente Betreuung, sowie die Hilfe bei allen sonographischen Problemen.

Bei Herrn Prof. Dr. M. S. Horger und Herrn Prof. Dr. S Kaufmann, sowie allen Ärzten und Ärztinnen Ihrer Abteilung, die für die radiologische Befundung zuständig waren.

Bei Herrn Dr. M. Winkel, für die gute Beratung und die intensive Hilfestellung bei der statistischen Auswertung dieser Studie.

Bei Frau L. M. Serna-Higueta vom Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie für die Hilfe bei statistischen Fragestellungen.

Bei Frau P. Möck, für die Betreuung der Studie und die Hilfe bei organisatorischen Problemen aller Art.

Bei meiner Familie und meinen Freunden, insbesondere bei meinen Eltern, die mich in jeder Phase meines Lebens uneingeschränkt unterstützen, ohne euch wäre ich heute nicht hier.

Bei meiner Frau Muri, die immer hinter mir steht und mich jeden Tag zu einem besseren Menschen werden lässt.

Vielen herzlichen Dank, ohne Sie/euch alle wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.