

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen

Abteilung Innere Medizin I

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Gregor

**Stellenwert der Kontrastmittel-Sonographie in der
Differenzierung zwischen benignen und malignen
fokalen Leberläsionen:
Prospektive Untersuchung bei 317 Patienten**

Inaugural- Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard- Karls- Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Julia Westendorff

aus

Essen

2010

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Frau Professor Dr. A. von Herbay, Tübingen
2. Berichterstatter: Frau Professor Dr. E.-M. Grischke

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS.....	- 3 -
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	- 4 -
TABELLENVERZEICHNIS.....	- 5 -
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	- 5 -
1. EINLEITUNG	1
1.1. HISTORISCHE ENTWICKLUNG DER ULTRASCHALLDIAGNOSTIK.....	1
1.2. ENTWICKLUNG DER ULTRASCHALLKONTRASTMITTEL	3
1.3. SONOGRAPHISCHE DIAGNOSTIK FOKALER LEBERLÄSIONEN	5
2. FRAGESTELLUNG	9
3. MATERIAL UND METHODEN	10
3.1. ULTRASCHALL UND FARBKODIERTE DUPLEXSONOGRAPHIE	10
3.1.1. SONOGRAPHIE.....	10
3.1.2. DOPPLER-VERFAHREN	11
3.2. ULTRASCHALLKONTRASTMITTEL SONOVUE®.....	12
3.3. CONTRAST PULSE SEQUENCING UND MECHANISCHER INDEX	18
3.3.1. CONTRAST PULSE SEQUENCING (CPS).....	18
3.3.2. MECHANISCHER INDEX (MI-WERT).....	19
3.4. PATIENTENKOLLEKTIV.....	20
3.5. UNTERSUCHUNGSGANG	21
3.6. AUSWERTUNG DER UNTERSUCHUNGEN	22
3.8. STATISTIK	22
3.9. MATERIALIEN	23
4. ERGEBNISSE	24
4.1. ÜBERSICHT	24
4.2. DIFFERENZIERUNG ZWISCHEN BENIGNEN UND MALIGNEN RAUMFORDERUNGEN.....	29
4.3. BENIGNE FOKALE LEBERLÄSIONEN	30
4.2.1. HÄMANGIOME	32
4.2.2. REGENERATKNOTEN	35
4.2.3. FOKAL NODULÄRE HYPERPLASIE (FNH).....	38
4.2.4. ABSZESS.....	41
4.2.5. FOKALE NEKROSEN	42
4.2.6. FOKALE MEHR- BZW. MINDERVERFETTUNG	42
4.2.7. ADENOME.....	44
4.2.8. HAMARTOM	46
4.2.9. NARBE	46
4.2.10. BUDD-CHIARI-SYNDROM	46
4.2.11. HÄMATOM.....	46
4.2.12. ZYSTE.....	48
4.4. MALIGNEN FOKALE LEBERLÄSIONEN	49

4.3.1. HEPATOZELLULÄRES KARZINOM (HCC).....	51
4.3.2. METASTASEN.....	57
4.3.3. CHOLANGIOZELLULÄRE KARZINOME (CCC).....	59
4.3.4. LYMPHOME.....	61
4.3.5. ANGIOSARKOM.....	62
4.3.6. ZYSTADENOKARZINOM.....	62
4.5. KORREKTHEIT DER BEURTEILUNG DER DIGNITÄT:	63
4.5.1. VERGLEICH ZWISCHEN B-BILD, FKDS UND KM-SONOGRAPHIE.....	63
5. DISKUSSION	65
5.1. DIGNITÄT.....	65
5.2. CHARAKTERISIERUNG DER ARTDIAGNOSE	69
5.2.1. BENIGNE FOKALE LEBERLÄSIONEN.....	69
5.2.2. MALIGNEN FOKALE LEBERLÄSIONEN.....	72
5.3. FAZIT	76
6. ZUSAMMENFASSUNG	80
7. LITERATURVERZEICHNIS	81
8. ANHANG	89
8.1. DANKSAGUNG.....	89
8.2. LEBENS LAUF.....	90

Abbildungsverzeichnis

<i>Abb. 1 Pierre Curie, Jaques Curie, Marie Curie, Henri Becquerel.....</i>	<i>1</i>
<i>Abb. 2 Schematische Darstellung des Dopplerprinzips</i>	<i>12</i>
<i>Abb. 3 Grundprinzip der Phaseninversionssonographie.....</i>	<i>17</i>
<i>Abb. 4 Kontrastmittelaufnahme in der arteriellen Phase.....</i>	<i>25</i>
<i>Abb. 5 Kontrastmittelaufnahme in der portal- venösen Phase.....</i>	<i>26</i>
<i>Abb. 6 Kontrastmittelaufnahme in der Spätphase.....</i>	<i>27</i>
<i>Abb. 7 Muster der arteriellen Kontrastmittelaufnahme.....</i>	<i>28</i>
<i>Abb. 8 Kontrastmittelaufnahme in der Spätphase, benigne Läsione</i>	<i>30</i>
<i>Abb. 9 Hämangiom: Gray- Scale- Sonographie.....</i>	<i>33</i>
<i>Abb. 10 Hämangiom: SonoVue arterielle Phase.....</i>	<i>33</i>
<i>Abb. 11 Hämangiom: SonoVue portal- venöse Phase.....</i>	<i>34</i>
<i>Abb. 12 Hämangiom: SonoVue Spätphase</i>	<i>34</i>
<i>Abb. 13 Regeneratknoten: Grey- scale- Sonographie</i>	<i>36</i>
<i>Abb. 14 Regeneratknoten SonoVue arterielle Phase</i>	<i>36</i>
<i>Abb. 15 Regeneratknoten: SonoVue Spätphase</i>	<i>37</i>
<i>Abb. 16 FNH: Grey- scale- Sonographie</i>	<i>39</i>
<i>Abb. 17 FNH: SonoVue arterielle Phase</i>	<i>39</i>

Abb. 18 FNH: SonoVue arterielle Phase	40
Abb. 19 FNH: SonoVue Spätphase	40
Abb. 20 Fokale Mindererfettung: Grey-scale- Sonographie	43
Abb. 21 Fokale Mindererfettung: SonoVue Spätphase	43
Abb. 22 Adenom: SonoVue arterielle Phase	45
Abb. 23 Adenom: SonoVue arterielle Phase	45
Abb. 24 Hämatom: Grey-scale- Sonographie:	47
Abb. 25 Hämatom: SonoVue arterielle Phase	47
Abb. 26 Kontrastmittelaufnahme in der Spätphase, maligne Läsionen.....	49
Abb. 27 HCC: Grey- scale- Sonographie	53
Abb. 28 HCC: SonoVue arterielle Phase	53
Abb. 29 HCC: SonoVue Spätphase	54
Abb. 30 Metastase: Grey- scale- Sonographie	58
Abb. 31 Metastase: SonoVue arterielle Phase	58
Abb. 32 Metastase: SonoVue Spätphase	59
Abb. 33 CCC: Grey- scale- Sonographie	60
Abb. 34 CCC. SonoVue Spätphase	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Blood Pool Ultraschallkontrastmittel.....	5
Tabelle 2 verwendete Materialien	23
Tabelle 3 Kontrastmittelaufnahme in der arteriellen Phase	25
Tabelle 4 Kontrastmittelaufnahme in der portal-venösen Phase.....	26
Tabelle 5 Kontrastmittelaufnahme in der Spätphase	27
Tabelle 6 Muster der arteriellen Kontrastmittelaufnahme.....	28
Tabelle 7 Kontrastmittelaufnahme in der Spätphase	30
Tabelle 8 Kontrastmittelaufnahme in der Spätphase	49
Tabelle 9 Vergleich der Korrektheit.....	64

Abkürzungsverzeichnis

µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
A- Mode	Amplituden- Mode
B- Bild	Brightness- Bild
bzw.	beziehungsweise
c	Schallgeschwindigkeit
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom

CPS	Contrast Pulse Sequencing
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
DEGUM	Deutsch Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
engl.	englisch
f	Frequenz
FEI	Flash Echo Imaging
FKDS	Farbkodierte Duplexsonographie
FNH	Fokal Noduläre Hyperplasie
griech.	griechisch
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HSG	Hystersalpingographie
HyCoSy	Hysterosalpingokontrastsonographie
Hz	Hertz
kg	Kilogramm
KM	Kontrastmittel
kW	KiloWatt
m	Meter
m ²	Quadratmeter
MHz	Mega Hertz
MI	Mechanischer Index
ml	Milliliter
mosm/kg	Miliosmolar pro kg
MRT	Magnetresonanztomographie
n.	nach
n.s.	nicht signifikant
NaCL	NatriumChlorid
neg.	negativ
OP	Operation
p- Wert	Wahrscheinlichkeitswert

pH	potentia Hydrogenii
pos.	positiv
Prä	Prävalenz
sec	Sekunde
Sen	Sensitivität
SF6	Schwefelhexafluorid
Spez	Spezifität
Test- Eff.	Testeffizienz
TM-Mode	Time motion- Mode
USKM	Ultraschallkontrastmittel
VSW	Vorhersagewert
χ^2	Chi- Quadrat
Z	Impedanz
z.B.	zum Beispiel
κ	Kompressionsmodul
λ	Wellenlänge
ρ	Dichte

„Auch wenn ich nicht weiß, wie lang der Weg ist oder wohin er führt,
bringt mich jeder Schritt weiter“

(Verfasser unbekannt)

1. Einleitung

1.1. Historische Entwicklung der Ultraschalldiagnostik

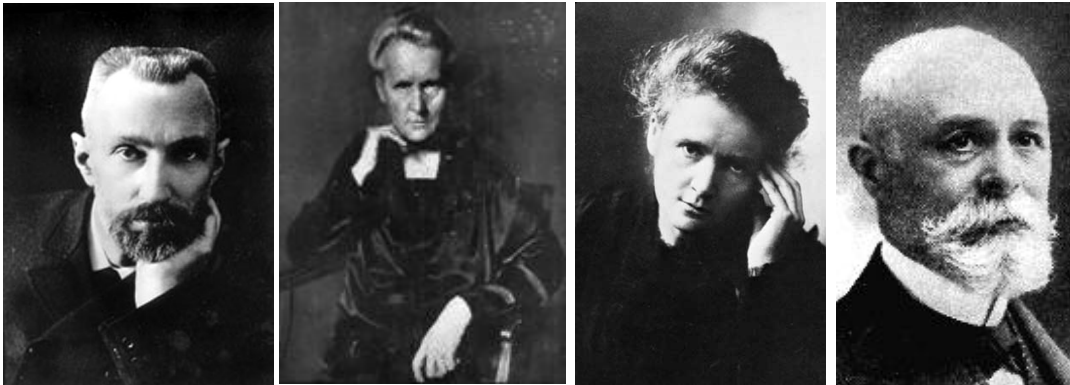


Abb. 1 Pierre Curie, Jaques Curie, Marie Curie, Henri Becquerel

Von der Beobachtung der Fledermäuse bis zur Entwicklung unserer heutigen Ultraschallgeräte und der Entdeckung der Möglichkeiten des Ultraschalls in der Medizin war es ein langer Weg [1]. Die Brüder Pierre und Jaques Curie legten 1880 mit der Entdeckung des reziproken piezoelektrischen Effektes den Grundstein für unsere heutige Ultraschall-Technologie. Durch weiterführende Forschung in Zusammenarbeit mit Marie Curie und Henri Becquerel (Abb. 1) entstand 1913 das Basiswissen für die gezielte Erzeugung von Ultraschallwellen. Diese fanden zuerst in der Technik Anwendung und dienten u.a. der Ortung von Eisbergen unter der Wasseroberfläche, der Ortung und Zerstörung deutscher Unterseeboote im ersten Weltkrieg und der zerstörungsfreien Aufdeckung von Materialfehlern [1].

Der erste Mediziner, der den Ultraschall zu diagnostischen Zwecken nutzbar machte, war 1938 der österreichische Neurologe K. Th. Dussik [2]. Er publizierte eine von ihm als Hyperphonographie bezeichnete Methode zur Beurteilung der Gehirnentrikel. Auf dem ersten Kongress „Der Ultraschall in

der Medizin“ 1948, berichtete neben K. Th. Dussik auch der Physiologe W.D. Keidel über seine Versuche, mit Hilfe des Durchschallungsverfahrens das Herzvolumen zu bestimmen [3]. D. Howry begründete das sogenannte Compound-Verfahren, welches eine Beschallung aus allen Richtungen und in verschiedenen Winkeln ermöglichte [4]. Der Durchbruch in der praktischen Durchführung gelang 1957 dem Gynäkologen I. Donald mit der Entwicklung des Kontakt- Compound- Scanners [1]. Der Schallkopf wurde nun zum ersten Mal nach Auftragen eines Ultraschall-Kopplungs-Gels direkt auf die Haut aufgesetzt und von Hand geführt. Dieses Verfahren erlangte in den folgenden Jahren als schonendes und als nicht invasives diagnostisches Verfahren in vielen Disziplinen fortschreitende Akzeptanz in der klinischen Routine.

Mit der Entwicklung der Real-time-Geräte begann der neuere Teil der Ultraschallgeschichte. Das erste Echtzeitgerät trug den Namen VIDOSON und wurde 1956 in den Siemenswerken in Erlangen von R. Soldner vorgestellt [1]. Dieses Gerät ermöglichte, durch eine automatische Scantechnik eine schnelle Schnittbilddarstellung vom menschlichen Körper auf dem Bildschirm darzustellen, so dass Aussagen über Bewegungsvorgänge im Körperinneren getroffen werden konnten. Außerdem war nun zum ersten Mal eine Dokumentation in Form von Bildern und Filmen möglich. Der wesentliche Vorteil des VIDOSON aber war die Darstellung von Grauwerten, eine unverzichtbare Bedingung für die Gewebisdifferenzierung. Diese sogenannte Grey-scale-Technik und vor allem die Markteinführung des ersten serienreifen Sektorscanners 1977 schufen die Basis für den Durchbruch am Anfang der 80er Jahre. Die Geräte der neuen Generation und das Ultraschall-Realtime-Verfahren konnte sich in vielen Bereichen der klinischen Routinediagnostik durchsetzen.

Die erste Anwendung des Dopplerprinzips erfolgte 1959 durch S. Satomura und fand schnell Einzug in die Angiologie und Kardiologie [1]. Farbkodierte Dopplerdarstellungen sind allerdings erst seit der 80er mit der Verfügbarkeit leistungsstarker Rechner möglich.

Die heutigen Entwicklungen in der Sonographie basieren auf den ständig wachsenden technischen Möglichkeiten der Elektronik. Ein neu entwickeltes

Verfahren ist das in unserer Studie verwendete Contrast Pulse Sequencing (CPS), welches durch eine optimierte Anregungssequenz und eine sequentiell unterschiedliche Verarbeitung der empfangenen Echosignale die klare Differenzierung zwischen Gewebe und Kontrastmittel ermöglicht.

1.2. Entwicklung der Ultraschallkontrastmittel

Die erste Verwendung von Ultraschallkontrastmittel geht auf den Kardiologen Joyner Mitte der 60er Jahre zurück. Er injizierte während einer echokardiographischen Untersuchung über einen Katheter Kochsalzlösung in die Aortenwurzel und beobachtete helle Signale in der M-Mode-Darstellung [5]. Die erste schriftliche Publikation dieses Phänomens erfolgte durch Gramiak und Shan im Jahre 1968 [6]. Durch diese Beobachtung der verbesserten echokardiographischen Bildgebung nach Injektion einer gashaltigen Lösung wurde der Weg zur systematischen Entwicklung von Ultraschallkontrastmitteln eröffnet.

Grundprinzip aller Ultraschallkontrastmittel sind in Flüssigkeit gelöste, freie oder gekapselte Gasbläschen mit einem Durchmesser von 2-10 μm , welche eine Verstärkung des Ultraschallsignals bewirken. Diese Lösungen werden intravenös injiziert [7]. In den 70er Jahren wurden in der Echokardiographie geschüttelte Kochsalzlösungen oder geschüttelte Röntgenkontrastmittel intravenös appliziert. Diese applizierten Bläschen waren nicht lungengängig und eigneten sich ausschließlich für die Darstellung des rechten Vorhofs und Ventrikel nicht jedoch für die Anwendung außerhalb des Herzens. Mit der auf dem ersten Echokontrastmittel Echovist[®] basierenden Hysterosalpingokontrastsonographie (HyCoSy) wurde eine Alternativmethode zur Röntgen-Hysterosalpingographie bzw. laparoskopischen Verfahren zur Darstellung der Eileiterdurchgängigkeit geschaffen [7]. Während die ersten Ultraschallkontrastmittel, wie z.B. Echovist[®] für die Lungenpassage nicht stabil genug waren, gelang es seit Mitte der 90er Jahre lungengängige Mikrobläschen-KM, wie Levovist[®], zu entwickeln, welche sich im gesamten

Intravasalraum verteilen und somit auch für den Bereich der abdominellen Gefäße nutzbar sind [8]. Auch werden durch den Einsatz von Levovist® neue Anwendungen, wie transkranielle Venendarstellung und Bewertung von Tumervaskularisation, ermöglicht [7].

Alle derzeit verfügbaren Ultraschallkontrastmittel bestehen wie die Vorgänger aus einer Hülle (Shell) und einem darin eingeschlossenen bzw. daran adsorbierten Gas. Es gibt Präparate mit harter Schale (z.B. Galaktose-Mikropartikel, denaturiertes Albumin) und solche mit einer flexiblen Hüllmembran (z.B. Phospholipidhülle). Beim Gas unterscheidet man Präparate mit Luft (Produkte der 1. Generation) von solchen mit schwer wasserlöslichen Gasen (Produkte der 2. Generation). Letztere haben eine längere Kontrastdauer, da sich das enthaltene Gas nur schwer im umgebenden Blut löst [9]. Einige dieser Kontrastmittel bewegen sich nicht ganz frei mit dem Blutstrom, sondern besitzen eine gewisse gewebsspezifische Affinität. Dies bedeutet, dass sie sich am Ende der vaskulären Phase in bestimmten Geweben anreichern, z.B. im retikulo-endothelialen System von Leber und Milz [10, 11]. Dieser Effekt ist für Levovist® und Sonazoid® beschrieben und kann zur Anfärbung von gesundem Lebergewebe in der leberspezifischen Spätphase (d.h. nach Ende der vaskulären Phase) diagnostisch genutzt werden [10, 12]. Hierbei ist darauf zu achten, dass die Spätphasenuntersuchung nicht zu früh erfolgt, um eine Überlappung mit der portalvenösen Phase zu vermeiden [9].

Ursprünglich wurden die Ultraschallkontrastmittel zur Verstärkung der Farbsignale in der Farb- Doppler- Sonographie bzw. in der Power- Doppler- Sonographie entwickelt, um dadurch die Sensitivität für den Nachweis von Blutfluss in Gefäßen zu steigern. Dem gegenüber haben sich durch die technische Entwicklung der Phaseninversionssonographie die in dieser Arbeit verwendeten neuen Indikationsbereiche der Analyse der dynamischen Kontrastmittelanflutung von Leberläsionen eröffnet. In Deutschland sind bisher nur Levovist und SonoVue für die Abdomensonographie zugelassen [13]. Im Gegensatz zum Levovist® ist das in unserer Studie verwendete SonoVue® ein rein vaskuläres Kontrastmittel, welches eine real-time Diagnostik für ca. 3

Minuten ermöglicht und so für die Diagnostik der parenchymatösen Spätphase durch Darstellung feinsten Gefäße der Mikrozirkulation genutzt werden kann.

Tabelle 1 Blood Pool Ultraschallkontrastmittel - Präparateübersicht.

Name	Hersteller	Hülle	Gas	Zulassung
Echovist®	Schering	Galaktose	Luft	1991
Albunex®	Molekular Biosystems	Albumin	Luft	1993
Levovist®	Schering	Galaktose + Palmitinsäure	Luft	1995
Optison®	Mallinckrodt	Albumin	Perfluoropropan	1998
SonoVue®	Bracco	Phospolipide	Schwefelhexafluorid	2001
Definity®	DuPont	Perflutren	Perfluoropropan	Kardio logie 2001
Imaviste®	Schering	Surfactants	Perfluorohexan/ Stickstoff	In Forschung
Sonazoid®	Nycomed Amersham	unbekannt	Perfluorcarbon	In Forschung

1.3. Sonographische Diagnostik fokaler Leberläsionen

Die Sonographie steht bei der Diagnostik fokaler Leberläsionen an erster Stelle [14]. Allerdings ist es im sonographischen B-Bild oft schwierig, die Dignität der Leberläsion sicher zu diagnostizieren. Eine entscheidende Verbesserung der Spezifität und Sensitivität der Sonographie stellt die Gabe von Kontrastmittel (KM) dar [15-28]. Bis vor wenigen Jahren war die Sonographie aufgrund der fehlenden KM-Diagnostik den anderen Schnittbildverfahren in der Diagnostik fokaler Leberläsionen deutlich unterlegen. Dies galt sowohl für die Detektion von Metastasen und hepatozellulären Karzinomen (HCC), als auch für die

Charakterisierung fokaler Läsionen. Lediglich Zysten konnten aufgrund ihrer Darstellung sicher charakterisiert werden. Deshalb folgte dieser Untersuchung eine CT oder MRT, vor allem bei Patienten mit maligner Grunderkrankung oder unklaren Leberläsionen [29]. Bei den Schnittbildverfahren MRT und CT trägt die Applikation von Kontrastmittel wesentlich zur Verbesserung der Detektion und, durch unterschiedliches dynamisches Kontrastmittelverhalten der verschiedenen Läsionen, zur Charakterisierung bei. Seit Ende der 90er Jahre hat sich der Stellenwert der Sonographie dank zweier Innovationen entscheidend verbessert. Diese bestanden in der klinischen Verfügbarkeit von Ultraschallkontrastmitteln (USKM) und in der Entwicklung KM-spezifischer Ultraschalltechniken („harmonic imaging“). Letztere können USKM aufgrund ihrer besonderen physikalischen Eigenschaften im Ultraschallfeld selektiv mit hoher Sensitivität und daraus resultierender hoher Signalintensität im Graubild darstellen [30]. Dennoch sind auch diesem Verfahren Grenzen gesetzt, so stellt die Detektion und Charakterisierung von Lebertumoren trotz oben genannter technischer Fortschritte bei Sonographie aber auch bei CT und MRT weiterhin eine Herausforderung an die bildgebenden Verfahren dar.

Die Sonographie ist das am häufigsten genutzte bildgebende Verfahren in der Diagnostik von Lebererkrankungen in Europa [14]. Entscheidende Vorteile im Vergleich zu anderen Methoden liegen einerseits in der risikoarmen, nicht invasiven, schmerzlosen und strahlenexpositionsfreien Anwendung, andererseits in der hohen Verfügbarkeit und der schnellen Durchführung. Auch sind die Anschaffungs- und Betriebskosten im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren wie der Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) gering. Die zusätzlichen Kosten für das Kontrastmittel SonoVue liegen bei 35 Euro für 2,4 ml [30]. Mit Hilfe des Brightness-Bildes (B-Bild) wird die Läsion dargestellt, aber auf Grund fehlender weiterer Informationen ist eine genaue Charakterisierung oft nicht möglich. Eine verbesserte Methode ist die Doppler- Sonographie, welche Rückschlüsse auf die Durchblutung der Läsion zulässt. Allerdings können mit dieser Methode wiederum nur große und oberflächliche Gefäße dargestellt werden, womit eine

genauere Beurteilung des Gefäßmusters innerhalb der Läsion nur ansatzweise möglich ist [31]. Daher kann auch diese Methode nur zur gröberen Einteilung genutzt werden. Die Kontrastmittelsonographie kann diese Grenzen überschreiten und somit die Differenzierung und Charakterisierung von fokalen Leberläsionen verbessern [25, 32-37]. Die häufigste Indikation für den Kontrastmitteleinsatz in der Leber sind Läsionen, die bei der konventionellen Sonographie gefunden werden und einer definitiven Charakterisierung bedürfen. Angesichts einer Inzidenz von benignen Leberläsionen von bis zu 20 % [29] in der allgemeinen Bevölkerung ergibt sich hieraus eine erhebliche Patientenzahl. Bei diesen Patienten kann im Rahmen der gleichen Untersuchung durch eine KM-Injektion innerhalb weniger Minuten sonographisch eine verlässliche Diagnose gestellt werden [30]. Das in dieser Studie verwendete Kontrastmittel nennt sich SonoVue und ist ein Produkt der Firma Bracco/Altana, Konstanz, Deutschland. Der Vorteil der KM-Sonographie ist, dass auch kleinste Gefäße dargestellt werden können [25]. Mit ihrer Hilfe kann das dynamische KM-Verhalten von Läsionen unter „real-time“-Bedingungen dargestellt und analysiert werden [30]. Die Sonographie ermöglicht als einziges bildgebendes Verfahren diese kontinuierliche Analyse des An- und Abflutens des Kontrastmittels unter Echtzeit-Bedingungen [38]. Die extrem hohe zeitliche Auflösung von mehr als 10 Bildern pro Sekunde sowie die durch eine sehr hohe Signalintensität erreichte Sensitivität im Nachweis von Kontrastmittel, tragen entscheidend zum Vorteil der Sonographie gegenüber den anderen Verfahren bei. So beträgt die Dosis neuerer Ultraschallkontrastmittel lediglich ca. 1-3 ml pro Untersuchung [29]. Daraus ergibt sich ein sehr kurzer präziser Bolus, der eine deutliche Trennung der unterschiedlichen KM-Phasen erlaubt und die diagnostische Beurteilung erleichtert [30]. Die verbesserte Darstellung der Vaskularisation von fokalen Läsionen der Leber führt zu einer spezifischeren Charakterisierung der Läsion. Die sonographische Darstellung und Charakterisierung fokaler Läsionen erfolgt durch die Analyse von Echogenitätsunterschieden im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe. Dadurch ist der Nachweis einer Hyper- bzw. Hypovaskularisation in der Leberaumforderung möglich [25, 32-37]. Die

Ergebnisse von bisherigen Vergleichsstudien zeigen, dass die Detektionsraten und korrekte Tumorcharakterisierung in der gleichen Größenordnung wie die der kontrastmittelverstärkten Computer- und Magnetresonanztomographie liegen [39-45]. In einigen Studien konnten mit der KM- Sonographie sogar mehr Lebermetastasen detektiert werden als im CT [46-52].

2. Fragestellung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit den Möglichkeiten und dem Stellenwert der Kontrastmittel-Sonographie in Bezug auf die Charakterisierung von fokalen Leberläsionen. Das Besondere dieser Studie ist ihre hohe Fallzahl von $n=317$, welche eine repräsentative statistische Analyse ermöglicht. Folgende Fragestellungen stehen im Vordergrund:

1) Zeigen die verschiedenen fokalen Leberläsionen in den unterschiedlichen Phasen der Kontrastmittelaufnahme Kriterien, welche eine eindeutige Differenzierung zwischen Benignität und Malignität zulassen?

2) Zeigen die verschiedenen benignen und malignen fokalen Leberläsionen untereinander in den unterschiedlichen Phasen der Kontrastmittelaufnahme Kriterien, welche eine genaue Charakterisierung der Artdiagnose ermöglichen?

3) Welche Phase der Kontrastmittelaufnahme zeigt die höchste Spezifität und Sensitivität in Bezug auf die Differenzierung zwischen benignen und malignen Leberläsionen?

4) Welche Phase der Kontrastmittelaufnahme zeigt die höchste Spezifität und Sensitivität in Bezug auf die Charakterisierung der Artdiagnose der fokalen Leberläsion?

5) Besitzt die Kontrastmittel- Sonographie im Vergleich zur B-Bild Sonographie und der Farbkodierten Dopplersonographie bezüglich der Beurteilung der Dignität eine höhere Aussagekraft?

3. Material und Methoden

3.1. Ultraschall und farbkodierte Duplexsonographie

3.1.1. Sonographie

Schallwellen sind an Materie gebundene mechanische Schwingungen, welche sich wellenförmig ausbreiten [53]. Physikalisch gesehen unterscheidet sich Ultraschall von hörbaren Schallwellen durch seine höhere Frequenz. Das menschliche Ohr kann Töne im Bereich von ca. 16 Hz bis 18.000 Hz wahrnehmen, ab ca. 20.000 Hz fängt der Ultraschallbereich an [54]. Im Gegensatz zum Menschen besitzen einige Tiere, wie beispielsweise die Fledermaus oder der Delphin, einen Hörbereich, der teilweise im Ultraschallbereich liegt. Ultraschallwellen sind elastische, harmonische, dreidimensionale Longitudinalwellen, welche sich in Gasen, Flüssigkeiten und Festkörpern ausbreiten.

Der Ursprung des Ultraschalls geht auf die im 18. Jahrhundert an Fledermäusen getätigten Beobachtungen zurück, aufgrund derer Lazzaro Spallanzani, Bischof von Pavia, im Jahre 1774 den „Sechsten Sinn“ der Fledermäuse beschrieb [1], welcher 1938 von Griffin und Galambos experimentell als Ultraschall-Echoverfahren bewiesen wurde.

Die Fledermäuse stoßen zur Orientierung kurze Ultraschallpulse aus, welche an Hindernissen reflektiert werden. Aus der Reflektionszeit, die zwischen dem Aussenden und dem Empfang vergeht, können die Fledermäuse die Entfernung zwischen den Hindernissen einschätzen und sich somit orientieren. Sonographie ist die Anwendung von Ultraschall als bildgebendes Verfahren zur Untersuchung von organischem Gewebe in der Medizin. Das Puls-Echoverfahren ist bis heute das allgemein übliche und am weitesten verbreitete bildgebende Untersuchungsverfahren für die Ultraschalldiagnostik in der Medizin. Ein großer Vorteil der Ultraschalldiagnostik gegenüber anderen bildgebenden Verfahren wie CT oder Röntgen ist, dass sie ohne ionisierende Strahlen auskommt und zur Diagnostik ausschließlich Schallwellen verwendet.

3.1.2. Doppler-Verfahren

Das Doppler-Verfahren dient der Detektion von fließendem Blut innerhalb eines Gefäßes [53]. Es erfasst neben der Strömungsrichtung auch die momentane Geschwindigkeitsverteilung korpuskulärer Blutbestandteile in Gefäßen und deren zeitliche Änderung. Dies ermöglicht somit gegenüber anderen Darstellungsmethoden Aussagen über die Art und Weise, wie ein Gefäß durchströmt wird. Das Doppler-Verfahren, auch Dopplersonographie genannt, beruht auf dem Phänomen der Frequenzänderung der reflektierten Schallwelle gegenüber dem eingesendeten Impuls infolge von Bewegungen von Schallkopf und reflektierendem Objekt relativ zueinander (Abb. 2). Dieses Phänomen wurde nach dem österreichischen Physiker und Mathematiker Christian Doppler (1803-1853) Doppler-Effekt genannt [55]. Im Allgemeinen lässt sich die durch den Doppler-Effekt geänderte Frequenz wie folgt beschreiben: Durch Überlagerungen der reflektierten und eingesandten Welle entsteht eine neue Welle, deren Frequenz dem Frequenzunterschied von eingesandtem und reflektiertem Signal entspricht. Das reflektierte Signal ist also um eine bestimmte Frequenz im Vergleich zur vom Schallkopf ausgesandten Frequenz verschoben: die Dopplerfrequenz. Die Dopplersonographie wird noch in zwei verschiedene Darstellungsarten unterteilt: Die Geschwindigkeitskurven-Darstellung im Spektraldopplerverfahren und die Darstellung als Farbdopplerverfahren, wobei die Gefäße anatomisch lokalisiert werden, um farb kodiert dem B-Bild an entsprechender Stelle überlagert zu werden. Für einen großen Bereich eines konventionellen Ultraschallbildes werden die örtliche Dopplerfrequenz und die Schwankungsbreite bestimmt. Das Ergebnis wird in Farbtönen von rot bis blau kodiert. Hierbei steht üblicherweise die Farbe Rot für Bewegungen auf den Schallkopf zu, während mit blauen Farbtönen die Flussrichtung von der Sonde weg kodiert wird [54]. Mit Hilfe der Spektraldoppler-Sonographie wird die Flussgeschwindigkeit und Flussrichtung des Blutes in einem kleinen, eng abgegrenzten Bereich des B-Bildes analysiert und in Form einer mitlaufenden Geschwindigkeits-Zeit-Kurve auf dem Bild

dargestellt. Üblicherweise wird das korrespondierende B-Bild eingeblendet [56, 57].

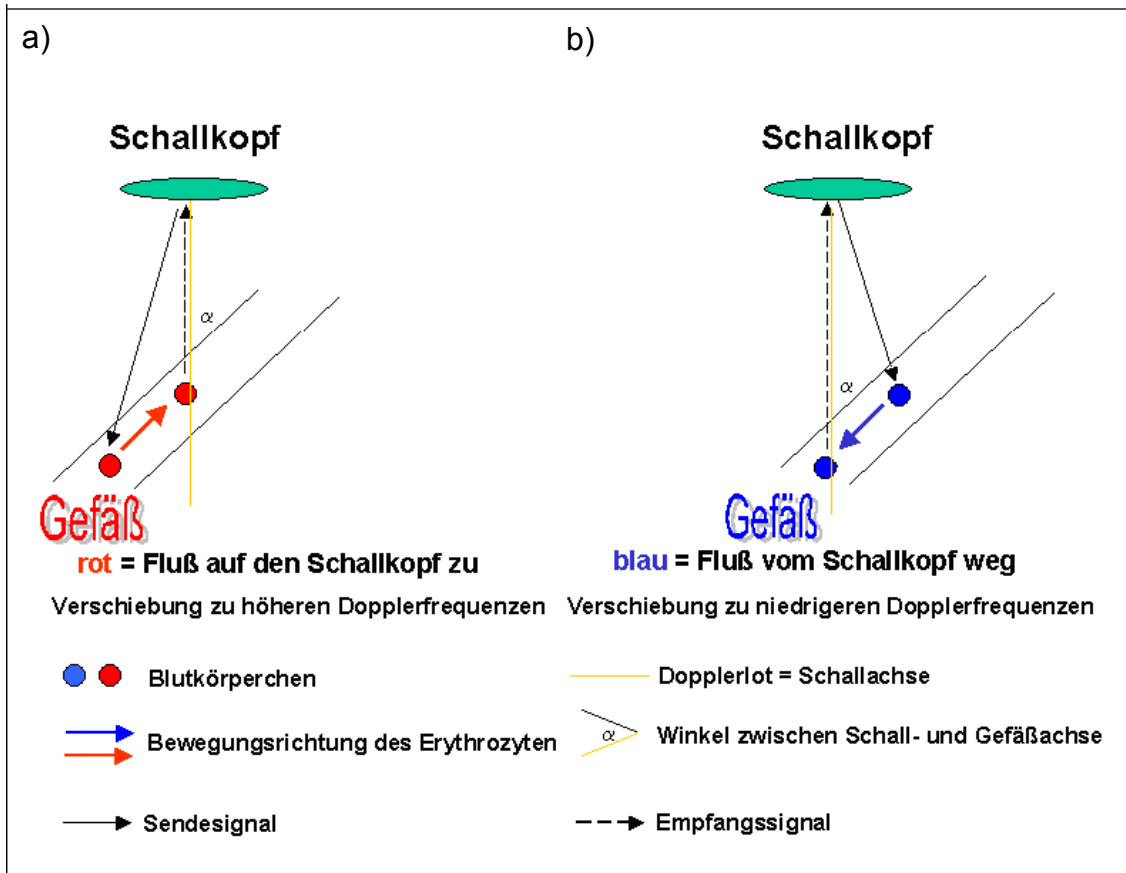


Abb. 2 Schematische Darstellung des Dopplerprinzips

Abb. 2 a: Bewegung der Blutkörperchen auf den Schallkopf zu führt zu einer Verschiebung zu höheren Dopplerfrequenzen.

Abb. 2 b: Bewegung der Blutkörperchen vom Schallkopf weg führt zu einer Verschiebung zu niedrigeren Dopplerfrequenzen.

3.2. Ultraschallkontrastmittel SonoVue®

SonoVue® ist ein Ultraschallkontrastmittel (USKM), das mit niedrigem mechanischen Index die Untersuchung der Leber in real-time erlaubt und die Diagnostik der Vaskularisation fokaler Leberläsionen ermöglicht [38]. Es ist ein Ultraschall-Kontrastmittel der 2. Generation und besteht aus einer wässrigen Dispersion kleiner, stabiler Gasbläschen, die Schwefelhexafluorid (SF₆) enthalten [53]. Schwefelhexafluorid ist ein inertes, ungiftiges Gas, welches in

wässrigem Milieu schwer löslich ist. Die geringe Löslichkeit des Gases führt zu hoher Druckstabilität der Mikrobläschen, die weiche Phospholipidhülle zu günstigen Reflexions- und Oszillationseigenschaften auch bei der Verwendung niedriger Schallenergien. Es enthält bis zu 500 Millionen Mikrobläschen mit 8 μl eingeschlossenem Gasvolumen pro Milliliter. Der mittlere Durchmesser der Mikrobläschen beträgt 2,5 μm , 90 % sind kleiner als 8 μm . Die Osmolarität der Dispersion liegt bei 294 mosm/kg, der pH Wert zwischen 6.0 und 6.5. Ultraschallkontrastmittel, auch bezeichnet als Echokontrastmittel oder Echosignalverstärker, bestehen aus kleinsten gashaltigen Mikrobläschen. Diese Mikrobläschen zeichnen sich durch eine hohe Reflexivität gegenüber Ultraschallwellen aus. Die hohe Reflexivität der Luftbläschen begründet sich wie folgt: Das Ultraschallbild setzt sich aus reflektierten Echos zusammen, die entstehen, wenn eine Schallwelle auf Grenzflächen verschiedener Materialien oder Gewebe stößt. Je ausgeprägter die Reflexion an einer Grenzfläche ist, desto intensiver ist das im Bild dargestellte Signal. Jedes Material hat eine charakteristische akustische Impedanz (Z). Diese ist definiert als das Produkt der Schallgeschwindigkeit in diesem Material und seiner physikalischen Dichte. Das Maß der Reflexion an Grenzflächen und damit die Intensität der im Ultraschallbild dargestellten Echos ist abhängig vom Impedanzunterschied der beiden angrenzenden Materialien: Je größer der Impedanzunterschied ist, desto intensiver fällt das reflektierte Echo aus und desto kleiner ist die Amplitude des Wellenanteils, die über die Grenzfläche hinaus in das tiefer gelegene Medium eindringt. Luft besitzt eine akustische Impedanz von 400 $\text{kg/m}^2 \text{ s}$, bei Wasser liegt der Wert bei 1 488 000 $\text{kg/m}^2 \text{ s}$ und bei Weichteilgewebe bei 1 630 000 $\text{kg/m}^2 \text{ s}$. Damit besteht zwischen Luft und anderen Gasen einerseits und Wasser bzw. Weichteilgewebe andererseits ein erheblicher Impedanzunterschied, der zu einer hohen Reflexivität von Gasen im medizinischen Ultraschall führt. Diese Reflexivität ist so hoch, dass bereits kleinste Mengen von Gasbläschen ausreichen um eine deutliche Signalverstärkung im gesamten Blutpool zu erzielen. Mikrobläschen sind kleiner als Erythrozyten und können nach intravenöser Injektion frei im Blutkreislauf zirkulieren. Die Lungengängigkeit wird durch den Einsatz einer die Bläschen

umgebenden dünnen Hülle erreicht. Im Fall von SonoVue® handelt es sich bei der Hüllsubstanz um ein Phospholipid. Im Gegensatz zu Kontrastmitteln der ersten Generation, deren Mikrobläschen Luft enthielten, enthalten die Gasbläschen im Fall von SonoVue Perfluorgas. Es hat sich herausgestellt, dass die Kontrastverstärkung verlängert werden kann, wenn Gas mit hohem Molekulargewicht verwendet wird, da die so gefüllten Bläschen langsamer ins Blut diffundieren [30]. Zusätzlich sind Perfluorgase im Gegensatz zu Luft nicht wasserlöslich und die KM verfügen so über eine höhere Stabilität und intensiveren Signalverstärkung. SonoVue® gehört damit zu der Gruppe der USKM, welche speziell im Hinblick auf Druckstabilität entwickelt und optimiert wurden. USKM sind Blutpool-KM, d.h. die Substanzen verbleiben, vergleichbar mit konventionellen Kontrastmitteln, in der Blutbahn (Blutpoolphase) und diffundieren nicht ins extrazelluläre Flüssigkeitskompartiment. Nach intravenöser Injektion verbleiben sie für einige Minuten im Blutpool, die Elimination der Gase erfolgt durch Abatmung über die Lunge, die Hüllmembranen werden metabolisiert. USKM wurden ursprünglich zur Verstärkung von Flußsignalen bei technisch unzureichenden Doppleruntersuchungen entwickelt. Außerhalb des Herzens reicht die Signalintensität im konventionellen Graubild nicht aus um eine klinisch nutzbare Signalverstärkung zu erzielen. Dieses ist dann möglich, wenn KM-spezifische Bildgebungstechniken zum Einsatz kommen. In der jüngeren Vergangenheit wurden Reihen solcher Techniken entwickelt, die für die moderne KM-gestützte Sonographie Voraussetzung sind. Sie beruhen auf der Ausnutzung besonderer nicht linearer akustischer Eigenschaften der Mikrobläschen („akustische Handschrift“). Mikrobläschen werden von Schallwellen bereits bei sehr niedrigen Amplituden zu Schwingungen angeregt. Diese Schwingungen haben die ausgeprägte Tendenz, sich der Resonanzfrequenz der Mikrobläschen anzugleichen. Durch die Überlappung der einstrahlenden Frequenz und der Resonanzfrequenz wird eine sehr intensive Anregung des Mikrobläschens ermöglicht. Das Resonanzverhalten der Mikrobläschen ist entscheidend von der Energie, d.h. von der Amplitude des eintreffenden Ultraschallimpulses abhängig. Diese Amplitude kann bei modernen Ultraschallgeräten durch Wahl

der Sendeleistung variiert werden. Bei sehr niedriger Sendeleistung ($MI < 0,1$) sind die Oszillationen der Mikrobläschen symmetrisch oder linear, d.h. das Bläschen folgt in seiner Bewegung genau den Druckveränderungen des Ultraschallimpulses: Die elastische Kompressibilität bewirkt, dass sich die Bläschen bei Anregung durch die periodische Ultraschallwelle zusammenziehen und wieder ausdehnen (= Oszillation) [30]. Bei geeigneter Größe kommen die schwingungsfähigen Mikrobläschen in Resonanz und werden dadurch zu äußerst wirksamen Reflektoren. Während der positiven Phase des Impulses wird das Bläschen komprimiert, während der negativen Phase expandiert. Mit steigender Sendeleistung (Amplitude) setzt das Gas im Bläschen der Kompression einen größeren Widerstand entgegen als der Expansion, d.h. das Bläschen verhält sich nicht linear und das erwiderte Signal enthält neben der Ausgangsfrequenz auch andere Frequenzen. Das Resonanzverhalten ist typischerweise nichtlinear, da sich die Bläschen beim Mitschwingen mehr ausdehnen als verdichten. Das bedeutet, dass eine harmonische Signatur von Frequenzen als Echo zurückkehren, allerdings ein Vielfaches der eingestrahlten Frequenzen. Das Beimischen von harmonischen Ober- und Untertönen in das erwiderte Signal wird als harmonische Resonanz bezeichnet. Die Entdeckung und Anzeige dieser harmonischen Frequenzen stellen eine Hauptentwicklung in der klinischen Anwendung von Kontrastmitteln aus Mikrobläschen dar. Gewebe erzeugt ebenfalls harmonische Frequenzen, die beim Passieren des Ultraschallstrahls generiert werden. Sie überlagern die harmonischen Signale der Mikrobläschen. Diese Oberwellen aus dem Gewebe werden jedoch nur bei höher eingestrahlten akustischen Schalleistungen erzeugt. Das ist zum Teil der Grund für die Bemühungen, harmonische Bläschenfrequenzen durch einen niedrigen mechanischen Index auszulösen und aufzudecken. Ein anderer Grund ist der, dass die Mikrobläschen, trotz der sie umgebenden Membranen, von dem Ultraschallstrahl selbst bei gewöhnlichen diagnostischen Schalleistungen zerstört werden können. Vor allem bei einer weiteren Erhöhung der Amplitude kommt es zu einer zunehmenden Zerstörung der Bläschen. Der Schwellenwert zur Zerstörung ist variabel und hängt von einer Reihe verschiedener Faktoren ab, wie z.B. der

Beschaffenheit und Größe des Bläschens sowie der Schallabschwächung durch das darüber gelegene Gewebe. Der Zerstörungsvorgang selbst ist komplex. Der wichtigste Mechanismus ist die sogenannte Fragmentierung. Dieser geht eine erhebliche Expansion des Bläschens während der negativen Phase des einstrahlenden Ultraschallimpulses voraus. Bei der darauf folgenden Kompression hält das Bläschen den großen Druck- und Größenänderungen nicht mehr stand und wird in mehrere kleine Bläschen fragmentiert. Die mögliche Zerstörung der Mikrobäschen mag zunächst wie ein Nachteil aussehen, kann jedoch diagnostisch nutzbar gemacht werden. Eine eingestellte Ultraschallschnittebene kann durch eine „Schussfolge“ (FEI=Flash Echo Imaging) mit hohem MI von Bläschen „gesäubert“ werden. Danach wird zu einem niedrigen MI zurückgeschaltet um die Neuperfusion in der Schnittebene zu erfassen. Dieses Verfahren ermöglicht es, das arterielle Anfluten wiederholt zu beobachten, um dann einen quantitativen Bewertungsindex für echte Gewebepfusion zu erhalten. Die neueren Perfluor- KM wie SonoVue® verfügen bereits bei sehr niedriger Sendeleistung über eine ausgeprägte harmonische Echoantwort. Der optimale MI liegt für dieses Präparat bei ca. 0,07 – 0,3. Bei Verwendung solch niedriger Schallenergien kommt es zu einer guten Signalverstärkung ohne wesentliche Zerstörung. Dadurch wird die kontinuierliche Echtzeitbildgebung mit USKM ermöglicht. Diese erlaubt z.B. die kontinuierliche Analyse der KM- Aufnahme in fokalen Leberläsionen in real-time über mindestens 3 Minuten. Aufgrund dieser wesentlich einfacheren Handhabung und der umfassenden dynamischen Informationen setzt sich die Low MI-Technik in der Klinik zunehmend durch. In vielen Fällen ergibt sich so eine entscheidende zusätzliche diagnostische Information. In klinischen Studien erwies sich SonoVue® als ein sicheres und gut verträgliches Kontrastmittel bei allen Patientengruppen, einschließlich Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen. Die allgemeine Häufigkeit von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit SonoVue® ist sehr gering. In seltenen Fällen (1: 10.000) wurde von Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautreaktionen, Bradykardie, Blutdruckabfall oder anaphylaktischem Schock berichtet. Das Kontrastmittel sollte nicht angewendet werden bei Patienten mit kürzlich aufgetretenem akuten

Koronarsyndrom oder klinisch instabiler ischämischer Herzerkrankung. Bei der Verabreichung sollten die Patienten medizinisch überwacht werden, eine Notfallausrüstung sollte bereit liegen, und das Personal sollte mit dem Umgang vertraut sein.

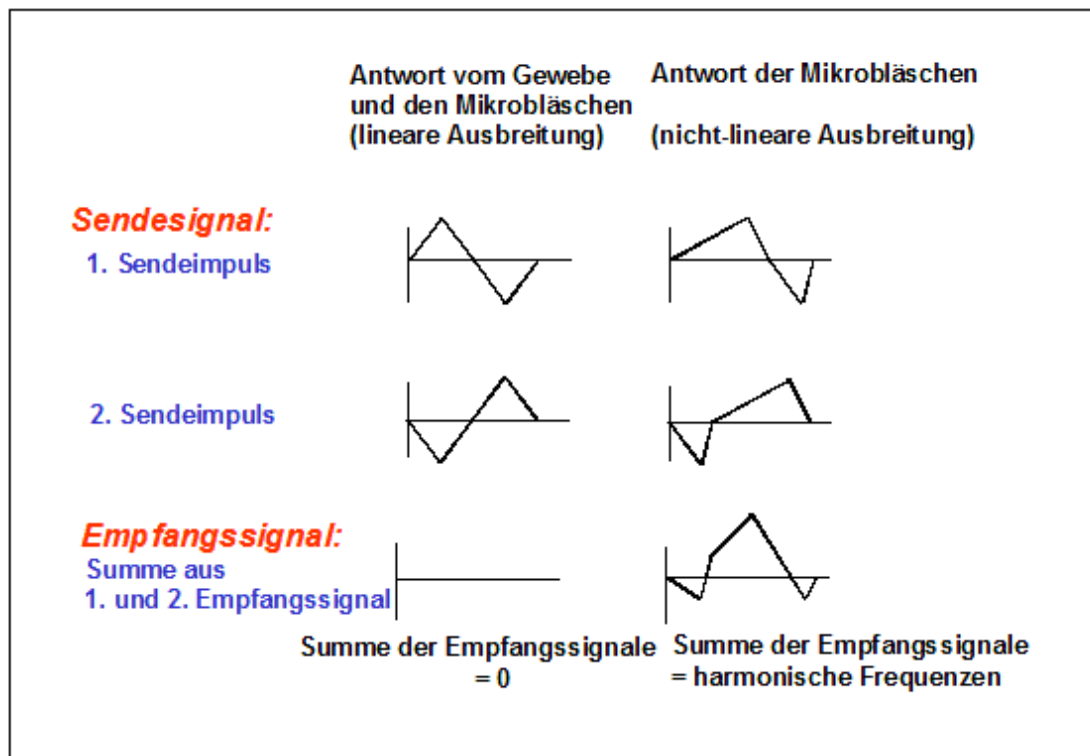


Abb. 3 Grundprinzip der Phaseninversionssonographie

Als Sendeimpuls werden zwei identische Pulse im Abstand von 180° phasenverschoben gesendet. Das Empfangssignal entspricht der Summe der reflektierten Signale beider Pulse. Während die Summe der Empfangssignale beider Pulse für die vom Gewebe reflektierten Ultraschallwellen gleich Null ist, ist die Summe der von den Mikrobläschen reflektierten Signale aufgrund der nicht-linearen Ausbreitung von Null verschieden.

3.3. Contrast Pulse Sequencing und mechanischer Index

3.3.1. Contrast Pulse Sequencing (CPS)

Die Untersuchungen der vorliegenden Studie erfolgten am Acuson- Sequoia Ultraschallgerät (Siemens, Erlangen) unter Einsatz der Contrast Pulse Sequencing- Software (CPS-Mode). Diese neue Kontrastmittelsoftware ist derzeit die sensitivste Technologie, welche für die Kontrastmittelsonographie zur Verfügung steht. Der CPS- Mode verwendet spezielle Pulssequenzformen (Mehrfachpulse) zur Gewinnung unterschiedlicher Bildcharakteristika. Ein herkömmlicher Schallimpuls wird in viele aufeinander folgende weniger intensive Einzelimpulse zerlegt. Dadurch ist es möglich geringere Sendeleistungen (low-MI) als bei herkömmlichen Verfahren zu verwenden, so dass nur eine minimale Zerstörung der Mikrobläschen auftritt. Die registrierten Echosignale werden simultan verarbeitet und weisen sowohl lineare Gewebechoes als auch nicht-lineare Mikrobläschenechos höherer Ordnung auf. Die nichtlinearen Grundsignale und die harmonischen Kontrastmittelsignale höherer Ordnung werden kombiniert, so dass sich die Signaturen von Kontrastmittel und Gewebe nachweisen und trennen lassen. Bei dem CPS-Mode wird für jede Bildlinie eine Serie von 3 Pulsen mit unterschiedlicher Amplitude und Phase ausgesendet [58]. Zwei der Pulse sind phaseninvertiert, der dritte Puls liegt phasengleich mit dem ersten, allerdings mit der halben Amplitude [59]. Durch Variieren von Amplitude und Phase treten unverwechselbare Merkmale auf. Dadurch kann das reflektierte Mikrobläschenecho durch besondere Verarbeitungsschritte eindeutig von dem Gewebecho separiert bzw. unterdrückt werden. Durch dieses Separieren von Mikrobläschen- und Gewebecho wird das Ultraschallkontrastmittel mit höherer Amplitude dargestellt und bewirkt so eine verbesserte Empfindlichkeit und Spezifität bei Ultraschallkontrastmitteluntersuchungen. [60, 61].

3.3.2. Mechanischer Index (MI-Wert)

Als Maß der Sendeleistung hat sich der mechanische Index (MI) durchgesetzt, der vom Ultraschallgerät angezeigt wird. Dieser ist als das Produkt des maximalen negativen Drucks und der Quadratwurzel der Frequenz auf Höhe der Fokuszzone in „durchschnittlichem Gewebe“ definiert. Da das Ultraschallgerät den MI nicht messen kann und da die Absorption der Schallwellen in verschiedenen Bildarealen bei verschiedenen Patienten unterschiedlich ist, handelt es sich bei dem MI um einen Schätzwert. So variiert die tatsächliche Schallenergie bei einem bestimmten MI sowohl innerhalb der Bildebene als auch zwischen verschiedenen Patienten. Darüber hinaus ist der MI von einer Reihe technischer Faktoren, wie dem Schallkopfdesign und dem Profil des Ultraschallstrahls, abhängig. Daher sind die MI-Angaben der verschiedenen Gerätehersteller nur begrenzt miteinander vergleichbar. Dennoch ist der MI der wichtigste Geräteparameter in der KM-Sonographie und die angegebenen MI-Werte haben sich als sehr nützliche Richtwerte erwiesen. In der KM-gestützten Sonographie kommen MI-Werte zwischen 0,05 und 2 zum Einsatz. Viel wichtiger, als die Angabe des exakten MI-wertes, ist die Unterscheidung zwischen Untersuchungen mit niedrigem $MI < 0,3$ („low MI-mode“) und solchen mit hohem $MI > 1$ („high MI-mode“). Bei der „low MI“-Technik, welche für die Untersuchung mit SonoVue eingesetzt wird, oszillieren die Mikrobläschen, ohne zu zerplatzen. Im Gegensatz dazu werden bei Untersuchungen mit der „high MI“-Technik, welche z.B. bei Einsatz des Kontrastmittels Levovist erforderlich ist, die Mikrobläschen zerstört, so dass eine kontinuierliche real-time-Analyse der KM-Anflutung nicht möglich ist.

3.4. Patientenkollektiv

In der Zeit von Mai 2004 bis September 2007 wurden in einer prospektiven Studie 317 Patienten (204 Männer, 113 Frauen, Alter 59 ± 12 Jahre) untersucht. Alle Patienten befanden sich in ambulanter bzw. stationärer Behandlung der Medizinischen Universitätsklinik und bei allen war in der B-Bild-Sonographie eine fokale Leberläsion aufgefallen. Zur weiteren Abklärung erfolgte eine Kontrastmittelsonographie. In die Studie wurden nur Patienten aufgenommen, bei denen die Enddiagnose im Verlauf durch eine Referenzmethode gesichert wurde. Alle Patienten haben vor der Untersuchung schriftlich ihr Einverständnis erklärt, nachdem sie detailliert über Sinn, Ziel, Risiken und Nebenwirkungen aufgeklärt wurden, entsprechend der Deklaration von Helsinki [62].

Bei 108 Patienten ergab die in der Referenzmethode gesicherte Enddiagnose eine benigne Leberläsion, bei 209 Patienten eine maligne Leberläsion. Bei den benignen Leberläsionen ergaben sich folgende Enddiagnosen: Hämangiome (n=30), Regeneratknoten (n=30), FNH (n=13), Abszess (n=12), fokale Nekrose (n=8), fokale Mehr- bzw. Minderverfettung (n=7), Adenom (n=2), Hamartom (n=2), Narbe- post OP (n=1), Budd-Chiari-Syndrom (n=1), Hämatom (n=1) und Zyste (n=1). Bei den malignen Leberläsionen ergaben sich folgende Enddiagnosen: HCC (n=101), HCC/CCC- Mischtumor (n=6), Metastasen (n=70), CCC (n=26), Lymphome (n=4), Angiosarkom (n=1) und Zystadenokarzinom (n=1). Die Sicherung der Enddiagnose erfolgte durch Histologie (n=258). Bei 10 Patienten mit Regeneratknoten konnte diese Enddiagnose sogar durch Analyse des Leberexplantates komplettiert werden, welches im Rahmen einer Lebertransplantation entnommen wurde. Bei 31 Patienten wurde die Enddiagnose durch CT gesichert (25 Hämangiome, 2 Metastasen, 1 Regeneratknoten, 1 FNH, 1 Nekrose und ein Hamartom). Bei 5 Patienten wurde die Enddiagnose durch MRT gesichert (2 Hämangiome, 1 Metastase, 1 fokale Verfettung und 1 FNH). Bei 7 Patienten wurde die Enddiagnose einer FNH mittels HIDA-Szintigraphie gesichert. Bei 16 Patienten ergab sich die Sicherung durch den klinischen Verlauf mit einem follow-up von

mindestens 6 Monaten (9 Regeneratknoten, 3 fokale Verfettungen, 1 Adenom, 1 Abszess, 1 Hämatom und 1 Zyste).

3.5. Untersuchungsgang

Die sonographische Untersuchung erfolgte mit dem Sequoia 512-Ultraschallgerät (Firma: Siemens, Erlangen, Deutschland) mit einem 4.1 C-Schallkopf und der CPS-Software. Die Untersuchung erfolgte in Linksseitenlage des Patienten. Die Leber wurde zunächst mit konventionellem Ultraschall untersucht und die mit Kontrastmittel zu untersuchenden Läsionen festgelegt. Die Lokalisation, Größe und Echostruktur wurden beurteilt. Nachdem der Untersucher die Leberläsion im B-Bild lokalisiert hatte, wurde die CPS-Software im „low-MI“-Modus ($MI < 0,2$) aktiviert. Daraufhin wurde die Stoppuhr gestartet und gleichzeitig von einer Assistenzperson 1,2 ml SonoVue über eine Venenverweilkanüle mit einem Durchmesser von mindestens 21-gauge als Bolus appliziert, gefolgt von einem 10 ml 0,9% NaCl- Bolus. der Untersucher analysierte die KM-Anflutung in der Leberläsion im Zeitraum von 0-180 s nach Injektion. Die Kontrastmittel- Anflutungsphase und repräsentative Sequenzen aus der portal-venösen Phase und aus der Spätphase wurden als digitale Videosequenzen und digitale Bilder gespeichert. Die Auswertung der Untersuchung erfolgte direkt im Anschluss an die Untersuchung durch wiederholte Analyse der gespeicherten Bildsequenzen.

3.6. Auswertung der Untersuchungen

Alle Untersuchungen wurden durch einen in der KM-Sonographie sehr erfahrenen Untersucher durchgeführt. Die Auswertung erfolgte durch denselben Untersucher, der die Untersuchung durchgeführt hat. Bei 19% der Patienten (59 von 317) war die Diagnose bekannt, während bei 81% der Patienten (258 von 317) dem Untersucher zum Zeitpunkt der Auswertung die Enddiagnose unbekannt waren. Der Untersucher wurde bei der Auswertung aufgefordert, jeweils für das native B-Bild, für die FKDS und für die KM-Sonographie separat zu beurteilen, ob er die Leberläsion als benigne oder als maligne diagnostiziert. Bei der abschließenden Auswertung wurde analysiert, ob durch die zusätzlichen Informationen der KM- Sonographie die differentialdiagnostische Treffsicherheit bezüglich der Unterscheidung zwischen benignen und malignen Leberläsionen erhöht werden kann. Untersucht wurde:

- a) Kontrastmittelaufnahme und Anflutungsmuster von SonoVue in der arteriellen Phase (0- 30 Sekunden nach der Injektion)
- b) Kontrastmittelaufnahme in der portal- venösen Phase (30- 60 Sekunden nach Injektion)
- c) Kontrastmittelaufnahme in der Spätphase (60 Sekunden- 5 Minuten nach Injektion)

Die Kontrastmittelaufnahme des umgebenden Lebergewebes wurde als in vivo Referenz gewertet.

3.8. Statistik

Die Datenanalyse erfolgte mit Hilfe des SPSS Software Version 15.0. Die statistische Signifikanz bezüglich der Unterscheidung zwischen benignen und

malignen Leberläsionen wurde mit der Vierfeldertafel berechnet. Ein p-Wert unter 0.05 wurde als signifikant gewertet.

3.9. Materialien

Tabelle 2 verwendete Materialien

Ultraschallgeräte:	Acuson Sequoia 512	Siemens, Erlangen, Deutschland
Schallkopf:	4.1 C-Schallkopf	3,5 MHz- Schallkopf
Software:	Contrast Pulse Sequencing (CPS)	CHI- Software
Videodokumentation:	MOD + Viewpoint® - Software	MOD + Viewpoint® - Software
Fotodokumentation:	MOD + Viewpoint® - Software	MOD + Viewpoint® - Software
Sonogel:	Ultraschall-Kontakt-Gel	Ultraschall-Kontakt-Gel
Ultraschallkontrastmittel:	SonoVue® , Konstanz	SonoVue® , Konstanz
Injektionslösung:	0,9 % NaCl	0,9 % NaCl

4. Ergebnisse

4.1. Übersicht

Das Ergebnis der KM-Aufnahme in den fokalen Leberläsionen ist in Tabelle 3 (arterielle Phase), Tabelle 4 (portal-venöse Phase) und Tabelle 5 (Spätphase) mit jeweils entsprechendem Diagramm als Übersicht zusammengefasst. Tabelle 6 zeigt das Ergebnis der Auswertung der Kontrastmittelanflutungsmuster in der arteriellen Phase mit entsprechendem Diagramm. In den Abschnitten 4.2. (benigne Leberläsionen) und 4.3. (maligne Leberläsionen) werden diese Ergebnisse sortiert nach Enddiagnose ausführlich dargestellt. Im Abschnitt 4.4. werden die Ergebnisse in Bezug auf die Differenzierung zwischen benignen und malignen Raumforderungen, im Abschnitt 4.5. im Vergleich zwischen konventionellem Ultraschall, FKDS und Kontrastmittelsonographie dargestellt.

Der erste, absolute Zahlenwert in den Tabellen steht für die Anzahl der Patienten mit entsprechender Läsion und Anflutungsmuster, wobei der Gesamtwert einer Zeile die Anzahl der in diese Studie eingeschlossenen Patienten mit dieser Läsion ergibt. Der zweite, in Klammern (%) angegebene Wert steht für den Prozentanteil der Patienten mit entsprechender Läsion und Anflutungsmuster, wobei 100% alle in diese Studie eingeschlossenen Patienten mit entsprechender Läsion darstellen.

Tabelle 3 Kontrastmittelaufnahme in der arteriellen Phase im Vergleich zur Leber

¹HCC + HCC/CCC- Misch tumor; Signifikanzsterne: *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001, Reg.knoten= Regeneratknoten

Läsion	keine KM-Aufnahme	Hypo enhancement	Iso enhancement	Hyper enhancement	Intraläsionale nekrotische Areale
Benigne	26 (24%)	33 (31%)	26 (24%)	23 (21%)	8 (7%)
Reg.knoten	3 (10%)	9 (30%)	18 (60%)	-	-
Hämangiom	4 (13%)	18 (60%)	-	8 (27%)	-
FNH	-	-	-	13 (100%)	-
Abszess	7 (58%)	5 (42%)	-	-	-
Nekrose	8 (100%)	-	-	-	8 (100%)
Verfettung	-	-	7 (100%)	-	-
Sonstige	4 (50%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	2 (25%)	-
Maligne	12 (6%)	41 (20%)	55 (26%)	101 (48%)	35 (17%)
HCC ¹	5 (5%)	14 (13%)	16 (15%)	72 (67%) ***	18 (17%)
Metastase	5 (7%)	17 (24%)	26 (38%) *	22 (31%)	10 (14%)
CCC	1 (4%)	9 (35%)	10 (38%)	6 (23%)	6 (23%)
Sonstige	1 (17%)	1 (17%)	3 (49%)	1 (17%)	1 (17%)

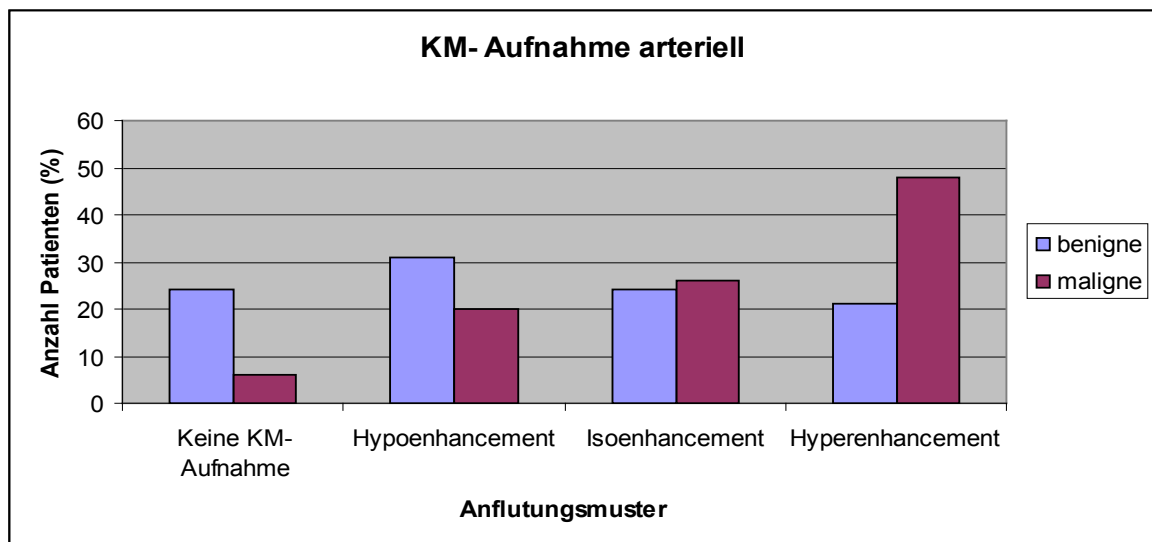


Abb. 4 Kontrastmittelaufnahme in der arteriellen Phase

Tabelle 4 Kontrastmittelaufnahme in der portal-venösen Phase im Vergleich zur Leber

¹HCC + HCC/CCC- Misch tumor; Signifikanzsterne: *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001, **** p < 0,001 im Vergleich zwischen benignen und malignen Läsionen (für die Analyse wurden die Gruppen „keine Kontrastmittelaufnahme“ und „Hypoenhancement“ zu einer Gruppe zusammengefasst), Reg.knoten= Regeneratknoten, Anzahl

Läsion	keine KM-Aufnahme	Hypo enhancement	Iso enhancement	Hyper enhancement
benigne	23 (21%) ****	18 (17%) ****	44 (41%)	23 (21%) ***
Reg.knoten	2 (7%)	2 (7%)	26 (87%)	-
Hämangiom	2 (7%)	9 (30%)	1 (3%)	18 (60%)
FNH	-	-	8 (62%)	5 (38%)
Abszess	8 (67%)	4 (33%)	-	-
Nekrose	7 (88%)	1 (13%)	-	-
Verfettung	-	-	7 (100%)	-
Sonstige	4 (50%)	2 (25%)	2 (25%)	-
maligne	6 (3%) ****	163 (78%) ****	39 (19%)	1 (0%)
HCC ¹	1 (1%) ****	70 (65%) ****	35 (33%)	1 (1%)***
Metastase	3 (4%)	66 (94%)	1 (1%)	-
CCC	1 (4%)	23 (88%)	2 (8%)	-
Sonstige	1 (17%)	4 (67%)	1 (17%)	-

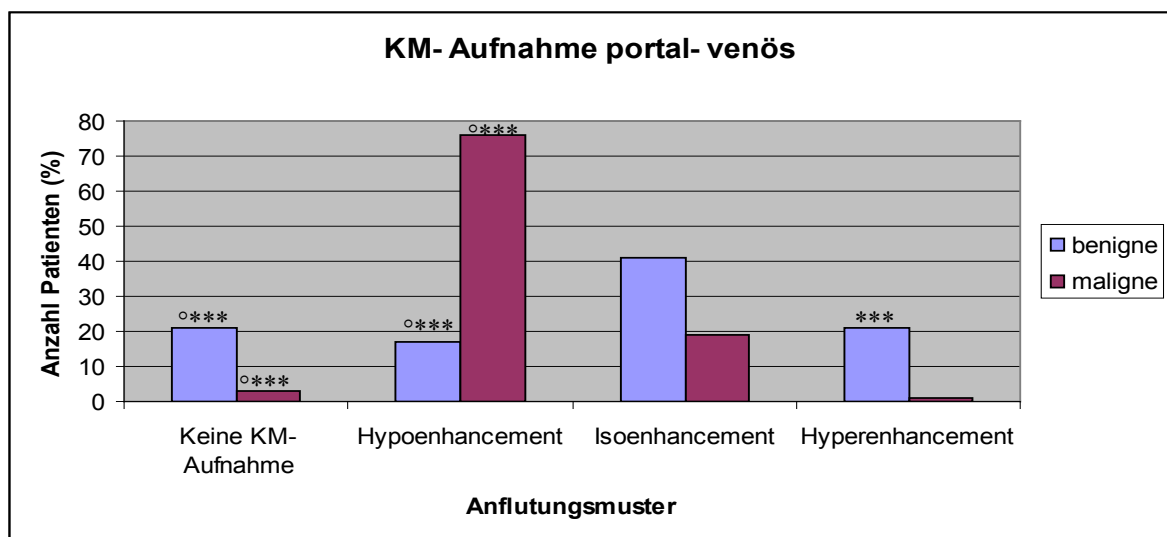


Abb. 5 Kontrastmittelaufnahme in der portal-venösen Phase

Tabelle 5 Kontrastmittelaufnahme in der Spätphase im Vergleich zur Leber

¹HCC + HCC/CCC- Misch tumor; Signifikanzsterne: *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001, **** p < 0,001 im Vergleich zwischen benignen und malignen Läsionen (für die Analyse wurden die Gruppen „keine Kontrastmittelaufnahme“ und „Hypoenhancement“ zu einer Gruppe zusammengefasst), Reg.knoten= Regeneratknoten

Läsion	keine KM-Aufnahme	Hypo enhancement	Iso enhancement	Hyper enhancement
benigne	23 (21%) ****	17 (16%) ****	46 (43%)	22 (20%) ***
Reg.knoten	2 (7%)	2 (7%)	26 (87%)	-
Hämangiom	2 (7%)	6 (20%)	3 (10%)	19 (63%)
FNH	-	1 (8%)	9 (69%)	3 (23%)
Abszess	9 (75%)	3 (25%)	-	-
Nekrose	6 (75%)	2 (25%)	-	-
Verfettung	-	-	7 (100%)	-
Sonstige	4 (50%)	3 (38%)	1 (13%)	-
maligne	19 (9%) ****	175 (84%) ****	15 (7%)	0 ***
HCC ¹	3 (3%)	90 (84%)	14 (13%)	-
Metastase	11 (16%) ***	59 (84%) ***	-	-
CCC	4 (15%)	22 (85%)	-	-
Sonstige	1 (17%)	4 (67%)	1 (17%)	-

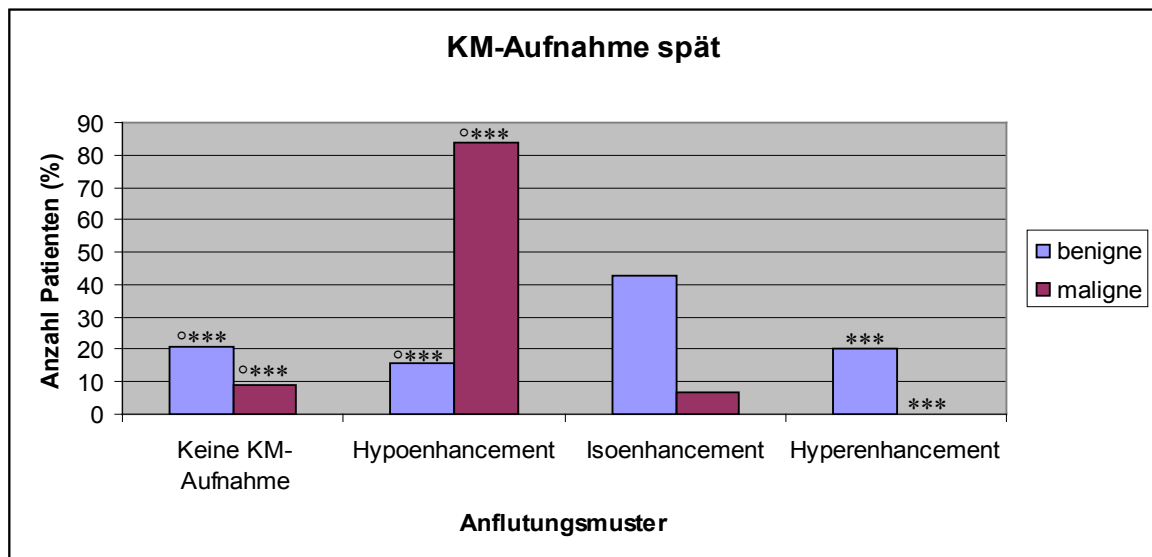
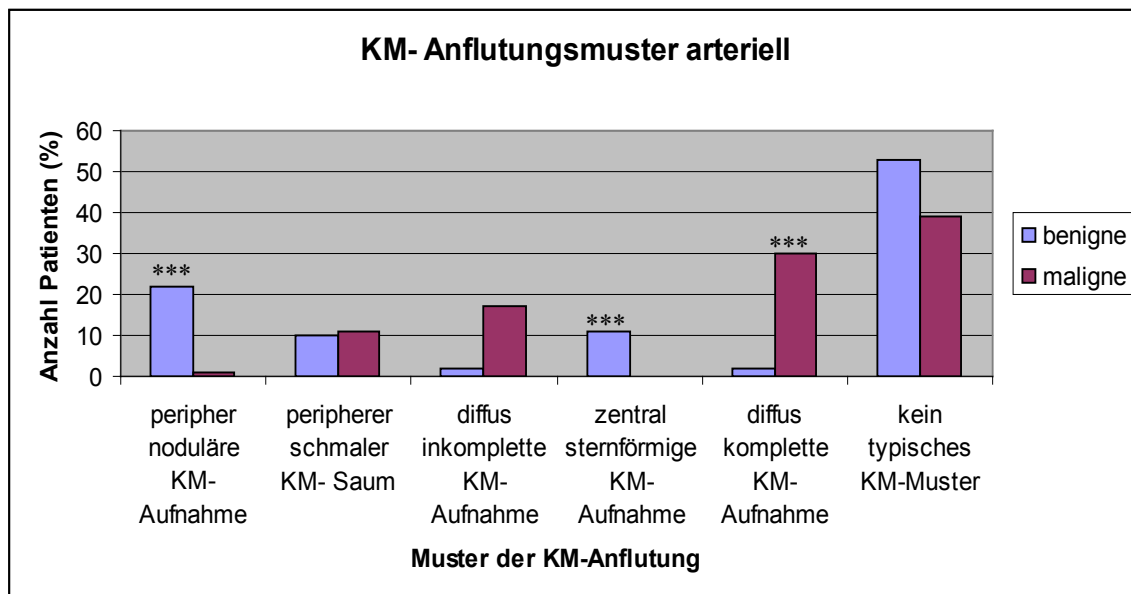
**Abb. 6 Kontrastmittelaufnahme in der Spätphase**

Tabelle 6 Muster der arteriellen Kontrastmittelaufnahme

¹ HCC + HCC/CCC- Mischumor; Signifikanzsterne: *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001, Reg.knoten= Regeneratknotten

Läsion	peripher noduläre KM- Aufnahme	peripherer schmaler KM-Saum	diffus inkomplette KM- Aufnahme	Zentral- sternförmige KM- Aufnahme	diffus komplette KM- Aufnahme	Kein typisches KM-Muster
benigne	24 (22%)***	11 (10%)	2 (1%)	12 (11%) ***	2 (1%)	51 (45%)
Reg.knoten	-	1 (3%)	1 (3%)	-	-	28 (94%)
Hämangiom	24 (80%)	3 (10%)	-	-	-	3 (10%)
FNH	-	-	-	12 (92%) ***	1 (8%)	-
Abszess	-	7 (58%)	-	-	-	5 (42%)
Nekrose	-	-	-	-	-	8 (100%)
Verfettung	-	-	-	-	-	7 (100%)
Sonstige	-	-	1(13%)	-	1 (13%)	6 (74%)
Maligne	2 (1%)	24 (11%)	36 (17%)	-	63 (30%) ***	84 (41%)
HCC ¹	-	9 (8%)	22 (20%)	-	51 (48%) ***	25 (24%)
Metastase	1 (1%)	10 (14%)	9 (13%)	-	10 (14%)	40 (58%)
CCC	-	4 (15%)	4 (15%)	-	2 (8%)	16 (62%)
Sonstige	1 (17%)	1 (17%)	1 (17%)	-	-	3 (49%)

**Abb. 7** Muster der arteriellen Kontrastmittelaufnahme

4.2. Differenzierung zwischen benignen und malignen Raumforderungen

Die Analyse folgender Kontrastmittelanflutungsmuster war hilfreich bei der Differenzierung zwischen benignen und malignen fokalen Leberläsionen:

Ein Hypoenhancement oder keine Kontrastmittelaufnahme war in der Spätphase der Kontrastmittelsonographie bei 37% (40 von 108) der benignen Läsionen nachweisbar. Im Gegensatz dazu zeigten 93% (194 von 209) der malignen Läsionen in der Spätphase eine deutlich verminderte KM-Aufnahme in der Raumforderung. Somit ergibt sich, dass der Nachweis einer homogenen KM-Aufnahme in der Spätphase ein Hinweis ist für Benignität der Raumforderung, während bei dem Nachweis einer KM-Aussparung die Wahrscheinlichkeit für Malignität deutlich erhöht ist (Sensitivität 0,64, Spezifität 0,93, positiver Vorhersagewert 0,82, negativer Vorhersagewert 0,84, $p < 0,001$).

Ein Hypoenhancement oder keine Kontrastmittelaufnahme war in der portal-venösen Phase war in 80% (168 von 209) der malignen Läsionen, aber nur in 38% (41 von 108) der benignen Läsionen nachweisbar (Sensitivität 0,62, Spezifität 0,81, positiver Vorhersagewert 0,63, negativer Vorhersagewert 0,80, $p < 0,001$). Diese Daten zeigen, dass die Analyse der Spätphase eine höhere Sensitivität und Spezifität in der Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen aufweist als die Analyse der portal-venösen Phase.

Ein Hyperenhancement in der Spätphase wurde in 20% (22 von 108) der benignen Läsionen, aber bei keiner der malignen Läsionen gefunden (Sensitivität 0,21, Spezifität 1,0, positiver Vorhersagewert 1,0, negativer Vorhersagewert 0,72, $p < 0,001$).

Die Darstellung eines arteriellen Hyperenhancements oder eines homogenen Isoenhancements war nicht hilfreich in der Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen, da sowohl benigne als auch maligne Läsionen dieses Anflutungsmuster zeigten (n.s.).

4.3. Benigne fokale Leberläsionen

Bei 108 Patienten wurden benigne Leberläsionen diagnostiziert: Hämangiom (n=30), Regeneratknoten (n=30), FNH (n=13), Abszess (n=12), fokale Nekrose (n=8), fokale Mehr- bzw. Minderverfettung (n=7), Adenom (n=2), Hamartom (n=2), post-OP Narbe (n=1), Budd-Chiari-Syndrom (n=1), Hämatom (n=1) und Zyste (n=1).

Tabelle 7 Kontrastmittelaufnahme in der Spätphase, benigne Läsionenr

Signifikanzsterne: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, Reg.knoten= Regeneratknoten

Läsion	keine KM-Aufnahme	Hypo enhancement	Iso enhancement	Hyper enhancement
benigne	23 (21%)	17 (16%)	46 (43%)	22 (20%) ***
Reg.knoten	2 (7%)	2 (7%)	26 (87%)	-
Hämangiom	2 (7%)	6 (20%)	3 (10%)	19 (63%)
FNH	-	1 (8%)	9 (69%)	3 (23%)
Abszess	9 (75%)	3 (25%)	-	-
Nekrose	6 (75%)	2 (25%)	-	-
Verfettung	-	-	7 (100%)	-
Sonstige	4 (50%)	3 (38%)	1 (13%)	-

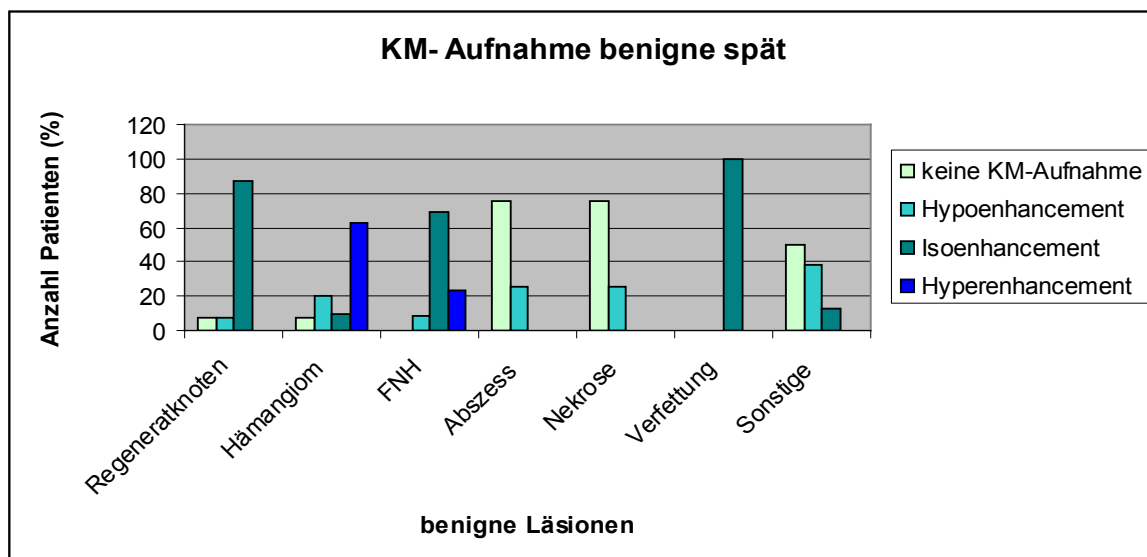


Abb. 8 Kontrastmittelaufnahme in der Spätphase, benigne Läsionen

In der arteriellen Phase war bei 31 % (33 von 108) der Fälle eine zur Leber isoechogene KM-Aufnahme nachweisbar. Im Gegensatz dazu waren bei 24% (26 von 108) der Fälle keine KM-Aufnahme und bei weiteren 24% (26 von 108) der Fälle eine im Vergleich zur Leber verminderte KM- Aufnahme nachweisbar. Bei 21% (23 von 108) der Fälle war die benigne Raumforderung in der arteriellen Phase hypervaskularisiert. Bei 12 dieser Patienten war eine zentralsternförmige KM-Anflutung nachweisbar (alle FNH), bei 2 Patienten war die Anflutung diffus mit kompletter KM-Füllung der Raumforderung und bei 2 weiteren Patienten diffus mit inkompletter Füllung. Bei 7 Patienten begann die KM-Anflutung mit peripher-knotigem Anflutungsmuster, welches rasch zur Hypervaskularisation der Raumforderung führte (ausschließlich Hämangiome). Bei 17 weiteren Patienten lag ebenfalls ein peripher-knotiges Anflutungsmuster vor, welches aber in der arteriellen Phase nur am Rande der Raumforderung vorlag, so dass die Raumforderung insgesamt als hypoechogen im Vergleich zur Leber gewertet wurde. Bei 11 Patienten mit hypoechogener Raumforderung war kurz ein peripher schmaler Gefäßsaum nachweisbar.

In der portal- venösen Phase waren 41% (44 von 108) der benignen Raumforderungen isoechogen zur Leber und 21% (23 von 108) hypervaskularisiert im Vergleich zur Leber. Im Gegensatz dazu war bei 17% (18 von 108) die KM-Aufnahme geringer als in der Leber und bei 21% (23 von 108) komplett fehlend. Ähnliche Ergebnisse zeigte die Untersuchung der Spätphase. In der Spätphase waren 43% (46 von 108) der benignen Raumforderungen isoechogen zur Leber und 20% (22 von 108) hypervaskularisiert im Vergleich zur Leber. Im Gegensatz dazu war bei 16% (17 von 108) die KM-Aufnahme geringer als in der Leber und bei 21% (23 von 108) komplett fehlend. Bei keiner der benignen Raumforderungen war ein KM-Anflutungsmuster in Kombination mit intraläsionalen Nekrosen nachweisbar, welches ausschließlich bei malignen Läsionen vorlag. Im Gegensatz dazu waren die benignen Nekrosen zu 100% von der KM- Aufnahme ausgespart.

4.2.1. Hämangiome

In der arteriellen Phase waren 27% (8 von 30) hypervaskularisiert, während bei 60% (18 von 30) der Fälle eine im Vergleich zur Leber verminderte und bei 13% (4 von 30) der Fälle eine fehlende KM-Aufnahme nachweisbar war. Bei keinem der Hämangiome fand sich in der arteriellen Phase dieselbe KM-Aufnahme wie im umgebenden Leberparenchym. Bei 80% (24 von 30) der Hämangiome war in der arteriellen Phase ein peripher-globulär noduläres KM-Anflutungsmuster nachweisbar (Abb. 10), bei weiteren 10% (3 von 30) der Hämangiome war an der Peripherie der Raumforderung ein schmaler Gefäßsaum nachweisbar. Bei einem Patienten war die KM-Aufnahme in der Raumforderung geringer als in der Leber.

In der portal-venösen Phase war bei 60% (18 von 30) eine Hypervaskularisation nachweisbar (Abb.11), bei 30% (9 von 30) war im Vergleich zur Leber eine verminderte KM-Aufnahme nachweisbar, bei 7% (2 von 30) der Fälle blieb die Raumforderung komplett von der KM-Aufnahme ausgespart und bei 3% (1 von 30) war die Raumforderung zur Leber isoechogen.

In der Spätphase waren 63% (19 von 30) der Hämangiome im Vergleich zur Leber hypervaskularisiert (Abb.12), 20 % (6 von 30) der Fälle waren zur Leber isoechogen und 7% (2 von 30) der Fälle blieben von der KM-Aufnahme weiterhin komplett ausgespart.

Der Nachweis eines peripher knotigen Anflutungsmusters als Hinweis für Benignität hatte somit eine Sensitivität von 0,8, eine Spezifität von 0,99, ein positiver Vorhersagewert von 0,92, ein negativer Vorhersagewert von 0,98 und eine Test-effizienz von 1,90 ($p < 0,001$).



Abb. 9 Hämangiom: Gray- Scale- Sonographie: Hypoechogene Leberläsion (Pfeil)

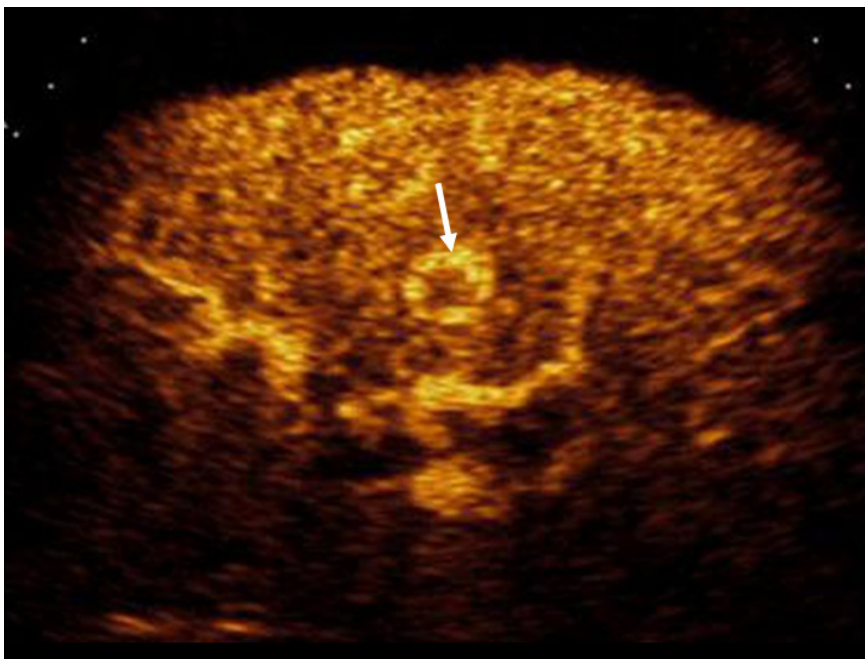


Abb. 10 Hämangiom: SonoVue arterielle Phase (13 Sekunden nach Injektion): Globulär- noduläres Anflutungsmuster in der Peripherie der Läsion (Pfeil)

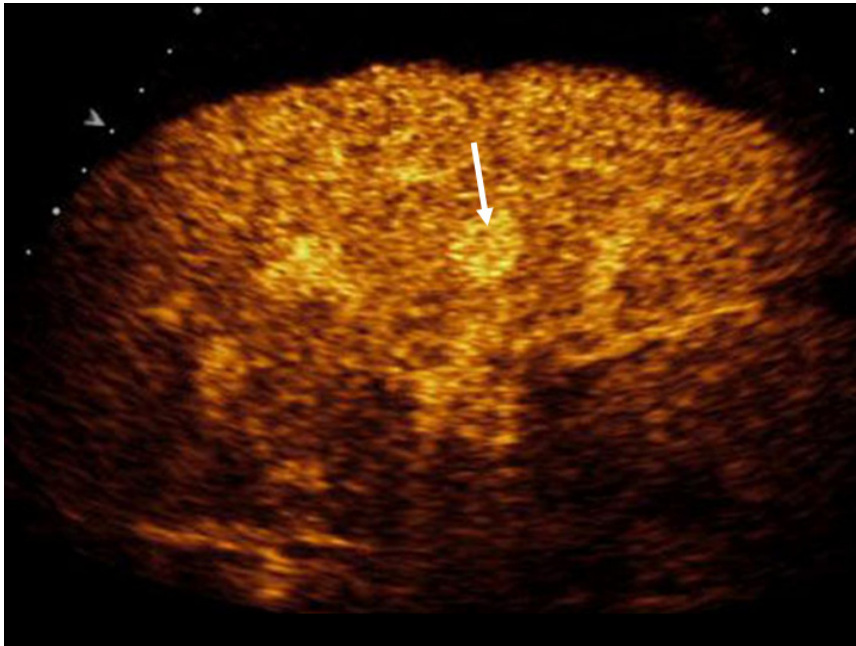


Abb. 11 Hämangiom: SonoVue portal- venöse Phase (31 Sekunden nach der Injektion): Homogene Kontrastmittelaufnahme der Läsion (Pfeil), welche ein Hyperenhancement im Vergleich zum umgebenden Leberparenchym zeigt

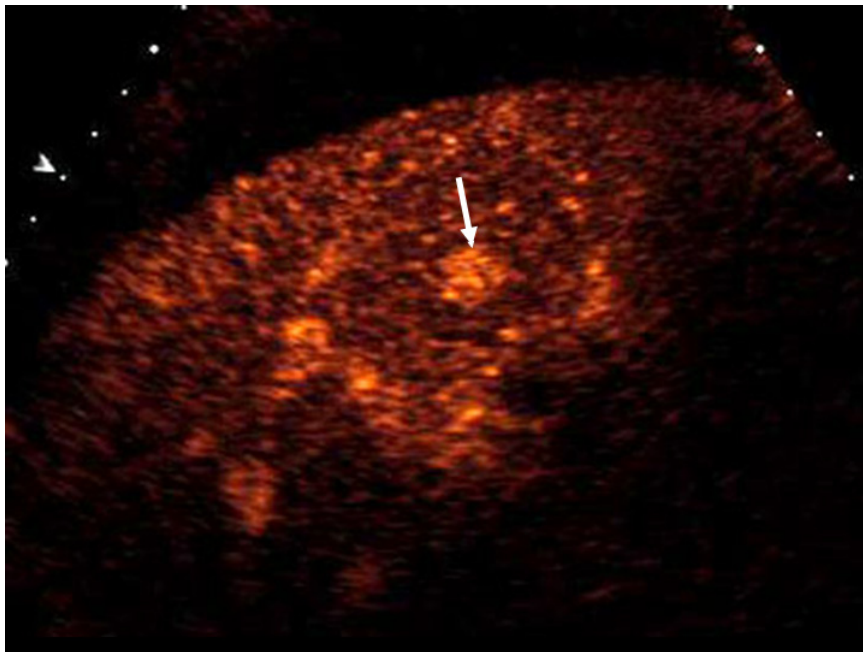


Abb. 12 Hämangiom: SonoVue Spätphase (180 Sekunden nach Injektion) Hyperenhancement der Läsion (Pfeil) in Bezug auf das umgebende Leberparenchym

4.2.2. Regeneratknotten

Bei 30 Patienten wurde histologisch die Diagnose eines Regeneratknottens gestellt. Bei 10 dieser Patienten wurde die Diagnose des benignen Knottens sogar durch die Untersuchung des Leberexplantates bestätigt, bei dem das Vorliegen eines HCC-Knottens histologisch definitiv ausgeschlossen wurde. Das Leberexplantat wurde bei diesem Patienten im Rahmen einer Lebertransplantation entnommen.

In der arteriellen Phase war bei 60% (18 von 30) der Patienten im Regeneratknotten die gleiche KM-Aufnahme nachweisbar wie im umgebenden Leberparenchym. Bei 30 % (9 von 30) der Patienten war in der arteriellen Phase zunächst eine geringere KM-Aufnahme und bei 10% (3 von 30) der Patienten eine fehlende KM-Aufnahme im Vergleich zum umgebenden Leberparenchym nachweisbar (Abb. 14).

In der portal-venösen Phase war in der Raumforderung bereits bei 87% (26 von 30) der Patienten die gleiche KM-Aufnahme nachweisbar wie in der Leber, während bei 10 % (3 von 30) der Patienten eine geringere bzw. bei 3% (1 von 3) der Patienten eine fehlende KM-Aufnahme nachweisbar war.

In der Spätphase zeigten weiterhin 87% (26 von 30) der Patienten die gleiche KM-Aufnahme wie die Leber (Abb.15), während bei jeweils 7% (2 von 30) der Patienten eine geringere bzw. bei 7% (2 von 30) eine fehlende KM- Aufnahme vorlag. Bei keinem der Patienten waren intraläsionale Nekrosen nachweisbar. Bei einem Patienten war in der arteriellen Phase kurz ein peripher schmaler Gefäßsaum zu erkennen.

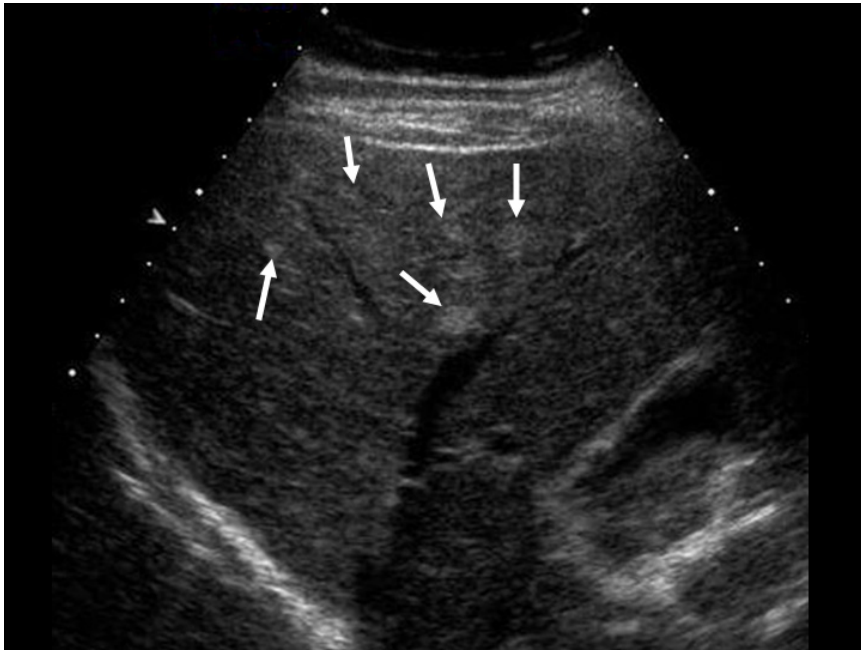


Abb. 13 Regeneratknotten: Grey- scale- Sonographie: Multiple hyperechogene Leberläsionen (Pfeile)

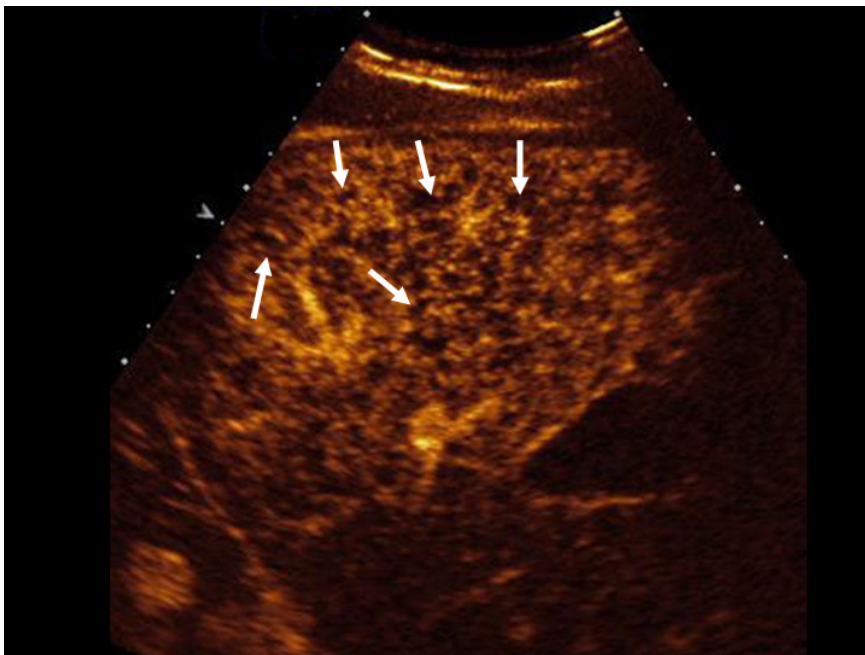


Abb. 14 Regeneratknotten SonoVue arterielle Phase (30 Sekunden nach Injektion): Demarkierung multipler Läsionen ohne Kontrastmittelaufnahme (Pfeile) im Vergleich zum umgebenden Leberparenchym

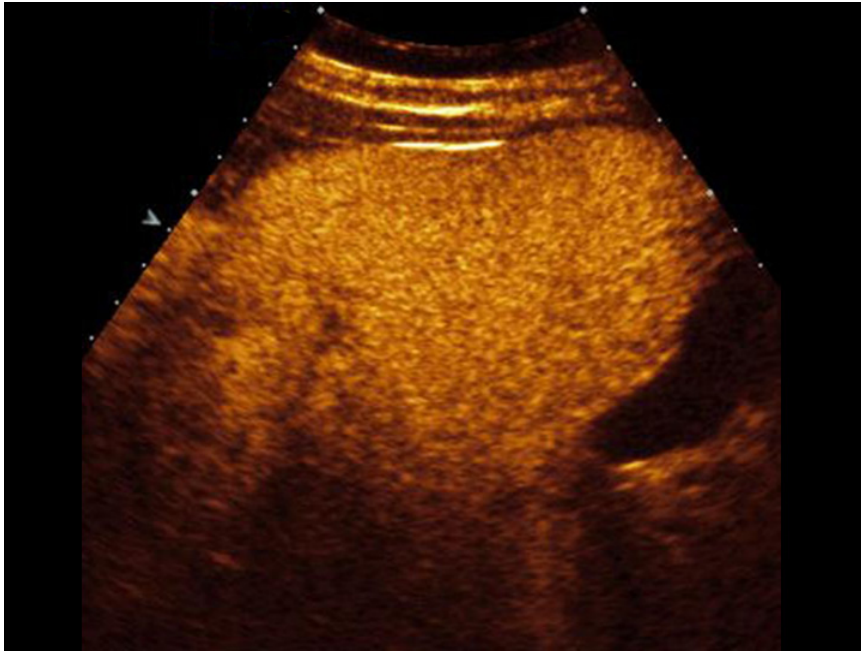


Abb. 15 Regeneratknoten: SonoVue Spätphase (180 Sekunden nach Injektion): Homogene Kontrastmittelaufnahme der Leber ohne Demarkierung einer Läsion

4.2.3. Fokal Noduläre Hyperplasie (FNH)

Bei 13 Patienten wurde die Diagnose einer Fokal Nodulären Hyperplasie gestellt.

In der arteriellen Phase nahmen alle 13 Läsionen (100% der FNH) mehr Kontrastmittel als das umgebende Lebergewebe auf und zeigten damit eine Hypervaskularisation. Bei 92% (12 von 13) der Patienten war als KM-Anflutungsmuster das typische Radspeichenmuster von zentral sternförmig beginnend nachweisbar (Abb. 17), während bei einem Patienten die KM-Aufnahme von diffus-komplettem Muster war.

In der portal- venösen Phase war die Raumforderung bei 62% (8 von 13) isoechogem zum umgebenden Leberparenchym (Abb. 18), während die Raumforderung bei den übrigen 38% (5 von 13) weiterhin hypervaskularisiert war.

In der Spätphase war die Raumforderung bei 69% (9 von 13) der Patienten isoechogen zur Leber und bei 23% weiterhin hypervaskularisiert im Vergleich zur umgebenden Leber (Abb.19). Bei einem der Patienten mit histologisch gesicherter FNH war in der Spätphase in der Raumforderung die KM-Aufnahme deutlich geringer als im umgebenden Lebergewebe. Bei keinem der Patienten war eine intraläsionale Nekrosen nachweisbar.

Die Prävalenz für den Nachweis eines zentral-sternförmigen Musters betrug 0,04. Der Nachweis eines zentral- sternförmigen Musters als Hinweis für Benignität hatte eine Sensitivität von 0,92, eine Spezifität von 1,00, ein positiver Vorhersagewert von 1,00, ein negativer Vorhersagewert von 0,99 und eine Test-Effizienz von 1,99 ($p < 0,001$). Somit ist der Nachweis einer radförmigen KM-Anflutung nahezu beweisend für eine FNH, da dieses KM-Anflutungsmuster ausschließlich bei Patienten mit FNH beobachtet wurde.



Abb. 16 FNH: Grey- scale- Sonographie: Hypoechoogene Leberläsion (Pfeil)

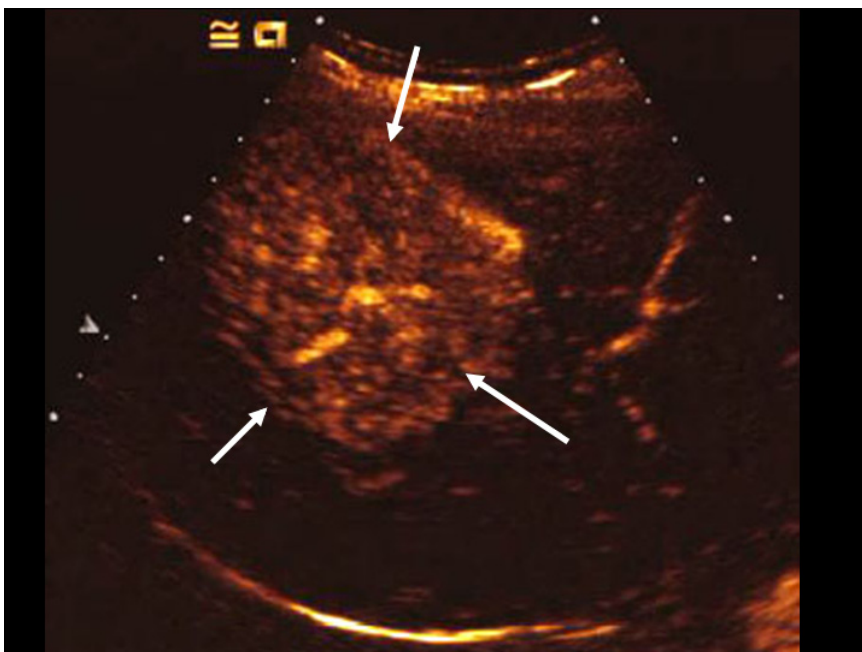


Abb. 17 FNH: SonoVue arterielle Phase (14 Sekunden nach Injektion): Zentralsternförmige Kontrastmittelaufnahme der Läsion (Pfeil)

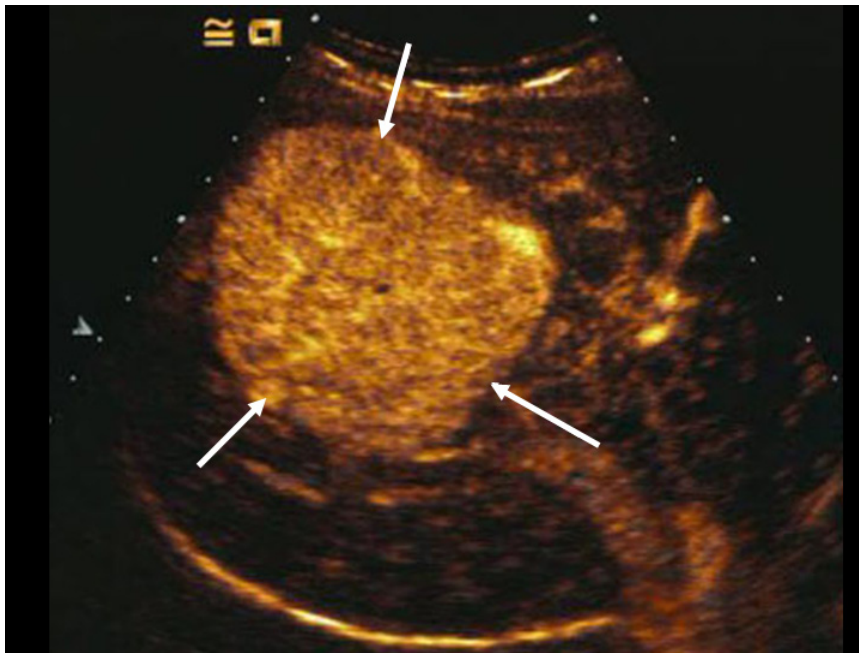


Abb. 18 FNH: SonoVue arterielle Phase (18 Sekunden nach Injektion):
Homogene Kontrastmittelaufnahme der Läsion (Pfeile) mit einer zentralen
Narbe ohne Anflutung

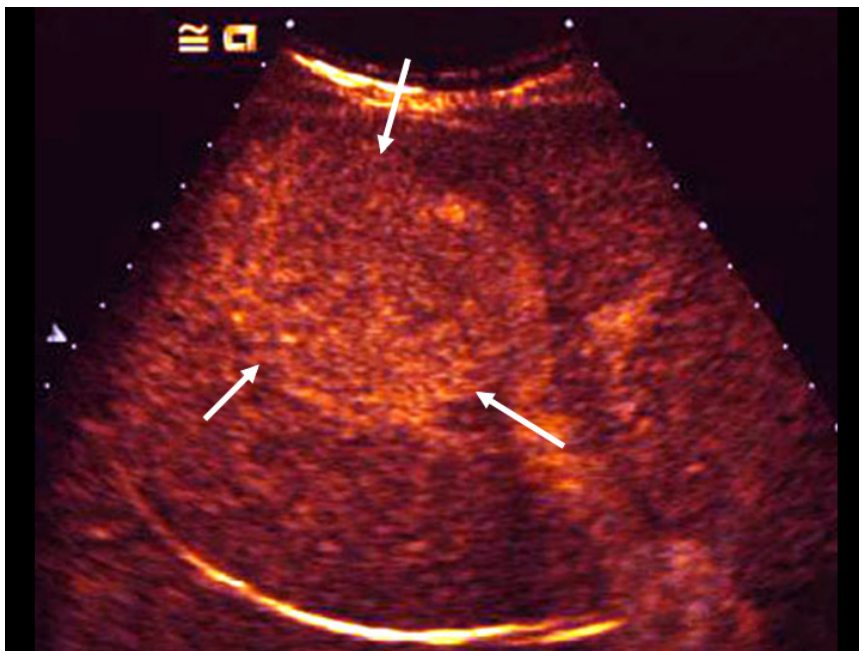


Abb. 19 FNH: SonoVue Spätphase (180 Sekunden nach Injektion):
Hyperenhancement der Läsion (Pfeile) im Vergleich zum umgebenden
Leberparenchym

4.2.4. Abszess

Bei 12 Patienten wurde an Hand der Referenzmethode die Diagnose eines Abszesses gestellt.

In der arteriellen Phase blieben 58% (7 von 12) der Abszesse komplett von der KM-Aufnahme ausgespart. Bei den übrigen 42% (5 von 12) der Fälle war die KM-Aufnahme, welche überwiegend im Randbereich nachweisbar war, geringer als im umgebenden Leberparenchym. Bei 58% (7 von 12) war in der arteriellen Phase am peripheren Rand des Abszesses ein schmaler Gefäßsaum nachweisbar.

In der portal-venösen Phase blieben 67% (8 von 12) der Abszesse komplett von der KM-Aufnahme ausgespart, während 33% (4 von 12) eine deutlich verminderte KM-Aufnahme hatten.

In der Spätphase war die komplette KM-Aussparung bei 75% (9 von 12) der Abszesse nachweisbar, während bei den übrigen 25% (3 von 12) eine zur Leber verminderte KM-Aufnahme vorlag, welche insbesondere im Randbereich nachweisbar war.

4.2.5. Fokale Nekrosen

Bei 8 Patienten wurde an Hand der Referenzmethode die Diagnose einer fokalen Nekrose gestellt.

In der arteriellen Phase war bei keiner der Nekrosen eine KM-Aufnahme nachweisbar (= 100%). Bei einem Patienten war in der Peripherie ein schmaler Gefäßsaum, bei 6 Patienten am Rande der Nekrose eine diskrete KM-Aufnahme nachweisbar.

In der portal-venösen Phase blieben bei 7 Patienten die Nekrosen von der KM-Aufnahme ausgespart, während ein weiterer Patient in der Nekrose eine diskrete KM-Aufnahme zeigte, allerdings deutlich weniger als in der umgebenden Leber.

In der Spätphase blieben die Nekrosen bei 6 Patienten von der KM-Aufnahme ausgespart, während bei 2 weiteren Patienten eine diskrete KM-Aufnahme nachweisbar war, welche aber deutlich geringer war als in der umgebenden Leber.

4.2.6. Fokale Mehr- bzw. Minderverfettung

Bei 7 Patienten wurde an Hand der Referenzmethode die Diagnose einer fokalen Mehr- bzw. Minderverfettung gestellt. Bei der Kontrastmitteluntersuchung war innerhalb der Läsion dieselbe KM-Aufnahme nachweisbar wie im umgebenden Leberparenchym (Abb. 21). In der arteriellen Phase zeigten alle 7 Läsionen ein Isoenhancement, welches sowohl in der portalvenösen Phase als auch in der Spätphase nachweisbar war. Alle 7 Läsionen zeigten das gleiche arterielle Kontrastmittelmuster wie die Leber und in keiner der Läsionen waren intraläsionelle Nekrosen nachweisbar.



Abb. 20 Fokale Mindererfettung: Grey-scale- Sonographie: Hypoechoogene Leberläsion (Pfeil)

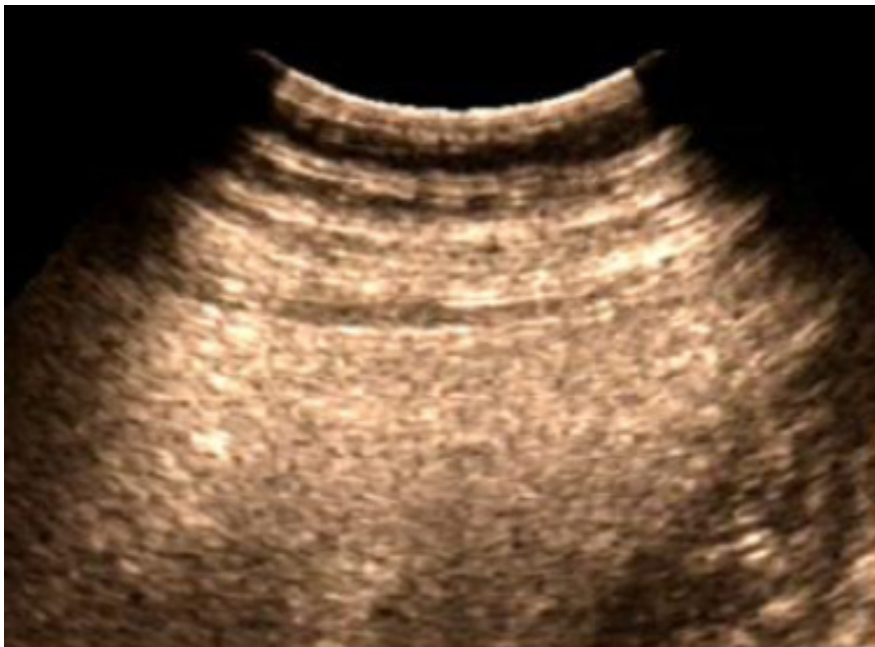


Abb. 21 Fokale Mindererfettung: SonoVue Spätphase (120 Sekunden nach Injektion): Homogenes Isoenhancement der Läsion im Vergleich zum umgebenden Leberparenchym

4.2.7. Adenome

Bei 2 Patienten wurde histologisch und durch die Beobachtung des Verlaufs die Diagnose eines Adenoms gestellt.

In der arteriellen Phase waren beide Adenome im Vergleich zur Leber hypervaskularisiert. Die Hypervaskularisation war bei dem einen Adenom diffus-komplett, während sie bei dem anderen Adenom diffus war, aber nur zu einer inkompletten KM-Füllung der Raumforderung führte.

In der portal-venösen Phase verschwand die Hypervaskularisation und die beiden Läsionen waren zur Leber isoechogen.

In der Spätphase behielt ein Adenom dieses Anflutungsmuster bei, das andere Adenom flutete weiter ab und zeigte ein Hypoenhancement. Das arterielle Kontrastmittelmuster entsprach in einem Fall einer diffus inkompletten Anflutung, das andere Adenom zeigte eine diffus komplette Anflutung. Beide Adenome wiesen keine Nekrosen auf. Während das eine Adenom bis zur Spätphase zur Leber isoechogen blieb, war in dem anderen Adenom in der Spätphase eine im Vergleich zur Leber geringere KM-Aufnahme nachweisbar.

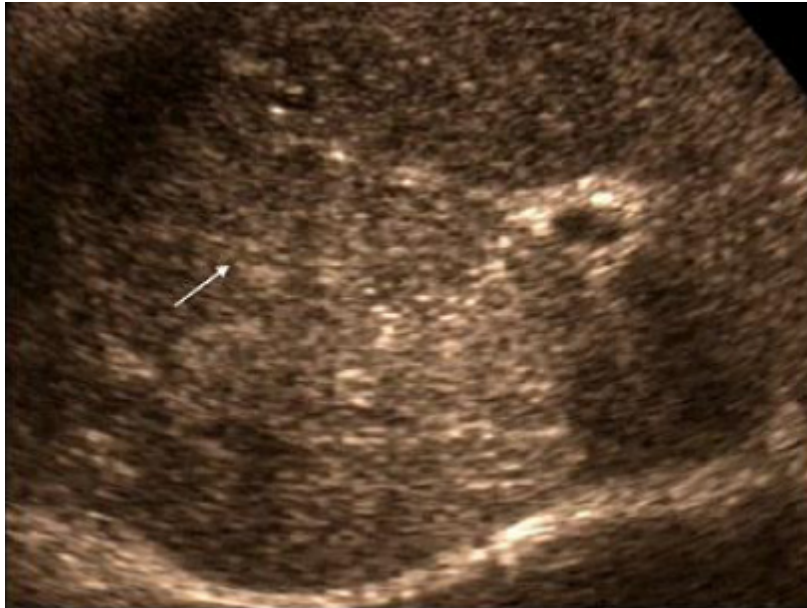


Abb. 22 Adenom: SonoVue arterielle Phase (2 Sekunden nach Injektion): Hyperenhancement der Läsion im Vergleich zum umgebenden Leberparenchym

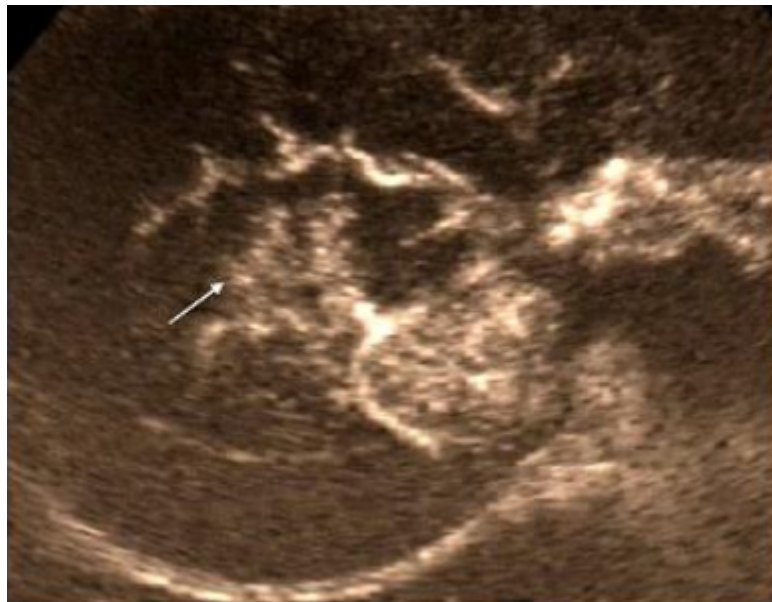


Abb. 23 Adenom: SonoVue arterielle Phase (10 Sekunden nach Injektion): Flush-artiges Hyperenhancement der Läsion im Vergleich zum umgebenden Leberparenchym

4.2.8. Hamartom

Bei 2 Patienten wurde histologisch ein Hamartom diagnostiziert. Bei einem Hamartom zeigte sich in der arteriellen Phase dieselbe KM-Aufnahme wie in der umgebenden Leber, während es in der portal-venösen Phase und in der Spätphase eine geringere KM-Aufnahme aufwies als die umgebende Leber. Das andere Hamartom blieb während sämtlicher KM-Phasen von der KM-Aufnahme ausgespart. In keinem der Hamartome ergaben sich Hinweise für eine intraläsionelle Nekrose.

4.2.9. Narbe

Bei einem Patienten handelte es sich bei der Raumforderung um eine Post-OP bedingte Narbe. Diese blieb während sämtlicher Phasen der KM-Aufnahme komplett von der KM-Aufnahme ausgespart.

4.2.10. Budd-Chiari-Syndrom

Bei einem Patienten ergab sich histologisch die Diagnose eines Budd-Chiari-Syndroms. In der KM-Sonographie blieb die Raumforderung sowohl in der arteriellen Phase als auch in der portal-venösen Phase und in der Spätphase komplett von der KM-Aufnahme ausgespart.

4.2.11. Hämatom

Bei einem Patienten bestand ein intrahepatisches Hämatom nach Leberpunktion 3 Wochen zuvor. In der KM-Sonographie blieb die Raumforderung sowohl arteriell als auch in der portal-venösen Phase und in der Spätphase von der KM-Aufnahme komplett ausgespart (Abb. 25).

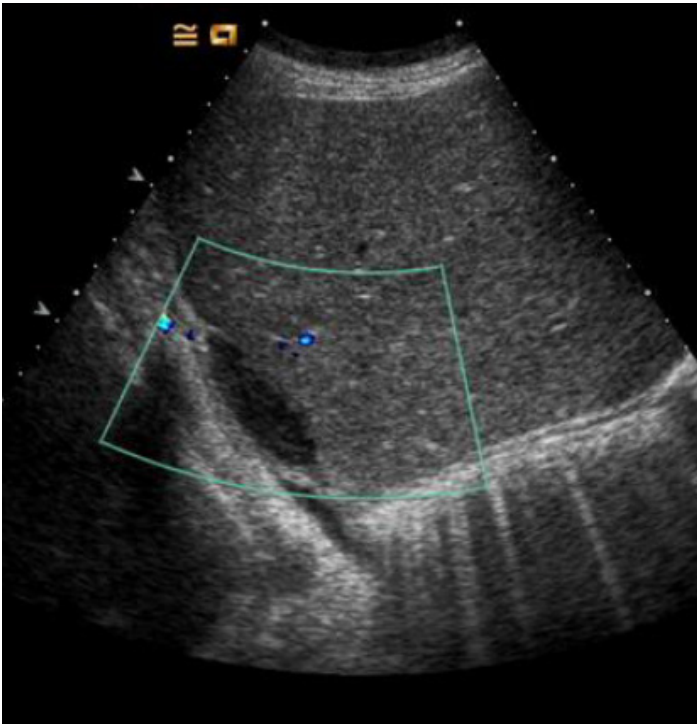


Abb. 24 Hämatom: Grey-scale- Sonographie: Hypoechoogene Leberläsion

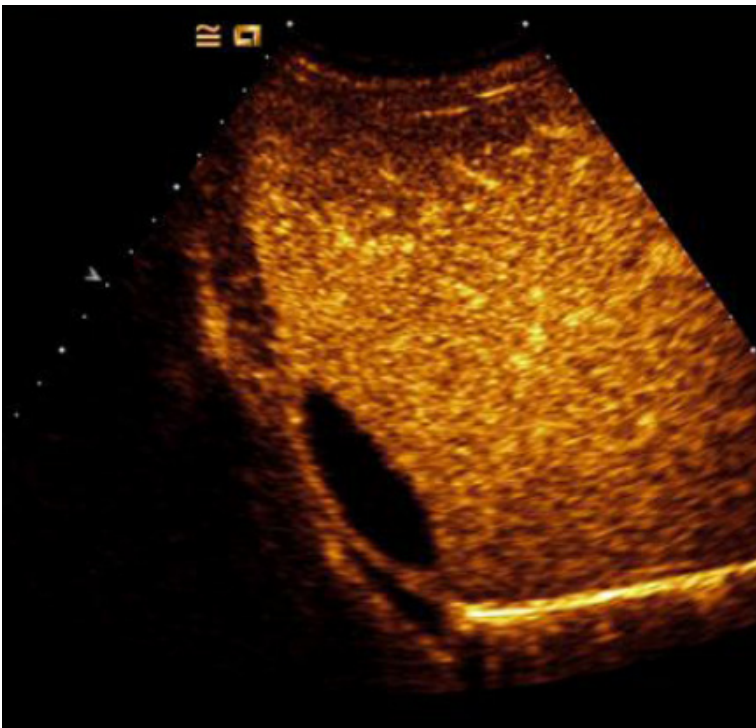


Abb. 25 Hämatom: SonoVue arterielle Phase (15 Sekunden nach Injektion): Hypoenhancement der Läsion im Vergleich zum umgebenden Leberparenchym

4.2.12. Zyste

Bei einem Patienten lag eine Leberzyste vor. Die Zyste blieb während sämtlicher Phasen der KM-Aufnahme komplett von der KM-Aufnahme ausgespart.

4.4. Maligne fokale Leberläsionen

Bei 209 Patienten wurden maligne Leberläsionen diagnostiziert: HCC (n=101), HCC/CCC- Misch tumor (n=6), Metastasen (n=70), CCC (n=26), Lymphome (n=4), Angiosarkom (n=1) und Zystadenokarzinom (n=1).

Tabelle 8 Kontrastmittelaufnahme in der Spätphase im Vergleich zur Leber

¹HCC + HCC/CCC- Misch tumor; Signifikanzsterne: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Läsion	keine KM-Aufnahme	Hypo enhancement	Iso enhancement	Hyper enhancement
maligne	19 (9%) ***	175 (84%) ***	15 (7%)	-
HCC ¹	3 (3%)	90 (84%)	14 (13%)	-
Metastase	11 (16%) ***	59 (84%) ***	-	-
CCC	4 (15%)	22 (85%)	-	-
Sonstige	1 (17%)	4 (67%)	1 (17%)	-

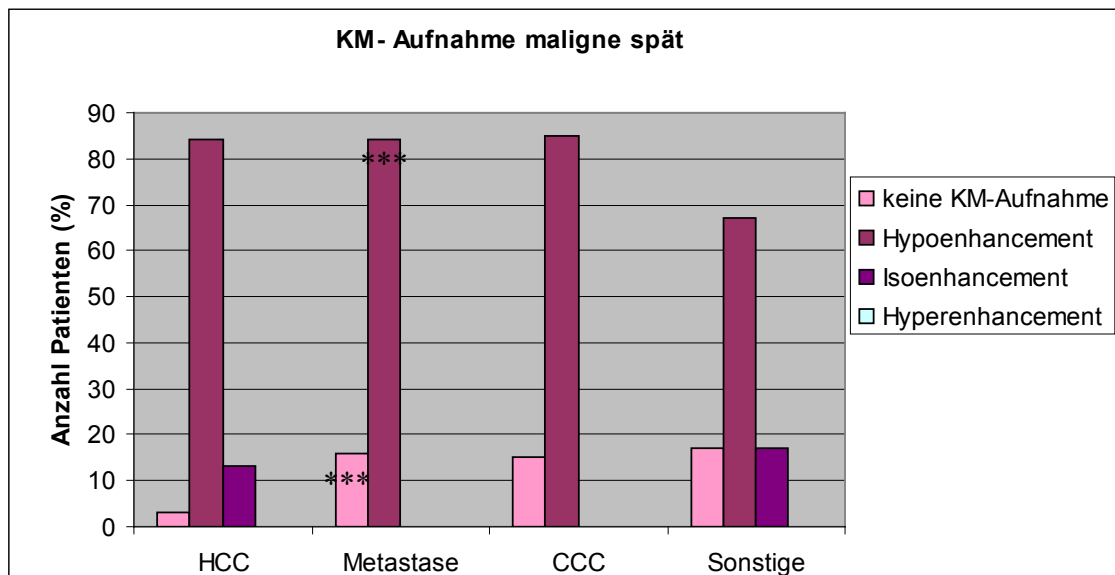


Abb. 26 Kontrastmittelaufnahme in der Spätphase, maligne Läsionen

In der arteriellen Phase war bei 48% (101 von 209) der malignen

Raumforderungen eine Hypervaskularisation nachweisbar. Diese war bei 63 Patienten (30%) diffus komplett und bei 36 Patienten (17%) diffus inkomplett. Bei 2 weiteren Patienten war ein breiter peripherer Gefäßsaum nachweisbar, der als Hypervaskularisation gewertet wurde. Bei 26% (55 von 209) der malignen Raumforderungen war die KM-Aufnahme in der Raumforderung wie im umgebenden Leberparenchym. Bei 20% (41 von 209) der malignen Raumforderungen war bereits in der arteriellen Phase eine verminderte KM-Aufnahme und bei 6% (12 von 209) eine fehlende KM-Aufnahme in der malignen Raumforderung nachweisbar. Bei 24 Patienten war arteriell kurz ein schmaler peripherer Gefäßsaum nachweisbar.

In der portal-venösen Phase waren bei 81 % der malignen Raumforderungen im Vergleich zum umgebenden Leberparenchym eine deutlich verminderte (163 von 209) bzw. eine fehlende (6 von 209) KM-Aufnahme nachweisbar, während bei 19% (39 von 209) der Patienten mit maligner Raumforderung die KM-Aufnahme ähnlich war, wie im umgebenden Leberparenchym. Bei 1 Patienten zeigte die maligne Raumforderung eine Hypervaskularisation.

In der Spätphase waren bei 93% der malignen Raumforderungen im Vergleich zum umgebenden Leberparenchym eine deutlich verminderte (175 von 209) bzw. eine fehlende (19 von 209) KM-Aufnahme nachweisbar, während bei 7% (15 von 209) der Patienten mit maligner Raumforderung die KM-Aufnahme ähnlich war, wie im umgebenden Leberparenchym. Bei 17% (35 von 209) der malignen Raumforderungen waren intraläsionale Nekrosen erkennbar.

4.3.1. Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Bei 107 Patienten wurde ein HCC diagnostiziert. Bei 6 dieser Patienten ergab sich histologisch ein HCC/CCC-Mischtumor. Das Ergebnis der Analyse der KM-Aufnahme wird zunächst für die gesamte HCC-Gruppe angegeben. Im Anschluss daran werden die Ergebnisse der reinen HCC-Histologie (n=101) im Vergleich zur HCC/CCC- Mischform-Gruppe (n=6) analysiert.

HCC- Gruppe inklusive HCC/CCC- Mischformen (n=107):

In der arteriellen Phase war bei 67% (72 von 107) eine Hypervaskularisation nachweisbar. Diese zeigte bei 48% (51 von 107) Patienten eine diffus-komplette KM-Aufnahme und bei 20% (22 von 107) Patienten eine diffus-inkomplette KM-Füllung innerhalb der Raumforderung. Bei 15% (16 von 107) war in der Raumforderung dieselbe KM-Aufnahme nachweisbar wie in der umgebenden Leber, während bei 13% (14 von 107) der Fälle bereits in der arteriellen Phase eine verminderte und bei 5% (5 von 107) der Fälle eine komplett fehlende KM-Aufnahme nachweisbar war. Bei 8% (9 von 107) Patienten war in der arteriellen Phase kurz ein schmaler peripherer Gefäßsaum nachweisbar.

In der portal- venösen Phase war bei 65% (70 von 107) der Fälle eine deutlich verminderte bzw. bei 1% (1 von 107) eine fehlende KM-Aufnahme nachweisbar, während bei 33% (35 von 101) der Fälle in der Raumforderung dieselbe KM-Aufnahme nachweisbar war wie in der umgebenden Leber. In der portal-venösen Phase war nur noch bei einem Patienten eine Hypervaskularisation nachweisbar.

In der Spätphase war bei 84% der Fälle (90 von 107) eine deutlich verminderte bzw. bei 3% der Fälle (3 von 107) eine komplett fehlende KM-Aufnahme in der Raumforderung nachweisbar, während bei den übrigen 13% (14 von 107) der Fälle die KM-Aufnahme in der Raumforderung ähnlich war wie in der umgebenden Leber.

Bei 17 % (18 von 107) waren intraläsionelle nekrotische Anteile nachweisbar.

HCC- Gruppe (n= 101):

In der arteriellen Phase war bei 66% (67 von 101) eine Hypervaskularisation nachweisbar (Abb. 28). Diese zeigte bei 50 Patienten eine diffus- komplette KM-Aufnahme und bei 15 Patienten eine diffus- inkomplette KM-Füllung innerhalb der Raumforderung. Bei 16% (16 von 101) war in der Raumforderung dieselbe KM-Aufnahme nachweisbar wie in der umgebenden Leber, während bei 13% (14 von 101) der Fälle bereits in der arteriellen Phase eine verminderte und bei 5% (5 von 101) der Fälle eine komplett fehlende KM-Aufnahme nachweisbar war. Bei 9 Patienten war in der arteriellen Phase kurz ein schmaler peripherer Gefäßsaum nachweisbar.

In der portal- venösen Phase war bei 64% der Fälle eine deutlich verminderte (64 von 101) bzw. eine fehlende KM-Aufnahme (1 von 101) nachweisbar, während bei 35% (35 von 101) der Fälle in der Raumforderung dieselbe KM-Aufnahme nachweisbar war wie in der umgebenden Leber. In der portal-venösen Phase war nur noch bei einem Patienten eine Hypervaskularisation nachweisbar.

In der Spätphase war bei 85% der Fälle eine deutlich verminderte (85 von 101) bzw. komplett fehlende (2 von 101) KM-Aufnahme in der Raumforderung nachweisbar (Abb. 29), während bei den übrigen 14% (14 von 101) der Fälle die KM-Aufnahme in der Raumforderung ähnlich war wie in der umgebenden Leber. Bei 16 % (16 von 101) waren intraläsionelle nekrotische Anteile nachweisbar.

HCC/CCC-Gruppe (n= 6):

In der arteriellen Phase zeigte 1 HCC/CCC eine geringere Kontrastmittelanflutung als das umgebende Lebergewebe, der Großteil mit 5 HCC/CCCs eine stärkere Anflutung. Der Großteil der HCC/CCCs zeigte als arterielles Muster eine diffus inkomplette Kontrastmittelanflutung, in 1 Fall entsprach das Muster einer diffus kompletten Anflutung. Alle HCC/CCCs wiesen in der portalvenösen Phase ein Hypoenhancement auf, während 1 HCC/CCC in der Spätphase aussparte und 5 weiterhin ein Hypoenhancement zeigten. 2 HCC/CCC wiesen Nekrosen auf, 4 nicht.

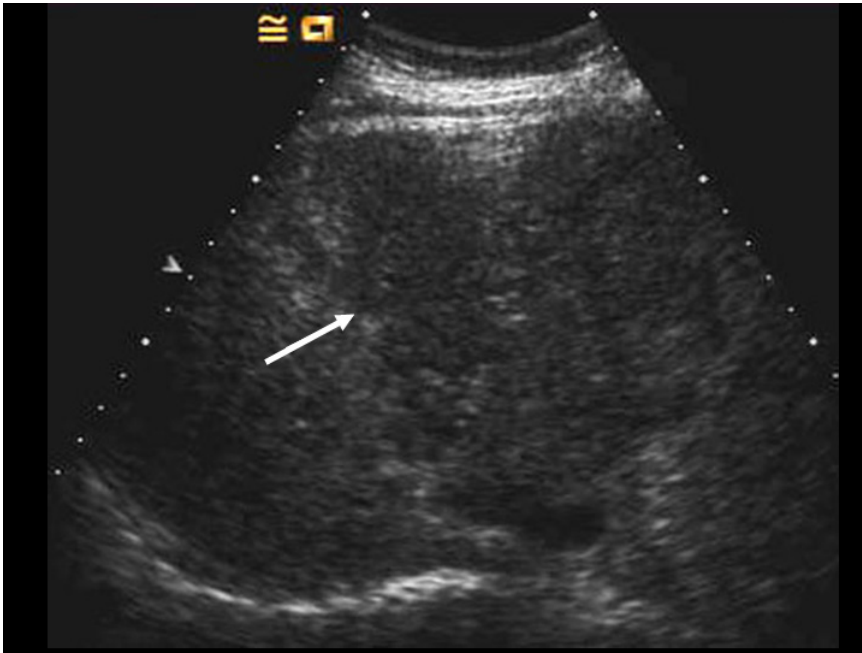


Abb. 27 HCC: Grey- scale- Sonographie: Inhomogenes Parenchym bei Leberzirrhose. Das Parenchym im rechten Teil der Abbildung ist geringfügig hypoechogener (Pfeile) als das umgebende Leberparenchym

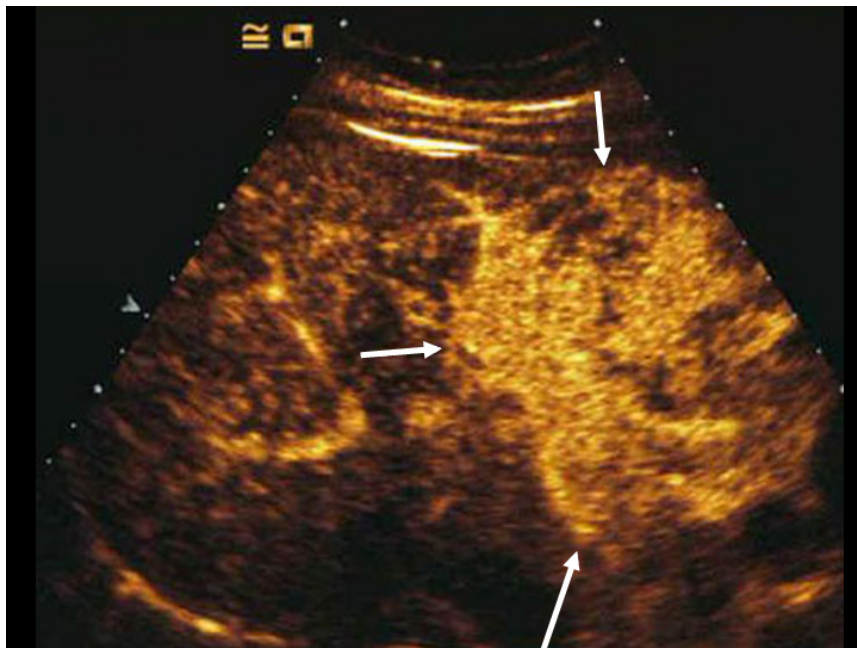


Abb. 28 HCC: SonoVue arterielle Phase (14 Sekunden nach Injektion); Hyperechogenität der fokalen Leberläsion (Pfeile). Diese Läsion ist in dem hypoechogenen Areal lokalisiert, welches in der B-mode- Sonographie sichtbar war

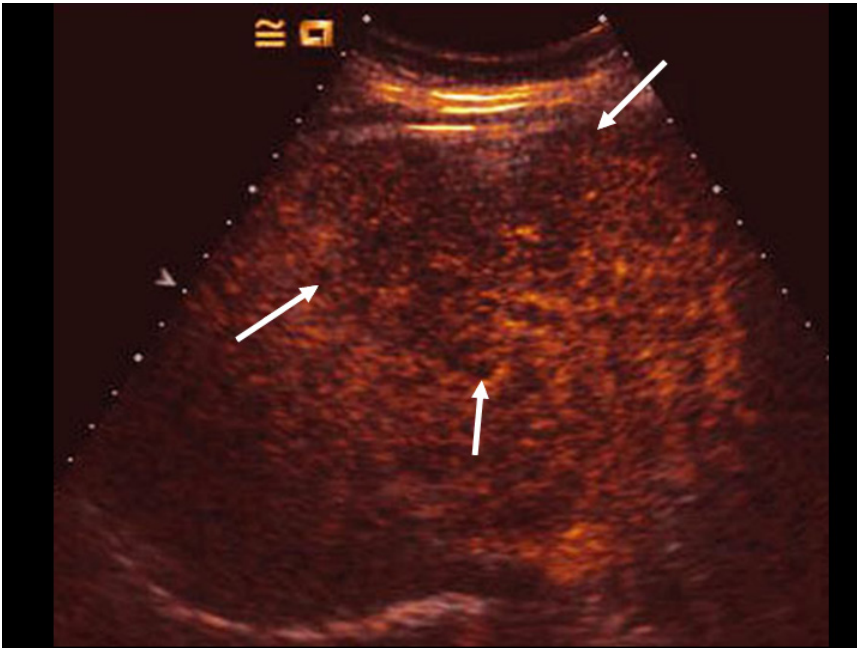


Abb. 29 HCC: SonoVue Spätphase (150 Sekunden nach Injektion): Deutliche Demarkierung der Läsion (Pfeile) ohne Anflutung im Vergleich zum umgebenden Leberparenchym

4.3.1.1. HCC im Vergleich zu HCC/CCC- Mischtumoren

Zur Untersuchung der Unterscheidung von HCCs und HCC/CCCs wurde zuerst das Enhancement der Spätphase analysiert. Von den 101 HCCs zeigten 86 % (87 von 101) der HCCs in der Spätphase ein Hypoenhancement oder keine Kontrastmittelaufnahme und 14% (14 von 101) waren zur Leber isoechogen. Im Gegensatz dazu war bei allen 6 HCC/CCC- Mischtumoren in der Spätphase eine deutlich verminderte (5 von 6) bzw. fehlende (1 von 6) KM-Aufnahme nachweisbar. In der arteriellen Phase war bei 66% der HCC eine diffus KM-Anflutung mit kompletter bzw. inkompletter KM-Füllung nachweisbar und bei 16 % der HCC war die KM-Anflutung in der Raumforderung zur umgebenden Leber isoechogen. Im Gegensatz dazu war bei allen 6 Patienten mit HCC/CCC- Mischtumor in der arteriellen Phase eine diffuse KM-Anflutung mit kompletter bzw. inkompletter KM-Füllung nachweisbar (n.s.). Intraläsionale Nekrosen fanden sich bei 16% (16 von 101) der HCC und bei 33% (2 von 6) der HCC/CCC- Mischtumore (n.s.).

Die bei diesem Vergleich beschriebenen Unterschiede zwischen reinen HCC-Tumoren einerseits (n=101) und HCC/CCC- Mischtumoren andererseits (n=6) sind statistisch nicht signifikant.

4.3.1.2. HCC im Vergleich zu Metastasen (HCC inklusive HCC/CCC)

In der arteriellen Phase war bei 82% (88 von 107) der HCCs eine Hypervaskularisation (67 %) bzw. eine isoechogene KM-Aufnahme (15%) nachweisbar, während bei den Metastasen nur 31% der Fälle eine Hypervaskularisation und 38% ein Isoenhancement zeigten. Im Gegensatz dazu fand sich bei den Metastasen in 31% der Fälle eine deutlich verminderte bzw. fehlende KM-Aufnahme, während diese verminderte bzw. fehlende KM-Aufnahme nur bei 18% der HCC zu finden war. Bezüglich des KM-Anflutungsmusters zeigten 15% (16 von 107) der HCC eine zur Leber isoechogene KM-Aufnahme, während Metastasen in 34% (24 von 107) der Fälle eine zur Leber isoechogene KM-Aufnahme zeigten ($p < 0,05$). Ein diffus komplettes bzw. inkomplettes Anflutungsmuster fand sich bei 68% der HCC (73 von 107), aber nur bei 27 % der Metastasen (19 von 107) ($p < 0,001$). Eine arterielle Hypervaskularisation war bei 67% der HCC (72 von 107) aber nur bei 31% der Metastasen (22 von 107) nachweisbar ($p < 0,001$).

In der portal- venösen Phase lag bei 66% (71 von 107) der HCC eine verminderte bzw. fehlende KM- Aufnahme vor ($p < 0,001$).

In der Spätphase nach 3 Minuten war bei 87% der HCC (93 von 107) eine verminderte bzw. fehlende KM- Aufnahme nachweisbar. Von den Metastasen zeigten allerdings zu diesem Zeitpunkt bereits 100% der Fälle verminderte bzw. fehlende KM- Aufnahme ($p < 0,01$). Bei 17% der HCC (18 von 107) und bei 14% (10 von 70) der Metastasen waren intraläsionale Nekrosen nachweisbar (n.s.). Bei dem Vergleich zwischen der KM-Aufnahme von HCC und Metastasen ergibt sich, dass HCC signifikant häufiger arteriell hypervaskularisiert sind. Außerdem ist die Darstellung der KM-Minderaufnahme in der Raumforderung bei den Metastasen oft bereits zu einem früheren Zeitpunkt darstellbar, während diese bei den HCC in vielen Fällen erst in der späten Spätphase nachweisbar ist. Daraus ergibt sich, dass für die Beurteilung HCC- verdächtiger Raumforderungen darauf geachtet werden muss, wenn möglich auch noch sehr spät (ggf. über 3 Minuten nach Injektion) die KM-Aufnahme in der Raumforderung zu beurteilen.

4.3.2. Metastasen

Bei 38% (26 von 70) war in der arteriellen Phase in der Raumforderung dieselbe KM-Aufnahme nachweisbar wie im umgebenden Leberparenchym. Im Gegensatz dazu war bei 31% (22 von 70) der Fälle eine arterielle Hypervaskularisation nachweisbar, während bei 24% (17 von 70) der Fälle in der Raumforderung im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe eine verminderte KM- Aufnahme (Abb. 31) und bei 7% (5 von 70) eine komplett fehlende KM-Aufnahme nachweisbar war. Bei den Patienten mit arterieller Hypervaskularisation war diese bei 10 Patienten diffus komplett und bei 9 Patienten diffus inkomplett. Bei 10 Patienten war in der arteriellen Phase kurz ein peripherer Gefäßrand nachweisbar (bei drei dieser Patienten so breit, dass die Raumforderung als arteriell hypervaskularisiert gewertet wurde, während es sich bei den übrigen Patienten nur um einen schmalen Gefäßsaum bei insgesamt hypovaskularisierter Raumforderung handelte.

In der portal- venösen Phase war bereits bei 99% der Fälle eine deutlich verminderte (66 von 70) bzw. eine völlig fehlende (3 von 70) KM-Aufnahme in der Raumforderung nachweisbar. Bei einem Patienten war die Raumforderung isoechogen zur umgebenden Leber.

In der Spätphase waren bei allen Patienten eine KM-Aussparung (11 von 70) bzw. eine deutliche KM- Minderaufnahme (59 von 70) nachweisbar (Abb. 32). Zusätzlich waren bei 14% (10 von 70) der Patienten intraläsionale Nekrosen nachweisbar.



Abb. 30 Metastase: Grey- scale- Sonographie: Leberparenchym mit einzelner verdächtiger hypoechogener Läsion (Pfeil)

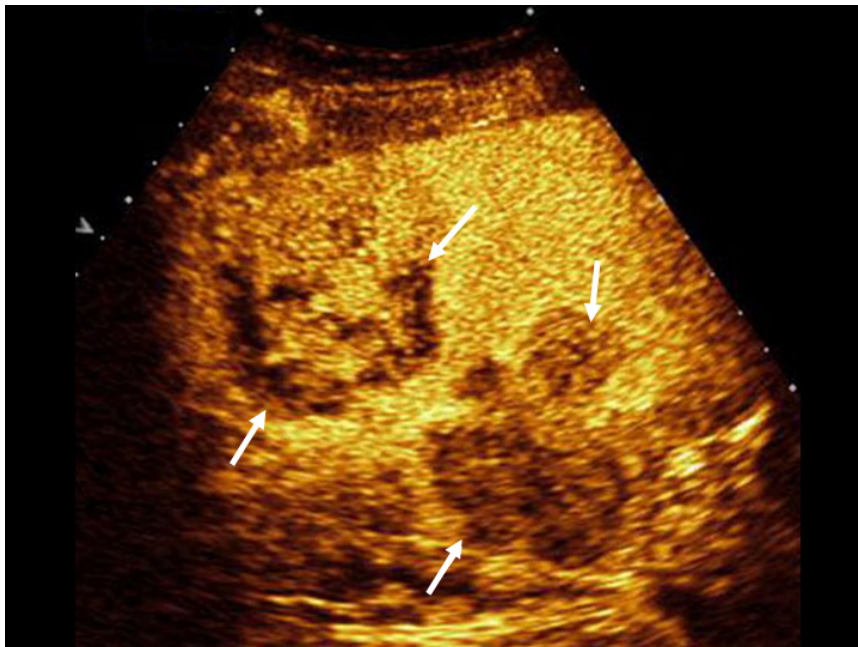


Abb. 31 Metastase: SonoVue arterielle Phase (19 Sekunden nach Injektion): Demarkierung von zwei großen Läsionen, welche sich hypoechogen im Vergleich zum umgebenden Leberparenchym darstellen

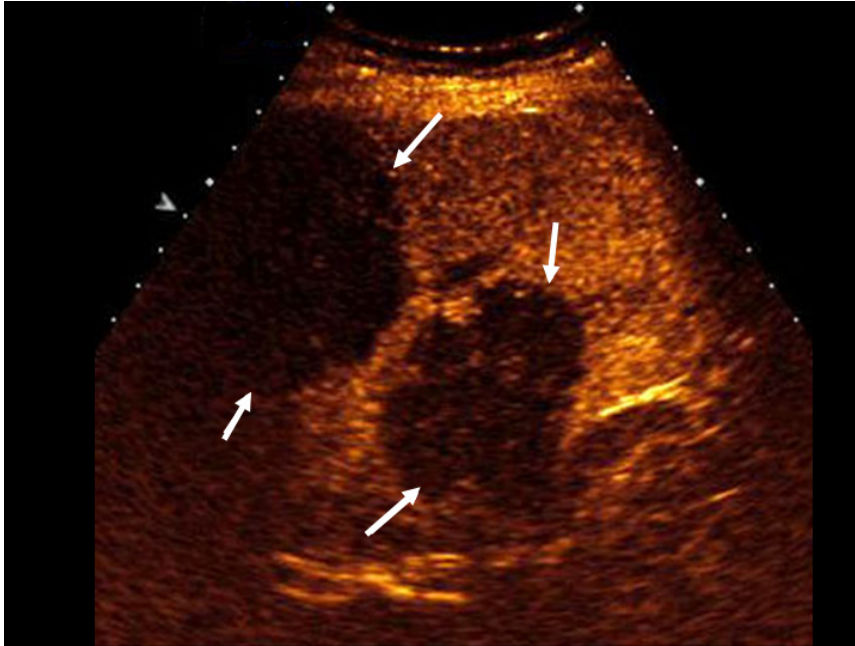


Abb. 32 Metastase: SonoVue Spätphase (150 Sekunden nach Injektion): Deutliche Demarkierung von zwei großen Leberläsionen ohne Kontrastmittelanflutung (Pfeile)

4.3.3. Cholangiozelluläre Karzinome (CCC)

Bei 26 Patienten wurde histologisch die Diagnose eines Cholangiozellulären Karzinoms (CCC) gestellt.

Bei 38% (10 von 26) der Patienten mit einem CCC war in der arteriellen Phase dieselbe KM-Aufnahme nachweisbar wie im umgebenden Leberparenchym. Bei 23% (6 von 26) der Patienten war die Raumforderung hypervaskularisiert. Bei 4 dieser Patienten war eine diffus inkomplette Hypervaskularisation nachweisbar,

während bei den anderen beiden Patienten eine diffus komplette Hypervaskularisation nachweisbar war. Bei 35% der Patienten mit CCC war bereits in der arteriellen Phase eine verminderte KM-Aufnahme nachweisbar und bei einem weiteren Patienten fehlte die KM-Aufnahme in der Raumforderung völlig.

In der portal-venösen Phase war nur noch bei 8% der Patienten in der Raumforderung eine KM-Aufnahme wie in der umgebenden Leber nachweisbar, während 88% der Patienten in der Raumforderung deutlich weniger KM aufgenommen wurde und bei 4% überhaupt keine KM-Aufnahme in der Raumforderung nachweisbar war.

Die KM-Aussparung in der Raumforderung wurde bis zur Spätphase immer deutlicher, so dass nach 3 Minuten bei allen Patienten in der Raumforderung die KM-Aufnahme deutlich geringer bzw. fehlend war als im Vergleich zum umgebenden Leberparenchym.

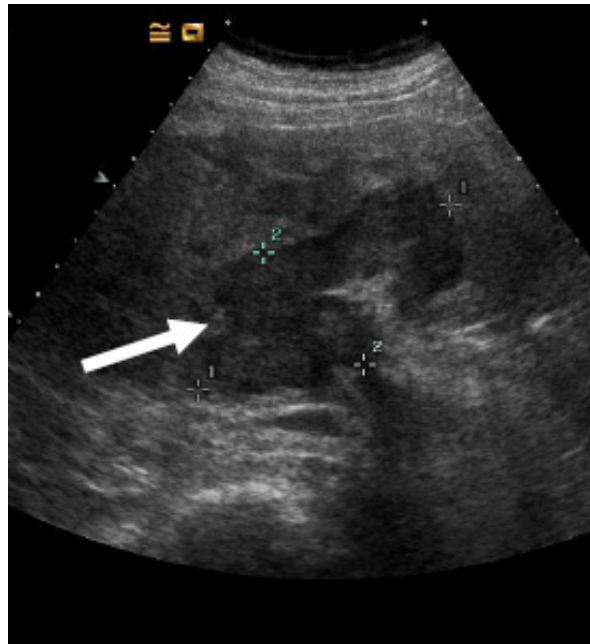


Abb. 33 CCC: Grey-scale-Sonographie: Hypoechoogene Läsion (Pfeil)

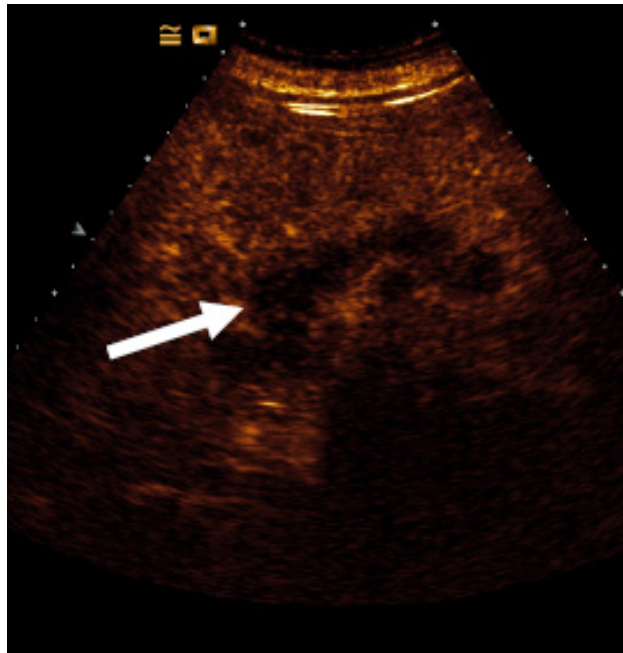


Abb. 34 CCC. SonoVue Spätphase (130 Sekunden nach Injektion): Hypoenhancement der Läsion im Vergleich zum umgebenden Leberparenchym

4.3.4. Lymphome

Bei 4 Patienten wurde histologisch ein Lymphom diagnostiziert. Bei 3 dieser Patienten war in der Lymphom- Raumforderung in der Leber während der arteriellen Phase eine ähnliche KM-Aufnahme nachweisbar wie im umgebenden Leberparenchym, gefolgt von einem raschen Wash-out in der portal-venösen Phase, welches bis zur Spätphase immer deutlicher wurde. Bei einem dieser Patienten war in der arteriellen Phase ein schmaler peripherer Gefäßring nachweisbar, der schon ab der portal-venösen Phase nicht mehr nachweisbar war. Bei einem anderen Patienten war bereits in der arteriellen Phase in der Raumforderung eine KM-Minderaufnahme nachweisbar, welche bis zur Spätphase immer deutlicher wurde. Bei keinem der Lymphome war eine intraläsionale Nekrosen nachweisbar.

4.3.5. Angiosarkom

Bei einem Patienten wurde histologisch ein Angiosarkom diagnostiziert. In der arteriellen Phase war eine diffus- inkomplette Hypervaskularisation nachweisbar, gefolgt von einem raschen Wash-out mit Hypoenhancement in der portal-venösen Phase, welche bis zur Spätphase immer deutlicher wurde. Außerdem waren bereits in der arteriellen Phase innerhalb der Raumforderung kleine nekrotische Areale ohne KM-Aufnahme nachweisbar.

4.3.6. Zystadenokarzinom

Bei einem Patienten wurde histologisch ein Zystadenokarzinom diagnostiziert. Im Lumen der Raumforderung war weder in der arteriellen, noch in der portal-venösen oder in der Spätphase eine KM-Aufnahme nachweisbar. Allerdings war in der arteriellen Phase in Lokalisation auf die Zystenwände Vaskularisation nachweisbar.

4.5. Korrektheit der Beurteilung der Dignität:

4.5.1. Vergleich zwischen B-Bild, FKDS und KM-Sonographie

Im sonographischen Bild konnte der Untersucher bei 60% der Patienten keine sichere Beurteilung der Dignität festlegen. Bei den übrigen 40% der Patienten legte sich der Untersucher bei der Beurteilung der Dignität zwar fest, diese Einschätzung war allerdings in 4% der Fälle nicht korrekt, wobei 8 benigne Raumforderungen als maligne und 4 maligne Raumforderungen als benigne gewertet wurden. Insgesamt konnte mit Hilfe der B-Bild- Sonographie in Hinsicht auf die komplette Untersuchungsgruppe von 317 Patienten eine korrekte Diagnose in 36% getroffen werden.

In der FKDS zeigte sich keine deutliche Verbesserung der Dignitätsbeurteilung. Bei 4% der Fälle war es auch mit Hilfe der KM-Sonographie nicht möglich eine Dignitätsbeurteilung zu erstellen. Eine Fehldiagnose ergab sich in der KM-Sonographie nur bei 0,5% der malignen Raumforderungen und bei 12% der benignen Raumforderungen. 93% der Läsionen, welche falsch diagnostiziert wurden waren also benigne (z.B. Abszess, Hämangiom, FNH, Budd-Chiari-Syndrom, Hamartom). Insgesamt konnte mit Hilfe der Kontrastmittel-Sonographie in Hinsicht auf die komplette Untersuchungsgruppe von 317 Patienten eine korrekte Diagnose in 91% der Fälle getroffen werden.

Das Ergebnis des Vergleichs zwischen B-Bild, FKDS und KM-Sonographie bei der Beurteilung der Dignität ist in Tabelle 6 als Übersicht zusammengefasst.

Tabelle 9 Vergleich zwischen der Korrektheit der vorhergesagten Dignität der Leberläsionen in der B-Bild Sonographie, der FKDS und der KM- Sonographie im Vergleich zur durch Goldstandard gesicherten Enddiagnose

		benigne	maligne	gesamt	% Anteil der korrekt vorhergesagten Enddiagnosen
	Enddiagnose (nach Goldstandard)	108	209	317	-
B-Bild-Sonographie Diagnose	korrekt	6	109	115	36 %
	fasch	8	4	12	4 %
	unklar (keine Festlegung möglich)	94	96	190	60 %
FKDS Diagnose	korrekt	7	109	116	37%
	falsch	9	5	14	4 %
	unklar (keine Festlegung möglich)	92	95	187	59 %
KM-Sonographie Diagnose	korrekt	85	205	290	91%
	falsch	13	1	14	4 %
	unklar (keine Festlegung möglich)	10	3	13	4 %

5. Diskussion

5.1. Dignität

Aufgrund der Untersuchungen an 317 Patienten konnte gezeigt werden, dass die KM- Sonographie hilfreich ist für die Differenzierung zwischen benignen und malignen Raumforderungen. In Bezug auf die Differenzierung zwischen benignen und malignen Leberläsionen kann die Sensitivität auf 90% und die Spezifität auf 99% gesteigert werden. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen einer von der DEGUM-Studiengruppe „Kontrastmittelsonographie Leber“ durchgeführte Studie zum klinischen Nutzen der Kontrastmittelsonographie in der Differentialdiagnose von Leber Raumforderungen. In dieser Studie konnte die Kontrastmittelsonographie bei häufigen benignen Tumorentitäten [63] wie B-Bild-morphologisch unklaren Hämangiomen und fokalen nodulären Hyperplasien (FNH) in über 80% eine korrekte Tumordiagnose stellen. Maligne Leberläsionen wie Lebermetastasen wurden in 90,1%, hepatozelluläre Karzinome in 85,5% der Fälle richtig erkannt. Die Kontrastmittelsonographie führt zu einer signifikanten Verbesserung der diagnostischen Treffsicherheit in der Differentialdiagnose B-Bild-morphologisch unklarer fokaler Leberläsionen. Bei > 80% benignen Leber Raumforderungen wurde eine korrekte Tumordiagnose gestellt, welche eine weiterführende Diagnostik verzichtbar macht. Die DEGUM- Studiengruppe ist aufgrund dieser Ergebnisse, der Auffassung, dass die hohe Treffsicherheit bei malignen Leberläsionen das weitere Procedere für den Patienten (Histologie, Tumorstaging) optimieren kann [15]. . Ähnliche übereinstimmende Ergebnisse wurden auch in anderen Studien erzielt. Jung et al. [16] beschreiben in ihrer Studie eine Sensitivität und Spezifität von 98% und 90%, Soye et al. [19] von 95% und 98% und Leen et al. [20] von 95% und 89%. Auch Xu et al. [17] beschreiben eine signifikant höhere Spezifität und Sensitivität der KM-Sonographie im Vergleich zur konventionellen B-Bild-Sonographie in der Differenzierung fokaler Leberläsionen. Eine Steigerung der diagnostischen Genauigkeit der konventionellen Sonographie im Vergleich zur

Kontrastmittelsonographie kann für benigne Läsionen von Dai et al. [18] von 35% auf 87 %, von Bleuzen et al. [45] von 52% auf 96% und von Wu et al. [64] von 87% auf 95% nachgewiesen werden. Für maligne Läsionen kleiner als zwei cm kann eine Steigerung der diagnostischen Genauigkeit von 87% auf 97% von Wu et al. [64] nachgewiesen werden. Strunk et al. [21] gelang eine korrekte Beurteilung der Dignität bei 20 von 21 malignen und bei 21 von 25 benignen fokaler Leberläsionen, Peschl et al. [23] bei 59 von 62 Läsionen. Quaia et al. [22] beschreiben eine signifikante Steigerung für die Sensitivität, die Spezifität und die Accuracy von 33%, 57% und 41% bei der konventionellen Sonographie auf 82%, 76% und 78% bei der KM-Sonographie. Lemke et al. [24] weisen eine Steigerung der korrekten Diagnose im Vergleich zwischen konventioneller Sonographie und Kontrastmittelsonographie von 60% und 86%, Hohmann et al. [26] von 65% auf 92% für benigne und von 68% auf 95% für maligne Läsionen auf. Von Herbay et al. [25] [65] [66] beschreiben in drei durchgeführten Studien eine Verbesserung durch die KM-Sonographie in Bezug auf die Sensitivität von 78% auf 100% und von 85% auf 100%, in Bezug auf die Spezifität von 23% auf 92% und 30% auf 63%, weiterhin eine Spezifität von 100%, eine Sensitivität von 100%, einen positiv prädiktiver Wert von 100% und einen negativ prädiktiver Wert von 79% für benigne Läsionen und eine Spezifität von 72%, eine Sensitivität von 94%, einen positiv prädiktiver Wert von 81% und einen negativ prädiktiver Wert von 90%. Kim et al. [28] zeigen eine Steigerung der Spezifität von 12% auf 91% bzw. von 26% auf 85% und der spezifischen Diagnose von 37 bzw. 48% auf 79 bzw. 75%. Daraus folgert diese Arbeitsgruppe, dass die KM- Sonographie die Notwendigkeit zu weiterer Bildgebung reduziert. Tranquartet et al. [67] beschreiben die komplette Charakterisierung von fokalen Leberläsionen mit Hilfe der KM- Sonographie in 95% und von HCC in 75% und somit eine Empfehlung, die Kontrastmittelsonographie zum Tumorstaging zur Detektion von Lebermetastasen zu verwenden. Chami et al. [68] beschreiben eine Verbesserung der Sensitivität und Spezifität der konventionellen Sonographie durch die Kontrastmittelsonographie von 58.8% versus 68.7% und 50.7% versus 67%, Konopke et al. [69] eine Verbesserung der Detektion der von 64%

auf 87% und von 67% auf 84%. Besonders nach Chemotherapie und im Falle kleiner Metastasen verbessert sich die Detektionsrate durch die KM-Sonographie signifikant. 2005 hatte die Arbeitsgruppe um Konopke [70] bereits eine Studie mit dem Titel: KM- Sonographie in der Detektion von Leberraumforderungen- Vergleich zum intraoperativen Befund mit folgenden Ergebnissen veröffentlicht: Sensitivität: KM- Sono, Ultraschall und CT 86%, 53% und 76%, Spezifität aller drei Methoden: 87%-89%. Xu et al. [27] beschäftigten sich mit der Charakterisierung von kleinen Leberläsionen mit Hilfe der Kontrastmittel-Sonographie. Die spezifische Diagnose verbessert sich von 38% mit konventionellem Ultraschall auf 80% mit Kontrastmittel bei dem ersten Begutachter und von 34% auf 80% bei dem zweiten Begutachter. Außerdem verbessern sich die Sensitivität, die Accuracy und der negativ prädiktive Wert bei beiden Beobachtern signifikant bei der Kontrastmittelsonographie.

Die wichtigste Phase der SonoVue Anflutung in Bezug auf die Diskriminierung zwischen benignen und malignen fokalen Leberläsionen stellt in unserer Studie die Spätphase dar. Während der Spätphase können signifikante Unterschiede zwischen benignen und malignen Raumforderungen gesichert werden. Bezüglich der Malignitätserkennung bei HCC und Metastasen fanden wir in der Spätphase ein Hypoenhancement. Weiterhin führt die Untersuchung der Spätphase zur Differenzierung von malignen und benignen Läsionen in Bezug auf ein Hyperenhancement zu einem signifikanten Ergebnis. Eine Unterscheidung von malignen und benignen Läsionen in der Spätphase ist möglich, da 20% der 108 benignen Läsionen, jedoch 0% der malignen Läsionen ein Hyperenhancement in der Spätphase aufweisen. Die Untersuchung der Spätphase in Bezug auf ein Hypoenhancement ist ebenfalls mit 37% der benignen Läsionen im Vergleich zu 93% der malignen Läsionen mit Hypoenhancement signifikant. Eine Aussparung der Raumforderung in der Spätphase ist ein Parameter für maligne Läsionen, wohingegen eine homogene Anflutung der Raumforderung in der Spätphase für eine benigne Läsion spricht.

Unsere Ergebnisse der Spätphase der SonoVue Anflutung stimmen mit denen

anderer Studien überein [25, 66, 71, 72]. Xu et al. [73] stellen für ein Hypoenhancement in der Spätphase zur Diskriminierung von Malignität und Benignität eine Sensitivität, eine Spezifität und einen positiven Vorhersagewert von 96%, 93% und 97% fest. Zuber-Jerger et al. [74] untersuchten 55 maligne und 45 benigne Läsionen in einer Studie zur Kontrastmittel-Sonographie zur Diagnose von Malignität in der nicht zirrhatischen Leber. Sie fanden heraus, dass eine verminderte Kontrastmittelaufnahme in der Spätphase im Vergleich zu der Frühphase als ein Zeichen der Malignität einen positiven prädiktiven Wert von 95%, eine Sensitivität von 98%, einen negativen prädiktiven Wert von 98% und eine Spezifität von 93% besitzt.

Trotzdem kommt der Analyse aller Phasen eine entscheidende Bedeutung zu, da die Beobachtung des Verlaufes der Anflutung während aller Phasen durch Gewinnung weiterer Informationen die Differenzierung verbessert. Nicolau et al. [75] belegte mit seiner Studie über die Bedeutung der Evaluation aller vaskulären Phasen der Kontrastmittel-Sonographie zur Unterscheidung benigne oder maligne Leberläsionen, dass durch die Analyse aller Phasen im Vergleich zur alleinigen Analyse der Spätphase die Sensitivität von 78% auf 98% und die Accuracy von 80% auf 92% gesteigert werden kann, während Dai et al. [18] eine Verbesserung der Diagnose durch Beobachtung aller vaskulären Phasen im Gegensatz zu der Spätphase allein nur im Fall von Hämangiomen und nekrotischen Läsionen feststellen. Die Spätphase stellt somit die wichtigste Phase zur Differenzierung dar. Möglicherweise ist es daher sinnvoll auch nach 4-5 Minuten die Spätphase zu untersuchen, da z.B. bei einigen HCC-Herden das Hyperenhancement in der Spätphase mit zunehmender Zeitdauer deutlicher wird.

5.2. Charakterisierung der Artdiagnose

5.2.1. Benigne fokale Leberläsionen

Die **Hämangiome** zeichnen sich in der Kontrastmittelsonographie durch ein arterielles peripher globulär-noduläres Anflutungsmuster aus [18, 27, 73]. In unserer Studie zeigen 80% der Hämangiome dieses Muster. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien, welche dieses spezifische Anflutungsmuster in 91% [26] und 100% [76] nachweisen können. In einer anderen Studie von Herbay et al. [25] wird die globulär-noduläre Anflutung in 72% der Fälle nachgewiesen. Auch Ding et al. [36] und Xu et al. [73] erreichen mit 96% und 94% Sensitivität, 97% und 100% Spezifität und 100% positivem Vorhersagewert bei Xu vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf das Anflutungsmuster der Hämangiome. Unsere Ergebnisse decken sich mit denen von Xu et al. [73], welche arteriell ein peripheres noduläres Enhancement und ein progressiv zentripetales Enhancement als Diagnosekriterium für Hämangiome in der Kontrastmittelsonographie beschreiben. Peschl et al. [23] finden, dass das progressive zentripetale Fill-In nicht in allen Fällen der Hämangiome zu sehen ist [77]. Auch in unserer Studie zeigen die restlichen 9% der Hämangiome keine oder nur eine geringe Kontrastmittelaufnahme. Sie begründen dies durch einen unter bestimmten Umständen vorkommenden thrombosierten Zustand der Hämangiome, welcher zur der fehlenden Kontrastmittelaufnahme in der portal-venösen und der Spätphase führt. Das könnte zu einer Verwechslung der Läsion mit Metastasen führen, für welche ein Anflutungsmuster mit Wash-Out in der portal-venösen und Spätphase typisch ist [78, 79]. Im Gegensatz zu Dai et al. [18] und Quaia et al. [35], welche ein peripheres noduläres oder Rim-ähnliches Anflutungsmuster als typisches Anflutungsmuster für Hämangiome beschreiben, war dieses Muster in der vorliegenden Studie bei nur 10% der Hämangiome nachweisbar. In unserer Studie kommt zur Charakterisierung der Raumforderung der arteriellen Phase die entscheidende Bedeutung zu. Jung et al. [16] bezeichnen in Ihrer Arbeit dahingegen die späte venöse Phase als die sensitivste Phase zur Charakterisierung der Läsionen.

Die **Regeneratknoten** in unserer Studie zeigen zum Großteil in allen Phasen dieselbe Anflutung wie das umgebende Leberparenchym. Dieses Isoenhancement wird auch von Xu et al. [73], von Herbay et al. [25] und Dai et al. [18] beschrieben. Insgesamt zeigen andere sowohl benigne wie auch maligne Leber Raumforderungen ein Isoenhancement während aller Phasen incl. Spätphase, so dass dieses Anflutungsverhalten nicht als spezifisch für Regeneratknoten gewertet werden kann und eine sichere Charakterisierung oder Differenzierung in unserer Studie nicht möglich ist. Quiaia et al. [80] beobachten in ihrer Studie bei den Regeneratknoten während der arteriellen Phase ein Hypoenhancement mit vereinzelt geringen Anflutungen während der portal-venösen und der Spätphase bei Isoenhancement und deuten dies aber als kein typisches Anflutungsmuster. Dahingegen führten Rickes et al. [81] eine Studie zur Differenzialdiagnostik von hepatozellulären Karzinomen und Regeneratknoten bei Leberzirrhose durch und fanden heraus, dass Hepatozelluläre Karzinome und Regeneratknoten in der echosignalverstärkten Power-Dopplersonographie differente Vaskularisationsmuster zeigen und so eine Differenzierung zwischen diesen beiden Läsionen mit Hilfe der Kontrastmittelsonographie möglich ist.

Das zentral-sternförmige Anflutungsmuster in der arteriellen Phase spricht für Benignität und ist spezifisch für die **FNH** (Spezifität= 1,00, Sensitivität= 0,92, positiver prädiktiver Wert= 1,00, negativer prädiktiver Wert= 0,99). Die Läsionen der FNH weisen als einzige aller Läsionen in der KM- Sonographie das typische zentral sternförmige KM-Anflutungsmuster in der arteriellen Phase auf und stellen somit die am besten zu charakterisierenden Läsionen dar. Auch Dai et al. [18] beschreiben, dass ein zentral sternförmiges Enhancement als spezifisch für die FNH gewertet werden kann. Von Herbay et al. und Schade et al. erreichen in ihren Studien mit einer Spezifität von 89% und 96% vergleichbare Ergebnisse. Ding et al. [36] und Xu et al. [73] erreichen eine Sensitivität von 87% und 90% und eine Spezifität von 94% und 97%. Hohmann et al. [26] weisen die Radspeichen-förmige Anflutung nur in 36% der FNHs nach. Ein möglicher Grund für diesen geringeren Nachweis könnte die Tatsache sein,

dass dieses Muster nur für ein paar Sekunden nachzuweisen ist, gefolgt von einem schnellen kompletten Anfluten der Läsion.

Die Läsionen der **fokalen Verfettung** zeigen in allen Phasen die gleiche Kontrastmittelanflutung wie das umgebende Leberparenchym und entsprechen damit den KM-Sonographiekriterien, welche ein homogenes Isoenhancement während aller Phasen bei der fokalen Verfettung beschreiben. Insgesamt zeigen aber wie schon bei den Regeneratknoten erwähnt andere sowohl benigne wie auch maligne Leber Raumforderungen in unserer Studie ein Isoenhancement während aller Phasen incl. Spätphase, so dass dieses Anflutungsverhalten für die fokale Verfettung nicht als spezifisch gewertet werden kann und eine sichere Charakterisierung oder Differenzierung nicht möglich ist. Allerdings wiesen umgekehrt Bartolotta et al. [82] in einer Studie nach, dass die Kontrastmittelsonographie durch die speziellen Anflutungsmuster hilft die benigne Diagnose von Lebertumoren in Fettlebern zu stellen.

Die **Abszesse** stellen sich in unserer Studie als gering oder gar nicht anflutende Läsionen dar. Dennoch kann dieses Muster nicht als spezifisch gewertet werden und zeigt in unserer Studie keine Signifikanz, während Ding et al. [36] in ihrer Studie für die Charakterisierung des Abszesses eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 100% erreichen. Xu et al. [27] beschreiben, dass es bei Kenntnis der klinischen Daten einfach ist einen Abszess mit Hilfe der Kontrastmittelsonographie zu diagnostizieren. Wenn allerdings keine weiteren Informationen vorliegen, ist aufgrund des ähnlichen Anflutungsmusters eine Abgrenzung zu anderen Läsionen, vor allem der Nekrose, schwierig.

In unserer Studie bleiben die **Zyste**, das **Hämatom**, das **BuddChiari** und die **Narbe** während aller Phasen von der KM-Aufnahme komplett ausgespart. Aufgrund der geringen Fallzahl von nur einer Läsion pro Fall ist es nicht möglich allgemeine Aussagen über das Kontrastmittelverhalten dieser Läsionen in der KM- Sonographie zu treffen. Gleiches gilt für die **Hamartome**, **Adenome** und **Nekrosen**, welche in unserer Studie ein uneinheitliches Kontrastmittelverhalten zeigen, welches aber aufgrund der zu geringen Fallzahl nicht statistisch verwertet werden kann.

5.2.2. Maligne fokale Leberläsionen

Die 107 **HCCs** (inklusive HCC/CCC- Mischform) zeigen in unserer Studie in der arteriellen Phase zu 57% ein Hyperenhancement, 48% das Muster einer diffus kompletten Anflutung. Die portal-venöse Phase ist durch eine geringere Kontrastmittelaufnahme als das umgebende Leberparenchym in 65% der Fälle, in der Spätphase in 84% der Fälle gekennzeichnet. Somit entspricht der Großteil der HCCs den beschriebenen Diagnosekriterien für HCCs bei der Kontrastmittelsonographie von diffuser arterieller Anflutung und einem Wash-out in der portal- venösen oder Spätphase. Das Anflutungsmuster ähnelt dem Anflutungsmuster dieser Läsionen im CT [80, 83, 84]. Andere Studien können mit 64% Hypervaskularisation der HCCs in der arteriellen Phase [25] gering höhere oder mit über 90% [17, 26, 85-87] viel höhere Werte nachweisen. Der Nachweis einer arteriellen Hypervaskularisation sowie das Muster eines diffus kompletten Anflutungsmusters ist also ein Hinweis für das Vorliegen einer malignen Leberläsion, insbesondere eines HCCs, aber nicht beweisend, da in unserer Studie auch Metastasen, CCCs, das Angiosarkom und von den benignen Läsionen Hämangiome, FNH und Adenom dieses Kontrastmittelverhalten zeigen. Das entspricht den Ergebnissen anderer Studien [18, 26, 76, 86]. Dennoch kann in einer von von Herbay et al. [88, 89] durchgeführte Studie mit 65 Patienten eine Sensitivität von 98 % in der Charakterisierung und Detektion von HCCs mit einem Enhancement in der arteriellen Phase in 79 % und einer Demarkierung in der Spätphase in 89% nachgewiesen werden. Oldenburg et al. [89] hingegen gelangen in einer Studie

zur HCC-Detektion mittels KM-gestütztem Ultraschall mit SonoVue in „low-MI-real-time-Technik“ zu der Schlussfolgerung, dass der Einsatz von Kontrastmittel im Ultraschall die Detektion von HCC-Läsionen im Vergleich zum konventionellen US nur gering verbessert, da HCC-Läsionen zwar meist ein charakteristisches Kontrastmittelverhalten zeigen, arteriell aber nur sehr kurz gut abgrenzbar sind und portal-venös und in der Spätphase oft echogleich oder nur flau echoarm erscheinen. Eine weitere Limitation liegt in der reduzierten Schallqualität und Eindringtiefe bei Leberzirrhose. Quaiia et al. [80] begründet die nicht 100%ige diffus komplette Anflutung der HCC in der arteriellen Phase durch das Vorhandensein von Nekrosen, zirrothischen oder verfetteten Areale, welche von den Mikrobläschen ausgespart werden. Xu et al. [73] mit Bezug auf Solbiati beschreiben ebenfalls eine inhomogene Aufnahme beim Vorhandensein von Tumornekrosen, allerdings vor allem bei großen Tumoren. In unserer Studie wiesen 17% der HCC Nekrose-Anteile auf.

Die **Metastasen** weisen in 38% der Fälle arteriell die gleiche Kontrastmittelanflutung wie das umgebende Leberparenchym auf, während bei jeweils 31% der Fälle ein Hypoenhancement bzw. ein Hyperenhancement vorlag. Im Gegensatz dazu weisen in der portal-venösen Phase als Zeichen der schnellen Abflutung bereits 94% der Metastasen ein Hypoenhancement auf (im Gegensatz zu nur 65% bei den HCCs), während in der Spätphase 100% eine geringere oder keine Kontrastmittelanflutung zeigen. Metastasen sind also arteriell signifikant seltener hypervaskularisiert als HCCs und zeigen bereits in der portal-venösen Phase eine Abflutung. Die komplette Abflutung des Kontrastmittels bei Metastasen in der Spätphase wird auch von Hohmann et al. [26] festgestellt, welcher eine deutliche Demarkation der Raumforderung bei allen Lymphomen, Metastasen und CCCs nachweisen kann. Diese Ergebnisse stimmen mit den Beobachtungen in unserer Studie mit SonoVue überein. Es wurden die gleichen Ergebnisse festgestellt, die auch in anderen Studien mit Levovist beschrieben werden [11, 66, 71, 76, 85, 90, 91]. Dai et al. [18] beschreiben als Diagnosekriterien für Metastasen in der Kontrastmittelsonographie eine peripher ringförmige Anflutung mit variablem

intraläsioneller Anflutung und Wash-Out in der portal- venösen oder Spätphase, welche in ihrer Studie in 58% der Fälle auftrat. Dieses steht im Widerspruch zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie, in der nur 14% der Metastasen ein peripher ringförmiges Anflutungsmuster aufwiesen im Gegensatz zu 34% mit Isoenhancement. Außerdem finden Dai et al. [18], dass aufgrund der KM-Sonographie keine sichere Differenzierung zw. HCC und Metastase möglich ist. Weiterhin war im Gegensatz zu den Ergebnissen von Isozaki et al. [92] bei keiner der Metastasen unserer Studie eine zuführende Arterie nachweisbar. Leen et al. [20] beschreiben ebenfalls, dass maligne Läsionen wie Metastasen keine Sinusoide aufweisen, dafür aber über eine abnorme Arterie mit assoziierten Shunts verfügen, welche das schnelle Abfluten ermöglichen. Auch Wang et al.[93] beschreiben, dass Metastasen hauptsächlich arteriell versorgt werden, was zu einer kürzeren Anflutungsdauer führt und somit ein signifikantes Merkmal zur Unterscheidung von Metastasen und benignen Läsionen darstellt. Sie können in ihrer Studie ein peripheres oder mosaic-ähnliches Anflutungsmuster nachweisen, was allerdings nicht als spezifisch gewertet wurde. Quايا et al. [35] beschrieben 33% Metastasen mit diffusem Enhancement, während dieses in unserer Studie nur bei 14% der Metastasen vorliegt. Allerdings können Quايا et al. [22, 80] keine signifikante Kontrastmittelanflutung während der verschiedenen Phasen für Metastasen beobachten. Xu et al. [17] sind mit Bezug auf Brannigan [94] und im Gegensatz zu Dai et al. [18] und Peschl et al.[23] der Meinung, dass der intraläsionale Blutfluss in Lebermetastasen den Blutfluss im Primärtumor reflektiert, was zu den unterschiedlichen Anflutungsmustern der Metastasen in der arteriellen Phase führt. Allerdings können Xu et al. in 38% der Raumforderungen ein Rim-ähnliches Enhancement nachweisen und bezeichnen dieses Anflutungsmuster als hochspezifisch, da es in ihrer Studie selten in anderen Raumforderungen nachgewiesen werden kann. In unserer Studie hingegen zeigen 3% der Regeneratknoten, 10% der Hämangiome, 58% der Abszesse, 8% der HCC, 15% der CCC und 14% der Metastasen das arterielle Anflutungsmuster eines peripher schmalen Rims und kann deshalb nicht als spezifisch für Metastasen gewertet werden. Xu et al. vermuten, dass das Rim- ähnliche Anflutungsmuster

die Kapsel oder das angegriffene umgebende Leberparenchym darstellt.

Die **CCC** zeigen in der arteriellen Phase zu annähernd gleichen Anteilen ein Hypoenhancement (35%), ein Isoenhancement (38%) und ein Hyperenhancement (23%) ohne Nachweis eines spezifischen Anflutungsmusters in der arteriellen Phase. In der portal-venösen Phase zeigen 92% eine geringere oder keine Kontrastmittelaufnahme, welches sich in der Spätphase auf 100% steigert. Aufgrund dieses Kontrastmittelverhaltens im Phasenverlauf ist es möglich die Läsion als maligne einzustufen, eine sichere Abgrenzung gegenüber HCCs und Metastasen ist allerdings nicht möglich. Dai et al.[18] beobachten in einer Studie mit 6 CCC ein peripheres Enhancement in der arteriellen Phase, gefolgt von einem Wash-Out in der portal-venösen und in der Spätphase als diagnostische Kriterien in der Kontrastmittelsonographie, beschreiben aber gleichzeitig, dass ein diffuses Anflutungsmuster zwar häufiger als ein peripheres Muster nachgewiesen werden kann, dies aber häufig zu der Fehldiagnose HCC führt. Im Gegensatz dazu bezeichnen Furuse et al.[95] eine periphere Anflutung als spezifisch für das CCC. Quaiia et al. [35] berichten von 1 CCC mit inhomogenem und hypoechogenem Anflutungsmuster. Xu et al. [73] untersuchen 7 CCC und stellen fest, dass im Gegensatz zu den HCCs, welche arteriell stärkere Kontrastmittelanflutung als das umgebende Leberparenchym zeigen, 86% der CCCs arteriell ein Isoenhancement aufweisen. Sie beschreiben als nachgewiesene Muster der arteriellen Kontrastmittelanflutung ein peripheres Enhancement, ein Hypo- und ein Hyperenhancement. Weiterhin beobachtet diese Arbeitsgruppe, dass arteriell das Kontrastmittelmuster der Läsionen dem in der CT ähnelt, während es sich in der Spätphase insofern unterscheidet, dass in der CT weiterhin eine Kontrastmittelanflutung sichtbar ist [82, 96, 97]. In unserer Studie mit einer im Vergleich höheren Fallzahl von 26 CCCs weisen nur 15% der Raumforderungen ein peripheres Enhancement auf, während bei 23% ein komplett diffuses KM-Muster vorliegt. Einheitlich kann in den oben genannten Studien sowie in unserer Studie eine Abflutung der CCCs in der portal-venösen und Spätphase nachgewiesen werden, welches eine Differenzierung der Läsion als maligne ermöglicht und somit von klinischer

Bedeutung ist.

Bei der Untersuchung von **HCCs und HCC/CCC- Mischtumoren im Vergleich** ist festgestellt worden, dass trotz Analyse aller Phasen, des arteriellen Musters und des Nekrosevorkommens mit Hilfe der Kontrastmittelsonographie keine signifikante Unterscheidung zwischen diesen beiden Läsionen möglich ist.

Bei dem in unserer Studie untersuchten Angiosarkom und Zystadenokarzinom handelt es sich um seltene Entitäten. Unserem Wissen nach ist unsere Studie die erste, welche für diese beiden Entitäten Ergebnisse der Kontrastmittelsonographie publiziert.

5.3. Fazit

In unserer Studie weisen von den benignen Läsionen Regeneratknoten, Hämangiome, FNH, fokale Verfettung und ein Adenom eine homogene KM-Aufnahme in der Spätphase auf. Wir zeigen damit, dass ein Hyperenhancement in der Spätphase als Zeichen der Benignität, ein Hypoenhancement der Spätphase dagegen als Zeichen der Malignität gewertet werden kann und stimmen damit mit den Ergebnissen verschiedener Studien überein [35, 75, 98]. Weiterhin hat in unserer Studie die Analyse der arteriellen Anflutungsmuster ergeben, dass spezielle Muster einen Rückschluss auf Malignität oder Benignität zulassen. Zeigen Läsionen in der arteriellen Phase ein peripher-knotiges Muster, so ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass es sich bei der Läsion um ein Hämangiom handelt (Spezifität= 0,99, Sensitivität= 0,8, positiver prädiktiver Wert= 0,92, negativer prädiktiver Wert= 0,98). Das Muster des peripheren Rim lässt keinen Rückschluss auf Malignität oder Benignität zu, da sowohl maligne Läsionen wie HCC, Metastasen, CCC als auch benigne Läsionen wie Hämangiome, Abszesse und Regeneratknoten dieses Muster in der arteriellen Phase zeigen.

Die Charakterisierung von Leberläsionen mit einem Durchmesser < 3 cm ist schwierig, da bei kleinen Läsionen oft die typische vaskulären Charakteristika

fehlen [27] [32] [33, 99] [34] [100]. Außerdem werden Leber Raumforderungen oft in erkranktem Leberparenchym gefunden. Lebererkrankungen wie chronische Hepatitis, Leberzirrhose und Leberverfettung verändern die echogenen Eigenschaften dieser Raumforderungen in hohem Maß und erschweren eine Differenzierung der benignen von den malignen Läsionen bei der Verwendung der konventionellen B-Bild-Sonographie [27] [32] [33, 99] [34] [28]. Die neu eingeführte real-time Kontrastmittelsonographie unter Verwendung der low-MI-Technik verbessert die Fähigkeit zur Darstellung der Durchblutung in fokalen Leberläsionen [25, 27, 32, 36, 100] und damit die Charakterisierung der Raumforderung [25, 32-37]. Xu et al. [27] und Gaiani et al. [34] weisen in ihrer Studie nach, dass die Fähigkeit zur spezifischen Diagnose abhängig von deren Größe ist. Dabei ist bei Läsionen zwischen 2.1 – 3.0 cm die Treffsicherheit höher als bei Läsionen unter 2.0 cm. Die Charakterisierung der Läsion hängt in hohem Maße von der Darstellung der Blutversorgung der Läsion ab [27, 32-34, 99, 101], allerdings benötigt z.B. bei einem HCC die Karzinogenese eine bestimmte Zeit, während der die unpaaren Arterien in kleinen Läsionen möglicherweise mit den derzeitigen Bildtechniken nicht darzustellen sind [27, 32, 99]. Durch die Verwendung der Kontrastmittelsonographie kann die Anzahl der korrekt charakterisierten kleinen Leberläsionen signifikant gesteigert werden [27]. Vor allem bei der Charakterisierung von HCCs, FNH und Hämangiomen können gute Ergebnisse erreicht werden [25, 27, 28, 33-37, 43, 77, 90, 102], der Prozentsatz der korrekt klassifizierten Läsionen mit Hilfe der Kontrastmittelsonographie liegt bei diesen Raumforderungen bei über 80% [25, 27, 28, 33-37, 43, 77, 90, 102]. Zusammenfassend verbessert die real-time Kontrastmittelsonographie die diagnostische Effizienz bei kleinen fokalen Leberläsionen in Bezug auf Diskriminierung zwischen Malignität und Benignität und ist sinnvoll für die Charakterisierung von HCCs, FNH, Hämangiomen, Metastasen, Regeneratknoten und fokaler Verfettung, wobei keine Verbesserung bei der Diagnose entzündlicher Pseudotumore oder kleiner Abszesse nachgewiesen werden kann.

Die wohl am häufigsten genannte Kritik an der Kontrastmittelsonographie ist die

Aussage, dass im Falle einer mit Hilfe der konventionellen Sonographie festgestellten Raumforderung in der Leber als Konsequenz sowieso eine CT durchgeführt wird um sichere Ergebnisse zu erhalten. In Zeiten der begrenzten finanziellen Mittel sollte ein differenziertes Wissen über alternative diagnostische Möglichkeiten und deren Aussagekraft vorliegen. Die Arbeitsgruppe um Leen [47] stellte sich die Frage, ob die KM-Sonographie eine sinnvolle Maßnahme vor der Resektion von Lebermetastasen darstellt und kamen in Ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass die KM-Sonographie signifikant sensitiver als CT bzw. MRT oder intraoperativer Ultraschall ist und daher essenzieller Bestandteil der Diagnostik bei Lebermetastasen sein sollte. Bei einer von Janica et al. [48] durchgeführten Studie zur Charakterisierung von Lebermetastasen mit Hilfe von Kontrastmittelsonographie, CT und konventionellem Ultraschall lag die Sensitivität der Kontrastmittelsonographie bei 90%, der CT bei 77% und beim konventionellen Ultraschall bei 60%. Bei einem von Li et al. [39] durchgeführten Vergleich zwischen CT und Kontrastmittelsonographie mit 109 Patienten beträgt die overall accuracy der Kontrastmittelsonographie 89% und der CT 82%, die Differenz war nicht statistisch signifikant. Eine Übereinstimmung in der Enddiagnose wird in 90% nachgewiesen. Vilana et al. [40] vergleicht die Aussagefähigkeit von Kontrastmittel-Sonographie und CT bei einer Patientenzahl von 41 nach perkutaner Behandlung bei HCC. Die Sensitivität der Detektion noch vaskularisierter Tumoranteile beträgt für die Kontrastmittelsonographie 27% und für die CT 20%. Der positive Vorhersagewert der Detektion von Vaskularisation beträgt 75% versus 66%. Insgesamt lagen die Werte für die Kontrastmittelsonographie bei 91% Sensitivität, 97 % Spezifität und 95% Accuracy. Auch in dieser Studie ist die diagnostische Genauigkeit also durchaus mit der der CT vergleichbar und kann diese sogar übertreffen. Dietrich et al. [41] finden bei der Beurteilung von Lebermetastasen bei Patienten mit extrahepatischen Tumoren mit Hilfe von Kontrastmittel-Sonographie im Vergleich zu CT und MRT bei 125 Patienten eine Genauigkeit der Detektion bei KM-Sono 91%, US 81%, CT 89%. Passamonti et al. [42] weisen eine Übereinstimmung zwischen KM-Sonographie und CT in 85% nach. Oldenburg

et al. [49] konnten zeigen, dass die KM- Sonographie 35 Metastasen mehr als US und 13 Metastasen mehr als CT bzw. MRT detektieren konnte. Auch Krix et al. [50] beschreiben, dass die KM-Sonographie die hohe arterielle Perfusion von Lebermetastasen besser darstellt als die CT. Metastasen zeigen oft ein homogenes Enhancement (66%) und höhere arterielle Vaskularisation als das umgebende Lebergewebe. Die CT zeigt keine vergleichbaren Anflutungsmuster ($P < 0.001$) oder andere ähnliche frühe Signalintensität ($P < 0.001$). Dies kann auch durch eine Studie von Esteban et al. [46] bestätigt werden. Diese Gruppe entdeckt eine verbesserte Detektion von Lebermetastasen mit Hilfe der Kontrastmittelsonographie. Vor allem kann mit der Kontrastmittel-Sonographie Raumforderungen ab 2 mm, mit der CT erst ab 5mm entdeckt werden und scheint damit auch bei der Detektion von Läsionen unter 1 cm besser als die CT zu sein. D'Onofrio et al. [51] beschreiben, dass die Kontrastmittelanflutung von 13 kleinen hypervaskulären Läsionen in der Kontrastmittel-Sonographie besser als im CT diagnostiziert werden konnte. Somit konnte durch viele Studien bestätigt werden, dass die Kontrastmittelsonographie in den meisten Fällen vergleichbare, im Falle der Detektion von Metastasen sogar bessere Detektionsraten als die CT aufweisen kann. Die Sonographie ist allerdings als eine Untersucher- abhängige Technik in Bezug auf die Qualität der Untersuchung bekannt. So ist die Aufnahme und Interpretation der Bilder wesentlich von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Studien zeigen, dass durch die Kontrastmittelgabe nicht nur die Diagnosestellung verbessert, sondern auch die Abhängigkeit des Untersuchers reduziert werden kann [18]. Die Kontrastmittelsonographie ist nicht völlig frei von den Limitationen, denen auch die konventionelle Sonographie unterworfen ist. Zum Beispiel kann es schwierig sein, Raumforderungen in der Nähe des Diaphragmas darzustellen. Außerdem ist die arterielle Phase kurz, sodass mit einer SonoVue- Injektion in der Regel nur eine Raumforderung und nicht die gesamte Leber untersucht werden kann. Basierend auf den Anflutungsmustern der Kontrastmittelsonographie mit SonoVue, kann die diagnostische Genauigkeit signifikant verbessert werden. Auch wenn weitere Modifikationen der diagnostischen Kriterien von fokalen Leberläsionen nötig sind, bietet die

Kontrastmittelsonographie die Möglichkeit nicht nur zwischen malignen und benignen Leberläsionen zu unterscheiden, sondern auch zuverlässige Informationen zu erhalten, welche eine Charakterisierung der meisten Läsionen ermöglichen. Aufgrund der guten Erfahrung der Charakterisierung durch die Kontrastmittelsonographie werden von Xu et al. [27] bei Patienten, welche das typische Kontrastmittel- Anflutungsmuster von Hämangiomen oder FNH zeigen und bei Patienten, bei denen die Kontrastmittelsonographie auf multiple Regeneratknoten und Verfettung hinweist, keine Biopsie mehr durchgeführt. Stattdessen werden diese Patienten in ein Follow-up- Schema aufgenommen. Bei Patienten mit HCC wird die Kontrastmittelsonographie als ergänzende Bildgebung zu der CT oder MRT zur Charakterisierung des HCC's genutzt [32, 103]. Leen et al. [20] folgern aus ihren Studienergebnissen, dass die Kontrastmittelsonographie die Notwendigkeit der weiteren Bildgebung von 90% auf 23% verringert. Diese Meinung vertreten unter anderem ebenfalls Kim et al.[28] und Solbiati et al. [104] als Schlussfolgerung ihrer Studie. Die qualifizierte Sonographie, ggf. ergänzt durch die Kontrastmittelgabe, bleibt also nach wie vor Methode der ersten Wahl für die Diagnostik fokalen Leberläsionen. Eine weiterführende Diagnostik mit CT bzw. MRT ist erst erforderlich wenn durch B- Bild- Sonographie und KM- Sonographie eine sichere Beurteilung der Dignität einer fokalen Läsion nicht möglich ist. Zusammenfassend ist die Kontrastmittelsonographie ein bedeutender Schritt auf dem Weg der Weiterentwicklung bildgebenden Verfahren und sollte als kostengünstige und aussagekräftige Diagnostik in die klinische Routine integriert werden.

6. Zusammenfassung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit den Möglichkeiten und dem Stellenwert der Kontrastmittel-Sonographie in Bezug auf die Charakterisierung von fokalen Leberläsionen.

In einer prospektiven Studie wurden 317 Patienten (204 männlich, 113 weiblich, Alter 59 ± 12 Jahre) mit in der B-Bild-Sonographie nachgewiesenen fokalen

Leberläsionen untersucht. Nach Injektion von 1,2 ml Sonovue i.v. wurde die Leber kontinuierlich für drei Minuten unter Verwendung der "low MI"-Sonographie mit spezieller Kontrastmittelsoftware geschallt. Die Enddiagnose wurde durch Histologie, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) oder HIDA- Szintigraphie bestätigt.

Bei 209 Patienten waren die fokalen Läsionen maligne: Hepatocelluläres Carcinom (HCC) (n=107), Metastasen (n=70), Cholangiocelluläres Carcinom (n=26), andere (n=6). Bei 108 Patienten waren die fokalen Läsionen benigne: Regeneratknoten (n=30), Hämangiom (n=30), Focal noduläre Hyperplasie (FNH) (n=13), Abszess (n=12), Nekrose (n=8), Verfettung (n=7), andere (n=8).

Hypoenhancement oder fehlendes Enhancement in der Spätphase konnte in 91 % der malignen Läsionen, aber nur in 37% der benignen Läsionen ($p < 0,001$, Sensitivität=64%, Spezifität=93%) nachgewiesen werden. Hyperenhancement in der Spätphase konnte in 20 % der benignen Läsionen, aber bei keiner der malignen Läsionen ($p < 0,001$, Sensitivität=21%, Spezifität=100%) nachgewiesen werden. Hyperenhancement in der Frühphase mit diffus komplettem Enhancement konnte in 30 % der Patienten mit malignen Läsionen, aber nur in 2 % der Patienten mit benignen Läsionen ($p < 0,001$, Sensitivität=30%, Spezifität=98%) nachgewiesen werden. CEUS weist eine Sensitivität von 90%, eine Spezifität von 99% und eine Genauigkeit von 89% in der Differenzierung zwischen malignen und benignen Leberläsionen auf. CEUS ist hilfreich in der Differenzierung zwischen benignen und malignen fokalen Leberläsionen.

7. Literaturverzeichnis

1. AG, S., *40 Jahre Ultraschall- Realtime- Diagnostik*, in *Medical Solutions*. 2005.
2. Dussik, K.T., *Über die Möglichkeit hochfrequente mechanische Schwingungen als diagnostische Hilfsmittel zu verwenden*. *Z. f. Neurol. Psychiatr.*, 1942. 174: 153-168.
3. Keidel, W.D., ed. *Der Ultraschall in der Medizin*. Vol. Bd. 2. Hirzel-Verlag, Suttgart, Deutschland: 41 – 42. 1950.

4. Howry, D.H. and W.R. Bliss, *Ultrasonic visualization of soft tissue structures of the body*. J Lab Clin Med, 1952. 40(4): p. 579-92.
5. Joyner, C.R., Jr. and J.M. Reid, *The Study of Cardiac Valve Motion with Ultrasound*. Trans Assoc Life Insur Med Dir Am, 1964. 47: p. 17-32.
6. Gramiak, R. and P.M. Shah, *Echocardiography of the aortic root*. Invest Radiol, 1968. 3(5): p. 356-66.
7. R.Schlief, A.B., *FORTSCHRITTE IM ULTRASCHALL*, in *Der Radiologe*. 1996: Springer Berlin/Heidelberg. p. 51-57.
8. von Herbay, A., Vogt, C. and Haussinger, D. *[New methods in abdominal ultrasound: do they have a clinical value? Panoramic imaging, harmonic imaging technologies and contrast medium enhanced ultrasound]*. Z Gastroenterol, 2001. 39(4): p. 295-304.
9. www.degum.de/fileadmin/download/innere/terminologie_kontrastmittel.pdf. [cited].
10. Albrecht, T., et al., *[Stimulated acoustic emissions with the ultrasound contrast medium levovist: a clinically useful contrast effect with liver-specific properties]*. Rofo, 2000. 172(1): p. 61-7.
11. Albrecht, T., et al., *Phase-inversion sonography during the liver-specific late phase of contrast enhancement: improved detection of liver metastases*. AJR Am J Roentgenol, 2001. 176(5): p. 1191-8.
12. Schlief, R., et al., *Safety of the galactose-based ultrasound contrast agent levovist*. Acad Radiol, 2002. 9 Suppl 1: p. S240-2.
13. Von Herbay, A., *Ultraschallkontrastmittel in der Diagnostik fokaler Leberläsionen*. Der Onkologe, 2003. 9, Nummer 3, März 2003: p. 247-262.
14. Borghi, C., et al., *[Current state of the use of sonographic contrast agents with low acoustic pressure techniques in the study of focal liver lesions]*. Radiol Med, 2004. 107(3): p. 174-86; quiz 187-8.
15. Strobel, D., Blank, W., Schuler, a., Dietrich, C., von Herbay, A., Friedrich-Rust, M., Kratzer, W., Will, U., Pachmann, C., Albert, F.W., Kunz, J. Greis C., Bernatik, T., *Klinischer Nutzen der Kontrastmittelsonographie in der Differentialdiagnose von Leber Raumforderungen – Endauswertung der Multizenterstudie der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin*. European Journal of Ultrasound 2007. Heft S1.
16. Jung, E.M., et al., *Evaluation of quantitative contrast harmonic imaging to assess malignancy of liver tumors: a prospective controlled two-center study*. World J Gastroenterol, 2007. 13(47): p. 6356-64.
17. Xu, J., Y. Wu, and F. Dong, *Clinical value of contrast-enhanced ultrasound in differentiating benign and malignant focal liver lesions*. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2007. 27(6): p. 703-5.
18. Dai, Y., et al., *Focal liver lesions: can SonoVue-enhanced ultrasound be used to differentiate malignant from benign lesions?* Invest Radiol, 2007. 42(8): p. 596-603.
19. Soye, J.A., et al., *The use of contrast-enhanced ultrasound in the characterisation of focal liver lesions*. Ulster Med J, 2007. 76(1): p. 22-5.

20. Leen, E., et al., *Prospective multicenter trial evaluating a novel method of characterizing focal liver lesions using contrast-enhanced sonography*. AJR Am J Roentgenol, 2006. 186(6): p. 1551-9.
21. Strunk, H., et al., [*Contrast-enhanced "low MI real-time" sonography for the assessment of the malignancy of focal liver lesions*]. Rofo, 2005. 177(10): p. 1394-404.
22. Quaia, E., et al., *Comparison of diagnostic performance of unenhanced vs SonoVue - enhanced ultrasonography in focal liver lesions characterization. The experience of three Italian centers*. Radiol Med (Torino), 2004. 108(1-2): p. 71-81.
23. Peschl, R., A. Werle, and G. Mathis, *Differential diagnosis of focal liver lesions in signal-enhanced ultrasound using BR 1, a second-generation ultrasound signal enhancer*. Dig Dis, 2004. 22(1): p. 73-80.
24. Lemke, A.J., et al., [*Characterization of hepatic tumors with contrast-enhanced ultrasound and digital grey-scale analysis*]. Rofo, 2004. 176(11): p. 1607-16.
25. von Herbay, A., et al., *Real-time imaging with the sonographic contrast agent SonoVue: differentiation between benign and malignant hepatic lesions*. J Ultrasound Med, 2004. 23(12): p. 1557-68.
26. Hohmann, J., et al., [*Characterization of focal liver lesions with contrast-enhanced low MI real time ultrasound and SonoVue*]. Rofo, 2003. 175(6): p. 835-43.
27. Xu, H.X., et al., *Characterization of small focal liver lesions using real-time contrast-enhanced sonography: diagnostic performance analysis in 200 patients*. J Ultrasound Med, 2006. 25(3): p. 349-61.
28. Kim, S.H., et al., *Value of contrast-enhanced sonography for the characterization of focal hepatic lesions in patients with diffuse liver disease: receiver operating characteristic analysis*. AJR Am J Roentgenol, 2005. 184(4): p. 1077-84.
29. Albrecht, T., [*Contrast medium-supported sonography of the liver--a challenge to German radiology*]. Rofo, 2003. 175(7): p. 889-91.
30. Albrecht, T. and J. Hohmann, [*Ultrasound contrast agents*]. Radiologe, 2003. 43(10): p. 793-804.
31. Cosgrove, D.O., *A revolution in liver ultrasound*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2007. 19(1): p. 1-2.
32. Bolondi, L., et al., *Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2005. 42(1): p. 27-34.
33. Leen, E., *The role of contrast-enhanced ultrasound in the characterisation of focal liver lesions*. Eur Radiol, 2001. 11 Suppl 3: p. E27-34.
34. Gaiani, S., et al., *Usefulness of contrast-enhanced perfusional sonography in the assessment of hepatocellular carcinoma hypervascular at spiral computed tomography*. J Hepatol, 2004. 41(3): p. 421-6.
35. Quaia, E., et al., *Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast*

- agent: diagnostic performance and confidence. *Radiology*, 2004. 232(2): p. 420-30.
36. Ding, H., et al., *Imaging of focal liver lesions: low-mechanical-index real-time ultrasonography with SonoVue*. *J Ultrasound Med*, 2005. 24(3): p. 285-97.
 37. Albrecht, T., et al., *Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. January 2004*. *Ultraschall Med*, 2004. 25(4): p. 249-56.
 38. Dietrich, C., *Signalverstärkte Sonographie verbessert Nachweis von Leber Raumforderungen*. *Deutsches Ärzteblatt*, 2002. 99(24): A-1666 / B-1410 / C-1317.
 39. Li, R., et al., *Characterization of focal liver lesions: comparison of pulse-inversion harmonic contrast-enhanced sonography with contrast-enhanced CT*. *J Clin Ultrasound*, 2007. 35(3): p. 109-17.
 40. Vilana, R., et al., *Contrast-enhanced power Doppler sonography and helical computed tomography for assessment of vascularity of small hepatocellular carcinomas before and after percutaneous ablation*. *J Clin Ultrasound*, 2003. 31(3): p. 119-28.
 41. Dietrich, C.F., *Deutsches Ärzteblatt*, 1999. pp.A- 1666/ B-1410 /C- 1317.
 42. Passamonti, M., et al., *Characterization of focal liver lesions with a new ultrasound contrast agent using continuous low acoustic power imaging: comparison with contrast enhanced spiral CT*. *Radiol Med (Torino)*, 2005. 109(4): p. 358-69.
 43. Giorgio, A., et al., *Contrast-enhanced sonographic appearance of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: comparison with contrast-enhanced helical CT appearance*. *AJR Am J Roentgenol*, 2004. 183(5): p. 1319-26.
 44. Ricci, P., et al., *Contrast-enhanced sonography with SonoVue: enhancement patterns of benign focal liver lesions and correlation with dynamic gadobenate dimeglumine-enhanced MRI*. *AJR Am J Roentgenol*, 2005. 184(3): p. 821-7.
 45. Bleuzen, A., et al., *Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound in focal lesions of the liver using cadence contrast pulse sequencing*. *Ultraschall Med*, 2006. 27(1): p. 40-8.
 46. Esteban, J.M., et al., *Improved detection of liver metastases with contrast-enhanced wideband harmonic imaging: comparison with CT findings*. *Eur J Ultrasound*, 2002. 15(3): p. 119-26.
 47. Leen, E., et al., *Potential value of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during partial hepatectomy for metastases: an essential investigation before resection?* *Ann Surg*, 2006. 243(2): p. 236-40.
 48. Janica, J.R., et al., *Contrast-enhanced ultrasonography in diagnosing liver metastases*. *Med Sci Monit*, 2007. 13 Suppl 1: p. 111-5.
 49. Oldenburg, A., et al., *Detection of hepatic metastases with low MI real time contrast enhanced sonography and SonoVue*. *Ultraschall Med*, 2005. 26(4): p. 277-84.
 50. Krix, M., et al., *Low mechanical index contrast-enhanced ultrasound better reflects high arterial perfusion of liver metastases than arterial phase computed tomography*. *Invest Radiol*, 2004. 39(4): p. 216-22.

51. D'Onofrio, M., et al., *Hypoechoic focal liver lesions: characterization with contrast enhanced ultrasonography*. J Clin Ultrasound, 2005. 33(4): p. 164-72.
52. von Herbay, A., et al., *[Contrast-enhanced sonography using Levovist is decisive for staging and therapeutic schedule in hepatocellular carcinoma]*. Med Klin (Munich), 2004. 99(2): p. 89-92.
53. Hofer, M., *Sono Grundkurs: Ein Arbeitsbuch für den Einstieg*. 2002, Stuttgart: Thieme. 6- 40.
54. Kauffmann, G.W., *Radiologie*. 2001, München: Urban und Fischer. 86-241
55. Doppler, C., *Abhandlungen / von Christian Doppler*. Hrsg. von H. A. Lorentz Vol. 194 S. : Ill., graph. Darst. ; 21 cm 2006 [Reprint] Saarbrücken VDM, Müller
56. Debus, ed. *Grundlagen der Physikalischen Ultraschall Diagnostik und -therapie*. Medizinische Physik 2, ed. B. Schlegel. Vol. S. 211-227. 2002, Springer Verlag: Berlin.
57. Lorenz A., D.S., ed. *B-Bild-Sonographie- Physikalische Grundlagen*. Vol. 48:332- 339. 2000.
58. Cosgrove D.O., B.M.J.K., Eckersley R.J., Harvey Ch. (2002) *Innovative Verfahren in der ultraschall- spezifischen Kontrastmittel bildgebung*. Volume,
59. *Ultraschall und Kontrastmittelgabe bei der Diagnose von Leberkrebs*. Medical Solutions Magazine, 2006. 66- 70.
60. Hetzel, *Neue technische Entwicklungen auf dem Gebiet des Ultraschalls*. Radiologe 2003, 2003. 43: 777- 792.
61. Rosenkranz, S., *Analyse der Tumorperfusion mit kontrastmittelverstärktem Ultraschall*. 2004, Deutsches Krebsforschungszentrum.
62. Association, W.M., *Declaration of involving human subjects, revised*. Edingburgh: World Medical Association 2000.
63. Strobel, D., et al., *Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of focal liver lesions--diagnostic accuracy in clinical practice (DEGUM multicenter trial)*. Ultraschall Med, 2008. 29(5): p. 499-505.
64. Wu, W., et al., *The role of contrast-enhanced sonography of focal liver lesions before percutaneous biopsy*. AJR Am J Roentgenol, 2006. 187(3): p. 752-61.
65. von Herbay, A., C. Vogt, and D. Haussinger, *Differentiation between benign and malignant hepatic lesions: utility of color stimulated acoustic emission with the microbubble contrast agent Levovist*. J Ultrasound Med, 2004. 23(2): p. 207-15.
66. von Herbay, A., C. Vogt, and D. Haussinger, *Late-phase pulse-inversion sonography using the contrast agent levovist: differentiation between benign and malignant focal lesions of the liver*. AJR Am J Roentgenol, 2002. 179(5): p. 1273-9.
67. Tranquart, F., A. Bleuzen, and J. Tchenbou, *[Contrast ultrasound imaging in focal liver lesions: diagnostic value and guidelines]*. J Radiol, 2004. 85(5 Pt 2): p. 680-9.

68. Chami, L., et al., *Benefits of contrast-enhanced sonography for the detection of liver lesions: comparison with histologic findings*. AJR Am J Roentgenol, 2008. 190(3): p. 683-90.
69. Konopke, R., A. Bunk, and S. Kersting, *The role of contrast-enhanced ultrasound for focal liver lesion detection: an overview*. Ultrasound Med Biol, 2007. 33(10): p. 1515-26.
70. Konopke, R., et al., *[Detection of liver lesions by contrast-enhanced ultrasound -- comparison to intraoperative findings]*. Ultraschall Med, 2005. 26(2): p. 107-13.
71. Blomley, M.J., et al., *Do different types of liver lesions differ in their uptake of the microbubble contrast agent SH U 508A in the late liver phase? Early experience*. Radiology, 2001. 220(3): p. 661-7.
72. von Herbay, A., C. Vogt, and D. Haussinger, *Pulse inversion sonography in the early phase of the sonographic contrast agent Levovist: differentiation between benign and malignant focal liver lesions*. J Ultrasound Med, 2002. 21(11): p. 1191-200.
73. Xu, H.X., et al., *Characterization of focal liver lesions using contrast-enhanced sonography with a low mechanical index mode and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent*. J Clin Ultrasound, 2006. 34(6): p. 261-72.
74. Zuber-Jerger, I., Woenckhaus, D.S., Klebl, F., Schölmerich, J., *Contrast-enhanced ultrasound in diagnosing malignancy in the non-cirrhotic liver*. Ultraschall in Med 2007. DOI: 10.1055: p. s-2007-988999.
75. Nicolau, C., et al., *Importance of evaluating all vascular phases on contrast-enhanced sonography in the differentiation of benign from malignant focal liver lesions*. AJR Am J Roentgenol, 2006. 186(1): p. 158-67.
76. Lencioni, R., et al., *Ultrasound imaging of focal liver lesions with a second-generation contrast agent*. Acad Radiol, 2002. 9 Suppl 2: p. S371-4.
77. Kim, T.K., et al., *Hepatic tumors: contrast agent-enhancement patterns with pulse-inversion harmonic US*. Radiology, 2000. 216(2): p. 411-7.
78. Dietrich, C.F., et al., *[Analysis of hepatic echo patterns in chronic hepatitis C]*. Ultraschall Med, 1999. 20(1): p. 9-14.
79. Becker, D., 2002. 23: p. pp72-130.
80. Quaia, E., et al., *[Differential patterns of contrast enhancement in different focal liver lesions after injection of the microbubble US contrast agent SonoVue]*. Radiol Med (Torino), 2004. 107(3): p. 155-65.
81. Rickes, S., et al., *[Evaluation of Doppler sonographic criteria for the differentiation of hepatocellular carcinomas and regenerative nodules in patients with liver cirrhosis]*. Ultraschall Med, 2002. 23(2): p. 83-90.
82. Bartolotta, T.V., et al., *Characterization of benign hepatic tumors arising in fatty liver with SonoVue and pulse inversion US*. Abdom Imaging, 2007. 32(1): p. 84-91.
83. Baron, R.L., et al., *Hepatocellular carcinoma: evaluation with biphasic, contrast-enhanced, helical CT*. Radiology, 1996. 199(2): p. 505-11.

84. Leslie, D.F., et al., *Distinction between cavernous hemangiomas of the liver and hepatic metastases on CT: value of contrast enhancement patterns*. AJR Am J Roentgenol, 1995. 164(3): p. 625-9.
85. Tanaka, S., et al., *Dynamic sonography of hepatic tumors*. AJR Am J Roentgenol, 2001. 177(4): p. 799-805.
86. Strobel, D., E.G. Hahn, and D. Becker, [*Harmonic imaging for improving diagnosis of liver tumors--preliminary report*]. Z Gastroenterol, 2001. 39(4): p. 287-9, 292-4.
87. Livraghi, T., et al., *Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions*. Radiology, 2000. 214(3): p. 761-8.
88. von Herbay, A., et al., *Characterization and detection of hepatocellular carcinoma (HCC): comparison of the ultrasound contrast agents SonoVue (BR 1) and Levovist (SH U 508A)--comparison of SonoVue and Levovist in HCC*. Ultraschall Med, 2007. 28(2): p. 168-75.
89. A Oldenburg, A., Hohmann, J., Skrok, J., Wolf, K.J., *HCC-Detektion mittels KM-gestütztem Ultraschall mit SonoVue® in „low-MI-real-time-Technik“ im Vergleich zum konventionellen US*. Ultraschall in Med 2007. DOI: 10.1055/s-2007-988993(28).
90. Dill-Macky, M.J., et al., *Focal hepatic masses: enhancement patterns with SH U 508A and pulse-inversion US*. Radiology, 2002. 222(1): p. 95-102.
91. Giovagnoni, A., et al., [*Pulse inversion ultrasonography with ultrasonography contrast media (levovist) in the evaluation of hepatic metastasis*]. Radiol Med (Torino), 2001. 101(3): p. 111-7.
92. Isozaki, T., et al., *Differential diagnosis of hepatic tumors by using contrast enhancement patterns at US*. Radiology, 2003. 229(3): p. 798-805.
93. Wang, W.P., et al., *Characterization of focal hepatic lesions with contrast-enhanced C-cube gray scale ultrasonography*. World J Gastroenterol, 2003. 9(8): p. 1667-74.
94. Brannigan, M., P.N. Burns, and S.R. Wilson, *Blood flow patterns in focal liver lesions at microbubble-enhanced US*. Radiographics, 2004. 24(4): p. 921-35.
95. Furuse, J., et al., *Contrast enhancement patterns of hepatic tumours during the vascular phase using coded harmonic imaging and Levovist to differentiate hepatocellular carcinoma from other focal lesions*. Br J Radiol, 2003. 76(906): p. 385-92.
96. Choi, B.I., J.M. Lee, and J.K. Han, *Imaging of intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma*. Abdom Imaging, 2004. 29(5): p. 548-57.
97. Lim, J.H., *Cholangiocarcinoma: morphologic classification according to growth pattern and imaging findings*. AJR Am J Roentgenol, 2003. 181(3): p. 819-27.
98. Bryant, T.H., et al., *Improved characterization of liver lesions with liver-phase uptake of liver-specific microbubbles: prospective multicenter study*. Radiology, 2004. 232(3): p. 799-809.
99. Sherman, M., *Diagnosis of small hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2005. 42(1): p. 14-6.

100. Gaiani, S., et al., *Assessment of vascular patterns of small liver mass lesions: value and limitation of the different Doppler ultrasound modalities*. Am J Gastroenterol, 2000. 95(12): p. 3537-46.
101. Nicolau, C. and C. Bru, *Focal liver lesions: evaluation with contrast-enhanced ultrasonography*. Abdom Imaging, 2004. 29(3): p. 348-59.
102. Rickes, S., et al., *Improved diagnosing of small hepatocellular carcinomas by echo-enhanced power Doppler sonography in patients with cirrhosis*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2003. 15(8): p. 893-900.
103. Llovet, J.M., J. Fuster, and J. Bruix, *The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma*. Liver Transpl, 2004. 10(2 Suppl 1): p. S115-20.
104. Solbiati, L., M. Tonolini, and L. Cova, *Monitoring RF ablation*. Eur Radiol, 2004. 14 Suppl 8: p. P34-42.

8. Anhang

8.1. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt der Betreuerin meiner Doktorarbeit Frau Professor Dr. med. Alexandra von Herbay, der es gelungen ist mir durch Ihre persönliche Begeisterung und beeindruckende Fachkenntnis die Faszination der Kontrastmittelsonographie nahe zu bringen und es mir bei exzellenter Betreuung ermöglichte auf diesem Gebiet zu promovieren.

Ebenfalls möchte ich der medizinisch technischen Assistentin des gastroenterologischen Funktionslabors Frau Renate Mayer für die freundschaftliche und unterstützende Zusammenarbeit danken.

Mein weiterer Dank gilt meiner Schwester Stephanie Westendorff und meinen Freunden Wolfgang Omlor und Michael Dannat, welche mir mit Fachkenntnissen über das Erstellen wissenschaftlicher Arbeiten behilflich waren.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern und meinem Stiefvater danken, welche durch konsequente finanzielle Unterstützung das Fertigstellen meiner Arbeit während des Studiums ermöglicht haben.

Danke.

8.2. Lebenslauf

Julia Westendorff

Lebenslauf

■ Persönliche Daten

Name: Julia Westendorff
Geburtsdaten: 26.01.1983 in Essen

■ Ausbildung

1989 – 1993	Adolf-Reichwein–Schule in Essen
1993 – 2002	Beatea-Mariae-Virginis-Schule in Essen
	Abschluß: Abitur
WS 03/04 – SS 05	Studium der Humanmedizin an der Ruhr- Universität Bochum
	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
WS 05/06	Studium der Humanmedizin am Universitätsklinikum Essen
SS 06 – SS 08	Studium der Humanmedizin am Universitätsklinikum Tübingen
WS 08/09 - SS 09	Praktisches Jahr
	1. Terial Innere Medizin an der University of Sydney
	2. Terial Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde am Universitätsklinikum Tübingen
	3. Terial Chirurgie am Universitätsklinikum Tübingen
23.10.2009	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung