

Aus der Klinik für Strahlenheilkunde
der Medizinischen Fakultät der Charité
Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

Charakterisierung von Lebertumoren nach kontrastverstärkter Sonographie und digitaler Graustufenbestimmung

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr.med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité
Universitätsmedizin Berlin

von

Sascha Santosh Chopra
aus Bremen

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter:

1. Prof. Dr. T. Steinmüller

2. Prof. Dr. J. Mäurer

3. PD Dr. A.J. Lemke

Datum der Promotion: 18.03.2005

Zusammenfassung

Charakterisierung von Lebertumoren nach kontrastverstärkter Sonographie und digitaler Graustufenbestimmung

Ziel: Die Charakterisierung fokaler Leberläsionen ist Bestandteil des klinischen Alltags und für Patienten von therapeutischer und prognostischer Relevanz. Auf diesem Gebiet wurde bisher die native Sonographie regulär eingesetzt. Eine sichere Artdiagnose bei unklaren Lebertumoren ist jedoch nur selten möglich. Die Einführung der kontrastmittelverstärkten Sonographie hat die differentialdiagnostischen Optionen erweitert. Ziel dieser Studie war es, den Nutzen des kontrastmittelverstärkten Ultraschalls und der anschließenden digitalen Graustufenanalyse bei fokalen Leberläsionen zu bewerten. **Methodik:** In einer prospektiven Studie wurde bei 50 Patienten mit CT oder MRT gesicherten Lebertumoren eine Sonographie des Oberbauches in nativer Sonographie und in Phaseninversionstechnik mit intravenöser Gabe des Ultraschallkontrastmittels SonoVue® durchgeführt. Nach Kontrastmittelgabe wurden über 120 s digitale Standbilder akquiriert. Mittels Software ermittelte man den dynamischen Graustufenverlauf für jeden einzelnen Tumor. Es folgte der Vergleich der einzelnen bildgebenden Modalitäten untereinander. **Ergebnisse:** Der Anteil der artdiagnostisch korrekten Zuordnungen belief sich in der CT bzw. MRT auf 78% und in der nativen Sonographie auf 60%. Mit Hilfe des kontrastmittelverstärkten Ultraschalls konnte er auf 86% gesteigert werden. Die digitale Graustufenanalyse lieferte für die einzelnen Tumorentitäten charakteristische Kurvenverläufe. Hierbei erwiesen sich die Zeitpunkte 20 s und 100 s nach Kontrastmittelgabe für die artspezifische Charakterisierung als optimal. **Schlussfolgerung:** Die kontrastmittelverstärkte Sonographie und deren digitale Graustufenbestimmung bilden eine Ergänzung der bisherigen Diagnostik von Lebertumoren und ermöglichen eine bessere Charakterisierung der Herde. Dies sollte in zusätzlichen Studien evaluiert werden.

Schlagwörter:

Ultraschall, Kontrastmittel, Sonovue, Leber, Graustufen, Perfusion, Metastasen, fokal noduläre Hyperplasie, hepatozelluläres Karzinom, hepatozelluläres Adenom, Hämangiom

Abstract

Characterization of Hepatic Tumors with Contrast-enhanced Ultrasound and Digital Gray-Scale Analysis

Purpose: The characterization of liver tumors is of therapeutic and prognostic relevance. Although ultrasound offers the opportunity to detect hepatic tumors, its previous techniques did not lead towards a definitive differentiation. The purpose of this study was the evaluation of contrast enhanced ultrasound followed by quantitative digital analysis in patients with focal hepatic tumors. **Materials and Methods:** In a prospective study, 50 patients with liver tumors previously detected by CT or MRI were examined by ultrasound of the upper abdomen using conventional and phase inversion technique after intravenous application of an ultrasound contrast agent. Digital images were stored over 120 s and software produced digital gray-scale curves for each individual lesion. **Results:** While the percentage of tumors correctly characterized by CT/MRI amounted to 78%, the percentage increased from 60% using conventional ultrasound to 86% using contrast enhanced ultrasound including gray-scale analysis. Typical graphs were achieved for different tumor entities on digital gray-scale analysis. Time intervals at 20 and 100 seconds showed optimal for differentiation between particular entities. **Conclusion:** Quantification of contrast enhanced ultrasound is an addition to the previous diagnostic procedure in hepatic tumors. It offers the possibility of an investigator-independent characterization of lesions and should be evaluated in further studies.

Keywords:

Liver, liver tumors, ultrasound, ultrasound contrast agents, tumor characterization, Sonovue, perfusion, hepatocellular carcinoma, hepatocellular adenoma, haemangioma, metastasis, gray-scale

1	Einleitung	8
1.1	Klinische Bedeutung von Lebertumoren	8
1.1.1	Hepatische Metastasen	10
1.1.2	Hepatozelluläres Karzinom	10
1.1.3	Cholangiozelluläres Karzinom	11
1.1.4	Hämangiom	11
1.1.5	Fokal noduläre Hyperplasie	11
1.1.6	Hepatozelluläres Adenom	12
1.2	Bildgebung bei Lebertumoren	12
1.2.1	B-Mode-Sonographie und Power-Doppler-Sonographie	12
1.2.2	Computertomographie (CT)	13
1.2.3	Magnetresonanztomographie (MRT)	14
1.3	Kontrastmittelverstärkte Sonographie	16
1.3.1	Evolution der Ultraschallkontrastmittel	16
1.3.2	Wirkprinzip von Ultraschallkontrastmitteln	18
1.3.3	Bildgebung mit Ultraschallkontrastmitteln	18
1.3.4	Einsatzgebiete der kontrastmittelverstärkten Sonographie	21
1.4	Problemstellung	22
2	Material und Methoden	23
2.1	Patientenkollektiv	23
2.2	CT und MRT	23
2.2.1	Technik der Computertomographie	24
2.2.2	Auswertung der Computertomographie	25
2.2.3	Technik der Magnetresonanztomographie	25
2.2.4	Auswertung der Magnetresonanztomographie	26
2.3	Verschiedene Ultraschalltechniken	26
2.3.1	Native Sonographie	26

2.3.2	Kontrastmittelverstärkte Sonographie	27
2.3.3	Digitale Graustufenanalyse nach KM verstärkter Sonographie	28
2.4	Enddiagnose und Zusatzdiagnostik	30
2.5	Vergleich der Modalitäten mit dem Goldstandard	30
2.6	Erstellung dynamischer Graustufenkurven	30
2.7	Statistische Methoden	31
3	Ergebnisse	32
3.1	Patientendarstellung und Histopathologie	32
3.2	Ergebnisse der Tumorcharakterisierung	33
3.2.1	Diagnoseergebnisse der bildgebenden Modalitäten	33
3.2.2	Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen	34
3.3	Erstellung dynamischer Graustufenkurven	36
3.3.1	Digitale Graustufen im Kurvenverlauf	36
3.3.2	Statistische Analyse des Kurvenverlaufes	37
3.4	Tumorspezifisches Kontrastmittelverhalten	39
3.4.1	Metastasen	39
3.4.2	Hepatozelluläres Karzinom	42
3.4.3	Cholangiozelluläres Karzinom	44
3.4.4	Hämangiom	44
3.4.5	Fokal noduläre Hyperplasie	45
3.4.6	Hepatozelluläres Adenom	46
3.5	Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse	46
4	Diskussion	48
4.1	Methodendiskussion	48
4.1.1	Computertomographie und Magnetresonanztomographie	48
4.1.2	Nativer Ultraschall	49
4.1.3	Kontrastmittelverstärkter Ultraschall	50

4.1.4	Analyse digitaler Graustufen nach KM verstärktem Ultraschall	53
4.2	Ergebnisdiskussion	55
4.2.1	Zusammensetzung des Patientenkollektivs	55
4.2.2	Ergebnisse der kontrastmittelverstärkten Sonographie	55
4.2.3	Ergebnisse der dynamischen Graustufenkurven	56
4.3	Ausblick	57
4.4	Schlussfolgerung	57
	Literaturverzeichnis	58
	Danksagung	62
	Lebenslauf	63
	Eidesstattliche Erklärung	64

1 Einleitung

Die radiologische Diagnostik unterliegt einem starken Wandlungsdruck durch das Aufkommen innovativer Technologien. Die Integration neuer Techniken in den klinischen Alltag setzt beim Radiologen ein hohes Maß an Anpassungsfähigkeit und kritischem Urteilsvermögen voraus. Nutzen, Risiko und Kosten sämtlicher Methoden müssen gegeneinander abgewogen werden. So wurde beispielsweise die radiologische Diagnostik durch die Entwicklung und Einführung von Methoden wie der Computertomographie und der Magnetresonanztomographie revolutioniert. Die Kombination aus technologischem Fortschritt und dem steigenden Einsatz der Schnittbildverfahren im klinischen Alltag hat zu einer erhöhten Sensitivität bei der Detektion von Leberläsionen geführt. Der Fokus wissenschaftlicher Aufmerksamkeit richtet sich derzeit auf Möglichkeiten der Weiterentwicklung und Optimierung dieser Verfahren. Etablierte Untersuchungsmethoden wie die Sonographie hatten zeitweise im Bereich der Forschung an Bedeutung eingebüßt. In den letzten Jahren jedoch haben die technische Weiterentwicklung der Geräte und die Einführung lungengängiger Kontrastmittel mit hoher Stabilität zu einer Renaissance des wissenschaftlichen Interesses am Ultraschall geführt. Durch die Kombination beider Entwicklungen eröffnete sich ein breites Spektrum neuartiger Forschungsansätze. So bietet die kontrastmittelverstärkte Sonographie inzwischen als einziges Schnittbildverfahren die Möglichkeit, das An- und Abfluten von Kontrastmittel kontinuierlich unter Echtzeitbedingungen zu beobachten. Neue Studien belegen einen deutlichen Anstieg der Aussagekraft gegenüber der konventionellen Sonographie bei der Detektion und Charakterisierung fokaler Leberläsionen. Einschränkend muss allerdings erwähnt werden, dass trotz aller Innovationen sowohl die bekannten technischen Limitationen als auch die Problematik der Untersucherabhängigkeit weiterhin Bestand haben.

1.1 Klinische Bedeutung von Lebertumoren

Lebertumoren spielen im klinischen Alltag eine bedeutende Rolle und erfordern ein interdisziplinäres Management. So weisen zum Beispiel 20% der Gesamtbevölkerung benigne Leberläsionen auf, während man bei Tumorpatienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in 25 bis 50% hepatische Filiae findet. Somit ist die Leber der häufigste Manifestationsort von Fernmetastasen bei onkologischen Erkrankungen [1, 2]. Die Detektion von Lebermetastasen verändert die Tumorklassifikation im TNM-System, was wiederum entscheidende Konsequenzen für Prognose und therapeutisches Procedere hat. Genaue Informationen über die Anzahl und Lokalisation von Lebermetastasen sind von primärer Bedeutung für den Leberchirurgen bei der Abwägung einer möglichen Resektion oder den Radiologen bei der interventionellen Therapie.

Der zunehmende Einsatz von Schnittbildverfahren hat darüber hinaus zu einem Anstieg von zufällig entdeckten Leberläsionen geführt. Eine eindeutige Charakterisierung ist mit einem einzigen Verfahren jedoch nicht immer möglich.

Der Ausschluss von Lebertumoren ist ein elementarer Bestandteil des Screenings bei Risikopatienten. Neben den oben erwähnten onkologischen Erkrankungen fallen unter dieses Kollektiv vor allem Patienten mit Leberzirrhose. So treten über 90% aller hepatozellulären Karzinome in zirrhotischen Lebern auf [3].

Ein letzter wesentlicher Punkt von klinischer Bedeutung ist die Verlaufskontrolle bereits diagnostizierter Lebertumoren. Hier wird das Tumorwachstum in Abhängigkeit von der Therapieform (beispielsweise Chemotherapie oder Thermoablation) beurteilt.

Der größte Anteil der primären Lebertumoren nimmt seinen Ursprung aus Hepatozyten, Gallengangsepithelzellen und Endothelzellen. Weitere Zellsysteme der Leber sind das Bindegewebe, die glatte Muskulatur, die Zellen des Immunsystems und die neuroendokrinen Zellen. Da diese Zellgruppen nur selten als Quelle maligner Entartung auftreten, spielen sie im klinischen Alltag eine untergeordnete Rolle. Die Gesamtheit der Lebertumoren bildet aufgrund ihres zellulären Ursprungs, ihrer Ätiologie und ihres biologischen Verhaltens eine heterogene Gruppe. Im Rahmen der Kategorisierung werden die genannten Tumoren nach Dignität und zellulärer Abstammung unterteilt (siehe Tabelle 1). Maligne Absiedlungen extrahepatischer Primärtumoren werden als Lebermetastasen bezeichnet.

Tabelle 1: Häufige primäre Lebertumoren nach zellulärem Ursprung und Dignität

	hepatozelluläre Tumoren	nichthepatozelluläre Tumoren
Benigne	<ul style="list-style-type: none"> • hepatozelluläres Adenom • fokal noduläre Hyperplasie • Regeneratknoten 	<ul style="list-style-type: none"> • Hämangiom • Gallengangs-Adenom • mesenchymale Tumoren
Maligne	<ul style="list-style-type: none"> • hepatozelluläres Karzinom • fibrolamelläres Karzinom 	<ul style="list-style-type: none"> • Angiosarkom • cholangiozelluläres Karzinom • hepatisches Lymphom

Im folgenden werden häufige Lebertumoren systematisch aufgelistet und entsprechend ihrer klinischen Relevanz vorgestellt.

1.1.1 Hepatische Metastasen

Metastasen gelten als zelluläre Absiedlungen eines Primärtumors durch hämatogene oder lymphogene Aussaat. Sie sind Marker für den Übergang einer lokal begrenzten Neoplasie hin zu einer systemisch generalisierten Erkrankung und stellen noch vor den Hämangiomen die größte Gruppe intrahepatischer Tumoren. Für Lebermetastasen besteht eine besonders häufige Assoziation mit Primärtumoren des Gastrointestinaltraktes, der Lunge und der Mamma [4]. Der hämatogene Metastasierungsweg von Primärtumoren im Abflussgebiet der Pfortader führt zum Beispiel zur Manifestation intrahepatischer Absiedlungen des Kolonkarzinoms. Systemische Tumoren wie Leukämien und Lymphome können zu diffusem Parenchyminfiltrat (myeloische Leukämie), Portalfeldbefall (lymphatische Leukämien) oder intrahepatischen Rundherden führen. Im Rahmen onkologischer Erkrankungen spielt die Diagnose von Fernmetastasen eine wichtige Rolle für die Tumorstadieneinteilung mit Folgen für Therapie und Prognose. Durch Resektion von solitären oder multiplen Lebermetastasen ist eine signifikante Erhöhung der 5-Jahre-Überlebensrate zu erzielen. Voraussetzung ist, dass alle Metastasen entfernt werden und ausreichend intaktes Lebergewebe belassen wird [5].

1.1.2 Hepatozelluläres Karzinom

Das HCC ist einer der häufigsten malignen Tumore mit weltweiter Ausbreitung. Es hat eine besonders hohe Prävalenz in Asien sowie in Afrika südlich der Sahara mit einer Inzidenz von bis zu 500 Fällen pro 100.000 Einwohnern. Mit 30.000 Neuerkrankungen im Jahr nimmt Europa eine Mittelstellung bei der weltweiten Verteilung des HCC ein [6]. In Deutschland wurde in den letzten Jahrzehnten ein deutlicher Anstieg der Inzidenz beobachtet, der aus einer parallelen Zunahme an Hepatitis-Infektionen resultiert [3].

80% aller HCC entstehen in einer zirrhotischen Leber, wobei als prädisponierende Faktoren die Zirrhose selbst, aber auch Infektionen mit dem Hepatitis-B- und -C-Virus, Alkoholabusus, Mykotoxine (Aflatoxin) und Lebererkrankungen wie Morbus Wilson, Hämochromatose und alpha-1-Antitrypsinmangel gelten [7]. Das klinische Bild setzt sich aus Oberbauchbeschwerden, Anorexie und Gewichtsverlust bei eventuellem Ikterus und Aszites zusammen. Neben diesen unspezifischen Symptomen weist vor allem ein erhöhter Serum- α -Fetoprotein-Level auf ein HCC hin. Der klinische Verlauf ist rapide mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit vom Zeitpunkt der Diagnose von 3 bis 6 Monaten bei unbehandelten Patienten. Kuratives Potential bietet allein die Chirurgie mittels Resektion oder Transplantation mit durchschnittlichen Überlebenszeiten von 1 bis 2 Jahren [8].

1.1.3 Cholangiozelluläres Karzinom

Das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) ist ein maligner Tumor der Gallengangsepithelien. Es kann sowohl in den intrahepatischen Gallenwegen der Leberperipherie als auch zentral in den großen Gallengängen (meist als sogenannter hilärer Klatskin-Tumor) entstehen [4]. Am häufigsten manifestieren sich CCC in der 6. Lebensdekade. Prädisponierende Faktoren sind chronisch entzündliche Darmerkrankungen (vor allem Colitis ulcerosa), primär oder sekundär sklerosierende Cholangitis, intrahepatische Gallensteine, alpha-1-Antitrypsinmangel, kongenitale Anomalien der Gallenwege, Infektionen mit Leberegel (*Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*) und die Aufnahme kanzerogener Substanzen [7].

Im Vergleich zum HCC ist das CCC sehr viel seltener und entsteht fast nie in einer zirrhotischen Leber. Klinisch zeigt der Patient Oberbauchbeschwerden, Anorexie und Gewichtsverlust.

1.1.4 Hämangiom

Hämangiome bilden die Gruppe der häufigsten benignen Lebertumoren mit einem gehäuften Vorkommen bei Frauen. Die Tumoren werden meist zufällig entdeckt und haben eine Prävalenz von 0,5 bis 7,0% in der Gesamtbevölkerung [7]. Es werden kapilläre und kavernöse Hämangiome unterschieden. Die häufigeren kapillären Hämangiome der Leber sind kleiner als 3 cm und gelten als klinisch irrelevant. Dagegen können kavernöse Hämangiome beträchtliche Größen annehmen und dadurch eine therapeutische Intervention erfordern. Das fortschreitende Wachstum dieser kongenitalen Gefäßanomalien ist nicht neoplastischer Genese, sondern beruht auf Gefäßektasien. Es besteht keine Tendenz zur malignen Entartung. Konnte die Diagnose mittels bildgebender Verfahren gestellt werden und handelt es sich um eine asymptomatische Läsion, ist keine Therapie erforderlich. Sollten Hämangiome durch Blutungen oder Verdrängung zu Komplikationen führen, ist dies eine Indikation für die chirurgische Resektion. Als alternatives Verfahren dient die arterielle Embolisation unter angiographischer Kontrolle [9].

1.1.5 Fokal noduläre Hyperplasie

Die fokal noduläre Hyperplasie (FNH) ist der zweithäufigste benigne Tumor der Leber nach dem Hämangiom. Obwohl die FNH in jedem Alter bei Mann und Frau auftritt, findet man sie meist bei Frauen in der zweiten und dritten Lebensdekade. Sie entsteht auf dem Boden einer kongenitalen Gefäßmalformation [10]. Für ein Größenwachstum der FNH macht man hormonelle Stimulationen verantwortlich, wie sie durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva entstehen [11]. Im Unterschied zum hepatozellulären Adenom besteht bei dieser Tumorentität kein Risiko für maligne Entartung.

Für die Therapie der FNH ist entscheidend, wie sicher die Diagnose gestellt werden kann. Bei asymptomatischen Patienten mit den typischen Merkmalen einer FNH, die mit mindestens einem radiologischen Verfahren nachgewiesen werden konnten, besteht keine therapeutische Indikation. Ist eine Diagnose nicht sicher zu stellen oder leidet der Patient unter FNH-assoziierten Symptomen, wird eine chirurgische Resektion empfohlen [4].

1.1.6 Hepatozelluläres Adenom

Das hepatozelluläre Adenom ist eine seltene gutartige Proliferation von Leberzellen in einer sonst normal erscheinenden Leber. Es tritt am häufigsten bei Frauen unter dauerhafter Kontrazeption im Alter von 20 bis 40 Jahren mit einer jährlichen Inzidenz von 3 bis 4 Fällen auf 100.000 auf [12]. Als weitere ätiologische Faktoren gelten anabole Steroide und die Glykogenspeicherkrankheit Typ I [13].

Große Adenome können rupturieren und sekundär zu intraperitonealen Hämorrhagien führen. Als weitere Komplikation besitzen hepatozelluläre Adenome ein erhöhtes Entartungsrisiko für das hepatozelluläre Karzinom, welches sich bei Patienten mit multiplen Adenomen multipliziert [14]. Die konservative Therapie basiert auf einer Unterbrechung der Kontrazeption und Einflussnahme auf den Hormonstatus. Als interventionelle Option dienen arterielle Embolisation, Resektion und orthotope Lebertransplantation [4].

1.2 Bildgebung bei Lebertumoren

Die Charakterisierung von fokalen Leberläsionen mittels bildgebender Verfahren ist ein wichtiger Bestandteil der radiologischen Diagnostik. Um ein hohes Maß an Spezifität und Sensitivität im heterogenen Feld der Leberläsionen zu ermöglichen, wurde ein breites Spektrum an Verfahren entwickelt und getestet. Für den klinischen Alltag haben sich hierbei die Schnittbildverfahren Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) sowie die Sonographie etabliert.

Auf den Gebieten der CT und MRT kam es durch die Entwicklung und Einführung von Kontrastmitteln zu einem deutlichen Anstieg der diagnostischen Aussagekraft. Trotz dieser innovativen Entwicklungen ist es jedoch bis heute nicht möglich, in allen Fällen eine eindeutige Charakterisierung von Leberläsionen vorzunehmen. Den Goldstandard bildet weiterhin die histologische Untersuchung.

Die Sonographie galt lange Zeit als nicht invasive Basisuntersuchung, was sich mit der Einführung lungengängiger Kontrastmittel auf Mikrobäschenbasis änderte. Durch diese Technologie ergaben sich neue Ansätze für die Detektion und Charakterisierung von Leberläsionen [15]. Vergleichbar der kontrastmittelverstärkten CT und MRT lässt sich nun durch die kontrastmittelverstärkte Ultraschalluntersuchung erstmals die Perfusion mit An- und Abflutungsverhalten bei einzelnen Tumoren beurteilen. Sensitivität und Spezifität dieser Methode bleiben jedoch, insbesondere im Vergleich zu Schnittbildverfahren, stark untersucherabhängig.

1.2.1 B-Mode-Sonographie und Power-Doppler-Sonographie

Die Sonographie und die farbkodierte Duplexsonographie spielen im klinischen Alltag eine bedeutende Rolle. Schnelle Verfügbarkeit, fehlende Invasivität, hohe diagnostische Treffsicherheit und relativ geringen Kosten haben zu einer weiten Verbreitung der Verfahren beigetragen. Besonders bei der Detektion und Charakterisierung von fokalen Leberläsionen kann die Sonographie einen wichtigen Beitrag leisten.

Herdförmige Leberprozesse können je nach Echogenitätsunterschied zwischen Herd und umgebendem Leberparenchym ab einer Größe von wenigen Millimetern erkannt werden. Bei schwierigen Untersuchungsbedingungen und einem zirrhotischen Leberumbau können jedoch selbst mehrere Zentimeter große Läsionen dem Nachweis entgehen. Aufgrund der Echomorphologie können umschriebene Veränderungen im Vergleich zur normalen Leber als echofrei, echoarm, isoechogen, echoreich oder komplex beschrieben werden. Die B-Mode-Sonographie ist im direkten Vergleich mit anderen Schnittbildverfahren (CT, MRT) als schwächstes Instrument einzustufen. In drei vergleichbaren Studien wurde gezeigt, dass die Sensitivität bei der Detektion von Lebermetastasen im Bereich zwischen 35 und 77% liegt [16]. Dies gilt insbesondere für Läsionen <1 cm, bei denen die Sensitivität auf 20% abfällt.

Eine neuere Technik ist die Power-Doppler-Sonographie, welche seit Anfang der 90er Jahre klinisch eingesetzt wird. Mit ihrer Hilfe können Durchblutungsverhältnisse noch genauer und selbst bei schwierigen Untersuchungsbedingungen erfasst werden. Im Gegensatz zur farbkodierten Duplexsonographie liefert die Power-Doppler-Sonographie keine Informationen zur Flussrichtung und Geschwindigkeit. Folglich ist die Farbskala monochromatisch. Aliasing-Phänomene sind gänzlich ausgeschlossen. Ferner ist die Power-Doppler-Sonographie unabhängiger gegenüber Winkeleinflüssen, wodurch sich Vorteile bei ungünstigen Beschallungswinkeln oder torquierten Gefäßen ergeben. Als Nachteil der Power-Doppler-Sonographie erweist sich die höhere Empfindlichkeit gegenüber Bewegungsartefakten durch Herz- und Gefäßpulsationen oder Atmung. Dennoch sind mehrere Studien zu dem Ergebnis gekommen, dass die Sensitivität der Power-Doppler-Sonographie bei der Detektion von Leberläsionen sowohl der B-Mode-Sonographie als auch der farbkodierten Duplexsonographie überlegen ist [17, 18].

1.2.2 Computertomographie (CT)

Die Computertomographie der Leber ist eine im klinischen Alltag häufig angewandte Untersuchung. Man versucht, mittels dieser schnellen und untersucherunabhängigen Methode ein breites Spektrum an Fragestellungen zu beantworten.

Bei der nativen CT stellen sich größere Blutgefäße im normal dichten Lebergewebe als hypodense Strukturen dar. Ist die Parenchymdichte gering herabgesetzt (beispielsweise bei Fetteinlagerungen), können sie sich im CT einer Darstellung entziehen. Bei stärkerem Verfettungsgrad erscheinen sie hyperdens im Vergleich zum Leberparenchym. Normalerweise drainieren drei Hauptstämme der Lebervenen sternförmig in die untere Hohlvene. Anhand dieser lässt sich die Leber in vier Doppel-Segmente aufteilen, die in jeweils zwei weitere Segmente unterteilt werden können. Das Lebergewebe besitzt mit 65 ± 5 Hounsfield-Einheiten eine höhere Radiodensität als sämtliche anderen Oberbauchorgane einschließlich der Muskulatur. Blut und gallehaltige Strukturen grenzen sich dadurch als hypodense Areale ab.

Zur Erhöhung der Sensitivität und Spezifität kommen in der CT jodhaltige Kontrastmittel per intravenöser Injektion zum Einsatz. Durch einen Kontrastmittelbolus kommt es nach 12 bis 17 s bei maximaler Kontrastierung der Aorta zu einer kurzzeitig isolierten Darstellung der Leberarterien. Dem Prinzip der doppelten Durchblutung folgend wird die Portalvene erst nach weiteren 15 bis 20 s kontrastiert. Als letztes weisen die großen Lebervenen einen kontrastmittelinduzierten Dichteanstieg 40 bis 60 s nach Injektionsbeginn auf. Das Leberparenchym selbst erreicht wie die großen Lebervenen ein Maximum des Dichteanstiegs bei 40 bis 60 s, welcher nach 5 min auf etwa 50% abfällt. Ergänzende Verfahren sind die selektive Kontrastmittelinjektion in die Leberarterien (CT-Angiographie), sowie in die A. mesenterica superior bzw. A. lienalis (arterielle portovenöse Computertomographie, CTAP).

Für den Nachweis von Lebertumoren in der CT ist die Dichtedifferenz zwischen Tumor- und Lebergewebe entscheidend. Eine Verminderung der Proteinkonzentration, erhöhter Wassergehalt, mukoide oder fettige Degeneration sowie Nekrosen führen im Nativscan von hyper- und hypovaskularisierten Tumoren zur Dichteabsenkung gegenüber dem proteinreichen Leberparenchym.

In der kontrastmittelverstärkten CT zeigen die Lebertumoren ein differenzierteres Bild als in der nativen CT. Hierbei ist diagnostisch bedeutsam, dass Lebertumoren nahezu ausnahmslos von Ästen der A. hepatica versorgt werden. Man unterscheidet hypervaskularisierte, isovaskularisierte und hypovaskularisierte Bezirke. Bei den hypervaskularisierten Bezirken findet man ein maximales Enhancement häufig in der arteriellen Phase. Durch die starke Parenchymkontrastierung während der portalvenösen Phase kommt es meist zu einer Angleichung der Dichte.

Nur in seltenen Fällen bleibt das positive Enhancement bei übermäßiger Vaskularisation oder großen Bluträumen (pooling) selbst in dieser Phase bestehen. Isovaskularisierte Areale werden in ihrer Kontrastierung von der portovenösen Phase bestimmt und reichern in der arteriellen Phase kein Kontrastmittel an. Hypovaskularisierte Areale erscheinen bereits in der arteriellen Phase hypodens, was sich durch das Parenchymenhancement der portalvenösen Phase weiter verstärkt. Mittels schneller Bildakquisition werden die arterielle und die portalvenöse Phase bei kurzen Injektionszeiten in getrennten Scans erfasst. In Analogie zur selektiven Angiographie lassen sich also hypervaskularisierte Bezirke in der arteriellen Phase als hyperdense Leberläsionen abbilden. Unter Beachtung der Segmentanatomie gelingen auch Aussagen über die Resektabilität. Aufgrund der Strahlenexposition des Patienten und der oftmals benötigten Kontrastmittelapplikation mit spezifischen Risiken kann die CT nicht beliebig angewandt werden.

1.2.3 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT ist ein modernes Bildgebungsverfahren, welches in der Diagnostik von Lebertumoren zunehmend Einzug in die Routinediagnostik findet. Hervorzuheben sind hier die Abklärung von unklaren Leberläsionen bei Patienten mit Malignomverdacht, Nachweis und Lokalisation von Metastasen im Rahmen chirurgischer Entfernung, Charakterisierung von inzidenziell gefundenen Leberläsionen bei Patienten ohne bekannten Primärtumor und der Ausschluss oder Nachweis eines HCC bei der Bewertung knotiger Veränderungen im Rahmen einer Leberzirrhose.

Bei Kontrastmittelgabe unterscheidet man dynamische und statische Untersuchungen. Das gesunde Leberparenchym stellt sich sowohl in T1- als auch in T2-gewichteter Bildgebung mit homogener Signalintensität dar. Verglichen mit der Milz ist im Normalfall die Leber in T1-Gewichtung hyperintens und in T2-Gewichtung hypointens. In der T1-Gewichtung erscheinen die Gefäße der Leber aufgrund von flussbedingtem Signalverlust dunkel. Wird in der T2-Gewichtung eine Bewegungskompensation (Flussrephasierung) eingesetzt, sind die Gefäße hyperintens, andernfalls hypointens.

Die meisten benignen und malignen Leberläsionen stellen sich in der nativen MRT in T1-Gewichtung hypo- und in T2-Gewichtung hyperintens dar. Zysten, Hämangiome, Metastasen neuroendokriner Tumoren, sowie Tumornekrosen oder Abszesse sind hierbei sehr kontrastreich. Dagegen weist die überwiegende Anzahl von Metastasen und auch cholangiozellulären Karzinomen in beiden Gewichtungen intermediäre Kontraste auf. Zur Gruppe der Lebertumoren mit geringem oder fehlendem Kontrast zählen aufgrund ihres hepatozellulären Ursprungs die fokal nodulären Hyperplasien (FNH), Leberadenome und hepatozelluläre Karzinome (HCC). Zur begrenzt aussagekräftigen T1-Gewichtung wird für die Charakterisierung die T2-Gewichtung mit ihrer besseren Auflösung von Tumorbinnenstrukturen und Tumorrandbegrenzungen hinzugezogen.

Für die dynamische Untersuchung kommen unterschiedliche Kontrastmittel zum Einsatz (z.B. Magnevist[®], Multihance[®]). Nach Bolusgabe werden in Abhängigkeit der zweizeitigen Kontrastmittelanflutung mehrphasische Untersuchungen mit einer T1- gewichteten Mehrschicht-In-Phase-GRE-Sequenz durchgeführt. Das zeitliche Protokoll für die arterielle und portalvenöse Untersuchungsphase ist nahezu identisch mit dem einer biphasischen Spiral-CT der Leber. Auch unter Gabe von gewebespezifischen superparamagnetischen Eisenoxid-Kontrastmitteln (SPIO-KM) lassen sich aufgrund von T1-Effekten dynamische Untersuchungen durchführen. Ist die arterielle Phase gut getroffen, kann anhand der dynamischen Untersuchung die Differenzierung zwischen hyper- und hypovaskularisierten Leberläsionen vorgenommen werden (siehe Tabelle 2). Darüber hinaus helfen spezifische Kontrastierungsmuster, wie zum Beispiel das Irisblendenphänomen beim Hämangiom, bei der Diagnosestellung [19].

Für die statischen Kontrastmitteluntersuchungen werden gewebespezifische Kontrastmittel eingesetzt. Im Fall der SPIO-Kontrastmittel deutet ein Signalabfall auf das Vorhandensein von Kupferschen Sternzellen hin. Diese Zellen, die sich sowohl in gesundem Lebergewebe, als auch in Leberadenomen, fokal nodulären Hyperplasien und hochdifferenzierten HCC befinden, nehmen das Kontrastmittel auf. Eine fehlende zelluläre Kontrastmittelaufnahme deutet auf ein malignes Geschehen hin. Bei den hepatobiliären Kontrastmitteln ist ein Signalanstieg als hepatozelluläre Funktion einzuordnen. Abermals werden FNH, Adenom und HCC demaskiert. Im Allgemeinen gilt, dass die statische Kontrastmitteluntersuchung mit gewebespezifischen Kontrastmitteln der Differenzierung zwischen hepatozellulären und nicht hepatozellulären Tumoren dient.

Tabelle 2: Typische hypervaskularisierte Lebertumoren in der MRT

Maligne	Benigne
<ul style="list-style-type: none">• hepatozelluläres Karzinom• Metastasen: Nierenzellkarzinom Mammakarzinom Inselzellkarzinom Melanom	<ul style="list-style-type: none">• fokale noduläre Hyperplasie• hepatozelluläres Adenom

1.3 Kontrastmittelverstärkte Sonographie

Kontrastmittel sind bei Röntgen- und Kernspintomographieuntersuchungen schon seit langem ein fester Bestandteil der Routinediagnostik. Sie werden verwendet, um die Sensitivität und Spezifität der Untersuchung zu erhöhen oder um die Untersuchung überhaupt erst zu ermöglichen (wie z.B. bei der Angiographie). Bei Ultraschalluntersuchungen ist der Einsatz von Kontrastmitteln derzeit noch die Ausnahme. Die Gründe dafür sind sicherlich vielfältig. Einerseits gilt der Ultraschall als unkomplizierte, nichtinvasive, schnelle und günstige Methode und der Einsatz von Kontrastmitteln widerspricht auf den ersten Blick diesem Grundsatz. Andererseits haben erst die technischen Entwicklungen im Gerätebereich in den letzten Jahren Einsatzmöglichkeiten für die kontrastverstärkte Sonographie geschaffen, welche den Stellenwert der Sonographie im Rahmen der klinischen Diagnostik grundlegend verändern.

1.3.1 Evolution der Ultraschallkontrastmittel

Das Prinzip der Ultraschallkontrastmittel ist bereits seit über 30 Jahren bekannt, als Gramiak und Shah bei der Injektion von Indocyaningrün im Ultraschall starke Echosignale im Blut feststellten [20]. Die Signale entstanden durch Luftbläschen, die bei der schnellen Bolusinjektion mit verabreicht wurden. Seit einigen Jahren wird versucht, mittels gezielter Produktion solcher Luft- oder Gasbläschen echogene Lösungen zu erzeugen, um das echoarme Blut im Ultraschall sichtbar zu machen. Solche selbst zubereiteten Ultraschallkontrastmittel wurden beispielsweise durch kräftiges Schütteln von physiologischer Kochsalzlösung beziehungsweise von viskösen Infusionslösungen hergestellt. Da sie aufgrund mangelnder Stabilität die Lungenpassage nicht überstanden, wurden sie hauptsächlich zur Shuntdiagnostik oder zur Darstellung der myokardialen Perfusion nach intrakoronarer Gabe verwendet.

Seit 1991 sind in Deutschland standardisierte Ultraschallkontrastmittel für die Rechtsherzdiagnostik (Echovist®) und seit 1995 lungengängige Ultraschallkontrastmittel (Levovist®) kommerziell erhältlich (siehe Tabelle 3) [21]. Das ursprüngliche Ziel der Entwicklung standardisierter Ultraschallkontrastmittel waren lungengängige Präparate, welche nach intravenöser Gabe eine Kontrastierung des gesamten Blutgefäßsystems ermöglichen (bloodpool agents). Die meisten der heute erhältlichen oder in Entwicklung befindlichen Präparate entsprechen dieser Vorstellung. Idealerweise werden Bloodpool-Kontrastmittel frei mit dem Blutstrom transportiert, ohne das Gefäßbett zu verlassen oder sich in bestimmten Geweben anzureichern. Dies ermöglicht eine isolierte Funktionsanalyse des vaskulären Systems, welche bei Kontrastmittel-CT und -MRT durch den Übertritt der Verstärkersubstanz in den Interzellularraum nur begrenzt möglich ist.

Alle derzeit verfügbaren Ultraschallkontrastmittel bestehen aus einer Hülle (Shell) und einem darin eingeschlossenen beziehungsweise daran adsorbierten Gas. Es gibt Präparate mit harter Schale (beispielsweise Galaktose-Mikropartikel oder denaturiertes Albumin) und solche mit einer flexiblen Hüllmembran (beispielsweise mit einer Phospholipidhülle). Die Zusammensetzung der Hülle bestimmt die physikalische Flexibilität der Mikrobläschen und damit gleichzeitig das Schallwellenverhalten. Beim Gas unterscheidet man Präparate mit Luft (Produkte der 1. Generation) von solchen mit schwer wasserlöslichen Gasen (Produkte der 2. Generation). Letztere erlauben eine verlängerte Untersuchung, da sich das enthaltene Gas nur schwer im umgebenden Blut löst. Einige der Kontrastmittel besitzen eine gewebespezifische Affinität. Dies bedeutet, dass sie sich am Ende der vaskulären Phase in bestimmten Geweben anreichern, z.B. im retikuloendothelialen System von Leber und Milz. Dieser Effekt ist für Levovist® und Sonazid® beschrieben und kann zur Kontrastierung von gesundem Leberparenchym diagnostisch genutzt werden [22]. Er lässt sich im Anschluss an die gesamtvasculäre Phase beobachten und wird als leberspezifische Spätphase bezeichnet.

Tabelle 3: Präparateübersicht der Ultraschallkontrastmittel[23]

Name	Hersteller	Hülle	Gas	Zulassung
Echovist®	Schering	Galaktose	Luft	1991
Albunex®	Mol.Biosystems	Albumin	Luft	1993
Levovist®	Schering	Galaktose	Luft	1995
Optison®	Mallinckrodt	Albumin	Perflouoropropan	1998
Sonovue®	Altana	Phospholipide	Schwefelhexafluorid	2001
Definity®	DuPont	Perflutren	Perfluoropropan	nicht erhältlich
Imavist®	Schering	Surfactants	Perfluorohexan	nicht erhältlich
Sonazid®	Amersham	unbekannt	Perfluorcarbon	nicht erhältlich

Für die Zukunft der Ultraschallkontrastmittel sind weitere Evolutionsschritte geplant, welche die derzeitigen diagnostischen Möglichkeiten verbessern sollen oder neuartige Funktionsweisen eröffnen. So existieren präklinische Entwicklungen für gewebespezifische Kontrastmittel, auf deren Hüllmembran Antikörperfragmente verankert sind, welche mit hoher molekularer Affinität an Zieloberflächen binden. Als möglicher Einsatzbereich gilt die Detektion von intravasalen Thromben, Plaques oder Entzündungen.

Ein weiteres Innovationsfeld umfasst die sogenannten „drug delivery“ Systeme. Die Hülle der Ultraschallkontrastmittel umschließt hierbei nicht das Gas, sondern ein spezifisches Arzneimittel, welches durch den gesamten Körper transportiert wird. Für die gezielte Freisetzung des Medikamentes bieten sich unterschiedliche Optionen an. So lässt sich die oben beschriebene molekulare Affinität der Antikörperbindung nutzen oder man erzeugt eine schallwelleninduzierte Zerstörung der Bläschen an gewünschter Lokalisation.

1.3.2 Wirkprinzip von Ultraschallkontrastmitteln

Das Grundprinzip der Ultraschallkontrastmittel besteht in der Schaffung vieler kleiner Grenzflächen mit starker Echogenität. Dies wird in idealer Weise durch gasförmige Mikrobubbles erreicht. Um die Stabilität der Mikrobubbles im Blut zu erhöhen und eine standardisierte Größe zu erzielen, werden diese mit einer Hüllmembran umgeben. Die Mikrobubbles der Ultraschallkontrastmittel haben eine Größenverteilung von 1 bis 10 μm . Dies verhindert den Verschluss von Kapillaren und ermöglicht die wiederholte Passage durch sämtliche Endstromgebiete. Die Größe der Mikrobubbles und ihr physikalischer Aufbau erlauben die Rückstreuung spezifischer Schallsignale.

1.3.3 Bildgebung mit Ultraschallkontrastmitteln

Das Hauptziel beim Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln in der Leber ist die Detektion von sehr geringen Blutflüssen, welche sich bisher einer Darstellung entzogen haben. Das Echo dieser Flüsse findet man zum Beispiel in den Lebersinusoiden. Doch weder nativer, noch kontrastmittelverstärkter Blutfluss produzieren ein Signal, welches sich vom dominanten Echo der umgebenden soliden Strukturen des Leberparenchyms absetzt. Falls abgrenzbar, besitzen Blutgefäße im nativen Bild ein sehr geringes Echolevel. Die Gabe von Ultraschallkontrastmitteln würde in diesem Fall das Echosignal der Gefäße anheben und den Kontrast zum umliegenden Gewebe verringern. Dies wäre dann ein Effekt entgegen der ursprünglichen Zielsetzung.

Um nun die Visualisierung von Flüssen innerhalb kleiner Lebergefäße zu ermöglichen, bieten sich zwei unterschiedliche Ansätze an. Entweder man steigert das Blutecho auf ein deutlich höheres Level als das des umliegenden Gewebes oder man benutzt eine Methode, welche die nicht kontrastmittelverstärkten Signale unterdrückt. Die klassische Angiographie ist mit einem identischen Problem konfrontiert. Sie löst das Problem durch Subtraktion des Nativ-Bildes, der sogenannten Maske von den kontrastverstärkten Bildern.

Wenn man nun zwei aufeinanderfolgende Ultraschallbilder eines abdominellen Organs subtrahiert, wird man durch Bewegungsartefakte ein unscharfes drittes Bild produzieren. Zur Aufhebung der Zwischenbildvarianz könnte ein Filter dienen, welcher jedoch mit Verlusten bei zeitlicher und räumlicher Auflösung verbunden wäre.

Das Dopplerverfahren ist eine alternative Methode, welche erfolgreich die Echosignale von Blut und Gewebe trennt. Voraussetzung ist jedoch eine relativ hohe Flussgeschwindigkeit. Unabhängig von der Gabe von Kontrastmitteln gelingt die Differenzierung von Blutgefäßen und Gewebe daher nur in größeren Blutgefäßen. Das angestrebte Ziel der Visualisierung von Gewebedurchblutung und der Darstellung kleiner Gefäße wäre auch hiermit nicht erreicht.

Ein geeignetes Verfahren für die kontrastmittelspezifische Bildgebung müsste eine Echtzeitsubtraktion des Gewebeechos ermöglichen, ohne einen geschwindigkeitsabhängigen Filter zu benötigen. Die Lösung dieses Problems findet sich in den physikalischen Eigenschaften der Mikrobläschen. Die Kenntnisse über die spezifische Interaktion zwischen Bläschen und Schallwellen sind entscheidend für die Entwicklung der verschiedenen Visualisierungsverfahren. Anders als beim Gewebe ist bei den Mikrobläschen die Art des Rückstreusignals abhängig von der Amplitude des eintreffenden Spitzendrucks. So lassen sich durch unterschiedliche akustische Drücke drei eindeutige Rückstreumuster erzeugen (siehe Abbildung 1).

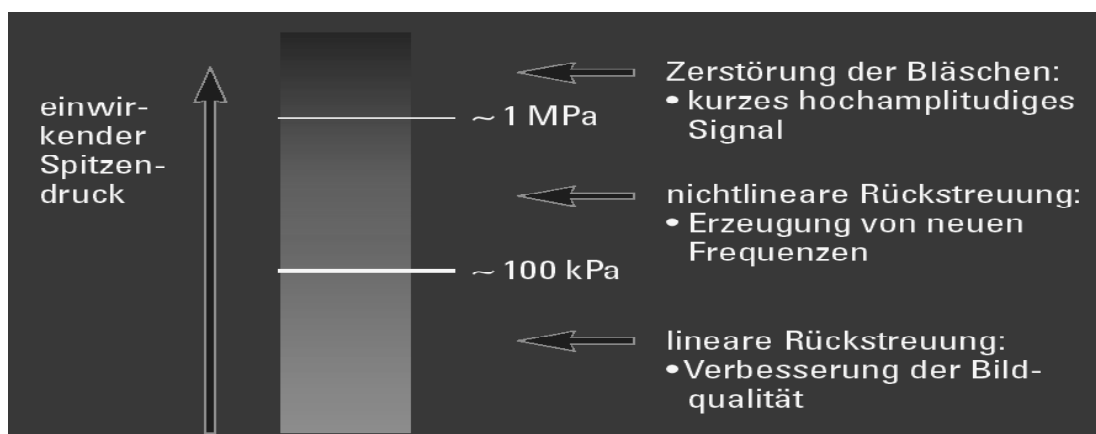


Abbildung 1: Mikrobläschenverhalten in Abhängigkeit des Spitzendrucks: Die Abbildung zeigt drei Bereiche, in denen die Mikrobläschen in Abhängigkeit des einwirkenden Spitzendrucks charakteristische Signaleigenschaften aufweisen (horizontale Pfeile) [24].

Bei niedrigen Drücken (dies entspricht einer geringen Übertragungsenergie des Schallkopfes) entstehen lineare Rückstreusignale, welche die Echogenität des Blutes erhöhen. Dies ist der ursprünglich gewünschte Effekt zur Verbesserung von Dopplersignalen. Mit ihm verbunden ist das Wort Echosignalverstärker, welches oftmals synonym für Ultraschallkontrastmittel verwendet wird. Das Verfahren der echosignalverstärkten Dopplersonographie dient hauptsächlich der verbesserten Untersuchung von arteriellen Flüssen in Leber- und Tumorgefäßen. Die Charakterisierung von fokalen Leberläsionen wurde durch die Analyse echosignalverstärkter Flusskurven der Tumorgefäße gegenüber der nativen Sonographie erweitert [15].

Erhöht man den Spitzendruck auf über 100 kPa, kommt es zur nichtlinearen Rückstreuung von Echosignalen. Ein charakteristischer Bestandteil der Signale dieses Bereiches ist die Entsendung sogenannter „harmonischer Frequenzen“. Die Detektion dieser Frequenzen bildet die Basis für die Bildgebung unter „harmonic imaging“ und der „Phaseninversionstechnik“ (PI) [25, 26, 27].

Das dritte Rückstreumuster lässt sich bei Schallspitzendrücken von oberhalb 1 MPa erzeugen. Hierbei kommt es nach einer vorübergehenden nichtlinearen Rückstreuung zur endgültigen Zerstörung der Bläschen (siehe Abbildung 2). Das dabei entstehende hochamplitudige Rückstreusignal (auch als „stimulierte akustische Emission“, (SAE) bezeichnet) ermöglicht die sensitivste Visualisierung der Gewebedurchblutung, ist jedoch zwangsläufig mit dem Verlust der getroffenen Mikrobläschen und dem Entstehen von Bildartefakten verbunden.

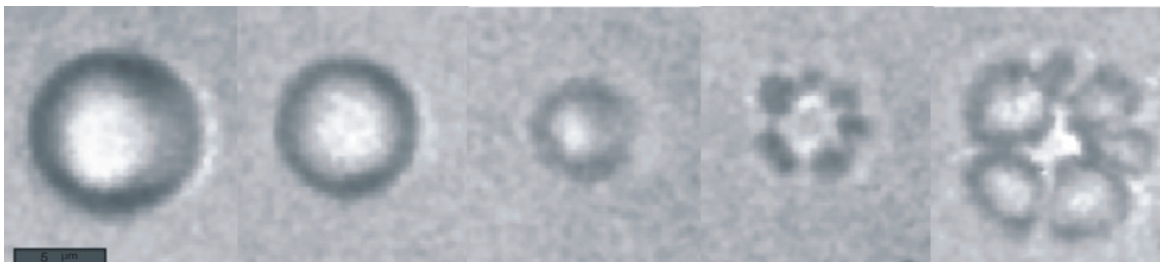


Abbildung 2: Mikrobläschendestruktion: Die Abbildung zeigt die Destruktion eines Mikrobläschens mit Hilfe einer high-speed Kamera. Die Aufnahmen machten James E. Chomas et al., University of California, Biomedical Engineering Division, USA [28].

Die Einstellung des Schalldruckes am Ultraschallgerät erfolgt über den sogenannten „mechanischen Index“ (MI). Der mechanische Index wird auf jedem modernen Ultraschallgerät angegeben und entspricht dem theoretischen negativen Spitzendruck im Gewebe. Mittels des MI lässt sich die eingestrahlte Schallintensität regulieren. Unter niedriger Schallintensität (0,1 bis 0,3 MI) findet dann die sogenannte „low MI“-Bildgebung statt, bei welcher die nichtlineare Rückstreuung der Mikrobläschen genutzt wird. Dagegen spricht man bei hohen Schallintensitäten von der „high MI“-Technik. Hierbei werden die Bläschen zerstört und man empfängt ein hochamplitudiges Signal, die „stimulierte akustische Emission“ (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Hoher mechanischer Index versus niedriger mechanischer Index

	Vorteile	Nachteile
Low MI	<ul style="list-style-type: none">• beste Detektion von Mikrobläschen	<ul style="list-style-type: none">• intermittierende Bildgebung• Destruktion der Mikrobläschen• Artefakte durch Bläschendestruktion
High MI	<ul style="list-style-type: none">• kontinuierliche Bildgebung• reduzierte Artefakte	<ul style="list-style-type: none">• nur mit high-end-Geräten möglich

1.3.4 Einsatzgebiete der kontrastmittelverstärkten Sonographie

Die ursprüngliche Aufgabe der Ultraschallkontrastmittel war die Echosignalverstärkung im Rahmen der Dopplersonographie von Gefäßen. Durch verbesserte Gerätetechnik sank der Bedarf an echosignalverstärkendem Kontrastmittel. In speziellen Situationen wie zum Beispiel bei geringen Blutflüssen (Restvolumen einer hochgradigen Stenose) oder langsamen Flüssen (venösen Gefäßen) kommen Ultraschallkontrastmittel nach wie vor zum Einsatz. Für die Oberbauchsonographie gilt, dass die Detektion und Charakterisierung fokaler Leberläsionen durch die Einführung von Ultraschallkontrastmitteln entscheidend verbessert wurde. Die Analyse der Hyper- bzw. Hypovaskularisierung von Tumoren im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe und der veränderten Anflutungskinetik bildet hier die Grundlage für die Differentialdiagnostik. Mit letzt genannten Einsatzgebiet beschäftigt sich auch die vorliegende Dissertation.

Zusätzliche Funktionen der kontrastmittelverstärkten Sonographie sind das Monitoring von Interventionen sowie die Beurteilung von Therapien. Hier wird die kontrastmittelverstärkte Sonographie zur Kontrolle der perkutanen Ablationstherapie von Lebertumoren (Alkoholinjektion, Radiofrequenztherapie, Laserablation, etc.) eingesetzt. Auf Basis der Vaskularisierung kann hierbei einfach vitales von avitalem Gewebe unterschieden werden. Diese Kontrolle kann noch während der Intervention erfolgen und ermöglicht gegebenenfalls eine sofortige Nachbehandlung innerhalb der selben Sitzung [29]. Im Rahmen einer Radio- oder Chemotherapie bieten sich Optionen, den Therapieverlauf zu kontrollieren. Ein Rückgang der Vaskularisierung erlaubt möglicherweise eine frühere Beurteilung eines Therapieerfolges als die reine Bewertung der Größenabnahme [30].

Darüber hinaus bietet die kontrastmittelverstärkte Sonographie auch Einsatzmöglichkeiten für andere Organsysteme. In der Echokardiographie nutzt man die Effekte für die Linksherzkontrastierung und für die Beurteilung der Myokardperfusion. Durch verbesserte Endokardabgrenzbarkeit (endocardial border delineation) im Rahmen der Linksherzkontrastierung wird auch bei schwierigen Untersuchungsbedingungen eine Beurteilung der Wandbewegungen ermöglicht [31, 32]. Die Myokardperfuisionsdiagnostik (myocardial contrast echocardiography) findet ihren Einsatz zum Beispiel bei der Diagnostik von Myokardinfarkten oder vorübergehenden Ischämien. Ergebnisse klinischer Studien zeigen eine gute Korrelation zur SPECT-Diagnostik [33].

In der neurologischen Diagnostik werden Ultraschallkontrastmittel bei der transkraniellen farbkodierten Duplexsonographie eingesetzt. Im Vergleich zur Basisuntersuchung konnte nach Kontrastmittelapplikation eine signifikante Verbesserung der Übereinstimmung mit dem jeweiligen Goldstandard (Angiographie, MR-Angiographie oder CT-Angiographie) nachgewiesen werden [34].

1.4 Problemstellung

In der vorliegenden Arbeit soll auf die radiologische Diagnostik von fokalen Leberläsionen eingegangen werden. An Patienten mit computertomographisch und magnetresonanztomographisch nachgewiesenen Lebertumoren wurden B-Mode-Sonographie, Power-Doppler-Sonographie und kontrastmittelverstärkte Sonographie durchgeführt. Als zusätzliches Verfahren wird die digitale Graustufenanalyse nach kontrastmittelverstärkter Sonographie evaluiert. Die endgültigen Diagnosen wurden durch Resektion, Punktion oder ein weiteres bildgebendes Verfahren und klinischen Verlauf gesichert.

Die vorliegende Arbeit soll auf folgende Fragen Antwort geben:

- Wie verhalten sich Leberläsionen in der kontrastmittelverstärkten Sonographie? Gibt es zusätzliche Kriterien bei der Charakterisierung fokaler Leberläsionen, die für diese Technik berücksichtigt werden sollten?
- Welche Kurvenverläufe ergeben sich aus der quantitativen Bildanalyse nach kontrastmittelverstärkter Sonographie? Zeigen einzelne Entitäten einen individuellen Kurvenverlauf? Lassen sich benigne von malignen Tumoren differenzieren?
- Welche Korrelation besteht zwischen den oben erwähnten diagnostischen Verfahren untereinander und mit der endgültigen Diagnose?
- Welchen Stellenwert kann die kontrastmittelverstärkte Sonographie und die mit ihr kombinierte digitale Bildanalyse bei der Charakterisierung von fokalen Leberläsionen einnehmen?

2 Material und Methoden

Die Studie entstand aus einer Zusammenarbeit zwischen der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie (Direktor: Prof. Dr. Dörken), der Klinik für Allgemein-,Viszeral- und Transplantationschirurgie (Direktor: Prof. Dr. Peter Neuhaus) sowie der Klinik für Strahlenheilkunde (Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Roland Felix) am Campus Virchow-Klinikum (CVK), Charité Universitätsmedizin Berlin.

2.1 Patientenkollektiv

In einer prospektiven Studie wurden zwischen Juni 2002 und März 2003 50 Patienten mit CT- oder MRT-gesicherten soliden Leberläsionen in die Studie aufgenommen. Alle Patienten waren zuvor über den Studienablauf aufgeklärt worden und hatten ihre schriftliche Einverständniserklärung gegeben. Innerhalb von 14 Tagen nach Bildgebung mittels CT oder MRT erfolgte eine native Ultraschalluntersuchung mit anschließender kontrastmittelverstärkter Sonographie.

Einschlusskriterien für die Aufnahme in die Studie waren ein unbehandelter solider Lebertumor (keine Chemotherapie, Bestrahlung, Embolisation oder vergleichbares) und ein Lebensalter über 18 Jahre. Als Ausschlusskriterien galten die vom Hersteller des Ultraschallkontrastmittels genannten Gegenanzeigen, wie zum Beispiel Herzinsuffizienz oder Lungenfunktionsstörungen. Für alle 50 Patienten wurde im Verlauf der Studie eine endgültige Diagnose des Lebertumors getroffen. In 72% der Fälle konnte die Diagnose histologisch gesichert werden, wobei das Zellmaterial bei 19 Patienten durch bildgesteuerte Leberpunktion und bei 17 Patienten durch resektive Chirurgie gewonnen wurde. In den restlichen 28% der Fälle wurde die endgültige Diagnose mittels klinischer Parameter (beispielsweise Tumormarker oder histologisch gesicherter Primärtumor) und radiologischer Verfahren gestellt. Letzteres galt insbesondere für benigne Läsionen, bei denen ein progredientes Wachstum durch wiederholte Bildgebung ausgeschlossen werden konnte.

2.2 CT und MRT

Als Voraussetzung für den Einschluss eines Patienten in die Studie war eine CT- oder MRT-gesicherte solide Leberläsion. Bei 47 Studienpatienten wurden die Leberläsionen primär durch die CT diagnostiziert, während dies bei den übrigen 3 Patienten mittels MRT geschah. Das hier beschriebene Bildmaterial wurde bezüglich einer Diagnose ausgewertet und für die Korrelation mit den Ergebnissen des nativen Ultraschalls und des kontrastmittelverstärkten Ultraschalls mit digitaler Graustufenanalyse verwandt.

2.2.1 Technik der Computertomographie

Die CT-Untersuchungen wurden in der Klinik für Strahlenheilkunde am Campus Virchow-Klinikum durchgeführt. 44 der untersuchten Patienten waren zum Zeitpunkt der Computertomographie stationär aufgenommen, während drei Patienten von der Poliklinik für Hämatologie und Onkologie ambulant überwiesen wurden.

Die Computertomographie erfolgte in allen Fällen an einem 4-Zeilen-Multislice-CT (Somatom Plus 4 Volume Zoom, Siemens AG, Erlangen). Die Aufnahmen des Abdomens erfolgten in nativer, arterieller, portalvenöser und spätvenöser Phase, wobei die Kontrastmitteluntersuchungen mit 100 ml Ultravist 370® (Schering AG, Berlin) erfolgten. Die Patienten wurden in Rückenlage mit den Armen hinter dem Kopf positioniert, um Artefakte durch die oberen Extremitäten zu vermeiden. Nach der Anfertigung eines nativen a.p.-Topogramms (100 mA, 120 kV) des Abdomens wurden die einzelnen Untersuchungsabschnitte geplant. Dabei erstreckte sich das Untersuchungsvolumen von den Mammillen bis zur Spina iliaca anterior superior. Die native Phase wurde in einer 4 x 5 mm Kollimation bei 25 mm Tischvorschub (Pitch= 1,25) erstellt (155 mA, 120 kV). Das entstandene Bildmaterial wurde in 5 mm Abständen rekonstruiert und digital dokumentiert. Die arterielle Phase wurde mit einer Kollimation von 4 x 2,5 mm und einem Tischvorschub von 12,5 mm (Pitch= 1,25) durchgeführt. Die Aufnahmen entstanden 18 s nach dem Start der intravenösen Kontrastierung mittels 100 ml Ultravist 370® bei einem Flow von 4 ml/s. Die Bilder wurden mit einem Schichtabstand von 5 mm rekonstruiert und digital dokumentiert. Das CT-Protokoll für die portalvenöse Phase entsprach mit Ausnahme der Stromstärke (155 mAs) dem der arteriellen Phase. Das Protokoll für die spätvenöse Phase war identisch mit dem der nativ Aufnahme. Der Scanvorgang für die portalvenöse Phase startete 40 s und für die spätvenöse Phase 80 s nach Kontrastmittelinjektion. Die Bildinformationen wurden jeweils in 5 mm Schichten rekonstruiert und digital gespeichert (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Untersuchungsprotokoll am 4-Zeilen-Multislice-CT

Phase	Delay (s)	Kollimation (mm)	Tischvorschub (mm/s)	Inkrement (mm)	Spannung (kV)	Stromstärke (mAs)
nativ	entfällt	4 x 5,0	25,0	8	120	155
arteriell	18	4 x 2,5	12,5	5	120	160
portalvenös	40	4 x 2,5	12,5	5	120	155
spätvenös	80	4 x 5,0	25,0	8	120	155

2.2.2 Auswertung der Computertomographie

Die entstandenen digitalen Datensätze wurden von der Arbeitskonsole des CT-Scanners auf das klinikinterne Intranet übertragen. Anschließend wurden die CT-Bilder der nativen, arteriellen, portalvenösen und spätvenösen Phase im Sinne einer doppelblinden Auswertung drei unabhängigen radiologisch erfahrenen Betrachtern mit Facharzniveau vorgelegt. Um eine möglichst objektive Beurteilung zu gewährleisten, kam ein standardisierter Fragebogen zum Einsatz. Den Betrachtern war bewusst, dass es sich um Patienten mit Leberläsionen handeln würde. Ihre Aufgabe beschränkte sich daher auf das Auffinden der Läsion und ihre Charakterisierung anhand des Fragebogens. Bei multiplen solitären Läsionen waren die Untersucher angehalten, jene mit dem maximalen Längsdurchmesser zu beurteilen. Die Bewertungskriterien des Fragebogens basierten auf den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen zur Charakterisierung von fokalen Leberläsionen in der CT. Unter anderem bewertete man das Kontrastmittelverhalten, die Dichte und die Kontur der Läsion. Die endgültigen Diagnosen wurden von den Betrachtern im Konsens gestellt und für die statistische Auswertung dokumentiert. Bei der Weiterleitung der Patienten zur Ultraschalluntersuchung wurde das Sonographieteam betreffend der gestellten Artdiagnose des Lebertumors verblindet.

2.2.3 Technik der Magnetresonanztomographie

Zum Einsatz kam bei der MRT-Untersuchung ein 1,5-Tesla-Hochfeld-MRT (Philips Gyroscan ACS-NT, PowerTrak 6000). Für das Abdomen-MRT wurden Aufnahmen ohne und mit Kontrastmittel erstellt. Nach Erhebung der Risikoanamnese wurden die Patienten über die Risiken der MRT-Untersuchung und der Kontrastmittelapplikation unterrichtet. Nach schriftlicher Einwilligung des Patienten wurde mit der Akquisition einer Lokalisations-Sequenz in drei Raumebenen unter Einsatz einer Körper-Spule begonnen. Danach erfolgte die Anfertigung einer T2-gewichteten Turbo-Spin-Echo-Sequenz in Fettsättigungstechnik (TR= 2000 ms, TE= 90 ms, TSE-Faktor= 16, Schichtdicke=8 mm) und einer Ultra-Turbo-Spin-Echo-Sequenz (TR=1800 ms, TE= 90 ms, TSE-Faktor= 21, FOV= 375 mm, Schichtdicke= 8 mm) in transversaler Schichtführung. Anschließend erfolgte die Akquisition einer T1-gewichteten SE-Sequenz (PEAR) in transversaler Schichtführung (TR= 450 ms, TE= 12 ms, FOV= 375 mm, Schichtdicke= 8 mm) sowie einer TFE-Sequenz in Atemhalte-Technik (TR= 30 ms, TE= 5 ms, Flipwinkel= 30°, PPTI= 1487 ms, FOV= 375 mm, Schichtdicke= 8 mm) in transversaler und sagittaler Schichtführung. Nun erfolgte die Infusion des eisenoxidhaltigen Kontrastmittels Resovist® in eine Unterarm- oder Kubitalvene. Postkontrast wurde das aus T1-gewichteten Sequenzen bestehende native Sequenzprotokoll wiederholt.

2.2.4 Auswertung der Magnetresonanztomographie

Wie bereits bei der Auswertung der computertomographisch erstellten Bilder wurden die digitalen Datensätze von der Arbeitskonsole des 1,5-Tesla-Hochfeld-MRT-Scanners auf das hausinterne Intranet übertragen. Anschließend wurden die MRT-Bilder der einzelnen Sequenzen im Sinne einer doppelblinden Auswertung drei unabhängigen radiologisch erfahrenen Betrachtern vorgelegt. Auch hier wurde ein standardisierter Fragebogen bereitgestellt, um eine möglichst hohe Objektivität bei der Beurteilung zu gewährleisten. Die Bewertungskriterien des Fragebogens basierten auf den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen zur Charakterisierung von fokalen Leberläsionen in der MRT (siehe Kapitel 1.2.3).

2.3 Verschiedene Ultraschalltechniken

2.3.1 Native Sonographie

Nachdem die Patienten von den betreuenden Stationen zur Untersuchung überwiesen worden waren, wurden sie über die Risiken der kontrastmittelverstärkten Sonographie aufgeklärt. Diese erfolgte an einem Sonoline Elegra Ultraschallgerät (Siemens AG, Erlangen) mit einem 3,5-MHz-Schallkopf. Die Aufgaben der parallelen Dokumentation, der Applikation des Kontrastmittels und der Bedienung des Ultraschallgerätes wurden auf zwei Untersucher verteilt.

Als erster Schritt erfolgte die konventionelle B-Mode-Sonographie der gesamten Leber. Hierbei wurden die Homogenität, die Echostruktur und Konturveränderungen des Leberparenchyms bestimmt. Im Anschluss erfolgte die Vermessung und Bestimmung der Lokalisation der fokalen Läsionen. Bei Patienten mit mehr als einer Läsion von identischem Echoverhalten wurde ausschließlich die größte Läsion untersucht. Die Läsion jedes Patienten wurde nach ihrer Echogenität charakterisiert. Zusätzlich wurden Randsaum (Halo), Verkalkungen, Einblutungen, Nekrosen und Abgrenzbarkeit vom Lebergewebe als weitere Bewertungskriterien ergänzt. Anschließend wurde die Gefäßversorgung und Mikrovaskularisation der Läsion im Power-Doppler-Verfahren analysiert. Die während der Untersuchung erhobenen Befunde wurden den Kriterien nach auf dem Dokumentationsbogen festgehalten und zusätzlich als digitales Bild gespeichert. Die Auswertung der nativen B-Mode-Sonographie und des Power-Doppler-Verfahrens wurde nach den oben beschriebenen Kriterien durchgeführt. Die Diagnose wurde anschließend von zwei erfahrenen Radiologen im Konsens erstellt. Sie waren bezüglich der Diagnosen von CT und MRT verblindet.

2.3.2 Kontrastmittelverstärkte Sonographie

Im zweiten Schritt der Untersuchung erfolgte die kontrastmittelverstärkte Sonographie, für welche das Kontrastmittel SonoVue® (Altana, Konstanz) eingesetzt wurde. Es handelt sich hierbei um eine Suspension aus durchschnittlich 2,5 µm durchmessenden Mikrobläschen, welche aus einer Phospholipidhülle mit eingeschlossenem Schwefelhexafluorid (SF₆) zusammengesetzt sind (siehe Abbildung 3). Schwefelhexafluorid ist ein inertes Gas, welches nach intravenöser Applikation ohne weitere Metabolisierung innerhalb von Minuten über die Lunge abgeatmet wird. Eine Minute nach Injektion sind bereits 40 bis 50% der Dosis eliminiert und nach 11 Minuten 80 bis 90% [35, 36].

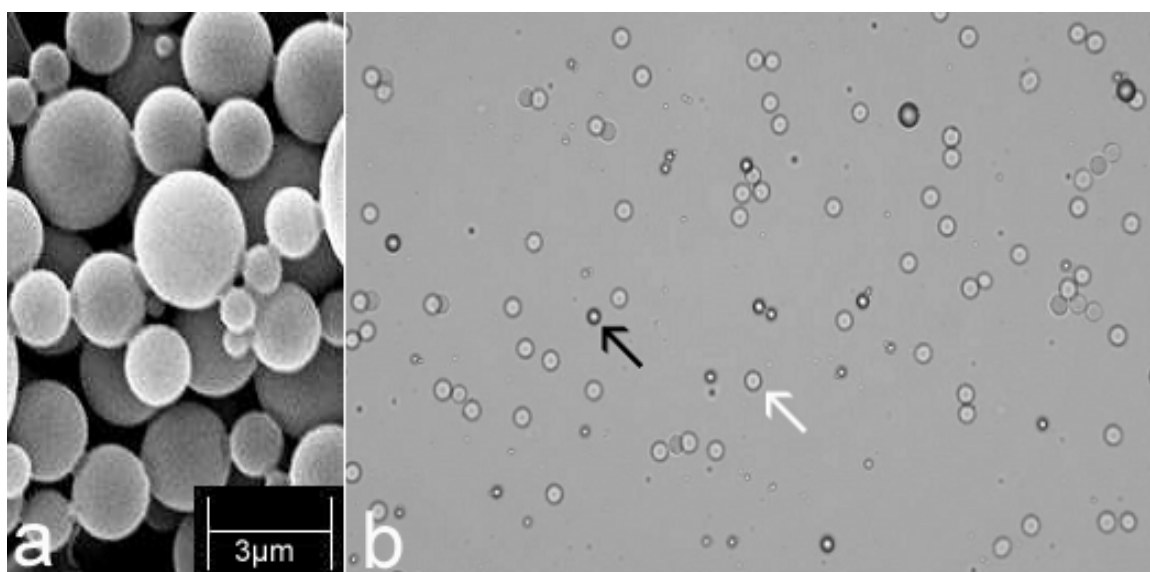


Abbildung 3: Bilder des Kontrastmittels SonoVue®: Elektronenmikroskopische Aufnahme der Mikrobläschen (a); Blutausstrich mit SonoVue® (schwarzer Pfeil) und Erythrozyten (weißer Pfeil) (b).

Entsprechend den von der Herstellerfirma empfohlenen Gerätevoreinstellungen wurde die Untersuchung im Ensemble Contrast Modus (ECI, Siemens) und mit kontinuierlicher Bildgebung bei niedrigem mechanischem Index zwischen 0,1 und 0,3 MI durchgeführt. Es handelte sich somit um einen „low MI real time“ Ultraschall mit Phaseninversionstechnik (PI). Bei diesem Verfahren werden gezielt die nichtlinearen harmonischen Anteile des reflektierten Mikrobläschensignals detektiert und dargestellt. Das lineare Gewebesignal wird nahezu vollständig ausgelöscht und somit eine selektive Kontrastmitteldarstellung ermöglicht [26, 27, 37]. Neben einer Nativaufnahme wurden nach intravenöser Gabe von 2,4 ml SonoVue® in die Kubitalvene und nachfolgender Bolusinjektion von 10 ml Kochsalzlösung 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110 und 120 s nach Kontrastmittelgabe die jeweiligen Bilddokumente des Tumors digital gespeichert. Zum Zwecke einer bestmöglichen Vergleichbarkeit innerhalb einer Bildserie, wurde versucht, die Bilder stets in identischer Schnittebene eines zentralen Tumoranteils zu akquirieren. Hierzu dienten anatomische Marker wie zum Beispiel Lebergefäße. Die Bewertung des Kontrastmittelverhalten fand während und im Anschluss an die Untersuchung anhand der digital gespeicherten Bilder statt. Hierbei wurde das An- und Abfluten des

Kontrastmittels bei den einzelnen Tumoren mit entitätsspezifischen Durchblutungsmustern verglichen und dokumentiert. Diese Muster basieren auf Erkenntnissen aus der kontrastmittelgestützten CT [38] und MRT [39], aber auch auf Erfahrungen aus dem kontrastmittelverstärkten Ultraschall [40].

Diese qualitativen Bewertungskriterien beinhalten unter anderem den Durchblutungscharakter (zum Beispiel „hyperperfundiert“) als auch die Verteilung des Kontrastmittelsignals innerhalb des Tumors und die damit verbundene Mustergebung. So gilt für Hämangiome eine späte zentripetale Auffüllung (Irisblendenphänomen), welche sowohl partiell als auch komplett in Erscheinung treten kann, als charakteristisch [41]. Für die FNH ist ein frühes und starkes arterielles Enhancement typisch. In einigen Fällen sind zusätzlich ein arterielles Radspeichennetz und eine zentrale Narbe mit Signalausfall nachweisbar [42]. Für die HCC gilt ein Signalanstieg in der arteriellen Phase mit Darstellung eines „chaotischen“ Gefäßnetzes als kennzeichnend. Metastasen werden entsprechend ihres Durchblutungsverhaltens in hypo- und hyperperfundiert unterteilt. Erstere zeichnen sich durch ein arterielles Randenhancement sowie einen durchgehend zentralen Signalausfall aus. Hyperperfundierte Metastasen zeigen einen starken homogenen Signalanstieg in der arteriellen Phase gefolgt von einem kontinuierlichen Signalverlust. Als generelles Malignitätskriterium gilt eine Kontrastmittelaussparung in der portalvenösen- und Spätphase. Nach Ablauf der 120 s erfolgte die Detektion weiterer Läsionen, welche im nativen Ultraschall unentdeckt geblieben waren.

2.3.3 Digitale Graustufenanalyse nach KM verstärkter Sonographie

Im dritten und letzten Schritt erfolgte im Anschluss an die sonographischen Untersuchungsschritte die digitale Nachbearbeitung des gewonnenen Bildmaterials. Zu der quantitativen Bestimmung digitaler Graustufen wurde die Software „Scion Image“ (Scion, Frederick, Maryland, USA) eingesetzt. Die Graustufenmessung geschah durch Platzierung einer „region of interest“ (ROI) in die Leberläsion (siehe Abbildung 4). Die ROI erstreckte sich dabei über die gesamte Ausdehnung des Tumors. Ausgeschlossen von den Messungen waren lediglich Tumoranteile, die eindeutig als avital einzuordnen waren (Nekrosen, koagulierte Einblutungen). Die ROI wurde zunächst in die gesamte Bildserie einheitlich eingefügt. Durch geringfügige Verschiebungen der Läsion im Verlauf einer Serie musste die Position der ROI jedoch für jedes Bild überprüft und im Einzelfall manuell korrigiert werden. Auf wiederholte Messungen wurde verzichtet, da exemplarisch gemittelte Werte keine signifikanten Abweichungen gegenüber Einzelmessungen erbrachten.

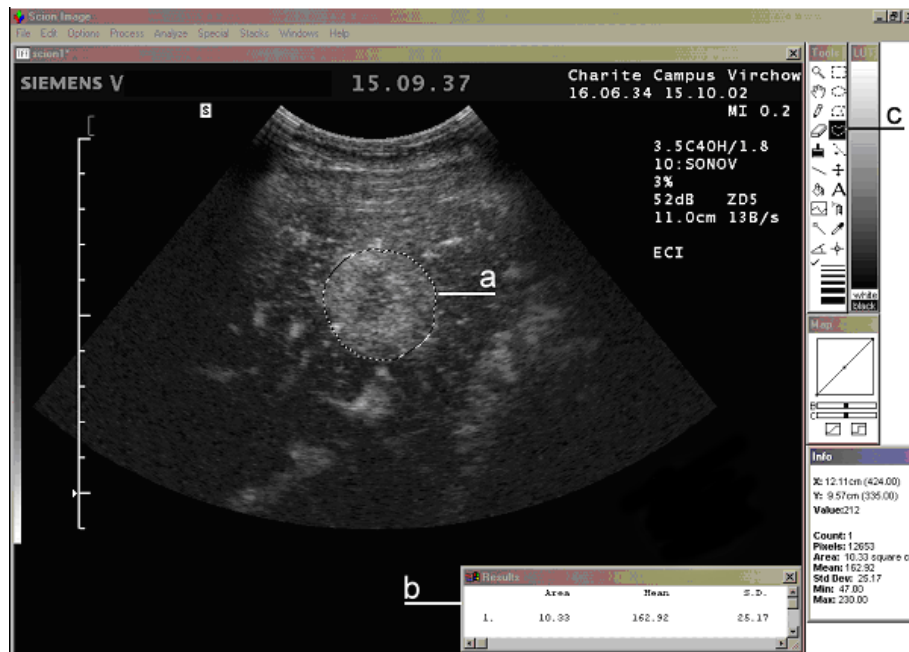


Abbildung 4: Arbeitsoberfläche der Scion Image Software, manuelle Markierung einer „region of interest“ (ROI) im Hauptfenster (a), Anzeige der gemessenen Graustufenwerte innerhalb der ROI, der umschlossenen Fläche sowie der Standardabweichung der Graustufenmessung im Resultatfenster (b), Auswahl verschiedener Funktionen im Werkzeugfenster (c).

Auf einer Graustufenskala von 256 Einheiten (0 = schwarz bis 255 = weiß) wurden die Ausschläge über die Zeitachse festgehalten. Um einen interindividuellen Vergleich zu ermöglichen, wurden die gemessenen Werte zum Zeitpunkt $t = 0$ s für sämtliche Läsionen auf 0 festgelegt. Der ursprüngliche Wert des Zeitpunktes $t = 0$ s musste von allen folgenden Werten einer Serie subtrahiert werden. Damit waren die Werte von der ursprünglichen Graustufenskala entkoppelt und repräsentierten nun als „relative Graustufen“ die Dynamik von Kontrastanreicherung und Abnahme (siehe Abbildung 5).

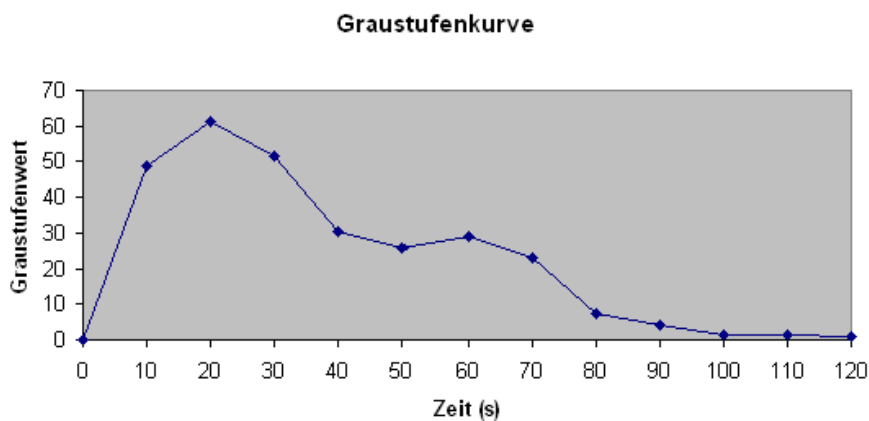


Abbildung 5: Individuelle Graustufenkurve von Patient 27: Beispiel einer Graustufenkurve eines Patienten mit hyperperfundierter Metastase

Die gewonnenen Werte wurden den Zeitpunkten entsprechend dokumentiert und graphisch aufgetragen. Die individuellen Tumorkurven dienten in Kombination mit den qualitativen Ergebnissen (siehe Kapitel 2.3.2) zur Diagnosefindung. Als Bewertungskriterien, die sich ebenfalls aus kontrastmittelgestützter CT und MRT ableiten dienten Zeitpunkt und Intensität des Graustufenanstiegs in der arteriellen Phase. Die Spätphase erlaubte eine Differenzierung der Tumordignität. So galt in der Spätphase ein Absinken der Tumorgraustufen auf das Ausgangsniveau als Malignitätskriterium während anhaltendes Enhancement als benigne gewertet wurde. Die Diagnose des kontrastmittelverstärkten Ultraschalls mit Graustufenanalyse wurde jeweils von dem Mitarbeiterteam gestellt, welches die Untersuchung selbst durchgeführt hatte. Beide Mitarbeiter konnten dabei auf die Erkenntnisse des vorausgegangenen B-Mode- und Power-Doppler-Ultraschall zurückgreifen, waren jedoch bezüglich der Diagnose aus CT und MRT verblindet.

2.4 Enddiagnose und Zusatzdiagnostik

Zur Sicherung der Diagnose wurde eine histologische Beurteilung der radiologisch manifesten Läsionen angestrebt. Das Zellmaterial wurde entweder durch CT-gestützte Feinnadelbiopsie oder direkt aus dem Resektionsmaterial gewonnen. Das Institut für Pathologie der Charité wurde mit der Diagnosefindung beauftragt. Subtypisierungen wie sie zum Beispiel bei der histopathologischen Charakterisierung des hepatozellulären Karzinoms Anwendung finden, wurden aufgrund der geringen Fallzahlen ignoriert. In den Fällen, in welchen bis zum Ende der Studie kein Zellmaterial zur Untersuchung vorlag, wurde die Diagnose anhand klinischer Parameter und zusätzlicher Bildgebung innerhalb eines halben Jahres im Verlauf gestellt.

2.5 Vergleich der Modalitäten mit dem Goldstandard

Die Diagnosen aus der doppelblinden Bewertung der CT/MRT-Aufnahmen wurden mit den Diagnosen des nativen Ultraschalls, sowie den Diagnosen der kontrastmittelverstärkten Sonographie mit Graustufenanalyse anhand des Goldstandards verglichen und statistisch differenziert.

2.6 Erstellung dynamischer Graustufenkurven

Nachdem die einzelnen bildgebenden Modalitäten miteinander verglichen worden waren, sollte die Wertigkeit der individuellen Graustufenkurven erweitert evaluiert werden. Zu diesem Zweck wurden die 50 einzelnen Graustufenkurven dem Goldstandard entsprechend nach Entitäten geordnet und als Mediane der jeweiligen Tumorgruppe im Diagramm aufgetragen. In Kenntnis der sehr unterschiedlichen Perfusion von Metastasen wurden diese visuell in hyper- und hypoperfundierte Metastasen eingeteilt und separat dargestellt. Unterschiede im Kurvenverlauf der einzelnen Entitäten wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test (Wilcoxon) ermittelt und beispielhaft als Boxplot dargestellt. Bei der Differenzierung von benignem und malignem Kurvenverhalten kam es ebenfalls zum Einsatz des Mann-Whitney-U-Test (Wilcoxon) und anschließender Boxplotdarstellung.

2.7 Statistische Methoden

Die statistische Aufarbeitung der Daten erfolgte mit Hilfe der „SPSS für Windows“ Software (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Aufgrund der geringen Fallzahl wurden nichtparametrische Methoden und Tests zur Beschreibung und Auswertung verwendet. Bei der Evaluation der Wertigkeit einzelner bildgebender Verfahren wurden die Diagnosen für die jeweiligen Tumorentitäten in korrekt und inkorrekt angegeben. Sensitivität und Spezifität in der Diagnose einer Malignität bei CT- und MRT-Untersuchung, nativen Ultraschall und kontrastmittelverstärkter Sonographie wurden mittels Kreuztabellen bestimmt. Sowohl für die Gesamtsamtdiagnosen als auch für die Differenzierung maligner und benigner Tumoren erfolgte die Überprüfung der Unterschiede mittels McNemar-Test, wobei ein p-Wert von $<0,05$ als statistisch signifikant galt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientendarstellung und Histopathologie

Bei der endgültigen Diagnose verteilten sich die verschiedenen Tumorentitäten nach folgendem Muster: Unter 50 Patienten musste in 44 Fällen (88%) die Diagnose „malignes Geschehen“ gestellt werden. Dabei entfielen auf die Metastasen 28 Fälle, auf das hepatozelluläre Karzinom 14 Fälle und auf das cholangiozelluläre Karzinom 2 Fälle (4%). Die extrahepatischen malignen Tumoren, welche in 28 Fällen zu sekundären Leberabsiedlungen geführt hatten, setzten sich zusammen aus 12 kolorektalen Karzinomen, 4 neuroendokrinen Tumoren, 3 Pankreaskarzinomen, 2 Bronchialkarzinomen, 2 Ösophaguskarzinomen, 2 Mammakarzinomen, 1 Magenkarzinom, 1 Lymphom und 1 Leiomyosarkom. Bei den restlichen 6 Patienten mit benignen Lebertumoren (12%) verteilten sich die Diagnosen wie folgt: Ein Hämangiom wurde in drei Fällen diagnostiziert, ein hepatozelluläres Adenom in zwei Fällen und eine fokal noduläre Hyperplasie in einem Fall (siehe Abbildung 6). Die hier genannten Diagnosen wurden bei der Auswertung von Computertomographie und Magnetresonanztomographie sowie bei der kontrastmittelverstärkten Sonographie als Goldstandard verwendet.

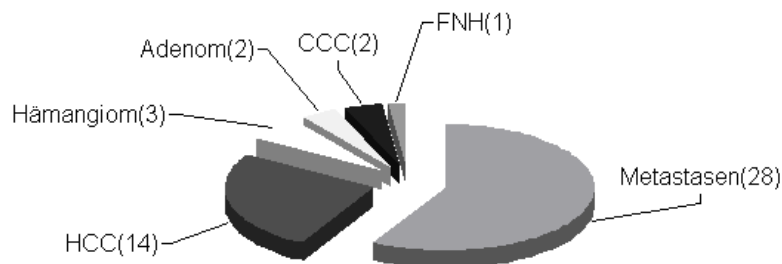


Abbildung 6: Verteilung der Tumorentitäten unter den 50 Patienten

Die Geschlechtsverteilung lag bei 32 männlichen zu 18 weiblichen Patienten. Das mittlere Alter betrug 59 Jahre (Standardabweichung 14,5; Median 63). Der jüngste Patient war 28 Jahre und der älteste 83 Jahre alt. Von den Diagnosen konnten 36 durch histopathologische Untersuchungen gesichert werden, wobei in 17 Fällen das Zellmaterial durch operative Maßnahmen (Resektion) und in 19 Fällen durch CT-gestützte Punktion gewonnen wurde. Die übrigen 14 Enddiagnosen wurde mit Hilfe klinischer Parameter (beispielsweise mittels Tumormarker) sowie zusätzlichen bildgebenden Verfahren im Verlauf eines halben Jahres gestellt (siehe Tabelle 6). Die Größe der untersuchten hepatischen Raumforderungen betrug im maximalen Durchmesser im Mittel 5,5 cm (Median 4,6 cm) bei einer Spanne von 1,8 bis 16,2 cm.

Tabelle 6: Art der Enddiagnosestellung nach Tumorentitäten

	Resektion (n=17)	Punktion (n=19)	Klinisch (n=14)
Metastasen	n=6	n=15	n=7
hepatozelluläres Karzinom	n=8	n=2	n=4
Hämangiom	n=1		n=2
hepatozelluläres Adenom		n=1	n=1
cholangiozelluläres Karzinom	n=1	n=1	
fokal noduläre Hyperplasie	n=1		

3.2 Ergebnisse der Tumorcharakterisierung

3.2.1 Diagnoseergebnisse der bildgebenden Modalitäten

Die artspezifischen Tumordiagnosen für die CT- und MRT-Untersuchung sowie für den nativen und kontrastmittelverstärkten Ultraschall mit digitaler Graustufenanalyse wurden entsprechend den Beschreibungen des Material und Methoden Teils gestellt (siehe Tabelle 7).

Die korrekte Diagnose anhand von CT und MRT Bildern gelang in 39 von 50 Fällen (78,0%). Hier wurden 26 der insgesamt 28 Metastasen erfasst (92,9%), 11 von 14 HCC (78,6%) und 2 von 3 Hämangiomen (66,6%). Adenome, CCC und FNH wurden mit diesem Verfahren nicht entdeckt. In 8 Fällen wurde fälschlicher Weise die Diagnose Metastase gestellt.

Der native Ultraschall erwies sich gegenüber den anderen bildgebenden Methoden als schwächstes Instrument. So wurden von 50 Läsionen nur 30 korrekt charakterisiert (60,0%). Während 25 der 28 Metastasen (89,3%) richtig identifiziert wurden, erwies sich die Methode bei der Charakterisierung von HCC (28,6%) und Hämangiom (33,3%) unterdurchschnittlich. Die korrekte Identifikation von Adenom, cholangiozellulärem Karzinom und fokal nodulärer Hyperplasie gelang in keinem der Fälle. Die 11 inkorrekt diagnostizierten Metastasen waren in 8 Fällen HCC, alle der insgesamt 2 CCC sowie eines von 3 Hämangiomen.

Als Methode von größter Treffsicherheit erwies sich der kontrastmittelverstärkte Ultraschall mit digitaler Graustufenanalyse (86,0% bei 43 von 50 richtigen). Grundlage für die Diagnosen bildeten hier die unter Kontrastmittelgabe gewonnen Bilder sowie die individuellen Graustufenverläufe (siehe Abbildung 2.3). Es ließen sich 28 Metastasen (100%), 11 HCC (78,6%), 2 Hämangiome (66,6%), 1 Adenom (50%) sowie 1 FNH (100%) korrekt diagnostizieren. Die 2 CCC wurden ebenso wie 3 HCC und 1 Hämangiom irrtümlich als Metastase identifiziert.

Tabelle 7: Ergebnisse der Auswertung der 50 Lebertumoren:

	Goldstandard	US	US	USKM	USKM	CT/MRT	CT/MRT
	Referenz	korrekt	inkorrekt	korrekt	inkorrekt	korrekt	inkorrekt
Metastasen	28	25	11 (8 HCC, 2 CCC 1 Hämangiom)	28	6 (3 HCC, 2 CCC 1 Hämangiom)	26	8 (2 CCC 2 Adenome 2 HCC, 1 FNH 1 Hämangiom)
HCC	14	4	5 (2 Adenome 1 FNH 1 Hämangiom 1 Metastase)	11	1 (Adenom)	11	2 (2 Metastasen)
Hämangiom	3	1	2 (1 HCC 1 Metastase)	2	-	2	-
Adenom	2	-	-	1	-	-	1 (1 HCC)
CCC	2	-	-	-	-	-	-
FNH	1	-	2 (2 Metastasen)	1	-	-	-
Gesamt	50	30	20	43	7	39	11

3.2.2 Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen

Nach den Ergebnissen der einzelnen bildgebenden Verfahren bei der Diagnose einzelner Tumorentitäten folgen nun die Ergebnisse für die Differenzierung zwischen malignen und benignen Tumoren. Bei der CT beziehungsweise MRT lag bei der Differenzierung zwischen gut- und bösartig die Sensitivität bei 97,7% und die Spezifität bei 91,5% (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Kreuztabelle CT/MRT versus Goldstandard

		Goldstandard	Goldstandard	
		Maligne	Benigne	Gesamt
CT und MRT	Maligne Anzahl	43	4	47
CT und MRT	Benigne Anzahl	1	2	3
Gesamt	Anzahl	44	6	50

Die für die Darstellung genutzten Kreuztabellen zeigten im Falle der nativen Ultraschalluntersuchung eine Sensitivität von 90,9% und eine Spezifität von 88,9% (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Kreuztabelle nativer Ultraschall versus Goldstandard

		Goldstandard	Goldstandard	
		Maligne	Benigne	Gesamt
Nativer US	Maligne Anzahl	40	5	45
Nativer US	Benigne Anzahl	4	1	5
Gesamt	Anzahl	44	6	50

Die Kreuztabelle für die digitale Graustufenbestimmung nach kontrastmittelverstärkter Sonographie zeigt für Sensitivität und Spezifität 100,0% beziehungsweise 95,7% (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Kreuztabelle kontrastmittelverstärkter Ultraschall versus Goldstandard

		Goldstandard	Goldstandard	
		Maligne	Benigne	Gesamt
KMUS	Maligne Anzahl	44	2	46
KMUS	Benigne Anzahl		4	4
Gesamt	Anzahl	44	6	50

3.3 Erstellung dynamischer Graustufenkurven

Nach Vorlage der Enddiagnosen (dem Goldstandard) aller untersuchten Tumoren wurden die individuellen Graustufenkurven nach Entitäten geordnet. Zusätzlich wurden die Kurven der Metastasen visuell in die Gruppe der hyper- und hypoperfundenen Metastasen unterteilt. Innerhalb der Gruppen wurde jeweils eine entitätsspezifische Gesamtkurve aus dem Median der Einzelwerte erstellt.

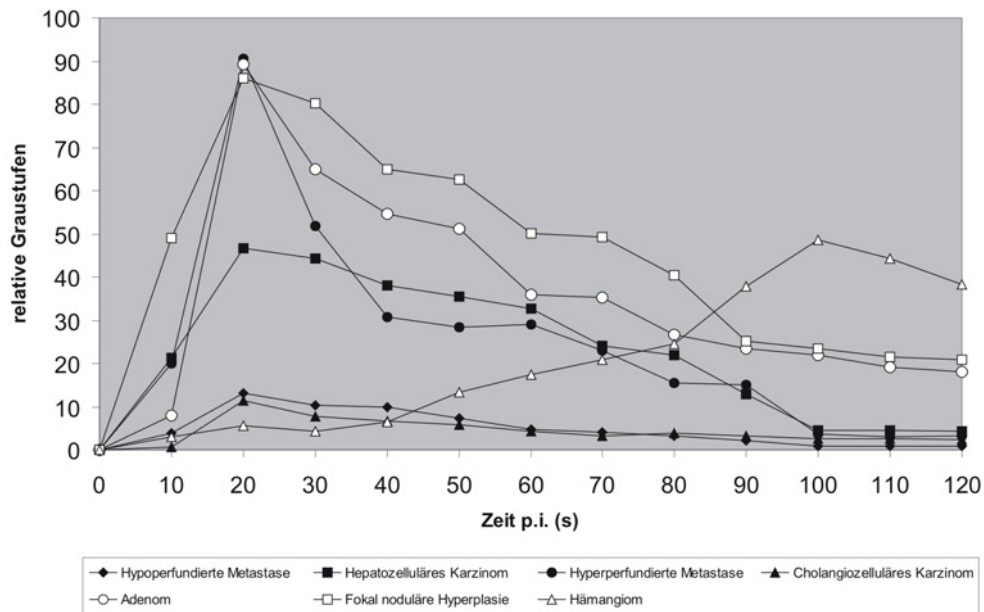


Abbildung 7: Ergebnisse der quantitativen Bildanalyse (Medianwerte): Graphische Darstellung der Ergebnisse der quantitativen Bildanalyse digitaler Graustufen, die Kurven repräsentieren die Mediane der sieben Tumorentitäten, wobei benigne Entitäten mit weißen und maligne Entitäten mit schwarzen Markierungen gekennzeichnet sind. Auf einer Graustufenskala von 256 Einheiten (0= schwarz bis 255= weiß) wurden die Ausschläge über die Zeitachse festgehalten.

3.3.1 Digitale Graustufen im Kurvenverlauf

Aus dem Zahlenmaterial der Graustufenbestimmung (quantitative Analyse) ergaben sich entitätsspezifische Kurven, welche in ihrer Gesamtheit in Abbildung 7 wiedergegeben sind. Für alle sieben Tumorgruppen ergaben sich insgesamt vier charakteristische Muster des Kurvenverlaufes. Die erste Gruppe wird von hyperperfundenen Metastasen und HCC gebildet und zeigt einen frühen Signalanstieg nach Signalverstärkergabe und einen fast kompletten Signalfall nach 100 s auf das Ausgangsniveau.

Die zweite Gruppe bestehend aus FNH und Adenom zeigt ein ähnliches Verhalten in der frühen Phase jedoch nur einen partiellen Signalabfall zwischen 30 und 100 s auf etwa ein Drittel des Maximalsignals. Die dritte charakteristische Kurve wird vom Hämangiom gebildet. Hier zeigt sich initial ein minimaler Signalanstieg, der mit der Zeit kontinuierlich zunimmt und nach 100 s eine Tendenz zum Abstieg aufweist. In der vierten Gruppe sind die minimal durchbluteten Tumoren wie CCC und hypoperfundierte Metastasen zusammengefasst. Charakteristisch ist hier ein geringer Anstieg mit Maximum bei 20 s und einem kontinuierlichen Signalabfall auf das Ausgangsniveau.

3.3.2 Statistische Analyse des Kurvenverlaufes

Bei der Suche nach dem besten Zeitpunkt für eine Differenzierung der Entitäten beziehungsweise einer Unterscheidung zwischen malignen und benignen Lebertumoren erschienen die Zeitpunkte 20 und 100 s nach Kontrastmittelgabe visuell erfolgversprechend. Dabei spiegelte sich zum Zeitpunkt 20 s das Durchblutungsverhalten der früharteriellen Phase, während der Zeitpunkt 100 s die Spätphase repräsentierte. Die verknüpfte Betrachtung beider Stellen erlaubte im Paarweisen Vergleich der entitätsspezifischen Kurven bei 21 möglichen Kombinationen in 19 Fällen eine statistisch signifikante Unterscheidung. Beispielhaft sei hier auf den signifikanten Unterschied zum Zeitpunkt 20 s zwischen den Gruppen hyperperfundierte Metastasen, hepatozelluläres Karzinom und hypoperfundierte Metastasen hingewiesen (siehe Abbildung 8).

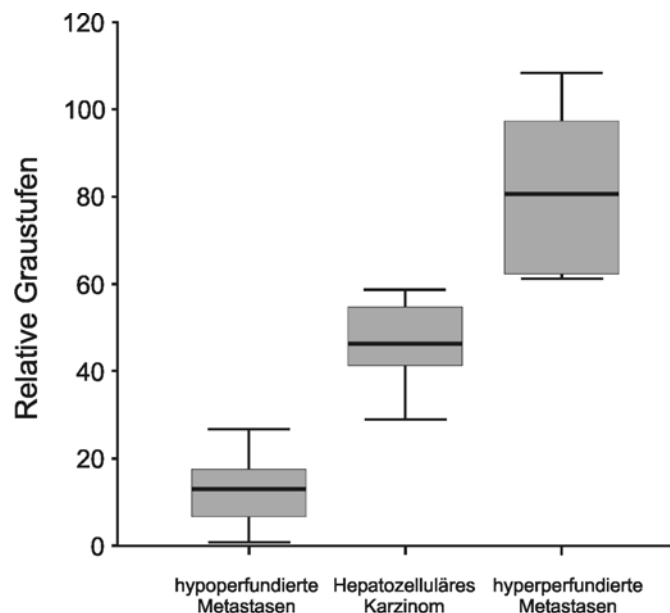


Abbildung 8: Boxplotdarstellungen der mittleren Graustufen von hypo- und hyperperfundierten Metastasen sowie den hepatozellulären Karzinomen zum Zeitpunkt 20 s nach KM-Gabe. Dabei repräsentiert die schwarze Horizontale innerhalb der Box den Median, während der obere Rand das 75%-Quantil und der untere Rand das 25%-Quantil darstellen. Die kurze Horizontale am unteren und oberen Ende der beiden Vertikalen steht für den größten und kleinsten Wert innerhalb der sogenannten „inneren Eingrenzung“ (jeweils der 1,5fache Quartilsabstand).

Aufgrund eines nahezu identischen Kontrastmittelverhaltens konnte bei zwei Gegenüberstellungen im Verlauf der gesamten Zeitspanne von 0 bis 120 s zu keinem Zeitpunkt eine statistisch signifikante Differenzierung vorgenommen werden. Dies betraf den Vergleich zwischen hypoperfundierten Metastasen und cholangiozellulärem Karzinom sowie zwischen fokal nodulärer Hyperplasie und hepatozellulärem Adenom. Somit waren die HCC, die hyperperfundierten Metastasen und die Hämangiome die einzigen Entitäten, die eine vollständig individuelle Kontrastmittelcharakteristik aufwiesen. Die in der Problemstellung aufgeworfene Frage nach der Differenzierungsmöglichkeit von benignen und malignen Tumoren ließ sich am besten zum Zeitpunkt 100 s nach Kontrastmittelgabe beantworten. So konnte gezeigt werden, dass die bösartigen Tumore unter Ausschluss von Ausreißern einen Wert zwischen 0,8 bis 4,5 relativen Graustufen beanspruchten, wohingegen die gutartigen Geschwülste mit ihren Werten zwischen 22 und 48,5 relativen Graustufen lagen (siehe Abbildung 9).

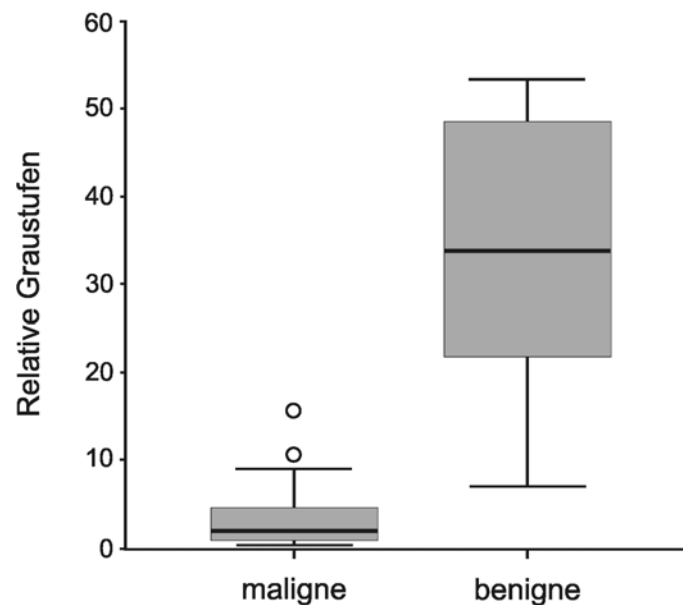


Abbildung 9: Gegenüberstellung von benignen und malignen Raumforderungen 100 s nach KM-Gabe. Für diesen Boxplot gelten die gleichen Definitionen wie aus Abbildung 8. Zusätzlich erscheinen hier zwei Kreise oberhalb des „größten“ Wertes der malignen Tumoren. Sie repräsentieren Ausreißer außerhalb der „inneren Eingrenzung“. Finden sich Ausreißer außerhalb der „äußeren Eingrenzung“ (jeweils der 3fache Quantilsabstand) so werden diese als Sternchen dargestellt.

3.4 Tumorspezifisches Kontrastmittelverhalten

3.4.1 Metastasen

Die Metastasen wurden aufgrund ihres heterogenen Kontrastmittelverhaltens in hyper- (n= 10) und hypoperfundierte Metastasen (n= 18) unterteilt. Diese Praxis findet sich häufig bei der wissenschaftlichen Analyse von Lebermetastasen. Leider gibt es bisher keine Regeln, welche eine klare Differenzierung zwischen Hypo- und Hyperperfusion ermöglichen. Bei der Beobachtung der hypoperfundierten Metastasen ließ sich feststellen, dass diese über den gesamten Zeitraum von 120 s nur eine sehr geringe Kontrastmittelanreicherung mit Maximum bei 20 s aufzeigten. Durch den Signalanstieg des umliegenden Leberparenchyms kam es somit in allen Fällen sukzessiv zu einer deutlichen negativen Demaskierung der Herde (siehe Abbildungen 10 und 11).

Ein weiteres Phänomen, welches sich regelmäßig nachweisen ließ, war der sogenannte arterielle Randsaum (siehe Abbildung 10 Bild (b)). Diese von arteriellen Blut durchströmte Übergangszone zwischen Metastase und Leber produzierte oftmals deutliche Signalanstiege im Bereich zwischen 10 bis 40 s. In 13 von 18 Fällen (72,2%) zeigten die hypoperfundierten Metastasen diese ringförmige arterielle Mehranreicherung. Bei der digitalen Graustufenbestimmung wurden jene Randareale in die „region of interest“ mit einbezogen. Sie galten zusätzlich als wichtiges qualitatives Differenzierungsmerkmal der hypoperfundierten Metastasen.

Die Gruppe der hyperperfundierten Metastasen bildete mit 35,7% die kleinere Fraktion aller Lebersatelliten. Ihr Kontrastmittelverhalten unterschied sie in allen Fällen deutlich vom Rest der Gruppe. Besonders charakteristisch war ein kräftiger homogener Signalanstieg in der Frühphase der Untersuchung (10 bis 40 s) gefolgt von einem langsamen Signalverlust mit Rückkehr auf das Ausgangsniveau bei durchschnittlich 100 s. Aus dem beobachteten Durchblutungsmuster resultierten zwei Phasen der Demaskierung gegenüber dem Leberparenchym. Die Frühphase mit positivem Signal (10 bis 40 s) gefolgt von einer isoechogenen Übergangsphase (Tumorsignal = Lebersignal) und einer Spätphase, in welcher sich die Metastasen negativ kontrastierten (siehe Abbildungen 12 und 13).

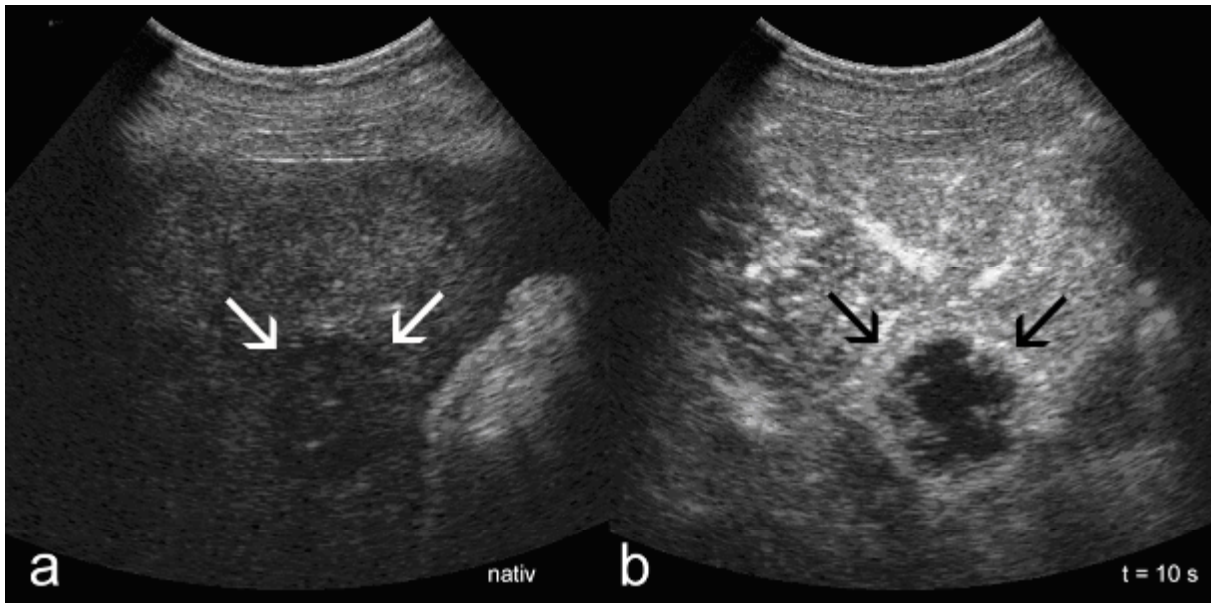


Abbildung 10: 33-jähriger Patient mit einer hepatischen Metastase eines histologisch gesicherten neuroendokrinen Tumors. Das Nativbild deutet auf eine isoechogene Raumforderung hin (a). 10 s nach Kontrastmittelapplikation (SonoVue) findet sich eine arterielle randständige Mehranreicherung, wobei sich das Zentrum der Metastase als hypoperfundiertes Areal demaskiert (b).

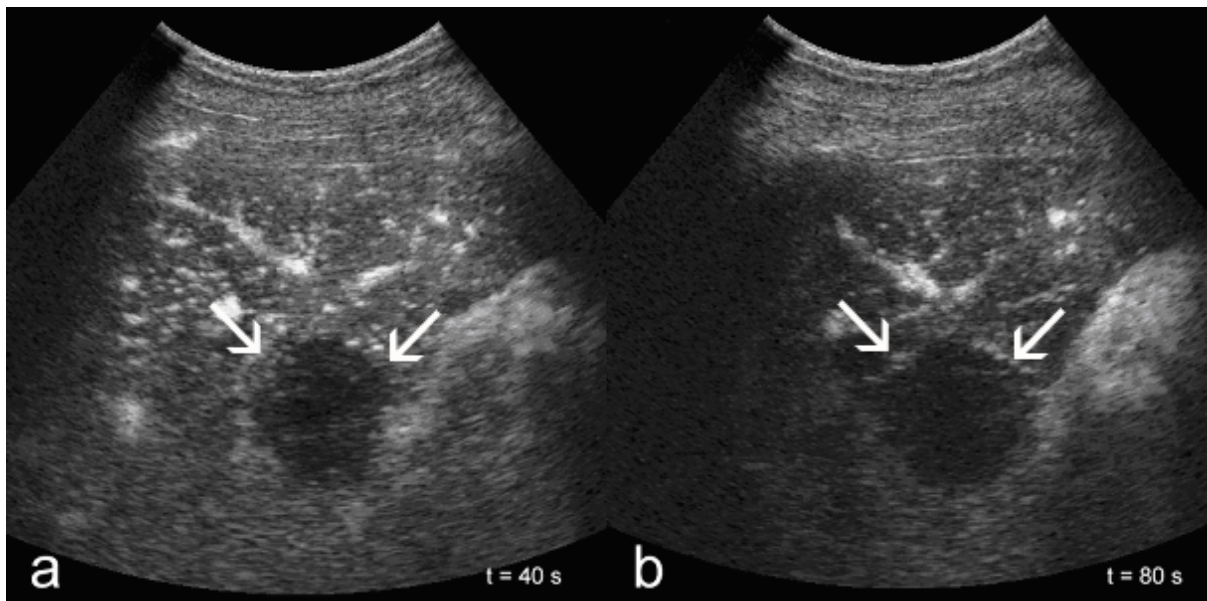


Abbildung 11: Auch 40 s nach Kontrastmittelgabe findet kein Signalanstieg im Zentrum der Metastase statt. Mit Ausnahme der deutlich kontrastierten Lebergefäße nimmt die Signalintensität des Leberparenchyms langsam ab (a). Mit zunehmendem Signalverlust des Lebergewebes nähert sich die Metastase bei 80 s nach KM-Injektion ihrer ursprünglichen isoechogenen Erscheinung erneut an (b).

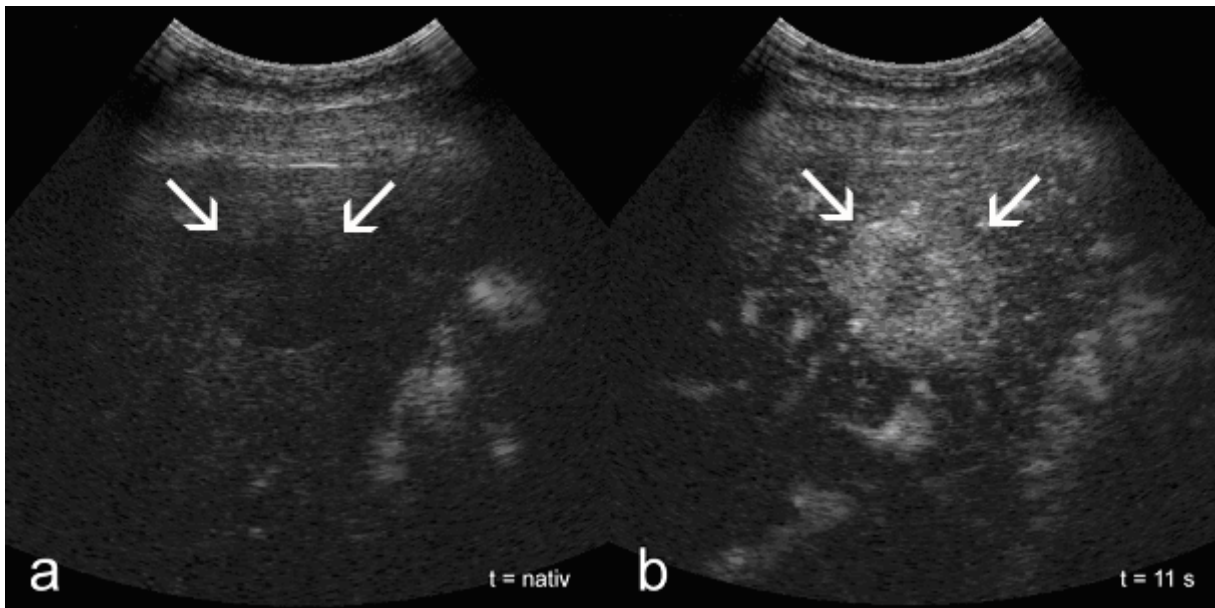


Abbildung 12: Das native Ultraschallbild zeigt die Lebermetastase eines histologisch gesicherten Oesophaguskarzinoms bei einem 66-jährigen Patienten. Die Läsion erscheint echoarm bis isoechogen (a). 11 s nach KM Gabe leuchten arteriovenöse Shunts im Tumorgewebe auf und demaskieren das nun hyperperfundierte Tumorareal. Im Zentrum bleibt das Signal leicht zurück (b).

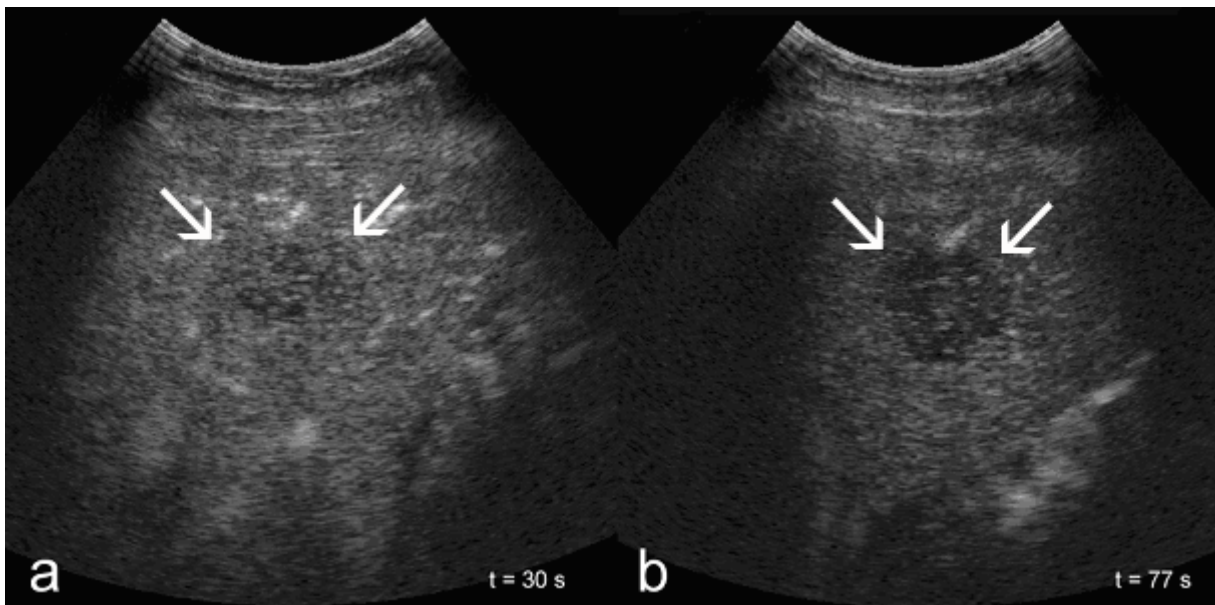


Abbildung 13: Bei 30 s nach Kontrastmittelgabe ist das gesamte Tumorgewebe echoreich kontrastiert. Der parallele Signalanstieg des umliegenden Lebergewebes lässt die hyperperfundierte Metastase in dieser Phase isoechogen erscheinen (a). Bei 77 s ist das Leberparenchym noch immer durch kontinuierlichen portalvenösen Zufluss von Kontrastmittel erhellt, während sich die Metastase durch zunehmenden Signalverlust demaskiert (b).

3.4.2 Hepatozelluläres Karzinom

Es wurden 14 Patienten mit hepatozellulärem Karzinom untersucht. Unter Kenntnis des heterogenen Wachstumsverhaltens wurde in 3 Fällen eine diffuse Infiltration des Lebergewebes, in 4 Fällen multiple solitäre Knoten und in den restlichen 7 Fällen ein einziger Herd beobachtet. In den nativen Ultraschallbildern stellten sich die HCC als inhomogene Läsionen mit echoarmen Randsaum (Halo) dar. Nach Applikation des Kontrastmittels kam es rasch zu einem deutlichen Signalanstieg mit Plateauphase zwischen 20 und 40 s. Es folgte ein kontinuierlicher Abfall der Graustufen, welche ab dem Zeitpunkt 100 s dauerhaft auf ihr Ausgangsniveau zurückkehrten (siehe Abbildungen 14 und 15). Damit zeigten die HCC ein Kontrastmittelverhalten, welches bereits bei den hyperperfundierten Metastasen beobachtet wurde. Als einziges quantitatives Unterscheidungsmerkmal diente hier die maximale Signalintensität während der Frühphase, welche bei den stark durchbluteten Metastasen die der HCC übertraf. Es muss hinzugefügt werden, dass die zwei Phasen der Demaskierung bei den HCC weniger deutlich zu erkennen waren. So fand sich bei allen Patienten mit hepatozellulärem Karzinom eine ätiopathogenetisch erklärbare Umwandlung des Lebergewebes unterschiedlichen Ausmaßes. Das zirrhotisch veränderte Leberparenchym beeinflusste die Bildgebung dahingehend, dass sich mit zunehmender Parenchymdichte der Kontrast zum Tumor verringerte.

Als qualitative Hinweise für die Diagnosefindung fanden sich charakteristische Tumorgefäße, welche in der Literatur beispielsweise als „chaotisch“, „anarchisch“ oder „korkenzieherartig“ bezeichnet werden. Optimaler Zeitpunkt für die Visualisierung dieses vaskulären Phänomens war die arterielle Frühphase (10 bis 20 s). So konnte bei vier HCC ein entitätsspezifisches Muster nachgewiesen werden. Bei keinem der HCC kam es zu einem randständigen Enhancement durch Kontrastmittelgabe.

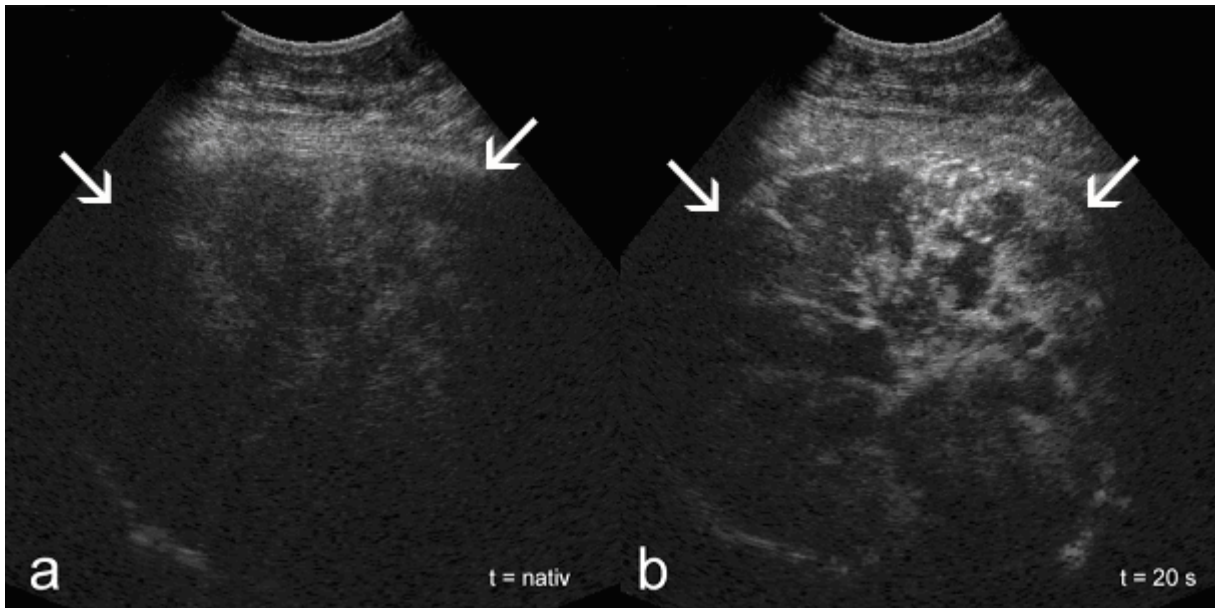


Abbildung 14: 49-jährige Patientin mit histologisch gesichertem hepatozellulären Karzinom. In der nativen Sonographie zeigt sich eine 13 cm durchmessende isoechogene Raumforderung (a). Frühe arterielle Phase des HCC bei 20 s nach KM-Injektion mit beginnender Kontrastierung. Es zeigen sich die typischen Tumorgefäße mit ihrer „chaotischen“ Architektur (b).

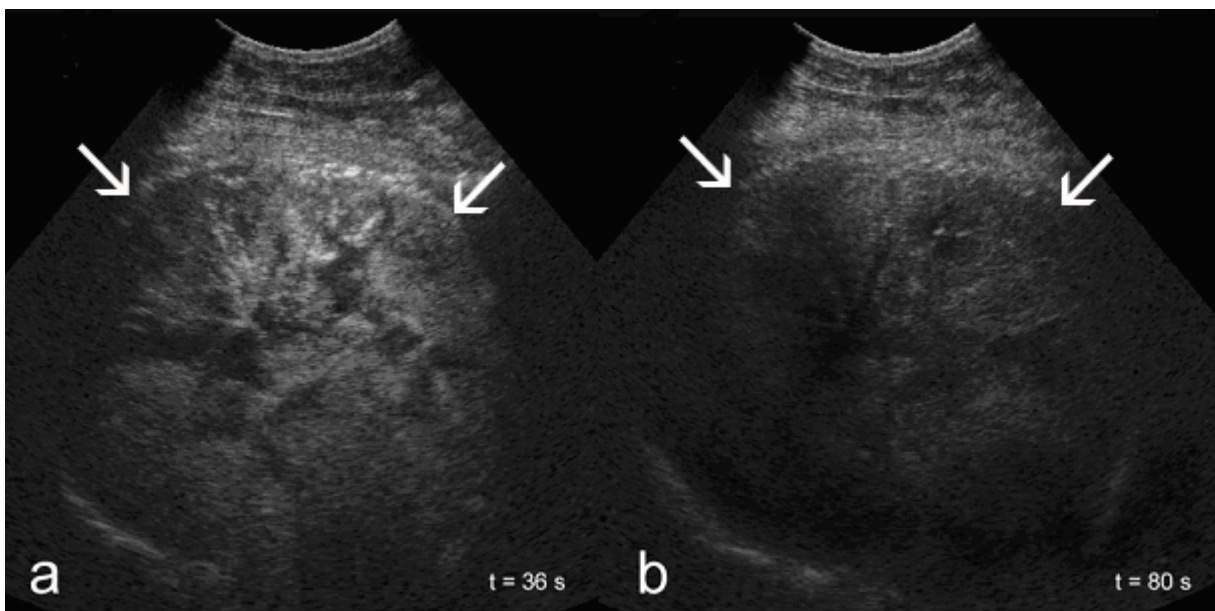


Abbildung 15: 36 s nach Kontrastmittelgabe ist der Tumor fast homogen kontrastiert und hat sein Intensitätsmaximum erreicht (a). Bereits 80 s nach Beginn der KM-Gabe ist das Signal innerhalb des Tumors auf das Ausgangsniveau zurückgekehrt (a).

3.4.3 Cholangiozelluläres Karzinom

Die zwei untersuchten cholangiozellulären Karzinome zeigten ein Verhalten, welches dem der hypoperfundierten Metastasen glich. Mit einem maximalen Anstieg auf 11,5 relative Graustufen bei 20 s nach Kontrastmittelgabe kam es zu keiner wahrnehmbaren Veränderung innerhalb des Tumors. Wie bei den hypoperfundierten Metastasen führte jedoch der Signalanstieg des umliegenden Leberparenchyms zu einer negativen Kontrastierung. Es konnten zu keinem Zeitpunkt charakteristische Qualitätsmerkmale im Perfusionsverhalten beobachtet werden. Eine Differenzierung zwischen den hypoperfundierten Metastasen und den cholangiozellulären Karzinomen war nicht möglich.

3.4.4 Hämangiom

Die drei untersuchten Hämangiome zeigten ein charakteristisches Kontrastmittelverhalten, welches sie von sämtlichen anderen Entitäten unterschied. Im nativen Ultraschall erschienen 2 der Hämangiome leicht echoreich und eines echoarm. Nach Kontrastmittelapplikation kam es im Gegensatz zur Leber bei den Hämangiomen anfangs zu keinem wahrnehmbaren Signalanstieg. Diese negative Kontrastierung hielt im Durchschnitt bis 40 s nach Injektion an. Eine kurze Phase der Isoechogenität wurde zum Zeitpunkt $t = 50$ s durchbrochen. Während das Lebersignal langsam abfiel, kam es zu einem gegensätzlichen Anstieg der Tumorgraustufen. Die positive Demaskierung setzte sich kontinuierlich fort, um ihren Höhepunkt mit 48,5 relativen Graustufen bei 100 s zu erreichen. Am Ende der Messungen (nach 120 s) lag der Wert mit 38 relativen Graustufen circa doppelt so hoch wie der von fokal nodulärer Hyperplasie (20,5 relative Graustufen) und Adenom (18 relative Graustufen). Das beschriebene Kontrastmittelverhalten lässt sich anhand eines zufällig entdeckten Hämangioms bei der unten folgenden Adenomsequenz verfolgen (siehe Abbildungen 17 und 18).

Als charakteristisches Merkmal bei der qualitativen Analyse von Hämangiomen gilt das sogenannte „Irisblendenphänomen“ als gesichert. Es konnte jedoch bei keinem der hier untersuchten Hämangiome dieses Füllungsmuster von peripher nach zentral (zentripetal) nachgewiesen werden. Weitere Besonderheiten stellen „high flow“ Hämangiome sowie (teil-) thrombosierte Hämangiome dar. Bei ersteren kommt es zu einem ausgeprägten Signalanstieg in der arteriellen Frühphase, während die (teil-) thrombosierte Hämangiome sich aufgrund mangelnder Perfusion durch Signalausfälle manifestieren. Keines der drei untersuchten Hämangiome wies ein derartiges Verhalten auf.

3.4.5 Fokal noduläre Hyperplasie

Es wurde nur ein Patient mit einer fokal nodulären Hyperplasie untersucht. Das Kontrastmittelverhalten entsprach dem des hepatozellulären Adenoms. So kam es in der arteriellen Frühphase zu einem Signalanstieg von 86 relativen Graustufen, an welchen sich ein kontinuierlicher Graustufenverlust anschloss. Am Ende der Messung war das Signal mit 21 relativen Graustufen über dem Ausgangswert noch deutlich wahrnehmbar. Konnte man Adenom und FNH an ihrem Perfusionsverhalten nicht unterscheiden, so gelang jedoch die Differenzierung gegenüber den hyperperfundierten Metastasen anhand der Spätphase (zwischen 90 und 120 s).

Bekannte qualitative Merkmale des Kontrastmittelverhaltens der FNH sind eine zentrale Signalausparung, welche ihr pathoanatomisches Korrelat in Form einer bindegewebigen Narbe findet, sowie „radspeichenartig“ angeordnete Tumorgefäße mit Verlaufsrichtung von peripher nach zentral. Unter Kenntnis dieser Charakteristika waren beide bedingt nachweisbar (siehe Abbildung 16).

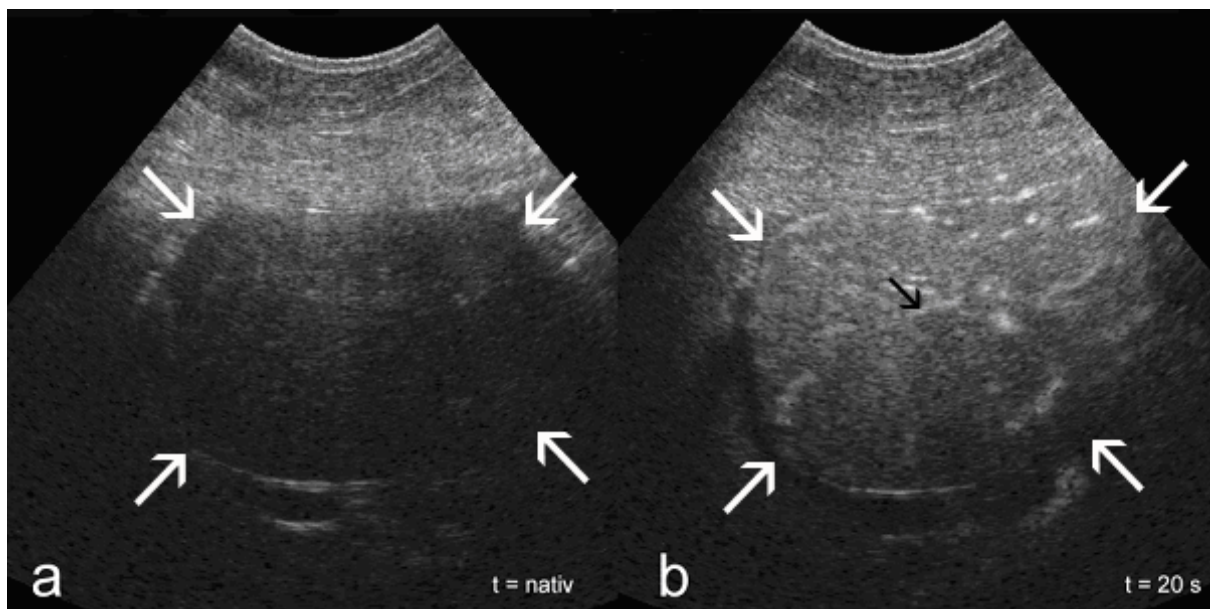


Abbildung 16: 42 jährige Patientin mit 12 cm durchmessender Raumforderung des rechten Leberlappens. Im nativen Ultraschall zeigt sich eine homogen echoarme Läsion (a). 20 s nach KM-Gabe deutlicher Signalanstieg der FNH. Zusätzlich zeigen sich eine zentrale Signalausparung (schwarzer Pfeil) sowie einzelne „radspeichenartige“ Arterien (b)

3.4.6 Hepatozelluläres Adenom

Im Studienkollektiv konnte nur ein hepatozelluläres Adenom diagnostiziert werden. Es zeigte in der arteriellen Frühphase (20 s nach KM-Gabe) einen sehr starken homogenen Signalanstieg von 89 relativen Graustufen. Einen solch hohen Wert erreichten sonst nur noch die fokale noduläre Hyperplasie (86 relative Graustufen) sowie die hyperperfundierten Metastasen (90,5 relative Graustufen). Im Verlauf kam es zu einem kontinuierlichen Signalabfall, ohne am Ende der Untersuchung bei 120 s mit 18 relativen Graustufen das Ausgangsniveau erreicht zu haben. Somit war der Tumor vom Beginn der arteriellen Frühphase bis zum Ende der Untersuchung gegenüber dem Leberparenchym positiv kontrastiert (siehe Abbildungen 17 und 18). Die starke früharterielle Perfusion des Adenoms beruht auf zuführenden subkapsulären Versorgungsarterien, welche aus der A. hepatica gespeist werden (schwarzer Pfeil in Abbildung 17 Bild (a)). Die für große Adenome typischen hämorrhagischen Areale waren hier nicht nachweisbar.

3.5 Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse

Die Untersuchungsergebnisse bei der CT beziehungsweise MRT zeigten einen Anteil richtig erkannter Tumoren von 78%. Dieser belief sich für die native Sonographie (B-Mode- und Power-Doppler-Sonographie) auf 60% und konnte durch die kontrastmittelverstärkte Sonographie mit Graustufenanalyse auf 86% gesteigert werden.

Bei der Differenzierung zwischen benignen und malignen Tumoren erreichte die CT/MRT eine Sensitivität von 97,7% und eine Spezifität von 91,5%. Für den nativen Ultraschall lagen die Werte für Sensitivität bei 90,9% und Spezifität bei 88,9%. Der kontrastmittelverstärkte Ultraschall erreichte dagegen eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 95,7%.

Die nachträgliche Aufarbeitung der individuellen Graustufenkurven lieferte charakteristische Kurvenverläufe für die einzelnen Entitäten. So ließen sich zum Zeitpunkt $t = 20$ s HCC, hyper- und hypoperfundierte Metastasen unterscheiden. Zeitpunkt $t = 100$ s erlaubte eine statistisch signifikante Unterscheidung zwischen malignen und benignen Tumoren.

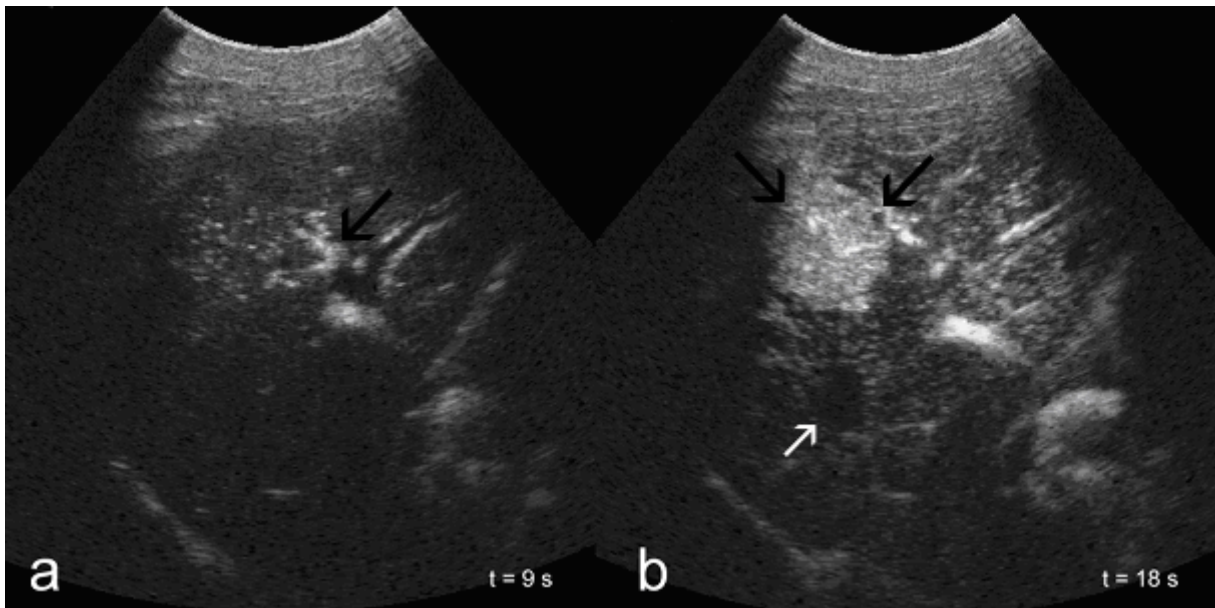


Abbildung 17: 35-jähriger Patient mit Adenom und zuführender Arterie (schwarzer Pfeil). Im Tumor sind 9 s nach Kontrastmittelgabe einzelne arterielle Gefäße nachweisbar (a). 18 s nach Beginn der KM-Gabe maximales homogenes Enhancement (schwarze Pfeile). Unterhalb des Adenoms demaskiert sich ein Hämangiom in Form einer rundlichen KM-Aussparung (weißer Pfeil)(b).

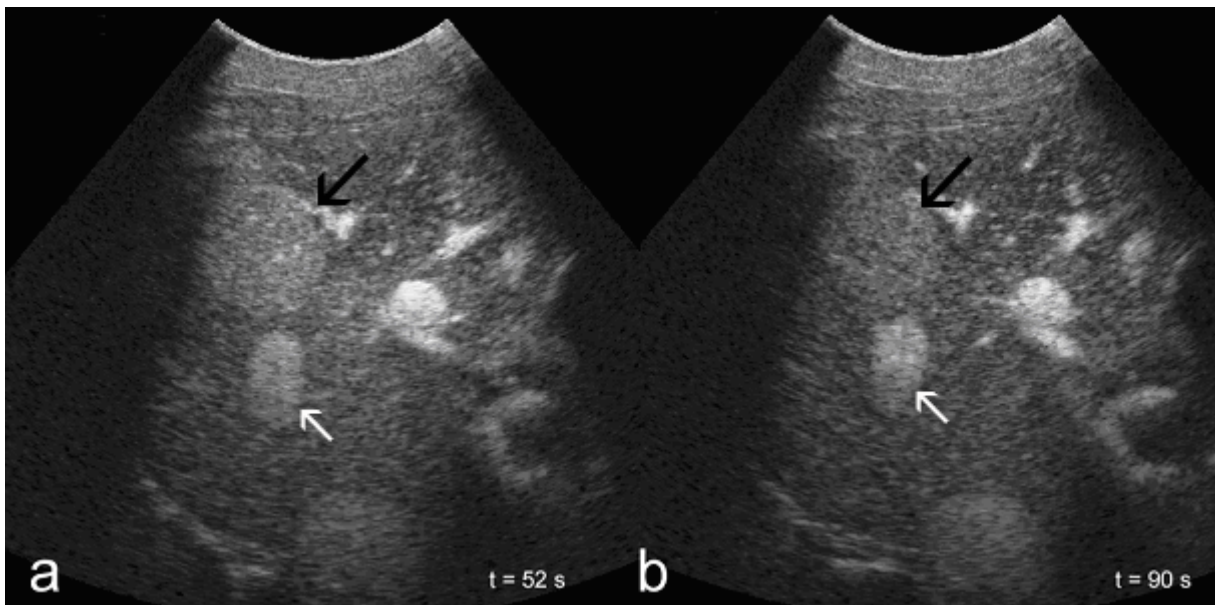


Abbildung 18: 52 s nach KM-Gabe ist das Adenomsignal deutlich abgefallen (Pfeil). Ein Signalanstieg innerhalb des Hämangioms (Doppelpfeil) lässt dieses im Verhältnis zur Leber erstmals positiv kontrastiert erscheinen (a). 90 s nach KM-Gabe führt anhaltender Signalabfall im Adenom zu dessen isoechogener Erscheinung (Pfeil). Das Hämangiom zeigt nun maximale Signalintensität (b).

4 Diskussion

Die Themen der Diskussion orientieren sich am chronologischen Untersuchungsablauf der Studie. So werden im Methodikteil der Diskussion zuerst die Computertomographie und Magnetresonanztomographie, gefolgt von den verschiedenen Ultraschall Modalitäten und abschließend die Analyse digitaler Graustufen besprochen. Die Diskussion des Ergebnisteils beschäftigt sich mit dem Patientenkollektiv, den Ergebnissen der digitalen Grauwertanalyse und dem Vergleich der einzelnen bildgebenden Verfahren.

4.1 Methodendiskussion

4.1.1 Computertomographie und Magnetresonanztomographie

In der Planung einer optimalen Therapie bei Patienten mit Verdacht auf einen Lebertumor ist eine bestmögliche Bildgebung von entscheidender Konsequenz. Ziel sollte es sein, sämtliche Läsionen in ihrer Ausdehnung und Verteilung darzustellen und zu charakterisieren. Neben den verschiedenen Ultraschalltechniken haben sich hier vor allem die CT und MRT als bildgebende Modalität etabliert. Goldstandard bei der Charakterisierung von Leberherden ist nach wie vor die histopathologische Untersuchung.

Bei der Bewertung von Studien zu CT- und MRT-Untersuchungen ist es bei dem derzeit schnellen technologischen Wandel entscheidend, die jeweils verwendete Technik zu berücksichtigen. Zum jetzigen Zeitpunkt gilt, dass die kontrastmittelgestützte CT (dynamisch oder multiphasisch) in etwa der nativen MR-Bildgebung in ihrer Aussagekraft bei der Charakterisierung von Lebertumoren entspricht. Wohingegen die kontrastmittelgestützte MRT mit Gadoliniumchelaten, Eisenoxidpartikeln und Manganchelaten den beiden erstgenannten überlegen ist [43]. Beispielhaft sei hier die Studie von Semelka et al. erwähnt, die einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Zwei-Phasen-CT und der dynamischen MRT bezüglich der Tumorcharakterisierung zugunsten der MRT beschreibt [44].

Outkerk et al. haben im Rahmen einer Multicenter-Studie die Charakterisierung von Leberläsionen mittels Mehrphasen-CT und Manganverstärkter MRT an 145 Patienten verglichen. Hier wurden durch die MRT 74% und mit der CT 57% der Tumoren korrekt diagnostiziert. Eine korrekte Differenzierung in benigne und maligne Tumoren gelang mit der MRT in 85% der Fälle und mit der CT in 68% der Fälle [43]. Ein vergleichbares Ergebnis ergab sich auch bei der Evaluation der Gd-verstärkten MRT gegenüber der nativen MRT. Hier konnte die korrekte Unterscheidung von malignen und benignen Läsionen von durchschnittlich 78,5% dank kontrastmittelgestützter MRT auf 90,7% gesteigert werden [45].

4.1.2 Nativer Ultraschall

Die sonographische Untersuchung der Leber kennzeichnet sich durch ihre schnelle Verfügbarkeit, die geringen Kosten und ihre hohe Aussagekraft bei guter Verträglichkeit für den Patienten. Es ist zu beachten, dass die Qualität des nativen Ultraschalls an mehrere Faktoren gebunden ist. Dies sind zum einen physikalische Limitationen von Gerät und Patient, wie zum Beispiel maximale Eindringtiefe, Luft- und Knochenüberlagerungen sowie Kontrastauflösung. Zum anderen bedingt die Erfahrung des Untersuchenden das Ergebnis.

Bei der Diagnostik fokaler Leberherde steht die Frage nach der Anzahl der Läsionen als auch deren Charakterisierung und Artdiagnose im Vordergrund. Die Möglichkeit, mittels nativen Ultraschalls fokale Leberläsionen zu detektieren, hängt abermals von mehreren Faktoren ab. So bestimmen Größe, Lokalisation, Echogenität und Verdrängungseffekte die Wahrscheinlichkeit mit der ein Tumor sich auffinden lässt. Beispielhaft sei hier die Detektion von HCC innerhalb eines Risikopatientenkollektivs erwähnt. Die native Sonographie erzielte hier eine Sensitivität von 58% beim Auffinden der Tumoren und lag damit signifikant hinter den Ergebnissen aus CT und MRT [46]. Auch bei der Detektion von Lebermetastasen zeigte sich der native Ultraschall in zwei Studien gegenüber CT und MRT unterlegen. Hier lag die Sensitivität der Sonographie zwischen 63 und 85% während die CT eine Sensitivität von >90% und die MRT von bis zu 99% aufwies [47, 48].

Über die Detektion fokaler Leberläsionen hinausgehend wird der native Ultraschall seit langem auch für die Charakterisierung dieser Läsionen eingesetzt. So wurden objektive Bewertungskriterien entwickelt, anhand derer eine Differentialdiagnose vorgenommen werden kann. Diese Kriterien beziehen sich unter anderem auf Echogenität, Randstruktur, Größe, Lokalisation, Verdrängungen und mögliche Gefäßinfiltration. Auch hier haben Studien dem nativen Ultraschall ein schlechteres Abschneiden gegenüber anderen bildgebenden Verfahren bescheinigt [23, 49]. Grundsätzlich ist damit der native Ultraschall gegenüber anderen bildgebenden Modalitäten, wie CT und MRT in seiner Effektivität als geringer einzuschätzen.

In den letzten Jahren haben jedoch neuartige Techniken die Untersuchungsmöglichkeiten und damit die Aussagekraft des Ultraschalls erweitert. Zu nennen sind hier die konventionelle Dopplertechnik, die Power-Dopplertechnik, der 3D-Ultraschall sowie die verschiedenen Arten des kontrastmittelverstärkten Ultraschalls (siehe Kapitel 4.1.3).

Auch in Zukunft wird damit die Ultraschalluntersuchung ihre feste Position in der Diagnostik von Lebertumoren behaupten können.

4.1.3 Kontrastmittelverstärkter Ultraschall

Technische Weiterentwicklungen der Sonographiegeräte und moderne Gerätesoftware haben in Kombination mit der Einführung und Verbesserung von Ultraschallkontrastmitteln die Qualität und das Spektrum der Anwendung des Ultraschalls deutlich verbessert. Doch auch für den modernen Ultraschall bleiben die klassischen Limitationen dieses Verfahrens bestehen. Als technisch vorgegebene, aus der Physik der Schallwellen abgeleitete Grenzen gelten hier beispielhaft die Eindringtiefe, die Kontrastauflösung sowie die Visualisierung Luft- oder Knochen-überlagerter Strukturen.

Ähnlich wie bei anderen Schnittbildverfahren ist auch bei der Sonographie der Einsatz von Kontrastmitteln kritisch zu hinterfragen. Als grundlegendes Argument für den Einsatz dieser Kontrastmittel ist die nach wie vor beschränkte Aussagekraft des konventionellen Ultraschalls [15]. Zwar wurden bereits objektive Kriterien für die Charakterisierung von Lebertumoren erarbeitet, doch lässt sich anhand dieser aufgrund der Vielzahl unterschiedlicher Tumoren und der Komplexität ihrer Erscheinungsformen nur unzureichend eine artkorrekte Zuordnung erreichen. Entsprechend der Kontrastmitteluntersuchungen bei CT und MRT werden beim kontrastmittelverstärkten Ultraschall die Unterschiede in der Vaskularisation zwischen gesunden Leberparenchym und Tumor dargestellt. Das von malignen Tumoren gezeigte Verhalten der Angiogenese führt zu einer entitätsspezifischen Gefäßarchitektur [50], welches man bei der Charakterisierung von Läsionen entscheidend berücksichtigt.

Noch vor dem Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln war versucht worden, mittels nativer Doppler- und Power-Doppler-Sonographie die individuelle Tumolvaskularisation zu visualisieren und für die Differentialdiagnostik zu nutzen [17, 51]. Um das Signalverhalten spezifischer Vaskularisationsmuster („vascular pattern“) zu verbessern und den Blutfluss innerhalb von Tumorgefäßen zu quantifizieren, wurden sogenannte Echosignalsignalverstärker eingesetzt. Beide Verfahren erweiterten zwar die Aussagekraft gegenüber dem konventionellem Ultraschall, konnten jedoch keine eindeutige Charakterisierung von Lebertumoren gewährleisten.

Als nächster Schritt der technischen Evolution folgte die Verbreitung von Ultraschallkontrastmitteln. Der Einsatz dieser Kontrastmittel erlaubte nun auch die Darstellung kleinster Blutgefäße, welche im Rahmen der Doppler- und Power-Doppler-Sonographie aufgrund geringer Flussgeschwindigkeiten bisher nicht darstellbar waren. Hierdurch ergaben sich zusätzliche Möglichkeiten bei der Differenzierung einzelner Entitäten [52]. So konnte zum Beispiel nach kontrastmittelverstärkter Sonographie der Nachweis von Tumorgefäßen innerhalb von 19 HCC auf 95% gesteigert werden [52]. In einer weiteren Studie wurde gezeigt, dass nach Kontrastmittelapplikation 19 von 20 Hämangiomen ein charakteristisches zentripetales Kontrastmittelverhalten aufzeigten, welches sich bei keinem der insgesamt 41 malignen Tumore nachweisen ließ [40].

Die generelle Möglichkeit der Visualisierung einer Tumolvaskularisation war Gegenstand einer italienischen Studie. Hierbei zeigte sich, dass Tumoren, welche bei der nativen Dopplersonographie avaskulär erschienen, nach Kontrastmittelverstärkter Sonographie in 80% der Fälle und in der CT in 93% der Fälle eine Tumolvaskularisation aufwiesen [53].

Für den Einsatz der Detektion und Charakterisierung von Lebertumoren haben sich in Deutschland die Ultraschallkontrastmittel Levovist[®] (zugelassen 1995) und SonoVue[®] (zugelassen 2001) an speziellen Zentren etabliert. Um eine Untersuchung des dynamischen Graustufenverhaltens zu ermöglichen, war in der von uns durchgeführten Studie eine kontinuierliche Darstellung der An- und Abflutung des Kontrastmittels von entscheidender Bedeutung. Aufgrund der physikalischen Eigenschaften der Mikrobläschen ist eine derartige Bildgebung jedoch nur mit dem Kontrastmittel SonoVue[®] möglich.

Nach der generellen Entscheidung für ein Ultraschallkontrastmittel muss sich der Untersucher als nächstes auf die für ihn geeignete Untersuchungstechnik festlegen. In Abhängigkeit des verwendeten mechanischen Index (MI) des Ultraschallgerätes handelt es sich entweder um eine blasenzerstörende Technik (high MI) oder um eine nicht-blasenzerstörende Technik (low MI). Eine zusätzliche Technik stellt die Visualisierung der leberspezifischen Spätphase „late phase imaging“ dar.

Blasenzerstörende Techniken (high MI)

Bei der blasenzerstörenden Technik (high MI) werden hohe Schalldrücke oberhalb von 1,0 MI angewendet, welche die Bläschen im Rahmen einer „stimulierten akustischen Emission“ (SAE) zerplatzen lassen. Die Bezeichnungen der Geräteeinstellungen lauten hierbei „fundamental color doppler“ oder „fundamental power doppler“. Mit diesem Verfahren werden kleine Tumorgefäße mit hoher Sensitivität entdeckt. Nachteil dieser Methode ist, dass das Zerplatzen der Bläschen („bubble burst“) zu teils erheblichen Artefakten (Blooming-, Bewegungsartefakte) führt, welche die Bildqualität deutlich einschränken [54]. Durch die Einführung moderner Gerätesoftware konnte das Auftreten der beschriebenen Artefakte reduziert und die Differenzierung zwischen Tumolvaskularisation und Lebervaskularisation verbessert werden [52, 55]. Hierbei werden sogenannte harmonische Frequenzen, welche beim Zerplatzen der Mikrobläschen entstehen, gezielt aus dem Rückstreuungssignal breitbandiger Schallköpfe gefiltert und dargestellt. In Abhängigkeit des Geräteherstellers werden diese Techniken „pulse inversion mode“ (PIM) [56], „phase inversion harmonic imaging“ (PIHI) [52] oder „agent detection imaging“ (ADI) [57] genannt. Als Einschränkungen dieses Verfahrens gelten eine diskontinuierliche Bildakquisition, eine fehlende Erfassung des gesamten Lebervolumens sowie eine limitierte Darstellung der arteriellen Phase [54].

Visualisierung der Leberspezifischen Spätphase (late phase imaging)

Beim sogenannten „late phase imaging“ kommt es am Ende der vaskulären Phase zur Darstellung von Ultraschallkontrastmittel nach dessen selektiver Aufnahme in das retikuloendotheliale System des Leberparenchyms. Ein Effekt, der sowohl für Levovist[®] als auch für Sonazid[®] beschrieben wurde. Die etwa 3 Minuten nach Kontrastmittelinjektion beginnende Aufnahme findet jedoch nur in gesundem Lebergewebe sowie in gutartigen Lebertumoren statt. Damit kann die Kontrastierung in der Spätphase diagnostisch bei der Differenzierung zwischen benignen und malignen Geschehen genutzt werden [22]. Eine weitere Differenzierung der entdeckten Tumoren ist jedoch nicht möglich, da eine Darstellung der arteriellen und portalvenösen Phase entfällt. Des Weiteren lassen sich zum Beispiel HCC und Metastase oder FNH und Hämangiom nicht differenzieren, da alle malignen Tumoren in der leberspezifischen Spätphase hypoechogen und alle benignen Tumoren isoechogen erscheinen [16, 52, 57].

Nicht-blasenzerstörende Techniken (low MI)

Als derzeit etablierte Technik für die Detektion und Charakterisierung von Lebertumoren gilt die nicht-blasenzerstörende Technik mit sehr niedrigen Schalldrücken von 0,1 bis 0,3 MI [58]. Bei diesem Verfahren werden selektiv nicht-lineare harmonische Frequenzen, welche von schwingenden Mikrobläschen entsandt werden, detektiert und dargestellt. Es ist zu berücksichtigen, dass auch normales Gewebe bei Anregung durch Schallwellen nicht-lineare harmonische Frequenzen entsendet. Besonders bei hohem MI kann ein starkes Gewebesignal zu Kontrastverlusten gegenüber den Mikrobläschen führen [24, 28]. Auch bei dieser Methode haben Fortschritte in der Gerätetechnologie, bei Software und Ultraschallkontrastmitteln zu zunehmend besseren Ergebnissen geführt [23, 59]. So werden Ultraschallkontrastmittel der 2. Generation genutzt, deren physikalische Eigenschaften die Balance zwischen notwendiger Stabilität und ausreichender Flexibilität für optimales Entstehen harmonischer Schwingungen besitzen. Zusätzlich haben neue Ultraschallgeräte entsprechende Software wie das „ensemble contrast imaging“ (ECI, Siemens) oder „power puls inversion“ (PPI, ATL-Phillips) vorinstalliert.

Als wesentlicher Vorteil des „low MI imaging“ erweist sich die kontinuierliche „real time“ Darstellung des An- und Abflutens des Kontrastmittels. Damit sind mit nur einer Injektion und der anschließenden Untersuchung die arterielle, portalvenöse und späte Phase darstellbar [54]. Der bläschenerhaltende Schalldruck verhindert einen sukzessiven Signalabfall, wie er sich sonst bei hohem MI ergibt und ermöglicht einen fächerförmigen Scan der gesamten Leber.

In mehreren Studien wurde inzwischen der Nutzen der nicht-blasenzerstörenden Technik bei der Detektion und Charakterisierung von Lebertumoren evaluiert und durchgehend als hoch bewertet [23]. So ließ sich beispielsweise die Anzahl richtig charakterisierter Lebertumoren von 65% im nativen Ultraschall auf 92% nach Kontrastmittelverstärktem Ultraschall (niedriger MI) steigern. Die Differenzierung zwischen benignen und malignen Tumoren verbesserte sich in der gleichen Studie von 68% auf 95% [49]. In einer zusätzlichen Untersuchung übertraf die Methode des Kontrastmittelverstärkten Ultraschalls die CT bei der Detektion hypoperfundierter Lebertumoren mit einer höheren Sensitivität von 20 bis 25% [54].

Eine abschließende Entscheidung, welches die optimale Untersuchungstechnik darstellt, hat es bislang nicht gegeben. Es wird darauf hingewiesen, dass vorliegende Studienergebnisse stets auch unter der eingesetzten Gerätetechnik zu bewerten sind [56]. Generell haben sich jedoch in den vergangenen Jahren die Techniken mit niedrigem Schalldruck („low MI imaging“) gegenüber den anderen Verfahren durchgesetzt. Als zusätzliche Option findet die Kombination von dynamischer Erfassung der Tumovaskularisation mittels anfänglichem niedrigem MI und einem anschließenden „late phase imaging“ mit hohem MI Erwähnung [28, 52].

4.1.4 Analyse digitaler Graustufen nach KM verstärktem Ultraschall

Die Erstellung von Zeit-Intensitäts- bzw. Zeit-Dichte-Kurven hat sich im Rahmen der radiologischen Diagnostik bereits etabliert. Zu nennen sind hier die Quantifizierung der Kontrastmittelanflutung bei der Computertomographie zerebraler Ischämien. Auch bei der Differenzialdiagnose von Mamma-Tumoren mittels MRT wird eine kurvenbasierte Diagnostik eingesetzt.

Im Rahmen der Sonographie wird derzeit vor allem eine Quantifizierung von Dopplersignalen zur Berechnung von Flussgeschwindigkeiten betrieben [52, 60]. Eine Analyse von Graustufen ist dagegen kaum beschrieben [61]. Erst seit der Einführung digitaler Ultraschallgeräte ist die computergestützte Bildbearbeitung zu einer realistischen Option gewachsen. Diese erweiterte Form der Bildauswertung lässt sich entweder innerhalb des Sonographiegerätes oder an einem separaten Arbeitsplatz durchführen. Beispiele einer derartigen Anwendung sind die digitale Subtraktionsbildgebung und der 3D-Ultraschall [62, 63]. In einer 2004 veröffentlichten Studie wurde das Durchblutungsverhalten transplanteder Nieren evaluiert. Hierzu wurden unter Kontrastmittelverstärkter Sonographie Zeit-Intensitäts-Kurven mittels geräteinterner Software berechnet und anschließend ausgewertet [64].

Die in dieser Studie durchgeführte Analyse digitaler Graustufen nach Kontrastmittelverstärkter Sonographie von Leberläsionen ist in der Literatur jedoch noch nicht beschrieben. Hierbei wurden digitale Bilder des Kontrastmittelverstärkten Ultraschalls auf einem PC mittels Bildanalyse-Software ausgewertet. Der komplexe Ablauf der Untersuchung und der damit verbundenen Auswertung wurde kritisch hinterfragt.

So zeigte sich als mögliche Fehlerquelle dieser Methode vor allem die Positionierung der ROI, bei der die manuelle Umfahrung des Tumors einer zu berücksichtigenden Untersucherabhängigkeit unterliegt. Dies kommt besonders im Randbereich zum Tragen, wo oftmals eine deutliche Unterscheidung zwischen nativen Leberparenchym und Tumorgewebe nur bedingt möglich ist. Auch Veränderungen innerhalb des Tumors können die Ergebnisse der Grauwertanalyse beeinträchtigen. So kann zum Beispiel der Signalausfall innerhalb nekrotischer Tumorareale oder koagulierter Einblutungen den mittleren Grauwert reduzieren. Unter Berücksichtigung dieser Erkenntnisse war der Auswertende angehalten, größere Areale avitalen Tumorgewebes nicht in die ROI mit einzubeziehen. Auch hier ergaben sich Interpretationsmöglichkeiten, die einer zusätzlichen Untersucherabhängigkeit Vorschub leisteten.

Durch patienten- und untersucherabhängige Bewegungsartefakte war es zudem nicht möglich, die Bilder im Verlauf der Untersuchung exakt in der gewünschten zentralen Tumorebene zu akquirieren. Dies führte zu alternierenden Bildqualitäten mit geringen Veränderungen der Graustufenverteilung. Zusätzlich ergaben sich minimale Verschiebungen, so dass die ROI für jedes einzelne Bild einer Untersuchungsreihe individuell nachkorrigiert werden musste.

Der nicht unerheblicher Aufwand bei der manuellen Nachkorrektur der ROI und der Übertragung des Zahlenmaterials in die Statistiksoftware impliziert weitere Verbesserungen im Untersuchungsablauf. Eine denkbare Lösung wäre hier eine geräteinterne Software, welche vereinfachte ROI Positionierung, Graustufenmessung und Kurvenvisualisierung integrieren würde.

4.2 Ergebnisdiskussion

4.2.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Das in dieser Studie untersuchte Patientenkollektiv wurde bereits im Ergebnisteil ausführlich vorgestellt. Im Rahmen der Diskussion ist es notwendig auf die Zusammensetzung der einzelnen Tumorentitäten einzugehen. Als Einflussgröße ist zu erwähnen, dass das Patientengut ausschließlich aus dem hochschulmedizinischen Umfeld des Virchow-Klinikums der Charité entstammte. Es waren vor allem Patienten aus den Sektoren der Onkologie und der Transplantationschirurgie (Schwerpunkt: Lebertransplantation) vertreten. Dies erklärt den hohen Anteil an hepatozellulären Karzinomen, sowie das Vorkommen seltener Tumorentitäten wie hepatozelluläre Adenome oder cholangiozelluläre Karzinome. Lebermetastasen gelten dagegen als häufige Entität im Rahmen des klinischen Alltags. Dies spiegelt sich auch in unserer Studie mit der anteilmäßig größten Fraktion wieder. Die ebenfalls häufigen gutartigen Tumoren wie Hämangiome und bedingt auch fokale noduläre Hyperplasien sind jedoch verglichen mit der Inzidenz in der Gesamtbevölkerung unterrepräsentiert. Die Gesamtzahl von 6 gutartigen Tumoren ist generell als nicht repräsentativ anzusehen. Darüber hinaus bedeutet eine so geringe Anzahl an Untersuchungen eine Einschränkung der Aussagekraft bezüglich der Ergebnisse dieser Studie. Alle Aussagen des Ergebnisteils sollten also unter Berücksichtigung der geringen Fallzahlen, besonders im Bereich der gutartigen Tumore betrachtet werden. Für die Enddiagnose der Tumoren, welche in der Folge den Goldstandard bildete, war eine histologische Sicherung angestrebt worden. Da dies jedoch nur in 36 Fällen gelang, musste in 14 Fällen die Enddiagnose innerhalb eines halben Jahres durch den klinischen Verlauf und weitere Bildgebung gesichert werden. Dadurch ergaben sich unterschiedliche Qualitäten bei der Diagnosesicherung.

4.2.2 Ergebnisse der kontrastmittelverstärkten Sonographie

Die qualitativen Ergebnisse aus dem kontrastmittelverstärktem Ultraschall wurden den Entitäten zugeordnet und im Ergebnisteil besprochen. Das qualitative Kontrastmittelverhalten von Leberläsionen im Ultraschall war bereits Gegenstand mehrerer Studien [22, 65]. Diese ordneten einzelnen Entitäten ein charakteristisches Durchblutungsmuster zu. Als etablierte differentialdiagnostische Kriterien gelten seitdem beispielsweise das Irisblenden-Phänomen bei Hämangiomen, die sternförmige Narbe (Radspeichenmuster) bei der FNH, die randständige Anreicherung bei Metastasen und das chaotische Gefäßnetz beim HCC. Diese objektiven Kriterien lassen sich jedoch bei einer Vielzahl von untersuchten Tumoren nicht oder nur unzureichend beobachten. So gelang beispielsweise Hohmann et al. der Nachweis von Radspeichenstrukturen bei fokalen nodulären Hyperplasien in nur 5 von 11 Fällen [49].

4.2.3 Ergebnisse der dynamischen Graustufenkurven

Die auf den Daten der Graustufenanalyse basierenden Kurvenverläufe waren für die einzelnen Tumorentitäten charakteristisch und stimmten mit Erkenntnissen aus früheren Ultraschall- und CT-Studien überein [52, 66]. Bei der statistischen Aufarbeitung der Kurvenverläufe erwiesen sich die Zeitpunkte $t = 20$ s und $t = 100$ s nach Kontrastmittelgabe als besonders günstig für die Differenzierung der einzelnen Entitäten.

So ließen sich in der früharteriellen Phase ($t = 20$ s) entsprechend des Graustufenanstiegs drei Gruppen unterteilen. Die Gruppe mit maximaler Durchblutung bildete sich aus hyperperfundierten Metastasen, FNH und hepatozellulärem Adenom. Eine minimale Durchblutung zeigten hypoperfundierte Metastasen, cholangiozelluläres Karzinom und Hämangiome, während die dritte Gruppe von mittlerer Durchblutung ausschließlich vom HCC gebildet wurde. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch signifikant ($p < 0,01$). Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in Ultraschall- und CT-Studien wieder, welche für hyperperfundierte Tumoren wie Metastasen, HCC, Adenome und FNH eine deutliche Durchblutung in der arteriellen Phase beschreiben [38, 67]. Die FNH erreichte dabei vor allen anderen Lebertumoren als erstes eine maximale Anreicherung [52], was in dieser Studie mit einem frühen und steilen Kurvenanstieg der FNH korrelierte. Die Tumorentitäten wie CCC, hypoperfundierte Metastase und Hämangiome zeigten dagegen in der arteriellen Phase nur einen geringen Anstieg der Graustufen, was ebenfalls den Ergebnissen der Literatur entspricht. Als weiterer Zeitpunkt für die Differenzierung von Tumorentitäten diente die späte Phase zum Zeitpunkt $t = 100$ s nach Kontrastmittelinjektion. Ein weiteres Mal bildeten sich drei Gruppen von identischem Durchblutungsverhalten, wobei sich die Gruppenverteilung gegenüber der arteriellen Phase unterschied.

Als deutlich hyperperfundiert zeigten sich die Hämangiome, welche sich damit erstmals von den hypoperfundierten Metastasen und den CCC differenzieren ließen. Dies steht jedoch im Widerspruch zu den Ergebnissen von Strobel et al., die eine Unterscheidung von Hämangiomen und hypoperfundierten Metastasen mit kontrastmittelverstärkter Power-Doppler-Sonographie als nicht möglich betrachten [68]. Die in dieser Studie vorgenommene Auswertung der dynamischen Graustufenverläufe der Hämangiome zeigte generell ein sehr charakteristisches Verhalten. Der beobachtete späte Signalanstieg findet sich ebenfalls in einer Studie von Kim et al.. Es wird von einem Signalanstieg bei Hämangiomen zwischen 48 und 231 s (im Mittel 86 s) nach Kontrastmittelgabe berichtet. Selbst 5 min nach Kontrastmittelgabe findet sich infolge eines kontinuierlichen Signalabfalls noch immer ein Signal von mittlerer Intensität [41].

In der Gruppe der mittleren Durchblutung zum Zeitpunkt $t = 100$ s waren das hepatozelluläre Adenom und die fokale noduläre Hyperplasie vertreten. Das Kontrastmittelverhalten dieser beiden Entitäten war mit Ausnahme des frühen Signalanstiegs der FNH zum Zeitpunkt $t = 10$ s nahezu identisch.

In der letzten Gruppe finden sich die hypo- und hyperperfundierten Metastasen, CCC sowie die HCC. Somit zeigten alle malignen Tumoren ein charakteristisches Kurvenverhalten. Der Unterschied zwischen benignen und malignen Lebertumoren war statistisch signifikant ($p < 0,01$). Als gründlich analysiert gilt das Kontrastmittelverhalten von hyperperfundierten Metastasen und HCC im Rahmen zahlreicher Untersuchungen. Demnach zeigen beide Tumorentitäten einen Signalanstieg in der arteriellen Phase, dem ein schneller Signalverlust in der portalvenösen Phase folgt [52].

4.3 Ausblick

Basierend auf den bisherigen Ergebnissen sollten zukünftige Studien an größeren Fallzahlen unternommen werden. Zusätzlich sei darauf hingewiesen, dass es im Rahmen des kontrastmittelverstärkten Ultraschalls für seltene Läsionen noch wenige und oftmals widersprüchliche Aussagen gibt. Auch wären Studien wünschenswert, die aufgrund ihres Studienkonzeptes einen sauberen Vergleich aktueller bildgebender Modalitäten bei der Detektion und Charakterisierung fokaler Leberläsionen ermöglichen.

Die in dieser Studie als positiv bewertete digitale Graustufenanalyse, sollte in ihrer Anwendung vereinfacht werden und weiterhin ihren Einsatz finden. Als mögliche Option ist hier die Integration einer Gerätesoftware zur Graustufenbestimmung in die Ultraschallbedienoberfläche anzusehen.

4.4 Schlussfolgerung

Unter Berücksichtigung der Einzelpunkte aus den Teilen der Methoden- und Ergebnisdiskussion lässt sich zusammenfassend sagen, dass mit dem kontrastmittelverstärkten Ultraschall und der digitalen Graustufenanalyse eine Methode besteht, mit deren Hilfe eine verbesserte Differentialdiagnostik bei Lebertumoren möglich ist.

Literaturverzeichnis

- [1] Schiff, E.; Sorell, MF. and Maddrey, WC. (2003): Schiff's diseases of the liver, 9. ed., Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. URL: C:\Programme\EndNote\Doktorarbeit.enl
- [2] Karhunen, P.J. (1986): Benign hepatic tumors and tumorlike conditions in men, *J Clinical Pathology* (vol. 39), No. 2, pp. 183-188.
- [3] Erhardt, A.; Theobald, I.; Petry, W. and al., et (2002): Hepatozelluläres Karzinom: Steigende Inzidenz der Hepatitis-C-bedingten Fälle einer Universitätsklinik in Deutschland, *Deutsche Med Wochenschr* (vol. 127), No. 50, pp. 2665-2668.
- [4] Blumgart, L.H., Fong, Y. (2000): *Surgery of the liver and billiary tract* (vol. 2), 3. ed., W.B. Saunders, London, ISBN: 0-7020-2501-1. URL: C:\Programme\EndNote\Doktorarbeit.enl
- [5] Minagawa, M. and Makuuchi, M. (2003): Surgical treatment of colorectal liver metastasis, *Nippon Geka Gakkai Zasshi* (vol. 104), No. 10, pp. 721-9.
- [6] Llovet, J. M.; Burroughs, A. and Bruix, J. (2003): Hepatocellular carcinoma, *Lancet* (vol. 362), No. 9399, pp. 1907-17.
- [7] Braunwald, E.; Fauci, A.; Kasper, D.; Hauser, S.; Longo, D. and Jameson, L. (2001): *Harrison's principles of internal medicine* (vol. 1), 15. ed., McGraw-Hill, New York, ISBN: 0-07-007272-8. URL: C:\Programme\EndNote\Doktorarbeit.enl
- [8] Gerard, B. and Bleiberg, H. (2004): Treatment of hepatocarcinoma, *Curr Oncol Rep* (vol. 6), No. 3, pp. 184-91.
- [9] Graham, E.; Cohen, A. W.; Soulen, M. and Faye, R. (1993): Symptomatic liver hemangioma with intra-tumor hemorrhage treated by angiography and embolization during pregnancy, *Obstet Gynecol* (vol. 81), No. 5 (Pt 2), pp. 813-6.
- [10] Wanless, I. R.; Albrecht, S.; Bilbao, J.; Frei, J. V.; Heathcote, E. J.; Roberts, E. A. and Chiasson, D. (1989): Multiple focal nodular hyperplasia of the liver associated with vascular malformations of various organs and neoplasia of the brain: a new syndrome, *Mod Pathol* (vol. 2), No. 5, pp. 456-62.
- [11] Mathieu, D.; Kobeiter, H.; Cherqui, D.; Rahmouni, A. and Dhumeaux, D. (1998): Oral contraceptive intake in women with focal nodular hyperplasia of the liver, *Lancet* (vol. 352), No. 9141, pp. 1679-80.
- [12] Rooks, J. B.; Ory, H. W.; Ishak, K. G.; Strauss, L. T.; Greenspan, J. R.; Hill, A. P. and Tyler, C. W., Jr. (1979): Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use, *Jama* (vol. 242), No. 7, pp. 644-8.
- [13] Grazioli, Luigi; Federle, Michael and Tomoaki, Ichikawa (2000): Liver adenomatosis: Clinical, histopathologic, and imaging findings in 15 patients, *Radiology*, No. 216, pp. 395-402.
- [14] Ferrell, L. D. (1993): Hepatocellular carcinoma arising in a focus of multilobular adenoma. A case report, *Am J Surg Pathol* (vol. 17), No. 5, pp. 525-9.
- [15] Hosten, N.; Steger, W.; Bechstein, W. O. and al., et (1997): Vaskularisationsmuster in fokalen Leberläsionen: Vergleich der nativen und signalverstärkten amplitudenmodulierten Farbduplexsonographie, *Fortschr Röntgenstr* (vol. 166), No. 6, pp. 507-513.
- [16] Albrecht, T.; Hoffmann, C. and Stephan, A. (2001): Phase-Inversion Sonography During the Liver-Specific Late Phase of Contrast Enhancement, *AJR Am J Roentgenol*, No. 176, pp. 1191-1198.
- [17] Choi, Byung Ihn; Kim, Tae Kyoung; Han, Joon Koo; Chung, JW; Park, JH and Han, MC (1996): Power Doppler versus conventional color Doppler sonography: comparison in the depiction of vasculature in liver tumors., *Radiology*, No. 200, pp. 55-58.
- [18] Hosoki, T.; Mitomo, M.; Choi, S.; Miyahara, N.; Ohtani, M. and Morimoto, K. (1997): Visualisation of tumor vessels in hepatocellular carcinoma: power Doppler compared with color Doppler and angiography, *Acta Radiol*, No. 38, pp. 422-427.
- [19] Vilanova, J. C.; Barcelo, J.; Smirniotopoulos, J. G.; Perez-Andres, R.; Villalon, M.; Miro, J.; Martin, F.; Capellades, J. and Ros, P. R. (2004): Hemangioma from head to toe: MR imaging with pathologic correlation, *Radiographics* (vol. 24), No. 2, pp. 367-85.
- [20] Gramiak, R. and Shah, P. M. (1968): Echocardiography of the aortic root, *Invest Radiol* (vol. 3), No. 5, pp. 356-66.
- [21] Albrecht, T.; Blomley, M. J.; Heckemann, R. A.; Cosgrove, D. O.; Jayaram, V.; Butler-Barnes, J.; Eckersley, R. J.; Hoffmann, C. W. and Bauer, A. (2000): Stimulierte akustische Emission mit

- dem Ultraschall-Kontrastmittel Levovist: Ein klinisch nutzbarer Kontrasteffekt mit leberspezifischen Eigenschaften, *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* (vol. 172), No. 1, pp. 61-7.
- [22] Bertolotto, M.; Dalla Palma, L.; Quaia, E. and al., et (2000): Characterization of unifocal liver lesions with pulse inversion harmonic imaging after Levovist injection: preliminary results, *Eur J Radiol* (vol. 10), No. 9, pp. 1369-1376.
- [23] Dietrich, C. F. (2002): Signalverstärkte Sonographie verbessert Nachweis von Leber Raumforderungen, *Deutsches Ärzteblatt* (vol. 99), No. 24, pp. 1666-1674.
- [24] Becker, Dirk; Jenett, M.; Behren, P.; Norka, V. and Lowery, C. (1999): Ensemble Contrast Imaging in der Ultraschalldiagnostik -Technologie und klinische Anwendung, *electromedica* (vol. 2), No. 67, pp. 111-115.
- [25] Leen, E.; Angerson, W. J.; Yarmenitis, S.; Bongartz, G.; Blomley, M.; Del Maschio, A.; Summaria, V.; Maresca, G.; Pezzoli, C. and Llull, J. B. (2002): Multi-centre clinical study evaluating the efficacy of SonoVue (BR1), a new ultrasound contrast agent in Doppler investigation of focal hepatic lesions, *Eur J Radiol* (vol. 41), No. 3, pp. 200-6.
- [26] Albrecht, T.; Hoffmann, C.; Schettler, S. and al., et (2000): B-mode enhancement at phase-inversion US with air-based microbubble contrast agent: initial experience in humans, *Radiology* (vol. 216), No. 1, pp. 273-278.
- [27] Burns, P. N.; Wilson, S. R. and Simpson, D. H. (2000): Pulse inversion imaging of liver blood flow: improved method for characterizing focal masses with microbubble contrast, *Invest Radiol* (vol. 35), No. 1, pp. 58-71.
- [28] Solbiati, L.; Martegani, A.; Leen, E.; Correas, J. M.; Burns, P. N. and Becker, D. (2003): *Contrast-Enhanced Ultrasound of Liver Diseases*, 1. ed., Springer-Verlag Italien, Mailand.
- [29] Solbiati, L. (2001): Radiofrequency thermal ablation of hepatic metastases., *European Journal of Ultrasound* (vol. 13), No. 2, pp. 149-158.
- [30] Dietrich, C. F. and Becker, D. (2002): *Signalverstärkte Farbdopplersonographie des Abdomens*, Wissenschaftliche Buchreihe Byk Gulden, Konstanz.
- [31] Mulvagh, S.; DeMaria, A.; Feinstein, S.; Burns, P. N. and Kaul, S. (2000): Contrast echocardiography: current and future applications., *Journal of American Society of Echocardiography* (vol. 13), No. 4, pp. 331-342.
- [32] Senior, R. (2000): Enhanced left ventricular endocardial border delineation with an intravenous injection of SonoVue., *Echocardiography* (vol. 17), No. 8, pp. 705-711.
- [33] Senior, R.; Kaul, S.; Soman, P. and Lahiri, A. (2000): Power doppler harmonic imaging: a feasibility study of a new technique for the assesment of myocardial perfusion., *American Heart Journal*, No. 139, pp. 245-251.
- [34] Kaps, M.; Seidel, G.; Bokor, D.; Modrau, B. and Algermissen, C. (1999): Safety and ultrasound-enhancing potentials of a new sulfur hexafluoridecontaining agent in the cerebral circulation., *Journal of Neuroimaging* (vol. 9), No. 3, pp. 150-154.
- [35] Morel, D. R.; Schwieger, I.; Hohn, L.; Terrettaz, J.; Llull, J. B.; Cornioley, Y. A. and Schneider, M. (2000): Human pharmacokinetics and safety evaluation of SonoVue, a new contrast agent for ultrasound imaging, *Invest Radiol* (vol. 35), No. 1, pp. 80-5.
- [36] Bokor, D.; Chambers, J. B.; Rees, P. J.; Mant, T. G.; Luzzani, F. and Spinazzi, A. (2001): Clinical safety of SonoVue, a new contrast agent for ultrasound imaging, in healthy volunteers and in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Invest Radiol* (vol. 36), No. 2, pp. 104-9.
- [37] Hope Simpson, D.; Chin, C.T. and Burns, P. N. (1999): Pulse inversion doppler: a new method for detecting nonlinear echoes from microbubble contrast agents, *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* (vol. 46), pp. 372-382.
- [38] Nino-Murcia, M.; Olcott, E. W.; Jeffrey, R. B., Jr.; Lamm, R. L.; Beaulieu, C. F. and Jain, K. A. (2000): Focal liver lesions: pattern-based classification scheme for enhancement at arterial phase CT, *Radiology* (vol. 215), No. 3, pp. 746-51.
- [39] Savellano, D. H.; Kostler, H.; Baus, S.; Mossinger, M.; Gratz, K. F.; Weimann, A. and Galanski, M. (2004): Assessment of sequential enhancement patterns of focal nodular hyperplasia and hepatocellular carcinoma on mangafodipir trisodium enhanced MR imaging, *Invest Radiol* (vol. 39), No. 5, pp. 305-12.
- [40] Kim, Tae Kyoung; Choi, Byung Ihn; Han, Joon Koo; Hong, Hye-Suk; Park, Seong Ho and Moon, Sung Gyu (2000): Hepatic Tumors: Contrast Agent-Enhancement Patterns with Pulse-Inversion Harmonic US, *Radiology* (vol. 216), No. 2, pp. 411-417.

- [41] Kim, K. W.; Kim, T. K.; Han, J. K.; Kim, A. Y.; Lee, H. J.; Park, S. H.; Kim, Y. H. and Choi, B. I. (2000): Hepatic hemangiomas: spectrum of US appearances on gray-scale, power Doppler, and contrast-enhanced US, *Korean J Radiol* (vol. 1), No. 4, pp. 191-7.
- [42] Kehagias, D.; Mouloupoulos, L.; Antoniou, A.; Hatzioannou, A.; Smyrniotis, V.; Trakadas, S.; Lahanis, S. and Vlahos, L. (2001): Focal nodular hyperplasia: imaging findings, *Eur Radiol* (vol. 11), No. 2, pp. 202-12.
- [43] Oudkerk, M.; Torres, C. G.; Song, B.; Konig, M.; Grimm, J.; Fernandez-Cuadrado, J.; Op de Beeck, B.; Marquardt, M.; van Dijk, P. and de Groot, J. C. (2002): Characterization of liver lesions with mangafodipir trisodium-enhanced MR imaging: multicenter study comparing MR and dual-phase spiral CT, *Radiology* (vol. 223), No. 2, pp. 517-24.
- [44] Semelka, R. C. and Helmlberger, T. K. (2001): Contrast agents for MR imaging of the liver, *Radiology* (vol. 218), No. 1, pp. 27-38.
- [45] Pirovano, G.; Vanzulli, A.; Marti-Bonmati, L.; Grazioli, L.; Manfredi, R.; Greco, A.; Holzknrecht, N.; Daldrup-Link, H. E.; Rummeny, E.; Hamm, B.; Arneson, V.; Imperatori, L.; Kirchin, M. A. and Spinazzi, A. (2000): Evaluation of the accuracy of gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging in the detection and characterization of focal liver lesions, *AJR Am J Roentgenol* (vol. 175), No. 4, pp. 1111-20.
- [46] Gambarin-Gelwan, M.; Wolf, D. C.; Shapiro, R.; Schwartz, M. E. and Min, A. D. (2000): Sensitivity of commonly available screening tests in detecting hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients undergoing liver transplantation, *Am J Gastroenterol* (vol. 95), No. 6, pp. 1535-8.
- [47] Carter, R.; Hemingway, D.; Cooke, T. G.; Pickard, R.; Poon, F. W.; McKillop, J. A. and McArdle, C. S. (1996): A prospective study of six methods for detection of hepatic colorectal metastases, *Ann R Coll Surg Engl* (vol. 78), No. 1, pp. 27-30.
- [48] Hagspiel, K. D.; Neidl, K. F.; Eichenberger, A. C.; Weder, W. and Marincek, B. (1995): Detection of liver metastases: comparison of superparamagnetic iron oxide-enhanced and unenhanced MR imaging at 1.5 T with dynamic CT, intraoperative US, and percutaneous US, *Radiology* (vol. 196), No. 2, pp. 471-8.
- [49] Hohmann, J.; Skrok, J.; Puls, R. and Albrecht, T. (2003): Charakterisierung fokaler Leberläsionen mit kontrastmittelgestütztem "low MI real time" Ultraschall und SonoVue, *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* (vol. 175), No. 6, pp. 835-43.
- [50] Folkman, J. (2002): Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis, *Semin Oncol* (vol. 29), No. 6 Suppl 16, pp. 15-8.
- [51] Hosten, N.; Puls, R.; Bechstein, W. O. and Felix, R. (1999): Focal liver lesions: Doppler ultrasound, *Eur Radiol* (vol. 9), No. 3, pp. 428-35.
- [52] Basilico, R.; Blomley, M. J.; Harvey, C. J.; Filippone, A.; Heckemann, R. A.; Eckersley, R. J. and Cosgrove, D. O. (2002): Which continuous US scanning mode is optimal for the detection of vascularity in liver lesions when enhanced with a second generation contrast agent?, *Eur J Radiol* (vol. 41), No. 3, pp. 184-91.
- [53] Cedrone, A.; Pompili, M.; Sallustio, G.; Lorenzelli, G. P.; Gasbarrini, G. and Rapaccini, G. L. (2001): Comparison between color power Doppler ultrasound with echo-enhancer and spiral computed tomography in the evaluation of hepatocellular carcinoma vascularization before and after ablation procedures, *Am J Gastroenterol* (vol. 96), No. 6, pp. 1854-9.
- [54] Schneider, M. (2001): Bubbles and microcirculatory disorders, *Eur Radiol* (vol. 11 Suppl 3), pp. E1-5.
- [55] Numata, K.; Tanaka, K.; Kiba, T.; Saito, S.; Ikeda, M.; Hara, K.; Tanaka, N.; Morimoto, M.; Iwase, S. and Sekihara, H. (2001): Contrast-enhanced, wide-band harmonic gray scale imaging of hepatocellular carcinoma: correlation with helical computed tomographic findings, *J Ultrasound Med* (vol. 20), No. 2, pp. 89-98.
- [56] Basilico, R.; Blomley, M. J.; Cosgrove, D. O.; Liull, J. B.; Broillet, A.; Bauer, A. and Bonomo, L. (2002): The first phase I study of a novel ultrasound contrast agent (BR14): assessment of safety and efficacy in liver and kidneys, *Acad Radiol* (vol. 9 Suppl 2), pp. S380-1.
- [57] Youk, J. H.; Kim, C. S. and Lee, J. M. (2003): Contrast-enhanced agent detection imaging: value in the characterization of focal hepatic lesions, *J Ultrasound Med* (vol. 22), No. 9, pp. 897-910.
- [58] Barr, R. (2002): Seeking consensus: contrast ultrasound in radiology, *Eur J Radiol* (vol. 41), No. 3, pp. 207-16.

- [59] Bauer, A.; Solbiati, L. and Weissman, N. (2002): Ultrasound imaging with SonoVue: low mechanical index real-time imaging, *Acad Radiol* (vol. 9 Suppl 2), pp. S282-4.
- [60] Kissel, A.; Rixe, O.; Methlin, A.; Nabet, M.; Tranquart, F.; Rubini, B.; Jafaar, S. and Gaucher, H. (2001): Quantification of hepatic arterial and portal venous flow using ultrasound contrast agents for early detection of liver metastases of colorectal cancers, *J Radiol* (vol. 82), No. 11, pp. 1621-5.
- [61] Maeda, K.; Utsu, M. and Kihale, P. E. (1998): Quantification of sonographic echogenicity with grey-level histogram width: a clinical tissue characterization, *Ultrasound Med Biol* (vol. 24), No. 2, pp. 225-34.
- [62] Dietrich, C. F. (2002): Kontrastverstärkte 3D-Bildgebung unter Echtzeitbedingungen, eine neue Technik, *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* (vol. 174), No. 2, pp. 160-3.
- [63] Yamamoto, K.; Shiraki, K.; Nakanishi, S.; Deguchi, M.; Sugimoto, K.; Sakai, T.; Ohmori, S.; Murata, K.; Fuke, H.; Hashimoto, A.; Shimizu, A.; Okuda, Y. and Nakano, T. (2003): The usefulness of digital subtraction imaging with Levovist in the diagnosis of focal hepatic tumors, *Int J Oncol* (vol. 22), No. 2, pp. 353-8.
- [64] Fischer, T.; Muhler, M.; Kroncke, T. J.; Lembcke, A.; Rudolph, J.; Diekmann, F.; Ebeling, V.; Thomas, A.; Greis, C.; Hamm, B. and Filimonow, S. (2004): Die Transplantatniere: Zeit-Intensitäts-Kurven-basierte Evaluation der arteriellen Anflutungsphase mittels Echosignalverstärker unmittelbar postoperativ, *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* (vol. 176), No. 4, pp. 472-7.
- [65] Dill-Macky, M. J.; Burns, P. N.; Khalili, K. and Wilson, S. R. (2002): Focal hepatic masses: enhancement patterns with SH U 508A and pulse-inversion US, *Radiology* (vol. 222), No. 1, pp. 95-102.
- [66] Bezy-Wendling, J.; Kretowski, M. and Rolland, Y. (2003): Hepatic tumor enhancement in computed tomography: combined models of liver perfusion and dynamic imaging, *Comput Biol Med* (vol. 33), No. 1, pp. 77-89.
- [67] Kim, T. K.; Choi, B. I.; Han, J. K.; Hong, H. S.; Park, S. H. and Moon, S. G. (2000): Hepatic tumors: contrast agent-enhancement patterns with pulse-inversion harmonic US, *Radiology* (vol. 216), No. 2, pp. 411-7.
- [68] Strobel, D.; Hofer, A.; Martus, P.; Hahn, E. G. and Becker, D. (2001): Dynamic contrast-enhanced power Doppler sonography improves the differential diagnosis of liver lesions, *Int J Colorectal Dis* (vol. 16), No. 4, pp. 247-56.

Danksagung

Hiermit danke ich Prof. Dr. Dr. h.c. Roland Felix für die Möglichkeit, in der Klinik für Strahlenheilkunde der Charité, Campus Virchow-Klinikum ein wissenschaftliches Thema zu bearbeiten. Ein großes Dankeschön geht an meinen „Chef“ PD Dr. Arne-Jörn Lemke. Er überließ mir das Thema dieser Dissertation und betreute die Arbeit über den gesamten Zeitraum. Ich danke Herrn PD Dr. Lemke darüber hinaus für die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten und die unzähligen Lektionen im Umgang mit technischem Gerät. Als großer Motivationsfaktor erwies sich die durchgehend anregende Atmosphäre innerhalb seiner Arbeitsgruppe.

Ich danke Frau Susanne Hengst für die Einarbeitung in die Kunst des Sonographierens und für ihre stete Unterstützung bei der Betreuung und Untersuchung der Patienten.

Ich danke Dr. Stefan Niehues für die kleinen Tipps von großem Wert sowie für seine Korrekturen.

Ich danke Herrn Witte und den anderen technischen Mitarbeitern für das reibungslose Management am Ultraschallarbeitsplatz.

Des weiteren bedanke ich mich bei meiner Freundin Valeska für ihr gesundes Maß zwischen Rücksicht und Ablenkung.

Abschließend danke ich meinen Eltern für den emotionalen Rückhalt und die positive Unterstützung während dieser Arbeit. Ohne euch wäre dies nicht möglich gewesen.

Lebenslauf

Sascha Santosh Chopra

geboren am 23.12.1977 in Bremen

Eltern:

Subhash Chopra	Diplom Elektroingenieur
Ingrid Chopra	Diplom Sozialwissenschaftlerin

Ausbildung:

1984-1988	<ul style="list-style-type: none">• Grundschule
1988-1997	<ul style="list-style-type: none">• Orientierungsstufe und Gymnasium
1997-1998	<ul style="list-style-type: none">• Zivildienst als Rettungssanitäter beim DRK
1998-2000	<ul style="list-style-type: none">• Vorklinik (Medizinische Hochschule Hannover)
2000-2001	<ul style="list-style-type: none">• Klinik (Medizinische Hochschule Hannover)
2001-2005	<ul style="list-style-type: none">• Klinik (Humboldt Universität Berlin)
2004-2005	<ul style="list-style-type: none">• Innere Medizin; Bezirksspital Saanen/Gstaad (CH)• Viszeralchirurgie; Inselspital Bern (CH)• Anästhesie; Zieglerspital Bern (CH)
Dezember 2005	<ul style="list-style-type: none">• 3. Staatsexamen und Approbation als Arzt

Beruf:

Februar 2006	Assistenzarzt Chirurgie; Robert Rössle Klinik, Charité Hochschulmedizin Berlin, Campus Berlin Buch
--------------	---

Eidesstattliche Erklärung

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

Berlin, den 30. Dezember 2005

Sascha Chopra