

**Aus dem Kreiskrankenhaus Sigmaringen
(Akademisches Lehrkrankenhaus der Universitätsklinik Tübingen)
Abteilung Innere Medizin
Chefarzt: Privatdozent Dr. K. Seitz**

**Charakterisierung ungeklärter Lebertumoren und
Detektion von Lebermetastasen bei
Pankreas- und Kolorektalkarzinom
mithilfe der Kontrastmittelsonographie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Sebastian Osvath**

**aus
Arad**

2009

**Aus dem Kreiskrankenhaus Sigmaringen
(Akademisches Lehrkrankenhaus der Universitätsklinik Tübingen)
Abteilung Innere Medizin
Chefarzt: Privatdozent Dr. K. Seitz**

**Charakterisierung ungeklärter Lebertumoren und
Detektion von Lebermetastasen bei
Pankreas- und Kolorektalkarzinom
mithilfe der Kontrastmittelsonographie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Sebastian Osvath**

**aus
Arad**

2009

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth
1.Berichterstatter: Privatdozent Dr. K. Seitz
2.Berichterstatter: Frau Professor Dr. A. von Herbay

Meinen Eltern
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
1. Einleitung.....	7
1.1. Hintergrund.....	7
1.2. Problemstellung.....	9
1.3. Grundlagen der Sonographie.....	10
1.3.1. Physikalische Grundlagen.....	10
1.3.2. Verhalten von Ultraschallwellen.....	11
1.3.3. Erzeugung von Ultraschallwellen.....	12
1.3.4. Technische Realisation.....	12
1.4. Historische Entwicklung.....	14
1.5. Grundlagen der Echosignalverstärker.....	14
1.6. Zukünftige Entwicklung.....	16
1.7. Verhalten der Echosignalverstärker.....	16
1.8. Eigenschaften und Anwendung von Sonovue®.....	19
1.9. Derzeitiger Stand der SonoVue®-Anwendung.....	21
1.10. Beurteilungskriterien von Leberläsionen mittels CEUS.....	21
2. Material und Methoden.....	33
2.1. Patientenauswahl.....	33
2.2. Datenerhebung und Untersuchungsablauf.....	36
2.3. Patientenzahl.....	39
2.4. Gerätetechnik.....	39
2.5. Statistische Auswertung.....	41
3. Ergebnisse.....	43
3.1. Ergebnisse der Fragestellung 1) Charakterisierung ungeklärter Lebertumore.....	43

3.1.1. Vorüberlegungen.....	43
3.2. Ergebnisse der Fragestellung 1) nach Doktorandenbeurteilung.....	43
3.2.1. Patientendaten.....	43
3.2.2. Untersuchungen.....	44
3.2.3. Diagnosesicherung.....	44
3.2.4. Definitive Tumordiagnosen.....	45
3.2.5. Dignitätsbeurteilung.....	46
3.2.6. Tumordifferenzierung.....	47
3.2.7. Einzelauswertung der Tumorentitäten.....	48
3.2.8. Informationsgewinn durch CEUS.....	49
3.2.9. CEUS-Komplikationen.....	50
3.3. Ergebnisse der Fragestellung 1) nach Untersucherbeurteilung.....	50
3.3.1. Patientendaten.....	50
3.3.2. Untersuchungen.....	50
3.3.3. Diagnosesicherung.....	51
3.3.4. Definitive Tumordiagnosen.....	51
3.3.5. Dignitätsbeurteilung.....	52
3.3.6. Tumordifferenzierung.....	58
3.3.7. Benigne Tumorentitäten.....	63
3.3.7.1. Hämangiom.....	63
3.3.7.2. FNH.....	65
3.3.7.3. Weitere benigne Läsionen.....	66
3.3.8. Maligne Tumorentitäten.....	68
3.3.8.1. Lebermetastasen.....	69
3.3.8.2. HCC.....	71
3.3.8.3. Weitere maligne Läsionen.....	72
3.3.9. Informationsgewinn durch CEUS.....	73
3.3.10. CEUS-Komplikationen.....	73

3.4. Vergleich der CEUS-Ergebnisse für Fragestellung 1)	
Charakterisierung ungeklärter Lebertumore.....	74
3.5.1. Vergleich der Dignitätsbeurteilung.....	74
3.5.2. Vergleich der Ergebnisse bzgl. Tumordifferenzierung.....	75
3.5.3. Vergleich des Zugewinns an Information.....	76
3.5. Ergebnisse der DEGUM-Multicenter-Studie.....	76
3.6. Ergebnisse der Fragestellung 2) Screening nach Lebermetastasen bei neu diagnostiziertem Pankreas-Ca.....	78
3.7. Ergebnisse der Fragestellung 3) Screening nach Lebermetastasen bei neu diagnostiziertem Kolorektal-Ca.....	78
4. Diskussion.....	80
4.1. Beurteilung der CEUS-Ergebnisse nach Untersucherurteil.....	80
4.1.1. Erfüllung der Studienziele.....	80
4.1.2. Beurteilung der Sensitivität (=korrekte Erkennung maligner Tumore)..	81
4.1.3. Beurteilung der Spezifität (=korrekte Erkennung benigner Tumore)....	82
4.1.4. Beurteilung der Tumordifferenzierung.....	82
4.1.4.1. Differenzierung der Hämangiome.....	83
4.1.4.2. Differenzierung der FNH.....	83
4.1.4.3. Differenzierung der weiteren benignen Läsionen.....	84
4.1.4.4. Differenzierung der Metastasen.....	84
4.1.4.5. Differenzierung des HCC.....	85
4.1.4.6. Differenzierung der weiteren malignen Läsionen.....	85
4.2. Vergleich der CEUS-Beurteilungen Doktorand vs. Untersucher.....	86
4.3. Vergleich der CEUS-Ergebnisse nach Untersucherbeurteilung und DEGUM-Gesamtstatistik.....	87
4.4. Beurteilung des Metastasenscreenings bei Pankreaskarzinom.....	88
4.5. Beurteilung des Metastasenscreenings bei Kolorektalkarzinom.....	88

4.7. Beurteilung der Kosten.....	89
4.8. Abschlussbeurteilung der einzelnen diagnostischen Verfahren.....	90
4.8.1. B-Bild / Farbdoppler.....	90
4.8.2. CEUS.....	91
4.8.3. CT.....	92
4.8.4. MRT.....	93
4.8.5. Ultraschallgezielte Biopsie.....	93
5. Zusammenfassung.....	95
6. Schlussfolgerung.....	96
7. Literaturverzeichnis.....	97
8. Abbildungsverzeichnis.....	115
9. Anhang.....	115
9.1. Charakterisierung ungeklärter Lebertumoren mit Echosignal- verstärkern DEGUM-Studienprotokoll.....	115
9.2. Lebermetastasendetektion mit Echosignalverstärkern bei Pankreas- karzinom DEGUM-Studienprotokoll.....	116
9.3. Lebermetastasendetektion mit Echosignalverstärkern bei kolo - rektalem Karzinom DEGUM-Studienprotokoll.....	116
9.4. Aufklärungsbogen.....	117
10. Danksagung.....	121
11. Lebenslauf.....	122

Abkürzungsverzeichnis

A.	A rteria
Abb.	A bbildung
ben	B enigne
bzgl.	B ezüglich
Ca	C arcinom
ca.	c irca
CCC	C holangiocelluläres C arcinom
CEUS	C ontrast e nhanced U ltrasound = Kontrastverstärkte Sonographie = Kontrastmittelsonographie
CT	C omputertomographie
DEGUM	D eutsche G esellschaft für U ltraschall in der M edizin
diff.	d ifferenziert
DNA	D esoxyribo- N ucleic- A cid
F.doppler	F arbdoppler
FNH	F okal N oduläre H yperplasie
h	Stunde
HCC	H epatocelluläres C arcinom
Histo bzw. H.	H istologie / H istologisch
HZV	H erzeitvolumen
ICD-10	I nternational c lassification of d iseases
IOUS	I ntraoperativer U ltraschall
iv.	i ntravenös
KKH	K reiskrankenhaus
KM	K ontrastmittel
LK	L ymphknoten
mal	m aligne
Mhz	M egahertz
MI	M echanischer I ndex

min	Minuten
ml	Milliliter
mosm	Milliosmol
MRT	Magnetresonanztomographie
n.	nach
OP	Operation
PET	Positronenemissionstomographie
SAE	Stimulierte Akustische Emission
sog.	sogenannt
UICC	Union international contre le cancer
US	Ultraschall
V.	Vena
Vgl.	Vergleiche
Vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter

1. Einleitung

1.1. Hintergrund

Bei etwa 20 % der deutschen Gesamtbevölkerung können fokale Leberläsionen nachgewiesen werden [64]. Tumorpatienten zeigen eine noch höhere Häufigkeit, da zum Diagnosezeitpunkt bereits bei einem Drittel Lebermetastasen vorliegen können [23,51]. Die Beurteilung der Dignität von Lebertumoren spielt daher für den individuellen Patienten sowohl hinsichtlich Diagnostik, Therapie und Prognose als auch wegen der hohen Fallzahl eine nicht unerhebliche gesundheitsökonomische Rolle.

Das meist primär verwendete diagnostische Verfahren ist die B-Bild-Sonographie. Sie wird sowohl zur Klärung unklarer Abdomensymptomatik eingesetzt als auch bei Patienten mit konkretem Tumorverdacht und zur Nachsorge bei maligner Grunderkrankung.

Drei Untersuchungsmerkmale sind grundsätzlich von einander abzugrenzen: Zum einen die bloße Detektion einer Leberraumforderung, das heißt ob eine Läsion vorhanden ist oder nicht.

Zum Zweiten die Charakterisierung dieser unbekanntes Läsion ob gut- oder bösartig und zum Dritten deren Differenzierung.

Bislang lag die Sensitivität des B-Bildes bezüglich der bloßen Erkennung fokaler Leberläsionen, insbesondere Metastasen, bei 50-80% im Vergleich zu den Goldstandards intraoperativer Befund, Follow-up und histologischer Proben-sicherung [107,34,62,107,162]. Zusätzliche Farbdoppleruntersuchungen erhöhen die Detektionsrate nicht wesentlich. Sie können Vaskularisationsmuster von Tumoren nur unzureichend darstellen, was aber immerhin ihre Differenzierung erleichtert [119]. Bis zu 78% der malignen Läsionen können damit korrekt zugeordnet werden [157].

Der in der Computertomographie routinemäßige Einsatz von Kontrastmitteln beim Screening nach Raumforderungen ermöglicht eine Sensitivität von 58-

94%, wobei die Sensitivität zur korrekten Differenzierung ebenfalls in diesem Prozentbereich liegt [26,62,86,90,114,138,154,159,139,162]. Wesentlich hierfür war die Einführung des Zwei- bzw. Dreiphasen-CT.

Seit längerem bekannt [61] steigt auch die Präzision kernspintomographischer Untersuchungen mit der Applikation von Kontrastmitteln [22]. Die Rate an entdeckten fokalen Leberläsionen und deren anschließende korrekte Dignitätsbeurteilung wird je nach Untersuchung und Studie zwischen 67-97% verglichen mit den Goldstandards [21,26,70,76,106,118,127,137] angegeben.

Kontrastmittel verbessern also nicht nur die Rate an entdeckten Lebertumoren, sondern auch deren anschließende Charakterisierung. Die Läsionen, die häufig in der Leber zu finden sind, zeigen im CT und MRT meist eine spezifische Kontrastmitteldynamik und können anhand bestimmter Kriterien einer Entität zugeordnet werden [120].

Um diesen Nachteil von Seiten des Ultraschalls aufzuholen, wird schon seit den frühen 1990er Jahren an intravenösen Ultraschallkontrastmitteln geforscht. Studien zeigen, dass im Vergleich zum B-Bild die Detektionsrate von Leberherden mit Echosignalverstärkern ansteigt auf Werte zwischen 83,8% [81] und 91,4% [43]. Auch in der Erkennung von Raumforderungen unter einem 1cm ist die KM-Sonographie dem nativen B-Bild klar überlegen [59]. Zur Differenzierung zwischen einem malignen und benignen Lebertumor belegen aktuelle Studien aus den Jahren 2002-2007 eine Sensitivität von 81% [116] bis über 95% [25,88,89,157] und eine Spezifität zwischen 80% [89] und über 95% [25,116].

Trotz zahlreicher weiterer Studien über den praktischen Nutzen [3-6,10,12,18-20,24,25,28-31,35,58,59,24-25,53-55,59,64,69,71,74,80-83,87,88,92,95,98,99,102,103,108,109,112,113,115-117,129,133-135,135,141-144,151,152,156,157,163,166] und existierender Guidelines [2] haben sich Ultraschallkontrastmittel in der Diagnostik von Lebererkrankungen bisher noch nicht flächendeckend im Krankenhausalltag durchgesetzt [120].

1.2. Problemstellung

Ziel dieser Arbeit ist es, den klinischen Nutzen von Echosignalverstärkern in der täglichen Routinediagnostik von Lebertumoren zu überprüfen. Die hier vorliegende Studie ist Teil einer multizentrischen Studie der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) an der internistische Abteilungen von 14 deutschen Krankenhäusern teilnehmen. Diese sind: **Erlangen** (D.Strobel/T.Bernatik), **Sigmaringen** (K.H.Seitz), **Reutlingen** (W.Blank), **Geislingen** (A.Schuler), **Bad Mergentheim** (C.F.Dietrich), **Tübingen** (A.von Herbay), **Homburg** (M.Friedrich-Rust, C.Sarrazin), **Villingen-Schwenningen** (G.Kunze), **Eckernförde** (D.Becker), **Gera** (U.Will), **Ulm** (W.Kratzer), **Kaiserslautern** (F.W.Albert), **Hamburg** (C.Pachmann), **Bayreuth** (K.Dirks). Hinter den jeweiligen Städtenamen sind in Klammern die für die dortige Kontrastmitteluntersuchung verantwortlichen Ärzte verzeichnet.

Im Speziellen wertet diese Arbeit den Einsatz von Echosignalverstärkern am Kreiskrankenhaus Sigmaringen unter der Leitung von Chefarzt PD Dr. K. Seitz aus. Die Studie ist prospektiv und widmet sich 3 Fragestellungen:

Zum ersten befasst sie sich mit der Differenzierung unbekannter Lebertumore unter Einsatz der CEUS [14]. Das von der DEGUM erstellte Studienprotokoll definiert folgendes Ziel: Erbringt eine KM-Sonographie bei Patienten mit einem B-Bild-morphologisch unklaren Lebertumor einen klinisch relevanten diagnostischen Zugewinn?

Hierbei soll das Verfahren hinsichtlich seiner Wertigkeit mit der nativen Sonographie, der Farbdopplersonographie, dem CT, dem MR. Als diagnostischer Goldstandard soll in möglichst vielen Fällen die Histologie eingesetzt werden. Ziel ist es auch zu prüfen, inwieweit durch eine Sonographie mit Signalverstärkern zusätzlich kostspielige oder strahlenbelastende Untersuchungen und ggf. Feinnadelbiopsien vermieden werden können.

Das Ziel der zweiten Fragestellung definiert die DEGUM folgendermaßen: Erbringt eine KM-Sonographie der Leber bei Patienten mit Pankreaskarzinom einen klinisch relevanten diagnostischen Zugewinn [15]?

Lassen sich mithilfe der KM-Sonographie teure und aufwendige Untersuchungen vermeiden? Weiter soll untersucht werden, inwieweit mit einer KM-Sonographie Patienten erkannt werden, bei dem Falle zusätzlich entdeckter Lebermetastasen die Operation keine kurativen Aussichten mehr hat.

Das Ziel der dritten Fragestellung lautet: Erbringt eine KM-Sonographie der Leber bei Patienten mit Kolorektalkarzinom einen klinisch relevanten diagnostischen Zugewinn [16]?

Am bedeutsamsten ist zu klären, inwieweit mithilfe der KM-Sonographie aufwendige Schnittbildverfahren entbehrlich sind und ob der Einsatz der KM-Sonographie Einfluss auf die Auswahl der Patienten hinsichtlich Metastasen-chirurgie hat.

1.3. Grundlagen der Sonographie

1.3.1. Physikalische Grundlagen

Die Sonographie ist ein Verfahren, das auf der Aussendung und den Empfang von mechanischen Schwingungen basiert, welche durch die physikalischen Kenngrößen Wellenlänge (λ), Frequenz (f) und Amplitude (A) beschrieben werden. Der Abstand zwischen zwei periodischen Kompressionsmaxima entspricht der Wellenlänge und die Zahl der Kompressionen pro Zeiteinheit der Frequenz. Die Amplitude beschreibt das Ausmaß der Kompression. In der medizinischen Diagnostik verwendet man in der Regel Frequenzen zwischen 2-15 MHz, für spezielle Fragestellungen bis 40 MHz. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Schallwellen ($c = \lambda \times f$) ist abhängig von der Dichte und der Kompressibilität des Mediums, durch das sie sich bewegen. So beträgt sie im Knochen 3300 m/s, in Weichteilen wie Fett, Flüssigkeit, Muskulatur und Leber zwischen 1450 und 1550 m/s und in der Luft 330 m/s.

1.3.2. Verhalten von Ultraschallwellen

Für die Ausbreitung von Ultraschallwellen gelten die Gesetze der klassischen Wellenlehre. Abb.1 zeigt, welche Effekte auftreten können, wenn die von oben kommenden Schallwellen auf ein darunter liegendes Medium treffen.

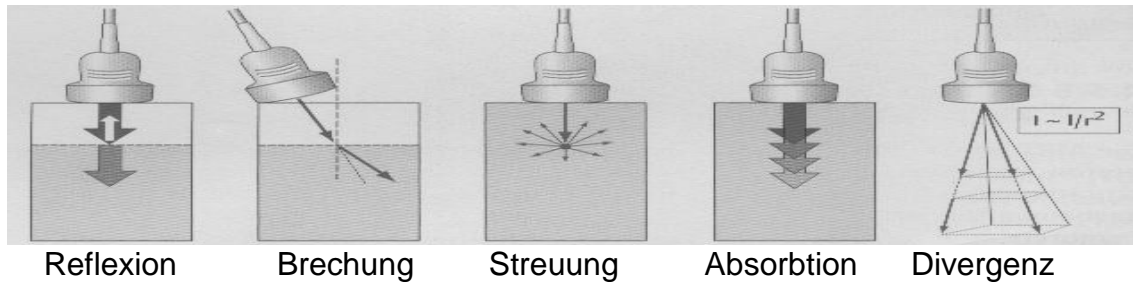


Abb. 1

Bei Auftreffen auf eine Grenzfläche zwischen zwei Schichten mit unterschiedlicher Schallleitfähigkeit, sogenannter akustischer Impedanz, werden sie reflektiert und/oder gebrochen. Das Ausmaß der Reflexionsänderung hängt ab vom Ausmaß des Impedanzunterschiedes zweier benachbarter Medien.

Streuung tritt auf, wenn Schallwellen auf Grenzflächen treffen, deren Ausdehnung wesentlich kleiner als ihre Wellenlänge ist. Die aus dem ursprünglichen Schallbündel ungerichtet abgelenkten Teile erzeugen ein artifizielles Muster, das sog. Specklemuster. Bei der Leberverfettung beispielsweise führen die sehr feinen Fetttröpfchen zu einer scheinbar erhöhten Echodichte der Leber. Absorption entsteht beim Auftreffen von Schallwellen auf dichte Materie, wenn deren Bewegungsenergie beim Durchlaufen aufgrund der Reibung in Wärme umgewandelt wird. Da Energie und Frequenz einer Welle zu einander proportional sind, werden Wellen mit niedrigerer Frequenz weniger absorbiert und verfügen folglich über eine höhere Eindringtiefe. Man verwendet daher für die Untersuchung oberflächlicher Strukturen wie beispielsweise der Haut bis zu 40 MHz, für die Schilddrüse 7,5-12MHz und für die Abdomensonographie hingegen 2,5-5 MHz um eine Eindringtiefe von 20 cm zu erzielen. Allerdings sinkt mit fallender Frequenz auch die Ortsauflösung, so dass der Untersucher den besten Kompromiss zwischen Eindringtiefe und Auflösung finden muss.

Divergent verlaufende Schallwellen führen zu speziellen Bildfehlern und verschlechtern die laterale Auflösung. Für die Bilderzeugung werden allenfalls 5% der emmitierten Energie genutzt.

1.3.3. Erzeugung von Ultraschallwellen

Im Schallkopf werden mechanische Schwingungen von sog. Piezokristallen erzeugt und auf Atome der angrenzenden Materie übertragen. Diese polaren Kristalle führen beim Anlegen von Wechselfeldern entsprechend periodische Schwingungen aus. Umgekehrt erzeugen sie bei mechanischer Verformung eine messbare Spannung und können somit sowohl als Sender als auch Empfänger dienen. Es müssen hierbei alle zu messenden Impulse aufgetroffen worden sein, bevor ein neuer auszusendender Impuls generiert werden kann (Impuls-Echo-Prinzip).

1.3.4. Technische Realisation

Aus der bekannten Ausbreitungsgeschwindigkeit der Schallwellen, welche in Körperweichteilen nur eine geringe Schwankungsbreite zeigt (bgl. Kap. 1.3.1.) und der gemessenen Laufzeit, lässt sich die Tiefe von reflektierenden Grenzschichten errechnen (Echolotprinzip). Am häufigsten wird das **B(rightness)-Bild** Verfahren angewendet. Hierbei werden die Amplituden der empfangenen Signale als Helligkeitsmodulierte Bildpunkte wiedergegeben, wobei stärker reflektierende Medien einen helleren Wert aufweisen. Durch Aneinanderreihung mehrerer Bilderzeilen entsteht ein zweidimensionales Bild.

Das **Dopplerverfahren** registriert Frequenzdifferenzen von US-Wellen an sich bewegenden Reflektoren. Die Dopplerformel beschreibt die Grundlage dieses Phänomens: $\Delta f = 2 \cdot (f / c) \cdot v \cdot \cos(\alpha)$ [49]

Aus dem am Schallkopf gemessenen Frequenzunterschied Δf zwischen erzeugter Frequenz f und empfangener Schallfrequenz lässt sich unter Kenntnis der Schallgeschwindigkeit c und des Einstrahlwinkels α die Geschwindigkeit v des sich bewegenden Reflektors berechnen. Auf dem Bildschirm wird die Geschwindigkeit auf der y-Achse in Abhängigkeit der Zeit auf der x-Achse aufge-

tragen um beispielsweise das Strömungsprofil eines Blutgefäßes darzustellen. Als bewegende Reflektoren dienen die Erythrozyten.

Es gibt zwei grundlegende Verfahren der Signalverarbeitung: Beim **cw-Betrieb** (continuous wave) werden zwei separate Transducer im Schallkopf für Aussendung und Empfang der kontinuierlich emmitierten Ultraschallwellen verwendet. Entlang der Ausbreitungsrichtung der Schallwellen sind zwar beliebige Geschwindigkeiten messbar, nicht jedoch deren räumliche Zuordnung zu einer Tiefe im Gewebe. Dies ist jedoch mit dem **pw-Doppler** (pulsed wave) möglich. Für die diskontinuierliche (gepulste) Aussendung und den Empfang ist nur ein Transducer erforderlich. Über die Laufzeit des Impulses kann dessen örtliche Zuordnung erfolgen. Die Zeit zwischen den Sendeimpulsen ist allgemein die Empfangszeit, wobei die Sendeimpulszeit wesentlich kürzer als die Empfangszeit ist. Dieser Sachverhalt wirkt sich im pw-Doppler limitierend auf die Messung hoher Geschwindigkeiten aus, wie sie z.B. in Gefäßstenosen auftreten. Es kommt dabei zu sogenannten Aliasing-Artefakten.

Das **Duplexverfahren** ist die simultane Anwendung von B-Bild und pw-Doppler mit der Möglichkeit die Quelle der Dopplerfrequenz einem Ort räumlich zuzuordnen im sog. Dopplertor. Es kann quantitativ und qualitativ eingesetzt werden.

Die Farbkodierte Duplexsonographie (FKDS) ist auch eine Kombination aus B-Bild und pw-Doppler, nur werden hier die gemessenen Dopplersignale nicht in einem separaten Bild als Funktion der Zeit angegeben, sondern erhalten je nach ihrer Amplitude, also der berechneten mittleren Geschwindigkeit, einen flächenhaften Farbwert innerhalb des B-Bildes. Hämodynamische Strömungen lassen sich somit in Echtzeit als Farbwertänderung im anatomischen B-Bild betrachten.

Der sog. **Powerdoppler** funktioniert auch als Kombination aus B-Bild und Doppler, jedoch werden im Unterschied zur FKDS nicht den zeitlich gemessenen Dopplersignalen in Echtzeit Farbwerte zugeordnet, sondern dem gesamten Integral einer gemessenen Dopplerkurve über ein bestimmtes Zeitintervall. Vorteile des Verfahrens sind seine Winkelunabhängigkeit und damit die Nachweismöglichkeit sehr langsamer, nicht richtungsabhängiger Flüsse und komplizierter Gefäßverläufe.

1.4. Historische Entwicklung

Nachdem 1880 die Gebrüder J. und P. Curie den piezoelektrischen Effekt entdeckt hatten, entwickelte der deutsche Physiker A. von Sternberg 32 Jahre später das heute noch verwendete Echolotverfahren zur Ortung von U-Booten. Die medizinische Anwendung beschränkte sich zunächst auf die Absorption von Ultraschallwellen, also der Wärmeapplikation. Schon während des 2. Weltkriegs wurde das Verhalten gesunder Zellen [52,67,96,111], Tumorzellen [60,68,84] und Bakterien [66,85] unter Beschallung untersucht. Physikalisch-Therapeutische Ansätze wie die Ulcusterapie muten heute zum Teil exotisch an [1,41,145]. Anfang der 40er Jahre entwickelte der Neurologe K. Th. Dussik die erste diagnostische Anwendung, das Hyperphon [50], welches sich jedoch zur Darstellung intrakranieller Veränderungen als nicht ausgereift genug erwies. Ein erster Erfolg gelang 1954 J.H. Holmes mit dem aufwendigen Wasserbadscanner [65]. Mit der Entwicklung schließlich des B-Scans in Echtzeit 1956 durch Krause und Soldner und des Kontakt-Compound-Scanners 1957 durch den Gynäkologen I. Donald wurden die wesentlichen funktionellen Grundlagen heutiger Schallgeräte gelegt [48]. Aufgrund der Komplexität und des zeitlichen Aufwands blieben die Untersuchungen bis in die 1970er Jahre nur einem sehr kleinen Kreis von Spezialisten vorbehalten. Während dieser Zeit fand die Sonographie auch Eingang in die Diagnostik von Lebertumoren [78,93,122,123]. Anfang der 80er Jahre kamen einfacher zu bedienende und leistungsfähigere Geräte auf den Markt, die der Ultraschalltechnik den breiten Einzug in die Medizin ermöglichten [161]. Nach Einführung der Echosignalverstärker in den 80er Jahren [136], erfolgte deren Durchbruch um die Jahrtausendwende.

1.5. Grundlagen der Echosignalverstärker

Da zwischen Luft und biologischem Gewebe ein hoher Impedanzunterschied herrscht, ist an der Grenze dieser Medien immer ein starkes Reflexionssignal

zu erwarten. Diesem Ansatz folgt das Prinzip von Echosignalverstärkern, welches bereits seit den 1960er Jahren in der Echokardiographie bekannt ist. Gramiak und Sha waren Pioniere auf diesem Gebiet. Bei der Darstellung der Aortenwurzel [57] bzw. der Herzkammern [56] injizierten sie abwechselnd über einen Katheter 0,9%-ige Kochsalzlösung, Indocyaninlösung, 5%-ige Galaktose oder Patientenblut direkt an den zu untersuchenden Ort und stellten dabei eine Signalanhebung der Ultraschallreflexion fest. Dieser kurz andauernde und auf den Injektionsort beschränkte Effekt entstand unabhängig von der applizierten Substanz durch Luftbläschen, die bei der raschen Bolusinjektion mit ins Blut gelangten. Es gestaltete sich schwierig, ohne dem Patienten zu schaden, genug Luftbläschen in die Blutbahn zu bringen, um ein ausreichendes, dauerhaftes und nicht auf den Applikationsort beschränktes Signal zu erhalten.

Die Lösung bestand darin, ein Gas mit einer stabilen Hülle aus Galaktose, Albumin oder Phospholipiden zu umgeben. Diese Bläschen, auch Bubbles oder auch Mikrosphären genannt, weisen einen Durchmesser zwischen 1-10 µm auf. Die Bläschenstabilität hängt von der verwendeten Hülle und der Wasser-/Blutlöslichkeit des enthaltenen Gases ab, da dieses bei höherer Löslichkeit rascher aus der Hülle diffundieren kann.

1991 gelangte mit Echovist® (Schering AG) das erste Ultraschallkontrastmittel dieser Art auf den Markt. Neben der Diagnostik in der Kardiologie zur Ventrikel- und Shunt Darstellung wurde dieses noch nicht lungengängige USKM auch intrakavitär eingesetzt. Intrakavitäre Ultraschall-Kontrastmittel werden per Katheter in eine Körperhöhle verabreicht, zum Beispiel im Rahmen einer Hystero-Salpingo-Kontrast-Sonographie zur Untersuchung der Eileiter [160].

Die neueren lungengängigen Blood-Pool-Präparate verlassen iv. appliziert das Gefäßbett nicht, sondern zirkulieren ausschließlich frei darin und zeigen keine Affinität zu bestimmten Geweben.

Gewebsspezifische Präparate weisen vergleichsweise eine hohe Affinität zu bestimmten Geweben auf. 1991 konnte zum Beispiel für Levovist® (Schering AG) nach dem Ende der vaskulären Phase eine leberspezifische Spätphase

angenommen werden, welche der Anreicherung der Gasbläschen im retikulo-endothelialen System zugeschrieben wurde [71,108].

1.6. Zukünftige Entwicklungen

Weisen Präparate Antikörperfragmente in der Hülle auf, so können diese hohe Gewebsaffinität erreichen. Sie werden derzeit in vitro und in vivo getestet und erlauben den Ausblick auf zukünftig viel versprechende Möglichkeiten in der Diagnostik von Tumoren [40], Entzündungen [77,82], intravasalen Thromben [7,82] und möglicherweise chronischen Darmerkrankungen [9].

Sog. Drug Delivery Systeme besitzen zusätzlich zu ihrer gewebsaffinen Komponente einen therapeutischen Ansatz. Sie sind zwar derzeit noch experimentell, doch lassen sich mit diesen Bläschen nicht nur Gase transportieren, sondern auch Arzneimittel [155] und Nucleinsäure-Fragmente gezielt in selektive Körpergewebe einbringen [128,146]. Durch hohe Schalldrücke, was die Zerstörung der Bläschen zur Folge hat, wird nicht nur deren Inhalt freigesetzt. Die bei niedrigeren Schalldrücken resultierende Oszillation der Bläschen ist in der Lage benachbarte Zellmembranen derart anzuregen, dass diese über eine transiente Porenöffnung für Substanzen einfacher zu penetrieren sind. Dieser als Sonoporation bezeichnete Vorgang ist schon seit längerem bekannt [11] und ebenfalls Gegenstand intensiver Forschung [101].

1.7. Verhalten der Echosignalverstärker

Die Mikrobläschen zeigen je nach Schalldruck ein unterschiedliches Verhalten: Bei niedrigen Schalldrücken reflektieren sie die Welle mit der gleichen Frequenz zurück mit der sie auch getroffen wurden, was man als lineares Verhalten bezeichnet, siehe Abb. 2, 3.

Mit zunehmendem Schalldruck tritt zunehmend ein nicht-lineares Verhalten der Mikrobläschen auf, da diese zu oszillieren anfangen. Dies kommt dadurch

zustande, dass die Kompression der Bläschen gegen den Druck des eingeschlossenen Gases geringer ausfällt als die Expansion.

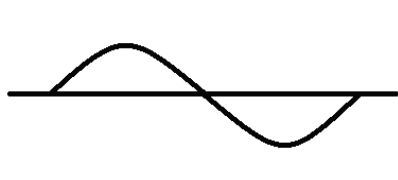
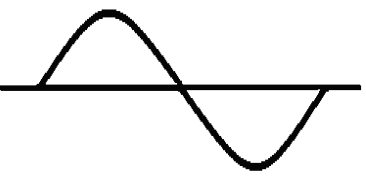
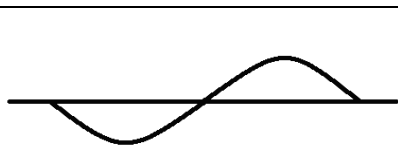
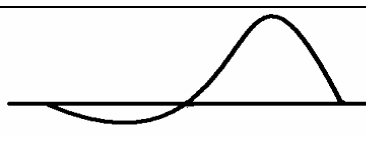
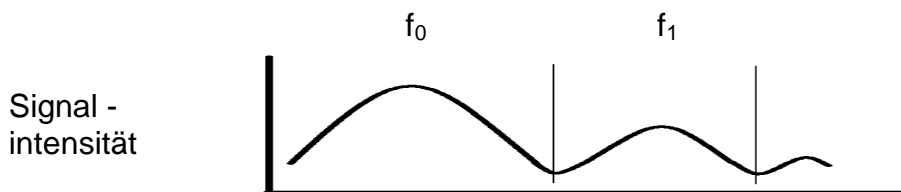
	Niedrige Druckamplitude	Hohe Druckamplitude
Auftreffender Schalldruck		
	Zeitachse	Zeitachse
Mikrobläschen-durchmesser		
	Lineares Verhalten	Nicht lineares Verhalten

Abb. 2

Abb. 3

Die reflektierten Frequenzen haben unterschiedliche Amplituden. Die höchste Amplitude hat diejenige reflektierte Frequenz, die identisch mit der Sendefrequenz ist und entspricht der linearen oder fundamentalen Frequenz f_0 . Die zweitstärkste reflektierte Frequenz liegt im Bereich der doppelten Sendefrequenz und entspricht der nicht-linearen Oszillation, auch als erste harmonische Frequenz f_1 bezeichnet, siehe Abb.4



Reflektierte Frequenz f für eine definierte Sendefrequenz

Abb. 4

Bei weiterer Erhöhung der Sendeleistung beginnen die Bläschen instabil zu werden, wobei sie höhere harmonische Signale erzeugen um schließlich zu bersten und ein sog. SAE (=Stimulierte Akustische Emission) auszusenden. Neben diesen Zerstörungsartefakten, sind weitere Artefakte möglich [35,53]: Eine zu hohe Empfangsamplitude führt im Farbdoppler wie auch in der CEUS zu verschmierenden „Blooming“- oder Übersteuerungsartefakten. Dorsal dieser Signale können andere Strukturen ausgelöscht oder überdeckt werden.

Um sinnvoll mit Kontrastmitteln arbeiten zu können, müssen also zu hohe Empfangsamplituden vermieden werden und deren Signale vom Gewebesignal getrennt werden. Da letzteres ein weitaus geringeres nicht-lineares Verhalten zeigt, gibt es unterschiedliche Verfahren um gerade das nicht-lineare Signal, welches hauptsächlich vom Kontrastmittel stammt, isoliert darzustellen.

Beim Harmonic Imaging wird einfach mit einem Filter die erste Oberschwingung der harmonischen Frequenz herausgeschnitten und zur Bilderzeugung verwendet [132]. Da jedoch nur ein kleiner Teil des ursprünglich reflektierten Signals ausgenutzt wird und der intensivitätsstärkste Teil nicht, führt die notwendige Schallenergie zur Zerstörung der meisten Bläschen.

Der „Harmonic Power Doppler“-Modus nutzt die aus der hohen Schallenergie resultierenden SAEs zur Bilderzeugung, indem er aus dem Unterschied zweier Signale einen Blutfluss deutet [151]. Der Nachteil ist auch hier die Zerstörung der Bläschen. Der Untersucher muss sich solange mit der nächsten Messung gedulden, bis über das Blut wieder genug Kontrastmittel anflutet.

Das „Wideband Harmonic Imaging“ nutzt verschiedene mathematische Verfahren um das nicht lineare Signal heraus zu filtern. Bei der Phaseninversion werden nacheinander um 180° phaseninvertierte US-Wellen ausgesendet. Führt man eine Subtraktion der Werte oberhalb und unterhalb der Zeitachse durch, so löschen sich die linearen Anteile gegenseitig aus. Die nicht-linearen reflektierten Wellen hingegen löschen sich nicht vollständig aus und der resultierende Differenzbetrag kann zur Bilderzeugung genutzt werden [31], vgl. Abb.5. Bei diesem Verfahren wird ein größerer Bereich des reflektierten Frequenzspektrums zur Bilderzeugung genutzt und die empfangenen Signale entsprechend ausgewertet. Wird die Sendeleistung, die als Mechanischer Index (MI) am Ultraschallgerät eingestellt wird, niedriger gewählt, so werden weitaus weniger Bläschen zerstört. Sie können dann für einige Minuten nahezu kontinuierlich beschallt werden. Die zeitliche und örtliche Auflösung übersteigt dabei die des Spiral-CT und MRT wesentlich, was eine Beobachtung ihrer Verteilung im Gefäßsystem in Echtzeit ermöglicht.

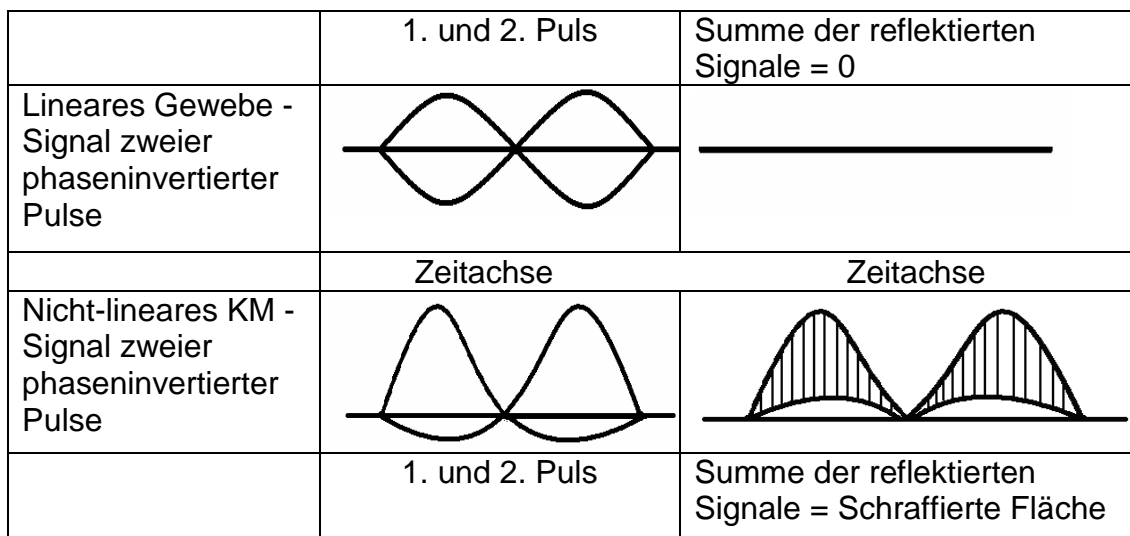


Abb. 5

1.8. Eigenschaften und Anwendung von SonoVue®

Das Ultraschallkontrastmittel SonoVue® der Firma Bracco, seit 2001 in Deutschland zugelassen, ist ein Blood-Pool-Präparat, welches sich zur Darstellung der Gefäßperfusion eignet. Das KM besteht aus einer Hülle aus einem flexiblen Phospholipid-Monolayer mit günstigen Reflexions- und Oszillationseigenschaften auch bei Verwendung niedriger Schallenergien [129]. Im Inneren befindet sich das Gas Schwefel-Hexafluorid, welches sich durch eine sehr schlechte Wasserlöslichkeit auszeichnet. Wie in Kapitel 1.5. erläutert, führt die geringe Löslichkeit des Gases zu einer hohen Druckstabilität der Bubbles während der Passage durch die Blutgefäße, da das Herausdiffundieren des Gases ins Blut erschwert wird. Um eine gute Löslichkeit der Bläschenoberfläche im Blutstrom zu gewährleisten, zeigen die hydrophilen Reste des Monolayers nach außen, wohingegen die hydrophoben Reste nach innen zum Gas zeigen, was die Stabilität zusätzlich erhöht.

SonoVue® besitzt folgende weitere Eigenschaften [130]: Als Dispersion enthält es bis zu 500 Millionen Mikrobäschen / ml mit einem mittleren Durchmesser von 2,5µm. 90% der Mikrobäschen sind kleiner als 8µm. Das in den Mikrobäschen eingeschlossene Gasvolumen (SF6) beträgt 8µl / ml KM. Die Osmolarität der Dispersion bei Gabe von 4,8 ml Kochsalz entspricht 294

mosm/kg, der pH-Wert liegt zwischen 6.0 und 6.5. Neben Bolusgabe ist es auch als Dauerinfusion geeignet [36].

Nach ersten viel versprechenden kardiologischen Studien in den Jahren 1995 [129], 1998 [126] und 2000 [131], hat sich SonoVue® mittlerweile in der Diagnostik fokaler Leberläsionen bewährt. Zahlreiche aktuelle Studien aus den Jahren 2002-2007 [38,88,89,92,103,116,117,156] zeigen, dass sich die CEUS mit Sonovue® gerade zur Unterscheidung zwischen malignen und benignen Raumforderungen eignet und dem konventionellen B-Bild hierbei deutlich überlegen ist. Je nach Studie und Untersucher beträgt die Sensitivität zwischen 81% [116] und über 95% [88,89,157] und die Spezifität zwischen 80% [89] und 95% [116]. Die CEUS erreicht somit durchaus die Validität von CT und MRT.

Gesundes Leberparenchym wird etwa 14-20 sec nach iv.-Gabe zuerst über die Leberarterien von dem Kontrastmittel erreicht. Gleichzeitig fließen die Mikrobläschen auch durch die Arterien des Magen-Darm-Traktes und erreichen die Leber über die Portalgefäße nach etwa 40 sec. Diagnostisch hilfreich ist, dass sich Sonovue® ähnlich wie Levovist® nach 120 sec in den Lebersinusoiden anreichert, was als Spätphase bezeichnet wird. Dafür verantwortlich scheint ein verzögertes Pooling innerhalb der Lebersinusoide zu sein [79,166].

Im Anschluss daran zerfallen die Gasblasen nach wenigen Minuten auch ohne Beschallung von alleine, wobei die Lipidhülle vollständig verstoffwechselt und das Gas abgeatmet wird [99].

Maligne Läsionen wie Metastasen und HCC verfügen nicht über eine portale Gefäßversorgung. Demzufolge erscheinen sie in dieser Phase hypoechogen im Vergleich zu gesundem Leberparenchym oder benignen Läsionen. Dies gilt sowohl für SonoVue® [38,89,88,92,103,116,117,157], als auch für das ältere Levovist® [4,5,19,20,29,30,39,45,59,74,148].

Wenngleich nur wenige Studien beide Präparate direkt miteinander vergleichen [125], konnte zumindest in einer Tübinger Studie durch von Herbay et al. gezeigt werden, dass für die Charakterisierung von 61 HCC in 60 Patienten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Präparaten bestehen [156].

SonoVue® wird folgendermaßen appliziert: Als Bolus werden 2,4 ml innerhalb von 1-2 Sekunden in eine Dekubitalvene injiziert gefolgt von 10ml Kochsalzlösung. Das kleine Volumen und die rasche Injektion führen zu einem kurzen Durchlauf des Bolus durch die Leber und die zu untersuchende Raumforderung. Da SonoVue® auch bei niedrigem MI eine starke harmonische Antwort besitzt mit einer relativ geringen Zerstörungsrate, kann die Verteilung der Bubbles in den Gefäßstrukturen eines Tumors mit hoher räumlicher Auflösung in Echtzeit beobachtet werden. Bisher sind kaum unerwünschte Wirkungen aufgetreten. SonoVue® wird sehr gut vertragen [35]. Vom Hersteller werden gelegentliche Übelkeit angegeben, transiente Kopfschmerzen in 2,3% der Fälle, Schmerzen oder Missempfindungen an der Einstichstelle in 1,4%. Allergische Reaktionen treten selten auf (<1:1000).

1.9. Derzeitiger Stand der SonoVue®-Anwendung

Die Ergebnisse zum Einsatz von Sonovue® in der Leberdiagnostik basieren bisher auf den Studien von kleinen Forschungsgruppen. Wenngleich das Interesse an diesem Thema unter Klinikern über rein akademische Fragen hinaus zunimmt [133,134,135], fehlte bislang der prinzipielle Nachweis, ob der Einsatz der CEUS in der täglichen Routinediagnostik für den Patienten vorteilhaft ist.

1.10. Beurteilungskriterien der Leberläsionen für die CEUS

Man teilt die Perfusionsphasen der Leber folgendermaßen ein:

Früharteriell: < 30 sec

Arteriell: 30-40 sec

Portal: > 40 sec

Spätphase: > 120 sec

Lebertumore neigen dazu, je nach Entität, sowohl ein bestimmtes Vaskularisierungs- als auch Verteilungsmuster während der Perfusionsphasen zu zeigen. Für CT- und MRT-Untersuchungen existieren bereits einheitliche Befundkriterien [120]. Da jedoch auch Ultraschallkontrastmittel über die Blutbahn anfluten, konnte gezeigt werden, dass sich die Befunde ähnlich präsentieren [2]. Die EFSUMB hat daher unter Bezug auf aktuelle Guidelines für die häufig zu erwartenden Raumforderungen folgende Diagnosekriterien festgelegt, wobei eine KM-Aufnahme jeweils im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe definiert ist und als Signalaufnahme oder Enhancement bezeichnet wird. Die hier gezeigten Untersuchungsbilder gehören ausnahmslos zu Patienten, die Teil dieser Studie sind.

Zur Bilderklärung: Die Aufnahmen zeigen, neben den typischen Geräteparametern, in der Leiste oben von links nach rechts: Den Namen des Ultraschallgerätes, Philips HDI 5000, die Patienteninitialen, das Untersuchungsdatum, die genaue Untersuchungszeit, ganz rechts den mechanischen Index MI sowie die Eindringtiefe. Farbdoppler-Aufnahmen zeigen rechts zusätzlich eine Farbcodierung der gemessenen Flussgeschwindigkeit. Im KM-Modus ist am linken Bildrand neben Gewicht und Größe des Patienten der Zeitpunkt der Bolusinjektion in Minuten und Sekunden, und die Kontrastmittelmenge in ml angegeben.

Befundkriterien der Dignitätsbeurteilung: Klinisch ist zunächst die Unterscheidung von malignen und benignen Lebertumoren am wichtigsten. Für diese Unterscheidung gilt:

Benigne Läsion:

Arterielle Phase: unterschiedlich

Portale Phase: Tumorrand und -zentrum zeigen Hyper- oder Isoenhancement

Spätphase: Tumorrand und -zentrum zeigen Hyper- oder Isoenhancement, lediglich beim teilthrombosierten Hämangiom fehlt die zentrale Signalaufnahme

Maligne Läsion:

Arterielle Phase: eher irregulär-chaotische KM-Aufnahme im Tumorrand (Rim-Sign) und Tumorzentrum, nekrotisches Zentrum ohne KM-Aufnahme

Portale Phase: Tumorrand und -zentrum KM ausgespart; Ausnahme gut diff. HCC

Spätphase: Tumorrand und -zentrum KM ausgespart; Ausnahme gut diff. HCC

Der Spätphase kommt somit eine entscheidende Rolle zu in der Unterscheidung zwischen einer benignen und malignen Raumforderung, da maligne Läsionen wegen der fehlenden portalen Perfusion das KM zunehmend auswaschen.

Tumordifferenzierung: Nach Bestimmung der Dignität gilt es, jeden Tumor einer bestimmten Entität zuzuordnen. Das Verhalten der häufigsten Entitäten wird im Folgenden beschrieben.

Hämangiom: Das mesenchymale Hämangiom ist im B-Bild der häufigste solide, benigne Lebertumor, vgl. Abb. 6a, wird in 3-20% aller Autopsien gefunden [97,153] und hat in der Regel keinen Krankheitswert. Mit einer Sensitivität von 92-95% zur Erkennung der Vaskularisationsmuster ist die CEUS dem MRT ebenbürtig [87]. Es zeigt in der portalen und späten Phase zu 70% eine KM-Aufnahme von außen nach innen, was dem Irisblendenzeichen beim CT entspricht.

Arterielle Phase: Weitgehend zirkulär-knotiges KM-Enhancement (Globular Enhancement), Tumorzentrum dagegen ohne Signalaufnahme, vgl. Abb. 6b,c.

Portale Phase: Inkomplettes Irisblendenzeichen: Vom Tumorrand ausgehende KM-Aufnahme von außen nach innen ohne komplettes Enhancement des Tumorzentrums, vgl. Abb. 6d,e.

Komplettes Irisblendenzeichen: Vom Tumorrand ausgehende KM-Aufnahme von außen nach innen mit komplettem Enhancement des Tumorzentrums

Späte Phase: wie Portale Phase, vgl. Abb. 6f. Bei komplettem Irisblendenzeichen nicht mehr vom umgebenden Lebergewebe abgrenzbar.

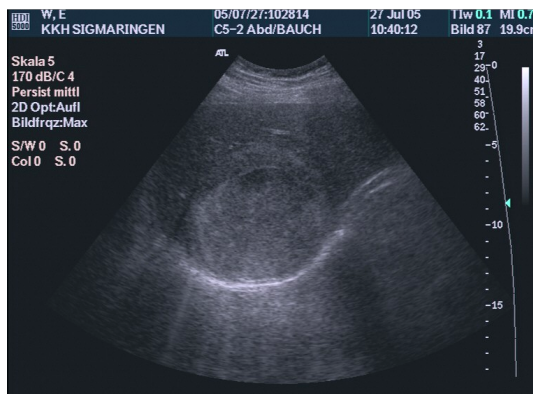


Abb. 6a

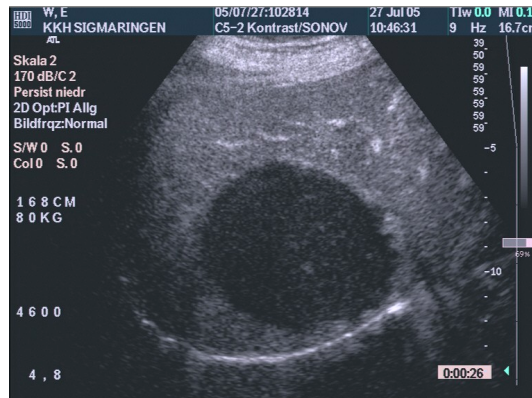


Abb. 6b

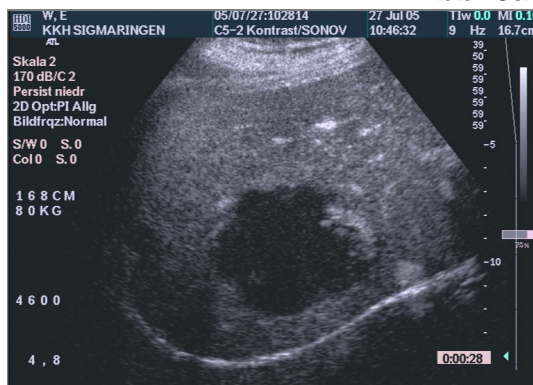


Abb. 6c

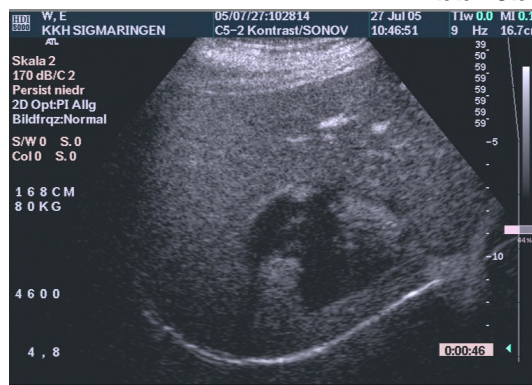


Abb. 6d

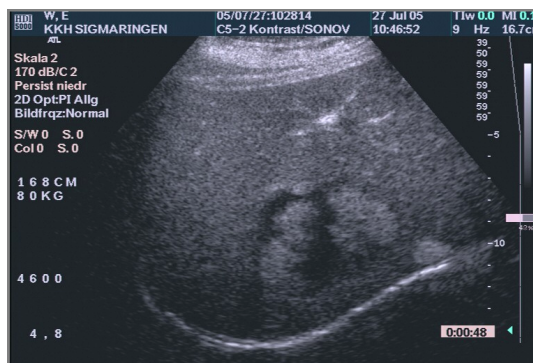


Abb. 6e

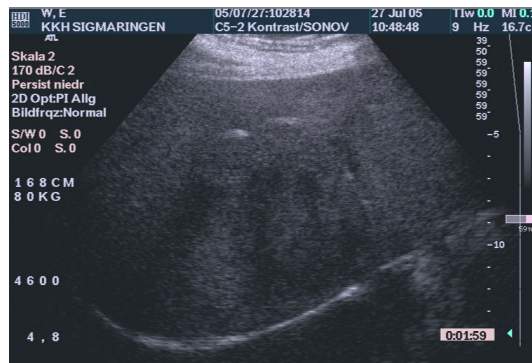


Abb. 6f

FNH: Als zweithäufigster benigner Lebertumor, in 8% aller Autopsien gefunden [17] und ohne Krankheitswert, ist das wesentliche Charakteristikum der FNH die Radspeichenstruktur, welche in 30% der Fälle im Nativ-Bild, bzw. Farbdoppler erkennbar ist, vgl. Abb. 7a,b. Die CEUS kann in 89% der Fälle die charakteristische Perfusion erkennen [157], wobei eine sichere Abgrenzung zum seltenen fibrolamellären HCC nur bioptisch möglich ist.

Arterielle Phase: Zentrale Arterie und Radspeichenmuster; Ausbreitung der

Perfusion innerhalb der Läsion von zentral nach peripher. Charakteristisch ist eine sehr rasche Signalanhebung der gesamten Läsion, die das Enhancement der umgebenden Leber deutlich übertrifft, vgl. Abb. 7c,d.

Portale Phase: Tumorrand und -zentrum zeigen stärkere Signalaufnahme als umgebendes Lebergewebe, vgl. Abb. 7e

Spätphase: wie Portale Phase vgl. Abb. 7f, gelegentlich auch ausgesparte Radspeichen

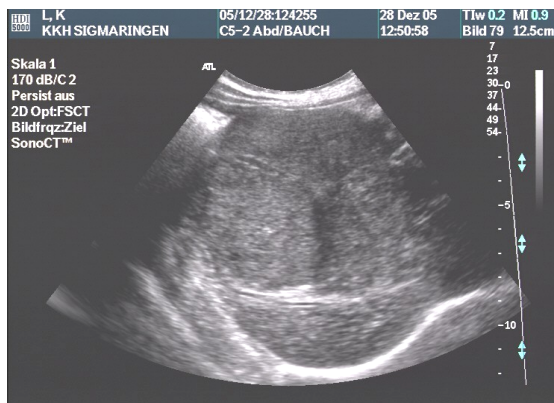


Abb. 7a

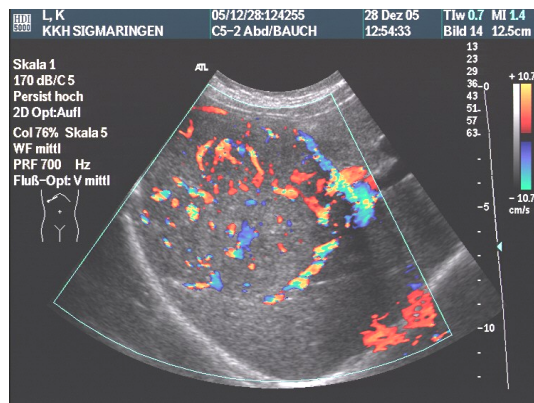


Abb. 7b

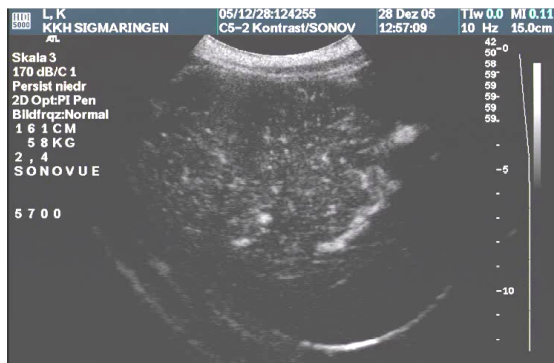


Abb. 7c

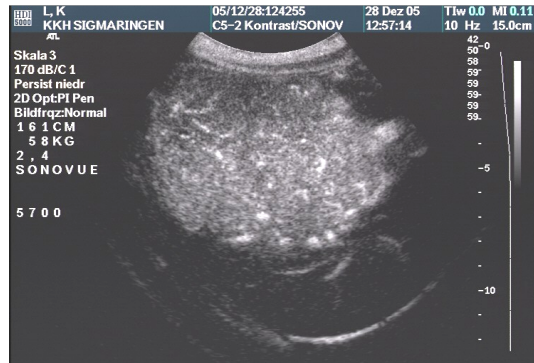


Abb. 7d

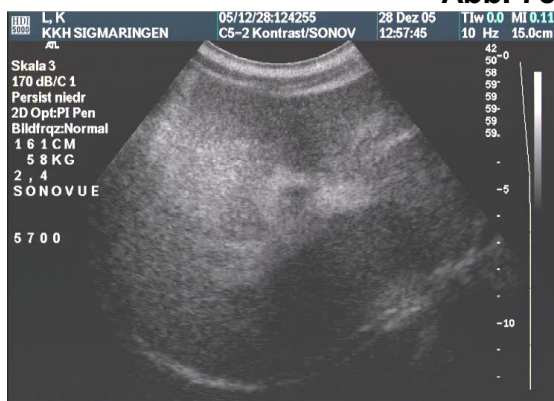


Abb. 7e

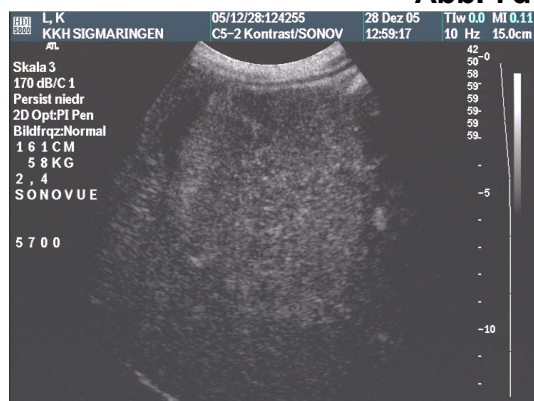


Abb. 7f

Leberzelladenom: Diese sehr seltene Entität kann in wenigen Fällen einbluten oder an Größe zunehmen. Ein Entartungspotential gilt als nicht gesichert. Die Differenzierung im B-Bild bzw. Farbdoppler ist schwierig. Mittels CEUS kann wegen fehlender portaler Anreicherung eine Abgrenzung von der FNH gelingen [44], jedoch ist auch eine Fehlinterpretation als maligne Läsion möglich. Da im Untersuchungskollektiv aus Sigmaringen kein Adenom enthalten war, wurde Abb.8 a,b aus einer Studie von Dietrich CF et al entnommen [44]. Für den Idealfall sind folgende Befundkriterien akzeptiert:

Arterielle Phase: Tumorrand und -zentrum stärker KM-enhanced als umgebendes Lebergewebe; kein Radspeichenmuster, vgl. Abb. 8a weißer Pfeil.

Portale Phase: Tumorrand und -zentrum gleich enhanced wie umgebendes Lebergewebe, vgl. Abb. 8b weißer Pfeil.

Spätphase: Tumorrand und -zentrum schwächer enhanced als umgebendes Lebergewebe.

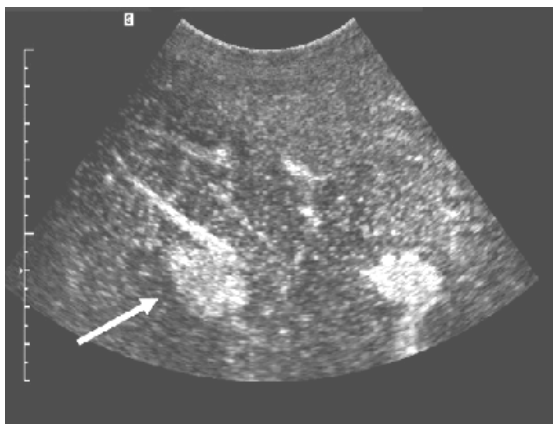


Abb. 8a

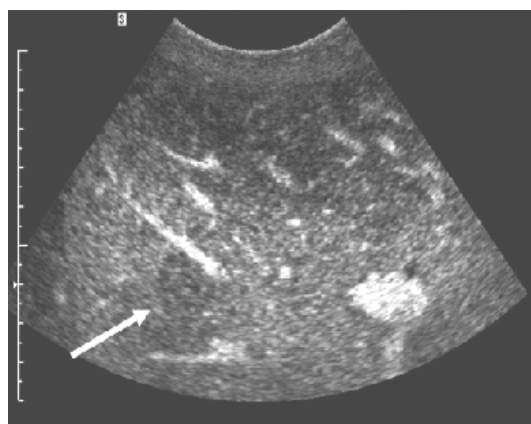


Abb. 8b

Zyste: In 18% der Normalbevölkerung gefunden und harmlos, werden glatt begrenzte Zysten mit extrem hoher Sicherheit nativ sonographisch differenziert [33,120]. Lediglich bei Abweichung von der normalen Morphologie z.B. bei Vorliegen einer dicken Wandung ist der Einsatz der CEUS indiziert.

Arterielle, portale, Spätphase: Das Bild der nicht entzündlichen Leberzyste prä-

sentiert sich nativ und über sämtliche KM-Phasen wie in der Mitte von Abb.9. Weder Zysteninhalt noch Zystenwand sind vaskularisiert und zeigen daher keine Signalaufnahme. Was in Abb.9 am Boden der Zyste echoreich erscheint, sind verkalkte Zystenwandelemente. In Abb.9 ist zusätzlich links unterhalb des hellen Zwerchfellbands der linke Ventrikel angeschnitten.

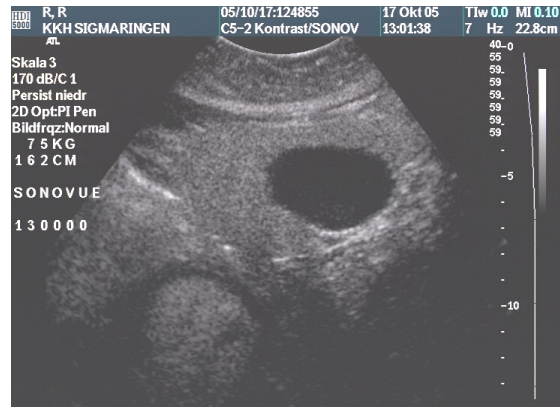


Abb. 9

Echinokokkus-Zyste: Nicht vaskularisierte Septen, Verkalkungen und verdickte Wände weisen im B-Bild auf eine zystische Echinokokkose hin, vgl. Abb.10a, infiltratives, multilokuläres Wachstum auf eine alveoläre Echinokokkose und vaskularisierte Septen auf ein seltenes Zystadenokarzinom. Eine Abgrenzung dieser Läsionen zur harmlosen Leberzyste gelingt meist fundamental-sonographisch [8,25].

Arterielle Phase: Die vitale Echinokokkuszyste zeigt selbst kein Signalenhancement. Als morphologisches Korrelat einer entzündlichen Reaktion des benachbarten Lebergewebes, findet sich vor allem im Randbereich eine KM-Aufnahme vgl. Abb.10b.

Portale Phase: wie arterielle Phase, jedoch nimmt das umgebende Lebergewebe entsprechend weniger KM auf, als in der arteriellen Phase vgl. Abb.10c.

Spätphase: wie portale Phase, vgl. Abb. 10d.

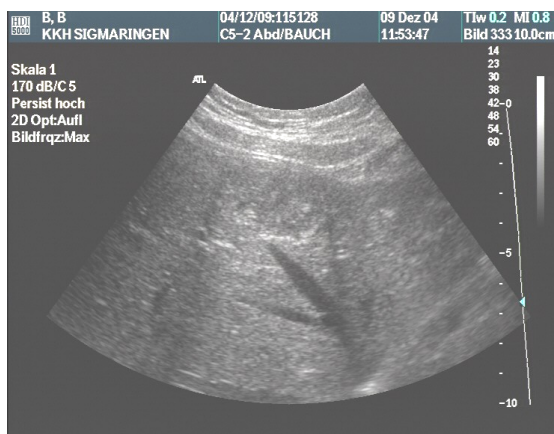


Abb. 10a

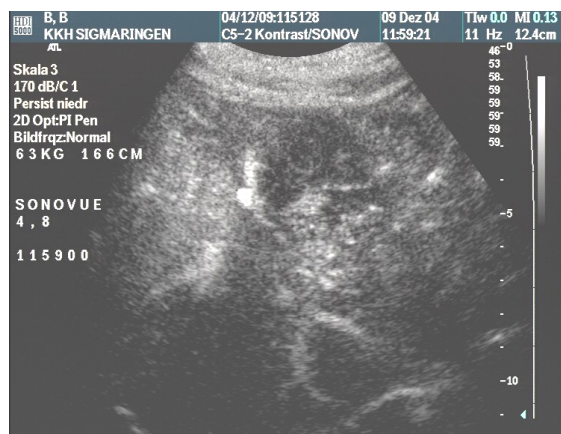


Abb. 10b

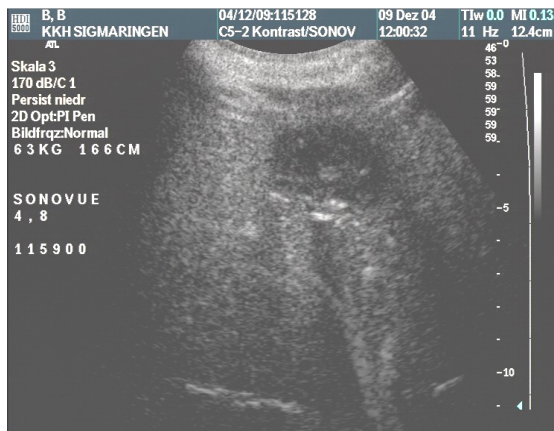


Abb. 10c

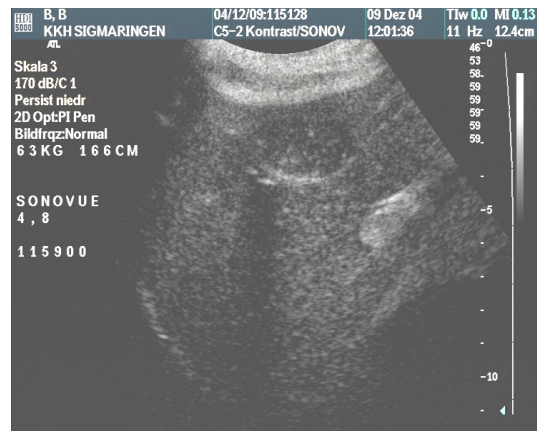


Abb. 10d

Fokale Verfettung: Echoreiche Mehrverfettungen fallen nativsonographisch in einer normalen oder gering verfetteten Leber auf, vgl. Abb. 11a, echoärmere Minderverfettungsareale in einer verfetteten Leber. Letztere ist in Abb. 11b rechts des Rippschallschattens ausgemessen. Am linken unteren Bildrand erscheint der Durchmesser von 1,51 cm. Häufig liegen diese Areale typischerweise präportal, im Gallenblasenbett oder entlang der intrahepatischen Gefäßverläufe und können von erfahrenen Untersuchern in der Regel im B-Bild erkannt werden.

Arterielle Phase, portale, Spätphase: Mehr- und Minderverfettungszonen verhalten sich über alle Perfusionsphasen identisch zum umgebenden Lebergewebe.

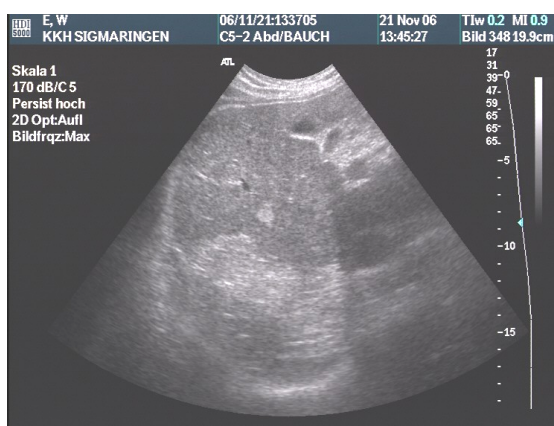


Abb. 11a

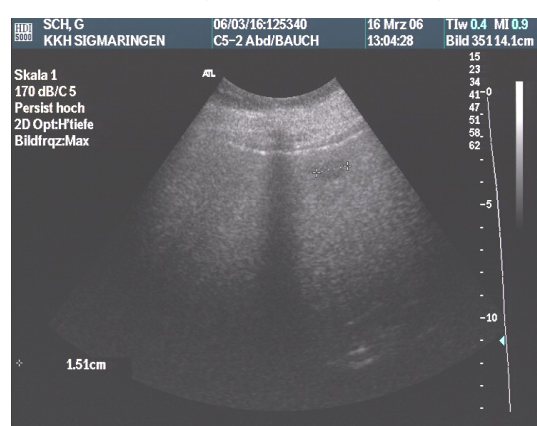


Abb. 11b

Arteriell hypervaskularisierte Metastase: Unregelmäßige Begrenzung, inhomogene Binnenstruktur und hypoechogener Randsaum („Halo“) sind oft typische B-Bild Befunde, vgl. Abb. 12a der Metastase eines Nierenzellkarzinoms.

Trotz einer Sensitivität von teilweise über 95% [25,88,89,157], lassen sich Metastasen als häufigste maligne Lebertumore [73] aufgrund ihrer heterogenen Morphologie nicht immer mit der CEUS sicher differenzieren. Arteriell stark vaskularisiert erscheinen Metastasen von neuroendokrin differenzierten Tumoren wie Karzinoiden und Insulinomen, ferner Nierenzellkarzinomen, Melanomen und Sarkomen. Als Washout bezeichnet man das deutlich rückläufige bis fehlende Enhancement in der portalen und späten Phase.

Arterielle Phase: Darstellung irregulär-chaotischen Enhancements der Tumorgefäße im Tumorrand (Rim-Sign). Fehlen von Enhancement im oft nekrotischen Zentrum, vgl. Abb. 12 b der gleichen Läsion.

Portale Phase: Rückläufiges Enhancement in hypervaskularisierten Tumorrändern, weiterhin KM-Aussparung des Zentrums

Spätphase: Meist weder Rand noch Zentrum enhanced, vgl. Abb.12c der gleichen Nierenzell-Ca-Metastase.

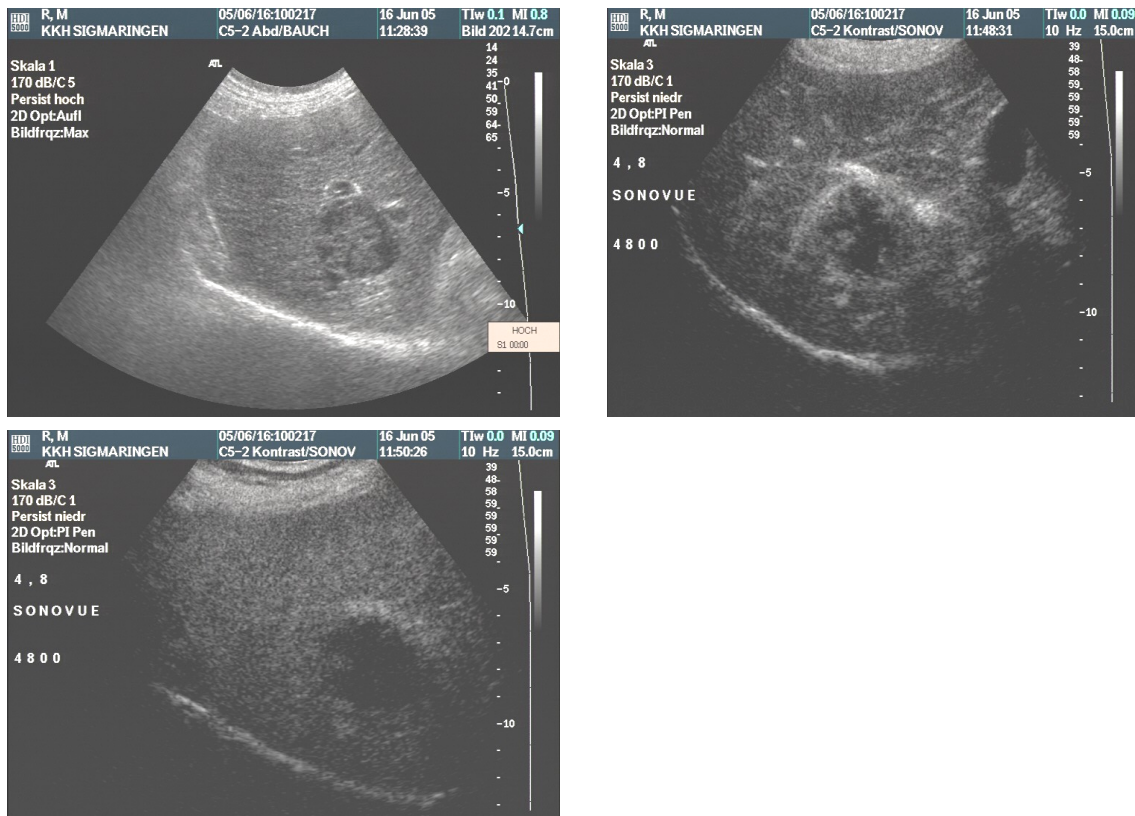


Abb. 12c

Arteriell schwach vaskularisierte Metastase: Unregelmäßige Begrenzung, inhomogene Binnenstruktur und hypoechogener Randsaum sind nativ oft typische Zeichen, vgl. Abb. 13a einer Pankreas-Adeno-Ca-Metastase. Der Tumor befindet sich im rechten oberen Bildausschnitt. Arteriell eher schwach vaskularisiert sind die Metastasen von gastrointestinalen Karzinomen und ein uneinheitliches Verhalten zeigen Metastasen von Mamma-, Bronchial-, Nebennierenkarzinomen und Seminomen [42].

Arterielle Phase: Weder Tumorrand noch -zentrum enhanced, vgl. Abb. 13b im rechten oberen Bildausschnitt.

Portale Phase: Weiterhin weder Tumorrand noch Tumorzentrum KM-aufnehmend vgl. Abb.13c des selben Tumors.

Spätphase: wie portale Phase

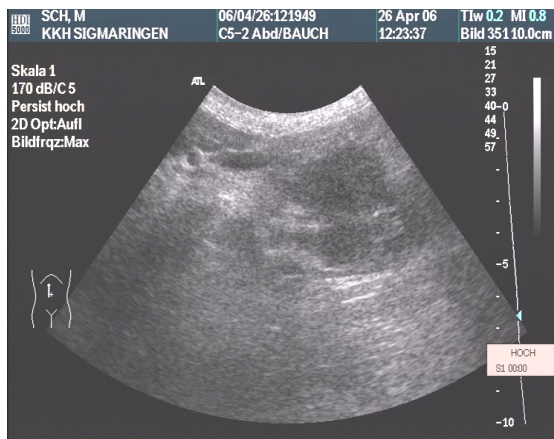


Abb. 13a

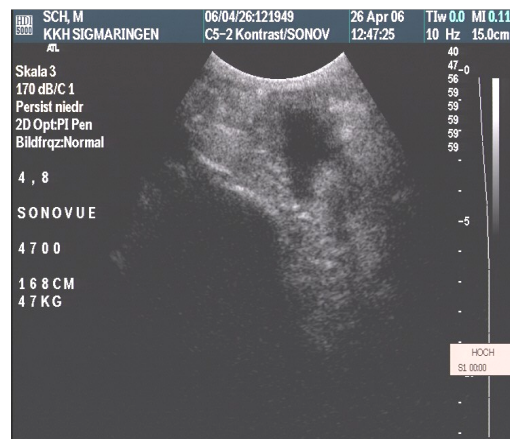


Abb. 13b

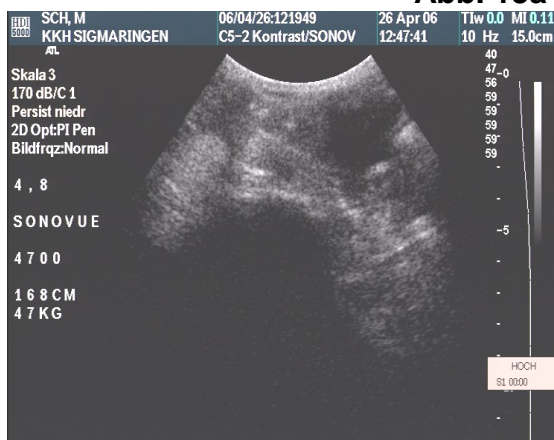


Abb. 13c

HCC: Als zweithäufigster maligner Lebertumor und in Deutschland zu 90% auf dem Boden einer Zirrhose auftretend, gilt bis zum Beweis des Gegenteils jede suspekta Raumforderung in einer zirrhotischen Leber im B-Bild als HCC, vgl. Abb.14a. Pathognomonisch für die Diagnosestellung ist die arterielle Hypervaskularisation mit anschließendem KM-Washout. Ersteres tritt in über 95% der Fälle auf [25,47,88,89,157], wird jedoch beim HCC <1cm nur in 66.6% gesehen, bei Tumoren >3 cm in 97,3% [55] der Fälle. Für Sonovue® zeigt sich je nach Studie ein portales Washout in 71% [25] bis 76,8 % [89] der Fälle und ein Washout in der Spätphase in 82,9% [89] bis 89 % [156]. In einer Studie von Strobel et al [141] lag die Washout-Rate von 51 HCC sogar bei nur 33,3% portalvenös und 41,2% in der späten Phase. Dieses Verhalten hängt möglicherweise mit dem Differenzierungsgrad des Tumors zusammen.

Arterielle Phase: irregulär-chaotische KM-Aufnahme im Tumorrand (Rim-Sign) und Tumorzentrum, vgl. Abb. 14b eines histologisch gut differenzierten HCC.

Portale Phase: Je nach Differenzierungsgrad dazu positiv korrelierende KM-Aufnahme von Tumorrand und -zentrum. Abb. 14c zeigt das gleiche histologisch gut differenzierte HCC, welches zwar immer Kontrastmittel aufnimmt, jedoch weniger als das umgebende Leberparenchym.

Spätphase: Je nach Differenzierungsgrad dazu positiv korrelierende KM-Aufnahme von Tumorrand und -zentrum. Abb. 14d zeigt das gleiche HCC, welches im Vergleich zur Portalphase ein stärkeres KM-Washout zeigt.

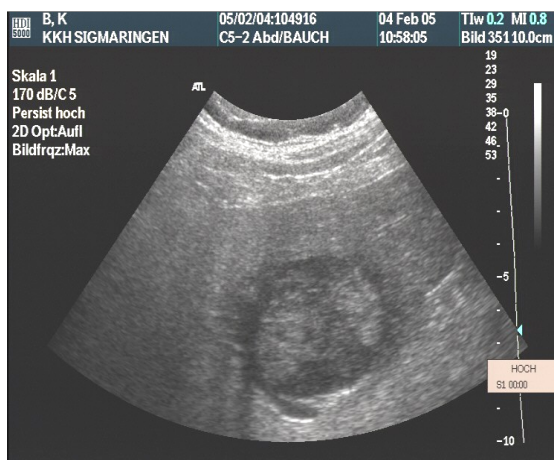


Abb. 14a



Abb. 14b

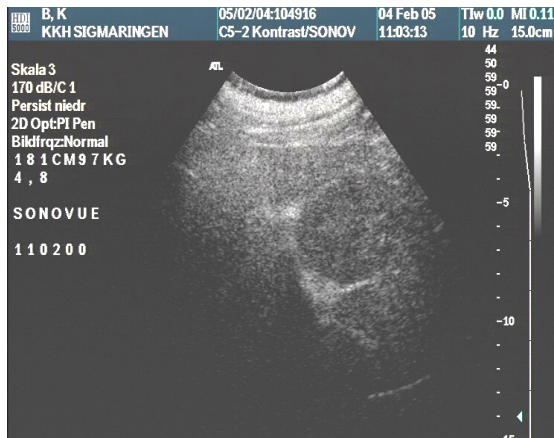


Abb. 14c

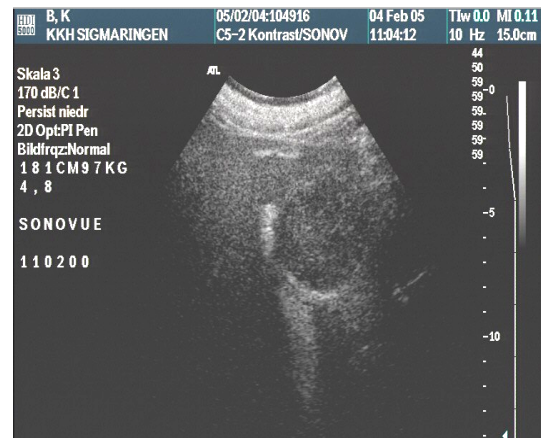


Abb. 14d

CCC: Nativ stellt sich dieser Tumor mit den typischen Malignitätskriterien dar:

unregelmäßige Begrenzung, meist echoarm mit inhomogener Binnenstruktur und diffuse Gewebsinfiltration, vgl. Abb. 15a. Es existieren wenige Studien zum KM-Verhalten. Eine aktuelle Studie belegte in 42 von 47 gesicherten Fällen (89%) eine arterielle Hypervaskularisation und in allen 47 Fällen (100%) ein zeitlich folgendes KM-Washout [12]. Da die Läsion oft Hilus nah gelegen ist, kann eine hiläre Obstruktion als diagnostischer Hinweis auf ein CCC gelten. Befindet sich der Tumor jedoch in der Peripherie, sind ohne Biopsie auch Metastasen und HCC denkbar, wobei Metastasen anderer Entitäten seltener zu einer hilären Obstruktion führen.

Arterielle Phase: irregulär-chaotische KM Aufnahme im Tumorrand (Rim-Sign) und Tumorzentrum, vgl. Abb.15b; auch komplett fehlendes Enhancement möglich

Portale Phase: Meist weder Rand noch Zentrum KM-aufnehmend, vgl. Abb.15c.

Spätphase: Meist weder Rand noch Zentrum KM-aufnehmend, vgl. Abb. 15d

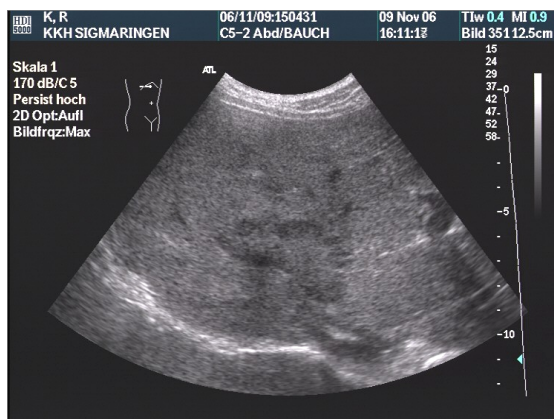


Abb. 15a

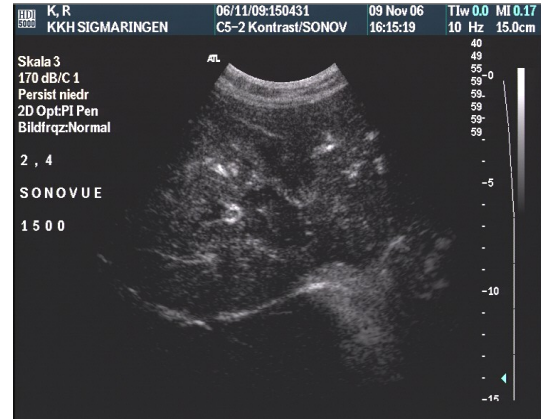


Abb. 15b

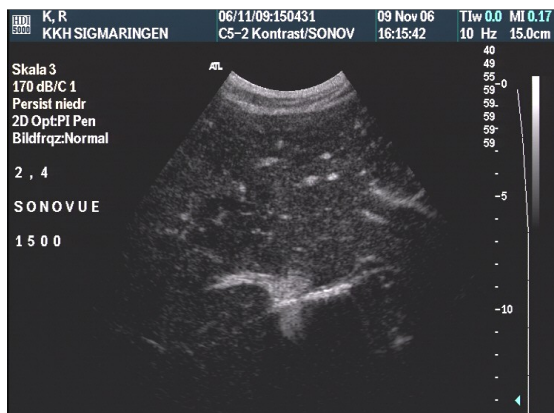


Abb. 15c

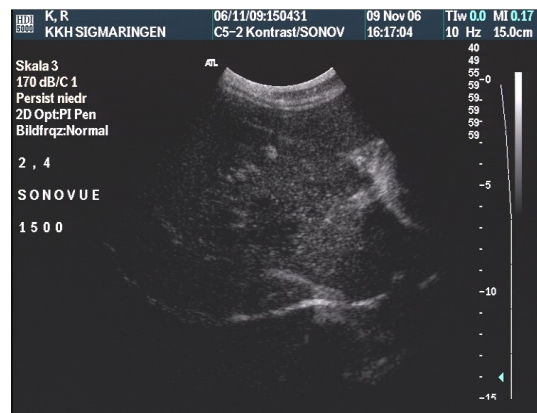


Abb. 15d

2. Material und Methoden

2.1. Patientenauswahl

Wie bereits unter Kapitel 1.2. erläutert, beinhaltet diese Arbeit gemäß den DEGUM-Studienprotokollen [14,15,16] drei Fragestellungen zur Bewertung der CEUS als Routinediagnostikum:

Fragestellung 1) Charakterisierung ungeklärter Lebertumore

Fragestellung 2) Screening nach Lebermetastasen bei neu diagnostiziertem Pankreas-Ca

Fragestellung 3) Screening nach Lebermetastasen bei neu diagnostiziertem Kolorektal-Ca.

Der Untersuchungszeitraum erstreckt sich für alle Fragestellungen von Januar 2004 bis Dezember 2006.

Für **Fragestellung 1)** gelten folgende Einschlusskriterien: Nachweis eines B-Bild-morphologisch ungeklärten Lebertumors. Dieser muss entweder zufällig im Rahmen einer Abdominalsonographie entdeckt worden sein oder als Verlaufskontrolle bereits vorher diagnostiziert.

Es gelten folgende Ausschlusskriterien:

- Schwangere, Stillende
- Patienten mit frischem Myokardinfarkt oder instabiler Angina Pectoris
- Patienten mit Verdacht auf Überempfindlichkeit gegen das Kontrastmittel
- Patienten, die in den vorangegangenen 30 Tagen vor Aufnahme in die Studie ein anderes Prüfpräparat erhalten hatten
- Patienten, die innerhalb der vorangegangenen 30 Tagen vor Aufnahme in die Studie an einer anderen klinischen Studie teilgenommen hatten
- asymptomatische Patienten mit klassischem Hämangiom (mit homogener, echoreicher Binnenstruktur)

Um bzgl. **Fragestellung 2)** den Wert der CEUS hinsichtlich Änderung der Diagnostik einerseits und Änderung der Therapie andererseits zu prüfen, wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt und ausgewertet.

Fragestellung 2.A) befasst sich mit dem Einfluss auf weitere Diagnostik. Einschlusskriterium ist ein neu diagnostiziertem Pankreas-Karzinom, welches nativ-sonographisch als operabel mit kurativen Ansatz eingestuft wurde, also bis Stadium T1/T2 N0 M0. Im günstigsten Fall sollte bei diesen Patienten vor Einschluss in die Studie keine weitere Bildgebung der Leber stattgefunden haben. Sollten jedoch bereits andere Staging-Untersuchungen jeglicher Art vor dem nativen Ultraschall erfolgt worden sein, war dies kein Ausschlusskriterium, solange diese Befunde ebenfalls ein Stadium $T \leq 2$ N0 M0 ergaben.

Fragestellung 2.B) befasst sich mit dem Einfluss der CEUS auf die weitere Therapie. Einschlusskriterium ist die im Stadium $T \leq 2$ N0 M0 festgestellte Operabilität in kurativer Absicht und auch tatsächliche Operation nach einer kompletten präoperativen Bildgebung bestehend aus Nativ-Sono, CT und / oder MRT und / oder CEUS.

Es gelten die gleichen Ausschlusskriterien wie für Fragestellung:

- Schwangere, Stillende
- Patienten mit frischem Myokardinfarkt oder instabiler Angina Pectoris
- Patienten mit Verdacht auf Überempfindlichkeit gegen das Kontrastmittel
- Patienten, die in den vorangegangenen 30 Tagen vor Aufnahme in die Studie

ein anderes Prüfpräparat erhalten hatten

- Patienten, die innerhalb der vorangegangenen 30 Tagen vor Aufnahme in die Studie an einer anderen klinischen Studie teilgenommen hatten.

Ausnahme: Sollten Patienten aus Studie 2.A. im Anschluss an die Untersuchungen die Kriterien zur Aufnahme in Studie 2.B. erfüllen, wurden sie für beide Studien getrennt betrachtet

- Patienten mit Leberzirrhose, da eine sonographische Differenzierung zwischen HCC und Pankreasmastase kaum möglich ist
- Patienten mit bekannten Pankreaskarzinommetastasen, da die CEUS hier keine klinische Konsequenz hat.

Analog dazu ist auch **Fragestellung 3)** gegliedert:

Zur Klärung des Wertes der CEUS hinsichtlich der Änderung weiterer Diagnostik wurden als Einschlusskriterium für **Fragestellung 3.A)** nur Patienten rekrutiert, welche nach erfolgter B-Bild-Sonographie als potentiell heilbar eingestuft wurden gemäß aktueller Leitlinien. Sollten bereits andere Staging-Untersuchungen jeglicher Art vor dem nativen Ultraschall erfolgt worden sein, war dies kein Ausschlusskriterium, solange sie ebenfalls die kurative Operabilität des Patienten bestätigten.

Fragestellung 3.B) befasst sich mit dem Einfluss der CEUS auf die weitere Therapie. Einschlusskriterium ist die festgestellte Operabilität in kurativer Absicht und tatsächliche Operation nach einer kompletten präoperativen Bildgebung bestehend aus Nativ-Sono, CT und / oder MRT und / oder CEUS. Die Teilnahme an Fragestellung 3.A) ist kein Ausschlusskriterium und umgekehrt.

Es gelten folgende Ausschlusskriterien:

- Schwangere, Stillende
- Patienten mit frischem Myokardinfarkt oder instabiler Angina Pectoris
- Patienten mit Verdacht auf Überempfindlichkeit gegen das Kontrastmittel
- Patienten, die in den vorangegangenen 30 Tagen vor Aufnahme in die Studie

- ein anderes Prüfpräparat erhalten hatten
- Patienten, die innerhalb der vorangegangenen 30 Tagen vor Aufnahme in die Studie an einer anderen klinischen Studie teilgenommen hatten
Ausnahme: Sollten Patienten aus Studie 3.A. im Anschluss an die Untersuchungen die Kriterien zur Aufnahme in Studie 3.B. erfüllen, wurden sie für beide Studien getrennt betrachtet
 - Patienten mit Leberzirrhose, da eine sonographische Differenzierung zwischen HCC und Kolorektalmetastase kaum möglich ist
 - Patienten mit extrahepatischen Kolorektalmetastasen, da die CEUS hier keine klinische Konsequenz hat.

2.2. Datenerhebung, Untersuchungsablauf und Diagnosesicherung

Als Goldstandard war in möglichst vielen Fällen eine histologische Sicherung der zu klärenden Leberraumforderung angestrebt, wenngleich für das Hämangiom und die FNH laut DEGUM-Studienprotokoll MRT oder Spiral-CT als Goldstandard zugelassen sind, um ethisch unvertretbare Leberbiopsien mit potentieller Gefährdung der Patienten zu vermeiden. Sowohl Spiral-CT als auch MRT weisen zur Klärung dieser Tumorentitäten eine hohe Diagnosesicherheit auf. In einigen wenigen Fällen war keine Probeentnahme möglich und es mussten zeitliche Verlaufskontrollen erfolgen.

Der Untersuchungsablauf folgte einem von der DEGUM festgelegten standardisierten Protokoll:

Jeder Patient wurde zunächst durch ein Informationsblatt über die Studie gemäß den ethischen Leitlinien von Helsinki aufgeklärt und musste nach Aufklärung über eventuelle Nebenwirkungen des Kontrastmittels sein Einverständnis zur Teilnahme geben.

Nach kurzer Anamnese zur Person erfolgten anschließend die drei Ultraschalltechniken B-Bild, Farbdoppler und KM-Sono, welche für jeden Patienten ausnahmslos am gleichen Tag von PD. Dr. K. Seitz am KKH Sigmaringen durchge-

führt wurden.

Nach klinischer Erfordernis erhielt ein Teil der Patienten zur weiteren Beurteilung im Anschluss eine CT-, oder MRT-Untersuchung. Diese erfolgten ausschließlich in der Radiologischen Praxis des KKH Sigmaringen (Dr. O. Stengele). Die sonographische Befundbeurteilung wurde den Radiologen mitgeteilt.

Nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung und Ausschluss von Kontraindikationen wurden die Ultraschall gestützten Feinnadelbiopsien mit einer Hochgeschwindigkeitsnadel der Größe 18 G von PD Dr. K. Seitz durchgeführt. Die histologische Beurteilung der Proben erfolgte am Institut für Pathologie am Klinikum Bamberg von Prof. Dr. G. Seitz.

Nach Untersuchung und Befunden der Läsionen durch die verschiedenen Abteilungen erfolgte die Datenerfassung ausschließlich durch den Doktoranden. Die einzelnen Verdachtsdiagnosen der Leberläsionen wurden nach mehrwöchiger Einarbeitung in die Methoden vom Doktoranden auf ihre Richtigkeit überprüft. Da die Videos bzw. Bilder der Sono-, CT- und MRT-Untersuchungen abgespeichert waren, wurde die Morphologie und das Verhalten der Läsionen bzgl. Ultraschall, CT, MRT vom Doktoranden bei der Dateneingabe mitbeurteilt und ggf. mit den Diagnosen der untersuchenden Ärzte abgeglichen.

Der Doktorand hat die CEUS-Befunde kontrolliert und diese entsprechend den Kriterien der Tumorvaskularisation, vgl. Kapitel 1.10., bewertet und für die DEGUM-Multicenterstudie statistisch erfasst.

Ende des Jahres 2007 erfolgte durch den Untersucher PD. Dr. K. Seitz ein Review der CEUS-Ergebnisse des Doktoranden. Diese wurden aufgearbeitet und mit den Ergebnissen des Doktoranden verglichen. Dieses Review wurde nicht Teil der Multicenter-Studie, soll jedoch Aufschluss geben über die Qualität der vom Doktoranden erreichten Ergebnisse.

Primäres Ziel jeder Untersuchung war die Bestimmung der Dignität einer unbekanntes Leberraumforderung. Erst im zweiten Schritt wurde versucht die Läsion einer eindeutigen Entität zuzuordnen

Folgende Auflistung zeigt zusammenfassend den standardisierten Ablauf für Fragestellung 1) und jeweils rechts davon die verantwortlichen Untersucher:

1. Anamnese des Patienten PD. Dr. K. Seitz
2. Ultraschall mit B-Bild und Farbdoppler bei PD. Dr. K. Seitz
Tumorverdacht, Festlegung der US-Diagnose
3. Aufklärung, Dokumentation der Einverständniserklärung, Durchführung der CEUS, Festlegung der CEUS-Diagnose PD. Dr. K. Seitz
4. Diagnosesicherung
 - Goldstandard US-gestützte Feinnadelbiopsie PD. Dr. K. Seitz
Histologische Beurteilung Prof. Dr. G. Seitz
wenn nicht möglich:
 - CT/MRT für FNH + Hämangiom; bei Diskrepanz zu CEUS-Ergebnis, Histologie angestrebt Rad. Praxis. Dr. O. Stengele
 - Klinisch-sonographische Verlaufskontrolle nach mind. 12 Monaten PD. Dr. K. Seitz
5. Abschließende Datenerfassung und Beurteilung sämtlicher Untersuchungsbefunde Doktorand
6. Review sämtlicher CEUS-Ergebnisse, nicht mehr Teil der DEGUM-Mulicenterstudie PD. Dr. K. Seitz

Ein ähnliches Vorgehen ergibt sich auch für Fragestellung 2) und 3). Der Ablauf der Untersuchungsschritte 1., 2., 3. und 5. bleiben gleich. Lediglich die Diagnosesicherung wird für Fragestellung 2.A), 3.A) fakultativ und für Fragestellung 2.B), 3.B) obligat um den intraoperativen Befund erweitert. Die intraoperative Untersuchung der Leber musste nicht zwangsweise im KKH Sigmaringen erfolgen. Zugelassen waren auch die pathologischen Befunde von Operationen anderer viszeralchirurgischer Abteilungen.

2.3. Patientenanzahl

Bzgl. **Fragestellung 1)** wurden **210** Leberläsionen bei **210** Patienten durch den Doktoranden beurteilt.

Nach Review der Ergebnisse stellte der Untersucher PD Dr. K. Seitz fest, dass zwei Patienten aus dem Kollektiv jeweils zwei verschiedene Lebertumore aufwiesen, so dass sich die Gesamtzahl der ausgewerteten Leberläsionen nach Untersucherbeurteilung auf **212** Leberläsionen bei **210** Patienten beläuft.

Bzgl. **Fragestellung 2) und Fragestellung 3)** fanden sich für eine statistische Auswertung zu wenig Patienten, welche die Aufnahmekriterien erfüllten.

2.4. Gerätetechnik

Sämtliche Ultraschalluntersuchungen (Fundamentalsonographie, Farbdoppler und CEUS) wurden mit dem Phillips HDI 5000 durchgeführt. Bei einigen wenigen Patienten erfolgte zusätzlich eine Untersuchung mit dem Toshiba Aplio und dem Siemens Sequoia. Die Bildparameter für das B-Bild und den Power- bzw. Farbdopplermodus wurden von PD. Dr. K. Seitz je nach Patient individuell so eingestellt, dass sich eine optimale Befunddarstellung ergab. Bei schwierig zu untersuchenden Patienten wurde zusätzlich das sog. Sono-CT und Native Harmonic Imaging eingesetzt.

Der KM-Modus arbeitet nach dem Phaseninversionsverfahren, welches das nicht-lineare Signal des Kontrastmittels vom hauptsächlich linearen Signal des Gewebes trennt. Beobachtet wurde das Verhalten des Leberparenchyms über einen Zeitraum von 5 min nach Kontrastmittelgabe bei einem mechanischem Index $< 0,2$ und folgender Phaseneinteilung:

Früharteriell: < 20 sec

Arteriell: 21-40 sec

Portal: > 40 sec

Spätphase: > 120 sec

Die Kontrastmittelgabe war wie folgt standardisiert: Die Injektion von 2,4 oder 4,8 ml Sonovue® (Bracco) erfolgte über eine Braunüle, deren Durchmesser mindestens 20G betrug, in eine Kubital- oder Oberarmvene über einen Zeitraum weniger als 3sec. Sofort im Anschluss wurden 10ml physiologische Kochsalzlösung zur Nachspülung injiziert.

Die Untersuchungsprotokolle für CT und MRT wurden zur Vereinheitlichung der Mindeststandards von Prof. Dr. H. Strunk (Radiologische Universitätsklinik Bonn) festgelegt:

CT: 3-Phase Spiral CT (jeweils 5/5/5 mm Schichtdicke/Tischvorschub/rekonstruierte Schichtdicke), falls vorhanden auch multi-slice

1. Nativuntersuchung des Oberbauches
2. Etwa 140 ml KM iv., Fluß ca. 3 ml/sec (keine Kontrastmittelinfusion!)
 - 2.1. Frühphase nach 25-30 Sek
 - 2.2. Spätphase nach 30-90 Sek

MRT:

1. T1 gew. Localizer coronar, bzw. 3 Ebenen
2. T2 TSE axial (5 mm SD)
3. T2 TSE SPIR axial (5 mm SD)
4. T1 gespoilte TE-Gradientensequenz (FFE, Grasp, Flash) Breathhold axial + ev. T1 water sel. (5-8 mm SD)
5. 3D-TFE Dynamik (Breathhold) nativ, arteriell, portalvenös nach Gd-DTPA (5-8 mm SD), bei Differentialdiagnose von vorhandenen Läsionen, die Hämangiomen oder Zysten entsprechen können, zusätzlich vor KM: T2 TSE mit langer Echozeit (150 ms)
6. T1 gespoilte TE-Gradientensequenz (FFE, Grasp, Flash) Breathhold axial + ev. T1 water sel. Nach KM (s.o.)

7. Fakultativ nach Absprache:

bei Ausschluß eines HCC in einer Zirrhose oder präoperativer Diagnostik vor Leberchirurgie, bzw. Metastasenentfernung: Infusion von Endorem (0.075 ml/kg Körpergewicht) oder Resovist (Beginn direkt nach Infusion) Beginn der Untersuchung direkt 45-60 sec nach Infusionsbeginn)

T2 TSE axial (TE: 60 ms)

T2 TSE axial (TE: 90 ms)

Mit den in Sigmaringen eingesetzten Einzeiler-CT Toshiba Asteion und Philips Entera 1,5 Tesla MRT wurden die von Prof. Strunk festgelegten technischen Kriterien erfüllt.

2.5. Statistische Auswertung

Die Statistische Auswertung wurde von der Firma Medidata GmbH-Konstanz durchgeführt. Hierfür wurden die Daten durch den Doktoranden in eine Online-Eingabemaske eingetragen. Die gesamte Maske wurde von der Firma Medidata entsprechend den Vorgabekriterien der DEGUM und speziell für diese Studie konzipiert.

Nach Ende des Einschlussdatums am 31.12.2006 erfolgte für alle teilnehmenden Zentren eine gemeinsame und getrennte Auswertung.

Errechnet wurde die Sensitivität als Quotient aus der Anzahl korrekt diagnostizierter maligner Läsionen geteilt durch die Gesamtzahl der malignen Läsionen nach Sicherung.

Die Spezifität ist der Quotient aus der Anzahl korrekt diagnostizierter benigner Läsionen geteilt durch die Gesamtzahl der benignen Läsionen nach Sicherung.

Als positiv prädiktiver Wert wurde der Quotient bezeichnet aus der Anzahl korrekt diagnostizierter maligner Läsionen geteilt durch die Anzahl der insgesamt diagnostizierten malignen Läsionen.

Für den negativ prädiktiven Wert bei benignen Läsionen gilt entsprechendes,

wobei für beide Begriffe synonym der Begriff „Treffsicherheit“ benutzt wird. Konnte ein Diagnoseverfahren keine eindeutige Aussage bzgl. Malignität oder Benignität einer Läsion machen, so wurde der Befund als unklar klassifiziert und ging als potentiell falsch in die Auswertung ein.

Um die Rate unklarer Dignitätsbefunde zu quantifizieren, wird der Quotient berechnet aus der Anzahl unklarer Befunde eines Diagnoseverfahrens geteilt durch die Gesamtzahl der Läsionen, die nach Sicherung eindeutig einer Dignität zuzuordnen sind.

Für die Differenzierung einer Tumorentität X gilt:

Die Sensitivität bzgl. einer Tumorentität X ist der Quotient aus Anzahl der durch ein Diagnoseverfahren korrekt diagnostizierten Tumorentität X geteilt durch die untersuchte und gesicherte Gesamtzahl dieser Tumorentität X.

Die Spezifität bzgl. einer Tumorentität X ist der Quotient aus der Anzahl korrekt erkannter Nicht-X-Tumorentitäten geteilt durch die gesicherte Gesamtzahl aller Nicht X-Tumorentitäten.

Abschließend wurden die Ergebnisse durch das Institut für medizinische Biometrie der Universität Tübingen unter der Leitung von Prof. Dr. K. Dietz auf ihre statistische Aussagekraft mit dem Programm SAS hin beurteilt. Hierzu wurde für den Vergleich zwischen CEUS und den anderen Diagnoseverfahren der klassische McNemar-Test durchgeführt.

Da jedes Diagnoseverfahren drei unterschiedliche Aussagen treffen kann, nämlich benigne, maligne und unklar, wurde nach Rücksprache mit der Firma Medidata GmbH-Konstanz für den McNemar-Test eine dichotome Verteilung der Aussagen wie folgt erreicht:

Jeweils im Bezug zum Goldstandard wurden korrekt-benigne und korrekt-maligne Diagnosen als richtig gewertet und falsch-benigne, falsch-maligne und unklare Diagnosen als falsch gewertet.

Lag die Summe der diskordanten Aussagen unter 30, wurde eine Stetigkeitskorrektur nach Yates mit dem Wert -0,5 durchgeführt. Nach persönlicher Rücksprache mit Prof. Dr. K. Dietz wurde wegen zu geringer statistischer Relevanz auf die weitere statistische Aufarbeitung von Daten mit geringer Fallzahl kleiner als 20 verzichtet.

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse der Fragestellung 1) Charakterisierung ungeklärter Lebertumore

3.1.1. Vorüberlegungen

Im Folgenden werden in Kapitel 3.2. die Ergebnisse vorgestellt, welche dem Abschlussurteil des Doktoranden entsprechen und in Kapitel 3.3. diejenigen, welche sich auf das Abschlussurteil des Untersuchers PD Dr. K. Seitz stützen.

3.2. Ergebnisse der Fragestellung 1) nach Doktorandenbeurteilung

3.2.1. Patientendaten

Die Gesamtzahl der eingeschlossenen Patienten beträgt 210, wobei für jeden Patienten ein neu festgestellter Lebertumor ausgewertet wurde.

Unter den 210 Patienten waren 107 (51%) Frauen und 103 (49%) Männer.

Das mediane Alter betrug 63 Jahre, wobei der jüngste Patient 21 Jahre alt war und der älteste 82.

Der BMI lag im Durchschnitt bei $25,8 \text{ kg/m}^2$ bei einer Standardabweichung von $4,5 \text{ kg/m}^2$. Der auf die Körpergröße bezogen schwerste Patient hatte einen BMI von $40,0 \text{ kg/m}^2$ und der der auf die Körpergröße bezogen leichteste einen BMI von $15,1 \text{ kg/m}^2$.

Die Bedingung für eine optimale sonographische Bilddarstellung mit einer Eindringtiefe von 10-12 cm wurde bei 114 (54,3%) Patienten als optimal beurteilt. Erschwerende Faktoren waren bei 63 der 210 (30,0%) Patienten eine echodichte Binnenstruktur bei Steatosis hepatis, bei 30 (14,3%) Patienten eine inhomogene Parenchymtextur bei Leberzirrhose und in einem Fall eine Hämochromatose, in einem Fall eine ausgeprägte Adipositas und in einem Fall schlechte Patientenmitarbeit. Es musste jedoch keine einzige Kontrastmitteluntersuchung abgebrochen werden und somit waren alle 210 CEUS-Ergebnisse zu verwerten.

Diese Zahlen verdeutlichen die unterschiedlich gute Schallbarkeit der Patienten im klinischen Alltag.

Von 210 Patienten hatten 64 (30,5%) eine Tumoranamnese. Tab. 1 zeigt die Malignome ihre absolute Häufigkeit im untersuchten Patientengut. Mehrfachleiden gab es keine.

Tab. 1

Kolonkarzinom	10	Ösophaguskarzinom	2
Pankreaskarzinom	9	Seminom	2
Mammakarzinom	6	Aderhautmelanom	1
Bronchialkarzinom	5	Blasenkarzinom	1
Rektumkarzinom	5	Cholangiozellkarzinom	1
CUP-Syndrom	4	Epidermismelanom	1
Urothelkarzinom	4	Mal. Fibröses Histiozytom	1
Prostatakarzinom	3	Nasopharynkarzinom	1
HCC	2	Nebennierenkarzinom	1
Magenkarzinom	2	Non Hodgkin Lymphom	1
Nierenzellkarzinom	2		

3.2.2. Untersuchungen

Jede der 210 Leberläsionen (100%) wurde per B-Bild, Farb-/ Powerdoppler und CEUS hinsichtlich der Dignität beurteilt und sofern es der jeweilige Befund ermöglichte, einer bestimmten Tumorentität zugeordnet. Begleitend wurde ein MRT in 81 Fällen (38,6%) durchgeführt und ein CT in 54 Fällen (25,7%).

3.2.3. Diagnosesicherung

Eine histologische bzw. zytologische Sicherung erfolgte für die 210 ausgewerteten Lebertumore in 134 Fällen (63,8%). Während 83 der 91 (91,2%) malignen Tumore biopsiert wurden, wurden nur 49 der 116 (42,2%) benignen Tumore biopsiert.

38 Hämangiome und 13 FNH wurden rein computer- bzw. kernspintomographisch gesichert.

Bei 25 Läsionen (11,9%) erfolgte eine alternative Sicherung entweder anhand des klinischen Verlaufs, einer laparoskopischen Beurteilung oder anhand der Laborparameter und einer mikrobiologischen Analyse. 18 dieser Läsionen stellten sich im beobachteten Verlauf über mindestens zwei Jahre als benigne heraus und 7 als maligne.

3.2.4. Definitive Tumordiagnosen

Von den 210 ausgewerteten Leberläsionen konnten nach Diagnosesicherung 116 als benigne und 91 als maligne eingestuft werden. Für 3 Läsionen war keine definitive Aussage möglich. Sie erscheinen daher in folgenden Tabellen als Diagnose „unklar“.

Tab. 2 zeigt die zahlenmäßige Auflistung n der benignen Entitäten und Tab. 3 die der malignen. Jeweils in der ganz rechten Spalte, mit „H“ (Histologisch) bezeichnet, ist die Anzahl der jeweiligen Tumorentitäten aufgelistet, deren definitive Diagnose histologisch oder zytologisch gesichert wurde.

Von den beiden benignen Läsionen ungeklärter Entität wurde eine biopsiert. Das Material ließ keine genaue histologische Differenzierung zu, lediglich konnte Malignität ausgeschlossen werden. Die andere benigne Läsion war lediglich mittels MRT darstellbar und nicht im B-Bild oder in der CEUS. Da der klinische Verlauf der beschwerdefreien Patientin über drei Jahre unauffällig war, gilt der Befund als benigne.

Tab. 2

	n	H
Benigne total	116	49
Hämangiom	52	9
FNH	28	14
Fok. Mehrverfettung	7	4
Abszess	5	3
Leber-Zyste	4	2
Echinokokkus-Zyste	3	2
Hämatom	3	3
Nekrose	3	3
Hamartom	2	2
Fok. Minderverfettung	1	1
Angiomyolipom	1	1
Narbe	1	1
Fok. Zirrhose	1	0
Aktive toxische Leber - parenchymschädigung	1	1

Tab. 3

	n	H
Maligne total	91	83
Metastase	53	48
HCC	30	27
CCC	2	2
CCC/HCC-Mischtumor	1	1
CCC+Abszess	1	1
Hämangiomendotheliom	1	1
Angiosarkom	1	1
Mastzelltumor	1	1
Zytostatika ind. Tumornekrose	1	1

Tab. 2 Fortsetzung

Residuen einer älteren areaktiven Nekrose	1	1
Ben. Läsion ungeklärter Entität	2	1

3.2.5. Dignitätsbeurteilung

Folgende Tab. 4 zeigt die CEUS-Ergebnisse nach abschließendem Urteil durch den Doktoranden.

Tab. 4

Dignität n.		CEUS		
		D	K	T
Goldstandard				
Gesamt	210	210	169	80,5%
Maligne	91	88	82	93,2%
Benigne	116	94	87	92,6%
Unklar	3	28	0	

Abkürzungen:

Unklar= selbst nach Goldstandard keiner eindeutigen Dignität zuzuordnen

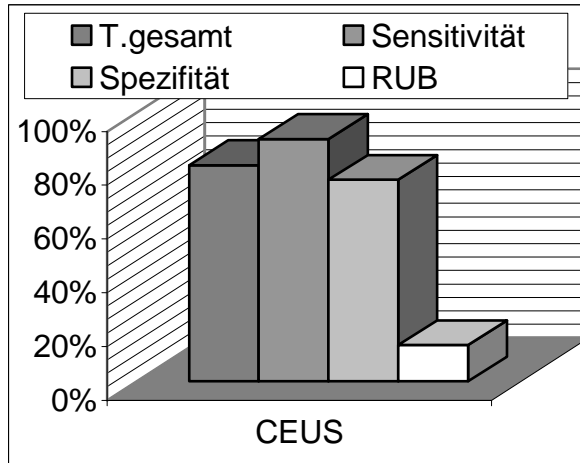
D= Anzahl erstellter Diagnosen

K= Anzahl korrekter Diagnosen

T= Treffsicherheit (=K/D)

Die Ergebnisse sind in Graphik 1 veranschaulicht.

Graphik 1 n= 210 untersuchte Lebertumore



Abkürzungen:

T.gesamt= Treffsicherheit, RUB= Rate unklarer Befunde bzgl. Dignität

Wertetabelle 1

	CEUS n=210
T.gesamt	80,5 %
Sensitivität	90,1 %
Spezifität	75,0 %
RUB	$28/(210-3) = 13,5 \%$

3.2.6. Tumordifferenzierung

Nachdem versucht wurde, eine Läsion als benigne oder maligne einzuordnen, wurde im zweiten Schritt der Tumor einer bestimmten Entität zugeordnet.

Die Gesamtzahl der nach Goldstandard klassifizierbaren Tumore kann Tab.5 entnommen werden und beläuft sich auf 206, da von den 207 dignitätserfassten Läsionen eine sicher benigne Läsion histologisch keiner eindeutigen Entität zugeordnet werden konnte. In der Spalte „CEUS“ sind die Differenzierungsergebnisse der Kontrastmittelsonographie aufgelistet.

Tab. 5 Abkürzungen:

Unklar= selbst nach Goldstandard keiner eindeutigen Entität zuzuordnen. Hier fließt auch die Anzahl der Läsionen mit ein, die zwar bzgl. Dignität beurteilt wer-

Entität n.		CEUS		
		D	K	T
Gesamt	210	177	150	87,6%
Maligne	91	87	70	80,5%
Benigne	114	90	80	88,9%
Unklar	5	33	0	

den konnten, nicht jedoch einer eindeutigen Entität zuzuordnen waren

D= Anzahl erstellter Diagnosen

K= Anzahl korrekter Diagnosen

T= Treffsicherheit (=K/D)

Diese Zahlen sind in Graphik 2 veranschaulicht.

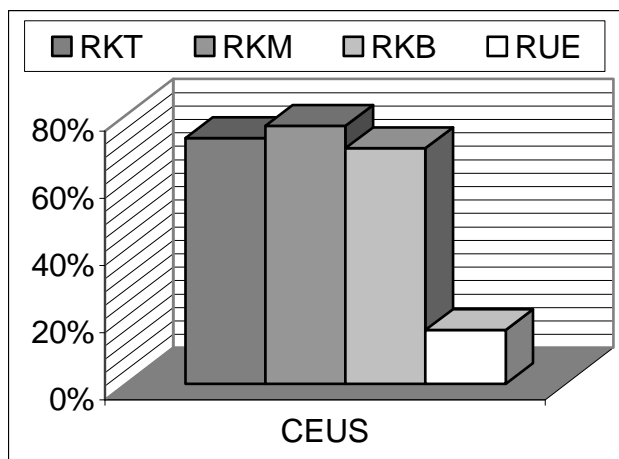
Graphik 2 n= 210 Differenzierung der Lebertumore

Abkürzungen: RKT= Rate aller Tumore, die korrekt klassifiziert wurden,

RKM= Rate maligner Tumore, die korrekt klassifiziert wurden,

RKB= Rate benigner Tumore, die korrekt klassifiziert wurden,

RUE= Rate unklassifizierbarer Entität. Hier fließt die Anzahl der Tumore mit ein, die bezüglich Dignität nicht beurteilt werden konnten, vgl. Tab. 3 (Unklar). Außerdem enthalten ist die Anzahl der Läsionen, die zwar bzgl. Dignität beurteilt werden konnten, nicht jedoch einer korrekten Entität zuzuordnen waren.



Wertetabelle 2

CEUS n=210	
RKT	150/205 = 73,2%
RKM	70/91 = 76,9 %
RKB	80/114 = 70,2 %
RUE	33/205 = 16,1 %

Die Werte aus Graphik 2 sind alle etwas weniger valide als die Werte aus Graphik 1. Dies ist damit zu erklären, dass es zuerst einfacher ist einen Tumor einer Dignität zuzuordnen, als im Anschluss daran seine genauen Entität zu bestimmen.

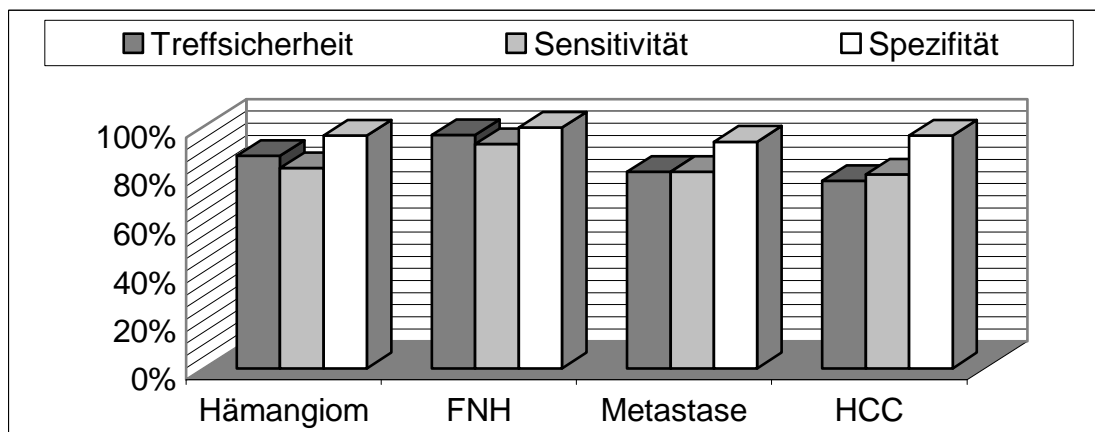
3.2.7. Einzelauswertung der Tumorentitäten

Die CEUS-Ergebnisse der vier häufigsten Tumorentitäten sind in Graphik 3 veranschaulicht.

Als Sensitivität wird der Quotient bezeichnet aus Anzahl korrekt klassifizierter Entität / gesicherte Gesamtzahl der untersuchten Entität.

Abkürzungen: n= gesicherte Gesamtzahl der Tumorentität X, D= Anzahl erstellter Diagnosen, K= Anzahl korrekter Diagnosen, T= Treffsicherheit, Sens = Sensitivität, Übrige n₂ = gesicherte Gesamtzahl Nicht-Tumorentität X (210-n), Spez = Spezifität (n₂-D+K)/n₂,

Graphik 3 Differenzierung der vier häufigsten Lebertumore



Wertetabelle 3

Hämangiom n= 52			FNH n= 28			Metastase n= 53			HCC n= 30		
Übrige n ₂ = 158			Übrige n ₂ = 188			Übrige n ₂ = 157			Übrige n ₂ = 180		
D	K	T	D	K	T	D	K	T	D	K	T
49	43	87,8%	27	26	96,3%	53	43	81,1%	31	24	77,4%
Sens		82,7%			92,6%			81,1%			80,0%
Spez		96,2%			99,5%			93,6%			96,1%

Während die Spezifität für alle vier Entitäten zwischen rund 93-99% liegt, sind Treffsicherheit und Sensitivität bzgl. Metastasen und HCC mit rund 80% am schlechtesten und für die FNH mit über 90% am besten.

3.2.8. Informationsgewinn durch CEUS

Ein diagnostischer Zugewinn wurde dann erzielt, wenn eine vom Nativ- und Dopplerbefund abweichende Diagnose gestellt wurde, die sich auch als korrekt erwies oder wenn eine Verdachtsdiagnose bestätigt wurde. Für 23 der 116 (19,8%) benignen Läsionen und 35 der 91 (38,5%) malignen Läsionen war dies der Fall. Als Zugewinn wurde auch die zufällige Detektion zusätzlicher Läsionen mittels

CEUS erachtet, die vorher nicht sichtbar waren oder eine mittels Perfusionsmuster bessere Beurteilung des Differenzierungsgrades maligner Tumore. Auch die Abweichung der vorher gemessenen Tumorgröße oder Parenchyminfiltration kann als diagnostischer Zugewinn betrachtet werden, kurzum jegliche Befundänderung, die zu einer vom Nativ- und Dopplerbefund abweichenden klinischen Situation für den Patienten führt oder zu einer Präzisierung des ursprünglichen Befundes. Insgesamt war dies 58 mal (27,6%) der Fall.

3.2.9. CEUS- Komplikationen

Nach venöser Applikation des Kontrastmittels berichtete kein einziger Patient über eine Nebenwirkung (0,0%). In wenigen Einzelfällen wurde das Kontrastmittel versehentlich paravenös in den Arm injiziert. Außer minimalen, punktionsüblichen Hämatomen und einer einzigen für weniger als eine Stunde anhaltenden lokalen Druckschmerzhaftigkeit traten keine Komplikationen auf.

3.3. Ergebnisse der Fragestellung 1) nach Untersucherbeurteilung

3.3.1. Patientendaten

Da die untersuchten 210 Patienten nach dem Review mit denjenigen vor dem Review identisch sind, entsprechen die Patienteninformationen denen aus Kapitel 3.2.1. Im Follow-up zeigte sich, dass 2 Patienten je zwei unterschiedliche Tumore aufwiesen. Die Gesamtzahl ausgewerteter Leberläsionen steigt somit auf 212 an.

3.3.2. Untersuchungen

Vgl. Kap. 3.2.2. Das MRT kam in einem zusätzlichen Fall bei einem Patienten mit zwei Lebertumoren zum Einsatz.

3.3.3. Diagnosesicherung

Eine histologische Sicherung erfolgte für die 212 ausgewerteten Lebertumore in 136 Fällen (64,2%). 51 der 117 (43,6%) benignen Tumore und 85 der 92 (92,4%) malignen Tumore wurden auf diese Weise gesichert.

38 Hämangiome und 13 FNH wurden rein computer- bzw. kernspintomographisch gesichert.

Bei 25 Läsionen (11,9%) erfolgte eine alternative Sicherung vgl. Kap. 3.2.3.

3.3.4. Definitive Tumordiagnosen

Von den 212 ausgewerteten Leberläsionen konnten nach Diagnosesicherung 117 als benigne und 92 als maligne eingestuft werden, wobei sich für einige wenige Tumore die Enddiagnose (vgl. Kap.3.2.4.) geändert hat. Für 3 Läsionen war immer noch keine definitive Aussage möglich.

Tab. 6 zeigt die angepasste Auflistung der benignen Entitäten und Tab. 7 die der malignen. Die Spalte „H“ bezeichnet die Anzahl histologisch bzw. zytologisch gesicherter Tumore.

Tab. 6

		H
Benigne total	117	51
Hämangiom	54	10
FNH	27	13
Fok. Mehrverfettung	7	4
Abszess	6	6
Leber-Zyste	3	1
Echinokokkus-Zyste	3	2
Hämatom	3	3
Nekrose	2	2
Hamartom	2	2
Fok. Minderverfettung	1	1
Angiomyolipom	1	1
Narbe	1	1
Fok. Zirrhose	1	0
Peliosis Hepatis	1	1

Tab. 7

		H
Maligne total	92	85
Metastase	56	51
HCC	31	29
CCC	3	3
Hämangiomendotheliom	1	1
Angiosarkom	1	1

Tab.6 Fortsetzung

Aktive toxische Leber - parenchymschädigung	1	1
Rückbildung einer tox. Le- berparenchymschädigung	1	1
Residuen einer älteren areaktiven Nekrose	1	1
Ben. Läsion ungeklärter Entität	2	1

3.3.5. Dignitätsbeurteilung

Tab. 8 zeigt zusammenfassend die Ergebnisse aller Untersuchungsverfahren, B-Bild, Farb-/ Powerdoppler, CEUS, CT und MRT hinsichtlich der Zuordnung einer Läsion zu einer Dignität. Da nicht alle 210 Patienten ein CT und MRT erhielten, sind diesbezüglich in der Tab. 8 nur die Tumore eingetragen, die zusätzlich radiologisch untersucht wurden.

Graphisch veranschaulicht sind die Ergebnisse in Graphik 4.

Tab. 8 Abkürzungen: D= Anzahl erstellter Diagnosen, K= Anzahl korrekter Diagnosen, T= Treffsicherheit (=K/D)

Dignität n.		B-Bild			Farbdoppler			CEUS		
Goldstandard		D	K	T	D	K	T	D	K	T
Gesamt	212	212	169	79,7%	212	49	23,1%	212	191	90,1%
Maligne	92	95	86	90,5%	21	20	95,2%	92	88	95,7%
Benigne	117	87	83	95,4%	30	29	96,7%	107	103	96,3%
Unklar	3	30	1		161	3		13	0	

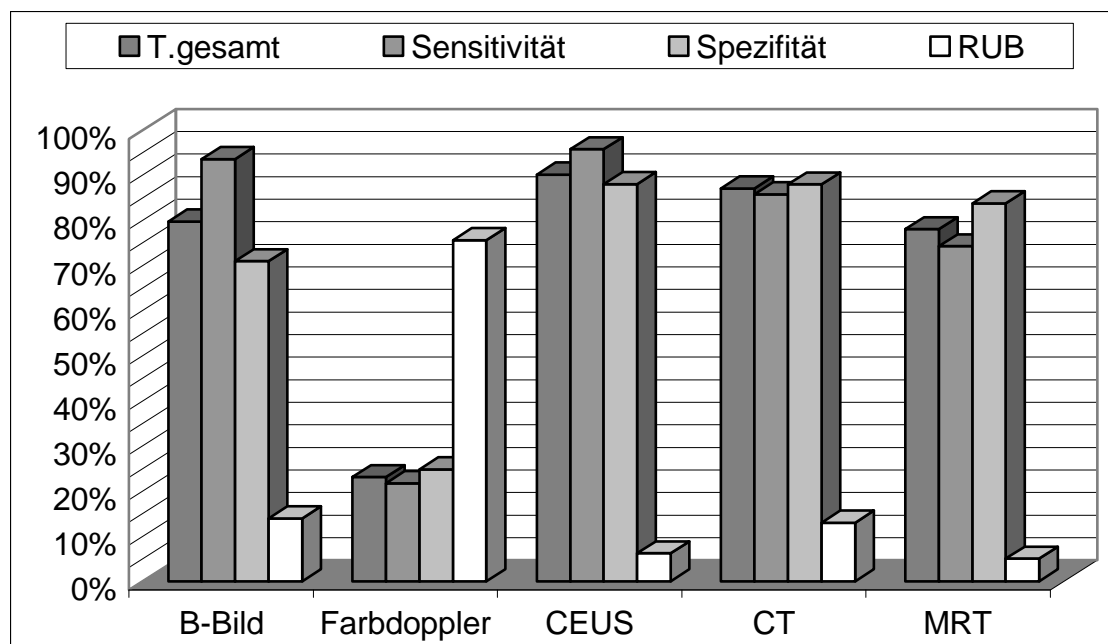
Dignität n.		CT		
Goldstandard		D	K	T
Gesamt	54	54	47	87,0%
Maligne	21	18	18	100%
Benigne	33	29	29	100%
Unklar	0	7	0	

Dignität n.		MRT		
Goldstandard		D	K	T
Gesamt	82	82	64	78,0%
Maligne	31	31	23	74,2%
Benigne	49	46	41	89,1%
Unklar	2	5	1	

Graphik 4 n= 212 untersuchte Lebertumore

Abkürzungen:

T.gesamt= Gesamttreffsicherheit, RUB= Rate unklarer Befunde bzgl. Dignität



Wertetabelle 4

	B-Bild n=212	Farbdoppler n=212	CEUS n=212	CT n=54	MRT n=82
T.gesamt	79,7 %	23,1 %	90,1 %	87,0 %	78,0 %
Sensitivität	93,5 %	21,7 %	95,7 %	85,7 %	74,2 %
Spezifität	70,9 %	24,8 %	88,0 %	87,9 %	83,7 %
RUB	(30-1)/209 = 13,9 %	(161-3)/209 = 75,6%	(13-0)/209 = 6,2 %	(7-0)/54 = 13,0 %	(5-1)/80 = 5 %

Die CEUS liefert signifikant bessere Ergebnisse als das B-Bild ($p < 0,001$) und der Farbdoppler ($p < 0,0001$). So konnte im Vergleich zum B-Bild die Rate unklarer Befunde halbiert und die Spezifität um knapp 20 % verbessert werden. Ein Vergleich zu CT und MRT ist wegen unterschiedlicher Patientenzahl nicht möglich.

Wird nur das Teilkollektiv der 54 Patienten berücksichtigt, die ein CT erhielten, so ergeben sich die Ergebnisse aus Tab 9.

Tab. 9

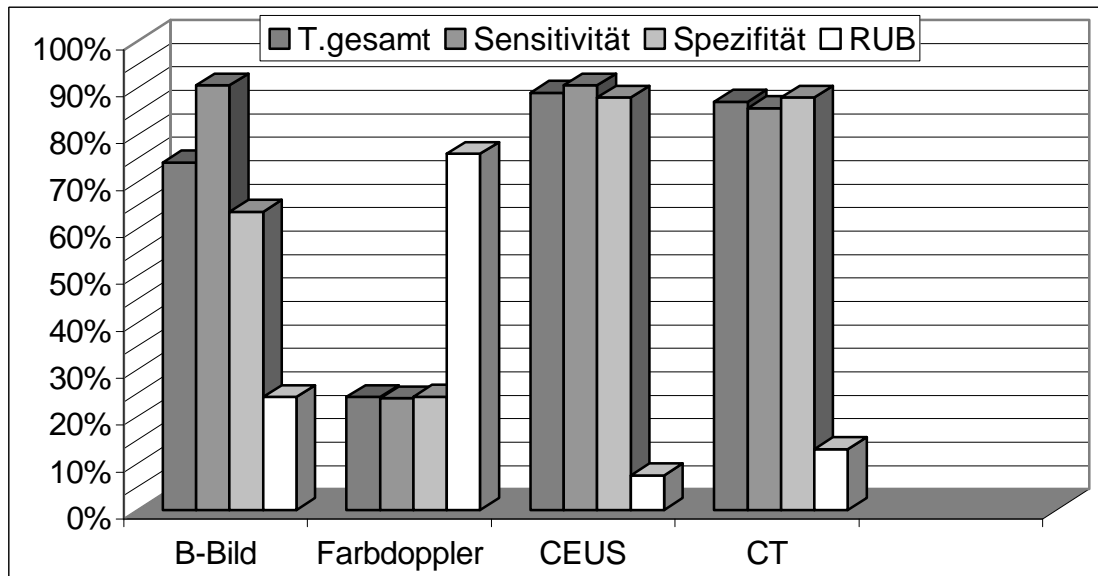
Abkürzungen: vgl. Tab.8

Dignität n.		B-Bild			Farbdoppler			CEUS		
Goldstandard		D	K	T	D	K	T	D	K	T
Gesamt	54	54	40	74,1%	54	13	24,1%	54	48	88,9%
Maligne	21	20	19	95,0%	5	5	100%	20	19	95,0%
Benigne	33	21	21	100%	8	8	100%	30	29	96,7%
Unklar	0	13	0		41	0		4	0	

Die Ergebnisse sind in Graphik 5 veranschaulicht.

Graphik 5 n= 54 Teilkollektiv der CT-untersuchten Lebertumore

Abkürzungen: vgl. Graphik 4

**Wertetabelle 5**

	B-Bild n=54	Farbdoppler n=54	CEUS n=54	CT n=54	
T.gesamt	74,1 %	24,1 %	88,9 %	87,0 %	
Sensitivität	90,5 %	23,8 %	90,5 %	85,7 %	
Spezifität	63,6 %	24,2 %	87,9 %	87,9 %	
RUB	13/54 = 24,1 %	41/54 = 75,9%	4/54 = 7,4 %	(7-0)/54 = 13,0 %	

Auch wenn die Sensitivität der CEUS höher als die des CTs erscheint bei gleicher Spezifität und niedrigerer Rate unklarer Diagnose, so ist der Unterschied nicht signifikant ($p > 0,8$).

Werden nur die 82 Patienten berücksichtigt, die ein MRT erhielten, so ergeben sich die Ergebnisse aus Tab 10.

Tab 10.

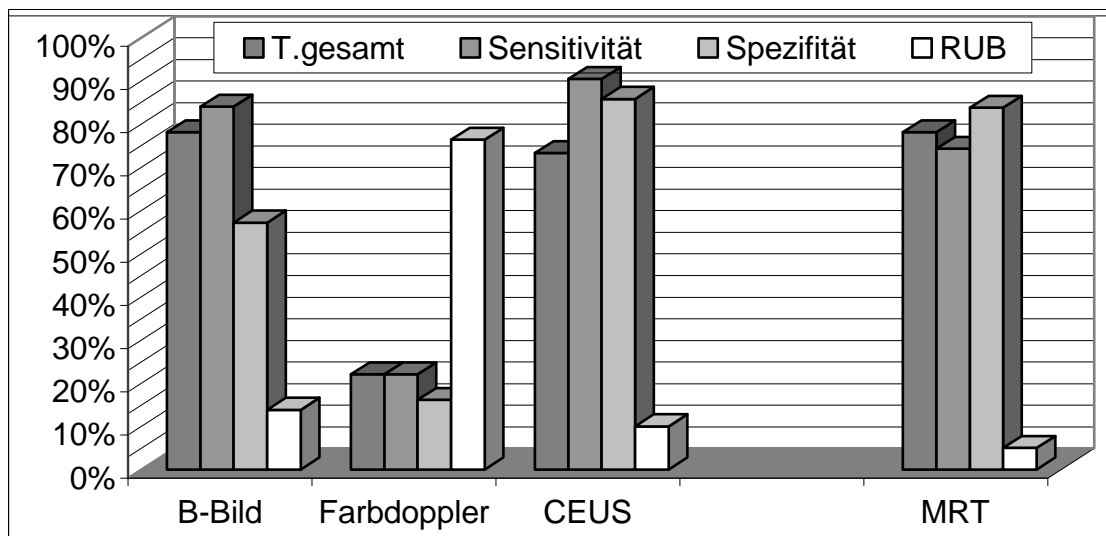
Abkürzungen: vgl. Tab.8

Dignität n.		B-Bild			Farbdoppler			CEUS		
Goldstandard		D	K	T	D	K	T	D	K	T
Gesamt	82	82	64	78,0%	82	18	22,0%	82	60	73,2%
Maligne	31	30	26	86,7%	6	5	83,3%	30	28	93,3%
Benigne	49	40	38	95,0%	14	13	92,9%	44	42	95,5%
Unklar	2	12	1		62	2		8	0	

Folgende Graphik 6 veranschaulicht die Ergebnisse

Graphik 6 n= 82 Teilkollektiv der MRT-untersuchten Lebertumore

Abkürzungen: vgl. Graphik 4

**Wertetabelle 6**

	B-Bild n=82	Farbdoppler n=82	CEUS n=82		MRT n=82
T. gesamt	78,0 %	22,0 %	73,2 %		78,0 %
Sensitivität	83,9 %	16,1 %	90,3 %		74,2 %
Spezifität	57,1 %	26,5 %	85,7 %		83,7 %
RUB	$(12-1)/80$ = 13,8 %	$(62-2)/80$ = 76,3 %	$(8-0)/80$ = 10,0 %		$(5-1)/(80-2)$ = 5 %

Auch wenn die Sensitivität der CEUS höher als die des MRT erscheint bei gleicher Spezifität und mehr unklaren Diagnosen, so ist der Unterschied zwischen CEUS und MRT mittels McNemar-Test nicht signifikant ($p > 0,3$).

12 Patienten wurden sowohl per CT als auch per MRT untersucht. Werden nur diese Patienten berücksichtigt, so ergeben sich folgenden Zahlen aus Tab. 11.

Tab. 11

Abkürzungen: vgl. Tab.8

Dignität n.		B-Bild			Farbdoppler			CEUS		
		D	K	T	D	K	T	D	K	T
Gesamt	12	12	9	75,0%	12	3	80,0%	12	11	91,7%
Maligne	9	7	7	100%	2	2	100%	8	8	100%
Benigne	3	2	2	100%	1	1	100%	3	3	100%
Unklar	0	3	0		9	0		1	0	

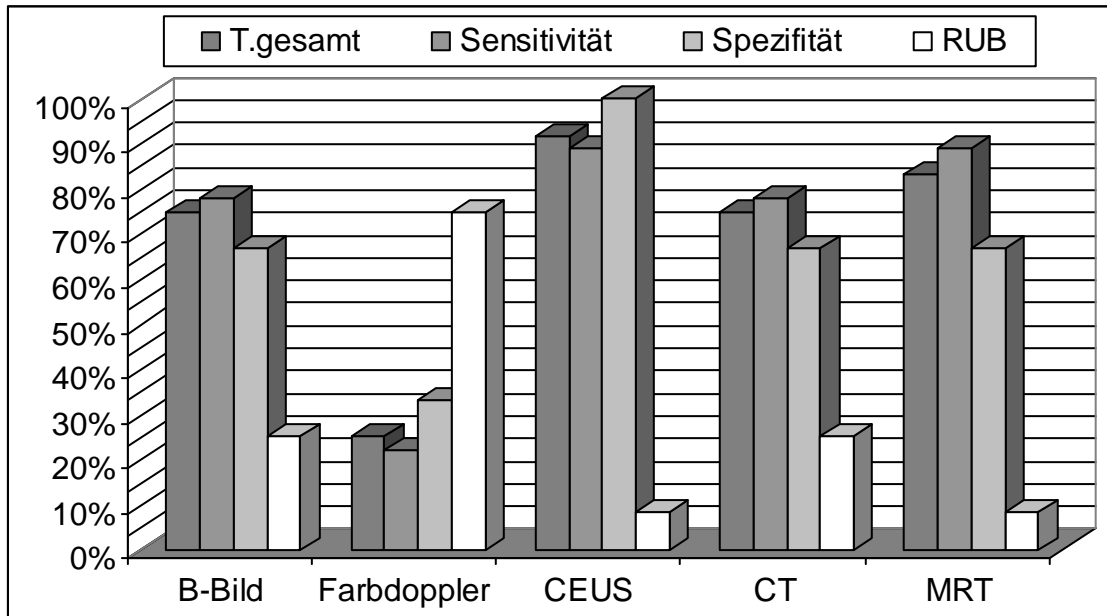
Dignität n.		CT		
		D	K	T
Gesamt	12	12	9	75,0%
Maligne	9	7	7	100%
Benigne	3	2	2	100%
Unklar	0	3	0	

Dignität n.		MRT		
		D	K	T
Gesamt	12	12	10	83,3%
Maligne	9	8	8	100%
Benigne	3	3	2	66,7%
Unklar	0	1	0	

Veranschaulicht sind die Ergebnisse in Graphik 7.

Graphik 7 n= 12 Teilkollektiv der CT- und MRT-untersuchten Lebertumore

Abkürzungen: vgl. Graphik 4

**Wertetabelle 7**

	B-Bild n=12	Farbdoppler N=12	CEUS n=12	CT n=12	MRT n=12
T. gesamt	9/12(75,0%)	3/12(25,0%)	11/12(91,7%)	9/12(75,0%)	10/12(83,3%)
Sensitivität	7/9(77,8%)	2/9(22,2%)	8/9(88,9%)	7/9(77,8%)	8/9(88,9%)
Spezifität	2/3(66,7%)	1/3(33,3%)	3/3(100%)	2/3(66,7%)	2/3(66,7%)
RUB	3/12(25,0%)	9/12(75,0%)	1/12 (8,3%)	3/12(25,0%)	1/12 (8,3%)

Wenn gleich die CEUS für alle Fragestellungen die besten Ergebnisse liefert, ist dies wegen der zu geringen Patientenzahl nicht aussagekräftig.

3.3.6. Tumordifferenzierung

Die Ergebnisse des Gesamtkollektivs sind in Tabelle 12 aufgetragen und in Graphik 8 veranschaulicht.

Tab. 12 Abkürzungen:

Unklar= keiner eindeutigen Diagnose zuzuordnen. Hier fließt auch die Anzahl der Läsionen mit ein, die zwar bzgl. Dignität beurteilt werden konnten, nicht jedoch einer eindeutigen Entität zuzuordnen waren,

G= Gesamtzahl der eindeutig klassifizierten Tumore nach Sicherung,

D= Anzahl erstellter Diagnosen,

K= Anzahl korrekter Diagnosen,

T= Treffsicherheit,

Entität n.		B-Bild			Farbdoppler			CEUS		
		D	K	T	D	K	T	D	K	T
Gesamt	212	175	151	86,3%	43	39	90,7%	190	174	91,6%
Maligne	92	92	77	83,7%	15	12	80,0%	90	82	91,1%
Benigne	115	83	74	89,2%	28	27	96,4%	100	92	92,0%
Unklar	5	37	2		169	5		22	3	

Entität n.		CT		
		D	K	T
Gesamt	54	47	40	85,1%
Maligne	21	18	14	77,8%
Benigne	32	29	26	81,3%
Unklar	1	7	1	

Entität n.		MRT		
		D	K	T
Gesamt	82	76	57	75,0%
Maligne	31	31	21	67,7%
Benigne	48	45	36	80,0%
Unklar	3	6	1	

Graphik 8 Differenzierung der Lebertumore

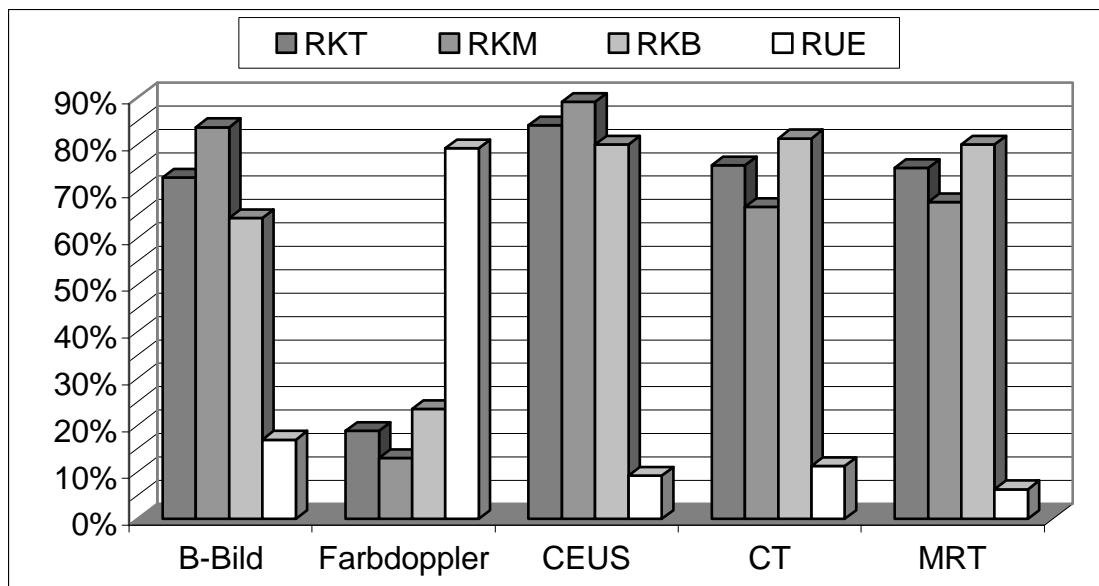
Abkürzungen: RKT= Rate aller Tumore, die korrekt klassifiziert wurden,

RKM= Rate maligner Tumore, die korrekt klassifiziert wurden,

RKB= Rate benigner Tumore, die korrekt klassifiziert wurden,

RUE= Rate unklassifizierbarer Entität. Hier fließt die Anzahl der Tumore mit ein, die bezüglich Dignität nicht beurteilt werden konnten, vgl. Tab. 3 (Unklar).

Außerdem enthalten ist die Anzahl der Läsionen, die zwar bzgl. Dignität beurteilt werden konnten, nicht jedoch einer korrekten Entität zuzuordnen waren.



Wertetabelle 8

	B-Bild n=212	Farbdoppler n=212	CEUS n=212	CT n= 54	MRT n=82
RKT	151/207 = 72,9 %	39/207 = 18,8 %	174/207 = 84,1 %	40/(54-1) = 75,5 %	57/(82-3) = 72,2 %
RKM	77/92 = 83,7 %	12/92 = 13,0 %	82/92 = 89,1 %	14/21 = 66,7 %	21/31 = 67,7 %
RKB	74/115 = 64,3 %	27/115 = 23,5 %	92/115 = 80,0 %	26/32 = 81,3 %	36/48 = 75,0 %
RUE	(37-2)/207 = 16,9 %	(169-5)/207 = 79,2 %	(22-3)/207 = 9,2 %	(7-1)/(54-1) = 11,3 %	(6-1)/(82-3) = 6,3 %

Die CEUS erweist sich bei der Differenzierung unbekannter Lebertumore als signifikanter Zugewinn gegenüber dem B-Bild ($p < 0,0001$). Mit knapp 90% erreicht die CEUS eine um 5% höhere Rate korrekt differenzierter maligner Tumore und mit fast 80% eine um 20% höhere Rate korrekt differenzierter benigner Tumore. Die Rate unklarer Befunde wird halbiert. Der in allen Fragestellungen noch viel deutlichere Vorteil gegenüber dem Farbdoppler ist ebenfalls signifikant ($p < 0,0001$).

Wie ersichtlich aus Graphik 4 und Graphik 8 liegt für alle Diagnoseverfahren die Gesamttrefferquote höher als die Rate der korrekt klassifizierten Tumore. Die Sensitivität ist jeweils höher als die Rate der korrekt klassifizierten malignen Tumore und die Spezifität liegt für alle Untersuchungen ebenfalls höher als die Rate korrekt klassifizierter benigner Tumore. Dementsprechend ist die Rate unklarer Dignitätsbefunde (RUB) für alle diagnostische Verfahren niedriger als die Rate unklassifizierbarer Tumorentitäten. Die Zahlen sind in sich kohärent, da es offensichtlich ist, dass es einfacher ist Tumore einer Dignität zuzuordnen, als sie im zweiten Schritt genauer zu differenzieren.

Wird nur das Teilkollektiv der 54 Patienten berücksichtigt, die ein CT erhielten, so ergeben sich die Ergebnisse aus Tab 13.

Tab.13 Abkürzungen: vgl. Tab.12

Entität n.		CEUS			CT		
Goldstandard		D	K	T	D	K	T
Gesamt	54	49	44	89,8%	47	40	85,1%
Maligne	21	20	18	90,0%	18	14	77,8%
Benigne	32	29	26	89,7%	29	26	81,3%
Unklar	1	5	1		7	1	

Wird nur das Teilkollektiv der 82 Patienten berücksichtigt, die ein MRT erhielten, so ergeben sich die Ergebnisse aus Tab 14.

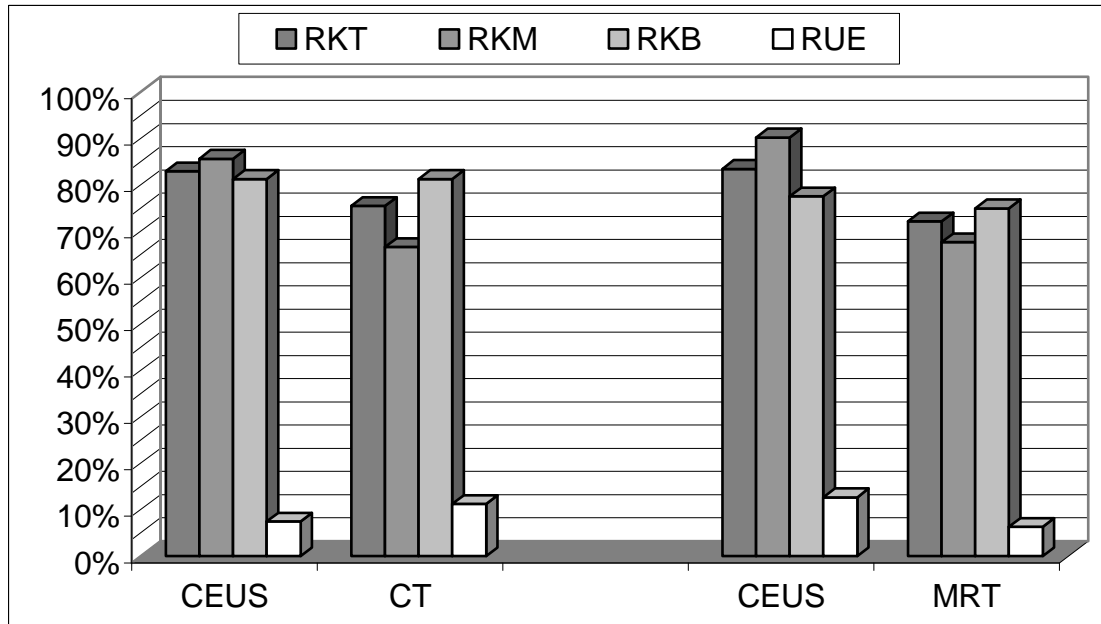
Tab. 14 Abkürzungen: vgl. Tab.12

Entität n.		CEUS			MRT		
Goldstandard		D	K	T	D	K	T
Gesamt	82	71	66	93,0%	76	57	75,0%
Maligne	31	30	28	96,7%	31	21	67,7%
Benigne	48	41	38	92,7%	45	36	80,0%
Unklar	3	11	1		6	1	

Veranschaulicht sind die Ergebnisse aus Tab.13 und 14 in Graphik 9

Graphik 9 **n= 54 Teilkollektiv der CT-untersuchten Lebertumore**
n= 82 Teilkollektiv der MRT-untersuchten Lebertumore

Abkürzungen: vgl. Graphik 8



Wertetabelle 9

	CEUS n=54	CT n= 54		CEUS n=82	MRT n=82
RKT	44/(54-1) = 83,0 %	40/(54-1) = 75,5 %		66/(82-3) = 83,5 %	57/(82-3) = 72,2 %
RKM	18/21 = 85,7 %	14/21 = 66,7 %		28/31 = 90,3 %	21/31 = 67,7 %
RKB	26/32 = 81,3 %	26/32 = 81,3 %		38/48 = 79,6 %	36/48 = 75,0 %
RUE	(5-1)/(54-1) = 7,5 %	(7-1)/(54-1) = 11,3 %		(11-1)/(82-3) = 12,7 %	(6-1)/(82-3) = 6,3 %

Bei der Charakterisierung maligner Tumore erbringt die CEUS im direkten Vergleich zu CT einen Vorteil von fast 20% bei Halbierung der unklaren

Befunde. Zur Differenzierung benigner Tumore zeigen sich beide Verfahren ebenbürtig. Das Signifikanzniveau wird nur knapp überschritten ($p=0,082$). Auch im direkten Vergleich zum MRT erbringt die CEUS einen beträchtlichen Vorteil von knapp 20% bei der Charakterisierung maligner Tumore. Beide Verfahren sind gleichwertig in der Differenzierung benigner Läsionen, wobei die Rate an unklaren Befunden im MRT nur halb so groß ist wie in der CEUS. Auch hier bleibt das Signifikanzniveau nur knapp unerreicht ($p=0,077$).

3.3.7. Benigne Tumorentitäten

Für die folgenden Tabellen entsprechen die Zahlen für CT und MRT den Patienten, die zusätzlich radiologisch untersucht wurden. Folgende Abkürzungen gelten gleichermaßen für alle Tabellen dieses Kapitels 3.3.7:

n = gesicherte Gesamtzahl der untersuchten Tumorentität X, D = Anzahl erstellter Diagnosen bzgl. Tumorentität X, K = Anzahl korrekter Diagnosen bzgl. Tumorentität X, T = Treffsicherheit, Übrige n_2 = gesicherte Gesamtzahl Nicht-Tumorentität X (=Anzahl aller Diagnosen- n), Spezifität = $(n_2 - D + K) / n_2$, wobei $D - K$ der Anzahl falsch-positiver Diagnosen bzgl. Tumorentität X entspricht.

3.3.7.1. Hämangiom

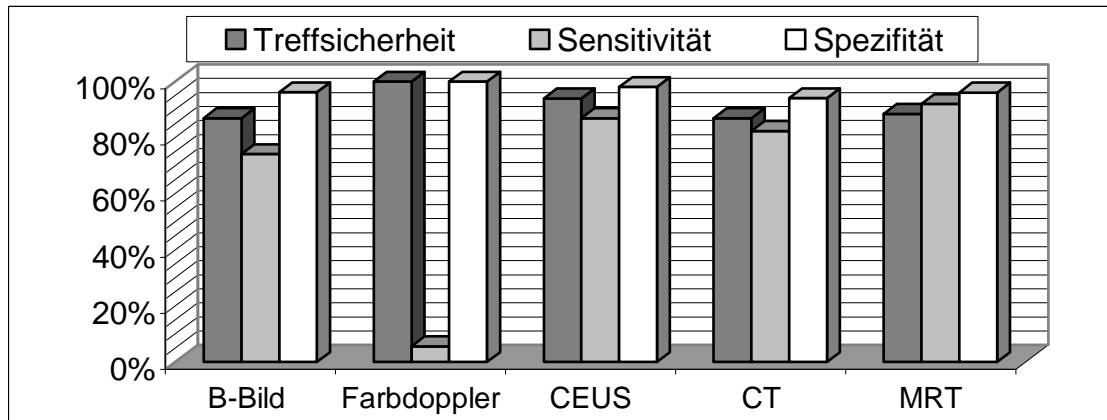
Tab. 15

Diagnose n.		B-Bild			Farbdoppler			CEUS		
		D	K	T	D	K	T	D	K	T
Gesamt	54	46	40	87,0%	3	3	100%	50	47	94,0%

Diagnose n.		CT		
		D	K	T
Gesamt	17	16	14	87,0%

Diagnose n.		MRT		
		D	K	T
Gesamt	25	26	23	88,5%

Die Zahlen aus Tab.15 sind in Graphik 10 veranschaulicht.

Graphik 10 Hämangiom**Wertetabelle 10**

	B-Bild n=54 n ₂ =158	Farbdoppler n=54 n ₂ =158	CEUS n=54 n ₂ =158	CT n=17 n ₂ =34	MRT n=25 n ₂ =77
T	87,0 %	3/3 (100%)	94,0 %	87,0 %	88,5 %
Sensitivität	74,1 %	3/54 (5,6%)	87,0 %	82,4 %	92,0 %
Spezifität	96,2 %	100 %	98,1 %	94,1 %	96,1 %

Die CEUS erbringt gegenüber dem B-Bild einen Vorteil von über 20% in der Differenzierung von Hämangiomen, wobei das Signifikanzniveau knapp unerreicht bleibt ($p=0,071$). Erwartungsgemäß eignet sich der Doppler kaum dazu, Hämangiome zu erkennen ($p<0,0001$). Ein Vergleich zwischen CEUS und CT, MRT ist bei der zu geringen Patientenzahl nicht sinnvoll.

CEUS-Detailauswertung

Unter den drei fälschlich als Hämangiom gewerteten Läsionen befanden sich nach histologischer Sicherung ein Hamartom, eine Fokale Minderverfettung und eine histologisch nicht beurteilbare Läsion, welche ein angedeutetes Irisblendenphänomen aufwies. Als Ursache dafür ist eine Fehlpunktion zu diskutieren, die kein entsprechend dem CEUS-Befund repräsentatives Material erbrachte. Sieben gesicherte Hämangiome wurden wegen fehlendem Irisblendenzeichen

nicht als solche erkannt. viermal wurde die Diagnose „unklar“ gestellt, einmal FNH und zweimal Metastase.

Von den 47 mittels CEUS korrekt diagnostizierten Hämangiomen zeigten in der arteriellen Phase 36 (76,6%) ein globuläres Enhancement.

In der Portalen Phase war in neun Fällen (19,1%) ein komplettes und in 27 Fällen (57,4%) ein inkomplettes Irisblendenzeichen zu sehen.

15 Läsionen (31,9%) nahmen erst in der Spätphase das Kontrastmittel komplett auf.

3.3.7.2. FNH

Tab. 16

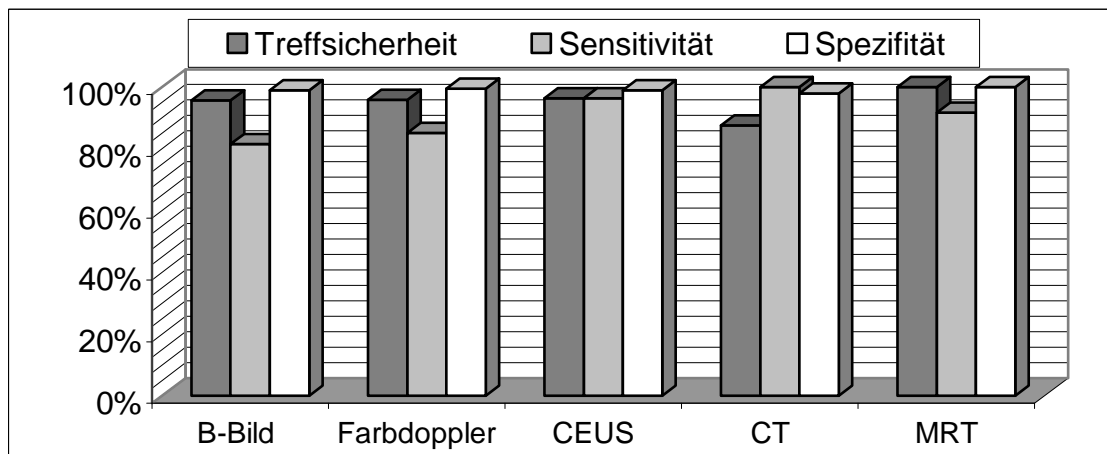
Diagnose n.		B-Bild			Farbdoppler			CEUS		
		D	K	T	D	K	T	D	K	T
Goldstandard										
Gesamt	27	23	22	95,7%	24	23	95,8%	27	26	96,3%

Diagnose n.		CT		
		D	K	T
Goldstandard				
Gesamt	7	8	7	87,5%

Diagnose n.		MRT		
		D	K	T
Goldstandard				
Gesamt	12	11	11	100%

Die Zahlen aus Tab.16 sind in Graphik 11 veranschaulicht.

Graphik 11 FNH



Wertetabelle 11

	B-Bild n=27 n ₂ =185	Farbdoppler n=27 n ₂ =185	CEUS n=27 n ₂ =185	CT n=7 n ₂ =47	MRT n=12 n ₂ =70
T	95,7%	95,8 %	96,3 %	7/8(87,5%)	11/11(100%)
Sensitivität	81,5 %	85,2 %	96,3 %	7/7(100%)	11/12(91,7%)
Spezifität	98,9 %	99,5 %	98,9 %	97,9 %	100%

Mittels CEUS lassen sich zwar im Vergleich zum B-Bild und dem Farbdoppler mehr als 10% zusätzliche FNH korrekt diagnostizieren, jedoch ist der Vorteil weder in Bezug zu B-Bild ($p=0,080$) noch zu Farbdoppler signifikant ($p=0,264$). Der Farbdoppler eignet sich vergleichsweise gut zur Erkennung von FNH. In Bezug auf CT und MRT lassen sich keine signifikanten Aussagen treffen.

CEUS-Detailauswertung

Eine falsch als FNH deklarierte Läsion entpuppte sich nach histologischer Sicherung als Hämangiom und eine gesicherte FNH konnte mittels CEUS keiner Entität zugeordnet werden.

Von den 26 mittels CEUS korrekt diagnostizierten FNH fand sich in der arteriellen Phase in 18 Fällen (69,2%) eine radspeichenförmige KM-Aufnahme vom Tumorzentrum in die Peripherie. achtmal (30,8%) lag arteriell ein undifferenziertes Enhancement vor.

In der portalen Phase fand sich in 100% der Fälle ein im Vergleich zum übrigen Lebergewebe stärkeres oder äquivalentes KM-Enhancement.

Ähnlich verhielten sich alle Läsionen in der Spätphase. In keinem Fall wurde ein KM-Washout beobachtet.

3.3.7.3. Weitere benigne Läsionen

Die Untersuchungsergebnisse der übrigen Entitäten einzeln miteinander zu vergleichen macht in Anbetracht der geringen Anzahl statistisch gesehen

keinen Sinn. Vielmehr soll nur auf das beobachtete Verhalten der Läsionen während der KM-Applikation eingegangen werden.

Fokale Mehrverfettung: Von den sieben gesicherten Läsionen wurden fünf (71,4%) als solche erkannt. Diese zeigten über alle Phasen hinweg keinen Kontrastierungsunterschied zum umgebenden Lebergewebe. Eine Läsion, die in der Mitte kaum Kontrastmittel aufgenommen hat, wurde mittels CEUS als Lipom deklariert und eine als fokale Minderverfettung. Falsch-positive Diagnosen wurden keine gestellt.

Abszess: Durch eine der Entzündungsmorphologie entsprechend verstärkte KM-Aufnahme im Randbereich und einem völligen Fehlen von Kontrastierung im Tumorzentrum konnten alle sechs gesicherten Abszesse (100%) als solche richtig erkannt werden. Die Diagnose „Abszess“ wurde kein einziges mal falsch-positiv gestellt.

Echinokokkus-Zyste: Von drei gesicherten Läsionen zeigte eine ein Abszess ähnliches Verhalten und konnte richtig eingeordnet werden. Die anderen zwei Läsionen zeigten überhaupt keine KM-Aufnahme und konnten mittels CEUS nicht weiter klassifiziert werden. Ein gesichertes, partiell kalzifiziertes Hämatom wurde falsch-positiv als Echinokokkus-Zyste eingeordnet.

Hämatom: Bei keinem der drei gesicherten Hämatome lag eine aktive Blutung vor. Sie zeigten zwar alle durch ein völliges Fehlen der KM-Aufnahme das gleiche Verhalten, nur eine jedoch wurde in Kenntnis des Nativ-Befundes als Hämatom erkannt. Eine Läsion wurde fälschlicherweise als Echinokokkus-Zyste eingestuft und zum dritten Hämatom konnte gar keine Diagnose gestellt werden. Falsch-positive Hämatomdiagnosen gab es keine.

Leberzyste: Alle drei gesicherten Zysten wurden durch gänzlich fehlende Kontrastierung und in Kenntnis des Nativ-Befundes als solche diagnostiziert. Eine zusätzliche selbst in der Histologie unklare Läsion wurde falsch-positiv als Zyste deklariert.

Nekrose: Die zwei histologisch gesicherten Nekrosen konnten durch ein un-

charakteristisches KM-Verhalten nicht als solche erkannt werden. Es wurden keine Nekrosen falsch-positiv diagnostiziert.

Hamartom: Die zwei histologisch gesicherten Hamartome wurden mittels CEUS nicht als solche diagnostiziert. Durch eine sehr rasche und homogene arterielle Kontrastierung wurde eine Läsion als High-Flow-Hämangiom bezeichnet. Das andere untersuchte Hamartom konnte wegen des fehlenden portalen Wash-Out zumindest als benigne Läsion ungeklärter Entität eingestuft werden. Falsch-positiv wurde die Diagnosen Hamartom nicht gestellt.

Fokale Zirrhose: Diese hilusnahe Läsion konnte nur in Kenntnis der Grunderkrankung des Patienten, einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC), als solche erkannt werden. Bei diskret irregulärer, arterieller Vaskularisierung mit portalem Washout wurde auch ein maligner Befund entsprechend eines CCC vermutet.

Für die seltenen, restlichen acht Tumore, die eine teilweise sehr spezifische und nur histologisch zu diagnostizierende Entität aufwiesen, konnte mittels CEUS aufgrund uncharakteristischen KM-Verhaltens keine eindeutige Diagnose gestellt werden:

Angiomyolipom, Fokale Minderverfettung, Peliosis hepatis, Rückbildung einer toxischen Leberparenchymschädigung, Zeichen toxischer Leberparenchymschädigung, Residuen einer älteren areaktiven Nekrose, Narbe.

3.3.8. Maligne Tumorentitäten

Für die folgenden Tabellen gelten die bisher verwendeten Abkürzungen. Die CT- und MRT Ergebnisse repräsentieren nur die radiologisch untersuchten Läsionen.

3.3.8.1. Lebermetastasen

Tab. 17

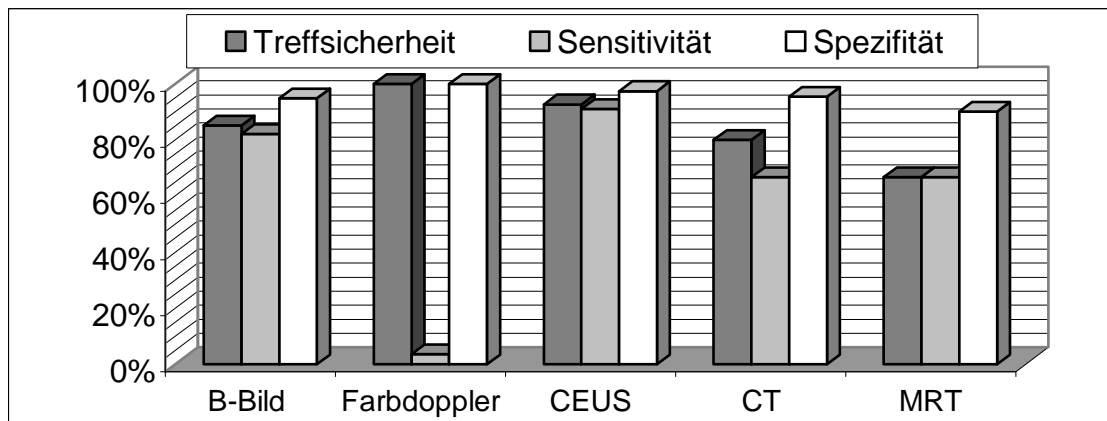
Diagnose n.		B-Bild			Farboppler			CEUS		
		D	K	T	D	K	T	D	K	T
Goldstandard										
Gesamt	56	54	46	85,2%	2	2	100 %	55	51	92,7%

Diagnose n.		CT		
		D	K	T
Goldstandard				
Gesamt	12	10	8	80,0%

Diagnose n.		MRT		
		D	K	T
Goldstandard				
Gesamt	18	18	12	66,7%

Die Zahlen aus Tab. 17 sind in Graphik 12 veranschaulicht.

Graphik 12 Lebermetastasen



Wertetabelle 12

	B-Bild	Farbdoppler	CEUS	CT	MRT
	n=56	n=56	n=56	n=12	n=18
	n ₂ =156	n ₂ =156	n ₂ =156	n ₂ =44	n ₂ =64
T	85,2%	2/2(100%)	92,7%	8/10(80,0%)	12/18(66,7%)
Sensitivität	82,1 %	2/56 (3,6)	91,1 %	8/12(66,7%)	66,7 %
Spezifität	94,9 %	100 %	97,4 %	95,4 %	90,1 %

Auch wenn mittels CEUS die Rate korrekt erkannter Metastasen im Vergleich zum B-Bild fast 20% höher liegt, so ist dieser Unterschied nicht signifikant ($p=0,134$). Erwartungsgemäß eignet sich der Farbdoppler kaum dazu,

Metastasen korrekt zu erkennen ($p < 0,0001$). Der Vergleich zwischen CEUS und CT, MRT ist bei der zu geringen Patientenzahl nicht aussagekräftig.

CEUS-Detailauswertung

Vier falsch als Metastasen deklarierte Tumore erwiesen sich nach Sicherung als zwei Hämangiome, eine Narbe und ein HCC. Sie zeichneten sich durch eine vermehrte arterielle KM-Aufnahme lediglich in der Tumorperipherie aus bei portalem KM-Washout.

Drei gesicherte Metastasen wurden zwar als maligne klassifiziert, aber einer falschen Entität zugeordnet. Eine gefäßreiche Neuroendokrine Metastase zeigte in der arteriellen Phase eine starke KM-Aufnahme mit anschließendem Washout. Es wurde fälschlicherweise die Diagnose eines gut differenzierten HCC gestellt, das sich meist identisch verhält. Eine weitere gefäßreiche Colon-Ca-Metastase konnte ebenfalls nicht von einem HCC unterschieden werden.

Von den 51 korrekt diagnostizierten Metastasen waren mittels Sonovue® 16 (31,4%) arteriell chaotisch hypervaskularisiert, 23 (45,1%) nur im Randbereich hypervaskularisiert (Rim-Sign) und 6 (11,8%) nur schwach vaskularisiert. 6 (11,8%) Läsionen zeigten arteriell eine gleiche Signalanhebung wie ihre Umgebung.

In der portalen Phase zeigten 27 Läsionen (52,9%) im Randbereich noch eine Signalanhebung. 22 Läsionen (43,2%) zeigten ein komplettes Washout von Tumorrand und -zentrum, während eine Metastase (2,0%) sich im KM-Verhalten dem angrenzenden Lebergewebe anglich.

Für eine Läsion (2,0%) waren die Bilder der portalvenösen und der Spätphase schlecht dokumentiert und eine Auswertung nicht möglich.

In der Spätphase zeigten die übrigen 50 Metastasen (98,0%) allesamt ein klassisches KM-Washout.

3.3.8.2. HCC

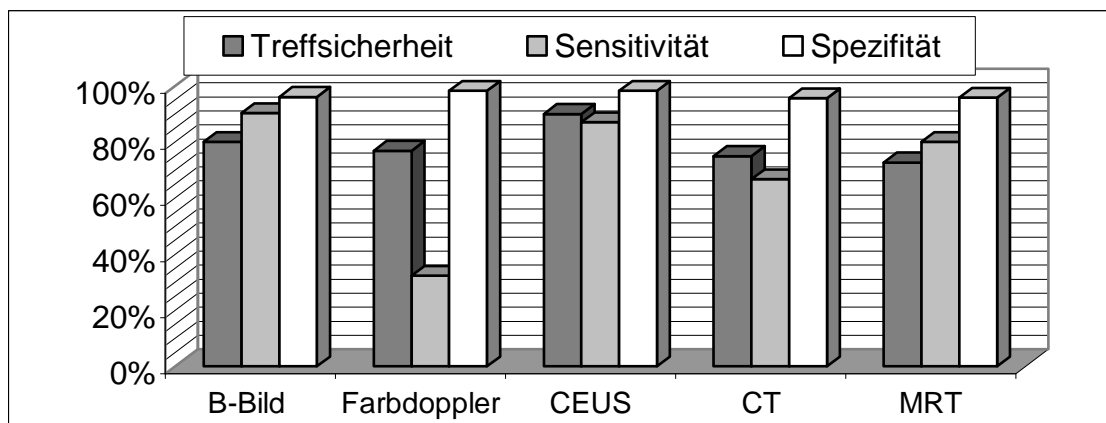
Tab. 18

Diagnose n.		B-Bild			Farbdoppler			CEUS		
Goldstandard		D	K	T	D	K	T	D	K	T
Gesamt	31	35	28	80,0%	13	10	76,9%	30	27	90,0%

Diagnose n.		CT			Diagnose n.		MRT		
Goldstandard		D	K	T	Goldstandard		D	K	T
Gesamt	9	8	6	75,0%	Gesamt	10	11	8	72,7%

Die Zahlen aus Tab. 18 sind in Graphik 13 veranschaulicht.

Graphik 13



Wertetabelle 13

	B-Bild	Farbdoppler	CEUS	CT	MRT
	n=31	n=31	n=31	n=9	n=10
	n ₂ =181	n ₂ =181	n ₂ =181	n ₂ =45	n ₂ =72
T	80,0 %	10/13(76,9%)	90,0 %	6/8(75,0%)	8/11(72,7%)
Sensitivität	90,3 %	10/31(32,3%)	87,1 %	6/9(66,7%)	8/10(80,0%)
Spezifität	96,1 %	98,3 %	98,3 %	95,6 %	95,8 %

Der leichte Nachteil der CEUS im Vergleich zum B-Bild ist nicht signifikant ($p=0,773$). Jedoch stellt die CEUS einen erheblichen Vorteil dar gegenüber dem Farbdoppler ($p<0,0002$). Es lassen sich keine signifikanten Aussagen treffen

bezüglich des Vergleichs zu CT und MRT.

CEUS-Detailauswertung

Von 31 HCC waren 27 (87,1%) in der CEUS richtig positiv. Drei falsch negative Befunde zeigten in der CEUS ein arteriell uncharakteristisches Gefäßmuster mit portalem Wash-Out und wurden folglich als korrekt maligne beurteilt. Ein hochdifferenziertes HCC wurde aufgrund homogener Kontrastierung, fehlender zentraler Nekrose bei spätem KM-Washout als Adenom missinterpretiert.

Drei falsch positive HCC-Diagnosen erwiesen sich nach Sicherung als ein CCC, eine Lebermetastase eines neuroendokrinen Tumors und als eine Nekrose, die histologisch nicht näher bezeichnet ist. Sie hatten das fast pathognomonische Kontrastierungsverhalten eines HCC gezeigt, mit arteriell chaotischer KM-Aufnahme und spätem KM-Washout.

Umgekehrt konnten vier HCC nicht korrekt eingeordnet werden. Bei drei Fällen konnte mittels CEUS wegen arteriell uncharakteristischem Gefäßmuster bei portalem Washout zumindest von Malignität ausgegangen werden.

Von den 27 korrekt diagnostizierten HCC nahmen arteriell 11 (40,7%) irregulär-chaotisch Kontrastmittel auf, 10 (37,1%) lediglich im Randbereich (Rim-Sign), drei (11,1%) Läsionen ähnlich wie das umgebende Gewebe und drei (11,1%) überhaupt nicht.

In der portalen Phase zeigten 18 (66,7%) Tumore eine KM-Aussparung des Zentrums, fünf (18,5%) Tumore ein komplettes Isoenhancement im Vergleich zur Umgebung und 4 (14,8%) eine verstärkte irregulär-chaotische Perfusion.

In der Spätphase zeigten 23 (85,2%) Läsionen ein komplettes KM-Washout und vier (14,8%) Läsionen keines.

3.3.8.3. Weitere maligne Läsionen

Der dritthäufigste maligne Tumor war mit einer Anzahl von drei Läsionen das Cholangiozelluläre Karzinom (CCC). Zwei wurden mittels CEUS korrekt

diagnostiziert. Diese zeigten arteriell ein geringes chaotisches Perfusionsmuster mit anschließendem portalem KM-Washout. Das dritte CCC zeigte arteriell eine verstärkte chaotische KM-Aufnahme mit anschließendem Washout. Somit war eine Unterscheidung zu einem HCC nicht möglich. Falsch-positive CCC-Diagnosen wurden nicht gestellt.

Hämangioendotheliom: Dieser seltene Tumor konnte nur erkannt werden (100%), da er sich nativ ähnlich einem Hämangiom präsentierte und mittels Kontrastmittel die typischen Malignitätskriterien erfüllte.

Angiosarkom: Das kennzeichnende KM-Verhalten dieses Tumors, welches auch zur korrekten Diagnose führte, war eine starke, jedoch völlig chaotische Hyperperfusion bis in die Spätphase hinein.

3.3.9. Informationsgewinn durch CEUS

Ein Zugewinn wurde dann erzielt, wenn eine vom Nativ- und Dopplerbefund abweichende Diagnose gestellt wurde, die sich auch als korrekt erwies oder eine Verdachtsdiagnose bestätigt wurde. Für 38 der 117 (32,5%) benignen Läsionen und 41 der 92 (44,6%) malignen Läsionen war dies der Fall. Als Zugewinn wurde auch die zufällige Detektion zusätzlicher Läsionen mittels KM erachtet, die vorher nicht sichtbar waren oder eine mittels Perfusionsmuster bessere Beurteilung des Differenzierungsgrades maligner Tumore. Auch die Änderung der vorher gemessenen Tumorgöße oder Parenchyminfiltration kann als diagnostischer Zugewinn betrachtet werden, kurzum jegliche Befundänderung, die zu einer vom Nativ- und Dopplerbefund abweichenden klinischen Situation für den Patienten führt oder zu einer Präzisierung des ursprünglichen Befundes. Insgesamt war dies 95 mal (44,6%) der Fall.

3.3.10. CEUS- Komplikationen

Wie unter 3.1.8. beschrieben, wurden bis auf einige harmlose paravenöse Injektionen von keinem einzigen Patienten (0,0%) Nebenwirkungen beklagt.

3.4. Vergleich der CEUS-Ergebnisse für Fragestellung 1)

Charakterisierung ungeklärter Lebertumore

In einer Gegenüberstellung der einzelnen CEUS-Ergebnisse sollen diese miteinander verglichen werden. Aus Platzgründen werden für die CEUS-Untersuchungsreihen die Abkürzungen in den Klammern verwendet:

210 CEUS-Ergebnisse nach Doktorandenurteil und Teil der DEGUM-Multicenterstudie (CEUS Doktorand)

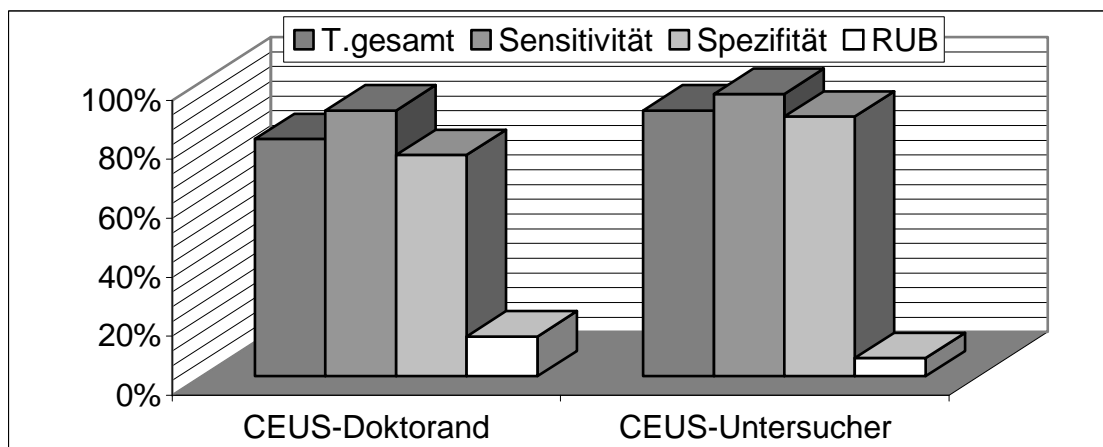
212 CEUS-Ergebnisse nach Untersucherurteil (CEUS Untersucher)

3.4.1. Vergleich der Dignitätsbeurteilung

Graphik 16 zeigt für die einzelnen CEUS-Untersuchungsreihen ihre unterschiedliche Qualität bei der Dignitätserfassung.

Graphik 16 Vergleich der Dignitätsbeurteilung

Abkürzungen: T. gesamt= Gesamtreffsicherheit, RUB= Rate unklarer Dignitätsbefunde



Wertetabelle 16

	CEUS Doktorand n=210	CEUS Untersucher n=212
T. gesamt	80,5 %	90,1 %
Sensitivität	90,1 %	95,7 %
Spezifität	75,0 %	88,0 %
RUB	13,5 %	6,2 %

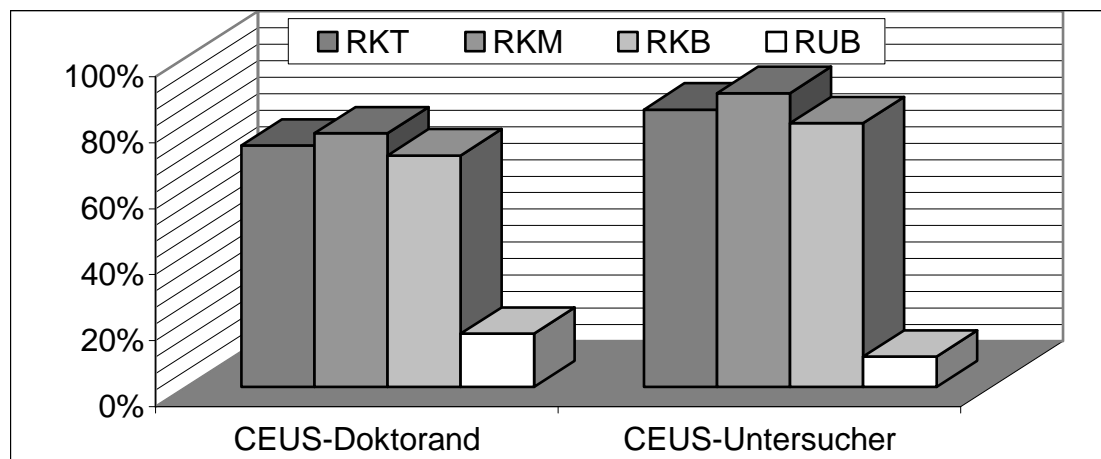
Die CEUS nach Untersucherurteil erbringt die besten Ergebnisse. Im Vergleich zum Doktorandenurteil verbessert sich signifikant die Treffsicherheit und Spezifität um 10%, die Sensitivität um 5% und die Rate unklarer Diagnosen wird auf knapp 6% mehr als halbiert ($p < 0,0001$).

3.4.2. Vergleich der Ergebnisse bzgl. Tumordifferenzierung

Graphik 17 zeigt den Vergleich der CEUS-Untersuchungsreihen.

Graphik 17 Differenzierung der Lebertumore

Abkürzungen: vgl. Graphik 8



Wertetabelle 17

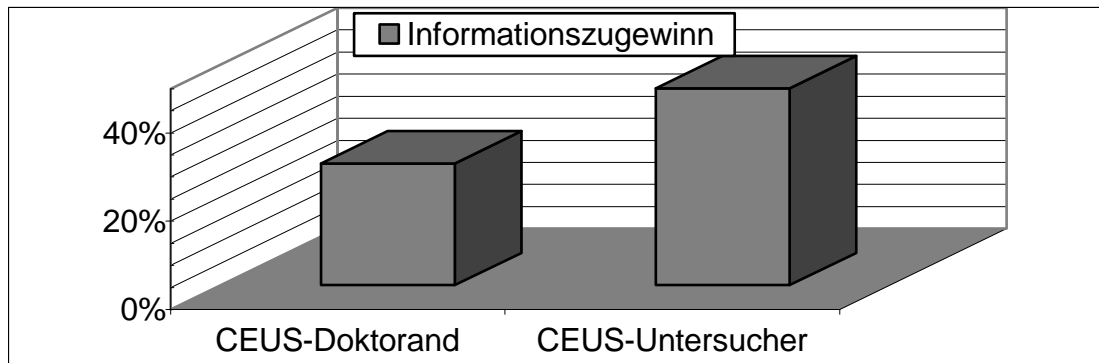
	CEUS Doktorand n=210	CEUS Untersucher n=212
RKT	150/206 = 73,2 %	274/207 = 84,1 %
RKM	70/91 = 76,9 %	82/92 = 89,1 %
RKB	80/115 = 70,2 %	92/115 = 80,0 %
RUE	33/206 = 16,1 %	(22-3)/207 = 9,2 %

Dem Untersucher gelingt die genaue Differenzierung eines Tumors im Vergleich zum Doktoranden signifikant besser ($p < 0,0001$). Treffsicherheit und die Rate korrekt klassifizierter benigner Tumore (RKB) verbessern sich beide um 10%, die Rate korrekt klassifizierter maligner Tumore (RKM) um fast 15%. Die Anzahl unklarer Befunde wird halbiert.

3.4.3. Vergleich des Zugewinns an Information

Graphik 18 veranschaulicht den Unterschied des erzielten diagnostischen Zugewinns.

Graphik 18



Wertetabelle 18

	CEUS Doktorand n=210	CEUS Untersucher n=212
Zugewinn	27,6 %	44,6%

Der Informationsgewinn der CEUS nach Untersucherurteil ist signifikant um fast 20% größer als nach Doktorandenurteil ($p < 0,0001$).

3.5. Ergebnisse der DEGUM-Multicenter-Studie

Die noch nicht veröffentlichten Gesamtergebnisse der Studie sind seit Anfang 2008 bereits teilweise ausgewertet [142]. Insgesamt wurden in den 14 teilnehmenden Zentren 1349 Patienten untersucht, 677 Männer und 672 Frauen. 1002 (74,3%) fokale Läsionen wurden histologisch gesichert, die restlichen knapp 25% per Follow-up beurteilt. 269 mal (19,9%) wurde eine zusätzliche CT-Untersuchung eines Tumors veranlasst und 269 mal (19,9%) ein MRT-Scan.

Insgesamt wurden 755 maligne Läsionen ausgewertet, darunter 388 Metastasen und 279 HCC, sowie 573 benigne Läsionen, darunter 242 Hämangiome und 170 FNH.

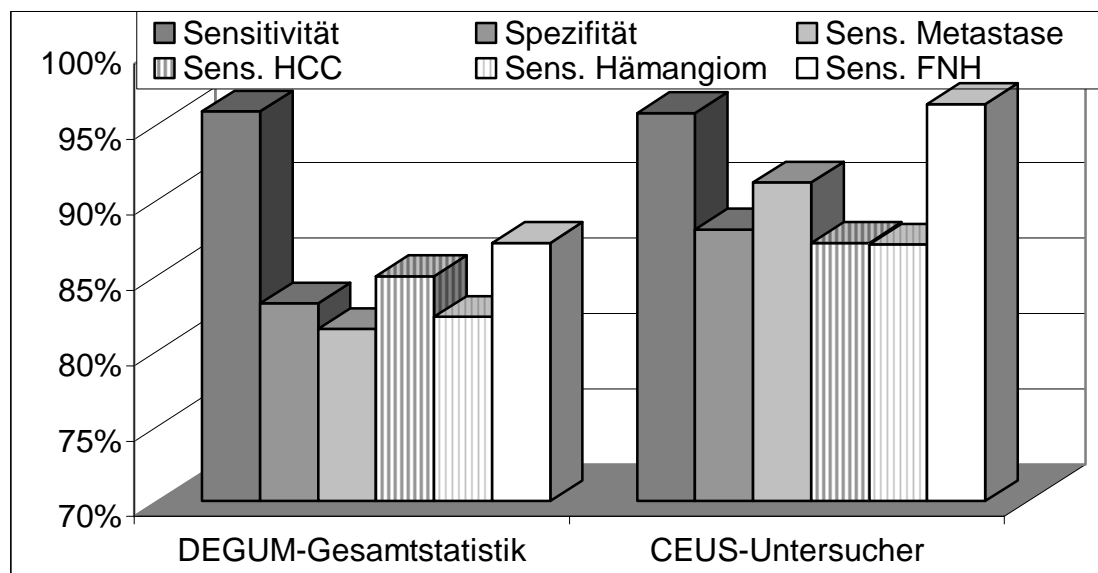
Die Ergebnisse sind in Graphik 19 denjenigen aus Sigmaringen nach Untersucherurteil gegenübergestellt.

Graphik 19 Vergleich der DEGUM-Gesamtstatistik mit der CEUS-Untersucher

Abkürzungen: Sensitivität= Anzahl korrekt erkannter maligner Tumore/ gesicherte Gesamtzahl maligner Tumore; Spezifität= Anzahl korrekt erkannter benigner Tumore/gesicherte Gesamtzahl benigner Tumore;

Sens. Tumorentität X= Anzahl korrekt erkannter Tumorentität X/gesicherte Gesamtzahl Tumorentität X;

die Berechnungen sind in der Wertetabelle mitaufgelistet



Wertetabelle 19

	DEGUM-Gesamtstatistik n=1349	CEUS Untersucher n=212
Sensitivität	723 / 755 = 95,8 %	95,7 %
Spezifität	476 / 573 = 83,1 %	88,0 %
Sens. Metastase	199 / 242 = 81,4 %	91,1 %
Sens. HCC	237 / 279 = 84,9 %	87,1 %
Sens. Hämangiom	199 / 242 = 82,2 %	87,0 %
Sens. FNH	148 / 170 = 87,1 %	96,3 %

Tendenziell zeigen sich angesichts der hohen Fallzahl im Sigmaringer Patientenkollektiv in allen Fragestellungen leicht bessere Ergebnisse gegenüber der DEGUM-Gesamtstatistik. Die Sensitivität ist fast gleich.

3.6. Ergebnisse der Fragestellung 2)

Screening nach Lebermetastasen bei neu diagnostiziertem Pankreas-Ca

Insgesamt wurden während des Studienzeitraums in Sigmaringen 16 Patienten mit Pankreaskarzinom mittels CEUS auf Metastasen gescreent. Nur fünf (31,3%) Patienten erfüllten die strengen Aufnahmebedingungen. 9 (56,3%) Patienten präsentierten sich zum Zeitpunkt der Kontrastmitteluntersuchung bereits in einem gesicherten Tumorstadium, das fortgeschrittener als T2 N0 M0 war. Zwei (12,5%) Patienten hatten außer der sonographischen Untersuchung keine weitere Referenzuntersuchung erhalten.

Von den fünf (31,3%) Patienten, die tatsächlich die Aufnahmebedingungen erfüllten, wurden bei vier (80,0%) mittels CEUS Lebermetastasen neu entdeckt. Eine Operation mit kurativer Zielsetzung war für diese vier Patienten somit nicht mehr möglich.

Bei einer Patientin von fünf (20,0%) konnten mittels CEUS keine Metastasen nachgewiesen werden. Sie erhielt eine Operation in kurativer Absicht, erkrankte jedoch innerhalb von zwei Jahren postoperativ an einer Peritonealkarzinose.

Wegen der geringen Fallzahl lassen sich keine Schlussfolgerungen ableiten. Auch in den übrigen Studienzentren war die Fallzahl so gering, dass die Fragestellung nicht beantwortet werden konnte.

3.7. Ergebnisse der Fragestellung 3)

Screening nach Lebermetastasen bei neu diagnostiziertem Kolorektal-Ca

Auch für diese Fragestellung ließen sich im Beobachtungszeitraum statistisch zu wenig auswertbare Patienten rekrutieren, welche die Aufnahmekriterien erfüllten.

Metastasen-Screening impliziert hier, dass zum Zeitpunkt der CEUS keine inkurablen Metastasen bei den Patienten mit Kolorektalkarzinom vorliegen durften. Dies traf für insgesamt 36 Patienten zu.

Bei 18 (50,0%) Patienten erfolgte die CEUS postoperativ nach Resektion des Primärtumors, also nicht studienkonform und 3 (8,3%) weitere Patienten erhielten keine Sicherung der CEUS-Diagnose.

15 übrige Patienten wurden in der Studie ausgewertet, von denen nach Abschluss des diagnostischen Prozederes zwei Patienten (13,3%) Metastasen aufwiesen und 13 (86,7%) keine. In keinem einzigen Fall (0,0%) war der CEUS-Befund diskrepant zu den Ergebnissen von B-Bild, CT und MRT. Im Vergleich zu diesen Verfahren wurden mittels CEUS keine zusätzlichen Metastasen (0,0%) neu entdeckt, jedoch auch keine einzige vordiagnostizierte Metastase (0,0%) übersehen. Der CEUS-Befund hatte bei keinem Patienten (0,0%) Einfluss auf die weitere Therapie, hätte jedoch in allen Fällen (100%) weitere radiologische Diagnoseverfahren ersetzt.

4. Diskussion

4.1. Beurteilung der CEUS-Ergebnisse nach Untersucherurteil

4.1.1. Erfüllung der Studienziele

Gemäß DEGUM-Studienprotokoll [14] sollte als primäres Ziel geklärt werden, ob die CEUS einen entscheidenden Vorteil gegenüber dem B-Bild in der Beurteilung von Lebertumoren erbringt.

In der vorliegenden Arbeit konnte dies am Beispiel Sigmaringen gezeigt werden. Im Vergleich zum B-Bild verbessern sich bei der Dignitätsbeurteilung mittels CEUS signifikant die Sensitivität um 2%, die Treffsicherheit um 10% und die Spezifität sogar um 20% bei gleichzeitiger Halbierung der Rate unklarer Befunde auf 6% (vgl. Graphik 4).

Auch bei der differentialdiagnostischen Charakterisierung von Lebertumoren erbringt die CEUS einen signifikanten Vorteil gegenüber dem nativen Ultraschall (vgl. Graphik 8). Der Anteil korrekt validierter maligner bzw. benigner Tumore steigt um 5% bzw. 15%. Die Trefferquote steigt um 10% bei einer Halbierung der Rate unklarer Befunde auf 10%.

Der Zugewinn an diagnostischer Information ist mit 44,6% immens (vgl. Graphik 18).

Sekundäres Ziel war der Vergleich mit den konventionellen Schnittbildverfahren [14], darum wurde auch versucht möglichst viele Tumore histologisch zu sichern. In der Dignitätsbeurteilung erbringt die CEUS zwar eine höhere Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit als das Einzeiler-CT (vgl. Graphik 5) und das MRT (vgl. Graphik 6) jedoch sind die Ergebnisse nicht signifikant. Auch der von der CEUS erbrachte, zum Teil erhebliche Vorteil bei der Differenzierung von Lebertumoren scheidet knapp am Signifikanzniveau (vgl. Graphik 9). Um dieses zu erreichen wäre eine noch höhere Fallzahl erforderlich gewesen. Es war jedoch nicht das erklärte Ziel der Studie zu zeigen, ob die CEUS besser als das CT oder das MRT ist, zumal anzumerken ist, dass mehrzeilige CT-Geräte mit höherer

Auflösung bessere Ergebnisse erzielen können als in dieser Studie.

Das Ergebnis der Studie zeigt, dass die CEUS ein sinnvolles Diagnoseverfahren im klinischen Alltag ist, deren Aussagekraft sich durchaus mit radiologischen Schnittbildverfahren messen kann. Die vorliegenden Ergebnisse lassen den Rückschluss zu, dass die CEUS dem CT und MRT bei der Beurteilung von Lebertumoren ebenbürtig ist. Dies gilt auch für die DEGUM-Multicenter-Studie [142] und weitere frühere Studien [43,55,87,92].

4.1.2. Beurteilung der Sensitivität (=korrekte Erkennung maligner Tumore)

Die CEUS-Sensitivität bzgl. der Erkennung maligner Tumore von 95,7% wird nur von wenigen vergleichbaren Monocenter-Studien [88,89,157] sowie der DEGUM-Multicenterstudie [142] erreicht. Eine ebenfalls noch nicht veröffentlichte, französische Multicenter-Studie unter der Leitung von Prof. Dr. med. François Tranquart, die ähnlich der prospektiven DEGUM-Multicenter-Studie konzipiert ist und die bis Dezember 2006 878 Patienten aus 15 französischen Zentren untersucht hat, erreichte eine Sensitivität von 79,4% [152].

Die hohe Sensitivität des B-Bildes ist mit 93,5% (vgl. Graphik4) wesentlich besser verglichen mit anderen Studien, in denen die B-Bild Erkennungsrate maligner Tumore bei 50-80% liegt [34,62,107,162]. Sie ist auf die außergewöhnliche Expertise des Untersuchers des Sigmaringer Patientenkollektivs zurückzuführen, wobei der klinische Ultraschall keine reine Imagingmethode darstellt. Da der klinische Gesamtbefund aus Anamnese, Basislabor und weiteren Patientenangaben bereits vor der sonographischen Untersuchung bekannt ist, werden ultraschalldiagnostische Entscheidungen von dieser Kenntnis beeinflusst.

Im Vergleich mit CT bzw. MRT schneidet die CEUS zwar besser ab, jedoch ist der Vorteil von 5% bzw. 15% (vgl. Graphik 5 bzw. 6) statistisch nicht signifikant. Die Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass es vertretbar ist, zur weiteren Abklärung einer malignen Verdachtsdiagnose im Anschluss an eine CEUS direkt eine Feinnadelbiopsie durchzuführen um dann je nach klinischer Erfordernis ggf. die radiologische Schnittbilddiagnostik zu veranlassen.

4.1.3. Beurteilung der Spezifität (=korrekte Erkennung benigner Tumore)

Die CEUS-Spezifität von 88,0% (vgl. Graphik 4) reiht sich zwischen den Studienergebnissen der letzten Jahre ein. Diese lag in Singlecenterstudien zwischen 80% [89] und 95% [25,116]. Die Multicenterstudie der DEGUM bzw. das französische Pendant erbrachten mit 83,1% [142] bzw. 88,1% [152] eine vergleichbare Spezifität. Das B-Bild liefert dank der Erfahrung und des klinischen Wissen des Untersuchers mit einer Spezifität von 70,9%(vgl. Graphik 4) bessere Werte als aktuelle Studien, in denen mittels B-Bild eine Spezifität von lediglich 40-63% erreicht wurde [29,116]. Sie ist der CEUS jedoch signifikant mit rund 20% klar im Nachteil.

Für den Vergleich der CEUS mit CT und MRT wurde außer für FNH und Hämangiom in möglichst vielen Fällen die histologische Verifizierung mittels Feinnadelbiopsie angestrebt. Dies war für 47 der 116 benignen Tumoren (40,5%) der Fall. Bei typischen FNH- und Hämangiom-Befunden sind CT und MRT als Goldstandard akzeptiert, was angesichts der hohen Fallzahl dieser Entitäten einem hohen Anteil nicht histologisch untersuchter Fälle (59,5%) entspricht. Eine Biopsie war in diesen Fällen ethisch nicht vertretbar. Da die Spezifität der CEUS mit 87,9% bzw. 85,7% fast identisch mit den 87,9% des CTs bzw. 83,7% des MRTs ist (vgl. Graphik 5 bzw. 6), kann die CEUS den beiden Verfahren als gleichwertig betrachtet werden. Die histologische Sicherung einer FNH oder eines Hämangioms sollte nur bei diskrepanten Befunden zwischen CEUS und CT/MRT veranlasst werden.

4.1.4. Beurteilung der Tumordifferenzierung

Die Ergebnisse der Tumordifferenzierung sind für alle Diagnoseverfahren naturgemäß weniger valide als die entsprechenden Ergebnisse der Dignitätsbeurteilung (vgl. Graphik 4 und 8), denn es ist einfacher einen Tumor einer Dignität zuzuordnen als einer definitiven Entität. Dies liegt an den sehr gut erfassbaren und zuverlässigen Kriterien der KM-Aussparung in der Spätphase der Leberperfusion. Wie schon in Kapitel 4.1.1. angesprochen erbringt für alle Fragestellungen die CEUS einen signifikant deutlichen Vorteil gegenüber der nativen Ultraschalluntersuchung.

4.1.4.1. Differenzierung der Hämangiome

In aktuellen Studien wird der CEUS bei der Erkennung von Hämangiomen eine Sensitivität von 72-76,5% bescheinigt [54,157], bzw. 85% und 82% [142,152]. In Sigmaringen wurden 87% der Hämangiome korrekt erkannt. Die Kombination aus arteriell globulärem Enhancement in 75% der Fälle und Irisblendenzeichen in 75 % der Fälle macht die CEUS mittels SonoVue® zu einem sehr verlässlichen Untersuchungsinstrument. Die Erkennungsrate ist gegenüber der B-Bild Methode 20% höher (vgl. Graphik 10), wobei das Signifikanzniveau ($p=0,071$) nur knapp verfehlt wird. Die CEUS kann einen B-Bildmorphologischen Verdacht diagnostisch bestätigen. Die Resultate decken sich mit anderen aktuellen Studien [87,142], in der die CEUS dem MRT praktisch ebenbürtig ist.

4.1.4.2. Differenzierung der FNH

Die Sensitivität von 96,6% (vgl. Graphik 11) liegt im Sigmaringer Patientengut um fast 10% bzw. 15% höher als in der DEGUM-Studie bzw. der Studie um Tranquart et al [142,152].

Der Vorteil der CEUS von 15% (vgl. Graphik 11) gegenüber dem B-Bild scheidet wegen zu geringer Fallzahl nur knapp am Signifikanzniveau ($p=0,080$). Als sicheres Untersuchungsmerkmal erwies sich in knapp 70% der Fälle arteriell eine radspeichenförmige KM-Aufnahme. Noch zuverlässiger fand man in allen Fällen eine im Vergleich zum Leberparenchym vermehrte KM-Aufnahme während der späten arteriellen und portalen Phase, gefolgt von fehlendem KM-Washout in der Spätphase. Letzteres ist jedoch mit Vorsicht zu betrachten, da eine nicht geringe Zahl von hochdifferenzierten HCC auch kein KM-Washout in der Spätphase zeigen [25,89,141,156]. Dennoch sind Verwechslungen in der Regel unwahrscheinlich. Denn HCC zeigen arteriell eine irreguläre KM-Aufnahme und keine vermehrte KM-Aufnahme in der portalvenösen Phase. Zum anderen ist die klinische Gesamtsituation eines Patienten mit einer FNH und eines Patienten mit einem HCC, welches in unseren Breiten meist in einer zirrhotisch veränderten Leber entsteht, völlig unterschiedlich [25]. Auch in unserer Studie wurde mittels

CEUS keine einzige FNH mit einem HCC verwechselt und umgekehrt, was den Wert der CEUS zur definitiven Diagnosefindung verdeutlicht. Die erreichte Sensitivität von 96,3% ist dem bildgebenden Goldstandard CT und MRT ebenbürtig.

4.1.4.3. Differenzierung der weiteren benignen Läsionen

Die CEUS eignet sich mit Einschränkungen auch zur Beurteilung seltener Lebertumore. Von 36 seltenen benignen Entitäten wurden 19 (52,3%) korrekt differenziert, was den hohen Stellenwert der CEUS belegt. Allerdings wurden drei benigne Läsionen (8,3%), darunter zwei Nekrosen und eine Narbe, wegen arteriell, randbetont vermehrter KM-Aufnahme und portalvenösem KM-Washout als maligne fehlinterpretiert.

4.1.4.4. Differenzierung der Metastasen

Eine CEUS-Sensitivität von 91% ist vor dem Hintergrund aktueller Studien als ausgezeichnet zu werten [81,89,142]. Der Vorteil gegenüber dem B-Bild ist mit 20% zwar beträchtlich, jedoch nicht signifikant ($p=0,134$).

Das zuverlässigste Merkmal ist die fehlende KM-Anreicherung in der Portal- und Spätphase, was in der vorliegenden Studie zu über 95% der Fall war.

Differenzierungsschwierigkeiten ergaben sich wie erwartet für einige arteriell hypervaskularisierte Metastasen, da diese nicht sicher vom HCC bzw. CCC zu unterscheiden sind. Die Betrachtung der klinischen Gesamtsituation erleichtert die Entscheidung. Bekanntermaßen treten HCC in einer zirrhotischen Leber etwa 20-mal häufiger auf als Metastasen und noch häufiger als ein CCC. Um Vergleiche zu CT und MRT zu ziehen, muss man sich auf aktuelle Studien beziehen, die CEUS, CT und MRT als gleichwertig in der Metastasendifferenzierung ansehen [18,89].

4.1.4.5. Differenzierung des HCC

In diesem Fall erbringt die CEUS mit rund 90% Sensitivität keinen Vorteil gegenüber dem B-Bild (vgl. Graphik 18), dessen Sensitivität ebenfalls bei 90% liegt. Jede solide Raumforderung in einer zirrhotischen Leber wird bis zum Beweis des

Gegenteils als HCC angesehen, da in unseren Breiten 90% der HCC nur auf dem Boden einer Leberzirrhose entstehen. Aus diesem zuverlässigen klinischen Zusammenhang erklärt sich die hohe Sensitivität des B-Bildes.

In der CEUS dagegen werden zur Identifizierung die strengen Vaskularisationskriterien des HCC angelegt [2]. Wie in anderen Studien jedoch beschrieben, ist die Diagnose eines HCC durch Größe, Differenzierungsgrad und unterschiedliche KM-Aufnahme erschwert. Während über 95% der Tumore arteriell verstärkt KM anreichern, trifft dies bei 1/3 der Tumore unter 1cm Durchmesser nicht zu [23,25,47,55,88,89,157]. Ein portales KM-Washout zeigt sich im günstigen Fall bei etwas mehr als zwei Drittel der Tumore [25,89,156], im ungünstigen Fall bei weniger als der Hälfte [141].

Dieses heterogene Verhalten zeigten auch die HCC im Sigmaringer Patientenkollektiv. Nur 80% nahmen arteriell verstärkt Kontrastmittel auf, davon die Hälfte nur in der Peripherie. Dagegen war die Rate der HCC mit spätem KM-Washout vergleichsweise hoch mit 85%. Vor diesem Hintergrund ist eine CEUS-Sensitivität von knapp 90% dementsprechend exzellent und im Vergleich zu CT und MRT diesen ebenbürtig [75]. Der Nachweis der arteriell chaotischen Perfusion belegt das Vorliegen eines HCC.

Es ist wünschenswert angesichts einer höheren Überlebensrate nach kurativer Leberteilektomie HCC in möglichst frühen Stadien zu erkennen [58,167].

In Anbetracht dessen und in Anlehnung an die EASL-Kriterien [28] kann daher die Kombination aus CEUS und Spiral-CT [55] oder CEUS und MRT oder auch B-Bild und CEUS allein [141] als ausreichende Methode zur Charakterisierung des HCC empfohlen werden.

4.1.4.6. Differenzierung der weiteren malignen Läsionen

Es zeigt sich, dass die CEUS im Einzelfall auch seltene Entitäten korrekt erkennen kann, wie beispielsweise cholangiozelluläre Karzinome, Angiosarkome und Hämangioendotheliome. Eine histologische Sicherung ist in diesen Fällen indiziert.

4.2. Vergleich der CEUS-Beurteilungen Doktorand vs. Untersucher

Wird die CEUS durch den Untersucher statt durch den Doktoranden beurteilt, ist sie in allen Fragestellungen signifikant besser (vgl. Graphik 16-18). Trotzdem kann festgehalten werden, dass Kontrastmitteluntersuchungen, die von einem erfahrenen Arzt durchgeführt werden, deren Bildersequenzen unabhängig von einem von einem klinisch und sonographisch unerfahrenen Doktoranden beurteilt werden, im Schnitt nach 4 wöchiger Einarbeitung akzeptable Ergebnisse liefern bezüglich Sensitivität und Tumordifferenzierung, verglichen mit aktuellen Multicenter-Studien [142,152].

Drei Aussagen jedoch, welche für die klinische Verlaufsprognose entscheidend sind, erweisen sich für aktuelle Maßstäbe [142,152] als unzureichend: Erstens die geringe Spezifität von nur 75,0%, zweitens mit 13,5% eine hohe Rate an Tumore, zu denen keine Aussage hinsichtlich der Dignität möglich ist und drittens mit 76,9% eine zu geringe Rate korrekt klassifizierter maligner Tumore (vgl. Graphik 19). Dies hat folgende Gründe:

Nach vierwöchiger Einarbeitung des Doktoranden mit Live-Demos, Befundungsübungen und Falldiskussionen erhielt der Doktorand die KM-Befunde schriftlich mit Bildern, Videoclips und Befund. Dennoch verfügte er nach dieser Zeit nicht über die Erfahrung des Untersuchers mit der CEUS und der Nativ-Sonographie und sicherlich auch nicht über die Beurteilungsfähigkeit der klinischen Gesamtsituation. Die klinische Unerfahrenheit in der Einschätzung denkbarer Differentialdiagnosen eines Lebertumors erklärt, warum die Rate an unklaren Diagnose mit 13,5% relativ hoch ist bei gleichzeitig geringer Spezifität von 75% (vgl. Graphik16). In Neun Fällen ergab sich im Follow-up eine andere Tumor-Enddiagnose als bei der Dateneingabe. Entweder ließ die Verlaufsbeobachtung doch den Schluss auf eine andere Dignität zu als vorher angenommen oder eine histologische Nachbefundung war nach Dateneingabe eingetroffen. In einem Fall führte die erneute Biopsie zur Diagnose. So stütze in diesen Fällen die Enddiagnose die ursprüngliche CEUS-Aussage des Untersuchers.

In drei Fällen von 210 hat der Untersucher bei erneuter Durchsicht seiner drei Jahre zurückliegenden Befunde seine ursprüngliche Diagnose revidiert.

Bei zwei Patienten mit zwei simultan vorhandenen, unterschiedlichen Lebertumoren, wurden vom Doktoranden die Läsionen falsch zugeordnet.

Für zwei Läsionen hatte der Doktorand die Befunde von CEUS und Enddiagnose vertauscht.

Dennoch beweist das relativ gute Abschneiden eines eintrainierten Doktoranden, dass die Beurteilung von CEUS-Befunden mit ihren gut definierten Kriterien relativ rasch erlernt werden kann. Dies gilt umso mehr für einen in der B-Bild-Diagnostik erfahrenen Untersucher mit klinischen Kenntnissen. Die CEUS kann demnach als recht objektives Verfahren gelten, zumal die Befunde exzellent und nachvollziehbar dokumentiert werden können, ein Mangel der regelmäßig der reinen B-Bild-Sonographie unterstellt wird.

4.3. Vergleich der CEUS-Ergebnisse nach Untersucherbeurteilung und DEGUM-Gesamtstatistik

In allen Fragestellungen erbringt die CEUS in Sigmaringen ähnlich gute Ergebnisse wie die DEGUM-Gesamtstatistik.

Dies wurde erreicht, obwohl bei >95% der Untersuchungen das ältere Phillips HDI 5000 eingesetzt wurde, während in der DEGUM Multicenterstudie in 828 Fällen (61,4%) das neue und viel leistungsstärkere Siemens Sequoia CPS zur Anwendung kam. Die hochempfindliche KM-Software (CPS-Technik des Siemens Accuson) kommt im Vergleich zum Philips HDI 5000 nicht nur mit der halben Kontrastmittelmenge aus, sondern erlaubt es, die KM-Bubbles mit deutlich höherer Sensitivität, niedrigerer Zerstörung bei Beschallung und über einen wesentlich längeren Zeitraum von 5-8 Minuten zu beobachten. Zusätzlich verfügt die Software über die Funktion, am Bildschirm gleichzeitig ein nativ-

ähnliches Bild der Läsion sowie die Kontrastmittelsequenz im Harmonic Imaging nebeneinander oder übereinander zu zeigen. Dies erleichtert beträchtlich die Gegenüberstellung B-Bild typischer Morphologien mit deren Kontrastmittelverhalten und damit deren anschließende Verifizierung bei schwieriger Darstellung im B-Bild insbesondere nach Einstellung der KM-Software im „Leerbild“ vor Ankunft des Kontrastmittels.

4.4. Beurteilung des Metastasenscreenings bei Pankreaskarzinom

Das Pankreaskarzinom ist mit einer Inzidenz von 16/100.000 in Deutschland wesentlich seltener als das Kolorektalkarzinom [124] und in der Regel erst im fortgeschrittenen Stadium symptomatisch, wenn kein kurativer Ansatz mehr möglich ist [63]. Beide Aussagen spiegeln sich im sigmaringer Patientengut wider. Das vorgesehene Studiendesign mit ausschließlichem Einschluss kleiner Pankreastumore ($\leq T2$) führte zu einer zu kleinen Fallzahl, was eine valide Aussage zur Problemstellung verhinderte.

Es darf jedoch angenommen werden, dass angesichts der bereits diskutierten hervorragenden Metastasensensitivität [43,81] die Rate an nicht operablen Patienten durch eine CEUS bei zusätzlichem Metastasennachweis ansteigt.

4.5. Beurteilung des Metastasenscreenings bei Kolorektalkarzinom

Die relativ hohe Inzidenz von rund 90:100.000 spiegelt sich im Sigmaringer Patientenkollektiv wider [124]. Die Prognose ist stadienabhängig. Bereits 25% der Karzinome sind zum Zeitpunkt der Diagnose in die Leber metastasiert [63]. Der entscheidende Unterschied liegt in der potentiellen Heilung trotz Metastasierung [37]. Dieser Umstand macht die CEUS zu einem interessanten Instrument.

Obwohl in Sigmaringen die präoperative CEUS im Vergleich zu radiologischen Schnittbildverfahren weder diagnostisches Vorgehen noch Therapie beeinflusst

hat, ist dies angesichts der geringen Fallzahl nicht aussagekräftig. Aktuelle Studien zeigen, dass die CEUS einen signifikanten Vorteil gegenüber dem B-Bild aufweist, was die Detektionsrate von Lebermetastasen anbelangt [43,81,82,109] und dem Dreiphasen-Spiral-CT ebenbürtig ist [43].

In der noch nicht veröffentlichten DEGUM-Gesamtstatistik von Bernatik et al zu dieser Fragestellung wurden 82 Patienten mit bekanntem Kolorektalkarzinom ausgewertet [13], welche zu folgendem Schluss kommt:

Wurden mittels B-Bild keine Metastasen in der Leber gefunden, so lag die Wahrscheinlichkeit mittels CEUS dennoch Metastasen zu entdecken bei nur 7,5%. Umgekehrt betrug die Wahrscheinlichkeit mittels CEUS zusätzliche Metastasen zu entdecken 53% bei Patienten, die bereits nativ mindestens eine Metastase aufwies. Dennoch hatte der CEUS-Befund, ähnlich den sigmaringer Ergebnissen, bei keinem Patienten Einfluss auf die ursprüngliche Beurteilung hinsichtlich Operabilität.

Da mittels CEUS jedoch nur Metastasen bei Patienten in fortgeschrittenen UICC-Tumorstadien $\geq 2b$ detektiert wurden, sollten in Zukunft gerade Patienten in frühen Stadien im Focus adäquater Studien liegen, wozu bereits die Neuaufgabe der DEGUM-Studie läuft.

4.6. Beurteilung der Kosten

Eine genaue Analyse der Kosten für sämtliche Bildgebung wurde in dieser Studie nicht durchgeführt. Die Ergebnisse zur Kostenanalyse der französischen Multicenter-Studie von Tranquart et al [152] lassen sich jedoch auch auf Sigmaringer Verhältnisse übertragen.

Die Anschaffungskosten liegen für ein CEUS-fähiges Ultraschallgerät mit 130-190.000 Euro am niedrigsten, gefolgt von CT mit 930.000-1.070.000 Euro und MRT mit 1.428.000-1.850.000.

Die erforderliche Nutzungsfläche ist mit höchstens 30 qm ebenfalls bei der CEUS am niedrigsten und nur knapp halb so groß wie die Nutzungsfläche eines

CTs und beträgt sogar nur rund 1/3 der MRT-Nutzungsfläche.

Die Untersuchungsdauer von 20-25 Minuten ist für B-Bild samt CEUS vergleichbar mit der von CT. Die CEUS KM-Kosten liegen für 1,5-4,8 ml bei 25-65 Euro. Ein MRT erfordert die dreifache Menge an KM und dauert im Schnitt eine halbe Stunde. Außerdem ist auch die Untersuchungszeit, welche die Anwesenheit eines technischen Assistenten erfordert bei der CEUS am niedrigsten.

Schwieriger zu erfassen sind die Kosten für Ausbildung und Training der Untersucher. Bei CT und MRT gilt die Untersucherabhängigkeit als relativ gering. Beim Ultraschall stellt dies den entscheidendsten Faktor für aussagefähige Bilder dar.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die CEUS bei Außerachtlassung der Ausbildungskosten die preisgünstigste Methode ist im Vergleich zu CT und MRT.

4.7. Abschlussbeurteilung der einzelnen diagnostischen Verfahren

4.7.1. B-Bild / Farbdoppler

In dieser Studie wurde gezeigt, dass der native Ultraschall gute Ergebnisse in der Beurteilung von Lebertumoren erbringt bei nahezu uneingeschränkter Verfügbarkeit, hoher Patientenakzeptanz, fehlender Strahlenbelastung und niedrigen Untersuchungskosten. Der Farbdoppler im speziellen hat sich durch Aufdecken nativer Perfusionsmuster als nützlich in der differentialdiagnostischen Betrachtung von HCC und FNH erwiesen, ist aber bei der Beurteilung der übrigen Lebertumore kein valides Instrument.

Als Nachteil der Sonographie wird die hohe Untersucherabhängigkeit der Ergebnisse in Abhängigkeit von Geschick und Erfahrung des untersuchenden Arztes betrachtet und limitiert durch teilweise schwierige Abbildungen der gesamten Leber vor allem in der Tiefe, abhängig von Adipositas, Leberverfettung, Muskelstatus, Schallkopfführung und Patientenmitarbeit

4.7.2. CEUS

Die CEUS hat sich in dieser Studie hinsichtlich Sensitivität, Spezifität und Tumordifferenzierung im Vergleich zu CT und MRT als ein gleichwertiges Instrument erwiesen. Es wurde gezeigt, dass das Vaskularisations- bzw. Perfusionsmuster von Lebertumoren mittels SonoVue® in der Regel den gleichen objektiven Kriterien folgt wie im KM-CT und KM-MRT.

Sie erbringt in fast 44,6% der Fälle einen Informationszugewinn im Vergleich zum B-Bild. Die Methode ist nicht invasiv, strahlungsfrei und hat so gut wie keine Nebenwirkungen [72,99]. In 23188 durchgeführten CEUS wurden nur 29 (0,13%) Überempfindlichkeitsreaktion beobachtet, vier mussten rein symptomatisch behandelt werden ohne Langzeit- oder Todesfolgen [112]. Da SonoVue® frei von Iod ist, bestehen keine Limitierungen durch Allergien, Niereninsuffizienz oder Schilddrüsenerkrankungen wie Hyperthyreose oder Autonomie. Die Kosten, der Zeitaufwand und der Platzverbrauch einer Untersuchung sind geringer als eine CT-oder gar MRT-Untersuchung und sie kann wegen guter Patientenakzeptanz beliebig oft wiederholt werden.

Die Möglichkeit, den Tumor in Echtzeit und differenzierter als im starren CT-/MRT-Schnittbild zu betrachten, ist hierbei auch ein Vorteil.

Die Auswertung der erstellten Untersuchungsbefunde ist, wie durch die eigene Erfahrung gezeigt wurde, selbst für einen unerfahrenen Kliniker relativ gut zu erlernen.

Von Nachteil ist die Einschränkung durch Patientenmitarbeit und -anatomie, insbesondere Adipositas und Zwerchfellhochstand, um keine Vaskularisationsphase zu verpassen. Der Vorteil einer hohen örtlichen und durch die kurze KM-Bolusgabe auch zeitlichen Auflösung gegenüber dem CT und MRT erweist sich dahingehend als Nachteil, dass nur 1-3 Läsionen gleichzeitig beobachtet werden können. Limitiert ist das Verfahren durch die zuweilen mangelnde Eindringtiefe von 12-15cm und der Tatsache, dass die CEUS bei bereits fundamental sonographisch schlechter Bildqualität patientenabhängig meist zu keiner Ver-

besserung der Aussagen führt.

Zusätzlich ist für das praktische Erlernen der CEUS eine noch höhere Erfahrung von Seiten des Untersuchers als für den nativen Ultraschall nötig.

4.7.3. CT

Das 3-Phasen-CT liefert validere Ergebnisse als die Kombination B-Bild/Farbdoppler. Es ist in der Anschaffung und den Betriebskosten günstiger als ein MRT und kann schneller als dieses einen Leberscan durchführen.

Im Vergleich zur CEUS gelten CT-Schnittbilder als weniger patienten- und untersucher abhängig. Wesentlicher Vorteil ist die sichere Darstellung des gesamten Organs mit besserem Überblick und die leichtere Verständlichkeit der großen Schnittbilder.

Ein weiterer Vorteil ist die Möglichkeit die Bilder in gewebespezifischen Dichtefenstern zu betrachten, in verschiedenen Schnittebenen und die 3d-Rekonstruktion, was zukünftig auch für die CEUS möglich sein wird [165].

Hauptnachteil ist die Strahlenbelastung. Wenn man bedenkt, dass die jährliche Effektivdosis durch natürliche und zivilisatorische Strahlung in Deutschland rund 4 mSv beträgt [121], ist die Effektivdosis eines Abdomen-CTs mit 27,5 mSv 7-mal so hoch. Dank großzügiger Indikationsstellung steigt die Zahl der durchgeführten CT-Scans jedoch jährlich auf mittlerweile bedenkliche Werte [27] oberhalb des vom statistischen Bundesamt festgelegten Jahreshöchstwertes für beruflich strahlenexponierte Menschen von 20 mSv [140]. In einer aktuellen Studie konnte gezeigt werden, dass dieses Risiko bislang weit unterschätzt wurde [27]. Es wird angenommen, dass mittlerweile bis zu 2% aller Malignome in den USA auf die Strahlenexposition durch CT-Untersuchungen zurückzuführen sind, wobei das Risiko bei jüngeren Patienten exponentiell ansteigt.

Die Untersuchung ist limitiert bei agitierten Patienten, dicken und extrem dünnen Patienten, bei Schwangeren und Niereninsuffizienten. Neben Überempfindlichkeit bis hin zum anaphylaktischen Schock sind Schilddrüsenentgleisungen

und KM-induzierte Nephropathie möglich [110,150]. Der Anteil an ungeeigneten Patienten dürfte etwa dem Anteil in der Ultraschalldiagnostik entsprechen.

4.7.4. MRT

Der Kernspintomograph hat sich in der vorliegenden Studie als ein sehr valides Instrument in der Diagnostik von Lebertumoren erwiesen, das der CEUS gleichwertig ist und ebenfalls strahlungsfrei arbeitet. Die Bilder zeichnen sich durch hohen Weichteilkontrast aus und können durch Aquirierung verschiedener Sequenztypen sehr differenzierte Gewebefragestellungen klären. 3d-Rekonstruktionen sind möglich. Die Untersuchung gilt als weniger patienten- und untersucherabhängig als die CEUS.

Doch auch das Kernspin erfordert eine aktive Mitarbeit des Patienten, während der Untersuchung regungslos zu liegen. Die Patientenakzeptanz ist niedriger wegen der klaustrophobischen Untersuchungsposition. Limitierend wirken auch die Kontraindikationen wie metallische Implantate. So ergibt sich eine Rate an nicht durchführbaren Untersuchungen, welche der CEUS und dem CT entsprechen dürfte.

Überempfindlichkeitsreaktionen auf Gadoliniumhaltige Kontrastmittel sind seltener als auf CT-Kontrastmittel, kommen jedoch mit 0,17% [100] bis 1,15% [91, 104], häufiger vor als auf SonoVue®. Sie sind in fast allen Fällen symptomatisch in den Griff zu bekommen [46,91]. Eine seltene, aber gefürchtete Nebenwirkung ist die Nierenfibrose.

Zudem kommen hohe Anschaffungs- und Betriebskosten, großer Platz- und Personalbedarf und die lange Untersuchungsdauer hinzu.

4.7.5. Ultraschallgezielte Biopsie

Die Biopsie bleibt der Goldstandard, um Diagnosen mit einer Validität von weit über 95% zu sichern, jedoch nicht ohne Vorbehalte: In einer Studie von Wang P. et al [158], in der über einen Zeitraum von 20 Jahren die Feinnadelpunktionen

von rund 2500 Patienten mit unbekanntem Lebertumor ausgewertet wurden, traten in einigen Fällen Komplikationen auf. 11 Patienten (0,44%) entwickelten eine behandlungsbedürftige intraperitoneale Blutung und 5 Patienten (0,2%) eine Metastasierung durch punktionsbedingte Verschleppung von Tumorzellen. In einer Studie von tenBerge J et al [149] war unter den 167 biopsierten Patienten sogar ein Todesfall zu verzeichnen aufgrund akzidenteller Verlegung eines biliären Stents und konsekutiver Sepsis.

Noch zurückhaltender sollten Hämangiome biopsiert werden. In 2% der Fälle, führen beobachtungspflichtige Blutungen zu einem 1-tägigen stationären Aufenthalt [32].

Abgesehen von den Komplikationen ist selbst die diagnostische Validität einer Feinnadelbiopsie nicht 100%. Die vorliegende Studie beinhaltet vier Läsionen, die histologisch keiner Entität zuzuordnen waren.

Zum einen wird, falls die Biopsie den Tumor verfehlt oder nur nekrotische Anteile enthält, das Punktat falsch negativ befundet. Die Punktion erfordert ein hohes Maß an Erfahrung und Präzision. Bei multiplen Leberherden wird in der Regel nur eine Läsion, selten zwei punktiert und nicht immer erlaubt deren intrahepatische Lokalisation, insbesondere bei Tumordurchmessern unter 8 mm, die sichere Gewinnung von repräsentativem Biopsiematerial.

5. Zusammenfassung

1. Für Fragestellung 1) Charakterisierung unbekannter Lebertumore wurde das primäre Studienziel erreicht. Die CEUS hat sich als signifikanter Vorteil gegenüber dem B-Bild erwiesen, was die Beurteilung von Dignität und Differenzierung unbekannter Leber Raumforderungen anbelangt.
2. Auch das sekundäre Studienziel wurde erreicht. Die CEUS kann bei der Beurteilung ungeklärter Lebertumore dem CT und MRT als ebenbürtig betrachtet werden.
3. Es ist ethisch vertretbar, bei unklaren Leberherden im Anschluss an die Nativsonographie weitere für den Patienten belastende Bildgebung durch eine CEUS zu ersetzen und bei benignen Läsionen nur noch im Falle diskrepanter Befunde zu CT und MRT den Tumor zu biopsieren.
4. Die Auswertung von CEUS-Befunden richtet sich nach objektiven Kriterien und kann relativ schnell von einem Arzt erlernt werden.
5. Auch die praktische Anwendung der CEUS kann von einem sonographisch erfahrenen Untersucher relativ schnell erlernt werden.
6. Die CEUS ist günstig in der Anwendung, fast komplikationslos und wird von den Patienten bestens toleriert.
7. Fragestellung 2) und 3) Metastasenscreening bei Pankreas- und Kolorektalkarzinom konnten angesichts zu strenger Aufnahmekriterien und daraus resultierend zu geringer Patientenzahl nicht geklärt werden. Es empfiehlt sich ein neues Studiendesign.
8. Verglichen mit den Studien der letzten Jahre erbringt die CEUS in Sigmaringen trotz Einsatzes des älteren HDI 5000 Gerätes bei Verwendung einer hohen KM-Menge (4,8ml) gleich gute Ergebnisse.

6. Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie hat gezeigt, dass der Einsatz der Kontrastmittelsonographie mit Sonovue® bei der Beurteilung ungeklärter Lebertumore eine wertvolle Bereicherung für die tägliche Routinediagnostik darstellt. Angesichts der hohen diagnostischen Validität bei gleichzeitig guter Patientenakzeptanz ist die CEUS in den Händen eines erfahrenen Untersuchers eine gerechtfertigte Alternative zu CT und MRT und sollte im Anschluss an die B-Bild Sonographie der nächste diagnostische Schritt sein.

7. Literaturverzeichnis

1.	Adam A: Ultraschallbehandlung im Kindesalter. Kongressbericht der Erlanger Ultraschalltagung 1949: 274-277 (1949)
2.	Albrecht T, Blomley M, Bolondi L, Claudon M, Correas JM, Cosgrove D, Greiner L, Jager K, Jong ND, Leen E, Lencioni R, Lindsell D, Martegani A, Solbiati L, Thorelius L, Tranquart F, Weskott HP, Whittingham T, EFSUMB Study Group: Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. January 2004. Ultraschall Med Aug;25(4):249-256 (2004)
3.	Albrecht T, Blomley MJ, Burns PN et al.: Improved detection of hepatic metastases with pulse-inversion US during the liver-specific phase of SHU508A: A multicenter study. Radiol 227: 361-370 (2003)
4.	Albrecht T, Blomley MJ, Heckemann RA, Cosgrove DO, Jayaram V, Butler-Barnes J, Eckersley RJ, Hoffmann CW, Bauer A: Stimulated acoustic emissions with the ultrasound contrast medium levovist: a clinically useful contrast effect with liver-specific properties. Rofo Jan;172(1):61-67 (2000)
5.	Albrecht T, Hoffmann CW, Schettler S, Overberg A, Ilg M, Wolf KJ: Improved detection of liver metastases with phase inversion imaging during the liver-specific phase of the ultrasound contrast agent levovist. Eur Radiol 9 Suppl 3:S388 (1999)
6.	Albrecht T: Kontrastmittelgestützter Ultraschall der Leber – Herausforderung und Chance für die deutsche Radiologie. Fortschr Röntgenstr 175: 889-891 (2003)
7.	Alonso A, Della Martina A, Stroick M, Fatar M, Griebe M, Pochon S, Schneider M, Hennerici M, Allémann E, Meairs S: Molecular imaging of human thrombus with novel abciximab immunobubbles and ultrasound. Stroke May;38(5): 1508-1514 (2007)
8.	Ammann RW, Akovbiantz A, Eckert J, Largiader F, Geroulanos S, Pouliadis GP: Diagnose der Echinokokkose. Deut Med Wochenschr 104: 1466-1469 (1979)
9.	Bachmann C, Klibanov AL, Olson TS, Sonnenschein JR, Rivera-Nieves J, Cominelli F, Ley KF, Lindner JR, Pizarro TT: Targeting mucosal addressin cellular adhesion molecule (MAdCAM)-1 to noninvasively image experimental Crohn's disease. Gastroenterology Jan;130(1): 8-16 (2006)

10.	Balen FG, Allen CM, Lees WR: Review- Ultrasound Contrast agents. Clin Radiol 49: 77-82 (1994)
11.	Bao S, Thrall BD, Miller DL: Transfection of a reporter plasmid into cultured cells by sonoporation in vitro. Ultrasound Med Biol 23(6):953-959 (1997)
12.	Bauditz J, Schade T, Wermke W: Sonographic diagnosis of hilar cholangiocarcinomas by the use of contrast agents. Ultraschall Med Apr;28(2):161-177 (2007)
13.	Bernatik et al: Kontrastmittelsonographie zur Lebermetastasendetektion bei Patienten mit kolorektalem Karzinom
14.	Bernatik T, Strobel D, Seitz K: DEGUM-Studienprotokoll Charakterisierung ungeklärter Lebertumore 25.01.03
15.	Bernatik T, Strobel D, Seitz K: DEGUM-Studienprotokoll Metastasendetektion bei Pankreaskarzinom, 25.01.03
16.	Bernatik T, Strobel D, Seitz K: DEGUM-Studienprotokoll Metastasendetektion bei Kolorektalem Karzinom, 25.01.03
17.	Biecker E, Fischer HP, Strunk H Sauerbruch T: Benign hepatic tumours. Z Gastroenterol 41: 191–200 (2003)
18.	Bleuzen A, Huang C, Olar M, Tchienbou J, Tranquart F: Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound in focal lesions of the liver using cadence contrast pulse sequencing. Ultraschall Med 27: 40–48 (2006)
19.	Blomley MJ, Albrecht T, Cosgrove DO, Eckersley RJ, Butler-Barnes J, Jayaram V, Patel N, Heckemann RA, Bauer A, Schlieff R: Stimulated acoustic emission to image a late liver and spleen-specific phase of Levovist in normal volunteers and patients with and without liver disease. Ultrasound Med Biol Nov;25(9):1341-1352 (1999)
20.	Blomley MJ, Sidhu PS, Cosgrove DO, Albrecht T, Harvey CJ, Heckemann RA, Butler-Barnes J, Eckersley RJ, Basilico R: Do different types of liver lesions differ in their uptake of the microbubble contrast agent SH U 508A in the late liver phase? Early experience. Radiology Sep;220(3):661-667 (2001)

21.	Bluemke DA, Paulson EK, Choti MA, DeSena S, Clavien PA: Detection of hepatic lesions in candidates for surgery: comparison of ferumoxides-enhanced MR imaging and dual-phase helical CT. Am J Roentgenol Dec;175(6):1653-1658 (2000)
22.	Bluemke DA, Sahani D, Amendola M, Balzer T, Breuer J, Brown JJ, Casalino DD, Davis PL, Francis IR, Krinsky G, Lee FT Jr, Lu D, Paulson EK, Schwartz LH, Siegelman ES, Small WC, Weber TM, Welber A, Shamsi K: Efficacy and safety of MR imaging with liver-specific contrast agent: U.S. multicenter phase III study. Radiology Oct;237(1):89-98 (2005)
23.	Böcker W, Denk H, Heitz PU: Lebermetastasen. Aus Pathologie 3.Aufl, ersch im Urban & Fischer Verlag:794 (2004)
24.	Bolondi L, Gaiani S, Celli N: Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. Hepatology 42: 27–34 (2005)
25.	Boozari B, Lotz J, Galanski M, Gebel M: Diagnostic imaging of liver tumours. Current status. Internist (Berl) Jan;48(1):8, 10-12, 14-16, 18-20 (2007)
26.	Braga HJ, Choti MA, Lee VS, Paulson EK, Siegelman ES, Bluemke DA: Liver lesions: manganese-enhanced MR and dual-phase helical CT for preoperative detection and characterization comparison with receiver operating characteristic analysis. Radiology May;223(2):525-531 (2002)
27.	Brenner DJ, Hall EJ: Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. N Engl J Med Nov 29;357(22):2277-2284 (2007)
28.	Bruix J, Sherman M, Llovet JM: Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 35: 421–430 (2001)
29.	Bryant TH, Blomley MJ, Albrecht T, Sidhu PS, Leen EL, Basilico R, Pilcher JM, Bushby LH, Hoffmann CW, Harvey CJ, Lynch M, MacQuarrie J, Paul D, Cosgrove DO: Improved characterization of liver lesions with liver-phase uptake of liver-specific microbubbles: prospective multicenter study. Radiology Sep;232(3):799-809 (2004)

30.	Bryant TH, Blomley MJ, Albrecht T, Sidhu PS, Leen EL, Basilico R, Pilcher JM, Bushby LH, Hoffmann CW, Harvey CJ, Lynch M, MacQuarrie J, Paul D, Cosgrove DO: Improved characterization of liver lesions with liver-phase uptake of liver-specific microbubbles: prospective multicenter study. <i>Radiology Sep;232(3):799-809 (2004)</i>
31.	Burns PN, Wilson SR, Simpson DH: Pulse inversion imaging of liver blood flow: improved method for characterizing focal masses with microbubble contrast. <i>Invest Radiol Jan;35(1):58-71 (2000)</i>
32.	Caldironi MW, Mazzucco M, Aldinio MT, Paccagnella D, Zani S, Pontini F, De Bellis ME, Rebuffi AG, Costantin G: Echo-guided fine-needle biopsy for the diagnosis of hepatic angioma. A report on 114 cases. <i>Minerva Chir Jun;53(6):505-509 (1998)</i>
33.	Carrim ZI, Murchison JT: The prevalence of simple renal and hepatic cysts detected by spiral computed tomography. <i>Clin Radiol Aug;58(8):626-629 (2003)</i>
34.	Clarke MP, Kane RA, Steele G Jr, Hamilton ES, Ravikumar TS, Onik G, Clouse ME: Prospective comparison of preoperative imaging and intraoperative ultrasonography in the detection of liver tumors. <i>Surgery Nov;106(5):849-855 (1989)</i>
35.	Correas JM, Bridal L, Lesavre A, Méjean A, Claudon M, Hélénon O: Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance, and artifacts. <i>Eur Radiol 11(8):1316-1328 (2001)</i>
36.	Correas JM, Burns PN, Lai X, Qi X: Infusion versus bolus of an ultrasound contrast agent: in vivo dose-response measurements of BR1. <i>Invest Radiol Jan;35(1):72-79 (2000)</i>
37.	Cummings LC, Payes JD, Cooper GS: Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study. <i>Cancer Feb 15;109(4):718-726 (2007)</i>
38.	Dai Y, Chen MH, Yin SS, Yan K, Fan ZH, Wu W, Wang YB, Yang W: Focal liver lesions: can SonoVue-enhanced ultrasound be used to differentiate malignant from benign lesions? <i>Invest Radiol Aug;42(8):596-603 (2007)</i>
39.	Dalla Palma L, Bertolotto M, Quaia E, Locatelli M: Detection of liver metastases with pulse inversion harmonic imaging: preliminary results. <i>Eur Radiol 9 Suppl 3:S382-387 (1999)</i>

40.	Dayton PA, Pearson D, Clark J, Simon S, Schumann PA, Zutsi R, Matsunaga TO, Ferrara KW: Ultrasonic analysis of peptide- and antibody-targeted microbubble contrast agents for molecular imaging of alphavbeta3-expressing cells. Mol Imaging Apr;3(2): 125-134 (2004)
41.	Demmel F: Behandlung schlecht heilender Geschwüre mit Ultraschall. Kongressbericht der Erlanger Ultraschalltagung 1949: 311-312 (1949)
42.	Dietrich CF, Bekcer D: Leber. Signalverstärkte Farbdopplersonographie des Abdomens, ersch im Schnetztor-Verlag:64-104 (2002)
43.	Dietrich CF, Kratzer W, Strobe D, Danse E, Fessl R, Bunk A, Vossas U, Hauenstein K, Koch W, Blank W, Oudkerk M, Hahn D, Greis C: Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. World J Gastroenterol Mar 21;12(11):1699-1705 (2006)
44.	Dietrich CF, Schuessler G, Trojan J, Fellbaum C, Ignee A: Differentiation of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma by contrast-enhanced ultrasound. Br J Radiol Aug;78(932):704-707 (2005)
45.	Dill-Macky MJ, Burns PN, Khalili K, Wilson SR: Focal hepatic masses: enhancement patterns with SH U 508A and pulse-inversion US. Radiology Jan;222(1):95-102 (2002)
46.	Dillman JR, Ellis JH, Cohan RH, Strouse PJ, Jan SC: Frequency and severity of acute allergic-like reactions to gadolinium-containing i.v. contrast media in children and adults. AJR Am J Roentgenol Dec;189(6):1533-1538 (2007)
47.	Ding H, Wang WP, Huang BJ, Wei RX, He NA, Qi Q, Li CL: Imaging of focal liver lesions: low-mechanical-index real-time ultrasonography with SonoVue. J Ultrasound Med Mar;24(3):285-297 (2005)
48.	Donald I, Macvicar J, Brown TG: Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound. Lancet. Jun;7(7032): 1188-1195 (1958)
49.	Doppler C: Über den Einfluss der Bewegungen des Fortpflanzungsmittels auf die Erscheinungen der Aether- Luft- und Wasserwellen. Abh. Kgl. Bohm. Ges d. Wissenschaft (Prag) 295-306 (1847)

50.	Dussik KT: Additional results of ultrasonic investigation of brain diseases. Acta Neurochir 2(3-4): 379-401 (1952)
51.	Edmundson H, Craig J: Neoplasms of the liver. In: Schiff L (ed). Diseases of the liver. 8 ed. Philadelphia: Lippincott:1109 (1987)
52.	Fanucchi F, Bussi L: Biologische Wirkungen und therapeutische Anwendungen des Ultraschalls (Experimentelle Untersuchungen und klinische Beobachtungen) Kongressbericht der Erlanger Ultraschalltagung 1949: 125-130 (1949)
53.	Forsberg F, Liu JB, Burns PN, Merton DA, Goldberg BB: Artifacts in ultrasonic contrast agents studies. J Ultrasound Med 13: 357-365 (1994)
54.	Furuse Furuse J, Nagase M, Ishii H: Contrast enhancement patterns of hepatic tumours during the vascular phase using coded harmonic imaging and Levovist to differentiate hepatocellular carcinoma from other focal lesions. Br J Radiol 76: 385–392 (2003)
55.	Gaiani S, Celli N, Piscaglia F, Cecilioni L, Losinno F, Giangregorio F, Mancini M, Pini P, Fornari F, Bolondi L: Usefulness of contrast-enhanced perfusional sonography in the assessment of hepatocellular carcinoma hypervascular at spiral computed tomography. J Hepatol Sep;41(3):421-426 (2004)
56.	Gramiak R, Sha PM, Kramer DH: Ultrasound cardiography: contrast studies in anatomy and function. Radiology Apr;92(5): 939-948 (1969)
57..	Gramiak R, Sha PM: Echocardiography of the aortic root. Invest. Radiol Sep-Oct;3(5): 356-366 (1968)
58.	Hanazaki K, Kajikawa S, Shimozawa N, Mihara M, Shimada K, Hiraguri M, Koide N, Adachi W, Amano J: Survival and recurrence after hepatic resection of 386 consecutive patients with hepatocellular carcinoma. J Am Coll Surg Sep;191(3):341-342 (2000)
59.	Harvey CJ, Blomley MJ, Eckersley RJ, Heckemann RA, Butler- Barnes J, Cosgrove DO: Pulse-inversion mode imaging of liver specific microbubbles: improved detection of subcentimetre metastases. Lancet Mar 4;355(9206):807-808 (2000)

60.	Hausser J, Doerr W, Frey R, Uhberle A: Experimentelle Untersuchungen über die Ultraschallwirkung auf das Jensesarkom der Ratte. Kongressbericht der Erlanger Ultraschalltagung 1949: 95-98 (1949)
61.	Heintz P, Ehrenheim C: Differentiation of focal liver lesions using contrast-enhanced MRT Rofo Mar;150(3):297-306 (1989)
62.	Helmberger T, Rau H, Linke R, Reiser M: Diagnosis and staging of liver metastases with imaging methods Chirurg Feb;70(2):114-122 (1999)
63.	Herold G, Heintges T: Gastroenterologie. Aus Innere Medizin 1 Aufl, ersch im Herold-Verlag: 426-431,440-442 (2006)
64.	Hohmann J, Skrok J, Puls R, Albrecht T: Characterization of focal liver lesions with contrast-enhanced low MI real time ultrasound and SonoVue. Rofo Jun;5(3):178-184 (1)
65.	Holmes JH, Howry DH, Posakony GJ, Cushman CR: Ultrasonic visualization of soft tissue structures in the human body. Trans Am Clin Climatol Assoc 66: 208-225 (1954)
66.	Hompesch H: Über den Mechanismus der bakteriziden Wirkung der Ultraschallwellen. Kongressbericht der Erlanger Ultraschalltagung 1949: 218-224 (1949)
67.	Horvath I, Lennert K: Über den Einfluss der Ultraschallwellen auf blutbildende Organe. Kongressbericht der Erlanger Ultraschalltagung 1949: 180-185 (1949)
68.	Horvath J: Morphologische Untersuchungen über die Wirkung der Ultraschallwellen auf das Karzinomgewebe. Strahlenther. 77: 119 (1944)
69.	Hosten N, Steger W, Bechstein WO, Zindel WJ, Venz S, Lemke AJ, Vogl TJ, Felix R: Vaskularisationsmuster in fokalen Leberläsionen: Vergleich der nativen und signalverstärkten amplitudenmodifizierten Farbduplexsonographie. Fortschr Geb Röntgenstr Nuklearmed 166: 507-513 (1997)

70.	Huppertz A, Balzer T, Blakeborough A, Breuer J, Giovagnoni A, Heinz-Peer G, Laniado M, Manfredi RM, Mathieu DG, Mueller D, Reimer P, Robinson PJ, Strotzer M, Taupitz M, Vogl TJ; European EOB Study Group: Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoxetic acid-enhanced MR images with intraoperative findings. Radiology Jan;230(1):266-275 (2004)
71.	Iijima H, Moriyasu F, Miyahara T, Yanagisawa K: Ultrasound contrast agent, Levovist microbubbles are phagocytosed by Kupffer cells-In vitro and in vivo studies. Hepatol Res Aug;35(4):235-237 (2006)
72.	Jakobsen JA, Oyen R, Thomsen HS, Morcos SK; Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR): Safety of ultrasound contrast agents. Eur Radiol May;15(5):941-945 (2005)
73.	Kasper HU, Drebber U, Dries V, Dienes HP: Liver metastases: incidence and histogenesis. Z Gastroenterol Oct;43(10):1149-1157 (2005)
74.	Kim TK, Choi BI, Han JK, Hong HS, Park SH, Moon SG: Hepatic tumors: contrast agent-enhancement patterns with pulse-inversion harmonic US. Radiology Aug;216(2):411-407 (2000)
75.	Kim YK, Kwak HS, Kim CS : Hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: comparison of SPIO-enhanced MR imaging and 16-detector row CT. Radiology 238: 531–541 (2006)
76.	Kinkel K, Tardivon AA, Soyer P, Spatz A, Lasser P, Rougier P, Vanel D: Dynamic contrast-enhanced subtraction versus T2-weighted spin-echo MR imaging in the follow-up of colorectal neoplasm: a prospective study of 41 patients. Radiology Aug;200(2):453-458 (1996)
77.	Klibanov AL, Rychak JJ, Yang WC, Alikhani S, Li B, Acton S, Lindner JR, Ley K, Kaul S: Targeted ultrasound contrast agent for molecular imaging of inflammation in high-shear flow. Contrast Media Mol Imaging Nov;1(6): 259-266 (2006)
78.	Koch CW, Pauwels EK: Evaluation of ultrasonic and scintigraphic studies of the liver. Radiol Clin (Basel) 45(2-4):282-291 (1976)

79.	Kono Y, Steinbach GC, Peterson T, Schmid-Schönbein GW, Mattrey RF: Mechanism of parenchymal enhancement of the liver with a microbubble-based US contrast medium: an intravital microscopy study in rats. Radiology Jul;224(1):253-257 (2002)
80.	Konopke R, Bunk A, Kersting S: The role of contrast-enhanced ultrasound for focal liver lesion detection: an overview. Ultrasound Med Biol Oct;33(10):1515-1526 (2007)
81.	Konopke R, Kersting S, Bergert H, Bloomenthal A, Gastmeier J, Saeger HD, Bunk A: Contrast-enhanced ultrasonography to detect liver metastases : a prospective trial to compare transcutaneous unenhanced and contrast-enhanced ultrasonography in patients undergoing laparotomy. Int J Colorectal Dis Feb;22(2):201-207 (2007)
82.	Konopke R, Kersting S, Saeger HD, Bunk A: Detection of liver lesions by contrast-enhanced ultrasound -- comparison to intraoperative findings. Ultraschall Med Apr;26(2):107-113 (2005)
83.	Korosoglou G, Behrens S, Bekeredjian R, Hardt S, Hagenmueller M, Dinjus E, Böhm KJ, Unger E, Katus HA, Kuecherer H: The potential of a new stable ultrasound contrast agent for site-specific targeting. An in vitro experiment. Ultrasound Med Biol Oct;32 (10): 1473-1478 (2006)
84.	Kress F: Vorschlag zur Verwendung beschallten Karzinombreies zur Schutzimpfung nach Karzinomoperationen. Kongressbericht der Erlanger Ultraschalltagung 1949: 99-102 (1949)
85.	Kress F: Über die Wirkung von Ultraschall auf Brucella-, Abortus- und Tuberkulosekeime; Aussichten einer Vakzination gegen diese Erkrankungen. Kongressbericht der Erlanger Ultraschalltagung 1949: 225-232 (1949)
86.	Kuszyk BS, Bluemke DA, Urban BA, Choti MA, Hruban RH, Sitzmann JV, Fishman EK: Portal-phase contrast-enhanced helical CT for the detection of malignant hepatic tumors: sensitivity based on comparison with intraoperative and pathologic findings. Am J Roentgenol Jan;166(1):91-95 (1996)

87.	Lee JY, Choi BI, Han JK, Kim AY, Shin SH, Moon SG: Improved sonographic imaging of hepatic hemangioma with contrast-enhanced coded harmonic angiography: comparison with MR imaging. Ultrasound Med Biol Mar;28(3):287-295 (2002)
88.	Leen E, Angerson WJ, Yarmenitis S, Bongartz G, Blomley M, Del Maschio A, Summaria V, Maresca G, Pezzoli C, Llull JB: 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 Mar;41(3):200-206 (2002)
89.	Leen E, Ceccotti P, Kalogeropoulou C, Angerson WJ, Moug SJ, Horgan PG: Prospective multicenter trial evaluating a novel method of characterizing focal liver lesions using contrast-enhanced sonography. AJR Am J Roentgenol Jun;186(6):1551-1559 (2006)
90.	Lencioni R, Donati F, Cioni D, Paolicchi A, Cicorelli A, Bartolozzi C: Detection of colorectal liver metastases: prospective comparison of unenhanced and ferumoxides-enhanced magnetic resonance imaging at 1.5 T, dual-phase spiral CT, and spiral CT during arterial portography. MAGMA Dec;7(2):76-87 (1998)
91.	Li A, Wong CS, Wong MK, Lee CM, Au Yeung MC: Acute adverse reactions to magnetic resonance contrast media--gadolinium chelates. Br J Radiol Feb;80(950):145 (2007)
92.	Li R, Guo Y, Hua X, He Y, Ding J, Guo A, Luo M: Characterization of focal liver lesions: comparison of pulse-inversion harmonic contrast-enhanced sonography with contrast-enhanced CT. J Clin Ultrasound Mar-Apr;35(3):109-117 (2007)
93.	Lutz H, Weidenhiller S, Rettenmaier G: Ultrasonically guided fine-needle biopsy of the liver. Schweiz Med Wochenschr Jul 21;103(29):1030-1033 (1973)
94.	Madjar H, Pömpeler H, Schürmann R, Göppinger A, Breckwoldt M, Pfeleiderer A: Verbesserung der Durchblutungsdiagnostik durch Echo-Kontrastmittel. Geburtsh Frauenheilk 53: 866-869 (1993)
95.	Mattrey RF, Steinbach GC: Ultrasound Contrast Agents: State of the Art. Invest Radiol 26: 5-11 (1991)

96.	Mayno G: Knochen- und Sehnenläsionen durch Ultraschall. Kongressbericht der Erlanger Ultraschalltagung 1949: 205-206 (1949)
97.	Mergo PJ, Ros PR: Benign lesions of the liver. Radiol Clin North Am 36: 319–331 (1998)
98.	Merz E, Reinold E: Kontrast in der Sonographie. Ultraschall Med 18: 1-2 (1997)
99.	Morel DR, Schwieger I, Hohn L, Terrettaz J, Llull JB, Cornioley YA, Schneider M: Human pharmacokinetics and safety evaluation of SonoVue, a new contrast agent for ultrasound imaging. Invest Radiol Jan;35(1):80-85 (2000)
100.	Murphy KJ, Brunberg JA, Cohan RH: Adverse reactions to gadolinium contrast media: a review of 36 cases. Am J Roentgenol 167: 847-849 (1996)
101.	Newman CM, Bettinger T: Gene therapy progress and prospects: ultrasound for gene transfer. Gene Ther Mar;14(6):465-475 (2007)
102.	Nicolau C, Brú C: Focal liver lesions: evaluation with contrast-enhanced ultrasonography. Abdom Imaging May-Jun; 29(3):348-359 (2004)
103.	Nicolau C, Catalá V, Vilana R, Gilabert R, Bianchi L, Solé M, Pagés M, Brú C: Evaluation of hepatocellular carcinoma using SonoVue, a second generation ultrasound contrast agent: correlation with cellular differentiation. Eur Radiol Jun;14(6):1092-1099 (2004)
104.	Niendorf HP, Haustein J, Cornelius I, Alhassan A, Clauss W: Safety of gadolinium- DTPA: extended clinical experience. Magn Reson Med 22: 222-228 (1991)
105.	Nisenbaum HL, Rowling SE: Ultrasound of focal hepatic lesions. Semin Roentgenol 30: 324-346 (1995)
106.	Numminen K, Halavaara J, Tervahartiala P, Isoniemi H, Kivisaari L, Palomäki M, Höckerstedt K: Liver tumour MRI: what do we need for lesion characterization? Scand J Gastroenterol Jan;39(1):67-73 (2004)

107.	Ohlsson B, Tranberg KG, Lundstedt C, Ekberg H, Hederström E: Detection of hepatic metastases in colorectal cancer: a prospective study of laboratory and imaging methods. Eur J Surg May;159(5):275-281 (1993)
108.	Okkusa A, Yoshioka H, Okafuji T, Ishida O, Fritz-Zieroth B: Evaluation of US contrast medium (LEVOVIST) to experimental liver cancer. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi Jul;25;52(7):1024-1026 (1991)
109.	Oldenburg A, Hohmann J, Foert E, Skrok J, Hoffmann CW, Frericks B, Wolf KJ, Albrecht T: Detection of hepatic metastases with low MI real time contrast enhanced sonography and SonoVue. Ultraschall Med Aug;26(4):277-284 (2005)
110.	Pedersen SH, Svaland MG, Reiss AL, Andrew E: Late allergy-like reactions following vascular administration of radiography contrast media Acta Radiol 39: 344-348 (1998)
111.	Peters G: Ultraschallwirkung auf das Nervensystem. Kongressbericht der Erlanger Ultraschalltagung 1949: 166-170 (1949)
112.	Piscaglia F, Bolondi L; Italian Society for Ultrasound in Medicine and Biology (SIUMB) Study Group on Ultrasound Contrast Agents: The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. Ultrasound Med Biol Sep;32(9):1369-1375 (2006)
113.	Plew J, Sanki J, Young N, Gruenewald S, Dwyer R, Brancatisano R: Early experience in the use of Levovist ultrasound contrast in the evaluation of liver masses. Australas Radiol Feb;44(1):28-31 (2000)
114.	Portugaller HR, Stacher R, Komaz G, Aschauer M, Hausegger KA, Szolar DH: The value of different spiral CT phases in the detection of liver metastases. Rofo Apr;174(4):452-458 (2002)
115.	Quaia E, Bertolotto M, Calderan L, Mosconi E, Mucelli RP: US characterization of focal hepatic lesions with intermittent high-acoustic-power mode and contrast material. Acad Radiol Jul;10(7):739-750 (2003)
116.	Quaia E, Calliada F, Bertolotto M, Rossi S, Garioni L, Rosa L, Pozzi-Mucelli R: Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. Radiology Aug;232(2):420-430 (2004)

117.	Quaia E, Degobbis F, Tona G, Mosconi E, Bertolotto M, Pozzi Mucelli R: Differential patterns of contrast enhancement in different focal liver lesions after injection of the microbubble US contrast agent SonoVue. Radiol Med (Torino) Mar;107(3):155-165 (2004)
118.	Raman SS, Lu DS, Chen SC, Sayre J, Eilber F, Economou J: Hepatic MR imaging using ferumoxides: prospective evaluation with surgical and intraoperative sonographic confirmation in 25 cases. Am J Roentgenol Oct;177(4):807-812 (2001)
119.	Reinhold C, Hammers L, Taylor CR, Quedens-Case CL, Holland CK, Taylor KJ: Characterization of focal hepatic lesions with duplex sonography: findings in 198 patients. Am J Roentgenol May;164(5):1131-1135 (1995)
120.	Reiser M, Kuhn FP, Debus J: Leber. Aus Radiologie 2.Aufl, ersch im MLP-Verlag:480-491 (2006)
121.	Reiser M, Kuhn FP, Debus J: Grundlagen des Strahlenschutzes Aus Radiologie 2.Aufl, ersch im MLP-Verlag:58-59 (2006)
122.	Rettenmaier G, Gail K: Sonographic diagnosis of subdiaphragmatic morbid processes. J Radiol Electrol Med Nucl. Oct;53(10):736-738 (1972)
123.	Rettenmaier G: Echographic diagnosis and differential diagnosis of diffuse liver diseases. Start for quantitative evaluation and results. Verh Dtsch Ges Inn Med 79:962-964 (1973)
124.	Robert Koch Institut: Krebsinzidenzschätzungen für Deutschland bis 2004 Internetseite: http://yellow-fever.rki.de/servlet/Trends
125.	Robrecht J, Darge K: In-vitro comparison of a 1st and a 2nd generation US contrast agent for reflux diagnosis. Rofo Aug;179(8):818-825 (2007)
126.	Rovai D, Lubrano V, Vassalle C, Paterni M, Marini C, Kozakova M, Castellari M, Taddei L, Trivella MG, Distante A, DeMaria AN, L'Abbate A: Detection of perfusion defects during coronary occlusion and myocardial reperfusion after thrombolysis by intravenous administration of the echo-enhancing agent BR1. J Am Soc Echocardiogr Feb;11(2):169-180 (1998)
127.	Sahani DV, Kalva SP, Tanabe KK, Hayat SM, O'Neill MJ, Halpern EF, Saini S, Mueller PR: Intraoperative US in patients undergoing surgery for liver neoplasms: comparison with MR imaging. Radiology Sep;232(3):810-4. Epub 2004 Jul 23 (2004)

128.	Saito M, Mazda O, Takahashi KA, Arai Y, Kishida T, Shin-Ya M, Inoue A, Tonomura H, Sakao K, Morihara T, Imanishi J, Kawata M, Kubo T: Sonoporation mediated transduction of pDNA/siRNA into joint synovium in vivo. J Orthop Res Jun 4;25(10):1308-1316 (2007)
129.	Schneider M, Arditi M, Barrau MB, Brochot J, Broillet A, Ventrone R, Yan F: BR1: a new ultrasonographic contrast agent based on sulfur hexafluoride-filled microbubbles. Invest Radiol Aug;30(8):451-457 (1995)
130.	Schneider M: Characteristics of SonoVue trade mark. Echocardiography Oct;16(7, Pt 2):743-746 (1999)
131.	Schneider M: Design of an ultrasound contrast agent for myocardial perfusion. Echocardiography Aug;17(6 Pt 2):11-16 (2000)
132.	Schrope BA, Newhouse VL: Second harmonic ultrasonic blood perfusion measurement. Ultrasound Med Biol 19(7):567-759 (1993)
133.	Seitz K: Contrast-enhanced sonography of the abdomen and retroperitoneum. Ultraschall Med. Feb;28(1):82-84 (2007)
134.	Seitz K: Is there still an increase in knowledge in basic abdominal ultrasound? --congress report DLT Graz 2006 Ultraschall Med Apr;28(2):219-221 (2007)
135.	Seitz K: Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma and liver metastases. Ultraschall Med Aug;26(4):267-269 (2005)
136.	Smith MD, Kwan OL, Reiser DJ, DeMaria AN: Superior intensity and reproducibility of SHU-454, a new right heart contrast agent. J Am Coll Cardiol Apr;3(4): 992-998 (1984)
137.	Soyer P, Levesque M, Caudron C, Elias D, Zeitoun G, Roche A: MRI of liver metastases from colorectal cancer vs. CT during arterial portography. J Comput Assist Tomogr Jan-Feb;17(1):67-74 (1993)
138.	Soyer P, Levesque M, Elias D, Zeitoun G, Roche A: Detection of liver metastases from colorectal cancer: comparison of intraoperative US and CT during arterial portography. Radiology May;183(2):541-544 (1992)

139.	Spelle L, Soyer P, Rondeau Y, Gouhiri M, Scherrer A, Rymer R : Nontumorous hepatic pseudolesion around the falciform ligament: prevalence on gadolinium chelate-enhanced MR examination. Am J Roentgenol Sep;169(3):795-799 (1997)
140.	Statistisches Bundesamt: Grenzwerte im beruflichen Strahlenschutz Internetseite: http://www.bfs.de/de/ion/beruf_schutz/grenzwerte.html
141.	Strobel D, Kleinecke C, Hänslers J, Frieser M, Händl T, Hahn EG, Bernatik T: Contrast-enhanced sonography for the characterisation of hepatocellular carcinomas--correlation with histological differentiation. Ultraschall Med Aug;26(4):270-276 (2005)
142.	Strobel D, Seitz K, Blank W, Schuler A, Dietrich CF, von Herbay A, Friedrich-Rust N, Kunze G, Becker D, Will U, Kratzer W, Albert FW, Pachmann C, Dirks K, Strunk H, Greis C, Bernatik T: Prospective DEGUM multicenter study of contrast-enhanced ultrasound for the differential diagnosis of hepatic tumors – implications for patient management in clinical practice
143.	Strobel D, Thomas Bernatik: Diagnostik bei fokalen Leberläsionen. Dtsch Arztebl JG 103(12): A789-A793 (2006)
144.	Strunk H, Stuckmann G, Fröhlich E, Textor , Hortling N, Wilhelm K, Gallkowski U: Native und signalverstärkte Power-Dopplersonographie zur Charakterisierung von Leberherden. Fortschr Röntgenstr 168: 97 (1998)
145.	Stuhlfaut K: Wirkungen des Ultraschalls am Gefäßsystem. Kongressbericht der Erlanger Ultraschalltagung 1949: 317-321 (1949)
146.	Suzuki R, Takizawa T, Negishi Y, Utoquchi N, Maruyama K: Effective gene delivery with liposomal bubbles and ultrasound as novel non-viral system. J Drug Target Aug;15(7): 531-537 (2007) laden!
147.	Tanaka S, Ioka T, Oshikawa O, Hamada Y, Yoshioka F: Dynamic sonography of hepatic tumors. AJR Am J Roentgenol Oct;177(4):799-805 (2001)
148.	Tanaka S, Ioka T, Oshikawa O, Hamada Y, Yoshioka F: Dynamic sonography of hepatic tumors. AJR Am J Roentgenol Oct;177(4):799-805 (2001)

149.	tenBerge J, Hoffman BJ, Hawes RH, Van Enckevort C, Giovannini M, Erickson RA, Catalano MF, Fogel R, Mallery S, Faigel DO, Ferrari AP, Waxman I, Palazzo L, Ben-Menachem T, Jowell PS, McGrath KM, Kowalski TE, Nguyen CC, Wassef WY, Yamao K, Chak A, Greenwald BD, Woodward TA, Vilmann P, Sabbagh L, Wallace MB: EUS-guided fine needle aspiration of the liver: indications, yield, and safety based on an international survey of 167 cases. <i>Gastrointest Endosc Jun;55(7):859-862 (2002)</i>
150.	Thomsen HS, Morcos SK, Barrett BJ: Contrast-induced nephropathy: the wheel has turned 360 degrees. <i>Acta Radiol Jul;49(6):646-657 (2008)</i>
151.	Tiemann K, Becher H, Bimmel D, Schlieff R, Nanda NC: Stimulated Acoustic Emission Nonbackscatter Contrast Effect of Microbubbles Seen with Harmonic Power Doppler Imaging. <i>Echocardiography Jan;14(1):65-70 (1997)</i>
152.	Tranquart F : Echographie de contraste temps reel dans la prise en charge diagnostique des lesions nodulaires hepatiques Preliminary results.
153.	Trotter JF, Everson GT: Benign focal lesions of the liver. <i>Clin Liver Dis 5: 17–42 (2001)</i>
154.	Valls C, Andía E, Sánchez A, Gumà A, Figueras J, Torras J, Serrano T: Hepatic metastases from colorectal cancer: preoperative detection and assessment of resectability with helical CT. <i>Radiology Jan;218(1):55-60 (2001)</i>
155.	van Wamel A, Kooiman K, Harteveld M, Emmer M, ten Cate FJ, Versluis M, de Jong N: Vibrating microbubbles poking individual cells: drug transfer into cells via sonoporation. <i>J Control Release May 15;112(2):149-155 (2006)</i>
156.	von Herbay A, Haeussinger D, Gregor M, Vogt C: Characterization and detection of hepatocellular carcinoma (HCC): comparison of the ultrasound contrast agents SonoVue (BR 1) and Levovist (SH U 508A)--comparison of SonoVue and Levovist in HCC. <i>Ultraschall Med Apr;28(2):168-175 (2007)</i>
157.	von Herbay A, Vogt C, Willers R, Häussinger D: Real-time imaging with the sonographic contrast agent SonoVue: differentiation between benign and malignant hepatic lesions. <i>J Ultrasound Med Dec;23(12):1557-1568 (2004)</i>

158.	Wang P, Meng ZQ, Chen Z, Lin JH, Ping B, Wang LF, Wang BH, Liu LM: Diagnostic value and complications of fine needle aspiration for primary liver cancer and its influence on the treatment outcome-a study based on 3011 patients in China. Eur J Surg Oncol May;34(5):541-546 (2008)
159.	Ward J, Chen F, Guthrie JA, Wilson D, Lodge JP, Wyatt JI, Robinson PJ: Hepatic lesion detection after superparamagnetic iron oxide enhancement: comparison of five T2-weighted sequences at 1.0 T by using alternative-free response receiver operating characteristic analysis. Radiology Jan;214(1):159-66 (2000)
160.	Watermann D, Denschlag D, Hanjalic-Beck A, Keck C, Karck U, Prömpeler H: Hystero-salpingo-contrast-sonography with 3-d-ultrasound -- a pilot study. Ultraschall Med Sep;25(5):367-72 (2004)
161.	Waxman A, Albert S: Ultrasound imaging system with improved scan conversion. United States Patent 405800 (1977)
162.	Wernecke K, Rummeny E, Bongartz G, Vassallo P, Kivelitz D, Wiesmann W, Peters PE, Reers B, Reiser M, Pircher W: Detection of hepatic masses in patients with carcinoma: comparative sensitivities of sonography, CT, and MR imaging. Am J Roentgenol Oct;157(4):731-739 (1991)
163.	Wilson SR, Burns PN, Muradali D, Wilson JA, Lai X: Harmonic hepatic US with microbubble contrast agent: initial experience showing improved characterization of hemangioma, hepatocellular carcinoma, and metastasis. Radiology Apr;215(1):153-161 (2000)
164.	Wu W, Chen MH, Yin SS, Yan K, Fan ZH, Yang W, Dai Y, Huo L, Li JY: The role of contrast-enhanced sonography of focal liver lesions before percutaneous biopsy. AJR Am J Roentgenol Sep;187(3):752-761 (2006)
165.	Xu HX, Lu MD, Xie XH, Xie XY, Xu ZF, Chen LD, Liu GJ, Liang JY, Lin MX, Wang Z, Huang B: Three-dimensional contrast-enhanced ultrasound of the liver: experience of 92 cases. Ultrasonics. Mar;49(3):377-385. 2009

166.	Yanagisawa K, Moriyasu F, Miyahara T, Yuki M, Iijima H: Phagocytosis of ultrasound contrast agent microbubbles by Kupffer cells. Ultrasound Med Biol Feb;33(2):318-235 (2007)
167.	Zhou XD, Tang ZY, Yang BH, Lin ZY, Ma ZC, Ye SL, Wu ZQ, Fan J, Qin LX, Zheng BH: Experience of 1000 patients who underwent hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. Cancer Apr 15;91(8):1479-1486 (2001)

8. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Reiser M, Kuhn FP, Debus J: Sonographie Aus Radiologie 2.Aufl, ersch im MLP-Verlag:88 (2006)
Abb. 2-5	Vom Doktoranden erstellt mittels Microsoft Paint®
Abb. 6,7, 9-15	Vom Untersucher PD. Dr.K.Seitz erstellte Untersuchungsbilder an Studienpatienten am KKH Sigmaringen
Abb. 8	Dietrich CF, Schuessler G, Trojan J, Fellbaum C, Ignee A: Differentiation of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma by contrast-enhanced ultrasound. Br J Radiol Aug;78(932):704-707 (2005)

9. Anhang

9.1. Charakterisierung ungeklärter Lebertumoren mit Echosignalverstärkern DEGUM-Studienprotokoll

Zielsetzung:

Erbringt eine KM-Sonographie eines Lebertumors bei Patienten mit einem B-Bild-morphologisch unklaren Lebertumor einen klinisch relevanten diagnostischen Zugewinn.

Teilziel A: Diagnostische Treffsicherheit der echosignalverstärkten Sonographie im Vergleich zu CT, NMR und Histologie

Teilziel B: Können durch die Sonographie mit Echosignalverstärkern weitere kostspielige und belastende Untersuchungen vermieden werden

Einschlusskriterium:

Patienten mit B-Bild-morphologisch ungeklärten Lebertumor

9.2. Lebermetastasendetektion mit Echosignalverstärkern bei Pankreaskarzinom DEGUM-Studienprotokoll

Zielsetzung:

Erbringt eine KM-Sonographie der Leber bei Patienten mit Pankreaskarzinom einen klinisch relevanten diagnostischen Zugewinn (Primärdiagnostik)

Teilziel A: Können mit einer KM-Sonographie weitere kostspielige und belastende Untersuchungen vermieden werden

Teilziel B: Können mit einer KM-Sonographie Patienten, die unnötig einer operativen Therapie zugeführt werden, erkannt werden

Einschlusskriterium:

Gruppe A: Patienten mit einem Pankreaskarzinom mit einem aufgrund der B-Bild-Sonographie potentiell kurativen Ansatz (d.h. uN0M0)

Gruppe B: Patienten mit einem Pankreaskarzinom mit einem aufgrund der kompletten präoperativen Bildgebung (CT/NMR ggf CEUS) operablen Tumor (d.h. T \leq 2 N0M0), die einer Operation zugeführt werden.

9.3. Lebermetastasendetektion mit Echosignalverstärkern bei kolorektalem Karzinom DEGUM-Studienprotokoll

Zielsetzung:

Erbringt eine KM-Sonographie der Leber bei Patienten mit Kolorektalkarzinom einen klinisch relevanten diagnostischen Zugewinn

Teilziel A: Können mit einer KM-Sonographie weitere kostspielige und belastende Untersuchungen vermieden werden

Teilziel B: Können mit einer KM-Sonographie Patienten, die unnötig einer operativen Therapie zugeführt werden, erkannt werden

Einschlusskriterium:

Gruppe A: Patienten mit einem Kolorektalkarzinom mit einem aufgrund der B-Bild-Sonographie potentiell kurativen Ansatz (d.h. keine Leber – metastasen oder resektable Metastasen, s. Leitlinien)

Gruppe B: Patienten mit einem Kolonkarzinom mit einem aufgrund der kompletten präoperativen Bildgebung kurativ operablem Tumor, die einer Operation zugeführt werden

9.4. Aufklärungsbogen**Infoblatt für Patienten**

Sie erhalten eine Kopie dieses Informationsblatts: bitte lesen Sie es sorgfältig und behalten Sie es während der gesamten Dauer der Studie.

ERKLÄRUNG ZU DIESEM PROJEKT

Bei Ihnen besteht der Verdacht auf Vorliegen einer Dickdarmerkrankung. Zur genaueren Stadienenteilung wird routinemäßig eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt.

SonoVue™ ist ein neues Ultraschall-Kontrastmittel, welches das Ultraschallbild verbessert und dem Arzt/Ärztin erlaubt, die Diagnose Ihrer vermuteten Erkrankung exakter zu stellen. Zukünftig sollen mit dieser Untersuchung weitere belastende und kostspielige Untersuchungen (Computertomographie, Kernspintomographie) ersetzt werden.

Wir bitten Sie hiermit, an dieser Studie teilzunehmen. Die Untersuchung wird bei insgesamt 100 Patienten durchgeführt . Dabei wird eine zusätzliche Untersuchung zu der Routine-Ultraschalluntersuchung durchgeführt. Dabei möchten wir die Verbesserung Ihrer Ultraschalluntersuchung durch die Verabreichung von SonoVue™ bewerten. Wir gehen dabei davon aus, daß die dadurch erzielte erhöhte Bildqualität die Ultraschalldiagnose die Eingrenzung Ihrer Erkrankung sicherer macht.

EIGENSCHAFTEN UND SICHERHEIT VON SONOVUE™

SonoVue™ besteht aus kleinen Blasen einer Substanz, die der menschlichen Zellhülle sehr ähnlich ist; jede Blase enthält ein Edelgas (SF6). SonoVue™ wird intravenös (in die Armvene) über eine dünne Venenverweilkanüle (Venenkatheter) verabreicht; nach der Injektion zirkuliert das Kontrastmittel für

ca. 5 bis 15 Minuten im Blutkreislauf, eine Zeit, die für die Sichtbarmachung der Leber ausreicht. Die Substanz wird vom Körper abgebaut und ausgeschieden.

SonoVue™ wurde bereits bei gesunden Freiwilligen und über 2.000 Patienten verwendet und hatte keine schwerwiegenden Nebenwirkungen zur Folge; Die meisten Nebenwirkungen, die nach Anwendung von SonoVue berichtet wurden, waren von leichter Intensität und kurzer Dauer. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren: Kopfschmerzen, Übelkeit, Fremdgefühl an der Injektionsstelle, Gesichtsröte, Schwächegefühl und Taubheitsgefühl in einem Teil des Körpers, . Weniger häufig berichtet wurden: Juckreiz, Hautausschlag, Bauch-, Brust- oder Rückenschmerzen, verschwommenes Sehen, Mundtrockenheit, Schwindel, Reizungen im Hals, Nervosität und Schlafstörung..

Vorsichtshalber sollte SonoVue™ nicht bei schwangeren Frauen oder bei der Möglichkeit einer Schwangerschaft bzw. während der Stillperiode verwendet werden; **aus diesem Grund wird bei allen gebärfähigen Frauen vor Beginn dieser Studie ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.**

WAS WERDE ICH TUN? WIE LANGE WIRD DIE STUDIE DAUERN?

Wenn Sie Ihre Zustimmung zur Teilnahme an dieser Studie geben, lassen Sie uns bitte vorher wissen, ob Sie in den letzten 30 Tagen an beliebigen anderen Studien teilgenommen haben.

Sie werden zunächst einer Untersuchung durch den Studienarzt/Studienärztin unterzogen, um die Möglichkeit der Teilnahme an dieser Studie zu überprüfen. Im Gefolge wird dann eine Ultraschalluntersuchung der Leber (wie auch geplant) durchgeführt, zunächst wie üblich, ohne Kontrastmittel, dann nach Injektion des Ultraschall-Kontrastmittels SonoVue. Die Injektion von SonoVue in die Armvene sollte nicht schmerzhaft sein.

Die gesamte Prozedur wird 30 Minuten in Anspruch nehmen.

Sollten im Laufe dieser Studie irgendwelche Beschwerden auftreten, bitten wir Sie, uns umgehend davon in Kenntnis zu setzen; sollten Sie es wünschen, wird die Studie sofort unterbrochen; Sie werden dabei von uns (den Studienärzten) betreut. Bei Notwendigkeit kann der Arzt entscheiden, die Studie abzubrechen.

KANN ICH MEINE MEINUNG IN BEZUG AUF DIE TEILNAHME AN DIESER STUDIE ÄNDERN?

Sie sollten nicht an dieser Studie teilnehmen, wenn Sie es nicht möchten.

Sollten Sie sich für eine Nichtteilnahme entscheiden, hat diese Entscheidung keinerlei Einfluß auf Ihre künftige Behandlung. Andere Diagnoseverfahren wie z. B. Magnetresonanzuntersuchungen oder Computertomographien werden auch dann durchgeführt werden, um Ihre Beschwerden zu klären.

Es steht Ihnen frei, sich jederzeit von der Studie zurückzuziehen, ohne verpflichtet zu sein, die zu begründen und ohne daß Ihre künftige ärztliche Behandlung dadurch beeinflusst wird.

Sie werden über alle eventuellen neuen Informationen, die sich im Laufe dieser Studie ergeben und die in irgendeiner Weise Ihre Bereitschaft, diese Studie fortzusetzen, beeinflussen könnten, in Kenntnis gesetzt werden.

ETHISCHE ASPEKTE

Diese Studie wird in Übereinstimmung mit den europäischen Regeln in Bezug auf "vorschriftsmäßiges ärztliches Vorgehen" und den "Erklärungen von Helsinki" über den Schutz der Menschenrechte durchgeführt.

Das Studienprotokoll, das vorliegende Infoblatt und das Formular über informierte Zustimmung wurden von der unabhängigen Ethik-Kommission der Universität überprüft und genehmigt.

VERTRAULICHKEIT

Um Ihre Privatsphäre zu schützen, wird Ihr Name niemandem außerhalb dieses Krankenhauses genannt werden, mit Ausnahme der zuständigen Behörden bzw. des befugten Personals des Sponsors, das aus Gründen der Qualitätskontrolle gezwungen sein könnte, die Notizen zu Ihrem Fall einzusehen. Auf jeden Fall werden sämtliche geprüften Daten als streng vertraulich behandelt werden.

Sämtliche Resultate, die zwecks Analyse bzw. Veröffentlichung herausgegeben werden, werden bei Entfernung Ihres Namens entsprechend verschlüsselt.

VERSICHERUNG

Bei Auftreten beliebiger, sich nachteilig auswirkender Nebenwirkungen als direkte Folge Ihrer Teilnahme an dieser Studie, werden Sie, auch wenn Sie beschließen, sich vorzeitig von der Studie zurückzuziehen, durch die "gesetzliche Haftpflichtversicherung" entschädigt, die für klinische Versuche zuständig ist und vom Sponsor abgeschlossen wurde.

Wir danken Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit, mit der Sie das vorliegende Infoblatt gelesen haben; sollten Sie irgendwelche Fragen haben, wenden Sie sich bitte

an Oberärztin PD Dr. D. Strobel oder Herrn Dr. T. Bernatik, Tel.:
091318535000.

Formular über informierte Zustimmung

Der Teilnehmer wird gebeten, das vorliegende Formular selbst auszufüllen.
(Bitte haken Sie jede Aussage an, wenn sie auf Sie zutrifft)

Ich habe das Infoblatt für Patienten gelesen

Ich hatte ausreichend Gelegenheit, Fragen zu stellen und über diese Studie zu sprechen

Ich habe auf alle meine Fragen zufriedenstellende Antworten erhalten und habe keine weiteren Fragen

Die Studie wurde mir von
Prof./Dr./Herrn/Frau _____ erklärt

Ich bin mir im Klaren darüber, daß ich mich jederzeit von der Studie zurückziehen kann, ohne Gründe dafür angeben zu müssen und ohne daß dieser Umstand Einfluß auf meine künftige ärztliche Behandlung hat.

Ich erkläre mich einverstanden, an dieser Studie teilzunehmen.

Unterzeichnet _____ Datum _____

Name (in Blockschrift) _____

Unterschrift des mit der Aufklärung Beauftragen _____ Datum _____

Name (in Blockschrift) _____

Sie werden eine Kopie des vorliegenden Formulars erhalten.

10. Danksagung

Ich möchte in erster Linie Herrn PD. Dr. med. K. Seitz für die Überlassung des Themas dieser Arbeit danken. Während des gesamten Zeitraums der Erstellung dieser Dissertation habe ich mich von ihm nicht nur konstruktiv betreut gefühlt, sondern ihn auch menschlich als überaus engagiert erlebt. Ganz besonders dankbar bin ich ihm vor allem, dass er für meine Fragen stets ein offenes Ohr hatte und unsere Kommunikation rasch und reibungslos funktionierte.

Herrn Dr. med. O. Stengele danke ich herzlich für die Aufopferung seiner freien Sonntage, während derer er mir die Grundlagen der Auswertung von CT- und MRT-Leberscans nähergebracht hat.

Mein Dank richtet sich auch an Herrn Prof. Dr. K. Dietz des Instituts für medizinische Biometrie der Universität Tübingen für die statistische Beratung.

Ebenso danke ich den beiden Chefsekretärinnen von Herrn PD. Dr. med. K. Seitz, Frau Moll und Frau Zwick, die während der Dateneingabe und auch insgesamt mit ihrer Freundlichkeit für eine kollegiale Atmosphäre gesorgt haben.

Außerdem möchte ich insgesamt der Belegschaft des KKH Sigmaringen danken, dessen Mitarbeiter ich als sehr hilfsbereit und unbürokratisch gegenüber meinen Fragen erlebt habe.

Ganz besonderen Dank möchte ich meinen Eltern aussprechen, Emilia und Georg Osvath, für ihre Unterstützung und Zuneigung. Ohne sie wäre ich heute nicht da wo ich bin.

11. Lebenslauf

Name	Sebastian Osvath
Geburtsdatum	06.01.1984
Geburtsort	Arad, Rumänien

Schullaufbahn

Gymnasium, Liebfrauenschule Sigmaringen	09/1994 – 07/2002
Abitur mit 1,0	07/2002
Zivildienst im Zentrum für Körperbehinderte Oberschwaben	09/2002 – 07/2003

Universitätslaufbahn

Beginn des Studiums der Humanmedizin, Eberhard-Karls Universität Tübingen	09/1994
Aufnahme in die Studienstiftung des deutschen Volkes	02/2004
1. Ärztliche Prüfung, Note „sehr gut“	09/2005
Famulaturen:	
- Allgemeinmedizin, Praxis Dr. Baar Sigmaringen	2005 Herbst
- Innere Medizin, Kreiss Krankenhaus Sigmaringen	2006 Frühjahr
- Innere Medizin, Queen Elizabeth Hospital in Bridgetown (Barbados)	2007 Frühjahr
- Unfallchirurgie, Kreiss Krankenhaus Sigmaringen	2007 Sommer
- Plast. Chirurgie, BG-Unfallklinik Tübingen	2007 Herbst
- Innere Medizin, Kantonsspital Langenthal (CH.)	2008 Frühjahr
Praktisches Jahr:	
- 1. Terzial Chirurgie, Kantonsspital Luzern (CH.)	2008 Herbst
- 2. Terzial Plast. Chirurgie, Marien Hospital Stuttgart (D.)	2008/2009 Winter
- 3. Terzial Innere Medizin, Marien Hospital Stuttgart (D.)	2009 Frühjahr
2. Ärztliche Prüfung, Note "gut", und Approbation als Arzt	10.11.2009

