

Aus der Klinik für Gastroenterologie und Endokrinologie
(Komm. Leiter: Prof. Dr. med. T. Sauerbruch)

im Zentrum Innere Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Über die Wertigkeit Ultraschall-gesteuerter Punktionen von unklaren
hepatischen Raumforderungen

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Sarah Thielke

aus

Hildesheim

Göttingen 2014

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichterstatter: i. V. Prof. Dr. D. Raddatz

II. Berichterstatter / in: Prof. Dr. J. Lotz

III. Berichterstatter / in: Prof. Dr. R. Mausberg

Tag der mündlichen Prüfung: 11.05.2015

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AASDL	American association for the study of liver diseases
Abb.	Abbildung
AFP	Alpha-Feto-Protein
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CEUS	Kontrastmittel-verstärkter Ultraschall
CT	Computertomographie
CUP	Cancer of unknown primary
DD	Differential-Diagnose
EASL	European association for the study of the liver
FNH	Fokale Noduläre Hyperplasie
Gd	Gadolinium
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
GIT	Gastrointestinaltrakt
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HE	Hounsfield-Einheit
i.v.	intravenös
KM	Kontrastmittel
MHz	Megahertz
MRT	Magnetresonanztomographie
MSV	Milli Sievert
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PBC	Primäre biliäre Zirrhose
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
RES	Retikuloendotheliales System
RF	Raumforderung
SPIO	Superparamagnetic Iron Oxide
US	Ultraschall
V.	Vena

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	9
1.1 Raumforderungen in der Leber	11
1.1.1. Benigne Lebertumore	13
1.1.1.1 Hämangiom	13
1.1.1.1.1 Klinische Zeichen	13
1.1.1.1.2 Charakteristische Befunde in der Bildgebung	14
1.1.1.1.3 Morphologie im Ultraschall	14
1.1.1.1.4 Diagnostik mittels CT	15
1.1.1.1.5 Erscheinung in der MRT	16
1.1.1.1.6 Histologie	16
1.1.1.2 Fokale Noduläre Hyperplasie	16
1.1.1.2.1 Klinische Zeichen	18
1.1.1.2.2 Charakteristische Befunde in der Bildgebung	18
1.1.1.2.3 Morphologie im Ultraschall	18
1.1.1.2.4 Diagnostik mittels CT	19
1.1.1.2.5 Erscheinung in der MRT	20
1.1.1.2.6 Histologie	20

1.1.1.3	Leberzelladenom	21
1.1.1.3.1	Klinische Zeichen	22
1.1.1.3.2	Charakteristische Befunde in der Bildgebung	23
1.1.1.3.3	Morphologie im Ultraschall	23
1.1.1.3.4	Diagnostik mittels CT	23
1.1.1.3.5	Erscheinung in der MRT	24
1.1.1.3.6	Histologie	24
1.1.2	Maligne Lebertumore	25
1.1.2.1	Hepatozelluläres Karzinom	25
1.1.2.1.1	Klinische Zeichen	26
1.1.2.1.2	Charakteristische Befunde in der Bildgebung	27
1.1.2.1.3	Morphologie im Ultraschall	27
1.1.2.1.4	Diagnostik mittels CT	28
1.1.2.1.5	Erscheinung in der MRT	29
1.1.2.1.6	Histologie	29
1.1.2.2	Cholangiozelluläres Karzinom	30
1.1.2.2.1	Klinische Zeichen	31
1.1.2.2.2	Morphologie im Ultraschall	31
1.1.2.2.3	Diagnostik mittels CT	32
1.1.2.2.4	Erscheinung in der MRT	32
1.1.2.2.5	Histologie	32

1.1.2.3 Metastasen	33
1.1.2.3.1 Klinische Zeichen	33
1.1.2.3.2 Morphologie im Ultraschall	33
1.1.2.3.3 Diagnostik mittels CT	35
1.1.2.3.4 Erscheinung in der MRT	36
1.1.2.3.5 Histologie	36
1.2 Themenstellung und Ziele dieser Arbeit	37
2 Patienten, Material und Methoden	38
2.1 Grundlagen dieser Dissertation	38
2.2 Patientenkollektiv	38
2.3 Prozeduren	40
2.4 Diagnostische Genauigkeit	40
2.5 Ultraschall	42
2.5.1 Ultraschallkontrastmittel	44
2.6 Computertomographie	45
2.6.1 CT-gesteuerte Punktion	47
2.7 MRT	48
2.8 CT- und MRT-Kontrastmittel	49
2.9 Technische Geräte und Materialien	51
2.10 Ultraschall-gesteuerte Leberpunktion	53
2.10.1 Vorbereitung, Patientenaufklärung, Komplikationen und Kontraindikationen	54
2.10.2 Durchführung der Punktion	56
2.10.3 Postinterventionelle Behandlung	60

2	Ergebnisteil	61
3.1	Patientenkollektiv	61
3.1.1	Alter der Patienten	61
3.1.2	Aufnahmesymptomatik	61
3.1.3	Wenig- bzw. asymptomatische Patienten bei der Diagnosestellung	65
3.1.4	Asymptomatische Patienten und deren Diagnose	66
3.2	Prozeduren	66
3.2.1	Bildgebung	66
3.2.1.1	Gründe für eine Bildgebung	66
3.2.1.2	Anzahl der Bildgebungen	67
3.2.1.2.1	Sonographie	67
3.2.1.2.2	CT	67
3.2.1.2.3	MRT	68
3.2.2	„Verdachts“-Diagnosen der drei Bildgebungen	69
3.2.3	Sonographisch-gesteuerte Punktion	73
3.2.3.1	Anzahl der Punktionen	73
3.2.3.2	Benignes Resultat im histo-pathologischen Befund	75
3.2.3.3	Malignes Resultat im histo-pathologischen Befund	78
3.2.4	CT-gesteuerte Leberpunktion	81

3.3 Diagnostische Genauigkeit	82
3.3.1 Diagnosegenauigkeit der Punktion	82
3.3.2 Vergleich der Diagnosesicherheit zwischen Bildgebung und Punktion	85
3.3.3 Falsche Ergebnisse sowohl der Bildgebung als auch der Punktion	85
3.4 Komplikationen durch die Leberpunktion	88
3.5 Primarius der Raumforderung	89
4 Diskussion	92
4.1 Symptome der Patienten bei Krankenhausaufnahme	96
4.2 Bildgebung als eine Diagnostikmöglichkeit bei fokalen Leberläsionen	97
4.3 Typische sowie atypische Zeichen einer Leberläsion	101
4.4 Falsch-positive und falsch-negative Ergebnisse der Bildgebung	104
4.5 Die Ultraschall-gesteuerte Leberpunktion in der Diagnostik der hepatischen Raumforderung	108
4.6 CT-gesteuerte Leberpunktion	112
4.7 Komplikationen durch die Leberpunktion	113
4.8 Möglichkeiten zur Diagnosestellung des Primarius	114
4.9 Einschränkungen meiner Studie	115
4.10 Ausblicke	115
5 Zusammenfassung	119
6 Abbildungsverzeichnis	123
7 Literaturverzeichnis	121

1 Einleitung

Die Leber stellt das größte solide Organ des menschlichen Körpers dar. Sie ist bei der Untersuchung des Abdomens und beim konventionellen Ultraschall Ziel sorgfältiger Analyse. Häufig werden Auffälligkeiten festgestellt, die einer weiteren Abklärung bedürfen.

In dieser Dissertation werden die Leberbiopsien ausgewertet, die in den Jahren 2001 bis 2006 an dem Universitätsklinikum Göttingen, Abteilung Gastroenterologie, durchgeführt wurden.

Es soll die Diagnosestellung von unklaren hepatischen Raumforderungen aufgezeigt werden. Zudem wird auf die Möglichkeiten eingegangen, die einerseits am schnellsten, andererseits für den Patienten am wenigsten belastend zu einer Diagnose führen.

Zunächst werden die Leberumherde im Allgemeinen besprochen, dann wird auf die häufigsten benignen und malignen Tumore und wie sich diese in der Bildgebung bzw. Histologie darstellen eingegangen.

Im zweiten Teil wird das Patientenkollektiv genauer erläutert. Es wird dargestellt, welche Beschwerden die Patienten bei der Krankenhausaufnahme angaben. Die Bildgebungen sowie Punktionen und deren Indikationen, Materialien und technische Geräte werden erklärt und es werden die Komplikationen und Kontraindikationen besprochen.

Darauffolgend werden die Ergebnisse meiner retrospektiven Untersuchung gezeigt und erläutert. Es wird auf das Patientenkollektiv einschließlich Aufnahmesymptomatik, die durchgeführten bildgebenden Untersuchungen und die Punktionen eingegangen, welche zur Differenzierung der Läsionen eingesetzt wurden. Zudem wird beschrieben, wie viele radiologische Untersuchungen durchgeführt wurden und wie deren vermutete Diagnose lautete, im Vergleich zur Anzahl der durchgeführten Punktionen und deren Ergebnissen.

Zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität der Bildgebungen dienen die folgenden Außenkriterien: histologischer Befund und weiterer Krankheitsverlauf.

Im letzten Teil folgt mit Hilfe der medizinisch-wissenschaftlichen Literatur die Diskussion meiner Ergebnisse.

Die Ultraschall-gesteuerte Leberpunktion ermöglicht die histologische Diagnose lebereigener Tumore oder Metastasen, die in Zusammenschau mit den klinischen Befunden zur Diagnosestellung führt. Im Laufe der Jahre wurden neben dem Ultraschall steigende Zahlen an radiologischen Untersuchungen wie die Computertomographie (CT) oder die Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt (Layer & Gallkowski 2008).

Diese Techniken haben sich in den letzten Jahren zusehends verbessert (Patel KD et al. 2011).

Die bildgebende Diagnostik dient dazu, fokale Leberherde darzustellen, sie in Lage, Anzahl und Größe zu beschreiben, von anderen Läsionen abzugrenzen und möglichst genau zu differenzieren, ob diese gut oder bösartig sind. Zur endgültigen Abklärung dient oftmals erst am Ende einer Reihe von Untersuchungen die transabdominale Ultraschall-gesteuerte Leberpunktion, welche eine Erfolgsrate von mehr als 90% besitzt (Layer & Gallkowski 2008).

Die oben genannten bildgebenden Untersuchungen bedeuten unserer Meinung nach neben verlängerten Liegezeiten einen vermehrten Kostenaufwand und können mit Nebenwirkungen beim Patienten einhergehen. Oftmals werden sie mit Kontrastmittel (KM) durchgeführt, dessen Gebrauch zu Komplikationen führen kann (Gómez Molins et al. 2010). Darüber hinaus kommt es z.B. durch Verfahren wie die CT zur Strahlenbelastung (Gómez Molins et al. 2010, Bruix & Sherman 2010).

Die Hauptindikationen für eine Punktion solider intrahepatischer Läsionen sind zum einen Raumforderungen, die mit Sonographie, CT und MRT nicht sicher differenziert werden können, deren Punktionsweg in der Sonographie aber dargestellt werden kann und zum anderen mögliche therapeutische Erkenntnisse zu gewinnen (Feuerbach et al. 2003).

Die Diagnosesicherung durch eine Leberpunktion ist wichtig, da durch die gewonnenen Informationen therapeutische und prognostische Möglichkeiten erworben werden können (Grant & Neuberger 1999, Brown et al. 2006). Hierdurch kann beispielsweise die Diagnose einer Metastase oder eines weiteren lebereigenen Tumors bei Patienten mit bekanntem Krebsleiden gestellt werden. Ferner kann bestimmt werden, ob nach vorangegangener Tumorthherapie die Leber noch bösartiges lebensfähiges Gewebe besitzt (Redhead & Leen 1998).

Um die Tumore genauer zu diagnostizieren, kann das mit Hilfe der Punktion entnommene Gewebe durch immunhistochemische Verfahren präziser untersucht werden. Zudem ist sie eine Methode, welche neben der histologischen auch die molekulargenetische und zytologische Materialgewinnung ermöglicht (Padge 2004).

Des Weiteren dient die Leberpunktion dazu, chronische Leberkrankheiten wie etwa die Siderose oder die Amyloidose zu evaluieren (Brown et al. 2006).

Aufgrund des invasiven Charakters der Punktion, muss der Patient über die Risiken aufgeklärt werden. Zuvor sollte eine ausführliche Anamnese, eine klinische Untersuchung sowie eine Labor- und Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden (Schild et al. 1989).

Die Läsionen können meist in Lokalanästhesie, vereinzelt mit zusätzlicher Sedierung, punktiert werden, so dass keine Narkose nötig ist.

Dieses belastet die Patienten weniger und ist kostengünstiger, als die Durchführung einer operativen Biopsie (Padge 2004, Brown et al. 2006).

1.1 Raumforderungen in der Leber

Es gibt zwei verschiedene Arten von Lebertumoren. Wie in Abbildung (Abb.) eins gesehen werden kann, können sie in primär hepatische und sekundär metastatische Raumforderungen unterteilt werden. Weiterhin lassen sich Erstere in benigne und maligne Läsionen differenzieren (Götz et al. 1990, Volk et al. 1995). Ihre Ursprünge sind entweder Hepatozyten, Gallengangszellen oder mesenchymaler Art (Volk et al. 1995). In etwa einem Drittel der Fälle handelt es sich bei den malignen Raumforderungen um primäre Lebertumore und in circa zwei Dritteln um Metastasen (Götz et al. 1990).

Die Leber ist das Gewebe, in welchem am häufigsten bösartige Absiedlungen auftreten. Bei circa 50% aller an Krebs erkrankten Patienten finden sich im Laufe der Zeit Filiae in der Leber (Götz et al. 1990).

Noch vor einigen Jahrzehnten war die beste Methode, diese Raumforderungen genauer zu diagnostizieren, die Biopsie. Seit den letzten Jahren können viele Tumore jedoch anhand verschiedenster bildgebender Techniken begutachtet werden.

In dieser Dissertation wird das Erscheinungsbild im Ultraschall, in der CT und in der MRT beschrieben, da diese die häufigsten Methoden sind, um Leberaumforderungen zu beurteilen. Die Diagnose wird oft anhand von Durchblutungsveränderungen nach Kontrastmittelgabe in den verschiedenen Phasen vermutet (Redhead & Leen 1998).

Von den verschiedenen Subtypen werden in dieser Dissertation jeweils die drei häufigsten besprochen: das Hämangiom, die Fokale Noduläre Hyperplasie (FNH), das Adenom, das hepatocholangiozelluläre Karzinom (HCC), das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) und die Metastasen (siehe Abb. 1).

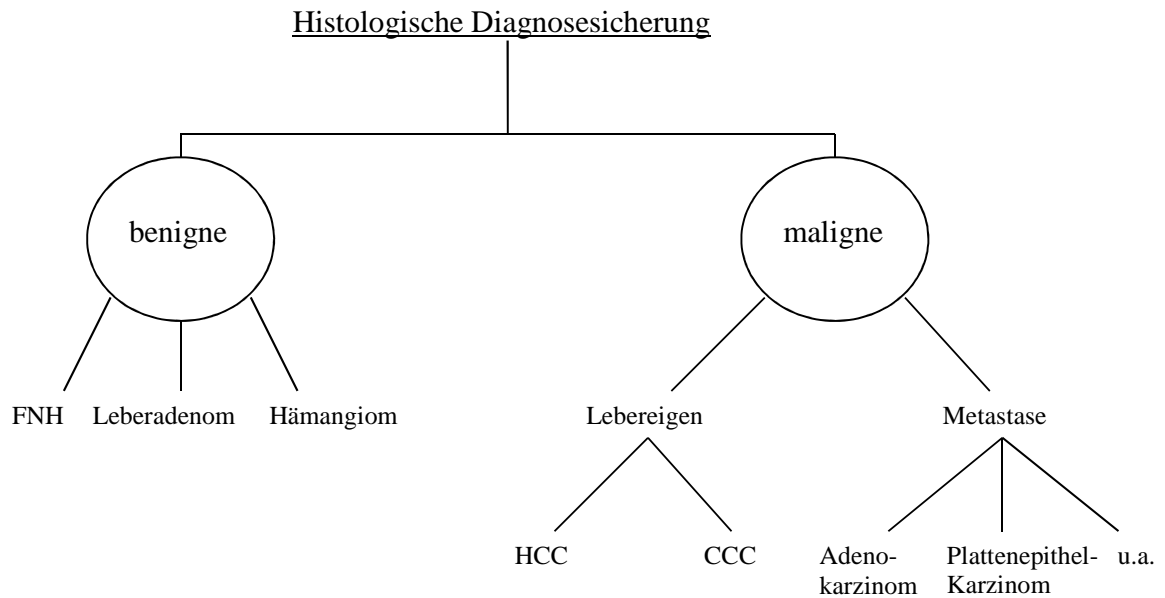


Abb. 1: Differenzierung der Leberräumforderungen

Momentan wird der Ultraschall als Routineuntersuchung meist zu Beginn der Diagnostik der Leberräumforderungen eingesetzt, da er flächendeckend vorhanden ist, geringe Kosten verursacht und eine nicht invasive Methode ohne Strahlenbelastung darstellt (Readhead & Leen 1998, Cokkinos et al. 2007). Nach der Feststellung eines auffälligen Befundes werden oftmals zusätzliche Maßnahmen, wie CT oder MRT, ergriffen, da diese sensitiver als die Sonographie eingeschätzt werden (Zentner et al. 1994, Layer & Gallkowski 2008). Die CT und die MRT sind derzeit bei ordnungsgemäßem Einsatz gleichwertig (Layer & Gallkowski 2008). Zur eindeutigen Diagnosesicherung bedarf es trotzdem häufig einer histologischen Diagnose mittels Ultraschall-gesteuerter Leberpunktion (Zentner et al. 1994).

1.1.1 Benigne Lebertumore

1.1.1.1 Hämangiom

Hierbei handelt es sich um den häufigsten gutartigen Tumor der Leber, der eine Inzidenz von einem bis 20% besitzt (Karani 2006). Den größten Teil in der Subdifferenzierung nimmt der kavernöse Typ ein. Eine weitere kleinere Entität stellt das oft multipel vorkommende kapilläre Hämangiom dar (Layer & Gallkowski 2008).

Die Häufigkeit schwankt erheblich (Choi & Nguyen 2005, Layer & Gallkowski 2008), wobei die Prävalenz bei Frauen deutlich höher ist. Das Verhältnis von Frau zu Mann beträgt bis zu 6:1 (Choi & Nguyen 2005). Insgesamt liegt die Prävalenz bei fünf bis sieben Prozent (Rexroth 2005). Das Hämangiom kann in jedem Alter auftreten, jedoch lassen sich die meisten Fälle in der dritten bis fünften Dekade finden. Es kann Größen von mehr als 20 Zentimeter annehmen (Karani 2006), wobei es bei der Diagnosesicherung meist erheblich kleiner ist. Ferner kommen circa 90% der Hämangiome solitär vor (Zentner et al. 1994, Layer & Gallkowski 2008) und befinden sich oft subkapsulär im rechten Leberlappen (Karani 2006, Volk et al. 1995).

Eine bösartige Umwandlung kommt bei diesem Tumor nicht vor (Rexroth 2005, Layer & Gallkowski 2008).

1.1.1.1.1 Klinische Zeichen

Der Großteil (95%) der Hämangiome ist asymptomatisch und wird meist zufällig bei Bildgebungen gesehen (Layer & Gallkowski 2008, Karani 2006).

Bauchschmerz kommt vor allem bei größeren oder multiplen Herden vor, welche dann oft zu Blutungen führen (Volk et al. 1995). Manche Patienten berichten auch über Appetitlosigkeit und Übelkeit (Götz et al. 1990, Volk et al. 1995).

Seltene Komplikationen, wie Blutung in das Hämangiom, Spontanruptur sowie Hypofibrinogenämie durch Thrombosierungen können vorkommen und rufen meist akute Schmerzen hervor (Karani 2006, Götz et al. 1990, Volk et al. 1995). Eine Spontanruptur zieht eine Letalität von 70% nach sich (Layer & Gallkowski 2008).

1.1.1.1.2 Charakteristische Befunde in der Bildgebung

Die meisten Hämangiome haben ein typisches Aussehen, wodurch sie oft mit Hilfe der verschiedenen Bildgebungsmöglichkeiten diagnostiziert werden können (Dancygier 2003). Sie können jedoch durch Fibrosen, Kalzifikationen und Thrombosierungen atypisch sein und dadurch in der Bildgebung unterschiedlich erscheinen (Layer & Gallkowski 2008). Bei größeren und damit oft atypischen Tumoren ist die Abgrenzung zu anderen Leberherden häufig erschwert (Seitz et al. 2003).

1.1.1.1.3 Morphologie im Ultraschall

Das Hämangiom erscheint zu 80% als eine scharf abgegrenzte (Karani 2006, Rexroth 2005, Zentner et al. 1994), lobulierte und homogene (Choi & Nguyen 2005) Raumforderung, welche meist kleiner als drei Zentimeter ist. Sie zeigt eine dorsale Schallerhöhung, aber keinen Halo (Karani 2006, Rexroth 2005). Infolge ihrer kavernen Bluträume erscheint sie, wie in Abb. zwei sichtbar, meist sehr echoreich (Layer & Gallkowski 2008, Zentner et al. 1994). Aufgrund von Verfettungen (Karani 2006), Blutungen, Fibrosierungen und Kalzifikationen kann sie auch partiell echoarm erscheinen (Choi & Nguyen 2005, Zentner et al. 1994).

Die Genauigkeit des Ultraschalls wird zwischen 70–80% angegeben (Choi & Nguyen 2005).

Der Nachweis von Blutfluss im Farbdoppler ist eine unbeständige Eigenschaft, die bei 10-50% der Hämangiome vorkommt (Karani 2006).

Größere bzw. atypische Hämangiome haben unterschiedliche Blutungs-, Kalzifikations-, Thrombosierungs- oder Fibrosierungsgrade, was ihre Echogenität verändert (Rexroth 2005, Karani 2006, Layer & Gallkowski 2008).

In der Kontrastmittelsonographie zeigt sich eine periphere und noduläre Anreicherung in der portalen Phase sowie das Fehlen von Gefäßen innerhalb des Tumors in der arteriellen Phase, was auch oft beim HCC zu sehen ist (Choi & Nguyen 2005). Direkt nach der KM-Gabe wird eine kreisförmige Anreicherung des KM in der Tumorperipherie sichtbar. Danach fließt es in Richtung Hämangiommitte, wo es bis zu 60 Minuten nach Applikation verweilt. Dies ist das Irisblendenphänomen, welches zur Abgrenzung von anderen Läsionen genutzt wird. Seine Spezifität und Sensitivität ist nahezu 100% (Redhead & Leen 1998, Cokkinos et al. 2007, Forner et al. 2008).

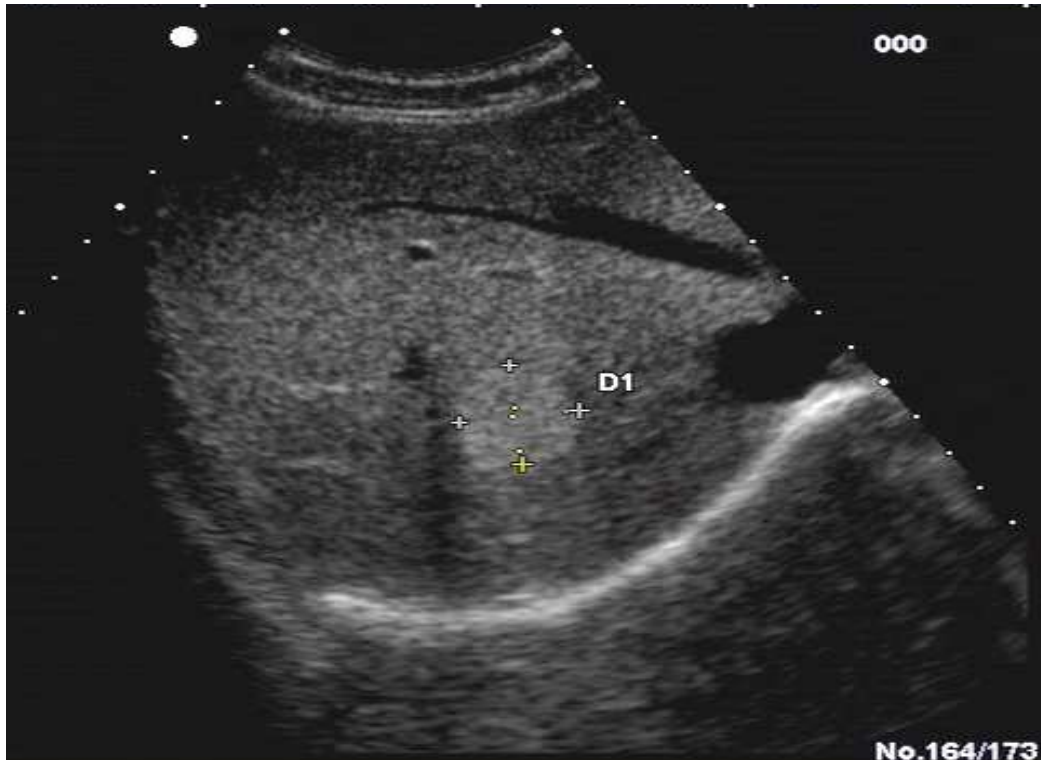


Abb. 2: Hämangiom

1.1.1.1.4 Diagnostik mittels CT

In der Standard-CT werden Hämangiome oft übersehen, in der Spiral-CT meist jedoch nicht (Choi & Nguyen 2005). Hier zeigen die Hämangiome häufig eine geringe Dichte (Karani 2006, Layer & Gallkowski 2008), wobei sie bei Infiltrationen von Fett auch hyperdens erscheinen können (Karani 2006). Nach Gabe von KM kommt es auf den frühen Bildern zu einer peripheren, nodulären (Choi et Nguyen 2005, Karani 2006) oder auch globalen Anreicherung (Choi et Nguyen 2005). Beim „Auffüllen“ der Läsion zeigt sich zusätzlich ein zentripetales Enhancement (Karani 2006).

Das Irisblendenphänomen lässt sich bei circa 70% der Hämangiome in der CT darstellen (Rexroth 2005, Layer & Gallkowski 2008).

Kleinere Hämangiome nehmen das KM komplett in der portalen Phase auf und werden so sichtbar (Karani 2006, Layer & Gallkowski 2008). Große können dagegen zentral avaskuläre Bereiche besitzen, die mit einer zentralen fibrotischen Narbe korrespondieren (Karani 2006). Es kann nur bei 54% der großen Tumore das charakteristische Durchblutungsmuster gefunden werden. Da aber nur 2% aller restlichen Leberherde diese bestimmten Anreicherungen besitzen, kann bei dessen Anwesenheit relativ sicher die Diagnose gestellt werden (Karani 2006).

1.1.1.1.5 Erscheinung in der MRT

In der MRT, welche das beste Mittel ist, um Hämangiome nachzuweisen, aber auch das teuerste (Choi & Nguyen 2005), zeigen diese gutartigen Lebertumore eine sehr ausgeprägte Hyperintensität in der T2-Wichtung (Karani 2006, Rexroth 2005, Forner et al. 2008). Diese ist sehr spezifisch und daher nützlich für eine genaue Diagnose (Choi & Nguyen 2005). Sie besitzen aber auch Bezirke mit geringer Intensität, die meist fibrosierten Arealen entsprechen (Karani 2006). Nach der arteriellen Phase kommt es zu einer zentripetalen Anreicherung, welche auch noch in den späteren Phasen sichtbar ist (Forner et al. 2008).

Die Gabe von Gadolinium-DiethyleneTriaminePentaacetic Acid (Gd-DTPA) in der vaskulären Phase führt zu einer frühen Kontrastanhebung, welche auf den verzögerten Aufnahmen, ähnlich wie bei der CT, nach zentripetal verläuft (Karani 2006).

Atypische Hämangiome zeigen oft eine sofortige und gleichförmige Anreicherung (Choi & Nguyen 2005). Da hypervaskuläre Metastasen oder HCCs ein ähnliches Bild liefern können, kann es schwierig sein, sie von atypischen Hämangiomen abzugrenzen (Karani 2006).

1.1.1.1.6 Histologie

Eine definitive Diagnose ist meist nur durch eine Biopsie zu stellen (Choi & Nguyen 2005), wobei jedoch eine Punktion, bei Verdacht auf ein Hämangiom, aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos, vermieden werden sollte (Volk et al 1995, Glaser & Pausch 2002).

In der Histologie zeigt das Hämangiom mesodermale Zellelemente. Diese bestehen aus verschiedenen großen, vaskulären Hohlräumen, welche von einer Endothelschicht ausgekleidet, mit Blut gefüllt und durch dünne Bindegewebssepten getrennt sind (Karani 2006, Layer & Gallkowski 2008). Es herrscht eine Prädisposition zur Thrombosierung innerhalb der Läsion mit der Entwicklung von Fibrosen oder Kalzifikationen. Vor allem die größeren Hämangiome tendieren zur Involution und bilden dabei eine zentrale fibrokollagene Narbe (Karani 2006).

1.1.1.2 Fokale Noduläre Hyperplasie

Die FNH ist die zweithäufigste gutartige Lebererkrankung, die bis zu 8% aller primären Lebertumore ausmacht (Choi & Nguyen 2005). Sie kommt bei etwa 3% der Bevölkerung vor, wobei eine Prädominanz bei den Frauen im gebärfähigen Alter vorherrscht (Choi & Nguyen 2005, Zoller, Gresser, Zöllner 1994). Bis zu 90% treten zwischen dem 20. und dem 50. Lebensjahr auf (Volk et al. 1995).

Die Relation von Frau zu Mann beträgt bis zu 8:1 (Choi & Nguyen 2005). Die Prädominanz bei Frauen lässt vermuten, dass Östrogene bei der Entstehung bzw. beim Wachstum eine Rolle spielen (Karani 2006, Layer & Gallkowski 2008). Bei circa 60% der betroffenen Frauen ist die Einnahme von Antikonzeptionsmedikamenten vorausgegangen (Volk et al. 1995). Es ist anzunehmen, dass die FNH eine hyperplastische Antwort auf einen abnormalen Blutfluss darstellt, der auf einer angeborenen Gefäßmissbildung in der Leber oder auf einen abweichenden bzw. fehlenden hepatischen venösen Blutfluss beruht (Layer & Gallkowski 2008, Karani 2006). Es kommt zu einer Leberzellhyperplasie, die nicht neoplastischer Art ist, sondern normale Hepatozyten beinhaltet (Layer & Gallkowski 2008).

Die Patienten haben zum Teil noch andere Gefäß- und neuroendokrine Anomalien wie etwa Glioblastome, Astrozytome, kavernöse Hämangiome oder Phäochromozytome (Karani 2006).

Eine Malignisierung wurde bisher, obwohl die fibrolamelläre Variante des HCC auch eine zentrale Narbe zeigt, nicht eindeutig beschrieben (Choi & Nguyen 2005).

Weniger als 20% der FNHs werden bei Kindern gefunden. Sie werden in Zusammenhang mit der Glykogenspeicherkrankheit Typ I (von Gierke), Sichelzellerkrankheit und zyanotischen Herzfehlern gebracht (Karani 2006).

Die meisten FNHs (84%) haben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Durchschnittsgröße von fünf Zentimetern (Lizardi-Cervera et al. 2006) oder kleiner (Rexroth 2005). Sie können aber auch größer als zehn Zentimeter werden (Choi & Nguyen 2005). Ihr Vorkommen ist meist solitär (Lizardi-Cervera et al. 2006, Rexroth 2005).

Sie zeigen sich als gut abgegrenzte fibrös-lobulierte Raumforderung, welche selten eine echte Kapsel (5%) besitzt (Karani 2006, Volk et al. 1995). Zudem sind sie in 20% der Fälle gestielt (Karani 2006).

Die FNHs können in klassische Formen, welche 80% ausmachen und nichtklassische, die eher heterogen sind, unterschieden werden. Letztere werden in den teleangiektatischen, den atypischen und den gemischten (hyperplastischen oder adenomatösen) Subtyp unterteilt. Sie besitzen keine Blutgefäße, jedoch immer Gallengangsproliferationen und haben selten eine zentrale Narbe (Lizardi-Cervera et al. 2006).

Es ist wichtig, ein angemessenes Follow-up durchzuführen, da es teilweise schwierig ist, sicher zwischen der FNH und anderen gefäßreichen Raumforderungen, wie etwa Adenomen oder hepatozellulären Karzinomen, zu unterscheiden (Lizardi-Cervera et al. 2006, Layer & Gallkowski 2008).

1.1.1.2.1 Klinische Zeichen

Die Patienten haben meist keine subjektiven Symptome und auch die Leberfunktion ist bei fast allen normal (Choi & Nguyen 2005). Meist treten Beschwerden nur auf, wenn die FNH größer als fünf Zentimeter wird (Layer & Gallkowski 2008). Es zeigen sich nur bei 10-15% der Patienten Symptome wie etwa unspezifische Oberbauchschmerzen (Lizardi-Cervera et al. 2006, Volk et al. 1995). Übelkeit, Appetitlosigkeit (Lizardi-Cervera et al. 2006, Volk et al. 1995, Rexroth 2005) oder Spontanrupturen mit Blutungen sind sehr selten (1,5%) (Layer & Gallkowski. 2008, Choi & Nguyen 2005, Volk et al. 1995) und treten meist bei Frauen auf, die Antikonzeptiva zu sich nahmen (Volk et al. 1995).

1.1.1.2.2 Charakteristische Befunde in der Bildgebung

Die FNH weist als typisches Zeichen in den bildgebenden Verfahren eine zentrale fibröse Narbe auf (Choi & Nguyen 2005). Diese besitzt eine zentrale dysplastische Arterie (Rexroth 2005, Layer & Gallkowski 2008) welche sich sternförmig aufzweigt und weder von portalen Gefäßen noch von Gallenwegen umgeben ist (Rexroth 2005).

Die typischen Erkennungszeichen sind vor allem in der Multiphasen-CT und in der Kontrast-MRT sichtbar, wodurch diese beiden Verfahren auch meist zur Diagnosestellung herangezogen werden (Choi & Nguyen 2005).

1.1.1.2.3 Morphologie im Ultraschall

Der Ultraschall ist das Verfahren, bei dem die FNH meist zuerst gesehen wird, obgleich sie bei der einfachen Sonographie nicht gut darzustellen ist. Es gibt nur einen geringen Unterschied in der Echogenität (siehe Abb. 3) (Choi & Nguyen 2005). Die FNH ist leicht echoarm, kann aber auch echogleich oder echoreich erscheinen (Choi & Nguyen 2005, Layer & Gallkowski 2008). Zur FNH-Diagnose kann auch die Doppler- oder Kontrastmittelsonographie nützlich sein (Choi & Nguyen 2005, Gómez Molins et al. 2010). Im Powerdoppler lässt sich die versorgende Arterie zu 80% darstellen (Herold 2006).

Die Aufnahme eines KMs hängt vermutlich mit der Aktivität von Kupfferzellen zusammen. Dieser bestimmte Aufnahmemechanismus kann zur Unterscheidung von malignen Prozessen herangezogen werden, da diese meist keine fokale Aufnahme zeigen (Choi & Nguyen 2005).

Ferner kommt es nach KM-Gabe zu einer frühen Anflutung des Mittels über die Zentralarterie in das Zentrum, wobei es danach wieder radspeichenartig in die Peripherie abläuft (Rexroth 2005, Layer & Gallkowski 2008, Cokkinos et al. 2007). Zuweilen ist dabei die zentrale Narbe erkennbar, da sie kein KM aufnimmt (Cokkinos et al. 2007).



Abb. 3: FNH Differential-Diagnose (DD) Adenom

1.1.1.2.4 Diagnostik mittels CT

Die FNH ist in der nativen CT homogen (Choi & Nguyen 2005), hypo- oder isodens (Karani 2006). In der späten arteriellen Phase zeigen sich eine homogene Anreicherung und eine hypodense zentrale Narbe (Choi & Nguyen 2005, Layer & Gallkowski 2008). Nach KM-Gabe lässt sich eine Pseudokapsel und ein sehr gefäßreicher Tumor mit zentraler Narbe erkennen (Rexroth 2005, Lizardi-Cervera et al. 2006). Letztere ist bei circa 50% der FNHs sichtbar (Layer & Gallkowski 2008). Es zeigt sich oft eine Raumforderung mit einer gleichmäßigen Pseudokapsel und der typischen zentralen Narbe (Lizardi-Cervera et al. 2006). Es kommt normalerweise, infolge der arteriellen Blutversorgung, zu einer schnellen KM-Anreicherung in der arteriellen und frühen portalen Phase (Karani 2006, Layer & Gallkowski 2008).

In der portalen Phase wird die FNH, im Vergleich zum restlichen Lebergewebe, isodens und ist schwierig zu erkennen (Choi & Nguyen 2005, Layer & Gallkowski 2008).

Zum Zeitpunkt des maximalen portalen Blutflusses ist es möglich, dass es zu einer Kontrastumkehr kommt (Layer & Gallkowski 2008). Abgesehen von der zentralen Narbe, die hypodens bleibt (Karani 2006, Layer & Gallkowski 2008), ist in den Phasen die Kontrastverstärkung des Tumors uniform. Dieses und das rasche Anfluten hilft die FNH vom kavernösen Hämangiom zu differenzieren, da beim Letzteren die Anreicherung langsamer ist (Karani 2006).

Die Erkennung der FNH kann mittels Multi-Detektor-CT durch Darstellung der frühen Hyperattenuation, welche das verlässlichste Zeichen der FNH ist, verbessert werden (Choi & Nguyen 2005).

1.1.1.2.5 Erscheinung in der MRT

Die FNH stellt sich in der T1-Wichtung als gering hypo- oder isointense (Karani 2006, Layer & Gallkowski 2008) und in der T2-Wichtung als hyperintense Raumforderung dar (Choi & Nguyen 2005, Layer & Gallkowski 2008). Nach KM-Gabe zeigt sich diese als hyperintens im Vergleich zum restlichen Lebergewebe, während die zentrale Narbe hypointens ist (Choi & Nguyen 2005). In den späteren Sequenzen erscheint der Tumor eher isointens.

Typisch für die FNH ist ein verspätetes und ansteigendes Enhancement der zentralen Narbe auf verzögerten Aufnahmen. Dies scheint daran zu liegen, dass das Gewebe der Narbe vaskularisiert und myxoid ist (Karani 2006). Bei dynamischen, kontrastverstärkten MRTs zeigt die FNH ein ähnliches Anfärbemuster wie in der Multiphasen-CT (Choi & Nguyen 2005).

1.1.1.2.6 Histologie

In der Histologie enthält dieser Herd gutartig aussehende Hepatozyten (Choi & Nguyen 2005), die nodulär angeordnet sind. Dieses charakteristische knotige Muster wird durch Bindegewebssepten hervorgerufen, welche entzündliche Infiltrate (Volk et al. 1995) und punktuelle Proliferationen kleinster Gallengänge enthalten. Regelrecht gestaltete Gallengänge und Äste der Vena (V.) portae sind aber nicht vorhanden (Layer & Gallkowski 2008). Zudem weisen sie einen erhöhten Gehalt an Glykogen oder Fett auf.

Darüber hinaus erinnert die FNH, vor allem wenn die Probe aus dem Zentrum entnommen wurde, an eine fokale Zirrhose, welche von normalem Lebergewebe umgeben ist (Karani 2006). Aus diesem Grund empfehlen wir eine zusätzliche Biopsie des umliegenden Gewebes.

Meist zeigt sich eine Radspeichen ähnliche zentrale Narbe, die aus Bindegewebe und wachsenden Gallengängen aufgebaut ist (Rexroth 2005). Ferner sind große arterielle Gefäße mit dicken Wänden sichtbar (Lizardi-Cervera et al. 2006). Oft ist eine Proliferation der Gallengänge um die Hepatozytenknoten zu sehen. Die FNH lässt sich oftmals sowohl durch diese proliferierenden Gallengänge und Kupferzellen als auch durch Septen und ihre Multinodularität vom Adenom abgrenzen (Karani 2006).

1.1.1.3 Leberzelladenom

Das hepatische Adenom ist eine eher seltene Raumforderung, bei der es zu einer gutartigen Proliferation von Leberzellen und vereinzelt Kupferzellen kommt (Lizardi-Cervera et al. 2006). Es tritt bei Frauen zu 90% im Alter zwischen 15 und 45 Jahren auf. Der Großteil (90%) nahm orale Antikonzeptiva über einen Zeitraum von mehr als fünf Jahren zu sich (Schild et al. 1989, Zentner et al. 1994). Bei der Einnahme über einen Zeitraum von circa fünf bis sieben Jahren steigt die Wahrscheinlichkeit, ein Adenom zu entwickeln, um das 5-fache, bei neun Jahren sogar um das 25-fache (Lizardi-Cervera et al. 2006). Das Verhältnis von Frau zu Mann beträgt 4:1 (Choi & Nguyen 2005, Layer & Gallkowski 2008). Die Inzidenz liegt bei 3,4/100.000 Kontrazeptiva-Einnehmerinnen. Aber nicht nur die Dauer und Dosis der Einnahme, sondern auch das zunehmende Alter der Patientin beeinflussen die Entstehung (Karani 2006). Das Risiko ist erhöht, wenn die Medikamente einen hohen Hormongehalt haben und die Frauen älter als 30 Jahre sind (Volk et al. 1995). Nach der Beendigung der Einnahme kommt es oft zu einer Verkleinerung und die Fortführung der Hormoneinnahme nach der Entfernung des Adenoms kann zu einem Wiederauftreten führen (Volk et al. 1995).

Aber auch durch eine Schwangerschaft kann es zu einer Größenzunahme des Tumors kommen (Lizardi-Cervera et al. 2006, Volk et al. 1995).

Es wurde festgestellt, dass gering konzentrierte orale Kontrazeptiva im üblichen Gebrauch kein oder nur ein kleines Risiko mit sich bringen, diesen Tumor zu entwickeln (Karani 2006).

Zudem ist davon auszugehen, dass eine genetische Prädisposition eine Rolle bei der Entstehung von Adenomen spielt (Lizardi-Cervera et al. 2006). Des Weiteren führen sowohl Anabolika-einnahme (Karani 2006, Layer & Gallkowski 2008, Rexroth 2005) als auch - jedoch seltener - Glykogenspeicherkrankheiten, Klinefeltersyndrom, familiärer Diabetes mellitus und die Einnahme von Clomifen und Norethisterone (Karani 2006 Rexroth 2005) zu einer erhöhten Häufigkeit, Anzahl und Größe der Adenome (Choi & Nguyen 2005).

Ungefähr 50% der Patienten mit der Glykogenspeicherkrankheit Typ I und 25% des Typs III haben ein Leberzelladenom.

Normalerweise kommen circa 75% solitär vor, wobei die Adenome, die infolge von metabolischen Leberkrankheiten entstehen, zu etwa 50% multilokulär sind. Ferner sind sie vom umliegenden Lebergewebe gut abgegrenzt, rundlich und meist ohne Kapsel (87%) (Choi & Nguyen 2005, Volk et al. 1995), wobei einige jedoch Pseudokapseln besitzen können (Choi & Nguyen 2005).

Die Adenome liegen meist subkapsulär (Lizardi-Cervera et al. 2006) und zu 66% im rechten Leberlappen (Volk et al. 1995). Ferner sind sie niemals fibrotisch oder nodulär (Lizardi-Cervera et al. 2006). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind sie zu 70% größer als fünf Zentimeter (Volk et al. 1995). Ferner sind circa 10% von ihnen gestielt (Karani 2006). In manchen Fällen kommt es zu einer malignen Transformation in ein HCC, weshalb das Adenom als Präkanzerose gilt. Dies betrifft aber vor allem große oder multiple Läsionen (Choi & Nguyen 2005, Volk et al. 1995, Rexroth 2005). Subtypen, bei denen aktiviertes β -Catenin als molekularer Marker nachweisbar ist, zeigen ein erhöhtes Risiko zur malignen Umwandlung als Adenome ohne diese Mutation (Bioulac-Sage et al. 2007, Tannapfel et al. 2012).

Zudem besteht beim Adenom ein großes Blutungsrisiko, welches von der Größe des Adenoms, einer vorliegenden Schwangerschaft oder Menstruation beeinflusst wird (Karani 2006). Es kommt in einem Drittel der Patienten zu Rupturen mit lebensbedrohlichen Blutungen (Rexroth 2005). Bei unzureichender Behandlung liegt im Falle einer rupturierten und blutenden Läsion die Mortalität bei circa 10% (Karani 2006).

1.1.1.3.1 Klinische Zeichen

Patienten, die nur einige kleine Adenome besitzen, haben meist keine Symptome und normale Leberwerte. Bei einer Studie mit 44 Patienten waren 48% symptomfrei, 44% klagten über Symptome (Choi & Nguyen 2005). Bei einer anderen Studie hatten von den Patienten mit Symptomen 35% starken Oberbauchschmerz und Fieber aufgrund einer Ruptur des Adenoms (Lizardi-Cervera et al. 2006).

Wenn Symptome vorliegen, dann sind es meist Oberbauchschmerz, Übelkeit und Appetitlosigkeit (Volk et al. 1995). Es gibt bei den meisten Frauen einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Symptome und der Menstruation (Lizardi-Cervera et al. 2006).

1.1.1.3.2 Charakteristische Befunde in der Bildgebung

Bei allen bildgebenden Verfahren hängen die Charakteristika des Adenoms von seiner Größe, einer etwaigen Hämorrhagie und dem vorhandenen Glykogen- bzw. Fettanteil ab.

1.1.1.3.3 Morphologie im Ultraschall

In der Sonographie zeigen die Adenome, abhängig von ihrem Charakter, kaum spezifische Muster. Es ist oft eine große echoreiche Verdichtung mit zentralen echofreien Regionen, die mit internen Blutungen zusammenhängen, zu sehen (Karani 2006). Die einfachen bzw. solche mit fettigen Veränderungen, Blutungen oder Nekrosen, können echoarm, -reich oder gemischt sein (Choi & Nguyen 2005). Größere Nekrosen können zu Infarkten führen, die dann zystisch aussehen können (Karani 2006).

Bei der Anwendung von Farbdopplern zeigen sich periphere, um den Tumor oder in ihm gelegene Gefäße, welche eine flache oder ungewöhnliche triphasische Wellenform aufweisen. Dies kann zur Abgrenzung zwischen Adenom und FNH, bei der sich diese nicht zeigen, genutzt werden (Choi & Nguyen 2005). Des Weiteren ist in der KM-Sonographie eine eher langsame Anflutung in der hepatischen Phase fünf Minuten nach KM-Gabe zu sehen (Choi & Nguyen 2005). Generell kann nach der KM-Applikation sowohl in der arteriellen als auch in der späteren Phase eine Kontrastanreicherung in der Adenommitte und in der Kapsel gesehen werden (Forner et al. 2008).

1.1.1.3.4 Diagnostik mittels CT

Im Gegensatz zur FNH hat das Adenom in der CT aufgrund von Blutungen, Nekrosen und Verfettungen oft eine heterogene Erscheinung. Die Adenome, die keine dieser Elemente haben, sind sowohl in den nativen Untersuchungen als auch in den portalen und späteren Phasen isoattenuierend (Choi & Nguyen 2005). In der nativen CT zeigt sich entweder eine hypo- oder isodense Raumforderung.

Falls größere Fetteinlagerungen oder frische Blutungen vorhanden sind, kann die Läsion hyperdenser als das restliche Gewebe erscheinen (Karani 2006).

Infolge einer großen arteriellen Versorgung des Adenoms zeigt es ein schnelles Enhancement (Choi & Nguyen 2005).

Meist weisen die Regionen ohne Nekrosen und Blutungen eine kurze Kontrastverstärkung in der arteriellen Phase und ein zentripetales Verteilungsmuster in der portalvenösen Phase auf (Karani 2006). Des Weiteren zeigt sich oft peripheres Enhancement mit zentripetalem Verlauf, was mit den großen, subkapsulären Versorgungsgefäßen zusammenhängt (Choi & Nguyen 2005).

1.1.1.3.5 Erscheinung in der MRT

In der T1-Wichtung können die Adenome, abhängig von vorhandenen Blutungen, Nekrosen oder Fettanteilen, hyper-, iso- oder hypointens erscheinen.

Ungefähr 35-77% werden aber, als für das Adenom typisch, hyperintens angegeben (Choi & Nguyen 2005, Layer & Gallkowski 2008), was in der Anwesenheit von Fett oder Glykogen begründet ist (Karani 2006). In der T2-Wichtung zeigen 47-74% ein verstärktes Signal (Choi & Nguyen 2005). Das Vorhandensein der Hyperintensität und ein frühes arterielles Anfluten von Gadolinium (Gd) in der T2-Wichtung können wegweisend in der Diagnostik sein (Karani 2006, Choi & Nguyen 2005).

Um zwischen Adenomen und z.B. hepatozellulären Karzinomen zu unterscheiden, sind SPIO-kontrastverstärkte MRTs nützlich, denn Adenome bieten charakteristischerweise einen Signalverlust auf T2 gewichteten Bildern. Die bösartigen Raumforderungen haben meist keine Kupferzellen und daher auch keinen Signalverlust (Namkung 2006, Choi & Nguyen 2005). Mittels der Gabe von Gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA) können auf den verzögerten T1-Aufnahmen FNHs von Adenomen unterschieden werden, da letztere meist hypointens, FNHs jedoch iso- bis hyperintens erscheinen (Grazioli et al. 2005, Layer & Gallkowski 2008).

1.1.1.3.6 Histologie

Es sind große Zellplatten sichtbar, welche aus zwei oder drei Zellenreihen bestehen und den normalen Hepatozyten ähneln. Sie werden durch Sinusoide getrennt (Karani 2006). Letztere werden von dünnen, versorgenden Arterien durchzogen, welche zur Gefäßreiche der Adenome führen. Diese und das eher weniger organisierte und verbundene Gewebe sowie das Fehlen einer richtigen Kapsel führen zum erhöhten Risiko von Rupturen und Blutungen (Choi & Nguyen 2005). Ferner ist eine Proliferation von Leberzellen zu sehen.

Der typische Läppchenaufbau lässt sich nicht erkennen (Volk et al. 1995).

Zudem kommen häufig Nekrosen und Einblutungen vor, Zentralvenen und Gallengänge sind nicht sichtbar (Herold 2006).

Mit Hilfe der Periodic-acid-Schiff-Reaktion kann man aktive Kupferzellen nachweisen. Übermäßiges Glykogen oder Fett in normalen Leberzellen lassen das Plasma blass oder eosinophil erscheinen. Selten sind Mitosen mit einheitlichen Zellkernen zu sehen (Karani 2006).

1.1.2 Maligne Lebertumore

Zu den bösartigen Tumoren der Leber gehören die primären Läsionen, wie das HCC (80-90% in der westlichen Welt) (Neuhaus & Wittekind 2007, Layer & Gallkowski 2008) und das intrahepatische CCC (10%). Es existiert aber auch eine Zwischenform, das Hepatocholangiokarzinom, welches bei manchen Autoren bis zu 15% der bösartigen Leberläsionen ausmacht. Generell wird dieses von erfahrenen Pathologen jedoch als deutlich seltener angegeben, da die endgültige Diagnose doch oftmals ein CCC ist (Neuhaus & Wittekind 2007). Insgesamt machen die primären Leberraumforderungen weltweit den vierthäufigsten bösartigen Tumor des Menschen aus (Layer & Gallkowski 2008). Zudem gehören die Metastasen zu den malignen Raumforderungen der Leber (Müller 2010/11).

1.1.2.1 Hepatozelluläres Karzinom

Das HCC ist eine hochmaligne Läsion mit einem schnellen Fortschreiten. Es kommt in den Industrienationen noch relativ selten vor (Rexroth 2005). Allerdings ist von einer Zunahme der Inzidenz auszugehen, da auch immer mehr Fälle von Leberzirrhose unterschiedlicher Ätiologie auftreten, welche die HCC-Entstehung fördern und dadurch als dessen Präkanzerose gelten (Volk et al. 1995, Layer & Gallkowski 2008).

Ungefähr 60-90% der Patienten, die an einer Leberzirrhose leiden, haben auch zugleich ein HCC (Volk et al. 1995, Rexroth 2005). Das Risiko für Zirrhosepatienten aus Entwicklungsländern ein HCC zu entwickeln beträgt 50%, in den westlichen Ländern hingegen nur 4% bis 20% (Volk et al. 1995, Rexroth 2005).

Die Erkrankungswahrscheinlichkeit unterscheidet sich auch durch die zu Grunde liegende Zirrhoseform. Das höchste Risiko besteht aufgrund einer chronischen Hepatitis B und C oder Hämochromatose (Rexroth 2005, Layer & Gallkowski 2008).

Ferner werden Alkohol, Aflatoxin B1 und Porphyrurie als Karzinogene des HCCs angesehen (Volk et al. 1995, Layer & Gallkowski 2008).

Im Gegensatz dazu zeigen aber Patienten, die an einer primären biliären Zirrhose (PBC), Morbus Wilson oder Autoimmunhepatitis leiden, seltener eine HCC-Entstehung (Volk et al. 1995).

Zwischen der Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion und dem Auftreten des hepatozellulären Karzinoms liegt ungefähr ein Zeitraum von 30-60 Jahren. Beim Hepatitis-C-Virus (HCV) sind es 20-30 Jahre. Jedoch gibt es auch Fälle, bei denen bereits HBV-infizierte Kinder ein HCC entwickeln (Volk et al. 1995, Rexroth 2005). Derzeit ist es der sechsthäufigste maligne Tumor weltweit (Forner et al. 2008).

Die Inzidenz liegt bei Männern bei 3-4/100.000 und bei Frauen bei 1-2/100.000 pro Jahr (Rexroth 2005). Im Gegensatz zu den benignen Tumoren ist die Prävalenz bei den Männern höher (Layer & Gallkowski 2008) - Verhältnis Männer zu Frauen 3:1 - (Herold 2006). Das durch das HBV verursachte HCC tritt bis zu sieben-Mal häufiger bei Männern als bei Frauen auf (Volk et al. 1995). Vor allem in den tropischen Ländern (Asien, Afrika) ist es teilweise der häufigste bösartige Tumor des Mannes. Dort liegt die Inzidenz bereits bei 100/100.000 pro Jahr (Rexroth 2005) und ist circa acht-Mal höher als in der westlichen Welt (Layer & Gallkowski 2008). Es scheint, dass die Inzidenz in den nächsten fünf Jahren auf über 25% anwachsen wird (Forner et al. 2008). In diesen Ländern tritt das HCC vor allem im dritten bis vierten Lebensjahrzehnt infolge der vielen HBV-Infizierten auf. Bei den an HCC erkrankten Asiaten sind bis zu 95% der Menschen Hepatitis-B-Surface-Antigentträger (Rexroth 2005), diese entwickeln circa 100-Mal öfter ein HCC als Menschen ohne HBV (Layer & Gallkowski 2008). In den westlichen Ländern kommt es häufiger im fünften bis sechsten Jahrzehnt vor (Herold 2006) und es kann eine familiäre Häufung beobachtet werden (Götz et al. 1990).

Die Mortalität liegt bei 1,9/100000 in den USA und bei 150/100000 in Asien (Layer & Gallkowski 2008).

Oftmals wächst es invasiv (Rexroth 2005) und führt zu intrahepatischen Metastasen (Layer & Gallkowski 2008). Extrahepatisch ist die Lunge am häufigsten betroffen (55%). An zweiter Stelle stehen mit 28% die Knochen und am seltensten ist die Milz befallen (1%) (Rexroth 2005).

1.1.2.1.1.Klinische Zeichen

Aufgrund der chronischen Hepatopathien, unter denen die meisten Patienten leiden, hängen die Symptome, sofern sie vorhanden sind, oft damit zusammen. Das HCC wird infolgedessen meist erst in einem späteren, schlechter therapierbaren Stadium durch klinische Symptome auffällig (Volk et al. 1995, Rexroth 2005).

Die Patienten berichten häufig über Völlegefühl und Druckschmerz im rechten Oberbauch, ferner liegt oft ein Gewichtsverlust vor.

Es wird zudem über Leistungsabfall, Appetitlosigkeit und Übelkeit geklagt.

Manche Erkrankte leiden auch an Stuhlveränderungen. In einem fortgeschrittenen Stadium kann auch selten ein Strömungsgeräusch über der Leber auskultiert werden oder der Tumor tastbar sein, zudem können Aszites und Ödeme vorliegen (Götz et al. 1990). Ferner kann es zu Fieber oder Polyglobulie aufgrund paraneoplastischer Symptome oder zur Dekompensation einer bestehenden Leberzirrhose kommen (Herold 2006). Bei circa 45% der Patienten besteht ein Ikterus (Götz et al. 1990).

Es ist auch möglich, dass der Tumor rupturiert, wodurch es zu einem akuten Abdomen kommen kann (Volk et al. 1995, Rexroth 2005).

1.1.2.1.2 Charakteristische Befunde in der Bildgebung

Das HCC besitzt kein typisches Erscheinungsbild in der Bildgebung. Sowohl in der MRT als auch in der CT lassen sich kleine Läsionen meist nur in der früharteriellen Phase darstellen. Ein eher selten sichtbarer Befall der V. portae kann hinweisend auf HCC sein. Mit bildgebenden Verfahren kann, insbesondere in einer zirrhotischen Leber, oftmals kein sicherer Unterschied zwischen einem HCC und einem Regenerationsknoten festgestellt werden (Layer & Gallkowski 2008).

1.1.2.1.3 Morphologie im Ultraschall

Hepatozelluläre Karzinome, welche einen Durchmesser von circa zwei bis drei Zentimeter besitzen, können meist aufgezeigt werden (Volk et al. 1995, Rexroth 2005).

Je größer die Läsion ist, desto inhomogener (siehe Abb. 4) und echoreicher wird sie. Sofern sie unter drei Zentimeter groß ist, erscheint sie meist echoarm (Rexroth 2005, Layer & Gallkowski 2008) und ist zur Hälfte von einem echoarmen Saum (Halo) umgeben (Rexroth 2005).

Mit Hilfe des KM-Ultraschalls kommt es zu einer erkennbar verstärkten und schnellen Anflutung in der früharteriellen Phase (Rexroth 2005, Layer & Gallkowski 2008, Cokkinos et al. 2007, Forner et al. 2008). In der späten Phase zeigt sich dagegen ein unbeständiges Bild, welches meist wie ein Defekt erscheint (Cokkinos et al. 2007). Diese schnelle KM-Aufnahme und das daran anschließende Abfluten in den späteren Phasen sind relativ typisch für das HCC.

Weniger charakteristisch, aber dennoch hinweisend, ist die rasche KM-Anreicherung ohne darauf folgendes Abfluten (Forner et al. 2008).

Durch den Einsatz von Kohlendioxid als KM ist es möglich, HCCs, die kleiner als ein Zentimeter und daher meist nicht eindeutig darstellbar sind, sichtbar zu machen (Redhead & Leen 1998).

Das solitäre HCC ist überwiegend echoreich, enthält aber häufig echoarme Bereiche, die durch Blutungen und Nekrosen entstehen.

Liegen multiple hepatozelluläre Karzinome vor, dann sind sowohl echoreiche als auch echoarme Raumforderungen zu sehen. Diese können häufig den Leber Rand bzw. die -form verändern und sind teilweise schwierig von multiplen Metastasen zu differenzieren (Schild et al. 1989).



Abb. 4: HCC

1.1.2.1.4 Diagnostik mittels CT

Das HCC kann mittels der CT in eine lobulierte und eine nichtlobulierte Form differenziert werden. Erstere besitzt eine oder mehrere Einkerbungen mit einem spitzen Winkel. Es hat oft Satelliten, infiltriert die V. portae und wird in der pTNM-Klassifikation maligner eingestuft (Neuhaus & Wittekind 2007).

Angesichts der in circa 80% der Fälle vorliegenden Hypervaskularität ist das HCC durch die dynamische CT häufig nachweisbar (Volk et al. 1995).

In der nativen dynamischen CT erscheint es iso- bis hypodens und ist oft von einem dünnen hypodensen Randsaum umgeben.

Nach KM-Gabe zeigt es in der arteriellen Phase eine starke Aufnahme und infolgedessen eine hohe Kontrastierung. Im Verlauf wird es in der portalen Phase wieder hypodens, was den Eindruck erweckt, als ob der Tumor an Größe verliert (Volk et al. 1995). Besonders diese früharterielle Phase eignet sich gut, um das HCC zu detektieren (Layer & Gallkowski 2008). Durch die frühe und hohe Kontrastanreicherung kann es häufig von weniger gefäßreichen Tumoren wie z.B. einem Großteil der Metastasen und cholangiozellulären Karzinomen abgrenzt werden.

Gut nutzbar ist die CT auch, um multipel vorkommende hepatozelluläre Karzinome nachzuweisen (Volk et al. 1995).

Zudem gibt es indirekte Zeichen die für einen Tumor sprechen, wie etwa Verringerungen in der Dichte der Pfortader oder Auftreibungen dieser und zugleich eine mangelnde Kontrastmittelaufnahme, was auf einen Befall der V. portae hinweist (Schild et al. 1989).

1.1.2.1.5 Erscheinung in der MRT

In der arteriellen Phase kommt es zu einer starken Kontrastanreicherung (Forner et al. 2008, Layer & Gallkowski 2008) und in der venösen - zu einem Abfluten. Dieses lässt oftmals bereits auf ein HCC schließen. Wenn es in der arteriellen Phase ebenso zu einer Anreicherung kommt, jedoch nicht zum Abfluten, spricht dies zwar weniger eindeutig für ein HCC, lässt es aber oft vermuten (Forner et al. 2008).

In der T1-Wichtung sind die hepatozellulären Karzinome hypointens und in der T2-Wichtung hyperintens (Rexroth 2005).

1.1.2.1.6 Histologie

Eine sichere Diagnose lässt sich auch beim HCC nur mittels Punktion stellen (Rexroth 2005, Layer & Gallkowski 2008). Es kann undifferenziert (anaplastisch), mäßig- oder hochdifferenziert sein. Bei Ersterem sieht man viele pleomorphe, unterschiedlich große, gefärbte und formierte Zellen (Volk et al. 1995). Es kommen, wie auch beim CCC, mikroduktale Strukturen vor. Des Weiteren zeigen die HCCs öfter ein Knoten-bildendes Wachstum in bereits vorherrschenden Zirrhoseknoten (Layer & Gallkowski 2008).

Bei der mäßig differenzierten Form wird das Bild von zirrhösen, soliden und hellen Zellen bestimmt. Bei Letzterem zeigt sich ein trabekulär-sinusoidales, fibrolamelläres oder azinös-tubuläres Wachstum (Volk et al. 1995).

Die fibrolamelläre Variante, welche selten vorkommt (1-2%), aber eingekapselt ist, ist vor allem in nichtzirrhatischen Lebern junger Patienten (5-35 Jahre) zu finden (Volk et al. 1995, Rexroth 2005, Layer & Gallkowski 2008). Es ist weder mit der Erkrankung an HBV noch mit gesteigerten Alpha-1-Fetoprotein-Konzentrationen im Blut vergesellschaftet (Rexroth 2005). Ferner hat es infolge besserer Operabilität eine günstigere Prognose als die übrigen Formen (Rexroth 2005, Layer & Gallkowski 2008).

1.1.2.2 Cholangiozelluläres Karzinom

Das CCC ist ein malignes Adenokarzinom (Layer & Gallkowski 2008), das intra- und extrahepatisch auftreten kann und sich aus Zellen des Gallengangssystems zusammensetzt (Patel T 2006). Bei etwa 50% ist die häufigste Lage die extrahepatische, die vor allem in der perihilären Region zu finden ist. Einige reichen bis zur Leber, wodurch diese auch als intrahepatisch angesehen werden können, sie sollten als hilär bezeichnet werden (Patel T 2006). Das intrahepatische CCC kommt fünf-Mal seltener vor als das HCC (Volk et al. 1995, Müller 2010/11).

Die Inzidenz ist zunehmend, am höchsten ist sie in Süd-Ost-Asien. In den USA stieg sie jährlich um 9,1 % an, zeigt sich aber momentan rückläufig. Sie ist bei Patienten spanischer oder asiatischer Herkunft höher als bei Kaukasiern und Dunkelhäutigen.

Auch bei den extrahepatischen Formen scheint die Inzidenz in den USA rückläufig zu sein. Die Prävalenz ist im Gegensatz dazu eher stabil (Patel T 2006).

Das intrahepatische CCC ist in Regionen mit hoher Inzidenz vor allem bei Patienten im mittleren und fortgeschrittenen Alter anzutreffen (Patel T 2006, Zentner et al. 1994).

In Regionen, in denen das CCC seltener vorkommt, sind eher ältere Menschen betroffen (Patel T 2006). Insgesamt kommt es vor allem in der sechsten Lebensdekade vor (Volk et al. 1995). Das Verhältnis von Mann zu Frau beträgt 1,5:1 (Patel T 2006). Meist wird es nur von wenigen Gefäßen versorgt, ist oft solitär, infiltriert jedoch häufig die Gallengänge und das Lebergewebe. Das CCC bildet schnell multiple Filiae (Volk et al. 1995) und die Prognose ist eher schlecht (Layer & Gallkowski 2008).

Für die Entwicklung gibt es verschiedene Risikofaktoren, zu denen zählen beispielsweise chronische Gallengangsentzündungen wie PBC, Zirrhose, HCV-Infektion, primär sklerosierende Cholangitis (PSC) (Patel T 2006), Colitis ulcerosa oder auch intrahepatische Gallensteine (Volk et al. 1995).

Ob Hepatitis-B als ein Risikofaktor angesehen werden kann, wird in der Literatur kontrovers diskutiert (Patel T 2006, Volk et al. 1995). Ferner ist es möglich, dass wiederkehrende Gallengangsinfektion zur karzinomatösen Entartung prädisponieren.

Weitere Risikofaktoren sind Diabetes mellitus und seltener auch angeborene Anomalien des Gallengangs systems wie beispielsweise Ductus-Choledochus-Zysten (Patel T 2006). Zusätzlich gibt es auch Karzinogene wie anabole Steroide, Nitrosamine und, wie auch beim HCC, Aflatoxine (Volk et al. 1995). Ferner konnte festgestellt werden, dass das Vorkommen nach der Einnahme von Thorotrast®, einem Röntgenkontrastmittel der Zwanzigerjahre, erhöht war.

Die Wahrscheinlichkeit ein CCC zu entwickeln wird unter anderem von verschiedenen genetischen Polymorphismen, wie z.B. dem CYP1-A2- und NAT2-Gen oder dem HLA-DR4, DQ8-Genotyp bei Patienten mit PSC, beeinflusst.

Jedoch scheint es so, dass der Großteil der Patienten unabhängig von den genannten Risikofaktoren ein CCC entwickelt, wobei aber wahrscheinlich auch Umweltgifte wie z.B. Dioxin oder Vinylchlorid zur Entstehung beitragen können (Patel T 2006).

1.1.2.2.1 Klinische Zeichen

Patienten mit extrahepatischen oder hilären Tumoren leiden oftmals unter obstruktivem Ikterus und Cholestase mit Juckreiz (Patel T 2006, Zentner et al. 1994). Je zentraler der Tumor sitzt, desto früher entwickeln die Patienten durch einen Verschlussikterus Symptome (Layer & Gallkowski 2008). Es gibt aber auch asymptomatische Patienten, bei denen zum Beispiel nur die Cholestaseparameter erhöht sind (Patel T 2006).

Die intrahepatischen Tumore dagegen zeichnen sich oft durch Unwohlsein, Bauchschmerz, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust aus (Patel T 2006, Volk et al. 1995). Die Cholangitis ist dagegen ein seltenes Symptom dieser CCC-Variante. Rechter Oberbauschmerz, Rigor und Fieber können darauf hinweisen (Patel T 2006).

Ikterus ist ein häufiges Zeichen beim CCC und kommt selten beim HCC vor (Volk et al. 1995).

1.1.2.2.2 Morphologie im Ultraschall

Es kann schwierig sein, perihiliäre oder extrahepatische Tumore direkt darzustellen. Eine Gallengangerweiterung oder ein abrupter Wechsel im Gallengangsdurchmesser lässt auf ein CCC schließen.

Bei Patienten, die z.B. an einer PSC leiden, können aber, unter anderem aufgrund von fibrotischen Vorgängen, keine Ausweitungen der Gallengänge vorliegen (Patel T 2006). Oftmals ist es vom restlichen Parenchym durch einen echoarmen Saum abgegrenzt (Zentner et al. 1994). Das CCC erscheint inhomogen und unscharf begrenzt (Layer & Gallkowski 2008).

1.1.2.2.3 Diagnostik mittels CT

Es können in bis zu zwei Dritteln der Fälle Gallengangserweiterungen gesehen (Layer & Gallkowski 2008, Volk et al. 1995) und die intrahepatische Läsion selbst dargestellt werden. Die prästenotischen Erweiterungen sind vor allem dann sichtbar, wenn die Läsion im Leberhilus liegt (Volk et al. 1995).

In beiden Leberlappen erweiterte Gänge mit einer normalen oder kollabierten Gallenblase weisen auf einen perihilären Tumor hin.

Bei Raumforderungen, bei denen ein Leberlappen blockiert und zudem die ipsilaterale Portalvene befallen ist, zeigt sich ein Atrophie-/ Hypertrophiekomplex (Patel T 2006).

Das CCC stellt sich in der Nativ-CT hypodens dar. Bei ungefähr 75% der CCCs kann die anhaltende KM-Verstärkung zu Nutze gemacht werden. Diese ist auch auf späteren Aufnahmen noch vorhanden und kann zur Differenzierung von anderen Tumoren herangezogen werden (Layer & Gallkowski 2008).

1.1.2.2.4 Erscheinung in der MRT

Als bestes Diagnoseverfahren für das CCC hat sich die MRT bewährt. Mittels dieser können sowohl das Lebergewebe als auch die intrahepatische Ausbreitung, Gefäß- und Gallengangsbeteiligung abgeschätzt werden (Patel T 2006). Die CCCs sind in der T2-Wichtung hyperintens und in der T1-Wichtung hypointens (Patel T 2006, Layer & Gallkowski 2008).

1.1.2.2.5 Histologie

In der Histologie erkennt man oft ein hochdifferenziertes, sklerosierendes, nicht gallebildendes Adenokarzinom. Ferner ist viel Bindegewebe und eine drüsenartige Anordnung vorhanden.

Selten kann auch ein anaplastischer oder papillärer Tumor vorliegen (Volk et al. 1995).

Es ergeben sich oft Schwierigkeiten Adenokarzinommetastasen von intrahepatischen CCCs zu unterscheiden (Patel T 2006).

1.1.2.3 Metastasen

Metastasen in der Leber kommen häufig bei den verschiedensten Tumoren vor (Götz et al. 1990), dabei ist der Großteil kolorektalen (30%) oder gastralen (20%) Ursprungs. Es kann davon ausgegangen werden, dass bei vielen Patienten bereits bei der Operation des Primärtumors Lebermetastasen vorhanden sind, diese aufgrund ihrer Größe zuvor aber nicht sichtbar waren.

Die Metastasierung resultiert zum einen über die V. portae und zum anderen aus der Lunge über die Arteria (A.) hepatica. Bei 20% der Fälle sind bereits wenige Filiae in der Leber sichtbar, ohne dass ein Primärtumor gefunden werden kann (Layer & Gallkowski 2008).

Insgesamt stellen Lebermetastasen mit circa 90% die häufigsten bösartigen Tumore in der Leber dar (Götz et al. 1990). Sie kommen, abgesehen von intrakraniellen Tumoren, bei fast allen bösartigen Läsionen vor. Besonders häufig sind sie bei malignen Lymphomen, Magen-, Pankreas-, Kolon- und Rektumkarzinomen zu sehen (Götz et al. 1990). Die Diagnostik wird einerseits dadurch erschwert, dass einige Metastasen benignen Tumoren ähneln und andererseits, weil gutartige Raumforderungen wie Metastasen erscheinen können (Seitz et al. 2003, Karani 2006).

1.1.2.3.1 Klinische Zeichen

Die Patienten sind meist symptomlos oder klagten, in eher fortgeschrittenen Stadien, über Oberbauchschmerzen und beispielsweise Gewichtsverlust (Johnson 2006). Zudem können sie einen Ikterus entwickeln (Koujan 2006, Götz et al. 1990). Ferner kann sich die Leber vergrößert präsentieren und es ist möglich, dass die Herde von außen tastbar sein können (Götz et al. 1990, Johnson 2006).

1.1.2.3.2. Morphologie im Ultraschall

Die Metastasen können, abhängig vom Ursprungsgewebe, eine unterschiedliche Echogenität zeigen (siehe Abb. 5 & 6) (Zentner et al. 1994, Layer & Gallkowski 2008). Sie können fokal, als echoreiche (20-80%) oder echoarme (30-85%) Herde oder auch multipel, diffus und heterogen erscheinen (Schild et al. 1989, Layer & Gallkowski 2008).

Häufig haben Metastasen einzelner Tumore ein typisches Muster, dennoch gibt es Unterschiede auch innerhalb einer Tumorart. Die Beurteilung hängt zudem von der Lage und Größe der Metastase ab (Schild et al. 1989).

Bei der Kontrastmittelsonographie kann häufig ein Signalanstieg in der arteriellen Phase gesehen werden. Die Sensitivität dieser Sonographie ist der MRT- bzw. CT-Untersuchung gleichwertig. Wenn die Raumforderung wenige Minuten nach KM-Gabe echogleich erscheint, liegt meist keine Metastase vor (Layer & Gallkowski 2008). Das Bild hängt in der Frühphase häufig davon ab, ob die Metastasen gefäßreich oder gefäßarm sind. In der späten Phase wiederum stellen sie sich weniger variabel, ähnlich wie beim HCC, als ein Defekt dar (Cokkinos et al. 2007).

Ein häufig sichtbares Zeichen, die Bulls-eye-Formation, ist durch eine zentrale Nekrose in einer echoreichen Metastase bedingt (Layer & Gallkowski 2008). Ein weiteres charakteristisches Merkmal dieser bösartigen Absiedlung ist der echoarme Randsaum (Halo) um die Läsion (Volk et al. 1995, Layer & Gallkowski 2008), was meist für ein schnelles Wachstum spricht (Volk et al. 1995, Zentner et al. 1994). Aber auch zentrale Nekrosen, rasches Wachstum, Thrombosen, Gefäßverdrängungen und Veränderungen in der Echogenität können für Metastasen sprechen. Diese können jedoch auch beim HCC und beim intrahepatischen CCC vorhanden sein (Volk et al. 1995).



Abb. 5: Adenokarzinommetastase bei einem Ösophaguskarzinom

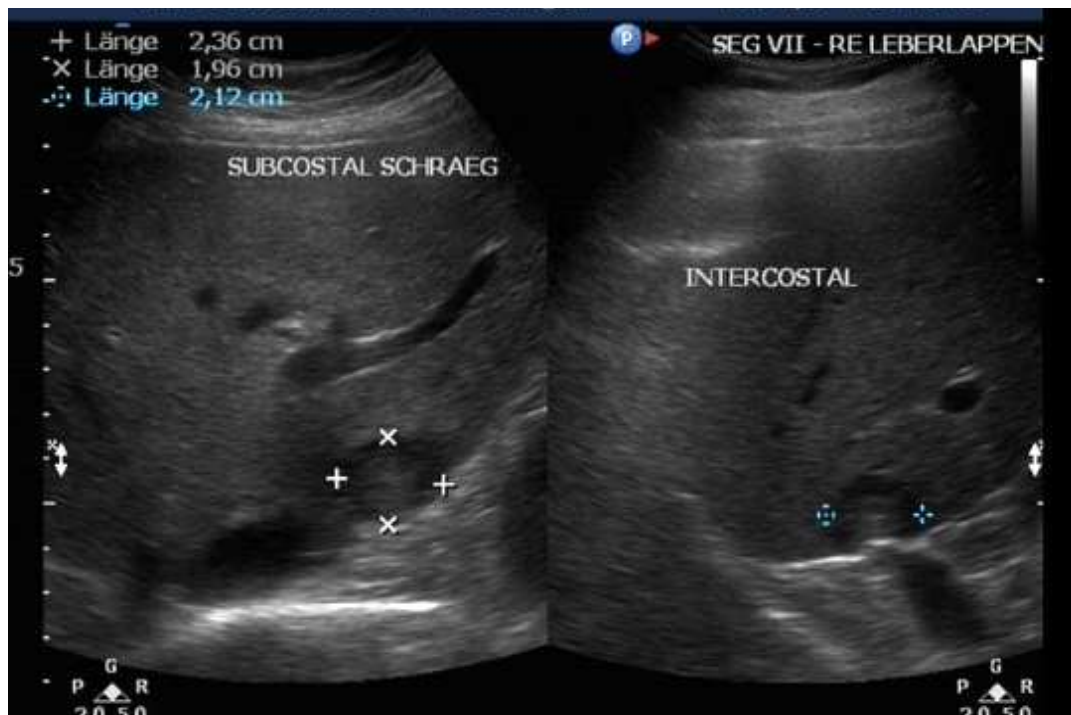


Abb. 6: Lebermetastase bei einem Mammakarzinom

1.1.2.3.3 Diagnostik mittels CT

Die CT sollte nicht nur nativ durchgeführt werden, da dann oftmals kleinere Tumore nicht dargestellt werden können (Redhead & Leen 1998). Bei der Durchführung von KM-CTs können aber auch selten Läsionen verschleiert werden, daher sollten Nativ- und KM-Aufnahmen angefertigt werden. Zu beachten ist auch, dass sich die Läsionen, obgleich sie arteriell versorgt werden, in der arteriellen Phase schlecht darstellen lassen (Layer & Gallkowski 2008).

Wenn intravenöses (i.v.) Kontrastmittel während der CT verabreicht wird, kann es vorkommen, dass die Metastasen nicht sichtbar werden, da es wenige Gefäße gibt, die KM zum Tumor transportieren.

Metastasen erscheinen vorwiegend hypodens, rundlich bzw. oval und haben meist eine schlecht erkennbare Abgrenzung.

Mittels kontrastmittelgestützter CT ist die Darstellung von Kalzifikationen und Blutungen möglich. Erstere können bei vielen verschiedenen Tumoren, wie etwa dem muzinösen Pankreaskarzinom oder nach Bestrahlung und Chemotherapie nachweisbar sein. Blutungen kommen vor allem bei Adenomen, Hämangiomen und HCCs vor, jedoch selten bei Metastasen.

Des Weiteren kann auch eine Steatosis als Tumorinfiltration erscheinen und Zysten sowie Abszesse können das gleiche Erscheinungsbild bieten. Ferner ist es bei Vorhandensein multipler Metastasen, vor allem bei vorliegender Steatosis, schwierig, diese einzeln zu beurteilen (Redhead & Leen 1998), dann kann bekannterweise die Lebergröße zur Verlaufsbeurteilung zu Hilfe genommen werden.

Bei Anwesenheit von Fett verändern die Filiae teilweise ihre Erscheinung und können nun iso- oder hyperdens aussehen.

Ein späterer Scan nach der Kontrastmittelgabe kann dabei helfen, Raumforderungen von Perfusionsartefakten zu unterscheiden. Bei einem solchen Fall erscheint dieser „Defekt“ isoattenuierend (Redhead & Leen 1998).

1.1.2.3.4 Erscheinung in der MRT

Die Metastasen erscheinen bei dieser Untersuchung meist in der T1-Wichtung hypointens. Mit Ausnahme von Melanommetastasen, welche sich hyperintens zeigen. In der T2-Wichtung sind sie dagegen normalerweise hyperintens, jedoch nicht so signalreich wie etwa Hämangiome oder Zysten. Ferner findet in der frühen Phase kaum eine KM-Aufnahme statt (Layer & Gallkowski 2008).

1.1.2.3.5 Histologie

Auf die Histologie der Metastasen wird nicht weiter eingegangen, da diese vom jeweiligen Ausgangstumor abhängig ist.

1.2 Themenstellung und Ziele dieser Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist, die Wertigkeit der Ultraschall-gesteuerten Leberpunktionen bei unklaren hepatischen Raumforderungen zu ermitteln.

Aufgrund der Verschiedenartigkeit von Leberaumforderungen sind unterschiedliche Methoden erforderlich, um diese zu diagnostizieren. Es ist bisher nicht geklärt, bei welchem Kollektiv und für welche Diagnose diese verschiedenen Methoden mit welcher Wertigkeit eingesetzt werden sollten.

Die nachfolgende Gliederung soll zeigen, wie meine Analyse durchgeführt wurde und welche Fragen in dieser Dissertation beantwortet werden sollen.

1 Patientenkollektiv

- Wie setzt sich das Kollektiv zusammen?
 - Wie alt waren die Patienten bei der Punktion im Durchschnitt?
 - Waren eher Frauen oder Männer erkrankt?
- Welche Beschwerdesymptomatik bei Aufnahme führte zur weiteren Diagnostik?

2 Prozeduren

- Welche Prozeduren wurden durchgeführt und wie häufig?
 - o Bildgebung
 - o Biopsie

3 Diagnostische Genauigkeit

- Welche diagnostische Genauigkeit konnte erreicht werden, gemessen an den Außenkriterien Histologie und Krankheitsverlauf?
- Wie häufig haben sich die Untersucher auf eine eindeutige Diagnose festgelegt?
 - o Bildgebung
 - o Histologie
- Wie viele Ergebnisse sowohl der Bildgebung als auch der Punktion waren nicht eindeutig oder sogar falsch?
- Welches Ursprungsgewebe wurde am häufigsten diagnostiziert?
- Welche Probleme ergaben sich aus den unterschiedlichen Untersuchungsbefunden?

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Grundlagen dieser Dissertation

Als Grundlagen meiner Untersuchungen dienten sämtliche Patientenakten der Inneren Medizin, Abteilung Gastroenterologie des Universitätsklinikums Göttingen. Diese wurden retrospektiv und anonymisiert ausgewertet. Bei der Analyse wurde jeder Fall auf die Dauer des Aufenthaltes, Symptome bei Aufnahme, bildgebende Verfahren und deren Ergebnisse untersucht. Des Weiteren wurden die Anzahl der Punktionen und deren Resultate angegeben.

Nachfolgend sind die Kriterien aufgeführt, nach denen diese Studie ausgewertet wurde. Bei sämtlichen Patienten geschah dies, wie es retrospektiv durch die Dokumentation in den Patientenakten möglich war.

Tabelle 1: Kriterien für die Datenauswertung

Symptome bzw. Gründe der stationären Aufnahme
Patientengeschlecht
Patientenalter
Vorausgegangene Bildgebungen
Ergebnisse bei den Bildgebungen
Punktionen (sonographisch, CT-geführt)
Punktionsergebnisse
Komplikationen der Punktion
Primarius

2.2 Patientenkollektiv

Das Kollektiv dieser Dissertation setzt sich aus 195 Patienten zusammen, bei denen im Laufe der Jahre 2001 bis 2006 in der gastroenterologischen Klinik der Georg-August-Universität in Göttingen die Leber Ultraschall-gesteuert perkutan punktiert wurde. Bei all diesen Patienten war ein unklarer Leberherd bekannt, aus dem eine Leberstanze gewonnen wurde. Es wurden nur die Akten ausgewertet, bei denen die Patienten infolge von unklaren Raumforderungen in der Leber punktiert wurden und beispielsweise nicht zur Abklärung von Transaminasenerhöhungen. Unvollständige Akten oder Patienten mit bereits bekanntem Lebertumor wurden für die Auswertung nicht berücksichtigt.

Alle Biopsien wurden zu diagnostischen Zwecken durchgeführt. Die meisten Patienten wurden erst- und einmalig biopsiert. Einige wurden jedoch - aufgrund eines unklaren Ergebnisses der vorherigen Untersuchung oder des Auftretens neuer Leberherde - im Laufe der Jahre mehrfach punktiert. Die Probeentnahme erfolgte in der Regel von subcostal transabdominal.

Mit dem Ziel die Raumforderung genauer zu treffen oder weniger Komplikationen hervorzurufen, wurden wenige auch von intercostal durchgeführt. Dabei wurde meist durch den siebten oder achten Intercostalraum biopsiert.

Die Gewebeproben wurden histopathologisch nach Standardmethoden ausgewertet und die Befunde miteinander korreliert.

Die stationäre Aufnahme der Patienten erfolgte aus verschiedenen Gründen. In der nachfolgenden Tabelle sind die Hauptsymptome ausgeführt, mit welchen die Patienten in die gastroenterologische Klinik aufgenommen wurden.

Tabelle 2: Gründe für die stationäre Aufnahme

Nachtschweiß, Schweißneigung
Cholestase, Ikterus, heller Stuhl, dunkler Urin, Juckreiz
Müdigkeit, (Leistungs-) Schwäche
Zufallsbefund in anderen Abteilungen, zur Abklärung
Keine Beschwerden, Karzinomrezidiv, Kontrolle bei Zustand nach Tumorerkrankung
Keine Beschwerden, zum Staging bei anderen Karzinomen
Keine Beschwerden/Schmerzen, Kontrolluntersuchung bei HBV/HCV, Leberzirrhose
Bei Routinekontrolle erhöhte Leber-, Entzündungswerte, oder Tumormarker, Anämie
Appetitverlust
Stuhlveränderungen
Gewichtsverlust
Oberbauchschmerz, Übelkeit
Fieber
Rücken- und Thoraxschmerz
Dyspnoe, Ödem, Pleuraerguss, Bauchumfangszunahme
Sodbrennen, Völlegefühl

2.3 Prozeduren

Die drei wichtigsten bildgebenden Verfahren, die in dieser Dissertation berücksichtigt wurden, waren der Ultraschall, die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie. Alle drei bildgebenden Geräte gehören zu den Schnittbildverfahren (Zentner et al. 1994). Es wurden die Anzahl und Art der bildgebenden Verfahren notiert und deren Ergebnisse ausgewertet. Die Untersuchungen ergänzen sich und wurden z. T. komplementär eingesetzt. In der Auswertung werden sie als eine Gruppe der Histologie gegenübergestellt. Bei Unklarheit des Befundes wurden diese Untersuchungen häufig wiederholt

Bei den Leberbiopsien habe ich die Anzahl und Art, ob sonographisch oder CT-gesteuert, aufgenommen und die Diagnosen analysiert.

2.4 Diagnostische Genauigkeit

Für die diagnostische Genauigkeit der Bildgebung wurden nur die Patienten herangezogen, bei denen eine Verdachts-/Diagnose in mindestens einer Bildgebung eindeutig war. Für diese Fälle war die Histologie oder der klinische Verlauf das Außenkriterium. Beschreibungen der Leberläsionen, wie beispielsweise lediglich „Raumforderung“ oder Mehrfachnennungen, wurden hierfür nicht ausgewertet. Auch diskrepante Befunde wurden nicht berücksichtigt.

Haben die Punktionen kein diagnostisches Ergebnis geliefert, wurden auch sie nicht in die Berechnung der diagnostischen Genauigkeit mit einbezogen. Zur Auswertung der Qualität der Bildgebung wurden Sensitivität, Spezifität sowie positive und negative Korrektheit berechnet. Dazu diente die Vierfeldertafel. Mit dieser habe ich die genannten statistischen Parameter für die Bildgebung insgesamt und speziell für das HCC berechnet.

Tabelle 3: Vierfeldertafel zur Beurteilung der Validität

	Malignität in der Bildgebung	Benignität in der Bildgebung	Summe
Malignität in der Histologie/ Verlauf	Rp	Fn	Rp + Fn
Benignität in der Histologie/ Verlauf	Fp	Rn	Fp + Rn
Summe	Rp + Fp	Fn + Rn	Rp + Fn + Fp + Rn

Rp = richtig positiv; Fp = falsch positiv, Rn = richtig negativ, Fn = falsch negativ

Ein falsch-positives Ergebnis bedeutet z.B., dass die Radiologen bzw. Ultraschaller den hochgradigen Verdacht auf einen malignen Lebertumor äußern, der Patient operiert wird, das histologische Ergebnis jedoch einen gutartigen Tumor zeigt (Compagnon et al. 2008, Forner et al. 2008).

Bei einer falsch-negativen Diagnose wird ein gutartiges Ergebnis nachgewiesen, obwohl die Person an der zu untersuchenden Erkrankung leidet.

Die Sensitivität beschreibt die Wahrscheinlichkeit eine Raumforderung als maligne zu diagnostizieren, wenn wirklich histologisch gesicherte Malignität vorliegt. Erkrankte Patienten im Hinblick auf das Außenkriterium werden erkannt (sensitiv).

Sie wird mittels folgender Formel berechnet: $P = \frac{\text{richtig positiv}}{\text{richtig positiv} + \text{falsch negativ}}$

Spezifität gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass die Bildgebung eine Leberläsion als gutartig klassifiziert, wenn histologisch ein benigner Tumor vorliegt. „Gesunde“ Patienten werden nach dem Außenkriterium erkannt (spezifisch).

Die Berechnung erfolgt nach der Formel: $P = \frac{\text{richtig negativ}}{\text{richtig negativ} + \text{falsch positiv}}$

Zudem wurde mit Hilfe der Vierfeldertafel der positive prädiktive Wert und der negative prädiktive Wert berechnet. Beide sind Hilfsgrößen zur Beurteilung der Aussagekraft von medizinischen Tests.

Der positive Vorhersagewert gibt den Anteil der richtig als erkrankt erkannten Patienten in Bezug auf alle als erkrankt erkannten Patienten an.

Die Berechnung erfolgt nach der Formel:
$$P = \frac{\text{richtig positiv}}{\text{richtig positiv} + \text{falsch positiv}}$$

Der negative prädiktive Wert gibt den Anteil der korrekt als gesund erkannten Ergebnisse in Bezug auf alle als gesund erkannten Patienten an.

Er wird mittels folgender Formel berechnet:
$$P = \frac{\text{richtig negativ}}{\text{richtig negativ} + \text{falsch negativ}}$$

2.5 Ultraschall

Die transabdominale Sonographie ist ein relativ kostengünstiges, nicht invasives, fast überall verfügbares und einsetzbares Gerät. Sie wird meist am Anfang der bildgebenden Untersuchungen und weiterhin zur Verlaufskontrolle genutzt (Kauffmann et al. 2001, Zentner et al. 1994). Der Ultraschall wird häufig durch Farbdoppler, intraoperative Sonographie oder KM erweitert (Layer & Gallkowski 2008).

Das Gerät sendet hochfrequente Ultraschallwellen ins Körperinnere und erfasst diese, wenn sie von den Organen und Strukturen reflektiert werden. Daraus entstehen wiederum Schnittbilder des Körpers.

Der Schallkopf beinhaltet piezoelektrische Kristalle, die durch Umwandlung von elektrischer Energie in Schallwellen Grundlage dieser Untersuchung sind (Novelline & Heuck 2001, Kauffmann et al. 2001).

Durch das Ausdehnen und Zusammenziehen beim Anlegen von elektrischen Wechselfeldern kommt es zu Schwingungen der Kristalle und dadurch zur Aussendung von Schallwellen. Diese besitzen eine Frequenz zwischen ein und 15 Megahertz (MHz) und verursachen keine schädigenden Nebenwirkungen (Novelline & Heuck 2001, Albes 2007, Kauffmann et al. 2001). Je höher dabei die Frequenz ist, desto höher ist die Ortsauflösung und je niedriger diese ist, umso tiefer können die Wellen in den Körper eindringen (Albes 2007).

Beim Auftreffen auf bestimmte Grenzflächen zwischen Geweben, welche unterschiedliche Dichten besitzen und dadurch verschiedene akustische Impedanzen haben, werden diese Wellen, sofern sie zuvor nicht absorbiert oder an kleinen Strukturen gestreut wurden, zum Schallkopf reflektiert.

Dort werden sie wieder in elektrische Impulse umgewandelt und dann mittels eines Computers als Ultraschallbild dargestellt (Novelline & Heuck 2001, Albes 2007, Kauffmann et al. 2001). Die Bilder sind in Echtzeitmodus (real time) zu sehen, wodurch die Bewegungen von Organen oder anderen Strukturen sichtbar gemacht werden können (Novelline & Heuck 2001, Kauffmann et al. 2001).

Bei der Sonographie ist es erforderlich Gel auf den Schallkopf aufzubringen, damit es zu einer Reduktion von zuvor hohen Impedanzdifferenzen kommt und somit die Schallwellen weitergeleitet werden können. Die reflektierten und rückläufigen Wellen werden als Echos bezeichnet (Kauffmann et al. 2001).

Beim Ultraschall werden echoreiche, echoarme und echofreie Strukturen unterschieden. Zum Ersteren gehören unter anderem solide Organe, da sie mehrere akustische Grenzflächen besitzen. Der Echoreflex erhöht sich mit der Zunahme der Grenzflächen. Der Schall wird von diesen vermehrt reflektiert und erscheint auf dem Gerät echoreich. Echoarm bedeutet, dass die Schallwellen nur leicht zurückgesandt werden. Zu den echofreien Strukturen zählen etwa Zysten und Flüssigkeit gefüllte Hohlräume, da diese keine akustische Reflektion möglich machen (Novelline & Heuck 2001, Albes 2007, Delorme & Debus 2005).

Aufgrund ihrer Homogenität erscheint die gesunde Leber echoarm, auch Organe mit vielen Zellen oder wenig Bindegewebe zeigen ein solches Aussehen (Delorme & Debus 2005).

Es gibt verschiedene Darstellungsmöglichkeiten, den eindimensionalen M-Mode, der keine anatomischen Bilder darstellen kann und den zweidimensionalen, flächenhaften B-Mode (Brightnessbild), welcher häufiger verwendet wird. Der M-Mode wird vor allem für die Echokardiographie genutzt, bei der der Schallkopf fest gehalten wird und sich nur das Organ bewegend auf dem Bildschirm zeigt.

Der zweidimensionale B-Mode entsteht, indem mehrere eindimensionale B-Bilder aneinandergereiht werden. Zum Aussenden und Empfangen gibt es verschiedene Scanner, wie etwa den Sektor- oder den Linearscanner (Albes 2007, Kauffmann et al. 2001).

Zudem gibt es noch die Möglichkeit der Doppler- und der Farbduplexsonographie. Mit Ersterer lassen sich die Strömungsgeschwindigkeiten in Gefäßen messen.

Dabei werden die Erythrozyten als Grenzfläche genutzt. Wird die Dopplersonographie mit dem B-Modus kombiniert, dann erhält man den Farbduplex-Ultraschall. Hierbei wird das B-Bild durch die farbliche Darstellung der Flussrichtung ergänzt. Es erscheinen rote und blaue Färbungen des Bildes. Blau bedeutet vom Schallkopf wegfließend, rot auf diesen zufließend (Kauffmann et al. 2001, Zentner et al. 1994). Dabei wird eine höhere Geschwindigkeit des strömenden Blutes durch eine hellere Farbe angezeigt (Zentner et al. 1994).

Je nachdem welche Gefäße untersucht werden sollen, ob eher oberflächlich oder tief, müssen bestimmte Schallkopffrequenzen ausgewählt werden, z.B. 3,5 MHz für abdominelle Gefäße (Kauffmann et al. 2001).

Der Ultraschall verursacht keine Strahlenbelastung, da, anders als bei der CT, keine ionisierenden Strahlen genutzt werden (Novelline & Heuck 2001). Abhängig von der Lage des Schallkopfes zur Körperachse, wird zwischen Quer-, Schräg- oder Längsschnitt unterschieden. Dabei ist zu beachten, dass bei einem Querschnitt die linke Bildhälfte der rechten Patientenseite entspricht.

Beim Längsschnitt liegen die kopfwärtsgelegenen Patientenanteile links und die Unteren rechts auf dem Bild (Delorme & Debus 2005).

Wichtig ist, dass der Untersucher eine Beschreibung der Schnittebene durchführt, damit ein anderer dieselbe Stelle wiederzufinden vermag (Zentner et al. 1994). Dieses wird erleichtert durch neuere Geräte, bei denen es möglich ist Filme festzuhalten.

Problematisch wird die Sonographie bei der Anwesenheit von Luft oder der Darstellung von Organen, die hinter Knochen liegen, da bei diesen die Differenz der akustischen Impedanzen zwischen den Geweben zu groß ist und die Schallwellen fast vollständig von ihnen reflektiert werden (Novelline & Heuck 2001, Albes 2007). Es kann auch zu Artefakten wie etwa Schallverstärkungen, Abschattungen und Spiegelungen kommen, wodurch Fehldiagnosen entstehen können, diese sollte der Untersucher erkennen und berücksichtigen (Albes 2007, Zentner et al. 1994).

2.5.1 Ultraschallkontrastmittel

Zur KM-Sonographie werden derzeit zum einen galaktosebasierte und mittels Palmitat gefestigte und zum anderen Schwefelhexafluorid und Kohlendioxid eingesetzt (Redhead & Leen 1998, Layer & Gallkowski 2008). Diese werden i.v. appliziert und verbleiben zeitweise intravasal in der Leber (Layer & Gallkowski 2008, Delorme & Debus 2005).

Durch die neu entstandene Grenzfläche zum umgebenden Blut kommt es zu einer Reflexion, die wiederum auf dem Gerät durch Echoreichtum sichtbar wird.

Bei dem bei uns eingesetzten Kontrastmittel handelt es sich um SonoVue®. Es ist ein Kontrastmittel der zweiten Generation, welches aus Gasbläschen besteht, die Schwefelhexafluorid enthalten. Diese sind durch eine Phospholipidmonolayerhülle fettlöslich und dadurch stabil, so dass sie lungenkapillargängig sind und es zu einer Signalverstärkung kommt (Solleder 2002, Delorme & Debus 2005).

Ein anderes KM, das Echovist®, besteht aus monosacchariden Galaktosemikropartikeln (Jekentaite 2003), es hat jedoch keine transpulmonale Stabilität. Aus diesem Grund kann man es nicht i.v. geben, sondern muss es in das Gallengangssystem oder direkt in die Leberarterie oder Portalvene spritzen. Das Enhancement reicht für ungefähr zehn Minuten und hilft dabei Leberräumforderungen bis zu drei Millimeter darzustellen (Readhead and Leen 1998).

Levovist®, ein Derivat des Echovist®, enthält zu 99% D-Galactose und zu 0,1% Palmitinsäure. Diese 0,1% Säure hat den wichtigen Effekt, dass dieses Derivat bzw. die Mikrobläschen gefäßstabil sind (Readhead & Leen 1998, Delorme & Debus 2005). Letztere zerfallen nicht in den Lungengefäßen, aufgrund dieser Gefäßstabilität können sie peripher venös verabreicht werden (Readhead and Leen 1998).

Für meinen Analysezeitraum standen nicht genügend Daten zum Kontrastultraschall zur Verfügung, weshalb ich diese Untersuchung nicht speziell ausgewertet habe.

2.6 Computertomographie

Der Erfinder der CT war 1967 der englische Physiker Sir Godfrey Newbold Hounsfield, nach ihm wird auch der Röntgenstrahlenabsorptionswert, die Hounsfield Einheit, benannt (Novelline & Heuck 2001, Albes 2007, Kauffmann et al. 2001).

Die Anordnung der Absorptionswerte per Computer macht das CT-Bild aus. Wasser besitzt die HE 0. Dichtere Strukturen wie Kalk oder Knochen können Werte bis über 3000 HE haben. Weniger dichte Materialien, wie beispielsweise Fettgewebe oder Luft, haben Einheiten die bei bis zu über -1000 liegen (Novelline & Heuck 2001, Albes 2007). Die Strahlendetektoren, die gegenüber der Röntgenröhre liegen, welche die Strahlen aussendet und 100-Mal sensitiver als die gebräuchlichen Röntgenfilme sind, übertragen die aus der anderen Körperseite ausgetretenen Strahlen in elektronische Impulse.

Diese sind abhängig von der Menge der eintreffenden Strahlen, die durch die verschiedenen Gewebe unterschiedlich absorbiert werden. Daher besitzen sie unterschiedliche Intensität und im CT-Bild verschiedene Helligkeiten (Novelline & Heuck 2001, Kauffmann et al. 2001).

Ein Röntgenstrahl wird zu dem Patienten gesendet und dann durch die Detektoren, die gegenüber liegen, gesammelt. Die Röntgenröhre und die Detektoren führen eine Rotations- und eine Translationsbewegung aus (Albes 2007).

Für jede Aufnahme sollte der Patient die Luft anhalten. Es werden mehrere Aufnahmen durchgeführt, die dann eine Serie von axialen Bildern ergeben (Novelline & Heuck 2001, Kauffmann et al. 2001). Sie werden meist in Rückenlage erzeugt.

Das CT-Bild wird von „unten“ betrachtet, so dass z. B. alles was auf der linken Seite des Bildes zu sehen ist, der rechten Patientenseite entspricht (Novelline & Heuck 2001). Das Bild zeigt dabei immer einer „Scheibe“ unterschiedlicher Dicke des Patienten (Kauffmann et al. 2001).

Bei der abdominalen CT sind die Bildschichten normalerweise fünf bis zehn Millimeter dick. Um Details sichtbar zu machen, können diese aber auch auf bis zu einen Millimeter verringert werden. Die Aufnahmezeit pro Schicht beträgt ein bis zehn Sekunden. Bei Bewegungen der Patienten oder starker Atmung ist mit Bewegungsartefakten zu rechnen.

Um bestimmte Gewebe und Strukturen besser erkennen zu können, gibt es Bildparameter, so genannte Fenster, wie z. B. Weichteil- oder Leberfenster (Novelline & Heuck 2001).

Die verschiedenen CT-Geräte unterscheiden sich zum einen durch die Anordnung und Bewegung der Detektoren sowie der Röntgenröhre und zum anderen ist bei den höheren und neueren Generationen die benötigte Rotations- und damit Untersuchungszeit verringert, wodurch die Bewegungsartefakte weniger werden (Albes 2007, Kauffmann et al. 2001). Die Spiral-CT zählt beispielsweise zur vierten Generation. Sie ist durch eine anhaltende Drehung der Röhre in der Lage kontinuierliche Aufnahmen zu machen. Hierbei rotiert nur noch der Fächerstrahl, nicht mehr die Detektoren, diese sind ringförmig fest im Gerät integriert -bis zu 4000 Stück- (Albes 2007, Kauffmann et al. 2001). Der Tisch bewegt sich kontinuierlich in Längsrichtung und die Röntgenröhre rotiert spiralartig um die Patientenlängsachse (Albes 2007). Es ist möglich z.B. den Kopf oder das Abdomen in weniger als 90 Sekunden zu scannen (Novelline & Heuck 2001, Kauffmann et al. 2001). Dies ist z.B. vom Vorteil bei der Untersuchung von Blutgefäßen, welche sich durch den Blutdruck stets in Bewegung befinden (Novelline & Heuck 2001).

Um die Leberläsionen besser darstellen und beschreiben bzw. beurteilen zu können, wird die native CT durch eine Aufnahme mit KM ergänzt.

Infolge der schnellen Aufnahmezeit reicht z. B. beim Spiral-CT eine einzige KM-Gabe aus.

Mit Hilfe zwei direkt nacheinander durchgeführten Aufnahmen, ergibt sich die Gelegenheit zum einen hypo- und zum anderen hypervaskuläre Läsionen in den Leberphasen optimiert zu visualisieren (Layer & Gallkowski 2008).

Je mehr Detektoren die CT besitzt, umso höher ist die Auflösung (Albes 2007).

Es muss aber bedacht werden, dass die CT eine Strahlenbelastung für den Patienten darstellt, die durch Veränderungen der DNA Ursache für Krebserkrankungen sein kann (Brenner & Hall 2007).

Das Risiko einen bösartigen Tumor zu entwickeln erhöht sich aufgrund eines Abdomen-CTs für einen 40-jährigen und 45-jährigen Patienten um circa 0,015% bzw. um 0,08% bei einem Ganzkörper-CT (Alkadhi 2008, Focus 2004). Es liegt statistisch bei 1:10.000 bis 1:1.000.000 (Neurophysiologie Universität Göttingen).

Die Strahlendosis, angegeben in milli Sievert (mSv), beträgt bei einer Röntgenthoraxaufnahme bis 0,15 mSv, bei einem CT-Abdomen des Erwachsenen bis zu 10 mSv. Oftmals werden bei einem Patienten auch gleich mehrere Untersuchungen, z.B. zuerst ohne, dann mit KM durchgeführt, was die Strahlung weiter erhöht (Brenner & Hall 2007). Ein Thorax-CT hat eine 100-1.000-fache Strahlenbelastung im Vergleich mit einer Röntgen-Thorax Aufnahme. Es könnten bei der gleichen effektiven Dosis 80-120 Röntgenaufnahmen des Thorax anfertigt werden (Heyer et al. 2007, Klinik St. Georg 2007, Vock, Müller-Brand & Valley 2004).

Insgesamt ist die Belastung der CT abhängig von der zu untersuchten Körperregion (Alkadhi 2008, Vock & Valley 2004, Huda & He 2011) und des Patientenalters (Alkadhi 2008, Vock & Valley 2004, Huda & He 2011).

2.6.1 CT- gesteuerte Punktion

Selten erfolgte eine CT-geführte Punktion, welche unter den gleichen Bedingungen wie die sonographisch-gesteuerte Punktion, mittels einer nativen CT-Untersuchung zur Darstellung der fokalen Läsion, durchgeführt wurde.

2.7 MRT

Bei der MRT werden auch Querschnittsbilder angefertigt (Kauffmann et al. 2001). Hierbei liegt der Patient in der zentralen Öffnung eines starken (Ring) Magneten -Feldstärke um circa 10.000-Mal stärker als das Magnetfeld der Erde- und es werden sehr kurze Impulse von Radiowellen einer bestimmten Frequenz in den Patienten abgegeben. Da hierbei keine ionisierenden Strahlen zum Einsatz kommen, findet keine Strahlenbelastung statt. Jeder Impuls erzeugt ein Signal, das vom Patienten ausgehend zurück zu einem Detektor gesendet wird, welcher dieses wiederum an einen Computer weitergibt, der daraus das Bild entwickelt (Novelline & Heuck 2001). Grundlage dieses Vorgangs ist die Darstellung von positiven Wasserstoffkernen, die starke Magnetfelder besitzen. Sie liegen in Wasser- und Fettmolekülen ungeordnet vor, ordnen sich allerdings durch ein von außen wirkendes starkes Magnetfeld in eine Richtung an (Albes 2007, Kauffmann et al. 2001). Die Wasserstoffprotonen im Kern rotieren um ihre eigene Achse (Kernspin), wodurch ein Magnetfeld bewirkt wird (Albes 2007). Infolge der Radiofrequenz, welche in den Patienten gesendet wird, werden die Wasserstoffkerne aus ihrer normalen Anordnung entlang des äußeren Magnetfeldes gelenkt. Etwas später nehmen sie wieder ihre Ausgangslage ein und geben dadurch die zuvor aufgenommene Radiofrequenz- bzw. elektromagnetischen Wellen zurück. Diese werden dann von einem Detektor aufgenommen und in ein Signal niedrigerer Frequenz umgeändert und schließlich an einen Computer geleitet, welcher dann das Bild generiert (Novelline & Heuck 2001, Kauffmann et al. 2001). Wenn das Gewebe ein starkes Signal zurücksendet, stellt es sich weiß dar. Besitzt es nur eine geringe oder keine Signalintensität, dann erscheint es grau oder schwarz. Letztere werden als signalarm (hypointens) oder -los und erstere als signalreich (hyperintens) bezeichnet (Novelline & Heuck 2001).

Im Gegensatz zu der CT, können die Schnittebenen in jeglichen Richtungen ausgewählt werden (Kauffmann et al. 2001).

Bei der MRT gibt es zwei verschiedene Zeitkonstanten (T1 und T2). Diese unterscheiden sich in der so genannten Relaxationszeit, welche die Wasserstoffkerne benötigen, um ihren Ausgangs- bzw. Gleichgewichtszustand zu erreichen. Die T1 wird auch als longitudinale und die T2 als transversale Relaxationszeit bezeichnet (Novelline & Heuck 2001). Beide Zeitkonstanten sind gewebeabhängig, die T2-Zeit ist bei Flüssigkeiten beispielsweise länger als bei Festkörpern (Kauffmann et al. 2001).

Aufgrund besserer Gewebeunterscheidung eignet sich das MRT gut um Weichteile oder Bänder darzustellen.

Bei Patienten mit Herzschrittmacher, metallischer Herzklappe oder Metallimplantation kann angesichts der extremen Stärke des Magneten dieses Verfahren nicht angewendet werden.

Die für die Aufnahmen benötigte Zeit ist relativ lang. Vergleichsweise dauert sie anstatt zehn Minuten bei der CT 30 Minuten, um dieselben Strukturen darzustellen.

Dagegen können bei der MRT Blutgefäße auch ohne Kontrastmittel abgebildet werden (Novelline & Heuck 2001).

2.8 CT- und MRT-Kontrastmittel

KM werden i.v. gegeben und/oder oral eingenommen (Gemeinschaftspraxis Radiologie und Nuklearmedizin 2010). Letzteres erfolgt, um den Gastrointestinaltrakt (GIT) besser abgrenzen zu können (Volk et al. 1995).

Die Kontrastmittel dienen dazu durchblutete Strukturen, die in der nativen CT als homogene Masse bewertet wurden, anzuzeigen und diese von vermehrt, weniger, nicht oder verändert durchbluteten unklaren Formationen durch nun sichtbare Gefäße zu differenzieren (Gemeinschaftspraxis Radiologie und Nuklearmedizin 2010, Novelline & Heuck 2001).

Bei der CT kommt es nach Applikation eines KMs zu einem kurzzeitigen Dichteanstieg gefäßreicher Gewebe und Strukturen, wodurch deren Darstellung verbessert wird (Novelline & Heuck 2001).

CT-KM lassen sich in positive, welche dafür sorgen, dass ankommende Röntgenstrahlung vermehrt vom Gewebe absorbiert wird und negative KM, die Grund dafür sind, dass die Strahlen gesteigert durch das Gewebe hindurch gehen, unterteilen. Des Weiteren kann man die positiven KM noch in wasserlösliche und wasserunlösliche wie z.B. ölhaltige KM unterteilen (Radiologie Universitätsklinikum Bonn). Die CT-KM beinhalten meist nierengängiges hochkonzentriertes Jod (Volk et al. 1995, Radiologie Universitätsklinikum Bonn).

Bei der Kernspintomographie wird meist ein KM eingesetzt, welches Gd beinhaltet (Layer & Gallkowski 2008). Dies ist ein altbekanntes und nebenwirkungsarmes KM (Radiologie Universitätsklinikum Bonn). Es ermöglicht, gegenüber T1- und T2- gewichteten Nativaufnahmen, die Leberläsionen deutlicher darzustellen und vom restlichen Gewebe abzugrenzen (Layer & Gallkowski 2008)

Ein weiteres MRT-KM ist das Superparamagnetic Iron Oxide (SPIO), welches am retikuloendothelialen System (RES) in der Milz und in den Kupfferzellen der Leber (80%) wirkt, indem diese Zellen die Eisenpartikel aufnehmen. Diese Mittel senken die T2-Zeit.

Dadurch kommt es zu einer Signalverringerng im gesunden Gewebe, wodurch dies dunkler erscheint. Raumforderungen ohne RES und Kupferzellen sind daher signalintensiver und somit besser detektierbar (Radiologie Universitätsklinikum Bonn, Layer & Gallkowski 2008).

Die Untersuchung muss innerhalb von sechs Stunden nach KM-Gabe erfolgen und kann erst nach circa sieben Tagen erneut durchgeführt werden, da der komplette Abbau der Eisenpartikel einige Zeit in Anspruch nimmt (Layer & Gallkowski 2008).

Prinzipiell führen die CT-KM häufiger zu Nebenwirkungen als die der MRT, was auch daran liegen kann, das die verabreichten KM-Konzentrationen beim Letzteren geringer sind.

Von manchen Patienten werden z. B. MRT-KM sehr gut vertragen, im Gegensatz dazu CT-KM nicht (Gemeinschaftspraxis Radiologie und Nuklearmedizin 2010).

Risikofaktoren für unerwünschte Nebenwirkungen, die vor der Untersuchung ausgeschlossen werden sollten, sind unter anderem eine Hyperthyreose, eine verminderte Nierenfunktion, Plasmozytom/Immunozytom und eine starke Neigung zu allergischen Reaktionen (Radiologie Universitätsklinikum Bonn).

Metformin sollte, vor allem bei eingeschränkter Nierenfunktion, zwei Tage zuvor abgesetzt oder zumindest 48 Stunden nach Gabe pausiert werden (Bettmann 2004, Radiologie Universitätsklinikum Bonn).

Bei den verschiedenen Untersuchungstechniken der CT werden bis zu 200ml KM, mit einem Jodgehalt von 300-370 mg J/ml, verabreicht (Volk et al. 1995). Beim Vorliegen einer latenten Hyperthyreose kann die Gabe eines jodhaltigen KMs zu einer thyreotoxischen Krise führen (Radiologie Universitätsklinikum Bonn). Aus diesem Grund darf beim Vorhandensein einer Schilddrüsenfunktionsstörung KM nur nach einer kurzfristigen Vortherapie z.B. mit Perchlorat (Rendl & Johann 2001, Radiologie Universitätsklinikum Düsseldorf) oder begründeter Erlaubnis gegeben werden. Die KM-Verabreichung kann zu Hautausschlägen, Knochenschmerzen (bei SPIO), Übelkeit oder Erbrechen führen (Gemeinschaftspraxis Radiologie und Nuklearmedizin 2010, Radiologie Universitätsklinikum Bonn). In weniger als 1:100.000 der Fälle kommt es zu gefährlicher, zum Teil auch lebensbedrohlicher, Unverträglichkeit, die in ganz seltenen Fällen zum Tode führen kann (Gemeinschaftspraxis Radiologie und Nuklearmedizin 2010).

2.9 Technische Geräte und Materialien für die Ultraschall-gesteuerte Punktion

Zur Sonographie wurde ein Ultraschallgerät der Firma Philips, HDI 5000 CV (siehe Abb. 7) verwendet.



Abb. 7: Ultraschallgerät der Firma Philips

Zum Schallen diente ein Konvexschallkopf C3.5 (76mm) mit einer Arbeitsfrequenz von 3,5MHz (siehe Abb. 8). Für diesen Schallkopf gibt es spezielle Sets, welche aus Lochtuch, Chloropren-Überzug für den Schallkopf, Klebe-/Gummibändern, latexfreien Elastikbändern und Ultraschallgel bestehen. All diese Utensilien sind steril verpackt. Die bei uns verwendeten Free Scan® Transducer Cover Kits waren von der Firma Ascendia Medtech AB.



Abb. 8: Ultraschallkopf und - Aufsatz

Am Schallkopf wurde ein Punktionsaufsatz befestigt, dieser diente dazu, die Nadel, welche in die Vorrichtung gegeben werden konnte, mit dem Schallkopf zu verbinden. Infolgedessen veränderten die Nadel und der Schallkopf ihre Lage zueinander nicht.

Bei dieser Vorrichtung handelt es sich um das Philipps Ergo C 5-2 Biopsy Starter Kit®. Auf den Aufsatz wird ferner noch ein weiterer Aufsatz, ein Guide Clip und Pin Set für Nadeln mit einem Durchmesser von 13 G – 22 G bzw. 0,7 bis 2,5 mm, befestigt. Das Guide Set wurde von der Firma Amedic hergestellt (AMEDIC Biopsy Guide System®).

Bei den durchgeführten Biopsien wurde meist eine Nadel mit einem Durchmesser von 18 G (1,2 mm mal 20 Zentimeter) verwendet (Abb. 9 & 10).

Die in der gastroenterologischen Klinik des Universitätsklinikums Göttingen genutzte Punktionsnadel wurde von der Peter Pflugbeil GmbH hergestellt, es ist eine core biopsy needle.



Abb. 9: Punktionsnadel



Abb. 10: Punktionsnadelspitze mit Aussparung für die Leberstanze

Auch der Punktionsnadelhalter wurde von derselben Firma hergestellt, es handelt sich hierbei um das Modell Pro-Mag 2.2 Biopsy System®, welches einer Halbautomatikpunktionspistole entspricht (siehe Abb. 11 und 12).



Abb. 11: Punktionsnadel und Halbautomatikpistole getrennt

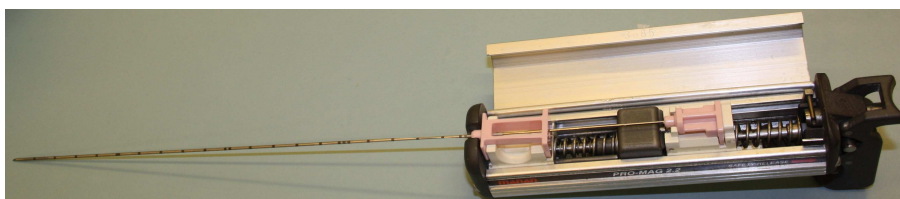


Abb. 12: Punktionsnadel und Halbautomatikpistole zusammengesetzt

2.10 Ultraschall-gesteuerte Leberpunktion

Die Leberbiopsie ist der Goldstandard für die Diagnose von Lebererkrankungen (Brown et al. 2006, Rexroth 2005, Patel KD et al. 2011). Sie trägt zum Staging, zur Therapieentscheidung sowie zur Krankheitsprogressionskontrolle bei (Brown et al. 2006, Rexroth 2005).

Ultraschall-gesteuerte Punktionen kommen zum Einsatz, wenn eine Läsion mit bildgebenden Methoden nicht sicher zu identifizieren ist und der Punktionsweg im Ultraschall dargestellt werden kann (Feuerbach et al. 2003). Es kann „blind“ gearbeitet oder die zu punktierende Läsion kann transabdominal, mittels Sonographie oder CT, sichtbar gemacht werden. Ferner ist es möglich, transthorakal, transjugulär, intraoperativ oder laparoskopisch Biopsien zu entnehmen.

Die erste Leberpunktion wurde 1883 von Paul Ehrlich durchgeführt. Seitdem gab es verschiedene Modifikationen. Derzeit geht man, vor allem bei ambulanten Patienten, nach der „one second“ Methode vor, wie sie von Sheila Sherlock und darauf folgend 1958 von Menghini weiter modifiziert wurde, um akute und chronische Leberkrankheiten zu beurteilen und zu therapieren. Da die Menghini-Technik, welche keinen Ultraschall bedarf (Pausch 1995) und transthorakal durchgeführt wird, weniger Komplikationen bereitet hat, führte dies dazu, dass sich die invasive Leberpunktion weiter durchgesetzt hat (Malnick & Melzer 2005, Rexroth 2005, Pausch 1995). Die bei uns durchgeführten Punktionen erfolgten jedoch nicht nach dieser Technik. In unserer Abteilung wurden die Gewebszylinder üblicherweise unter Ultraschallkontrolle entnommen.

Das „Patient Care Committee der American Gastroenterological Association“ gibt an, dass die Leberpunktion sicherer und genauer sei, wenn ein Ultraschallgerät im Einsatz ist (Malnick & Melzer 2005). Es konnten jedoch keine großen Unterschiede festgestellt werden, was den Bedarf von Transfusionen, die Anzahl an Operationen und die Mortalitätsraten betrifft (Brown et al. 2006). Vor allem bei der Punktion von fokalen Leberraumforderungen sollte aber Ultraschall-gesteuert biopsiert werden (Malnick & Melzer 2005, Feuerbach et al. 2003).

Bei circa zwei Prozent der Punktionen ist es nicht möglich, entsprechendes Lebermaterial zu gewinnen (Feuerbach et al. 2003).

Die sonographisch-gesteuerte Leberbiopsie bietet unter anderem folgende Vorteile:

- fokale Raumforderungen können gezielt punktiert werden (Volk et al. 1995)
- „keine Strahlenbelastung
- „real time“-Bild, komplette Visualisierung des Punktionsvorgangs
- Darstellung der Biopsie mit heutigen Schallköpfen in jedem beliebigen Winkel und über jeden beliebiger Zugangsweg, schräge Stichrichtungen sind einfacher zu übersehen als mit der CT
- Möglichkeit der bettseitigen Punktion
- in unklaren Fällen kann die Farb-Doppler-Sonographie hinzu geschaltet werden, um Gefäßverletzungen zu vermeiden“ (Feuerbach et al. 2003)

2.10.1 Vorbereitung, Patientenaufklärung, Komplikationen und Kontraindikationen

Vor der Punktion wurden die Patienten über Risiko und Nutzen der Untersuchung aufgeklärt und ihre Einwilligung wurde schriftlich festgehalten. Dieses erfolgte spätestens am Vortag der Durchführung, es sei denn, es handelte sich um einen Notfalleingriff, was sehr selten der Fall war. Eine Nüchternheit von acht Stunden ist günstig, aber nicht zwingend vorgeschrieben.

Um mögliche Komplikationen zu reduzieren ist es wichtig, die Patienten zuvor ausgiebig zu untersuchen und die Kontraindikationen zu beachten. Dabei hängt das Risiko unter anderem von der Erfahrung und Sorgfalt des Untersuchers, dem Punktionsweg, der Anzahl der Punktionsmanöver, der Art der Nadel und auch von der Erkrankung an sich ab (Padge 2004).

Der Großteil der Komplikationen (60%) tritt innerhalb der ersten zwei Stunden und die Mehrzahl (96%) innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Biopsie auf (Malnick & Melzer 2005, Glaser & Pausch 2002, Rexroth 2005). Aus diesem Grund blieben die Patienten bei uns bis zum nächsten Tag nach erfolgter Probeentnahme stationär. Dies hat auch den Vorteil, dass während des Aufenthaltes Befunde diskutiert und der Patient mit neuen Therapiestrategien entlassen werden kann.

Vermehrte Komplikationen sind zu erwarten, wenn bei dem Patienten eine Zirrhose mit Pfortaderhochdruck, obstruktive Cholestase und/oder Aszites vorhanden sind (Schild et al. 1989). Die häufigsten Komplikationen sind Blutungen in die Leber oder den Bauchraum sowie Schmerz und Hypotension (Feuerbach et al. 2003, Malnick & Melzer 2005), wobei kleinere Blutungen in die Bauchhöhle meist keine Konsequenzen nach sich ziehen.

Das Risiko für ernsthaftere Blutungen wird durch eine vorherige ausführliche Anamnese in Hinblick auf Gerinnungsstörungen bzw. Einnahme von Gerinnungshemmern verringert (Schild et al. 1989). Trotzdem kommen klinisch unauffällige intrahepatische oder subkapsuläre Hämatome vor (Brown et al. 2006).

Um das Komplikationsrisiko, besonders das der Blutungen, zu verringern, sollten alle Medikamente, die die Gerinnungsneigung verringern, fünf bis sieben Tage vor der Punktion abgesetzt werden (Feuerbach et al. 2003, Brown et al. 2006). Wird sich an die „5er-Regel“ (Thrombozyten $>50.000/\mu\text{l}$, Quickwert $> 50\%$, PTT $< 50\text{s}$) gehalten, kann der Patient in der Regel punktiert werden (Feuerbach et al. 2003, Tannapfel et al. 2012). Bei schlechter Gerinnungssituation kann auf die transjuguläre Biopsie ausgewichen werden (Tannapfel et al. 2012).

Weitere Komplikationen sind Verletzungen von Organen oder Gefäßen. Selten kann auch eine Sepsis hervorgerufen werden (Brown et al. 2006).

Eine Kontraindikation für die Punktion ist beispielsweise starker Aszites (Brown et al. 2006), wobei nur „normaler“ Aszites allein keine Kontraindikation darstellt (Redhead & Leen 1998). Weiter zählen mangelhafte Kooperationsfähigkeit des Patienten dazu (Feuerbach et al. 2003, Schild et al. 1989). Vor allem bei kleinen Läsionen ist eine gute Patientenmitarbeit gefragt (Rockey et al. 2009).

Auch bei potentiell fehlendem therapeutischem bzw. prognostischem Nutzen sollte von einer Biopsie abgesehen werden (Grant & Neuberger 1999).

Weitere, zum Teil relative, Kontraindikationen sind zystische Tumore sowie Gallengangsobstruktionen (Burroughs & Dagher 2004, Grant & Neuberger 1999). Ferner zählen oberflächennahe oder große Adenome, aufgrund von Blutungsgefahren, dazu.

Zudem sollte eine Biopsie nicht durchgeführt werden, wenn der Patient unter Infektionen des Peritoneums, der Pleura oder der Gallenwege leidet (Schild et al. 1989). Eine weitere relative Kontraindikation kann die Leberzirrhose sein, da es dabei angesichts der Gewebestarrheit zu verlängerten und verstärkten Blutungen kommen kann (Brown et al. 2006).

Die Lage und Größe der Läsion haben einen entscheidenden Einfluss auf die Punktionstechnik (Feuerbach et al. 2003) und können die Möglichkeit der Punktion einschränken (Forner et al. 2008).

2.10.2. Durchführung der Punktion

Nachdem die zur Biopsie benötigten Utensilien bereitgestellt wurden, nahmen die Patienten eine für die Punktion optimale und stabile Lage ein. Diese war meist die Rücken- oder Linksseitenlage. Danach wurde zunächst eine Oberbauchsonographie durchgeführt. Diese diente dazu, die zu punktierende Läsion einzustellen, die Punktionstiefe und den -weg festzulegen. Nachfolgend wurde ein spezieller Aufsatz am Schallkopf angebracht und ein steriler Überzug über beides gezogen (siehe Abb. 13). Dieser wurde mit speziellen Gummibändern befestigt. Unter sterilen Bedingungen wurden dann ein Clip und ein an die Nadelgröße angepasster Pin an den Schallkopfaufsatz angebracht. Dieses diente zur Nadelführung während der Punktion, damit die Nadel fest am Schallkopf befestigt und die Punktion vereinfacht werden konnte.

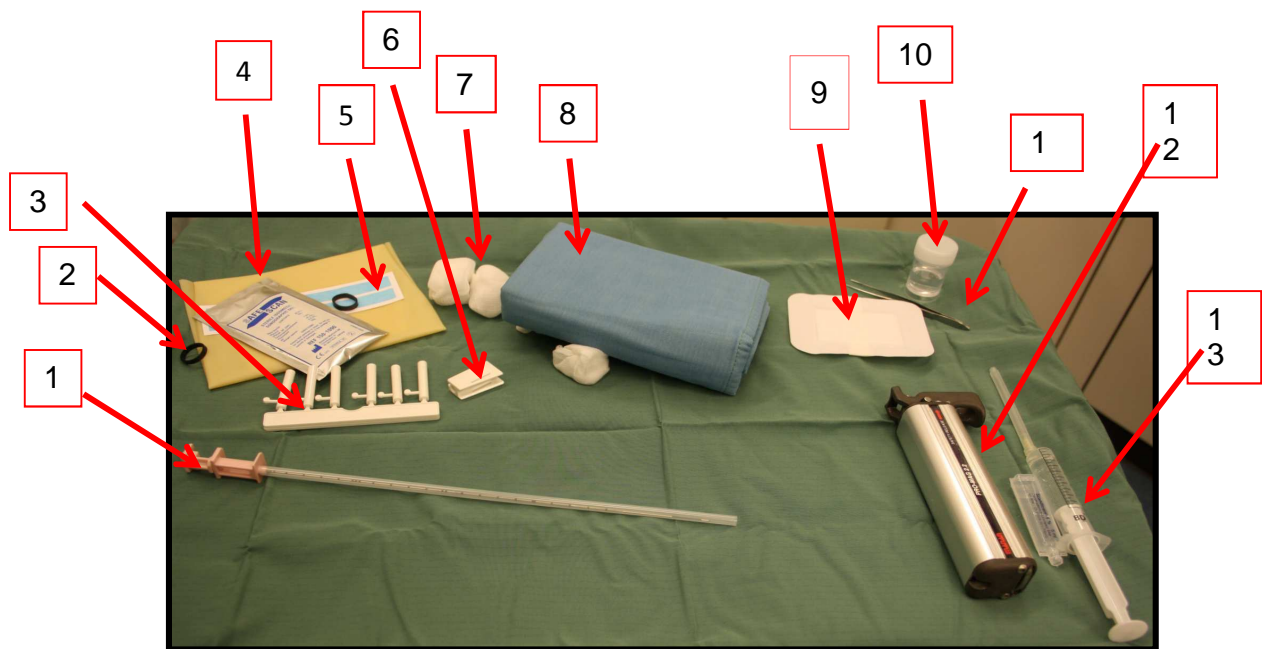


Abb. 13: Bei der Punktion verwendete Materialien und Geräte

- | | |
|-----------------------------------|---|
| 1) Punktionsnadel | 2) Befestigungsring für sterilen Überzug |
| 3) Nadelhalter | 4) Steriler Überzug mit sterilem Ultraschallgel |
| 5) Befestigungsbänder | 6) Verbindungsstück für Nadelhalter |
| 7) Sterile Tupfer | 8) Steriles Lochtuch |
| 9) Steriles Pflaster | 10) Aufbewahrungsgefäß für die Gewebeprobe |
| 11) Sterile Pinzette | 12) Halbautomatikpistole |
| 13) Spritze mit Lokalanästhetikum | |

Zur Verbesserung der Sonographie wurde anschließend ein steriles Gel auf den Schallkopf gegeben. Danach wurde das Abdomen durch drei- bis viermaliges Besprühen mit Kodan® Spray desinfiziert.

Bei besonders ängstlichen oder unruhigen Patienten wurde manchmal eine Sedierung kurz vor der Biopsie durchgeführt. Dafür wurde meist Propofol und/oder Midazolam verwendet. Jedoch wurde versucht die Untersuchung ohne zusätzliche Medikationen durchzuführen, da die Patienten so besser mitarbeiten können.

Nach ausreichender Einwirkzeit und gegebenenfalls steriler Abdeckung mit einem Lochtuch, wurde die Punktionsstelle unter Sonographiekontrolle lokal, meist bis zum Peritoneum oder zur Leberkapsel, betäubt. Dafür wurden meistens 5-10 ml Scandicain 1% verwendet. Zur Betäubung des Punktionskanals wurde die Spritze dazu durch den Pin am Schallkopf geschoben. Wichtig war dabei, dass die Nadel im Ultraschall gesehen werden konnte.

Abschließend wurde nochmals die zu punktierende Läsion mittels Sonographie steril eingestellt. Die Punktion selbst wurde von einem Facharzt/ärztin für Innere Medizin des Klinikums Göttingen getätigt. Bei der sonographischen Einstellung der Läsion half oftmals eine zweite Person. Für die Punktion wurden sterile Handschuhe getragen.

Die Biopsie kann durch verschiedene Techniken durchgeführt werden. Dazu gehören die manuellen, halb- und vollautomatischen Varianten (Padge 2004).

Die Automatik- und Halbautomatknadeln sind mit Springfedern versehen, die es dem Benutzer erlauben den Biopsievorgang durch Knopfdruck freizugeben, nachdem die Springfeder zuvor händisch gespannt wurde (Feuerbach et al. 2003). Durch diese Automatisierungen soll die Materialgewinnung vereinheitlicht und unabhängig von der Untersuchererfahrung gemacht werden. Auf diese Weise erhofft man sich weniger Punktionen durchführen zu müssen und dabei gleichzeitig die gewonnene Gewebemenge zu erhöhen (Padge 2004).

Die bei uns benutzten Nadeln waren Halbautomatknadeln (siehe Abb. 11 & 12). Es handelt sich hierbei um eine Side-notch-Technik, bei der eine Gewebestanze gewonnen wird, indem kurz vor der Raumforderung, bis zu welcher die Nadel manuell unter Ultraschallkontrolle eingeführt wird, der Auslöser betätigt wird (Abb. 14). Infolgedessen gelangt die Nadel schussartig, durch die Spannung mittels einer Feder, bis zu zwei Zentimeter tief in die Raumforderung. Zwei Millimeter hinter der Nadelspitze befindet sich ein 1,8 Zentimeter langes Stilett mit Biopsatkammer (Tru-cut Nadel), welches beim Eindringen in die Läsion mit Lebergewebe gefüllt wird.

Diese als seitliche Ausbuchtung erscheinende Nadelspitze, Englisch „notch“, erklärt den Namen der Technik (Side-notch). Die zwei Millimeter an der Spitze dienen zur Fixierung des Gewebes in der Nadel. Ferner befindet sich die Nadel noch in einer scharfen Kanüle, durch welche sie zuvor geschoben wurde. Diese wird, nachdem die Nadel aus ihr in das Parenchym geschossen und mit Material gefüllt wurde, um jene geschoben und trennt dadurch das in der Biopsatkammer befindliche Lebergewebe ab (stanzt es aus) und sorgt dafür, dass es in dieser gehalten wird. Dadurch ist das Lebergewebe in der Nadel wie in einer geschlossenen Kammer „gefangen“. Auf diese Weise wird das Risiko einer Stichkanalmetastasierung verringert (Padge 2004).

Während der erläuterten Vorgehensweise wird die Nadel stets durch die am Schallkopf befestigte Nadelführung stabilisiert.



Abb. 14: Durchführung einer Ultraschall-gesteuerten Leberpunktion

Der entnommene Gewebszylinder wird danach, noch innerhalb der Biopsatkammer liegend, vom Untersucher begutachtet. Falls das Material nicht ausreichend ist, wird erneut punktiert, bei uns bis maximal drei-Mal.

Bei der in unserer Abteilung durchgeführten Punktion handelt es sich um eine Direktbiopsie. Dabei wird bei jeder Biopsie erneut perkutan punktiert, da nur die punktierende Kanüle benutzt wird. Dadurch ist zwar der Durchmesser kleiner, jedoch können bei jedem Manöver erneut Strukturen verletzt werden (Padge 2004).

Bei der Koaxialtechnik wird eine Führungskanüle verwendet, welche vor das Punktionsziel gelegt und die Punktion durch diese Nadel durchgeführt wird. Dadurch muss der Patient nur einmal biopsiert werden, da die Kanüle einmalig vor die Raumforderung platziert wird. Infolgedessen können bei nur einem Punktionsmanöver mehrere Zylinder entnommen werden (Feuerbach et al. 2003). Der Nachteil dabei ist, dass der Außendurchmesser für den Zugangsweg größer wird, da die Führungskanüle groß genug sein muss, um die Punktionskanüle zu beinhalten (Padge 2004).

Es ist hilfreich, dass der Patient während der Punktion nicht atmet. Wann er die Luft anhalten soll ist abhängig davon, in welcher Atemlage die Läsion am besten im Ultraschallgerät sichtbar ist. Dieses wird vom durchführenden Arzt erkannt und dem Untersuchten mitgeteilt.

Nachdem das Gewebe entnommen wurde, wird es umgehend in 10%iger Formalinlösung fixiert (siehe Abb. 15) und an die Pathologie des Hauses übergeben. Diese untersucht dann das Material weiter, sowohl makro- als auch mikroskopisch nach einem Standardverfahren.

Oftmals wird die Gewebeprobe zudem immunhistochemisch analysiert, um weitere Aussagen über die Herkunft und Art des Gewebes treffen zu können. Für zusätzliche Untersuchungen kann eine Probe in ein steriles Gefäß gegeben werden, welches wiederum mittels einer Pinzette in flüssigen Stickstoff gehalten wird, bis der Inhalt gefroren ist. Somit ist es möglich, dieses Gewebe für weitere molekulare und genetische Untersuchungen zu verwenden. Hierfür muss der Patient vor der Punktion eine gesonderte Einverständniserklärung leisten. Die Ergebnisse können für spezifische Therapieplanungen genutzt werden. Nach der pathologisch-anatomischen Begutachtung wird das Ergebnis dem Stationsarzt mitgeteilt. Wenn das histologische Ergebnis nicht zielführend war, wurde meist eine weitere Punktion durchgeführt.



Abb. 15: Leberstanzzylinder nach der Punktion

2.10.3 Postinterventionelle Behandlung

Nach der Leberpunktion wird eine kurze Kontrollsonographie durchgeführt, um erste ernsthafte Blutungen auszuschließen. Anschließend wird die Punktionsstelle mit sterilen Tüchern trocken gewischt und ein steriler Pflasterverband angelegt.

Des Weiteren wird die Punktionsstelle noch kurzzeitig manuell komprimiert und anschließend ein Sandsack darauf gelegt, um selbigen Effekt zu erzielen. Dieser bleibt für maximal vier Stunden auf der punktierten Stelle, um das Blutungsrisiko zu minimieren.

Falls die Punktion von interkostal erfolgte, sollte der Patient seitlich liegen, wodurch die Komprimierung verstärkt wird. Nach der Gewebeentnahme kommen die Patienten zurück auf die Station.

Dem Patienten bzw. dem den Patienten Abholenden wird ein kurzes, vom Arzt ausgefülltes, Punktionsberichtsprotokoll beigelegt, welches Angaben zu der durchgeführten Untersuchung, möglichen Komplikationen und vorzunehmender stationärer Überwachung enthält.

In den ersten Stunden postinterventionell werden die Vitalparameter auf der Station überwacht.

Je nach Verlauf der Punktion wird oftmals entweder am gleichen Tag, nach circa drei bis sechs Stunden oder am Folgetag eine Kontrollsonographie zum endgültigen Ausschluss eines organ-eigenen Hämatoms bzw. freier Flüssigkeit im Bauchraum durchgeführt. Manche Untersucher empfehlen eine Kontrollsonographie jedoch nur bei klinischer Symptomatik wie Schmerzen, Tachykardie oder Hämoglobin-Abfall. Oftmals wird dann nur eine Blutentnahme durchgeführt, welche drei bis vier Stunden nach der Biopsie erfolgen sollte. Wenn es dem Patienten sehr gut geht wird manchmal auch ganz auf die Untersuchungen verzichtet.

Um das Nachblutungsrisiko zu verringern und den Kreislauf zu schonen, sollen die Erkrankten für sechs Stunden Bettruhe einhalten.

Sofern der Hämoglobinwert normwertig oder nur etwas abgefallen bzw. der Patient subjektiv beschwerdefrei ist, darf dieser Essen zu sich nehmen, zuvor ist nur schluckweise Trinken erlaubt.

3 Ergebnisteil

Meine Dissertation ist eine retrospektive Auswertung von Patientenakten der Jahre 2001 bis 2006. Insgesamt habe ich die Akten von 250 Patienten mit unklaren hepatischen Läsionen bearbeitet.

3.1 Patientenkollektiv

Von den 250 Patienten mit unklaren Leber Raumforderungen waren 195 in die Studie aufnehmbar, davon waren 89 Patienten Frauen und 106 Männer.

3.1.1 Alter der Patienten

Das mittlere Durchschnittsalter der Patienten lag bei 62,13 Jahren (Range 23-88). Dabei war es bei den Männern mit 63,43 Jahren (Range 29-88) höher als bei den Frauen, bei denen es bei 60,58 Jahren (Range 23-85) lag. Die medianen Werte sind 66 bei den Männern und 62 bei den Frauen.

3.1.2 Aufnahmesymptomatik

Es wurden die Symptome, welche die Patienten bei Krankenhausaufnahme angaben, ausgewertet. Der Großteil der Patienten bot mehrere Krankheitszeichen zugleich, daher handelt es sich meist um Mehrfachnennungen.

Durchschnittlich zeigten die Männer 3,71 und die Frauen 3,51 Symptome.

Nur ein Symptom hatten dreizehn Patienten (6,7%), 47 (24,1%) boten zwei, 51 (26,2%) drei, 27 (13,9%) vier und 28 Erkrankte (14,4%) hatten fünf Krankheitszeichen bei Aufnahme (Abb. 16). Sechs und sieben kamen nur bei 16 (8,2%) bzw. sechs (3,1%) Erkrankten vor. Weitere sechs Patienten (3,1%) gaben acht Symptome an. Ein Untersucher (0,5%) hatte sogar elf Krankheitszeichen bei der Klinikaufnahme (Abb. 17).

Zu beachten ist, dass unter den Patienten auch diejenigen genannt sind, die beispielsweise bei subjektiver Beschwerdefreiheit die Diagnose der Leber Raumforderung bei einer aus anderen Gründen durchgeführten Bildgebung erhielten.

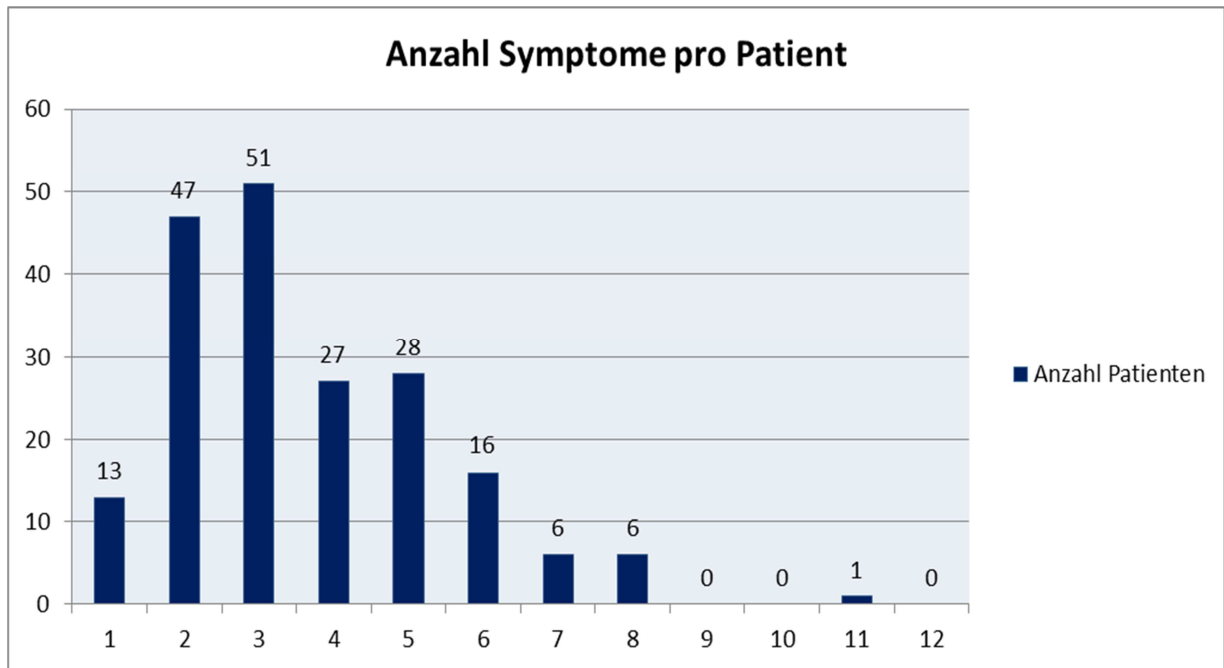


Abb. 16: Anzahl der Symptome pro Patient bei Krankenhausaufnahme

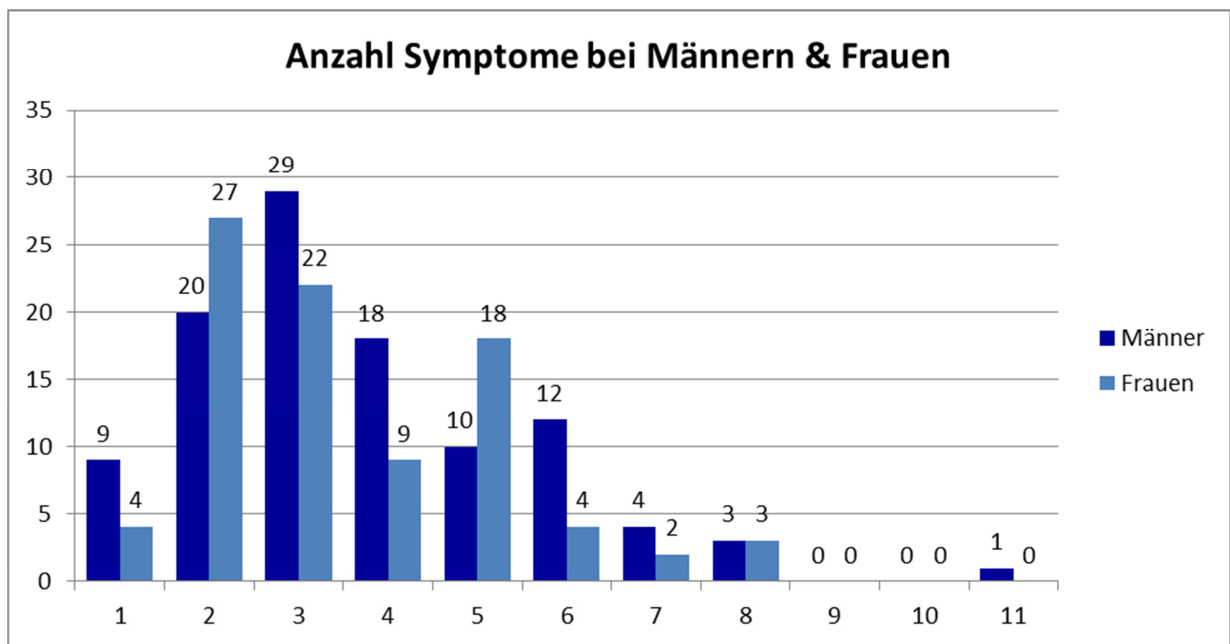


Abb. 17: Anzahl der Symptome bei Männern und Frauen

Folgende Symptome führten zur Krankenhausaufnahme:

Die häufigsten Symptome, welche die Erkrankten bei der Aufnahme angaben, waren *Bauchschmerzen* und *Gewichtsverlust*. Diese traten bei 80 (41%) bzw. 67 (34,4%) der Patienten auf. Bei den *Bauchschmerzen* waren vor allem die Männer mit einer Anzahl von 41 (21%) betroffen (Abb. 18), bei den Frauen waren es 39 (20%) (Abb. 19). Unter *Gewichtsverlust* litten 40 Männer (20,5%) und 27 Frauen (13,9 %).

An dritter Stelle der häufigsten Aufnahmesymptome lagen *Schwäche und Abgeschlagenheit* mit 34 Männern (17,4%) und 26 Frauen (13,3%).

Stuhlauffälligkeiten kamen bei 21 Männern (10,8%) und 18 Frauen (9,2%) vor. Ein häufiges weiteres Symptom war *Appetitlosigkeit*, die bei 16 Männern (8,2%) und 19 Frauen (9,7%) auftrat. Etwas seltener wurden *Nachtschweiß* (zwölf Patienten 6,2% und 16 Patientinnen 8,2%), *Schmerzen des Körpers* (ohne Bauchschmerz) (18 Männer 9,2%, neun Frauen 4,6%), *Dyspnoe* (16 Männer 8,2%, acht Frauen 4,1%), *Übelkeit/Erbrechen* (elf Männer 5,6%, dreizehn Frauen 6,7%) und *Ikterus* (17 Patienten 8,7%, vier Patientinnen 2,1%) angegeben.

Bei mehreren Erkrankten wurde die Raumforderung bei *Nachsorgeuntersuchungen* nach Tumorerkrankung (24 Männer 12,3%, 27 Frauen 13,9%), bei *Kontrolluntersuchungen*, wenn der Patient z.B. an einer Leberzirrhose oder Hepatitis erkrankt war (33 Männer 16,9%, zwölf Frauen 6,2%), bei *Leberwerterhöhung* (21 Männer 10,8%, 20 Frauen 10,3%), aufgrund von bei *anderen Krankheiten* durchgeführten Bildgebungen der Leber (19 Männer 9,7%, elf Frauen 5,6%) oder durch *erhöhte Tumormarker* (acht Männer 4,1% und eine Frau 0,5%) diagnostiziert. Von diesen gaben bei Krankenhausaufnahme 16 Männer (8,2%) sowie 15 Frauen (7,7%) *keinerlei Beschwerden* an.

Seltenere Krankheitszeichen waren bei sieben Männern (3,6%) und neun Frauen (4,6%) *Temperaturerhöhung*, bei zehn Patienten (5,1%) und fünf Patientinnen (2,6%) *Cholestase* und bei fünf Männern 2,6% und sechs Frauen 3,1% *Juckreiz*.

Nur wenige Patienten litten unter *Sodbrennen und Völlegefühl* (sieben Männer 3,6%, drei Frauen 1,5%), *Aszites* (vier Männer 2,1%, fünf Frauen 2,6%); *Schwindel* (fünf Untersuchte 2,6 %, drei Patientinnen 1,5%), *Ödembildungen bzw. Pleuraergüssen* (zwei Männer 1% und fünf 2,6% Frauen) oder *Anämie* (ein Erkrankter 0,5%, fünf Frauen 2,6%). Einige hatten *erhöhte Entzündungswerte* (zwei Männer 1%, zwei Frauen 1%) oder wurden durch eine *Routineuntersuchungen beim Hausarzt* (ein Mann 0,5%, drei Frauen 1,5%) auffällig.

Am seltensten kam *Bauchumfangszunahme* (zwei Patienten 1%, eine Patientin 0,5%) als Aufnahmegrund vor.

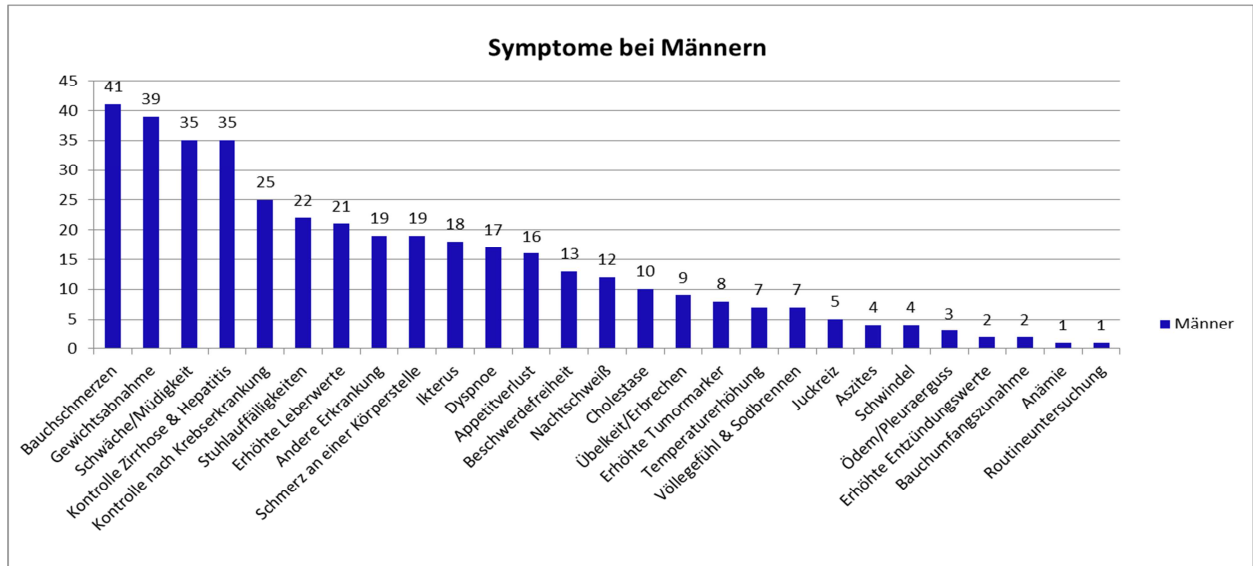


Abb. 18: Symptome der Männer bei Krankenhausaufnahme

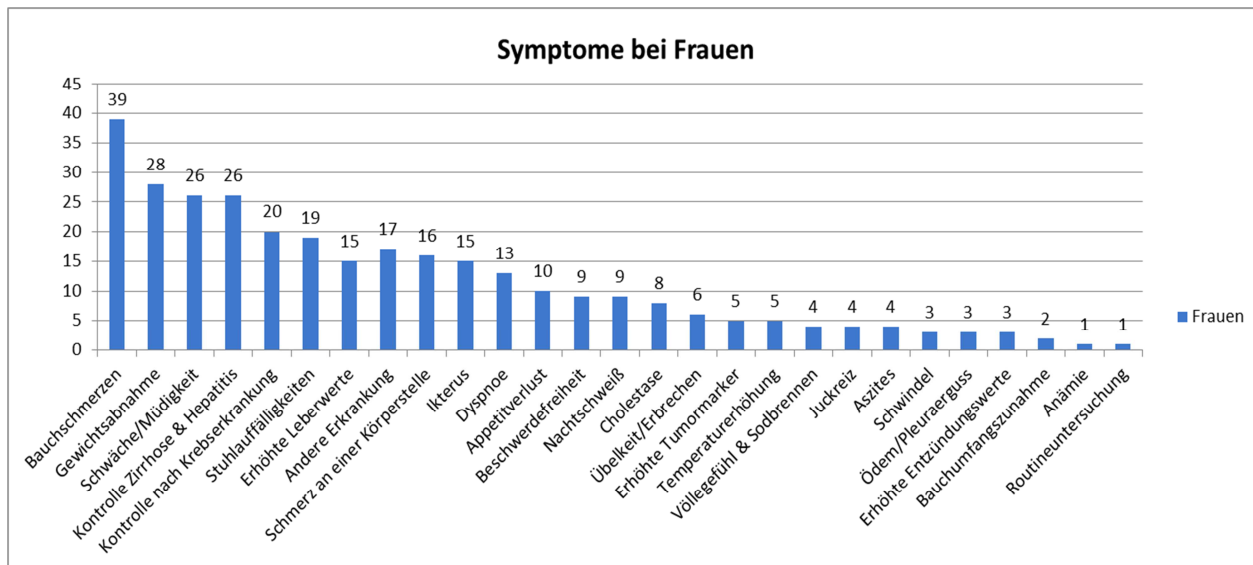


Abb. 19: Symptome der Frauen bei Krankenhausaufnahme

Die Patienten, bei denen durch die Punktion ein benigner Tumor diagnostiziert wurde, litten durchschnittlich unter weniger Krankheitszeichen (3,36 Symptome pro Patient), als die mit einer bösartigen Diagnose (3,74 Symptome pro Patient). Bei den Erkrankten, bei denen z.B. ein HCC diagnostiziert wurde, wurden 3,64 Symptome bei Aufnahme angegeben.

3.1.3 Wenig- bzw. asymptomatische Patienten bei der Diagnosestellung

In vielen Fällen gaben die Patienten keine oder nur wenige, eher leichte Symptome bei der Krankenhausaufnahme an. Bei 24 Männern (12,3%) und 27 Frauen (13,9%) wurde die Läsion bei einer Kontrolle nach bekannter Krebserkrankung diagnostiziert (Abb. 20). Ähnlich verhielt es sich bei 33 Männern (16,9%) und zwölf Frauen (6,2%), bei ihnen wurde die Raumforderung während einer Routinekontrolle bei an Zirrhose oder an Hepatitis Erkrankten festgestellt. Bei 21 Patienten (10,8%) und 20 Patientinnen (10,3%) erfolgte eine Abklärung erhöhter Leberwerte. Durch Untersuchungen bei anderen Erkrankungen bzw. bei Routinekontrollen beim Hausarzt wurde die Raumforderung bei 19 Männern (9,7%) und elf Frauen (5,6%) bzw. einem Patienten (0,5%) und drei Patientinnen (1,5%) entdeckt. Bei acht Erkrankten (4,1%) sowie einer Frau (0,5%), wurden erhöhte Tumormarker nachgewiesen. Je zwei Männer (1%) und Frauen (1%) hatten erhöhte Entzündungswerte. Von all diesen waren 16 Männer (8,3%) und 15 Frauen (7,7%) gänzlich beschwerdefrei.

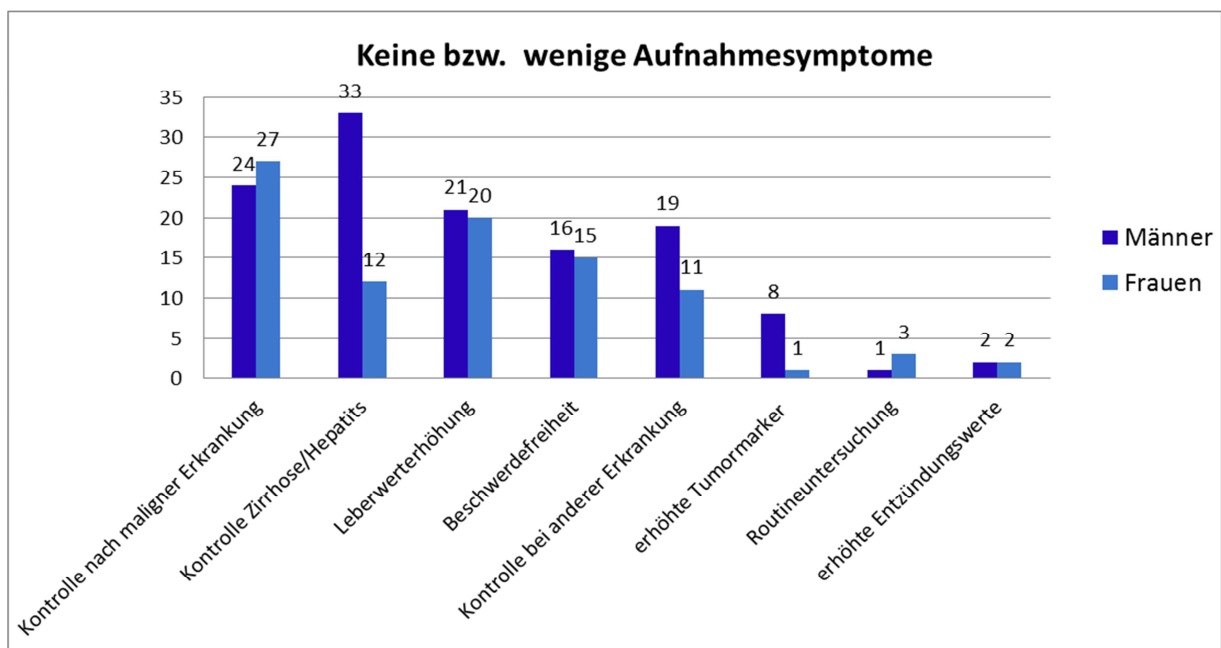


Abb. 20: Keine bzw. vereinzelte Aufnahmesymptome bei der Diagnose der Leberraumforderung

3.1.4 Asymptomatische Patienten und deren Diagnose

Einige Patienten gaben bei Krankenhausaufnahme keine Beschwerden an, da ihre Raumforderung bei anderen Untersuchungen, wie beispielsweise der Abklärung erhöhter Leberwerte, entdeckt wurde. Von diesen litten fünf Männer (2,6%) und zwei Frauen (1%) an einem HCC sowie ein Erkrankter (0,5%) und drei Patientinnen (1,5%) unter einem CCC. Bei einem Untersuchten (0,5%) wurden zudem Anteile eines HCCs und eines CCCs nachgewiesen. Ergänzend ergab die histologische Untersuchung bei vier Männern (2,1%) und einer Frau (1,5%) metastatisches Gewebe. Bei drei Männern (1,5%) und neun Frauen (4,6%) konnten benigne Ergebnisse gewonnen werden. Zudem war es bei zwei Männern (1%) nicht möglich eine Aussage über die Dignität zu treffen.

Tabelle 4: Asymptomatische Patienten und deren Diagnose der Raumforderung

Diagnose	HCC	Metastasen	CCC	HCC&CCC	Benigne	Unklar
Asymptomatische Patienten	7	5	4	1	12	2

3.2 Prozeduren

3.2.1 Bildgebung

Aufgrund der oftmals unterschiedlichen radiologischen Untersuchungen, die zur genaueren Diagnostik der Leberauforderungen durchgeführt werden, war es ein wichtiges Ziel herauszufinden, wie viele Bildgebungen vor der Punktion durchgeführt wurden und wie eindeutig deren Ergebnisse waren. In meiner Studie erfolgte zum Erhalt eines eindeutigen Ergebnisses am Ende stets eine Punktion.

Bei uns wurden insgesamt 675 verschiedene Bildgebungen bei allen Patienten durchgeführt. Dies ergibt eine Anzahl von 3,46 pro Patient.

3.2.1.1 Gründe für eine Bildgebung

Die Gründe für eine Bildgebung waren vielfältig. Zu Beginn erfolgte meistens die Sonographie. Diese wurde oft auch zum Follow-up bei unklaren Herden genutzt. Die CT wurde meist aufgrund von Leberherden die zuvor in der Sonographie gesehen wurden durchgeführt, oder zum Staging bei Vorliegen oder Verdacht auf eine andere bösartige Tumorerkrankung.

Die Befunde stimmten meist mit denen der Sonographie überein. Manchmal erfolgte anstatt der CT oder zusätzlich, wenn auch diese kein eindeutiges Ergebnis lieferte, eine MRT. Aber eine sichere Diagnose konnte meist durch diese zusätzlichen Untersuchungen nicht gestellt werden.

In 19 Fällen (9,7%) haben die Untersucher eine eindeutige Diagnose mittels Bildgebung festgelegt. Es litten eine Frau (0,5%) und vier Männer (2,1%) an einem HCC. Metastasen wurden bei zehn Männern (5,1%) und drei Frauen (1,5%) diagnostiziert und bei einer Patientin (0,5%) wurde durch die Bildgebung die Diagnose eines Klatskintumors gestellt.

3.2.1.2 Anzahl der Bildgebungen

3.2.1.2.1 Sonographie

Es wurden insgesamt 425 Sonographien durchgeführt. Dabei erhielt der Großteil der Erkrankten mehrere Untersuchungen. Bei Männern wurden 251/106 und bei Frauen 174/89 Ultraschalluntersuchungen vorgenommen (Abb.21). Das ergibt eine Anzahl von 2,18 Sonographien pro Patient (2,37 bei Männern und 1,96 bei Frauen). Es wurde bei 28 Männern (14,4%) und 36 Frauen (18,5%) eine Sonographie durchgeführt. Zwei Ultraschalluntersuchungen erhielten 38 Patienten (19,5%) und 31 Patientinnen (15,9%). Drei und vier Sonographien erfolgten bei jeweils 19 Männern (9,7%) und elf Frauen (5,6%) bzw. acht Erkrankten (4,1%) und einer Frau (0,5%). Bei zwei Männern (1%) und vier Frauen (2,1%) wurden fünf Untersuchungen durchgeführt. Sechs und sieben erhielten ein Patient (0,5%) und zwei Patientinnen (1%) bzw. zwei Männer (1%) sowie eine Frau (0,5%).

Acht Sonographien erfolgten nur bei zwei Patienten (1%). Ein Erkrankter (0,5%) erhielt zwölf Ultraschalluntersuchungen.

Bei fünf Patienten (2,6%) und drei Patientinnen (1,5%) erfolgte keine Sonographie, diese erhielten stattdessen eine oder mehrere CT-Untersuchungen.

3.2.1.2.2 CT

Es wurden 211 CT-Untersuchungen durchgeführt. Davon 121/106 bei den Männern und 90/89 bei den Frauen (Abb. 21). Wird lediglich die Anzahl der CTs betrachtet, ohne die Häufigkeit pro Patient, dann wurden 157 CTs bei verschiedenen Patienten durchgeführt. Dies ist dadurch bedingt, dass bei einigen mehrere CT-Untersuchungen durchgeführt wurden.

Eine CT hatten 62/106 Männer und 58/89 Frauen. Bei 27/195 Patienten (19 Männer 9,7%, acht Frauen 4,1%) wurden zwei CTs durchgeführt.

Bei drei Männern (1,5%) und zwei Frauen (1%) erfolgten drei und bei drei Patienten (1,5%) und einer Patientin (0,5%) vier Untersuchungen.

Die höchste Zahl lag bei sechs, sie kam bei einer Patientin (0,5%) vor. Bei ihr war das Punktionsergebnis ein CCC. Die vielen CTs wurden vor der Punktion zur Verlaufskontrolle durchgeführt, da die Raumforderung eher als Abszess denn als bösartiger Tumor erschien.

Bei 38 Patienten von 195 Erkrankten wurde keine CT-Untersuchung durchgeführt.

3.2.1.2.3 MRT

MRT-Untersuchungen erfolgten weniger häufig, insgesamt waren es 39. Auch hier wurden mehr Bildgebungen bei den Männern, nämlich 22/106, als bei den Frauen (17/89) durchgeführt (Abb. 21). Werden nur die MRTs betrachtet, die bei den verschiedenen Patienten angefertigt wurden, waren es 33, nämlich 18 (9,2%) bei Männern und 15 (7,7%) bei Frauen. 14 Männer (7,2%) und dreizehn Frauen (6,7%) hatten eine MRT, und bei vier Männer (2,1%) und zwei Frauen (1%) wurden zwei MRTs bis zur Punktion durchgeführt. Bei 162 der 195 Untersuchten erfolgte keine MRT.

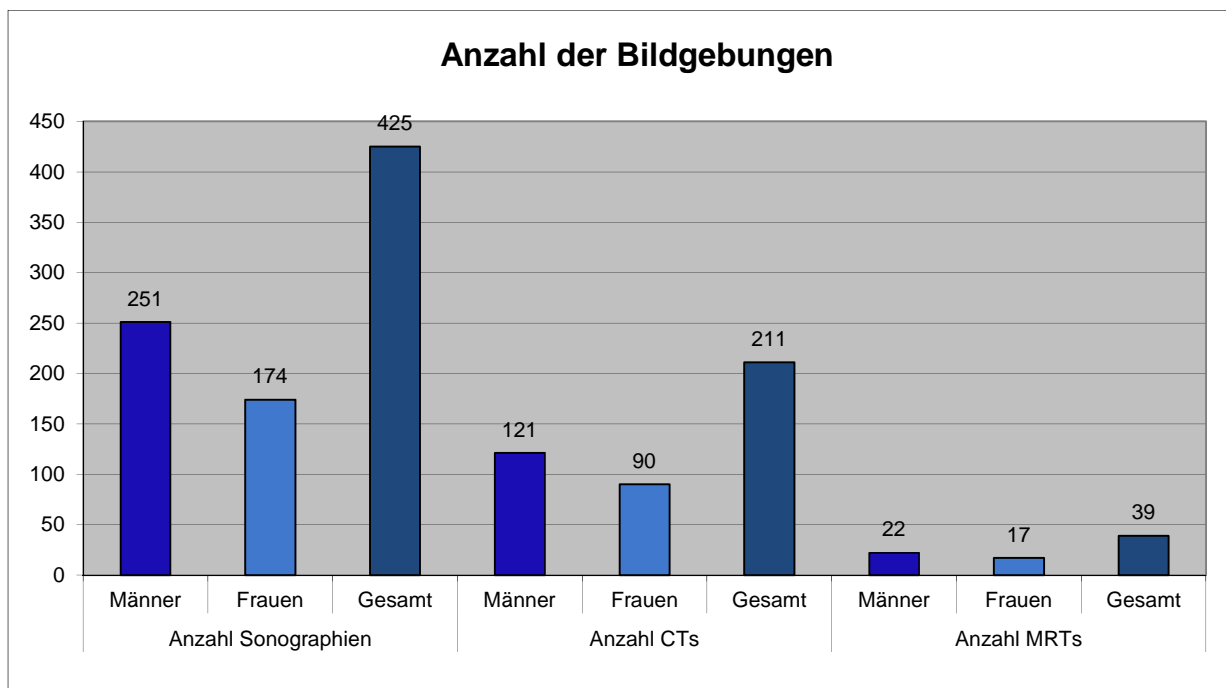


Abb. 21: Anzahl der verschiedenen Bildgebungen

Einige Patienten hatten weder eine CT noch eine MRT. Bei ihnen wurde nur die Sonographie als Bildgebung durchgeführt. Dies traf bei 28 der Untersuchten (14,4%) zu. Die Anzahl war bei den Frauen mit 17 (8,7%) höher als bei den elf Männern (5,6%).

3.2.2 „Verdachts-“ Diagnosen der drei Bildgebungen

Bei den Bildgebungen wurden meist nur Verdachtsdiagnosen geäußert. Nur in 19 Fällen (9,7%) stellten die Untersucher eine sichere Diagnose. Meist ergänzten sich die verschiedenen Bildgebungen. Bei den Sonographien wurden vorwiegend nur Raumforderungen gesehen, welche nicht weiter klassifiziert wurden. Mittels CT oder MRT legten sich die Radiologen in ihrer eher Diagnose fest. Oftmals wurde der Leberrundherd im weiteren Verlauf dann beispielsweise als *Filiae* klassifiziert.

Metastasen stellten die häufigste Verdachtsdiagnose der Bildgebungen dar. Sie lagen mit dem Vorkommen bei 67 Patienten (34,4%) an erster Stelle. Die Männer waren mit einer Anzahl von 41 (21%) vermehrt betroffen. Bei den Frauen bestand in 26 (13,3%) Fällen der Verdacht auf *Metastasen*. Am zweithäufigsten war die allgemeine Bezeichnung *Raumforderung* (Abb. 22 & 23). Sie kam 39-Mal (20%), bei 20 Männern (10,3%) und 19 Frauen (9,7%), vor. An nächster Stelle lag das *HCC*, es war bei 27 Patienten (13,9%), darunter 20 Männer (10,3%) und sieben Frauen (3,6%), die Verdachtsdiagnose (Abb. 24 & 25). Das *CCC* wurde bei acht Frauen (4,1%) beschrieben, davon handelte es sich in zwei Fällen (1%) um einen *Klatskintumor*. Bei drei Patienten (1,5%) und zwei Patientinnen (1%) war das *Lymphom* die wahrscheinlichste Diagnose. Weniger häufig kam der *Regenerationsknoten* (drei Frauen 1,5%), oder das *Hämangiom* (ein Mann 0,5%, zwei Frauen 1%) vor. Auch der *Abszess* und die *Zyste* wurden selten nachgewiesen (ein Mann 0,5%, eine Frau 0,5% bzw. ein Untersucher 0,5% und zwei Untersuchte 1%). Bei zwei Patientinnen (1%) wurde eine *fokale Minderverfettung* und bei einer Frau (0,5%) eine *FNH* gesehen. Bei einem Mann (0,5%) wurde ein *Morbus Hodgkin* diagnostiziert.

Bei drei anderen (1,5%) legten sich die Untersucher nur in der Dignität weitestgehend fest, sie äußerten den Verdacht auf einen *maligen Tumor*.

Zudem wurde bei einem Erkrankten (0,5%) ein *lebereigener Tumor*, ohne weitere Spezifizierung ob *HCC* oder *CCC*, gesehen.

Aufgrund der sich wiederholenden Bildgebungen bei einem Patienten wurden häufig unterschiedliche Verdachtsdiagnosen gestellt. Es wurden aber zum Teil auch zwei verschiedene Differentialdiagnosen bei einer Bildgebung beschrieben.

Dies war bei 11 Männern (5,6%) und 14 (7,2%) Frauen der Fall. Am häufigsten kamen die Kombinationen mit *HCC* oder *Metastasen* vor. Bei vier Männern (2,1%) und zwei Frauen (1%) waren beispielsweise die *Metastase* und das *HCC* die Differentialdiagnosen (Abb. 26 & 27). Zudem gab es oftmals Läsionen, die sowohl als benigne als auch als maligne beschrieben wurden. Bei vier Männern (2,1%) und zwei Frauen (1%) war mittels Bildgebung z. B. keine Differenzierung zwischen einem *HCC* oder einem *Regenerationsknoten* möglich. Des Weiteren gestaltete sich die Unterscheidung zwischen einer *Metastase* oder einem *Hämangiom* bei zwei Frauen (1%) und einem Mann (0,5%) als schwierig.

Zum Teil gab es durch die Bildgebung auch drei mögliche Diagnosen. Dies traf auf drei Patienten (1,5%) und zwei Patientinnen (1%) zu. Beispielsweise wurde der unklare Leberherd bei einem Mann (0,5%) als *Metastase*, *Hämangiom* oder *Zyste* beschrieben. Bei einem anderen Erkrankten (0,5%) war eine Unterscheidung zwischen *Metastase*, *HCC* und *Adenom* nicht möglich.

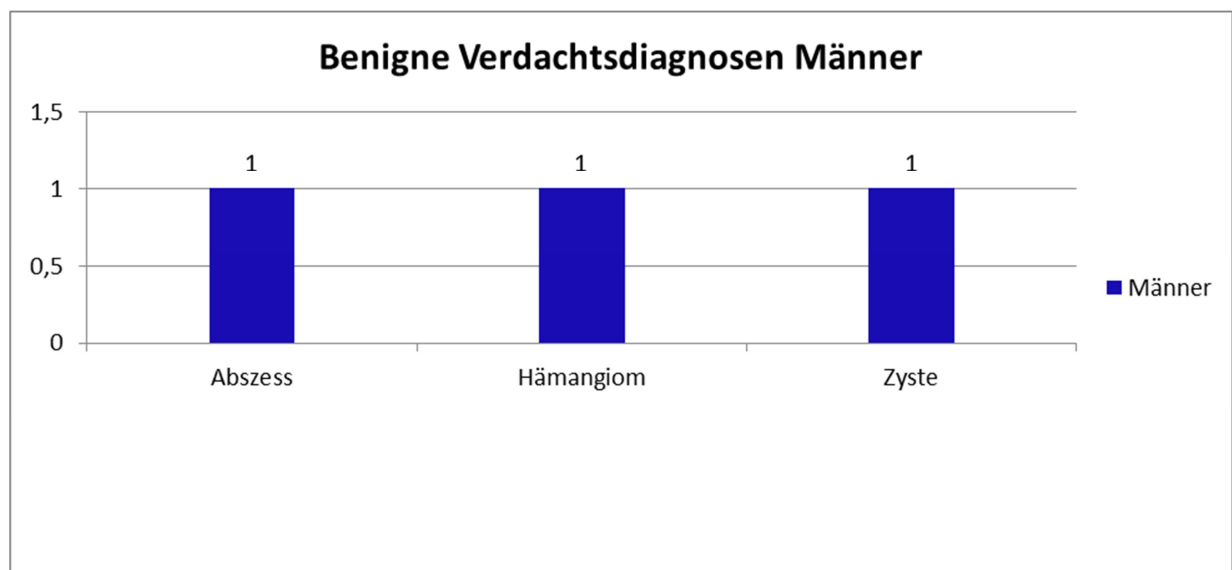


Abb. 22: Benigne Raumforderungen als (Verdachts-) Diagnose mittels Bildgebung bei Männern

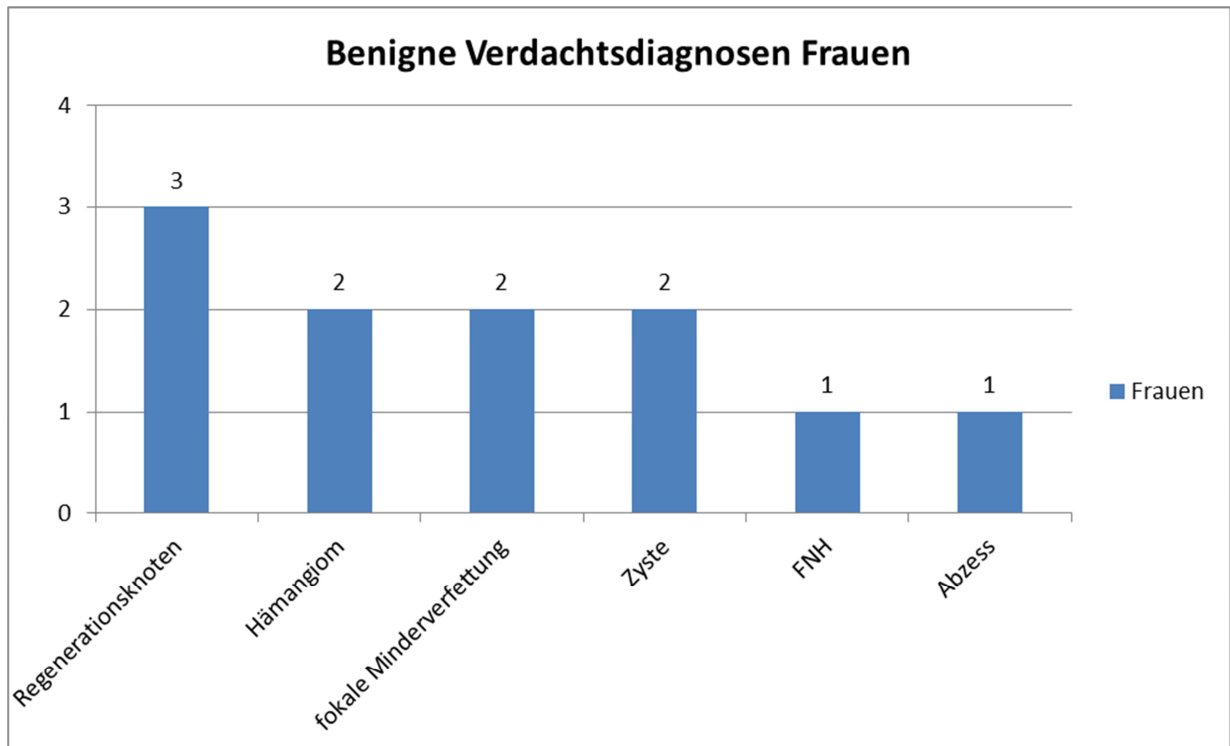


Abb. 23: Benigne Raumforderungen als (Verdachts-) Diagnose mittels Bildgebung bei Frauen

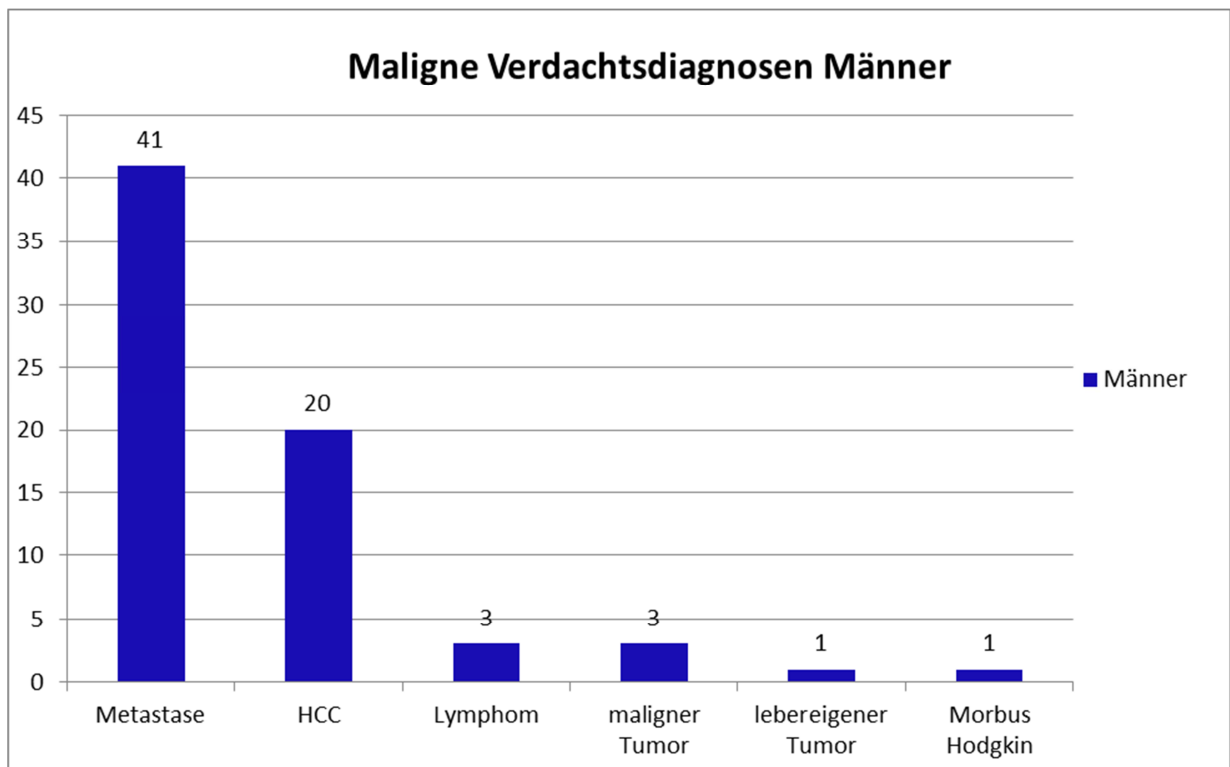


Abb. 24: Maligne Tumore als (Verdachts-) Diagnose bei der Bildgebung bei Männern

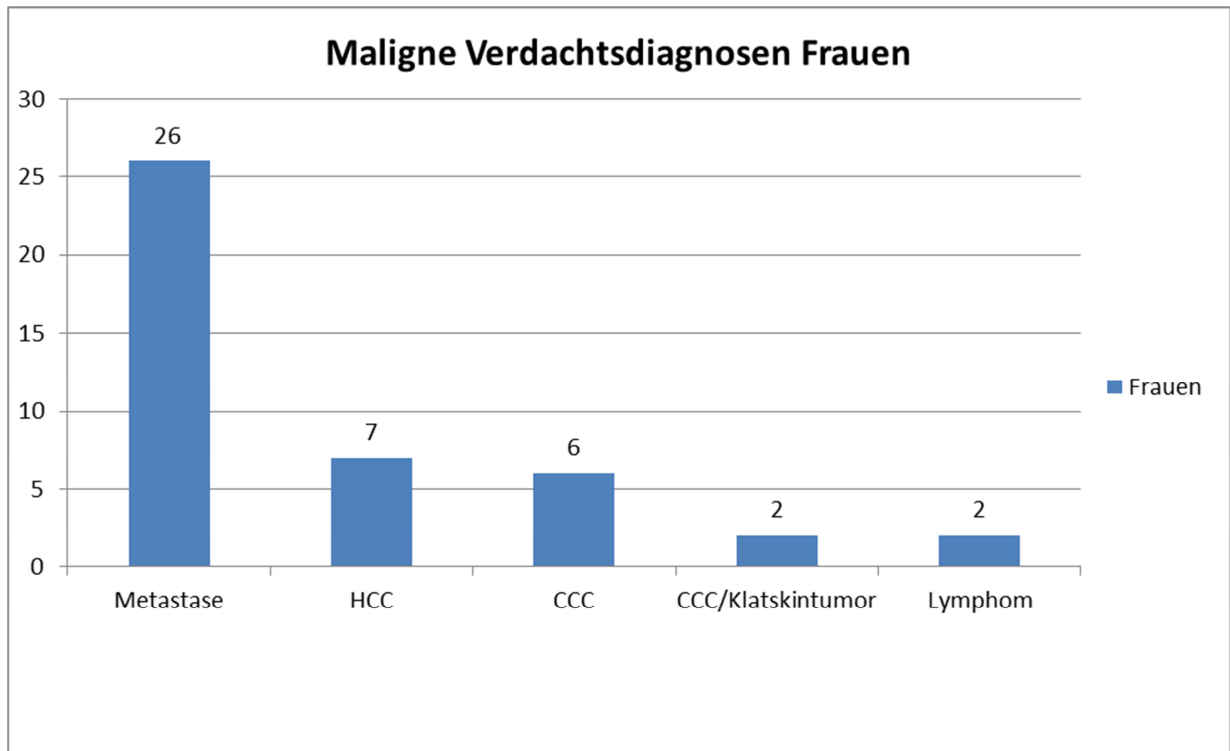


Abb. 25: Maligne Tumore als (Verdachts-) Diagnose bei der Bildgebung bei Frauen

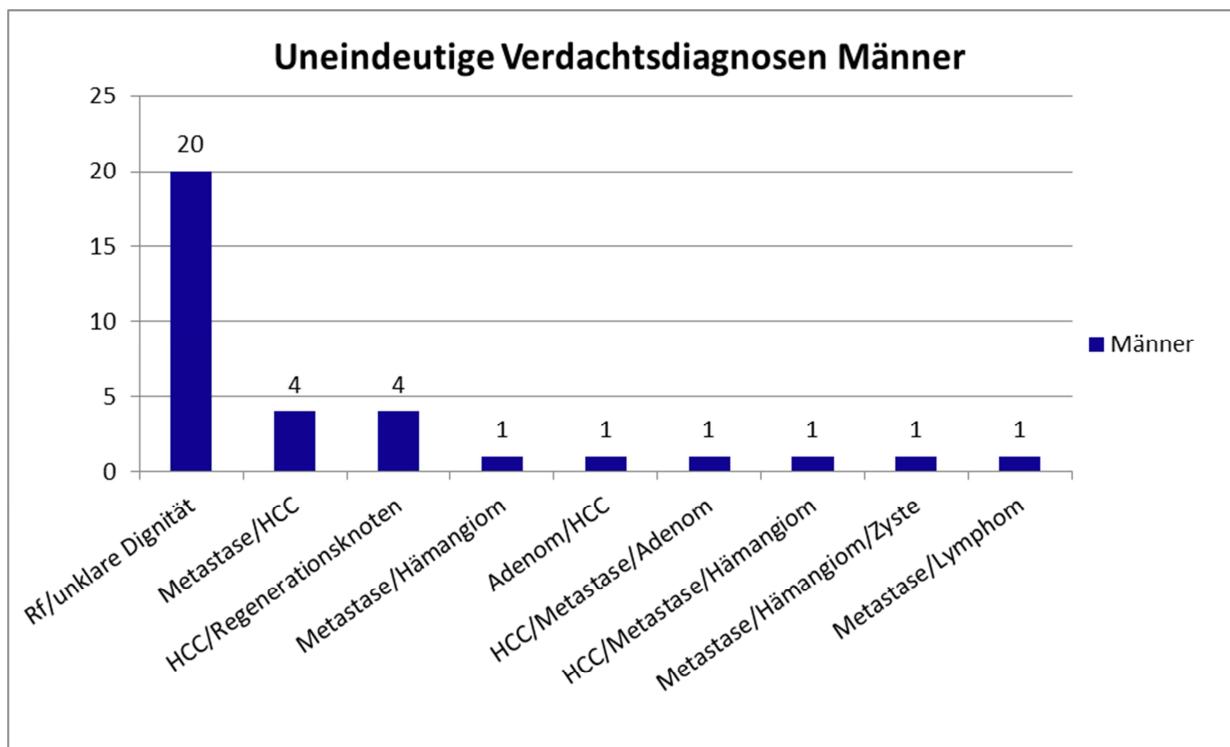


Abb. 26: Uneindeutige Verdachtsdiagnosen der Bildgebung bei Männern

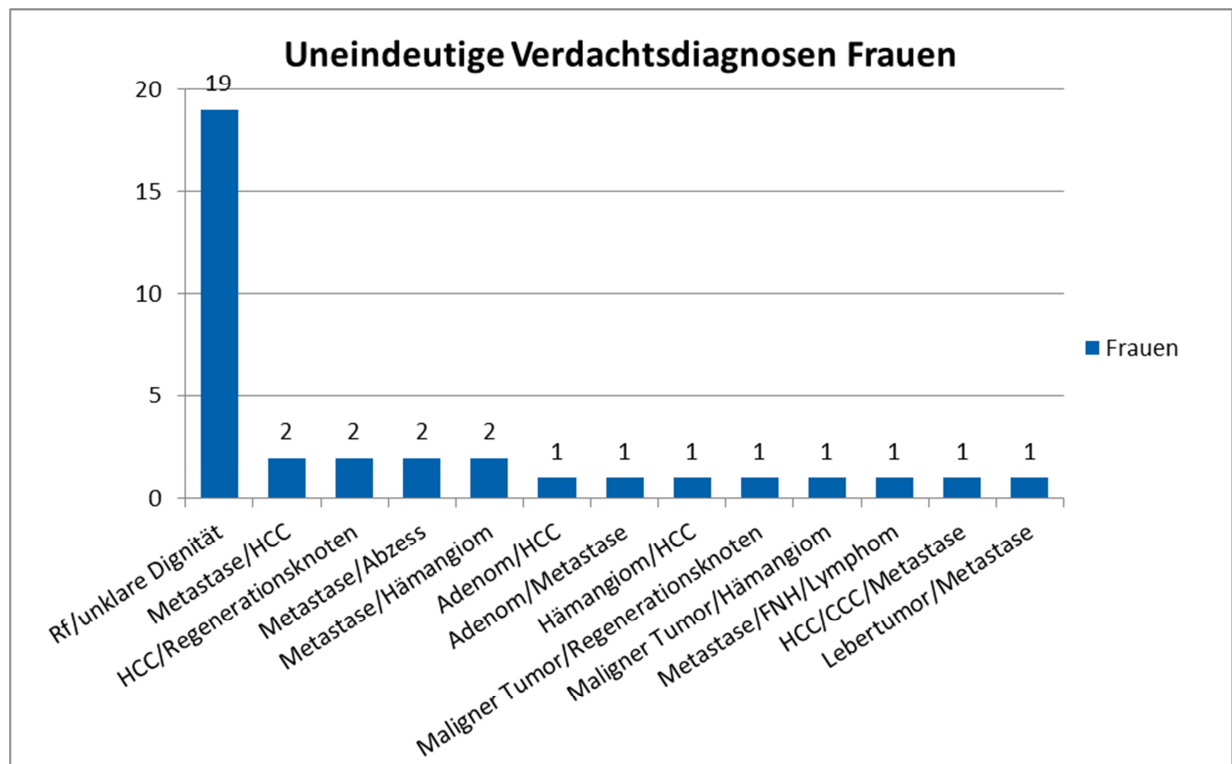


Abb. 27: Uneindeutige Verdachtsdiagnosen der Bildgebung bei Frauen

3.2.3 Sonographisch-gesteuerte Punktion

3.2.3.1 Anzahl der Punktionen

Alle Patienten mit unklaren Leberaumforderungen hatten mindestens eine sonographisch-geführte Leberpunktion. Insgesamt wurden bei den 195 Patienten 248 Ultraschall-gesteuerte Leberbiopsien durchgeführt. Davon 133 bei Männern und 115 bei Frauen, d. h. im Durchschnitt 1,27 sonographisch-gesteuerte Punktionen pro Patient. 83 Männer (42,6%) und 65 Frauen (33,3%) unterzogen sich einer Biopsie.

In einigen Fällen war diese nicht aussagekräftig genug, so dass eine weitere Punktion durchgeführt wurde. Dies traf vor allem dann zu, wenn aufgrund der Bildgebung weiter der Verdacht auf eine maligne Raumforderung bestand. So erfolgten bei 19 Männern (9,7%) und 22 Frauen (11,3%) zwei Biopsien.

Dass die erste Punktion entweder wegen fehlender Compliance seitens des Patienten nicht korrekt durchführbar war, oder sie mangels genügend Material keine sichere Diagnose ergab, kam bei neun Männern (4,6%) und vier Frauen (2,1%) vor.

Bei einem Mann (0,5%) konnte sie sogar zweimal, mangels Patientencompliance, nicht durchgeführt werden. Aufgrund des weiter vorhandenen Verdachts auf einen bösartigen Tumor sollten vier Punktionen erfolgen. Die erste Biopsie war bei fehlender Patientencompliance nicht durchführbar. Bei der Zweiten war das Punktat von schlechter Qualität, so dass eine Beurteilung nicht möglich war und die Dritte konnte aufgrund der Unruhe des Patienten erneut nicht ausgeführt werden. Die Vierte bzw. Zweite und letzte Punktion ergab keine Malignität, nur etwas Verfettung.

Bei drei Untersuchten (1,5%) zeigte bereits die erste Gewebeentnahme ein wahrscheinlich malignes Ergebnis, bei diesen wurde zur weiteren Differenzierung eine zweite Punktion getätigt, die das zuvor vermutete bösartige Resultat bestätigte.

Mehrmals zeigte auch die zweite Punktion ein benignes Ergebnis bzw. keinen Anhalt für einen bösartigen Tumor, so dass zur Diagnosestellung das histologische Ergebnis oftmals durch Anamnese, Klinik, Laborwerte und Bildgebung ergänzt wurde. Dieses traf auf elf Frauen (5,6%) und fünf Männer (2,6%) zu. Bei zwei Frauen (1%), die in diese Gruppe gehörten, wurden aufgrund des noch vorhandenen Malignitätsverdacht im Verlauf weitere Gewebeproben entnommen. Bei der Einen wurde eine CT-gesteuerte Punktion durchgeführt, welche eine Metastase eines Adenokarzinoms ergab. Bei der Anderen erfolgte eine Gewebeentnahme während einer Laparoskopie. In dieser wurde auch ein Adenokarzinom diagnostiziert. Ein Mann (0,5%) erhielt zwei Punktionen, beide ergaben kein sicher auswertbares Ergebnis. Durch die Bildgebung wurde dann eine HCC-Diagnose gestellt.

Bei anderen Patienten, bei denen eine zweite Sonographie-gesteuerte Punktion durchgeführt wurde, konnte dann auch ein maligner Tumor bzw. eine Metastase nachgewiesen werden. Dies traf bei elf Männern (5,6%) und neun Frauen (4,6%) zu. Bei einer dieser Frauen (0,5%) wurde eigentlich nur eine sonographische Leberpunktion durchgeführt, da bei der ersten versehentlich die Niere anstatt der Leber punktiert worden war. Eine andere Patientin (0,5%) hatte zwei Punktionen, die erste in einem auswärtigen Krankenhaus. Dort wurde bereits die Verdachtsdiagnose eines CCCs geäußert. Die zweite Punktion erfolgte in unserer Abteilung, auch in diesem entnommenen Gewebe ließ sich ein CCC nachweisen.

Bei einer anderen Erkrankten (0,5%) waren beide Punktionsergebnisse benigne, wobei jedoch weiterhin der Verdacht auf einen bösartigen Tumor bestand. Eine dritte Punktion konnte jedoch nicht mehr erfolgen, da die Patientin zuvor verstarb.

Drei Punktionen wurden bei sechs Patienten (3,1 %) getätigt. Die Anzahl lag mit vier Männern (2,1%) höher als bei den Frauen (zwei, 1%). Bei jeweils einem Mann (0,5%) und einer Frau (0,5%) ergaben alle drei Biopsien ein benignes Ergebnis. Bei den übrigen drei Männern (1,5%) und der einen Frau (0,5%) zeigte sich, dass die vorherigen Probeentnahmen falsch-negativ waren. Die dritte Punktion ergab jeweils einen malignen Befund.

Tabelle 5: Anzahl der Punktionen pro Patient (Männer und Frauen zusammen)

Anzahl der Punktionen	Anzahl der Patienten
1	148 (75,9)
2	41 (21%)
3	6 (3,1%)

Tabelle 6: Anzahl der Punktionen pro Mann

Anzahl der Punktionen	Anzahl der Männer
1	83 (42,6%)
2	19 (9,7%)
3	4 (2,1%)

Tabelle 7: Anzahl der Punktionen pro Frau

Anzahl der Punktionen	Anzahl der Frauen
1	65 (33,3%)
2	22 (11,3%)
3	2 (1%)

3.2.3.2 Benignes Resultat im histo-pathologischen Befund

Die Ergebnisse der Leberbiopsien ergaben bei 27 Männern (13,9%) und 37 Frauen (19%) keine Malignität. In insgesamt 18 Fällen (9,2%) konnte intaktes Lebergewebe nachgewiesen werden, dies traf auf fünf Männer (2,6%) sowie dreizehn Frauen (6,7%) zu (Abb. 28 & 29), bei ihnen konnten keinerlei Parenchymschäden gezeigt werden. Am zweithäufigsten war die Leberzirrhose mit elf Betroffenen (5,6%), diese trat vor allem bei den Männern auf. Sie konnte bei ihnen in acht (4,1%) und bei den Frauen in drei Fällen (1,5%) nachgewiesen werden.

Gleich häufig wurde die Steatosis hepatis, welche in verschiedenen Ausprägungen auftrat, bei fünf Männern (2,6 %) und sechs Frauen (3,1%) beschrieben. Zum Teil lagen bei diesen noch weitere Veränderungen, wie toxische Parenchymschäden, vor.

An benignen fokalen Raumforderungen war das Hämangiom am häufigsten, es kam bei einem Mann (0,5%) und zwei Frauen (1%) vor. Die FNH lag mit insgesamt zweimaligen Vorkommen (1%) an zweiter Stelle mit jeweils einem Fall (0,5%) pro Geschlecht.

Andere gutartige Veränderungen der Leber waren etwa Cholestase, welche bei zwei Männern (1%) und einer Frau (0,5%) beschrieben wurde oder die Fibrose, die auch bei zwei Patienten (1%) und einer Untersuchten (0,5%) diagnostiziert wurde. Zysten und Abszesse kamen jeweils nur einmal (0,5%) vor, Erstere bei einer Frau (0,5%) und Letztere bei einem Mann (0,5%). Regressive Gewebsveränderungen waren bei jedem Geschlecht einmal (0,5%) sichtbar. Die Untersuchung eines Erkrankten (0,5%) zeigte Verfettungen und Cholestase.

Bei drei Patientinnen (1,5%) wurde eine Hepatitis nachgewiesen. Jeweils bei einer Frau (1%) wurde cholangitisches Gewebe (0,5%) bzw. Hepatitis und Zirrhose (0,5%) diagnostiziert.

Bei drei Frauen (1,5%) gelang es nicht, dass entnommene Probenmaterial eindeutig zu spezifizieren. Bei einer Patientin (0,5%) war die Differenzierung eines durch zweimalige Punktion eindeutig als benignes Gewebe identifizierten Herdes schwierig und nicht sicher möglich. Mangels genügend Gewebes konnte nicht eindeutig zwischen Adenom und FNH unterschieden werden. Bei dieser wurde eine dritte Punktion empfohlen, die die Patientin jedoch in Berlin vornehmen lassen wollte. Bei einer anderen Frau (0,5%) lag ein ähnlicher Fall vor. Bei ihr wurde auch ein benignes Ergebnis mit hochgradigem Verdacht auf ein Adenom nachgewiesen. Bei der dritten Frau (0,5%) konnte nur die Malignität ausgeschlossen werden, eine wahrscheinliche Diagnose ließ sich durch die Punktion nicht stellen.

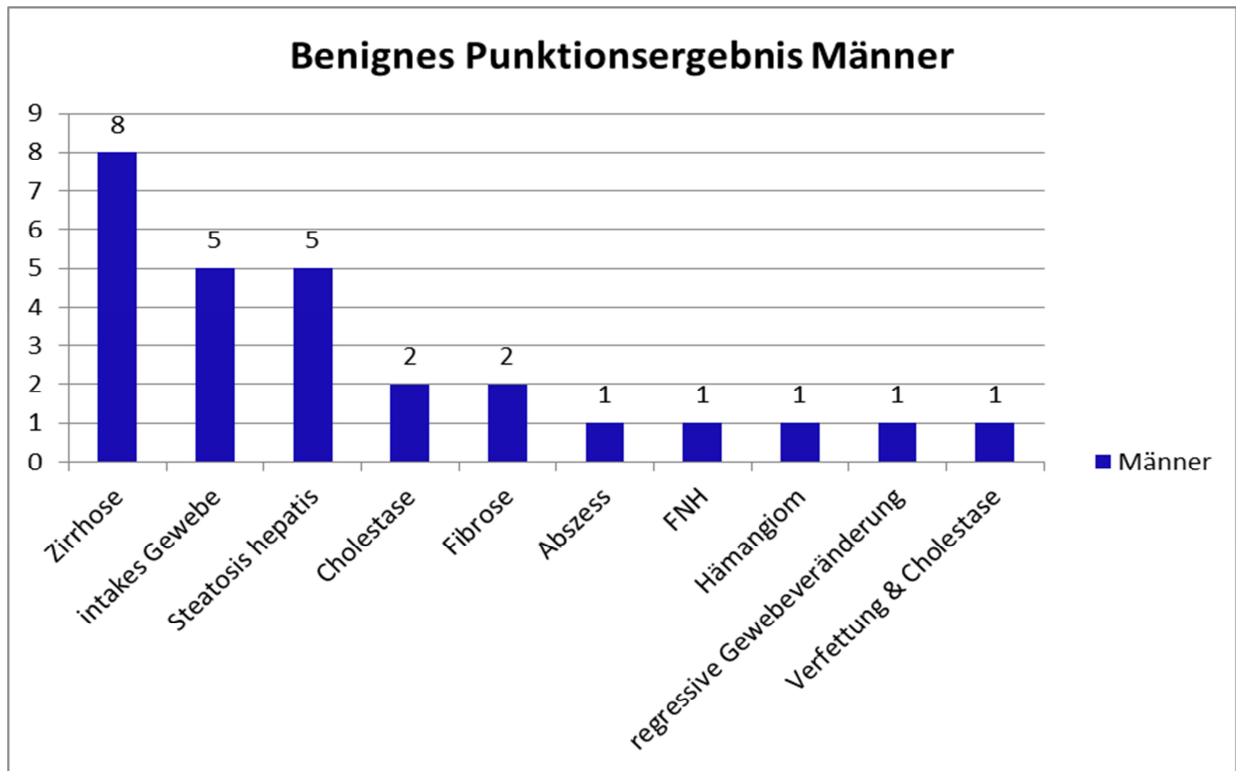


Abb. 28: Auswertung benigne Raumforderungen Männer

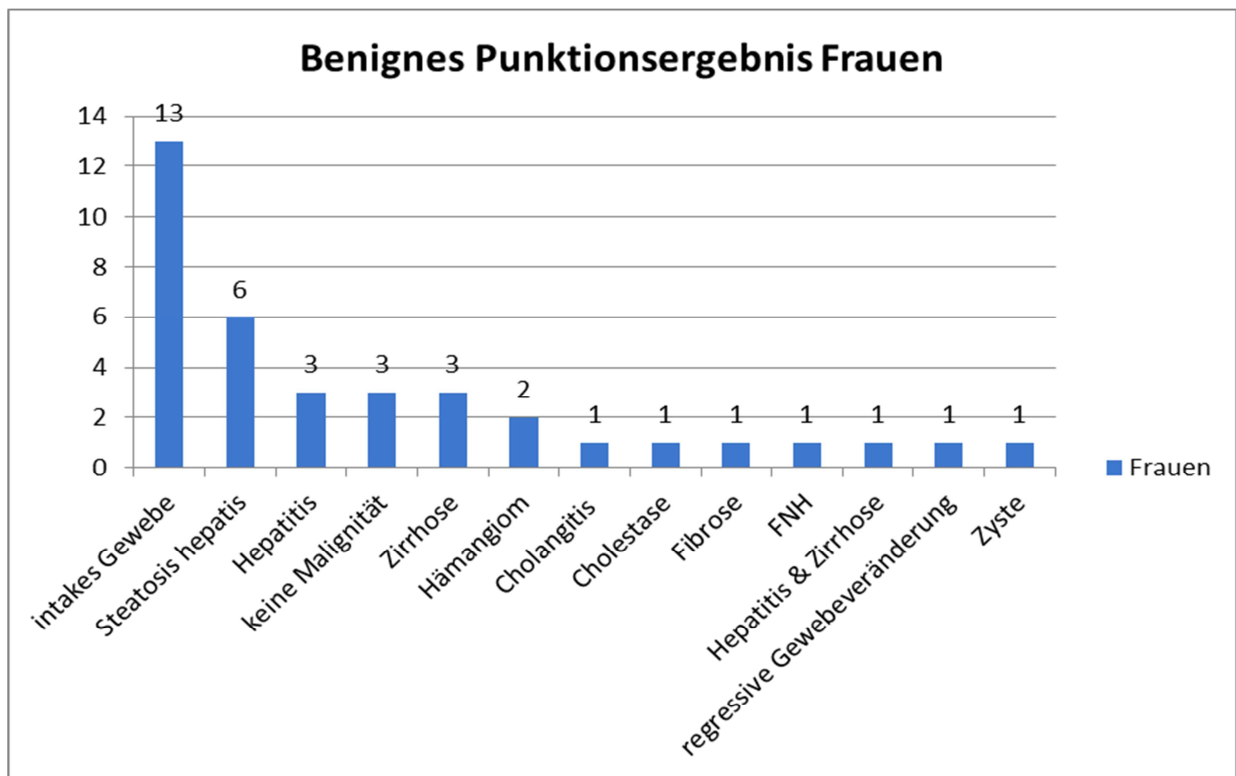


Abb. 29: Auswertung benigne Raumforderungen Frauen

3.2.3.3 Malignes Resultat im histo-pathologischen Befund

Zu den malignen Raumforderungen gehören an erster Stelle die Metastasen. Bei 64 Patienten (32,8%) konnte die Läsion mittels histologischer Untersuchung als Leberfiliae bewertet werden. Hierbei überwog das männliche Geschlecht mit 34 Patienten (17,4%). Bei 30 Frauen (15,4%) ergab die Untersuchung metastatisches Gewebe.

Ein HCC konnte bei 23 Patienten (11,8%) nachgewiesen werden. Auch hier waren vermehrt die Männer mit einer Anzahl von 17 (8,7%) betroffen (Abb. 30), nur bei sechs Frauen (3,1%) ergab die Gewebeuntersuchung dieses Ergebnis (Abb. 32). Am dritthäufigsten kam sowohl bei zehn Männern (5,1%) als auch bei zehn Frauen (5,1%) das CCC als Diagnose vor. Wobei bei einem Untersuchten (0,5%) nur der hochgradige Verdacht vorlag. Infiltrationen von Non-Hodgkin-Lymphomen waren jeweils bei vier Männern (2,1%) und Frauen (2,1%) nachweisbar. Eine seltene Diagnose war der Morbus Hodgkin, welcher bei beiden Geschlechtern mit einmaligen Vorkommen (1%) diagnostiziert wurde.

Es gab aber auch gemischtzellige Tumore wie beispielsweise das CCC mit Anteilen eines HCCs oder umgekehrt, diese wurden bei zwei Männern (1%) nachgewiesen.

Bei sieben Männern (3,6 %) und drei Frauen (1,5%) konnte durch die Leberbiopsie ein sicher malignes Ergebnis, zum Teil ohne eindeutige Differenzierung, gewonnen werden. Sieben (3,6%) von diesen sind bereits oben in die Metastasen-Statistik aufgenommen (Abb. 31 & 33). Bei einer Patientin (0,5%) zeigte sich Gewebe einer nekrotisch zerfallenden Metastase und bei einer anderen (0,5%) eine Filiae eines nicht zu spezifizierenden Adenokarzinoms. Bei einer Weiteren (0,5%) ließ sich solid differenziertes Gewebe einer unbekanntes Metastase diagnostizieren.

Bei den sieben oben genannten Männern lag bei einem (0,5%) am ehesten ein CCC vor - dieses ist bereits oben in der CCC-Statistik aufgelistet -. Bei zwei Erkrankten (1%) bestand ein Verdacht auf metastatisches Gewebe aus der Lunge. Ein weiterer Mann (0,5%) war am wahrscheinlichsten an einem ductalen - und einer anderer (0,5%) an einem nicht weiter spezifizierbaren Adenokarzinom erkrankt. Bei den übrigen zwei Patienten (1%) konnte nur nachgewiesen werden, dass das entnommene Gewebe einem malignen Tumor entstammt, eine Verdachtsdiagnose war nicht möglich.

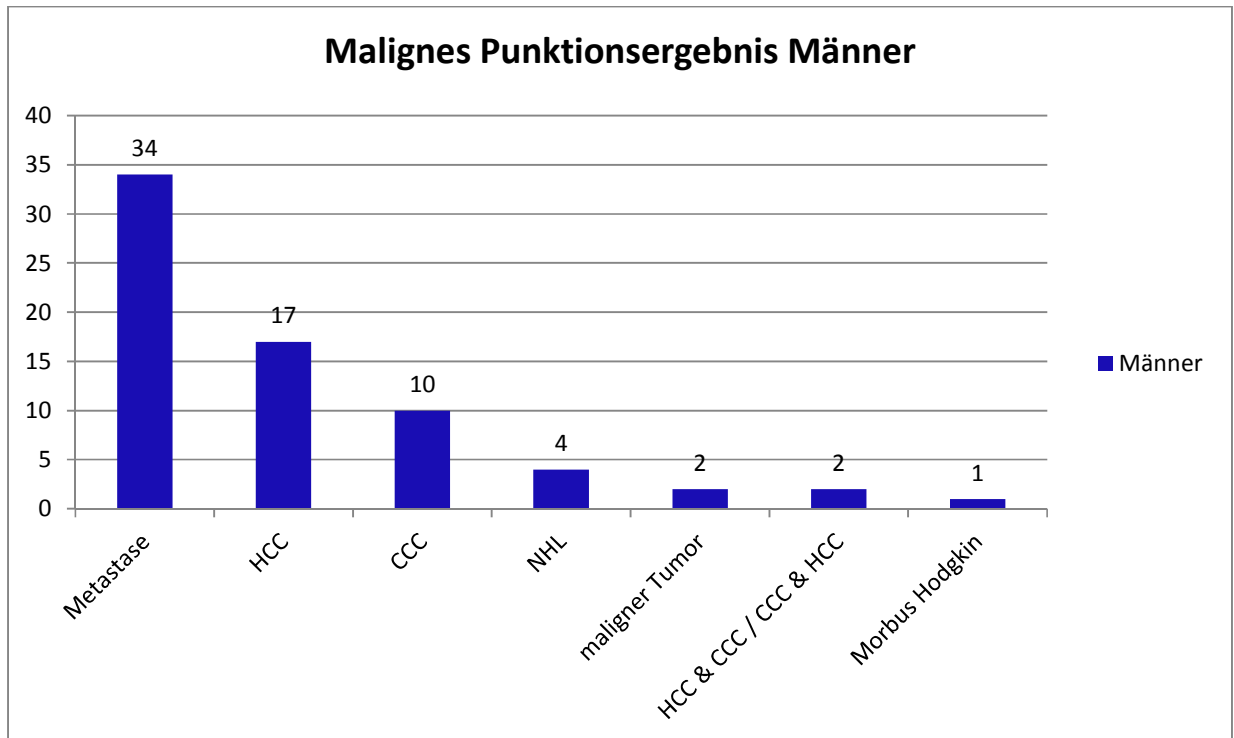


Abb. 30: Maligne Raumforderungen bei Männern

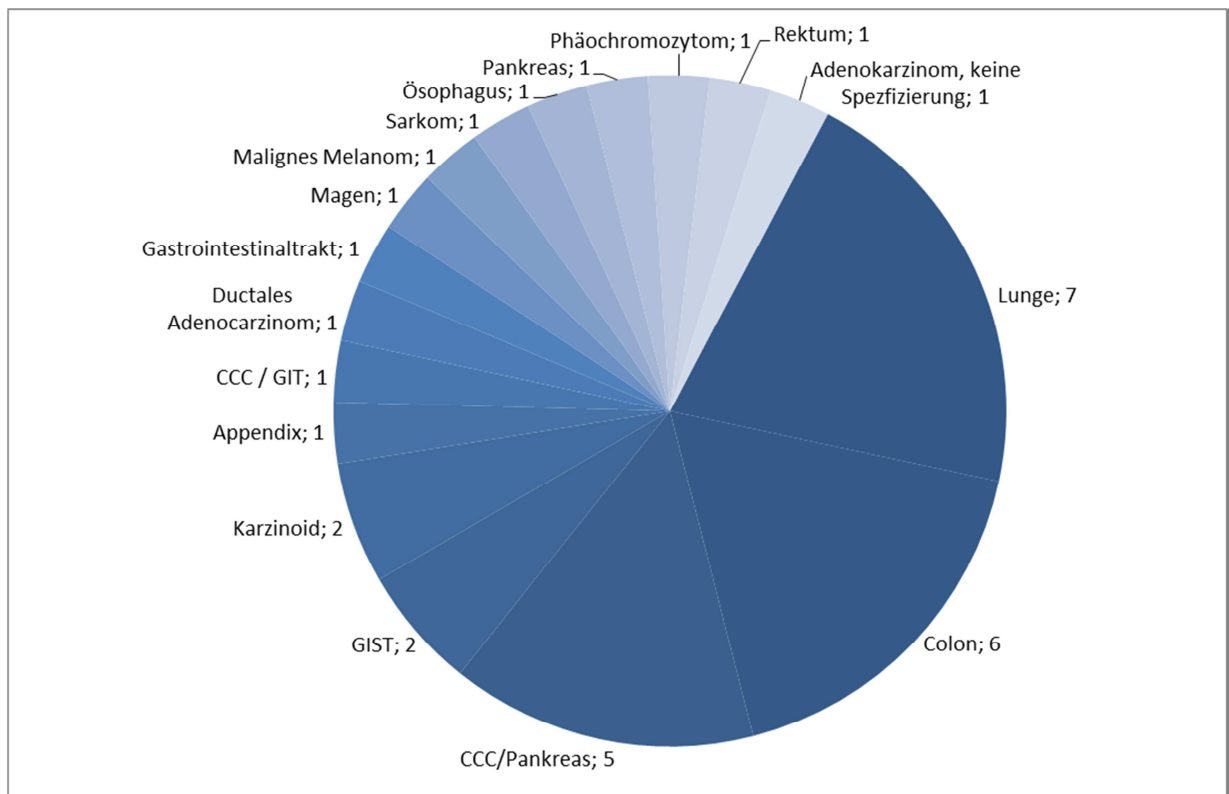


Abb. 31: Metastasen der Männer

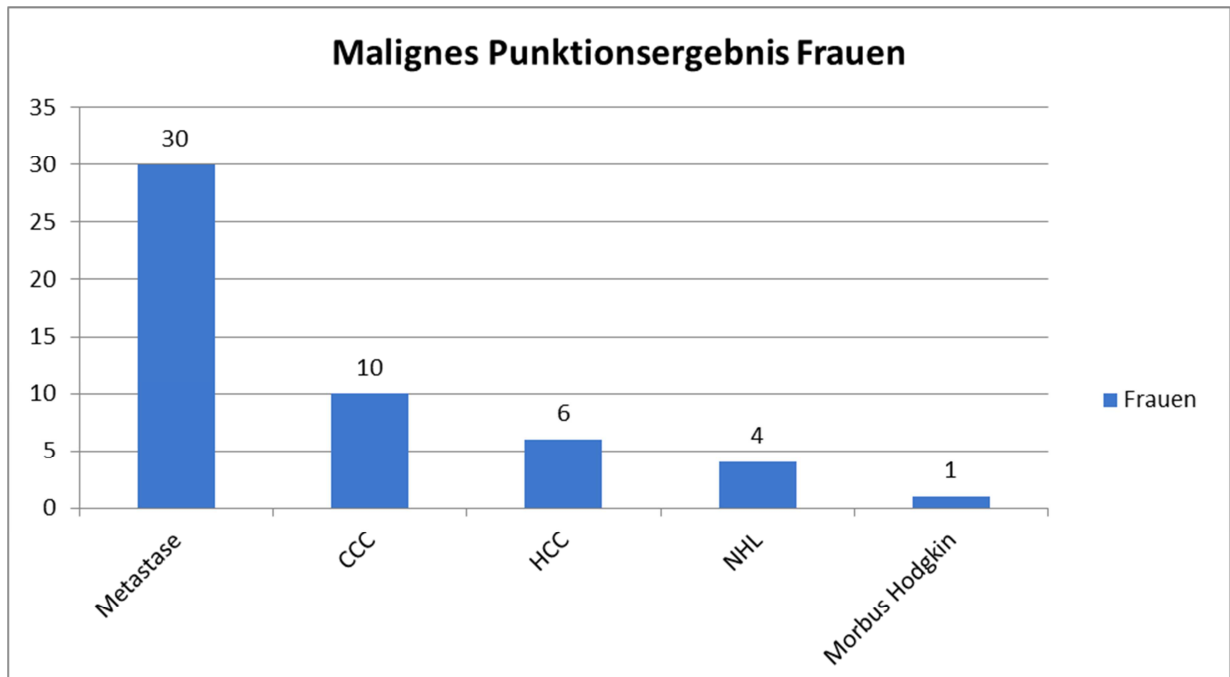


Abb. 32: Maligne Raumforderungen bei Frauen

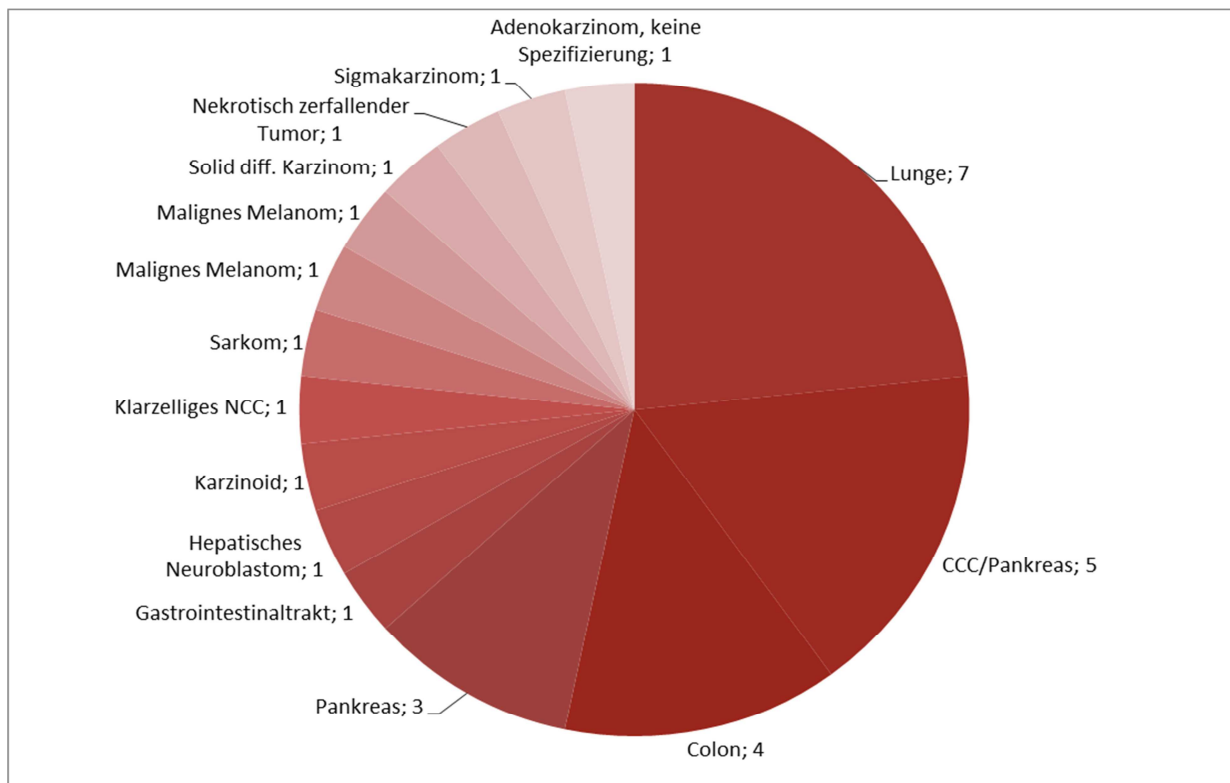


Abb. 33: Metastasen der Frauen

3.2.4 CT-gesteuerte Leberpunktion

Anstelle von Ultraschall-geführten Leberpunktionen können auch CT-gesteuerte Biopsien durchgeführt werden. Sie erfolgten bei uns bei drei Männern (1,5%) und zwei Frauen (1%). Dies lag unter anderem dran, dass die Ultraschall-gesteuerte Leberpunktion ein benignes Ergebnis lieferte, in den bildgebenden Verfahren aber weiterhin der Verdacht auf einen malignen Tumor bestand. Bei manchen Patienten kann die Raumforderung in der CT besser darstellbar sein als in der Sonographie. Dies kann durch die Lage der Raumforderung (Stang & Malzfeldt 2005) oder beispielsweise durch den Bauchumfang des Patienten bedingt sein (Rockey et al. 2009).

Bei einer Patientin (0,5%) wurden zwei Sonographie-gesteuerte Punktionen durchgeführt, sie ergaben jeweils einen benignen Tumor. In der CT wurde jedoch weiterhin eine bösartig erscheinende Raumforderung gesehen. Die dritte Biopsie war dann CT-geführt. In dem dadurch gewonnenem Gewebe war schließlich ein mäßig differenziertes Adenokarzinom zu diagnostizieren.

Des Weiteren war bei zwei anderen Erkrankten (1%) das Resultat der sonographisch gesteuerten Punktion mangels genügend auswertbaren Materials nicht eindeutig. Bei dem einen (0,5%) ergab auch die CT-Punktion kein eindeutiges Ergebnis, da erneut zu wenig Material vorlag. Eine weitere Biopsie wurde nicht entnommen, da der Patient zuvor verstarb. Bei dem anderen ergab die weitere CT-geführte Punktion ein hochmalignes NHL.

Bei einem Mann (0,5%) und einer Frau (0,5%) gab es keinen sicher erkennbaren Grund, wieso als nächstes eine CT-Punktion durchgeführt wurde. Bei dem Patienten (0,5%) erfolgte zuerst eine Ultraschall-gesteuerte Punktion mit einem benignen Ergebnis, dann eine CT-Biopsie, in der auch kein bösartiges Gewebe nachgewiesen werden konnte. Durch eine dritte, erneut Sonographie-gesteuerte Punktion, konnte letztendlich ein mäßig differenziertes Karzinom diagnostiziert werden. Bei der Patientin (0,5%) wurde auch zuerst eine Ultraschall-gesteuerte Punktion durchgeführt, dabei wurde jedoch versehentlich die Niere anstatt der Leber biopsiert. Die zweite Punktion war eine CT-geführte Biopsie, das Ergebnis war nicht eindeutig. Da es im Verlauf jedoch zu einer Größenprogredienz kam, erfolgte eine weitere Sonographie-gesteuerte Leberbiopsie. Durch diese konnte dann ein gut differenziertes HCC nachgewiesen werden.

3.3 Diagnostische Genauigkeit

3.3.1 Diagnosegenauigkeit der Punktion

Bei den Punktionen kam es zu verschiedenen, zuletzt meist eindeutigen Diagnosen. Bei insgesamt 121 (62,1%) der Patienten (70 Männer 35,9%, 51 Frauen 26,2%) lag ein bösartiger Tumor vor, dazu zählen sowohl lebereigene Tumore als auch Metastasen. Insgesamt konnte bei 64 Patienten (32,8%) in der histologischen Untersuchung eine Metastase nachgewiesen werden. 23 (11,8%) Untersuchte waren an einem HCC erkrankt. Unter einem CCC litten 19 Patienten (9,7%) sicher und einer (0,5%) sehr wahrscheinlich. Acht (4,1%) Untersuchte hatten Infiltrationen von Non-Hodgkin-Lymphomen. Unter einem Morbus Hodgkin litten sowohl ein Mann (0,5%) als auch eine Frau (0,5%). Bei zwei Männern (1%) konnte ein Hepatocholangiokarzinom diagnostiziert werden.

Bei den Untersuchten (64, 32,8%), bei denen das Gewebe als Metastase diagnostiziert wurde, entsprach dieses bei 18 Männern (9,2%) und 14 Frauen (7,2%) einem Adenokarzinom, welches in den meisten Fällen im Pankreas oder im Gallenwegssystem seinen Ursprung hatte. Bei einem Patienten (0,5%) und drei Patientinnen (1,5%) stammten die Absiedlungen aus dem Pankreas. Oftmals war es aber nicht eindeutig möglich zu klären, ob das Gewebe vom Pankreas oder von einem CCC abstammte. Dies war bei fünf Männern (2,6%) und vier Frauen (2,1%) der Fall.

Die übrigen Adenokarzinometastasen gingen meist vom Gastrointestinaltrakt aus (neun Männer 4,6%, vier Frauen 2,1%), wobei mit zehn Fällen (5,1%) das Colon der häufigste Ursprungsort war, die übrigen stammten bei den Männern jeweils einmal vom Magen (0,5%), vom Appendix (0,5%) sowie, ohne weitere Spezifizierung, vom Gastrointestinaltrakt (0,5%) ab.

Die Unterscheidung zwischen einer Absiedlung aus dem Gallenwegssystem oder Gastrointestinaltrakt war bei einem Mann (0,5%) nicht möglich.

Bei zwei Frauen (1%) hatte die Metastase ihren Ursprung im Bronchialsystem.

Die Diagnose eines ductalen Adenokarzinoms wurde bei einem Untersuchten (0,5%) gestellt, wobei eine genaue Spezifizierung nicht möglich war. Zudem gelang es in zwei weiteren Fällen (1%, ein Mann und eine Frau) nicht, eine eindeutige Differenzierung des Adenokarzinoms durchzuführen.

Die übrigen Patienten, bei denen die Metastase nicht einem Adenokarzinom entsprach, waren an verschiedensten Tumoren erkrankt.

Bei fünf Männern (2,6%) und fünf Frauen (2,6%) stammte die Metastase aus der Lunge, von diesen lag bei drei Patienten (1,5%) und allen Patientinnen (2,6%) ein kleinzelliger Tumor vor. Zusätzlich litten sehr wahrscheinlich zwei Männer (1%) unter Metastasen eines Bronchialkarzinoms.

Ein Patient (0,5%) und eine Patientin (0,5%) wiesen ein malignes Melanom auf.

Eine Metastase aus dem Gastrointestinaltrakt konnte bei zwei Männern (1%, Rektum 0,5%, Ösophagus, 0,5%) und drei Frauen (1,5%, Rektumkarzinoid 0,5%, Sigma 0,5%, GIT ohne weitere Spezifizierung 0,5%) diagnostiziert werden. Zudem ließen sich bei verschiedenen Patientinnen auch Metastasen, die unter anderem von einem hepatischen Neuroblastom (0,5%), von einem Sarkom (0,5%), von der Niere (0,5%) sowie von einem Karzinoid (0,5%) abstammten, nachweisen. Bei einer (0,5%) war keine genaue Differenzierung zwischen einer Metastase aus dem Pankreas oder den Gallenwegen möglich.

Bei den Männern stammten die Metastasen sowohl zweimalig von einem gastrointestinalen Stromatumor (GIST) (1%) als auch von einem Karzinoid (1%) und einmalig von einem Phäochromozytom (0,5%) sowie einem Sarkom (0,5%) ab.

Ein malignes Resultat ohne eindeutige Differenzierung wurde sowohl bei zwei Erkrankten (1%) als auch bei zwei Patientinnen (1%) festgestellt. Die beiden Frauen sind bereits in der Metastasen-Statistik gezählt worden, die Männer, bei denen es nicht eindeutig war, ob es sich um Leberfiliae oder lebereigene Tumore handelt, jedoch nicht. Bei dem einen Patienten (0,5%) war ein wenig differenziertes Karzinom und bei dem anderen (0,5%) eine Entzündung mit areaktiver Nekrose nachweisbar. Bei einer Untersuchten (0,5%) wurde eine Metastase eines nekrotisch zerfallenden Tumors festgestellt und bei einer anderen (0,5%) eine Metastase eines solid differenzierten Karzinoms.

Ein benignes Ergebnis konnte bei 64 (32,8%) Patienten bzw. Patientinnen in der histologischen Untersuchung diagnostiziert werden. Von diesen hatten 18 Patienten (9,2%) intaktes Lebergewebe. Unter einer Leberzirrhose litten elf Untersuchte (5,6%) und bei elf Patienten (5,6%) war eine Steatosis hepatis nachweisbar. Drei Patienten (1,5%) hatten ein Hämangiom und bei zweien (1%) wurde eine FNH diagnostiziert. Ansonsten konnten bei drei Untersuchten (1,5%) cholestatische und bei drei Patienten (1,5%) fibrotische Veränderungen diagnostiziert werden. Zudem waren bei einem Mann (0,5%) ein Abszess und bei einer Frau (0,5%) eine Zyste nachweisbar.

Bei einem Patienten (0,5%) und einer Patientin (0,5%) zeigten sich regressive Parenchymveränderungen.

Drei Patientinnen (1,5%) waren an einer Hepatitis erkrankt und bei einer (0,5%) konnten sowohl Zeichen einer Hepatitis als auch einer Zirrhose diagnostiziert werden.

Die Gewebeprobe eines Mannes (0,5%) ergab Verfettungen und Cholestase. Bei zwei Patientinnen (1%) konnte benignes Gewebe ohne sichere Differenzierung festgestellt werden. Die eine (0,5%) litt am ehesten unter einem Adenom und die andere (0,5%) hatte eine FNH oder ein Adenom.

Bei zwei Untersuchten (1%) zeigte sich mittels Punktion ein benignes Ergebnis. Die eine Frau (0,5%) hatte eine Cholangitis und bei der anderen (0,5%) konnte keine genaue Diagnose gestellt werden, es wurde lediglich Malignität ausgeschlossen. Bei der Ersten zeigte sich jedoch in einer Gewebeprobe, welche während einer Laparoskopie gewonnen wurde, ein Adenokarzinom. Die andere Patientin erhielt zur weiteren Abklärung eine CT-gesteuerte Punktion, welche auch ein Adenokarzinom nachwies. Daher waren bei diesen zwei Patientinnen die Ultraschall-geführten Biopsien falsch-negativ.

Bei zehn Untersuchten (5,1%) war, meist mangels ausreichenden Gewebes, keine sichere Diagnosestellung möglich. Dies traf bei neun Männern (4,6%) und einer Frau (0,5%) zu. Bei drei Männern (1,5%) wurde der Verdacht auf ein HCC geäußert. Von diesen wurde aber bei zwei Patienten (1%) zudem noch die Möglichkeit beschrieben, dass die Läsion auch einer FNH bzw. einem Regenerationsknoten entsprechen könnte und bei einem Betroffenen (0,5%) lag am ehesten ein gutartiger Tumor vor. Bei den restlichen Untersuchten war keinerlei Aussage über die Dignität möglich. Bei einem Mann (0,5%), bei dem zuvor zwei Punktionen erfolgten und bei einer Frau (0,5%), welche eine Biopsie erhielt, wurden dann die Diagnosen anhand der Bildgebung gestellt. Der Patient (0,5%) litt demnach unter einem HCC und die Patientin (0,5%) unter einem Klatskintumor.

Tabelle 8: Ergebnisse der Punktion

	Mann	Frau
Eindeutige Diagnose	83 (42,6%)	76 (39%)
Wahrscheinliche Diagnose	93 (47,7%)	84 (43,1%)
Dignitätsbestimmung	97 (49,7%)	88 (45,1%)
Maligner Tumor	70 (35,9%)	51 (26,2%)
Benigner Tumor	27 (13,9%)	37 (19%)
Keine sichere Aussage möglich	9 (4,6%)	1 (0,5%)

3.3.2 Vergleich der Diagnosesicherheit zwischen Bildgebung und Punktion

Mittels Ultraschall, CT und MRT konnte in 39 (20%) Fällen keine Verdachtsdiagnose gestellt werden. Es wurden lediglich Raumforderungen ohne weitere Klassifizierung beschrieben. Bei weiteren 14 Männern (7,2%) und 16 Frauen (8,2%) ergaben die Untersuchungen unterschiedliche, meist widersprüchliche, Ergebnisse, wie beispielsweise den Verdacht auf ein Hämangiom, eine Metastase und eine Zyste, so dass kein wegweisender Befund durch die Bildgebung gewonnen werden konnte. Alle anderen Diagnosen waren zwar spezifischer, aber bei nur 19 Patienten (9,7%) wurden Verdachtsdiagnosen geäußert.

Bei den Punktionen war es in 185 von 195 Fällen (94,9%) möglich, sicher zwischen einem malignen Tumor und einer benignen Raumforderung zu differenzieren.

Bei zehn Patienten (5,1%) war das Punktionsergebnis nicht eindeutig, weil beispielsweise nicht genug Zellen zum Untersuchen vorhanden oder diese in Ihrer Dignität nicht sicher zu beurteilen waren. Von diesen war es z. B. bei zwei älteren Patienten (1%) mangels fehlender Compliance nicht möglich genügend auswertbares Gewebe zu entnehmen. Zur Diagnosestellung wurden in diesen Fällen die Bildgebung sowie weiter erfolgte Untersuchungen herangezogen.

3.3.3 Falsche Ergebnisse sowohl der Bildgebung als auch der Punktion

Bei der Auswertung des durch die Biopsie entnommenen Gewebes gab es auch in meiner Arbeit Fehldiagnosen, welche sich meist durch eine weitere Punktion zeigten, in der beispielsweise doch ein maligner Tumor nachgewiesen werden konnte.

Auch viele radiologische Diagnosen stellten sich im Nachhinein bei Untersuchung der Gewebeentnahme als falsch heraus.

In dieser Arbeit konnten in die Berechnung von falsch-positiven Ergebnissen, Sensitivität und Spezifität nur 118 (60,5%) von 195 Patienten mit einbezogen werden, da bei vielen Untersuchten durch die Bildgebung keine eindeutige Beurteilung erfolgte. Weder die Diagnose Raumforderung noch Mehrfachnennungen konnten mit in die Berechnung einbezogen werden. Auch aus der histologischen Untersuchung der Gewebeprobe ergab sich zum Teil keine sichere Aussage, so dass auch diese nicht in der Auswertung berücksichtigt werden konnten.

Falsch-positive Ergebnisse der Bildgebung

Die Rate an falsch-positiven Ergebnissen, aller auswertbaren Bildgebungen, lag bei mir bei 8,7 % (17/195). Bei dreizehn Patienten (6,7%) stimmte allerdings nur die Dignität mit der des Punktionsergebnisses überein. Es handelte sich aber um einen anderen Tumor, als in der Bildgebung diagnostiziert. Werden diese Ergebnisse, da nur die Dignität richtig war, aber nicht der Tumor an sich richtig diagnostiziert wurde, mit in die Berechnung einbezogen, dann waren 30 Resultate falsch und somit liegt die Rate an falsch-positiven Befunden dann bei 15,4%.

Werden nur die 19 Patienten (9,7%) betrachtet, deren Diagnose sicher war, dann lag bei diesen eine falsch-positive Rate von 26,3% vor, da von diesen fünf Ergebnisse (2,6%) nicht korrekt waren. Werden diese fünf falschen Resultate auf alle 195 Patienten bezogen, dann liegt die Rate bei 2,6%. Bei einem (0,5%) von diesen war die Dignität, maligne, zwar richtig, aber die Diagnose, Metastase anstatt HCC, nicht zutreffend. Wird dieser aufgrund der richtigen Dignität nicht mit berechnet, liegt die falsch-positive Rate bei 21,1%.

Falsch-negative Ergebnisse der Bildgebung

Die Anzahl der falsch-negativen Ergebnisse lag bei 0,5 %. In der Bildgebung zeigte sich bei einem Patienten kein Hinweis auf eine maligne Raumforderung, im Leberexplantat konnte dann jedoch ein maligner Tumor nachgewiesen werden.

Falsch-negative Ergebnisse der Punktion

10,3 % der Diagnosen waren bei der ersten Punktion falsch-negativ, wobei sich unter diesen auch drei Männer befinden (1,5%), bei denen bereits in der ersten Punktion ein großer Verdacht auf einen malignen Tumor herrschte, eine eindeutige Diagnosestellung jedoch nicht möglich war. Werden diese, da der Verdacht bereits der richtige war, nicht mitgewertet, dann liegt nur noch eine falsch-negative Rate der ersten Punktion von 8,7% vor.

Bei der zweiten Biopsie waren es 3,1%, jeweils bezogen auf alle Patienten, bei der Dritten kam es zu keinem falsch-negativen Ergebnis.

Tabelle 9: Vierfeldertafel

	Malignität in der Bildgebung	Benignität in der Bildgebung	Summe
Malignität in der Histologie/ Verlauf	86	1	87
Benignität in der Histologie/ Verlauf	17	14	31
Summe	103	15	118

$$\text{Sensitivität} = \frac{86}{86+1} = 98,9\%$$

$$\text{Spezifizität} = \frac{14}{14+17} = 45,2\%$$

$$\text{Positiv prädiktiver Wert} = \frac{86}{86+17} = 83,5\%$$

$$\text{Negativ prädiktiver Wert} = \frac{14}{14+1} = 93,3\%$$

Die Sensitivität unserer bildgebenden Verfahren für die Diagnostik einer unklaren hepatischen Läsion zusammen betrachtet lag bei 98,9 %, die Spezifizität betrug 45,2%.

Tabelle 10: Sensitivität und Spezifizität der Bildgebung

Sensitivität	Spezifizität
98,9%	45,2%

Tabelle 11: Vierfeldertafel HCC

	HCC in der Bildgebung	Kein HCC in der Bildgebung	Summe
HCC in Histologie / Verlauf	15	0	15
Kein HCC in Histologie / Verlauf	8	95	103
	23	95	118

$$\text{Sensitivität} = \frac{15}{15 + 0} = 100\%$$

$$\text{Spezifität} = \frac{95}{95 + 8} = 92,2\%$$

$$\text{Positiv prädiktiver Wert} = \frac{15}{15 + 8} = 65,2\%$$

$$\text{Negativ prädiktiver Wert} = 100\%$$

Tabelle 12: Sensitivität und Spezifität der HCC-Diagnostik mittels Bildgebung

Sensitivität	Spezifität
100%	92,2%

3.4 Komplikationen durch die Leberpunktion

In unserem Kollektiv lag der Anteil an akuten Komplikationen bei 1,5%. Bei zwei Patientinnen (1%) zeigte sich im Kontrollultraschall ein kleines Hämatom. In einer weiteren Sonographie war bei der einen Patientin (0,5%) kein pathologischer Befund mehr sichtbar, bei der anderen (0,5%) wurde keine weitere Kontrolle durchgeführt. Bei der dritten Untersuchten (0,5%) konnte freie Flüssigkeit im Ultraschall nachgewiesen werden und es kam zu einem leichten nicht therapiebedürftigen Hämoglobinabfall, weitere Untersuchungen erfolgten nicht.

3.5 Primarius der Raumforderung

Mit Hilfe des Punktionsergebnisses, der Bildgebung, der Anamnese, der Laborparameter sowie der Symptome der Patienten war es möglich bei 171 Untersuchten (87,7%) den Primarius eindeutig festzulegen. Das häufigste Ursprungsgewebe war bei 87 Patienten (44,6%) (47 Männer 24,1% und 40 Frauen 20,5%) die *Leber*, denn sowohl das HCC als auch das Hämangiom oder das intakte Lebergewebe fallen hierunter (Abb. 34 & 35). Am zweithäufigsten waren mit 24 Untersuchten (12,3%) die *Gallengänge* (elf Patienten 5,6 % und dreizehn Patientinnen 6,7%) Ausgangsort des Tumors. An nächster Stelle stand die *Lunge*, sie war bei sieben Männern (3,6%) und sieben Frauen (3,6%) das Ursprungsgewebe für das maligne Geschehen. Das *Colon* war bei elf Patienten (5,6%) (sieben Männer 3,6%, vier 2,1% Frauen) der Primarius. Wird der ganze *Gastrointestinaltrakt* zusammen betrachtet, dann waren es 19 Patienten (9,7%) die an Metastasen aus diesem Gebiet litten. Zusätzlich zum *Colon* stammten sie bei einem Mann (0,5%) und einer Frau (0,5%) vom *Rektum*, bei einem Mann vom *Ösophagus* (0,5%) und bei einem anderen (0,5%) aus dem *Magen*. Zudem war bei einem Betroffenen (0,5%) der *Appendix* und bei einer Erkrankten (0,5%) das *Sigma* das Ausgangsgewebe. Bei einem Mann (0,5%) und einer Frau (0,5%) erfolgte keine weitere Spezifizierung, bei ihnen stammte die Leberfiliae aus dem *Gastrointestinaltrakt*.

Bei zehn Patienten (5,1%) (fünf Männer 2,6%, fünf Frauen 2,6%) war das *lymphatische Gewebe* das Ursprungsgewebe.

Des Weiteren konnte bei zwei Erkrankten (1%) und einer Untersuchten (0,5%) *Karzinoidgewebe* in der Gewebeprobe diagnostiziert werden.

Ein Mann (0,5%) und drei Frauen (1,5%) litten unter Metastasen die vom *Pankreas* ausgehend waren. Sowohl ein Patient (0,5%) als auch eine Patientin (0,5%) waren an einem *malignen Melanom* erkrankt.

Bei zwei Untersuchten (1%) konnte ein *GIST* als Ursprungsgewebe diagnostiziert werden.

Zwei weitere Männer (1%) litten unter *Übergangstumoren*, bei ihnen wurde malignes Gewebe sowohl aus der *Leber* als auch vom *Gallenwegssystem* ausgehend nachgewiesen.

Ein Mann (0,5%) hatte metastatisches Gewebe aus der *Nebenniere* und ein anderer (0,5%) von einem *Sarkom*. Bei einer Frau (0,5%) stammte das Gewebe von der *Niere* und bei einer anderen (0,5%) vom *Nervengewebe* ab.

Bei zwei Patienten (1%) sowie einer Patientin (0,5%) war die Probenentnahme zwar möglich, die Menge oder Qualität des Gewebes aber zu gering, um durch die Punktion eine Aussage über den Ursprungsort zu treffen.

Ein definitives Ausgangsgewebe, welches in den vorherigen Abschnitten bereits mit einberechnet wurde, konnte jedoch bei diesen drei Untersuchten (1,5%) durch die Bildgebung bestimmt werden. Bei der Patientin (0,5%) entsprach die Läsion einem *Klatskintumor*, demnach war das *Gallenwegssystem* hier das Ursprungsgewebe. Bei dem einen Mann (0,5%) handelte es sich um ein *HCC* mit der *Leber* als Primarius. Bei dem anderen (0,5%) war eine ausreichende Gewebeentnahme nicht möglich, da dieser während der Punktion stets atmete. Es wurde eine weitere CT-gesteuerte Punktion empfohlen, welche aber nicht erfolgte. Mittels Bildgebung und anderen Untersuchungen wurde die Diagnose eines in die Leber metastasierenden *Colonkarzinoms* gestellt.

Bei zwölf Patienten (6,2%) konnte der Primarius durch die Punktion nicht eindeutig festgelegt werden, es bestand jedoch ein Verdacht auf den wahrscheinlichen Ursprungsort. Dabei war das *Pankreas* bzw. das *Gallenwegssystem* mit zehn Patienten (5,1%) (fünf Männer 2,6% und fünf Frauen 2,6%) das wahrscheinlichste Ausgangsgewebe. Zudem stammte der Tumor bei einem Mann (0,5%) aus dem *GIT* oder dem *Gallenwegssystem*. Bei einer Untersuchten (0,5%) war am ehesten ein *GIST-Tumor* bzw. ein *Leiomyosarkom* das Ursprungsgewebe.

Bei insgesamt acht Männern (4,1%) und vier Frauen (2,1%) war es trotz Zusammenschau aller Befunde nicht möglich, eine Aussage über den Primarius zu treffen. Von diesen war es bei drei Männern (1,5%) und drei Frauen (1,5%) sicher, dass es sich um einen *malignen Tumor* handelt, meist von einem *Adenokarzinom* ausgehend, eine genauere Differenzierung konnte aber auch mittels weiterer Untersuchungen nicht erfolgen. Bei zwei Patienten (1%) handelte es sich am ehesten um *lymphatisches Gewebe* bzw. ein *Liposarkom*, aber bevor eine weitere Abklärung erfolgen konnte verstarb der Erste und der Zweite wechselte in eine andere Klinik.

Zudem wurde bei einem Patienten (0,5%) eine weitere Punktion zur Diagnosestellung empfohlen, welche dieser aufgrund seines fortgeschrittenen Alters aber ablehnte.

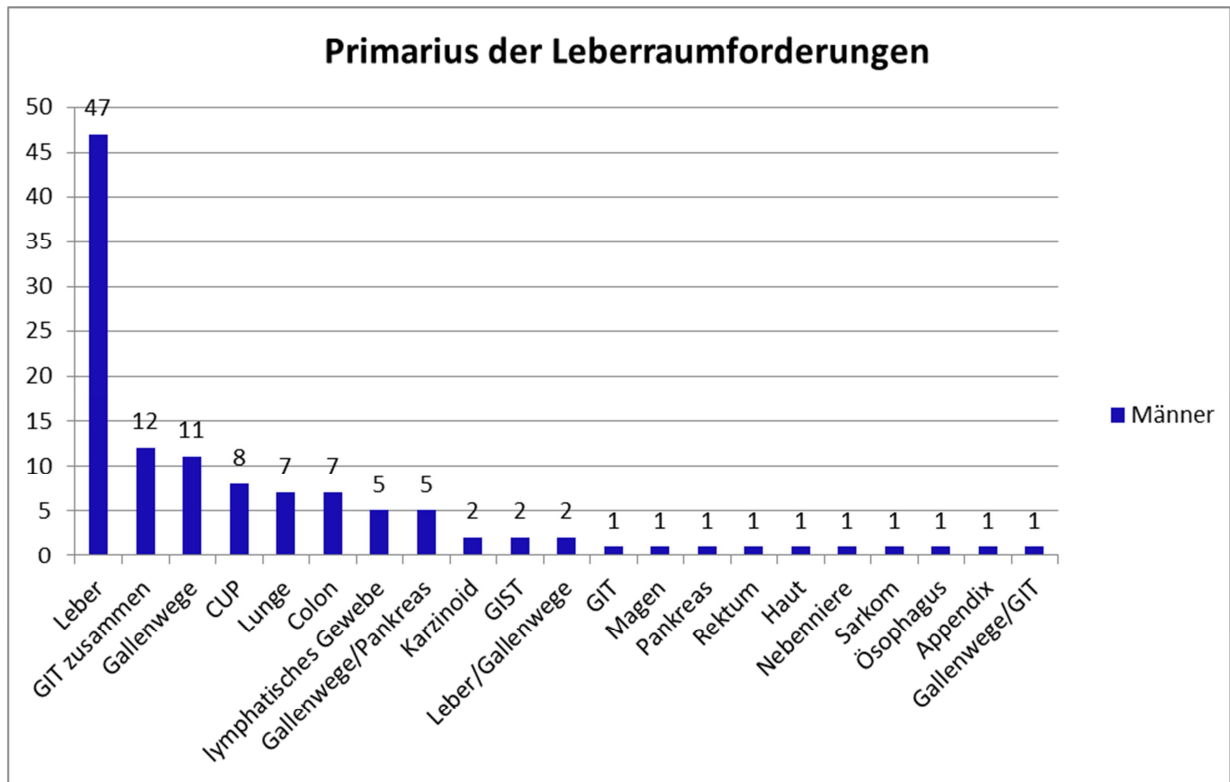


Abb. 34: Primarius der Raumforderungen bei Männern

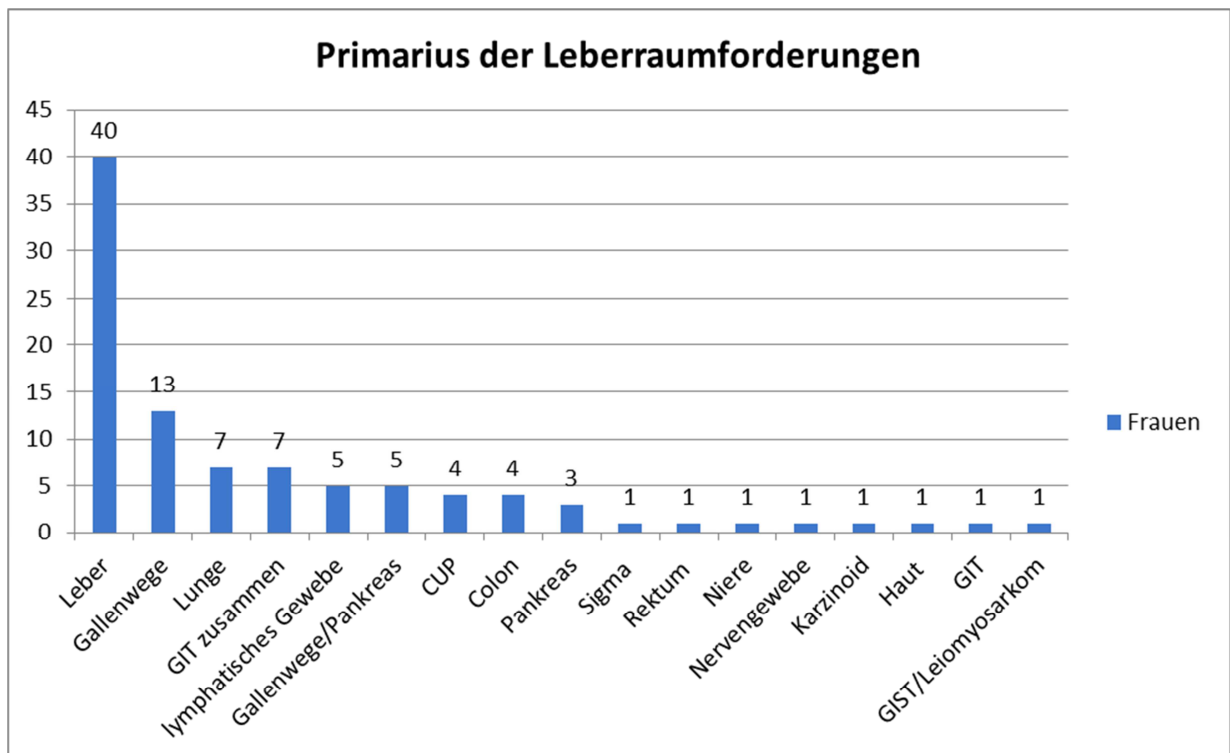


Abb. 35: Primarius der Raumforderungen bei Frauen

4 Diskussion

Diese Dissertation ist eine der wenigen systematischen Analysen zur Vorgehensweise der bildgebenden, histologischen sowie klinischen Diagnosesicherung von unklaren hepatischen Raumforderungen.

Ziel meiner Arbeit war es herauszufinden, wie die Diagnostik neu aufgetretener Leberläsionen abläuft und welche Untersuchungen dabei wesentlich zur essentiellen Diagnose und Unterscheidung zwischen maligne und benigne beitragen.

Primär gutartige Lebertumore sind das Hämangiom, die FNH und das Leberzelladenom. Bei den malignen Läsionen werden lebereigene Tumore und Metastasen unterschieden. Zu Ersteren gehören das HCC und das CCC.

Zur Differenzierung tragen die Bildgebung (Ultraschall, CT, MRT), die Biopsie sowie die klinische Zusammenschau der Befunde bei. Es ist zu klären, wie der Verdacht auf eine maligne Raumforderung der Leber schnellstmöglich gesichert werden kann.

In meine retrospektive Analyse wurden nur Personen eingeschlossen, bei denen eine zunächst unklare hepatische Raumforderung bestand. Ich habe fortlaufend 250 Patientenakten ausgewertet, die einen unklaren Leberherd aufwiesen. Von diesen konnten, z. B. aufgrund von unvollständigen Akten oder doch bereits bekannten Diagnosen durch auswertige Punktionen, nur 195 in der Studie berücksichtigt werden. Von diesen gab es bei 118 (60,5%) Untersuchten eine eindeutige Verdachts-/Diagnose in der Bildgebung.

Es hat sich gezeigt, dass bei allen Patienten zur Diagnosesicherung mehrere Untersuchungen durchgeführt wurden.

Das mittlere Erkrankungsalter in der Patientenkohorte betrug 62,13 Jahre (23-88 Jahre). Dieses stimmt mit den in der Literatur angegebenen Werten von circa 60 Jahren weitestgehend überein (Elsayes et al. 2011, Levy et al. 2001). Die untersuchten Patienten waren mit 106 (54,4%) vornehmlich Männer. Meine Zahlen von Männern und Frauen spiegeln sich auch in den Daten der Literatur wieder (Compagnon et al. 2008).

Es ist wichtig eine Möglichkeit der frühen Identifikation und Vorgehensweise zur Diagnosesicherung von Leberaumforderungen zu finden, da eine sehr große klinische Bedeutung in der Differenzierung zwischen bösartigen und gutartigen Herden besteht. Es sollte schnellstmöglich eine genaue Diagnose gefunden werden, um eine optimale Therapie für den jeweiligen Patienten zu ermöglichen (Vander Borghet et al. 2005, Elsayes et al. 2011).

Für die primär gutartigen Tumore werden unterschiedliche Verläufe beschrieben. Die asymptomatische FNH, welche bei uns bei einem Mann (0,5%) und einer Frau (0,5%) vorkam, kann beispielsweise vorerst beobachtet werden (Feuerbach et al. 2003), es sollten jedoch Hormonpräparate abgesetzt werden (Gómez Molins et al. 2010).

Das Leberzelladenom, an dem bei uns eine Patientin (0,5%) sehr wahrscheinlich erkrankt war, kann aufbrechen und damit zu intraabdominellen Blutungen führen oder in ein HCC entarten (5%). Hier ist meist eine Operation indiziert (Feuerbach et al. 2003, Gómez Molins et al. 2010).

Patienten, die an einem HCC leiden, haben ohne weitere Therapie eine 5-Jahres-Überlebensrate von unter 5% (Willatt et al. 2008, Breuhahn et al. 2010). Bei uns wurden insgesamt 23 HCC-Diagnosen (11,8%), davon 17 (8,7%) bei Männern und sechs (3,1%) bei Frauen, gestellt. Durch eine chirurgische Therapie kann die Überlebenswahrscheinlichkeit auf 40-75% angehoben werden (Willatt et al. 2008). Hierbei spielt unter anderem der Zeitpunkt wann der Tumor diagnostiziert wurde, wie groß er ist und ob er invasiv wächst eine große Rolle (Kuwaki et al. 2011, Llovet et al. 2003, Forner et al. 2008). Bei einer Größe von unter fünf Zentimeter und chirurgischer Therapie liegt die 5-Jahres-Überlebensrate beispielsweise bei 57%, bei Tumoren die größer als zehn Zentimeter sind, nur bei 32% (Fong et al. 1999). Wenn es zu einer Größenzunahme kommt, aber typische radiologische Zeichen weiterhin fehlen, sollte zur Klärung eine Punktion erfolgen (Bruix & Sherman 2010).

Bei sekundären Leberraumforderungen gilt, dass die Anzahl und Größe der vorhandenen Metastasen ein Prognosefaktor ist. Sie können entscheiden, ob der Patient kurativ oder nur palliativ behandelt werden kann bzw. wie lang die Überlebensdauer ist. Des Weiteren hängt die Prognose vom Primarius der Metastase ab (Koujan 2006), welcher zum Teil durch die histologische Untersuchung festgestellt werden kann (Elsayes et al. 2011). Anhand dieser Tatsachen wird deutlich, wie essentiell eine genaue Diagnose der Leberläsion ist. Daher sollte die Zeit, die während der Diagnostik bzw. beim Follow-Up verstreicht, beachtet werden. Auch Laborparameter, wie z. B. das Alpha-Feto-Protein (AFP) beim HCC und die Symptome des Patienten, sind bei der Diagnosefindung zu beachten (Gómez Molins et al. 2010, Compagnon et al. 2008). Zudem hat die Anamnese des Patienten, wie etwa eine bekannte Leberzirrhose sowie die klinische Untersuchung einen großen Stellenwert (Gómez Molins et al. 2010).

Wenn der Verdacht auf einen bösartigen Tumor besteht, sollte der Zeitraum bis zur endgültigen Diagnosestellung von kurzer Dauer sein, um dem Patienten eine bestmögliche Therapie zu ermöglichen (Takayasu et al. 2007).

Je länger gewartet wird, desto größer ist die Gefahr, dass eine Zirrhose dekompensiert oder die Läsion nicht mehr kurativ operiert werden kann (Bremner et al. 2007, Fong et al. 1999). Borzio et al. (2003) berichten, dass 28 sonographisch entdeckte Raumforderungen, die sich in zirrhotischen Lebern befanden, innerhalb von drei Jahren zu einem HCC differenzierten.

Diagnostische Vorgehensweise bei einer Läsion in einer zirrhotischen Leber

Aufgrund der Fortschritte der Bildgebung, vor allem durch CT und MRT, hat sich die Genauigkeit der HCC-Bildgebungsdiagnostik verbessert (Levy et al. 2001). Entsprechend der Leitlinien der American association for the study of liver diseases (AASLD) können Läsionen in einer zirrhotischen Leber, die größer als ein Zentimeter sind und charakteristische radiologische Zeichen, wie die typische arterielle Kontrastmittelanflutung und das venöse „Washout“ zeigen, durch eine Bildgebung als HCC diagnostiziert werden. In diesen Fällen muss nicht zwingend eine histologische Sicherung erfolgen (Abb. 36) (Bruix & Sherman 2011).

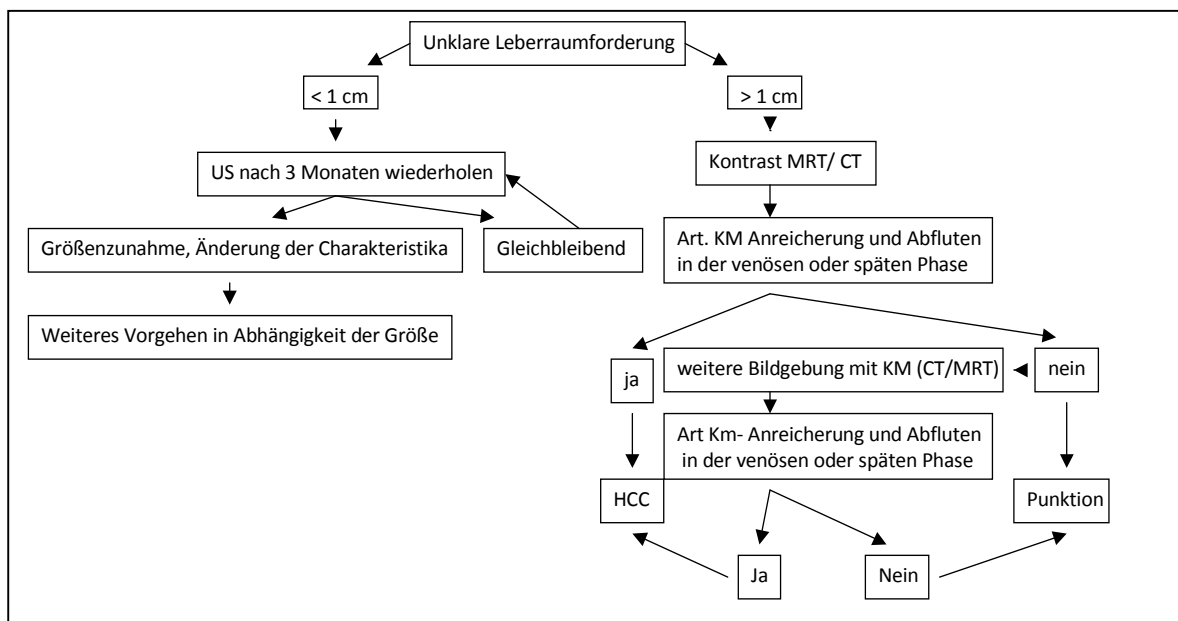


Abb. 36: Modifiziertes Diagnoseschema nach Bruix & Sherman 2011 bei Leberläsionen in einer zirrhotischen Leber

Die European association for the study of the liver-Konferenz empfiehlt, im Gegensatz zur AASLD, Leberläsionen die zwischen ein und zwei Zentimeter messen zu punktieren, sofern die typischen radiologischen Zeichen nicht bei zwei Bildgebungstechniken sichtbar sind.

Bei Raumforderungen die größer als zwei Zentimeter sind, ist es, wie bei der AASLD, für die Diagnose eines HCCs ausreichend, wenn charakteristischen Zeichen in einem bildgebenden Verfahren sichtbar sind. Bei Läsionen unter einem Zentimeter werden regelmäßige Kontrollen in viermonatigen Abständen empfohlen. Laborparameter wie das AFP haben, im Gegensatz zu früheren Richtlinien, keinen Einfluss mehr auf die Diagnose (Llovet et al. 2012).

Eine Untersuchung hat jedoch gezeigt, dass die Kriterien nur in 61% der kleinen HCCs zutrafen. In 44% haben die radiologischen Verfahren bei Läsionen, die kleiner als zwei Zentimeter waren, nicht zur Diagnose eines HCCs geführt (Kim et al. 2007).

Compagnon et al. (2008) und Levy et al. (2001) sind zudem der Ansicht, dass die AFP-Konzentration im Blut mit in die Diagnosestellung einbezogen werden sollten (Compagnon et al. 2008, Levy et al. 2001). In der Studie von Compagnon et al. (2008) lag bei den falsch-positiven Ergebnissen das AFP unter 200 ng/mL (Compagnon et al. 2008). Bei Hayashi et al. (2004) zeigte sich im Gegensatz dazu, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Höhe des AFP zwischen den falsch-positiven und den richtig-positiven Diagnosen gab (Hayashi et al. 2004).

In meiner Analyse war auffällig, dass bei den Männern ein HCC als Diagnose eher wahrscheinlich war (17 HCCs entsprechend 8,7%) als bei den Frauen, bei denen meist ein anderer maligner Tumor vorlag, nur sechs Patientinnen (3,1%) waren an einem HCC erkrankt.

Insgesamt sind verschiedene Autoren der Ansicht, dass eine Raumforderung in einer zirrhotischen Leber, die größer als zwei (Willatt et al. 2008) bzw. drei Zentimeter ist, sicher durch bildgebende Verfahren anhand typischer radiologischer Zeichen diagnostiziert werden kann und es nicht zwingend einer präoperativen histologischen Sicherung bedarf (Compagnon et al. 2008, Forner et al. 2008, Willatt et al. 2008). Problematisch ist jedoch, dass es bei großen, leichter zu differenzierenden Tumoren bereits zu Gefäßinvasion gekommen sein kann und es daher nach erfolgter Therapie häufiger zum Wiederauftreten der Läsion kommen könnte. Das Risiko hierzu steigt an, wenn ein Tumor größer als zwei Zentimeter ist, kann aber auch schon darunter auftreten (Forner et al. 2008, Willatt et al. 2008). Eine besonders hohe Gefahr hierfür besteht bei HCCs, die größer als fünf Zentimeter sind (Gambarin-Gelwan et al. 2000).

Bei vorhandener Gefäßinvasion ist die Heilungsaussicht bzw. Überlebensrate geringer (Fong et al. 1999, Forner et al. 2008). Daher sollte nicht zugewartet werden, bis die Läsion eine Größenprogredienz oder typische radiologische Zeichen bietet (Forner et al. 2008).

Wie bereits erläutert, sind die Ansichten bezüglich der Wertigkeit der Punktion unterschiedlich, so ist in vielen Studien, vor allem bei Raumforderungen in zirrhotischen Lebern, die Biopsie der Goldstandard und wird zusammen mit der postoperativen Untersuchung zur Verifizierung der Bildgebungsergebnisse genutzt. Takayasu et al. (2007) sind beispielsweise der Ansicht, dass die Leberpunktion auch für das frühzeitige HCC die beste Untersuchungsmethode ist. Sie beschreiben, dass diese Diagnosemöglichkeit vor allem für Läsionen unter zwei Zentimeter ratsam ist, weil bei diesen die Bildgebung ungenügend sei, um die Raumforderung genauer zu differenzieren (Takayasu et al. 2007, Bremner et al. 2007). Zudem zeigt eine andere Studie, dass es bei HCCs, welche mittels Ultraschall gesehen wurden, in der CT jedoch nicht nachweisbar waren, schwierig ist, deren Dignität durch Bildgebung festzustellen und das in diesen Fällen eine Biopsie weiterführen könnte (Tanaka et al. 2000).

4.1 Symptome der Patienten bei Krankenhausaufnahme

Die meisten unserer Patienten berichteten bei der Aufnahme über mehr als zwei unspezifische Symptome. Am häufigsten wurde über Bauchschmerzen (41%), Gewichtsverlust (34,4%) sowie Schwäche und Abgeschlagenheit (30,8%) geklagt. Appetitlosigkeit kam mit 18% auch relativ häufig vor.

Paul et al. (2007) untersuchten den Zusammenhang der Symptomtrias Bauchschmerz, Gewichtsverlust sowie Appetitlosigkeit und fanden heraus, dass ihr Vorliegen als Hinweis auf ein HCC bei einem Zirrhotiker dienen kann. Die Sensitivität dieser Symptome lag bei 73,3% und die Spezifität bei 79,4%. Zudem fiel den Autoren auf, dass bei vielen Studien die meisten HCC-Erkrankten bei Entdeckung der Raumforderungen symptomatisch sind. Es zeigten sämtliche Patienten unterschiedliche Symptome bei der Diagnosestellung. Vor allem die drei oben genannten und Fieber traten überdurchschnittlich oft bei Patienten mit später diagnostiziertem HCC auf. Zudem fanden sie heraus, dass bei einem symptomfreien Zirrhose-Patienten in 85,1% kein HCC vorhanden war (Paul et al. 2007).

In meiner Analyse waren 15,9% der Patienten ohne Beschwerdesymptomatik. Bei den meisten wurde der Leberherd bei Nachsorgeuntersuchungen nach Tumorerkrankungen (26,2%) entdeckt, am zweithäufigsten bei Kontrolle einer bekannten Leberzirrhose oder Hepatitis (23,1%).

B-Symptomatik, wie Nachtschweiß oder Fieber, war insgesamt weniger häufig.

Bei uns hatten zwölf (6,2%) der asymptomatischen Patienten einen benignen Befund.

Bei sieben (3,6%) lag ein HCC und bei vier (2,1%) ein CCC vor. Metastasen wurden bei fünf (2,6%) der zuvor unauffälligen Patienten diagnostiziert. Ein Mann (0,5%) litt unter einem HCC mit Anteilen eines CCCs und bei zwei Untersuchten (1%) war die Diagnose unklar.

Daraus wird ersichtlich, dass in meinem Kollektiv die Symptomatik bzw. die Beschwerdefreiheit nicht zwingend mit der späteren Diagnose korreliert. Patienten, die unter einer malignen Erkrankung litten, gaben jedoch häufiger Symptome an (3,74 pro Patient) als an einem benignen Tumor Erkrankte (3,36 Symptome pro Patient).

4.2 Bildgebung als eine Diagnostikmöglichkeit bei fokalen Leberläsionen

Ziel meiner Arbeit war es u. a. die verschiedenen Vorgehensweisen in der Diagnostik der unklaren Leberläsion zu analysieren. Je nach Raumforderung und auch Größe der Läsion gibt es sensitivere Verfahren, wie beispielsweise die MRT und weniger sensitive wie die Sonographie ohne Kontrastmittel (Compagnon et al. 2008, Gómez Molins et al. 2010, Cokkinos et al. 2007). Es ist wichtig, ein gutes Gleichgewicht zwischen Nutzen, Kosten und Nebenwirkungen zu finden (Ramadori & Neubauer 2005). An erster Stelle der Diagnose der hepatischen Raumforderung steht die Bildgebung. Zu Beginn wird meist der Ultraschall durchgeführt (Gómez Molins et al. 2010, Hauenstein 2002). Mittels Bildgebung ist es derzeit möglich bis zu 98% der Leberläsionen zu erfassen (Flemming & Kreipe 2000).

Eine meiner zentralen Fragen war die Häufigkeit der verschiedenen Untersuchungen und vor allem die Genauigkeit der Diagnosen. Bei uns wurden bei 120 Patienten (61,5%) eine CT-Untersuchung und bei 37 Untersuchten (19%) mehrere CTs durchgeführt. Bei 27 (16,8%) erfolgte eine MRT und bei sechs Patienten (3,1%) wurden zwei MRTs angefertigt. Bei vielen Patienten wurden aufgrund mangelnder Diagnosestellung mittels Bildgebung im Rahmen der Dignitätsklärung verschiedene radiologische Untersuchungen nacheinander durchgeführt. Dies ergibt eine Anzahl an 675 Bildgebungen insgesamt und 3,46 pro Patient. Die hohe Anzahl der Sonographien, insgesamt 425, ergibt sich aus der großen Verfügbarkeit, den geringen Kosten sowie den fehlenden Nebenwirkungen (Gómez Molins et al. 2010). Sie wurden bei uns vor allem zur Darstellung des Leberherdes genutzt, bevor die Patienten biopsiert wurden sowie zur Verlaufskontrolle.

Gerade die CT-Bildgebungen und die noch teureren MRT-Untersuchungen wurden zum Teil dennoch mehrfach bei einem Patienten durchgeführt, obwohl diese Nebenwirkungen, z. B. durch die Verwendung von KM oder durch Röntgenstrahlung bei der CT, hervorrufen können (Gómez Molins et al. 2010, Bruix & Sherman 2010).

Nur bei 28 Patienten (14,4%) wurde lediglich die Sonographie zur Darstellung der Leber Raumforderung genutzt. Natürlich muss dabei beachtet werden, dass der Ultraschall untersucherabhängig ist und er ohne Kontrastmittel manche Tumore weniger gut differenzieren kann. Dies gilt unter anderem für die FNH. Auch die Subdifferenzierung der Läsion ist durch die einfache Sonographie weniger gut möglich (Ramadori & Neubauer 2005, Feuerbach et al. 2003, Gómez Molins et al. 2010).

In meiner Studie war es in 39 Fällen (20%) mittels der verschiedenen bildgebenden Verfahren nicht möglich, eine Verdachtsdiagnose zu stellen. Die Untersucher beschrieben die Läsion nur als Raumforderung ohne weitere Differenzierung. Lediglich bei 19 Patienten (9,7%) stellten sie eine genaue Diagnose. Nur bei HCCs, Metastasen und einem Klatskintumor haben die Untersucher die Läsion eindeutig bewertet.

Die Sensitivität unserer gesamten Bildgebungen beträgt 98,9% und die Spezifität liegt bei 45,2%. Die histologische Untersuchung sowie der weitere Krankheitsverlauf waren hierbei der Goldstandard. In die Berechnung von Sensitivität und Spezifität konnten 77 Patienten (39,5%) nicht eingeschlossen werden. Dies ist dadurch bedingt, dass in manchen Fällen sowohl die Bildgebung als auch die Punktion kein eindeutiges Ergebnis lieferten, wodurch diese für die Berechnung nicht verwendet werden konnten.

Im Vergleich mit der Literatur liegt die Sensitivität bei mir im Bereich des oberen Durchschnitts (siehe Tabelle 13). Im Gegensatz zu den Daten in der Literatur ist die Spezifität der verschiedenen Bildgebungen bei mir gering. Dies liegt möglicherweise darin begründet, dass der Radiologe nicht alle Patienteninformationen zur Verfügung hatte und die Bildgebungen nicht separat betrachtet wurden. Zudem wurde die KM-Sonographie selten durchgeführt.

Meine Ergebnisse der Sensitivität (98,9%) zeigen, dass die Radiologen und Ultraschaller fast alle malignen Tumore richtig diagnostiziert haben. Allerdings sind hierunter auch die Befunde, bei denen die Dignität richtig bestimmt wurde, die Tumorart jedoch nicht. Es wurde z.B. eine Metastase anstatt eines HCCs beschrieben. Dies kam bei 13 Patienten (6,7%) vor. Im Sinne der Vierfeldertafel wurden diese zu den richtig-positiven gezählt, da die Malignitätsdiagnose stimmte, die Läsion an sich wurde aber falsch diagnostiziert.

Dieses hätte für den einzelnen Patienten die falsche Therapie zur Folge haben können. Die Spezifität (45,2%) ist in meiner Studie geringer als die Sensitivität. Viele Läsionen wurden nicht, wie es richtig wäre, als gutartig eingestuft, sondern als maligne, es lagen insgesamt 17/195 falsch-positive Ergebnisse vor. Wird wie eben erläutert nicht nur die falsche Malignitätsdiagnose zur Berechnung herangezogen sondern die genaue Diagnose des Tumors, belief sich die Zahl auf 30/195. Bei der Dignitätsbestimmung waren 86/195 richtig-positiv, richtig-negativ waren 14/195 und als falsch-negativ wurde 1/195 gewertet.

Es wird deutlich, dass die Bildgebung für die Diagnosestellung alleine nicht ausreichend ist. In meiner Analyse wurden zu wenig benigne Läsionen richtig erkannt, was ein wichtiges Kriterium für die diagnostische Genauigkeit ist.

Der positive Vorhersagewert, welcher als Gütekriterium für medizinische Tests gilt, lag bei 83,5% und zeigt damit, dass die Bildgebung in meiner Studie die als erkrankt erkannten Patienten oftmals richtig erkannt hat. Der negative prädiktive Wert war mit 93,3% noch höher. Dies weist darauf hin, dass von den Patienten, die eine benigne Diagnose erhielten, der Großteil richtig als gesund erkannt wurde.

Die Angaben des Klinikers spielen eine bedeutende Rolle für die Aussage des Radiologen. Es ist davon auszugehen, dass die Diagnose des Radiologen mit abhängig von der Fragestellung des die Bildgebung anfordernden Arztes ist. In meinem Kollektiv habe ich exemplarisch eine Vierfeldertafel für das HCC erstellt. Hierbei war die Sensitivität der Bildgebung bezüglich der Detektion des HCCs 100%. Auch die Spezifität war mit 92,2% sehr hoch, da der Berechnung das gesamte Patientenkollektiv mit verschiedenen Fragestellungen zu Grunde lag. Wäre die Berechnung nur anhand derer Patienten erfolgt, bei denen die Fragestellung ein HCC-Verdacht war, ist davon auszugehen, dass mehr falsch-positive Ergebnisse und damit andere Sensitivitäten und Spezifitäten vorliegen würden.

Der positiv prädiktive Wert für die HCC-Diagnose ist 65,2%, das bedeutet, dass die Bildgebung in meiner Studie einige Patienten fälschlicherweise als an einem HCC erkrankt erkannt hat, obwohl sie einen anderen Tumor hatten. Die liegt daran, dass bezogen auf die HCC-Diagnose viele Ergebnisse falsch-positiv waren. Es wurden alle 15 Patienten korrekt als an einem HCC leidend erkannt, daher liegt die Sensitivität bei 100%. Dem hingegen wurden aber auch acht Patienten falsch-positiv diagnostiziert, daher ist der positiv-prädiktive Wert eher niedrig. Der negative Vorhersagewert liegt allerdings bei 100 %. Alle die nicht an einem HCC leiden, wurden korrekt diagnostiziert.

Bezüglich der HCC-Diagnostik hat die Bildgebung in meiner Analyse bezogen auf Sensitivität und Spezifität eine gute Aussagekraft, bezogen auf alle anderen Tumore jedoch nur bei der Diagnose der malignen Raumforderung. Die Spezifität ist in meinem gesamten Kollektiv zu gering, um sicher benigne Tumore zu erkennen.

Tabelle 13: Vergleich Sensitivität und Spezifität der Literatur mit meinen Werten

Studie	Bildgebung	Sensitivität	Spezifität
Takayasu et al. 2007	CT	56%	Keine Angabe
Compagnon et al. 2008	US	84%	94,3% (US, CT, MRT)
	CT	71%	
	MRT	86%	
Paul et al. 2007	US	35-85%	92-96%
	CT	71-80%	80-96%
	MRT	84%	Keine Angabe
Torzilli et al. 1999	Standard-bildgebung	100%	98,9%
Colli et al. 2006	US	60%	97%
	CT	68%	93%
	MRT	81%	85%
Cokkinos et al. 2007	US	98%	92,7%
Eigene Werte	US, CT, MRT	98,9%	45,2%

Die Tabelle stellt dar, wie unterschiedlich die bildgebenden Verfahren hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität in den verschiedenen Analysen sind. Gründe dafür können unter anderem die unterschiedlichen Läsionsgrößen oder verschiedenen Untersuchungs-Techniken, wie die drei- oder nur die zweiphasige-CT, sein. Je kleiner und differenzierter ein Tumor ist, desto geringer ist im Allgemeinen die Sensitivität (Layer & Gallkowski 2008). Lim et al. (2000, 2004) beschreiben, dass bei Läsionen die kleiner als zwei Zentimeter sind, aber auch generell Raumforderungen jeglicher Größe in zirrhotischen Lebern, das triphasische CT eher nicht ausreichend sensitiv zum Auffinden von HCCs und dysplastischen Knoten ist.

Gerade beim Ultraschall lassen sich, unserer Ansicht nach, die unterschiedlichen Angaben zum Teil durch verschiedene Fähigkeiten des Untersuchers erklären.

Eine Beurteilung mittels Sonographie ist besonders erschwert, wenn der Tumor kleiner als 1,5 Zentimeter ist, dann ist er oftmals zu klein, um bestimmte Charakteristika zu zeigen (Redhead & Leen 1998). In diesen Fällen ist die Kontrast- oder Dopplersonographie nützlich (Ramadori & Neubauer 2005, Gómez Molins et al. 2010).

Auch in den anderen Schnittbildgebungen werden gerade kleine Raumforderungen, vor allem die unter einem Zentimeter, in 70% sowohl in der MRT als auch in der CT übersehen (Paul et al. 2007). Layer und Gallkowski (2008) geben an, dass nur ungefähr 50% der HCCs unter zwei Zentimeter in den Schnittbildverfahren dargestellt werden können. Die kleinen Läsionen sind jedoch aufgrund der Treffgenauigkeit auch schwierig zu punktieren (Compagnon et al. 2008).

Laut Forner et al. (2008) kann es nützlich sein, die bildgebenden Verfahren, wie etwa MRT und Kontrastultraschall, zusammen durchzuführen, um die Genauigkeit zu verbessern und die Läsionen, die zwei Zentimeter oder weniger messen, ohne Punktion als HCC zu diagnostizieren.

In einer anderen Studie konnten kleine Raumforderungen im Ultraschall oder mittels anderer bildgebender Verfahren meist gesehen, oft aber nicht richtig diagnostiziert werden. Die zusätzlichen Untersuchungen, wie etwa die MRT, haben oftmals keine weiteren Informationen erbracht. Die genaue Diagnosestellung war erst durch die Zuhilfenahme der Biopsie möglich (Tanaka et al. 2000).

4.3 Typische sowie atypische Zeichen einer Leberläsion

Jede hepatische Raumforderung hat spezifische Erkennungsmerkmale, sofern es sich um eine typische Läsion handelt. Es gibt jedoch auch atypische Leberherde (siehe Abb. 37), bei denen die Differenzierung sehr schwierig sein kann. Es ist möglich, dass eine maligne Raumforderung als benigne eingestuft und der Patient zunächst nicht therapiert wird oder das ein HCC diagnostiziert und der Patient operiert werden muss, sich dann in der postoperativen Histologie jedoch z.B. ein benigner Regenerationsknoten zeigt (Compagnon et al. 2008, Hayashi et al. 2004). Eine konfluierende Fibrose kann beispielsweise im MRT eine spezielle Kontrastmittelanflutung zeigen, welche auch bei bösartigen Tumoren vorkommt, was zur falschen Diagnose führen kann. Zudem können 25% der Läsionen, die eine arterielle KM-Anflutung ohne venöses Washout zeigen und damit eher für einen malignen Tumor sprechen, größenstabil bleiben oder sich beim Follow-Up sogar verkleinern (Willatt et al. 2008). Layer & Gallkowski (2008) geben an, dass circa 30% der unklaren oder als Metastasen eingeordneten Raumforderungen nur Hämangiome waren.

Es ist jedoch auch Gegenteiliges beschrieben, laut einem Autor weisen etwa 46% der Hämangiome atypische Zeichen auf und es ist möglich, dass diese nicht von einem malignen Tumor unterschieden werden können und so z. B. eine Raumforderung als atypisches Hämangiom diagnostiziert wird, im Nachhinein aber doch eine Metastase vorliegt (Karani 2006). Colli et al. (2006) zeigten, dass mindestens 50% der vom Ultraschall diagnostizierten Hämangiome bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose in Wirklichkeit HCCs waren.

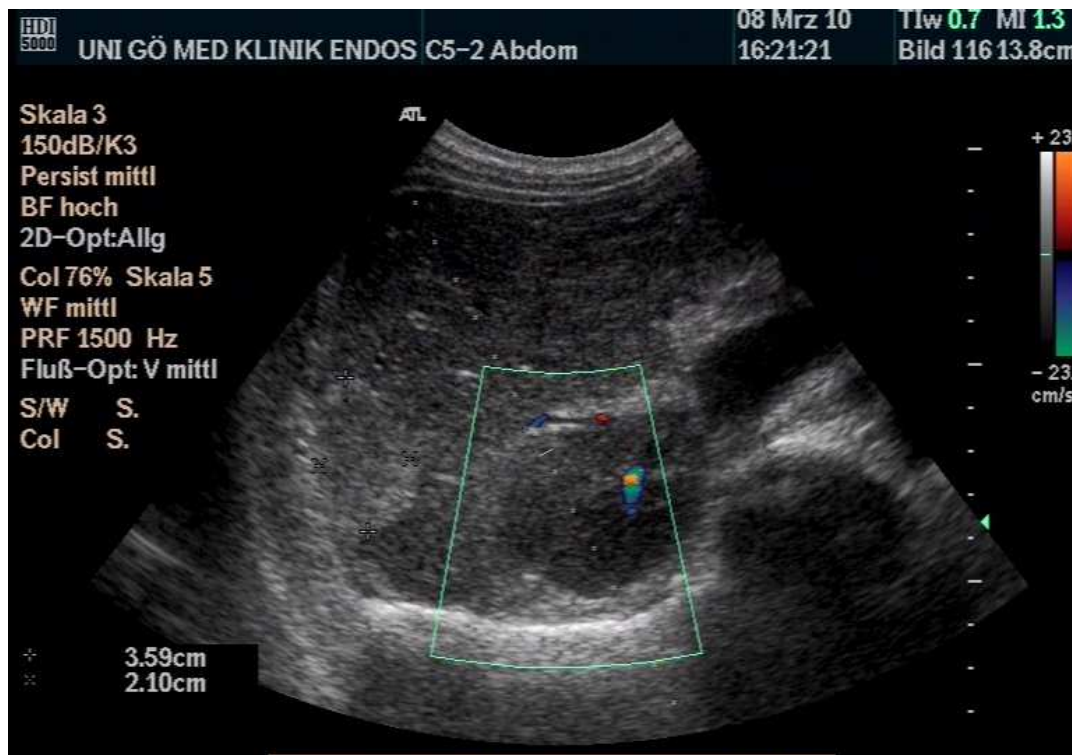


Abb. 37: Atypisches Hämangiom

Ein weiteres Beispiel ist die FNH (Abb. 38), diese hat als typisches Erkennungszeichen eine zentrale Narbe mit sternförmigen Septen (Radspeicherstruktur). Die Narbe kann mittels normalem Ultraschall nur in 20% der Fälle dargestellt werden (Lizardi-Cervera et al. 2006, Padge 2004, Layer & Gallkowski 2008). Im Powerdoppler lässt sie sich aber in 80% der Fälle nachweisen (Herold 2006). Bei Raumforderungen größer als drei Zentimeter kann die Narbe in 95% der Fälle mittels Kontrastmittelultraschall erkannt werden (Gómez Molins et al. 2010). Das eigentliche Mittel der Wahl ist die MRT (Rizwan Khan et al. 2011). In dieser ist die Narbe allerdings auch nur bei 50% sicher darstellbar (Layer & Gallkowski 2008).

Bei Läsionen kleiner als drei Zentimeter ist das typische Zeichen lediglich in 20-30% der Fälle sichtbar (Gómez Molins et al. 2010). Zudem ist die Narbe nicht spezifisch für die FNH, sie kann beispielsweise auch beim CCC gesehen werden (Karani 2006).

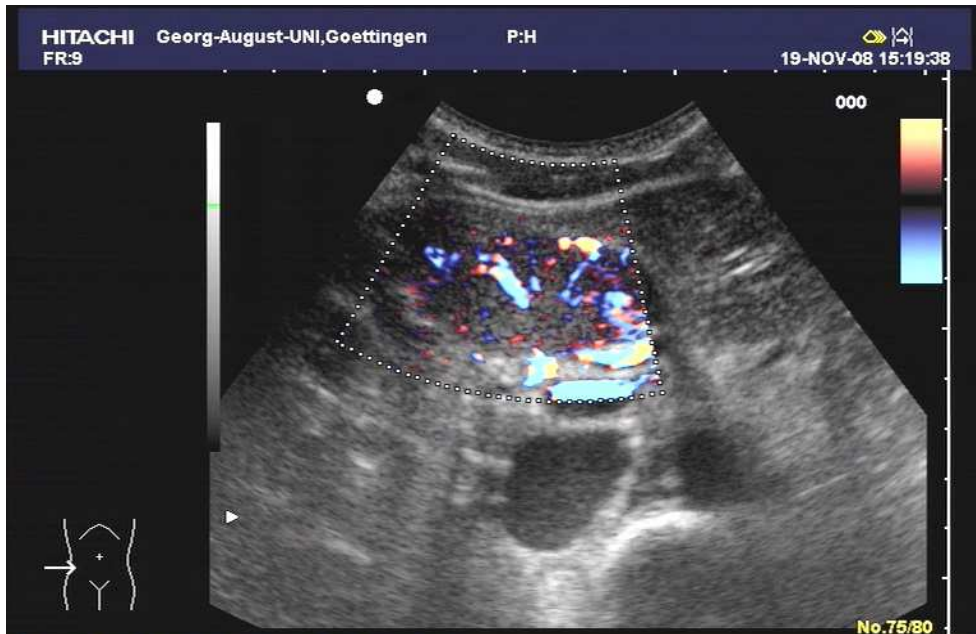


Abb. 38: FNH DD Adenom

Choi et al. (2005) konnten aber zeigen, dass die FNH in 70-90% mit Hilfe der Bildgebung diagnostiziert werden kann. Um bei unklaren Fällen eine sichere Diagnose zu stellen, sollte aber eine Punktion durchgeführt werden (Karani 2006, Volk et al. 1995).

In einem Fallbeispiel hatte eine 32-jährige Japanerin in einer zirrhotischen Leber eine 2,2 Zentimeter messende Raumforderung, anamnestisch bestand bei ihr starker Alkoholkonsum, ansonsten keine Lebererkrankung. In der Bildgebung sprach alles für ein HCC (arterielle Kontrastmittelanflutung und venöses Washout), die Punktion zeigte jedoch eine FNH. Ohne diese Biopsie wäre die Läsion fälschlicherweise als HCC diagnostiziert und die Patientin wahrscheinlich operiert worden (Kim et al. 2008).

Rizwan Khan et al. (2011) zeigten in einem anderen Beispiel, dass weder die MRT noch die CT mangels typischer radiologischer Zeichen in der Lage waren eine FNH zu diagnostizieren.

Aber auch die Punktion konnte keine sichere Diagnose stellen. Letztendlich wurde die Raumforderung erst postoperativ eindeutig als FNH diagnostiziert.

Die Unterscheidung zwischen einem Adenom und einer FNH in nicht zirrhotischen Lebern ist schwierig (Abb. 38). Dabei soll die Bestimmung verschiedener Antikörper und Transporter, wie beispielsweise OATP2/8 oder MRP3, nützlich sein (Vander Borghet et al. 2005). Bei uns konnte mittels Bildgebung keine genaue Unterscheidung getroffen werden, daher wurde jeweils die Diagnose FNH DD Adenom gestellt.

Vor allem bei diffus wachsenden und kleine Knoten bildenden Tumoren ist es schwierig, eine Diagnose anhand bildgebender Maßnahmen zu stellen (Neuhaus & Wittekind 2007).

Die Genauigkeit der HCC-Diagnostik steigt je größer und damit typischer die Läsion ist. Bei einer Größe gleich bzw. größer als 1,5 Zentimeter liegt die Sensitivität der MRT bei 76% und die Spezifität bei 100%. Die Hypervaskularität, welche für ein HCC typisch ist, kann jedoch auch in jeder Raumforderung, welche einen großen arterio-venösen Shunt besitzt, sichtbar sein. Dazu gehört beispielweise die FNH (Kojiro et al. 2009). Auch Regenerationsknoten können ein Enhancement in der arteriellen Phase der MRT zeigen und für ein HCC gehalten werden.

Durch Atemartefakte kann es auch zu einer falschen Diagnose der Läsion kommen. Zudem gibt es auch manchmal HCCs, welche in der arteriellen Phase hypointens erscheinen (Willatt et al. 2008). Takayasu et al. (2007) geben an, dass nur fünf Prozent der frühen HCCs hyperdens sind. Bei den fortgeschrittenen kleinen HCCs lag die Rate hingegen bereits bei 94%.

Bei einer bekannten Krebserkrankung ist es essentiell, dass sich streng an die bildgebenden Charakteristika gehalten wird, damit es durch die Bildgebung zu keiner falschen Diagnose - wie etwa die eines atypischen Hämangioms anstatt einer Metastase - kommt (Karani 2006). Bei weiterer Unsicherheit zur Diagnose der Läsion sollte diese punktiert werden (Stang & Malzfeldt 2005).

4.4 Falsch-positive und falsch-negative Ergebnisse der Bildgebung

In meiner Studie waren bei den Patienten (19), bei denen sich die Untersucher sicher festlegten, vier Diagnosen falsch-positiv (21,1%). Bei einem Untersuchten (0,5%) stimmte die Dignität, die genaue Diagnose, nämlich Metastase anstatt HCC, war jedoch nicht zutreffend. Wird dieses Ergebnis auch zu den falsch-positiven gezählt, liegt eine Rate von 26,3% vor.

Es konnten vier Patienten (2,1%) mit der Diagnose eines malignen Tumors in der Bildgebung nicht in diese Berechnung miteinbezogen werden, da die histologische Gewebeuntersuchung keine sichere Aussage erbrachte und daher nicht zur Überprüfung herangezogen werden konnte. Bei ihnen wurde die Diagnose aufgrund von Bildgebung und weiteren Befunden gestellt.

Ich liege mit meinen Werten der falsch-positiven Diagnosen im oberen Bereich im Vergleich mit den Angaben in der Literatur. Beziehen sich die oben genannten fünf falschen Ergebnisse aber auf alle 195 Patienten, dann liegt die Rate der falsch-positiven nur noch bei 2,6%.

Werden alle Verdachtsdiagnosen der Bildgebung gewertet, also nicht nur die 19 oben genannten sicheren Befunde, sondern die 17 falsch-positiven der 118/195 verwertbaren Verdachtsdiagnosen, dann lag die Anzahl an falsch-positiven Ergebnissen bei 8,7%. Wobei hierunter in der Berechnung, im Sinne der Vierfeldertafel, auch diejenigen sind, bei denen nur die richtige Dignität diagnostiziert wurde. Bei dreizehn Untersuchten (6,7%) stimmte die Diagnose jedoch nicht, es lag z.B. ein CCC anstelle einer Metastase vor. Werden diese zu den falsch-positiven gezählt, da die Diagnose an sich falsch war, lag die falsch-positive Rate nun bei 15,4% (30/195).

In meiner Studie war das Ziel, die Wertigkeit der Untersuchungen zu bestimmen. Es war wichtig herauszufinden, welche Methode die sicherste und genaueste Diagnose stellen kann. Daher sollten vornehmlich die 15,4% als falsch-positiv gewertet werden, da hierbei die genaue Diagnose der Läsion der Berechnung zu Grunde liegt und nicht nur die Dignitätsbestimmung.

Tabelle 14: Vergleich falsch-positiver Ergebnisse der Bildgebung:

Autor	Falsch-positive Werte
Levy et al. 2001	3,1% (keine genaue Angabe zur Bildgebung)
Compagnon et al. 2008	19,6% (alle Größen), 17% (Größen zwischen 2-3 cm)
Torzilli et al. 1999	2,5% (US, CT, MRT)
Torzilli et al. 2004	2,1% (Standard-Bildgebung)
Bremner et al. 2007	3,6% (US + CT)
Colli et al. 2006	>30% (US, CT, MRT)
Elsayes et al. 2011	10% (keine Angabe)
Brancatelli et al. 2003	8% (CT)
Eigene Daten	15,4% (falsche Diagnose der Dignität & falsche Diagnose des Tumors), 8,7% (falsche Dignitätsdiagnose) (US, CT, MRT)

Insgesamt sind die Angaben der falsch-positiven Diagnosen sehr inhomogen und ich liege mit meinen Ergebnissen im „oberen Mittelfeld“.

Die Anzahl falsch-negativer Diagnosen war bei uns mit 0,5% sehr gering.

Die Analyse von Colli et al. (2006) hat gezeigt, dass bildgebende Verfahren hohe Raten an falsch-positiven sowie falsch-negativen Ergebnissen herbeiführen und daher nicht empfindlich genug sind, um ein frühes, also gut behandelbares HCC, sicher zu diagnostizieren.

Zudem ergab die Studie von Elsayes et al. (2011), dass circa 10% der punktierten Lebertumore, die durch die Bildgebung als eine Metastase eines bekannten Primärtumors diagnostiziert wurden, doch keine Metastasen waren, oder wenn, von einem anderen Tumor (5%) stammten, 3,4% hatten sogar einen benignen Tumor.

In der Analyse von Compagnon et al. (2008) erfolgte bei knapp 20% der Patienten, infolge eines HCC-Verdachts in der Bildgebung, eine Lebertransplantation; 70% der Raumforderungen wiesen eine arterielle Kontrastmittelanflutung auf. Die spätere Histologie konnte ein HCC jedoch nicht bestätigen. Einige dieser histologischen Präparate zeigten aber bereits Dysplasien und ein CCC wurde diagnostiziert. Patienten mit falsch-positiven Befunden erhielten eine risikoreiche Operation, welche bei denjenigen mit vorbekannten Lebererkrankungen in bis zu 4,5% (Fong et al. 1999) oder sogar 5% (Levy et al. 2001) mit postoperativem Versterben einhergehen kann. Ein anderer Teil der Betroffenen (10%) erhielt vorzeitig ein Transplantat.

Bei Compagnon et al. (2008) wäre bei 10% der transplantierten Patienten eine Operation trotzdem aufgrund einer Dysplasie oder eines anderen Tumors ratsam gewesen.

Hayashi et al. (2004) schreiben, dass solange präoperativ keine histologische Diagnosesicherung erfolgt, es stets Patienten geben wird, welche wegen einer fälschlichen HCC-Diagnose eine frühere Transplantation bekommen, ohne dass dies gerechtfertigt sei.

Auch in einer anderen Studie wird deutlich, dass Patienten, bei denen infolge falsch-positiver Ergebnisse eine Leberresektion durchgeführt wurde, überflüssigen Operationsgefahren und dem Risiko einer Leberdekomensation ausgesetzt wurden (Bremner et al. 2007).

Bei Levy et al. (2011) lag die Rate an falsch-positiven Ergebnissen bei 3,1%. In beiden Studien (Levy und Compagnon) wurden die falsch-positiven Läsionen nur bei Raumforderungen diagnostiziert, die kleiner als oder gleich drei Zentimeter waren.

Werden nur die Tumore betrachtet, die kleiner als drei Zentimeter waren und ein AFP unter 100 ng/mL hatten, dann lag bei Levys Studie sogar eine falsch-positive Rate von 20% vor (Levy et al. 2001). Dies ist oft dadurch bedingt, dass bei kleinen HCCs die typischen radiologischen Zeichen nicht so ausgeprägt sind und diese ähnlich wie Regenerationsknoten erscheinen und nur erschwert vom umliegenden Gewebe abgegrenzt werden können (Bremner et al. 2007, Kojiro et al. 2009, Levy et al. 2001).

Alle Läsionen über drei Zentimeter wurden mittels der Bildgebung in der Regel richtig erkannt (Levy et al. 2001).

Bei Compagnon et al. (2008) wurden aber auch Tumore, die kleiner als drei Zentimeter waren, richtig diagnostiziert, sofern das AFP über 200 ng/mL lag. Bei AFP-Werten unter 100 ng/mL und Größen unter zwei Zentimeter lag die Rate an falsch-positiven Werten bei 42%. Daher schreiben Compagnon et al. (2008), dass Läsionen die weniger als drei Zentimeter messen und ein AFP unter 200 ng/L aufweisen biopsiert oder enge Kontrollen durchgeführt werden sollten (Compagnon et al. 2008). Nicht zu vernachlässigen ist aber, dass unter anderem auch durch Lebererkrankungen, wie etwa eine Hepatitis, das AFP erhöht sein kann (Paul et al. 2007).

Gerade bei der HCC-Diagnostik gibt es viele falsch-positive Ergebnisse bei Tumoren unter zwei Zentimeter, da auch kleine benigne Raumforderungen in einer zirrhotischen Leber in der arteriellen Phase anfluten können.

In einer Studie wurden ein Drittel der Patienten, deren Läsionen ein typisches arterielles Enhancement aufwiesen, jedoch kleiner als zwei Zentimeter waren, fälschlicherweise mittels Bildgebung als HCC eingeordnet. Insgesamt sind sogar die Mehrzahl der Läsionen unter zwei Zentimeter in zirrhotischen Lebern, die arterielles Enhancement zeigen, gutartig (Willatt et al. 2008). Kanematsu et al. (1999) zeigten, dass fast die Hälfte aller Tumore, welche mittels Sonographie als kleine HCCs diagnostiziert wurden, doch gutartige Läsionen waren. Daher wird aufgrund der mangelhaften Bildgebungsdiagnostik bei hypovaskularisierten Läsionen unter zwei Zentimeter empfohlen, diese zur Differenzierung eines HCCs von einem dysplastischen Knoten zu punktieren (Bruix & Sherman 2010).

Bei kleinen Tumoren ist die Gefahr für falsche Diagnosen höher, vor allem wenn man nur eine Art der Bildgebung nutzt. Ähnlich ist es, wenn nur eines der zuvor genannten typischen Zeichen zur Diagnose herangezogen wird (arterielle Kontrastmittelan- oder venöse Abflutung) und nicht beides zu sehen ist. Daher sollten alle charakteristischen Merkmale der Verdachtsläsion bei zwei bildgebenden Verfahren sichtbar sein.

Bei Tumoren, die kleiner als ein Zentimeter sind, ist die Diagnose noch schwieriger und in einer Studie waren unter diesen kleinsten Läsionen auch nur zwei von dreizehn ein HCC (Forner et al. 2008). Da die kleinsten Raumforderungen eher kein HCC darstellen, wird dazu geraten, diese weiter zu verfolgen bis sie entweder größenprogredient oder nicht mehr sichtbar sind (Bremner et al. 2007).

Des Weiteren wurde festgestellt, dass die Kontrastmittelsonographie beim CCC falsch-positive Ergebnisse liefern kann. Daher sollte zu dessen Vermeidung diese Art der Bildgebung bei vorliegendem CCC-Verdacht nicht verwendet werden (Bruix & Sherman 2011).

Einige weitere Studien haben bestätigt, dass alle Bildgebungen falsch-positive Ergebnisse liefern können.

Falsch-negative Ergebnisse kamen in der Literatur wenig vor oder wurden zumindest selten angegeben. In unserer Klinik gab es den Fall, dass in einem Leberexplantat (0,5%) ein Tumor gefunden wurde, der in der Bildgebung nicht sichtbar war und diese damit ein falsch-negatives Ergebnis geliefert hatte.

Tabelle 15: Falsch-negative Ergebnisse der Bildgebung in der Literatur im Vergleich mit eigenen Berechnungen:

Autor	Falsch-negative Werte
Colli et al. 2006	62%
Eigene Daten	0,5%

4.5 Die Ultraschall-gesteuerte Leberpunktion in der Diagnostik der hepatischen Raumforderung

Meine Analyse hat gezeigt, dass die Sonographie-geführte Leberbiopsie ein sicheres Verfahren zur weiteren Diagnostik unklarer hepatischer Raumforderungen ist. Sie liefert meist ein schnelles und eindeutiges Ergebnis, ist relativ günstig und hilft radiologische Maßnahmen einzusparen (Flemming & Kreipe 2000). Sie sollte bei Unstimmigkeiten in den Verdachtsdiagnosen der bildgebenden Verfahren erfolgen (Bruix & Sherman 2010).

Eine diagnostische Histologie oder zumindest die Festlegung der Dignität wurde in meiner Studie bei 185 von 195 Patienten (94,9%) gewonnen. Das häufigste Ergebnis der biopsierten Läsionen waren mit 64 Ergebnissen (32,8%) die Metastasen. Am zweithäufigsten war bei 23 Erkrankten das HCC (11,8%). An dritter Stelle konnte bei 19 Patienten (9,7%) sicher und zudem bei einem (0,5%) wahrscheinlich ein CCC diagnostiziert werden. Nachfolgend lag mit dem intakten Gewebe bei 18 Untersuchten (9,2%) ein benignes Ergebnis vor. Sowohl die Steatosis hepatis als auch die Zirrhose wurden elf Mal (5,6%) beschrieben.

Einige Proben bzw. Punktionen hatten keinen diagnostischen Nutzen. Es zeigte sich entweder normales Lebergewebe, was an einer Punktion außerhalb der Läsion gelegen haben könnte, oder es konnte keine ausreichende Probenmenge für eine genaue Diagnose gewonnen werden. Zudem ist es möglich, dass das Gewebe keine typischen histopathologischen Merkmale für eine eindeutige Differenzierung bot. Dies kam in meiner Studie bei zehn Patienten (5,1%) vor. Bei diesen führte die Biopsie zu keinem verwertbaren Ergebnis. Meist bestand weiterhin der Verdacht auf einen malignen Tumor. Einige lehnten eine zweite Punktion ab, verstarben oder in den Akten zeigten sich keine weiteren Angaben bezüglich der Raumforderung. Bei einer Patientin (0,5%) erfolgte trotz negativer Biopsie bei weiter bestehendem Verdacht auf einen Klatskintumor eine Hemihepatektomie, auch ohne präoperative histologische Diagnosesicherung. Die postoperative Histologie bestätigte den vorherigen Verdacht auf einen Klatskintumor. Bei einem anderen Untersuchten (0,5%) sollte eine Wiedervorstellung zur Vorgehensbesprechung erfolgen. Die Akten beinhalteten diesbezüglich keine weiteren Informationen, erst nach einigen Jahren ergab sich die Diagnose eines HCCs. Daraus wird ersichtlich, dass es auch falsche Biopsieergebnisse gibt und somit eine mögliche Malignität übersehen werden kann oder dass ein Tumor erst im Verlauf entsteht. Meist liegt weiterhin der Verdacht auf eine maligne Raumforderung vor und es sollte mittels einer erneuten Punktion die Diagnose gesichert werden. Daher ist es wichtig, dass bei einem negativen Punktionsergebnis Malignität nicht sicher ausgeschlossen werden kann und die Herde weiter kontrolliert werden sollten. Erfolgt dies nicht, ist es möglich, dass der Patient einen nicht mehr kurativ zu behandelnden Tumor entwickelt. Einen Einfluss auf die Punktion haben die Lage und Größe der Läsion (Feuerbach et al. 2003, Durand et al. 2001).

Tabelle 16: Vergleich falsch-negative Ergebnisse der Leberpunktion mit Literatur und eigenen Berechnungen:

Autor	Falsch-negativ
Fornier et al. 2008	30% bei der 1. Biopsie, 38,9% bei 2. Punktion
Compagnon et al. 2008	30% bei kleinen Läsionen
Bremner et al. 2007	20-40%
Eigene Werte	10,3% bei der ersten Punktion, 3,1% bei der 2. Punktion, 0% bei der 3. Punktion

Bei 47 unserer Patienten (24,1%) wurden daher zur genauen Diagnosesicherung mehrere Ultraschall-gesteuerte Punktionen durchgeführt, insgesamt 100 Mehrfachpunktionen und zwei zusätzliche Versuche bei einem Patienten (0,5%). Zudem erfolgte bei drei Männern (1,5%) und zwei Frauen (1%) zusätzlich eine CT-geführte Biopsie.

Bei 41 Patienten (21%), bei denen das in der ersten Punktion entnommene Gewebe zunächst als benigne oder nicht eindeutig eingestuft wurde, aber weiterhin der Verdacht auf Malignität bestand, erfolgte eine weitere Punktion. Von diesen konnte in 19 Fällen (9,7%) eine gutartige Diagnose gestellt werden. Zwei Frauen (1%) von diesen 19 hatten jedoch in anderen Untersuchungen (eine laparoskopische Gewebeentnahme und eine CT-gesteuerte Punktion) dann ein bösartiges Ergebnis.

Bei 20 Untersuchten (10,3%) wurde ein maligner Tumor diagnostiziert. Das bedeutet, dass bei der ersten Punktion eine falsch-negative Rate von 10,3% vorliegt.

Im Vergleich mit der Literatur ist diese Zahl eher niedrig (Fornier et al. 2008, Compagnon et al. 2008, Bremner et al. 2007). Bei drei von den oben genannten Männern (1,5%) wurde bereits in der ersten Biopsie ein malignes Ergebnis ohne eindeutige Differenzierung gewonnen. Durch die zweite Punktion konnte es spezifiziert werden. Werden diese nicht als falsch angesehen, dann liegt die falsch-negative Rate nur bei 8,7%

Bei einem Patienten (0,5%) und einer Patientin (0,5%), bei denen eine zweite Probeentnahme erfolgte, zeigte sich, dass die Verdachtsdiagnose der ersten auswärtigen Probeentnahme bereits richtig war. Es konnte in den Punktionen zweimalig ein Lymphom bzw. ein CCC diagnostiziert werden.

Des Weiteren erfolgte bei sechs (3,1%) von 195 Patienten eine dritte Punktion. Dabei wurden bei vier Untersuchten (2,1%) weitere falsch-negative Ergebnisse der vorherigen Punktionen gewonnen. Ein Mann (0,5%) und eine Frau (0,5%) hatten auch bei der dritten Punktion ein benignes Ergebnis.

Bei einer Patientin (0,5%) erfolgten drei Punktionen, wobei bei der ersten versehentlich die Niere anstatt der Leber biopsiert wurde. Die zweite, eine CT-gesteuerte Probeentnahme, ergab den Verdacht auf metastatisches Gewebe. Bei der dritten Ultraschall-geführten Punktion der Leber wurde ein HCC nachgewiesen.

Zudem konnte bei zwei Patienten (1%) eine auswertbare Punktion mangels Compliance nicht durchgeführt werden. Bei dem einen (0,5%) erfolgten sogar vier Punktionen bzw. deren Versuche. Der erste war nicht durchführbar, der zweite Versuch zeigte schlechtes, nicht auswertbares Material. Beim dritten war der Patient nicht compliant, die Biopsie konnte nicht stattfinden und die vierte stattgehabte Punktion ergab keine Malignität.

Es gibt unterschiedliche Angaben bezüglich der diagnostischen Erkenntnisse durch eine Biopsie. Eine Studie zeigte, dass die Punktion HCC-verdächtiger Läsionen zu der höchsten Anzahl von qualitätsbezogenen Lebensmonaten führte, gefolgt von der sofortigen Resektion nach HCC-Verdacht mittels Bildgebung. Ein reines Follow-up war die Variante, die mit der kürzesten Überlebenzeit der Patienten korrelierte. Die Punktion hatte die höchste diagnostische und therapeutische Sicherheit (Bremner et al. 2007).

Die Diagnosegenauigkeit der Punktion eines Hämangioms wird in der Literatur z.B. mit 69,4% angegeben (Torzilli et al. 1999). Bei uns konnten im Gegensatz dazu drei Hämangiome (1,5%) bei Unklarheit der Bildgebung mittels Punktion gesichert werden. Die Ergebnisse von Elsayes et al. (2011) lagen bei einer Diagnoserate von 94,5%.

Allerdings konnte in ihrer Studie bei 5,5% Patienten durch die Punktion kein diagnostisches Ergebnis gewonnen werden. Davon wurde bei vier Patienten eine weitere Punktion angefertigt. Diese zeigte erneut keine Malignität. Nach weiteren Abklärungen hatten jedoch zwei von drei Patienten einen malignen Tumor.

Zu falschen oder unklaren Diagnosen kann es aufgrund von Probeentnahmefehlern, vor allem bei kleinen Läsionen, kommen. Es wird z. B. das Tumorgewebe nicht getroffen oder die entnommenen Zellen werden als normale Zellen einer zirrhotischen Leber interpretiert. Ferner kann die zu untersuchende Gewebemenge zu gering sein (Bremner et al. 2007, Rockey et al. 2009, Takayasu et al. 2007).

Es ist auch zu beachten, dass je besser ein Tumor differenziert ist, er umso weniger typische Anzeichen für Malignität besitzt. Dies erschwert die Diagnose für den Pathologen (Vander Borgh et al. 2005, Tanaka et al. 2000). Es ist histologisch schwierig Dysplasien von Regenerationsknoten oder gut differenzierten, frühen HCCs zu unterscheiden (Kojiro et al. 2009, Bruix & Sherman 2010, Forner et al. 2008).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Leberpunktion eine gute Diagnosemöglichkeit mit einer Genauigkeit von 90-95%, einer Sensitivität von 85-90% oder mehr und einer Spezifität von 100% ist (Torzilli et al. 1999, Torzilli et al. 2004). Diese Werte seien höher als die der gängigen bildgebenden Verfahren (Bialecki et al. 2006). In meiner Analyse lagen sie für die Bildgebung beispielsweise bei 98,9% (Sensitivität) und 45,2% (Spezifität), wodurch ersichtlich wird, dass aufgrund der geringen Spezifität die Bildgebung in meiner Studie zur Diagnosestellung alleine eher nicht ausreichend war.

Die präoperative histologische Diagnosesicherung kann helfen unnötige Therapien oder sogar Lebertransplantationen zu verhindern, da falsch-positive Bildgebungsbefunde vermieden werden können (Rockey et al. 2009). Zudem ermöglicht die Biopsie einer zuvor radiologisch als Metastase diagnostizierten Raumforderung oftmals die Differenzierung des Primarius (Elsayes et al. 2011).

4.6 CT-gesteuerte Leberpunktion

Bei den von mir ausgewerteten Patientendaten wurde bei drei Männern (1,5%) und zwei Frauen (1%) eine CT-geführte Leberpunktion getätigt. Meist erfolgte diese, wenn die Ultraschall-gesteuerte Gewebeentnahme zu keinem diagnostisch wegweisenden Ergebnis führte.

Bei einem Patienten ergaben beispielsweise zuvor zwei Ultraschall-gesteuerte Punktionen keine Malignität. In der CT-Punktion konnte dann jedoch ein maligner Tumor nachgewiesen werden.

Es kam aber auch vor, dass eine weitere Sonographie-geführte Biopsie ein eindeutiges Ergebnis erbrachte und die zuvor getätigte CT-gesteuerte Punktion nicht die gewünschte Diagnose ergab.

Die Sonographie-geführte Gewebeentnahme ist der CT-gesteuerten vorzuziehen, da sie Echtzeitbilder liefert und keine ionisierende Strahlung aussendet. Zudem ist sie günstiger und weiter verbreitet.

CT-Punktionen können aber beispielsweise bei adipösen Patienten oder Menschen mit Aszites von Nutzen sein (Rockey et al. 2009).

4.7 Komplikationen durch die Leberpunktion

Relevante behandlungsbedürftige Komplikationen traten bei uns nicht auf. Bei drei Patientinnen (1,5%) zeigte sich lediglich ein kleines, nicht therapiepflichtiges Hämatom.

Die allgemeine Komplikationsrate der Leberpunktion ist niedrig und wird durch die Verwendung des Ultraschalls noch verringert (Lindor et al. 1996). Signifikante Komplikationen treten bei circa 0,2% bis 1% auf (Torzilli et al. 1999, Tannapfel et al. 2012).

Die gefährlichste Komplikation ist eine Blutung, welche vor allem in den ersten Stunden nach Punktion auftritt (Rockey et al. 2009), das Blutungsrisiko liegt bei 0,06-0,35% (Brown et al. 2006, Rexroth 2005).

Die von manchen Autoren angegebenen Spätkomplikationen wie die Tumorzellstreuung und damit mögliches vermehrtes Wiederauftreten der Tumore (Takayasu et al. 2007, Rockey et al. 2009) wurden von mir nicht ausgewertet, u.a. weil die Patienten nicht lang genug nachverfolgt wurden, werden in der Literatur jedoch von 0,009 (Feuerbach et al. 2003, Torzilli et al. 1999) über 0,13% (Tung et al. 2007) bis 1,6% (Durand et al. 2001) und mehr (Torzilli et al. 2004) angegeben. Compagnon et al. (2008) sind dagegen der Ansicht, dass es nicht so scheint, dass die präoperativ durchgeführte Biopsie zu einem erhöhtem HCC-Wiederauftreten führt. Gemäß Tannapfel et al. (2012) hat das Auftreten von Stichkanalmetastasen das Überleben der Untersuchten zumindest nicht verändert.

Levy et al. (2001) fanden heraus, dass die Wahrscheinlichkeit einer Blutung oder Tumorzellstreuung durch die Leberbiopsie vergleichbar mit oder nur leicht erhöht gegenüber der Rate an falschen radiologischen und klinischen HCC-Diagnosen war.

Die durch die Punktion begründete Mortalitätsrate ist sehr gering (Brown et al. 2006, Rexroth 2005), sie liegt bei 0,006-0,18% (Feuerbach et al. 2003, Rockey et al. 2009, Brown et al. 2006) und tritt wahrscheinlich häufiger nach der Punktion einer malignen Läsion auf, da deren tumoröse Gefäße eher bluten. Um diese Komplikation zu verringern ist es wichtig, dass die meisten Antikoagulantien vor der Punktion pausiert werden (Rockey et al. 2009). Zudem korreliert die Blutungswahrscheinlichkeit mit der Anzahl der Hämatome und diese wiederum mit der Anzahl an Punktionen. In einer Studie fand man heraus, dass bei einem Pass die Komplikationsrate bei 26,6% lag und bei zwei oder mehr Manövern bei 68%. Daher scheint es, als ob das Hämatomrisiko durch den Ultraschalleinsatz unbeeinflusst bliebe, es aber reduziert werden kann, indem die Anzahl der Pässe verringert wird (Malnick & Melzer 2005).

Die Erfahrung des Untersuchers ist zudem sehr wichtig, damit einerseits die Komplikationsraten gering sind (Glaser & Pausch 2002) und andererseits weniger Fehler durch eine falsche Punktion bzw. zu wenig Material entstehen (Rockey et al. 2009). Vor allem bei der Biopsie kleinerer Läsionen ist ein erfahrener Untersucher von Bedeutung (Forner et al. 2008).

Das Bakteriämierisiko beträgt 6-14% (Dancygier 2003). Eine therapiebedürftige Infektion wurde durch die Probeentnahme bei uns nicht hervorgerufen.

Seltene Komplikationen sind Organ- oder Gefäßverletzung (Brown et al. 2006, Schild et al. 1989). Bei einer unserer Patientinnen (0,5%) wurde versehentlich durch die Leber hindurch die Niere biopsiert, es entstand jedoch keine Organschädigung.

4.8 Möglichkeiten zur Diagnosestellung des Primarius

In meiner Analyse war es in 171 Fällen (87,7%) möglich, das Ursprungsgewebe der Tumore sicher festzulegen. Bei zwölf Untersuchten (6,2%) bestand ein Verdacht auf den wahrscheinlichen Ursprungsort. In den übrigen zwölf Fällen (6,2%) lag auch nach mehrmaliger Biopsie oder Bildgebung weiterhin kein Hinweis auf den Ursprung der Läsion vor.

In einigen Fällen war die Leberpunktion allein nicht ausreichend zur Festlegung einer Diagnose. Je nach histologischem Ergebnis kam es zu einer eindeutigen Diagnose, z. B. Metastase eines Bronchialkarzinoms oder es konnte nur ein maligner Tumor wie etwa ein Adenokarzinom ohne weitere Subdifferenzierung diagnostiziert werden. In solchen Fällen spielte das Staging eine wichtige Rolle, um den Primarius nachzuweisen.

Es hat sich gezeigt, dass der klinische Kontext wesentlich zur Diagnosesicherung beigetragen hat. Bei Patienten mit bekannter Leberzirrhose ist z. B. ein lebereigener Tumor wahrscheinlicher (Willatt et al. 2008, Llovet et al. 2003).

Nicht nur die Symptome bzw. Anamnese des Patienten, sondern auch Laborparameter sollten beachtet werden (Rockey et al. 2009), zum Beispiel CEA, CA 19-9 und AFP. Diese können in der Differenzierung von Raumforderungen eine Rolle spielen. In einer Studie war nur einer der oben genannten Marker bei einem Patienten mit gutartigem Tumor erhöht. Bei den übrigen Patienten ohne maligne Läsion lagen diese im Normbereich (Torzilli et al. 1999).

Bei Patienten ohne Leberzirrhose und Verdacht auf Malignität muss unserer Meinung nach zwingend eine Primariussuche erfolgen, da die Leber das meist betroffene Organ ist, in welches andere Tumore metastasieren. Beispielsweise kommt es beim kolorektalen Karzinom in bis zu 55% zu hepatischen Metastasen (Kavlakoglu et al. 2011).

Durch die Punktion einer bildgebend verdächtigen Raumforderung ohne bekannten Primarius kann es ermöglicht werden, einen Hinweis auf den Primärtumor zu erhalten (Elsayes et al. 2011, Tannapfel et al. 2012).

4.9 Einschränkungen meiner Studie

In meiner Analyse habe ich alle Schnittbildgebungen zusammengefasst, daher ist es schwierig, eine Aussage über Sensitivität und Spezifität der einzelnen Verfahren wie Sonographie, CT und MRT zu treffen. Des Weiteren haben die Radiologen oder Ultraschaller selten eine eindeutige Verdachtsdiagnose gestellt. Sie haben entweder mehrere mögliche Leberläsionen in Betracht gezogen oder den Herd nur als Raumforderung beschrieben. Daher konnten diese Angaben nicht für die Berechnung der Sensitivität oder Spezifität verwertet werden.

Insgesamt konnten 67 Bildgebungs- und zehn Punctionsergebnisse nicht in die Auswertung mit einbezogen werden, da keine eindeutige Diagnose vorlag. Dies ist unter anderem dadurch bedingt, dass sich die Pathologen mitunter nicht sicher auf eine Diagnose festgelegt haben, da beispielsweise das Punktat von schlechter Qualität war.

Aufgrund meiner retrospektiven Studie ist der Untersuchungszeitraum begrenzt und für jeden Patienten unterschiedlich.

Überdies wurde bei mir der Kontrastmittelultraschall nicht speziell mit einbezogen, da er nur selten zum Einsatz kam. Dieser hätte die Ergebnisse der Bildgebung verändern können.

Ich habe die Akten nur bis zur letzten Leberpunktion, welche bis 2006 durchgeführt wurde, ausgewertet. Es ist möglich, dass nach dieser Biopsie noch weitere Bildgebungen oder Punctionen erfolgten, die dann das vorherige Ergebnis als falsch diagnostizieren könnten.

4.10 Ausblicke

Obwohl es heutzutage mittels bildgebender Verfahren möglich ist viele Tumore weitestgehend zu diagnostizieren, bleibt die Leberbiopsie, auch insbesondere wegen ihrer weiteren immunohistochemischen Möglichkeiten und den spezifischen Antikörpern, die zur weiteren Differenzierung der Läsionen herangezogen werden können, wichtig (Flemming & Kreipe 2000). Im Hinblick auf die neuen Biomarker empfehlen wir Tumorgewebe zu konservieren, um Diagnosen und Möglichkeiten zur Abgrenzung von anderen Tumoren sowie Erkenntnisse zum Verlauf bzw. zur Therapie zu gewinnen.

Die Diagnose eines CCCs kann beispielweise mit Hilfe von aktuellen immunhistochemischen Markern wie dem monoklonalen Antikörper AE1 oder dem anti-Zyterokeratin Typ 1 erleichtert werden. Sie können zur Differenzierung zwischen einem HCC oder CCC herangezogen werden, da diese auf einen Tumor aus dem Gallengangssystem hinweisen (Patel T 2006).

Ein anderer Marker ist unter anderem Prox1, welcher als Transkriptionsfaktor dient und zur Unterscheidung zwischen HCC und CCC genutzt werden kann (Dudas et al. 2008).

Weitere bedeutende Marker sind Glypican 3, Hitzeschock Protein 70 und Glutaminsynthetase (Bruix & Sherman 2011, Kojiro et al. 2009). Ein Anstieg von Glypican 3 kann auf die Umwandlung von prämaligen Raumforderungen zu kleinen HCCs hinweisen (Bioulac-Sage et al. 2007). Wenn zwei von den Markern positiv sind, dann ist die Sensitivität 72%, die Spezifität 100% und die Diagnose eines HCCs kann zumeist gestellt werden (Bruix & Sherman 2011, Kojiro et al. 2009).

Zusätzlich können noch CD34 und CK7 zur weiteren Differenzierung, vor allem zwischen einem HCC und einem dysplastischen Knoten, herangezogen werden. Allerdings muss beachtet werden, dass diese Marker auch bei anderen malignen Tumoren erhöht sein können (Bruix & Sherman 2010). Hinzu kommen neue Marker, die therapeutisch relevant sind, wie die Expression des Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptors MET für das HCC (Santoro et al. 2013).

Des Weiteren ist die Prognose eines malignen Tumors mit abhängig von der histopathologischen Differenzierung, welche eine wichtige Rolle in der Therapie spielt (Inoue et al. 2009). Daher sind die Kenntnisse der Biologie und des Differenzierungsgrades der Läsion, welche unter anderem mittels Biopsie gewonnen werden können, von Bedeutung (Inoue et al. 2009, Tannapfel et al. 2012). Es gibt jedoch auch Angaben, dass der Differenzierungsgrad nicht mit der wirklichen mikrovaskulären Gefäßinvasion im resezierten Präparat korreliert und daher zu falschen Erkenntnissen führt (Pirisi et al. 2010).

Eine eher neuere Bildgebungsmethode ist die Kontrastmittelsonographie. Sie kann auch eine Differenzierung innerhalb und zwischen bösartigen und gutartigen Tumoren bieten. Des Weiteren ermöglichen neuere KM, mit Hilfe von Kupfferzellfunktion bzw. -zahl, den Malignitätsgrad der Läsion mitzubestimmen (Inoue et al. 2009, Nicolau et al. 2004, Gómez Molins et al. 2010). Durch ihren Einsatz konnten in einer Studie 89% der unklaren Leberräumforderungen in benigne und maligne differenziert werden. In 80,8% konnte die Läsion sogar genau identifiziert werden. In 19,2% war es nicht möglich, die Leberherde durch KM-Ultraschall allein zu bestimmen (Cokkinos et al. 2007).

Mittels des Einsatzes von KM-Sonographie kann die Sensitivität und Spezifität der CT erreicht und andere Untersuchungen bei bestimmten Patienten ersetzt werden. Dieses schützt Erkrankte z.B. vor jodhaltigen KM sowie Strahlung und ist eine kostengünstige Variante (Ramadori & Neubauer 2005, Takayasu, et al. 2007). Ferner kann der KM-Ultraschall z.B. dazu beitragen, ein HCC von einem CCC zu differenzieren (Gómez Molins et al. 2010).

Das Ultraschallkontrastmittel hat Vorteile wie die nicht vorhandene Nephrotoxizität sowie die fehlende Entwicklung einer Hyperthyreose und ist im Vergleich günstiger als das CT- und MRT-Kontrastmittel. Schwere allergische Reaktionen treten nur in circa 0,001% auf und sind damit seltener als bei der Verwendung von CT-KM (Gómez Molins et al. 2010, Cokkinos et al. 2007).

Bei Herzrhythmusstörungen, starker Herzinsuffizienz, pulmonaler Hypertonie oder Blutdruckentgleisungen ist der Einsatz von Ultraschallkontrastmittel jedoch kontraindiziert. Zudem bleibt es bei einer Untersucher-abhängigen Diagnostik und kann durch Artefakte zu falschen Diagnosen führen (Gómez Molins et al. 2010). Wir sehen aber, u. a. dank der möglichen Video-Dokumentation, einen Vorteil in der Durchführung dieser Untersuchung.

Zusammenfassend konnte ich zeigen, dass die Genauigkeit der Histologie höher ist als die der Bildgebung, bei der meist nur Verdachtsdiagnosen geäußert wurden. Durch die bildgebenden Verfahren konnten 19 definitive Diagnosen (9,7%) gestellt werden. Bei der Punktion war dies bei 161 Patienten (82,6%) der Fall. Eine wahrscheinliche Diagnose konnte bei weiteren 16 Untersuchten (8,2%) gestellt werden. Bei acht (4,1%) Erkrankten war es zudem möglich, eine genaue Aussage über die Dignität zu treffen. Das heißt, dass bei insgesamt 185 Patienten (94,9%) mittels Leberpunktion eine sichere Diagnose über die Gut- oder Bösartigkeit einer Läsion gestellt werden konnte. Die Ergebnisse meiner Arbeit zeigen daher eine hohe Wertigkeit der Ultraschall-gesteuerten Leberbiopsie.

In der Literatur gibt es keine eindeutigen Aussagen bezüglich der Vorgehensweise in der Diagnostik der unklaren hepatischen Raumforderung. Am besten ist, wie zuvor erläutert, das Vorgehen für das HCC dokumentiert. Wichtig ist, sofern es trotz verschiedener Untersuchungen nicht möglich ist eine sichere Diagnose zu stellen, eine, zum Teil weitere, Punktion durchzuführen, um auch Entnahmefehler zu minimieren (Tanaka et al. 2000).

Meiner Ansicht nach sollte bei einer unklaren Raumforderung, die mittels Bildgebung gesehen wurde, schnellstmöglich eine Biopsie zur Diagnosesicherung und weiteren Differenzierung erfolgen (siehe Abb. 39). Die Anamnese kann bei der Diagnosestellung helfen und sollte dem Pathologen angegeben werden.

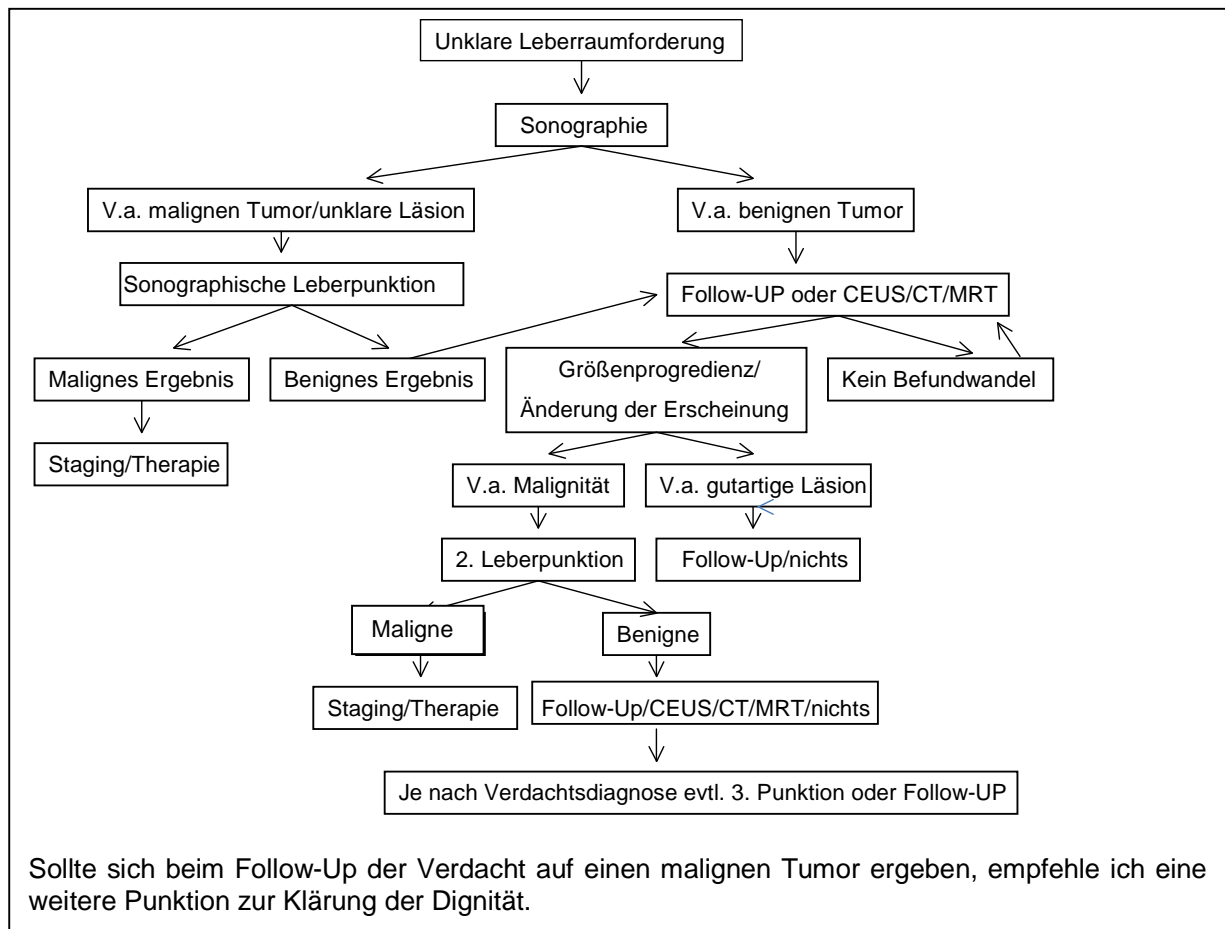


Abb. 39: Meine empfohlene Vorgehensweise zur Differenzierung einer hepatischen Raumforderung

Es ist zu überlegen, ob z.B. in der Tumornachsorge oder beim Follow-Up abdomineller Tumore, zunächst ein gut geschulter Untersucher eine Sonographie durchführt und nur bei unklarem Befund eine weitere radiologische Untersuchung eingesetzt werden sollte. Zur histologischen Sicherung erfolgt eine Leberbiopsie. Wenn diese keinen Anhalt auf Malignität ergibt, sollte, sofern durch Anamnese, Labor und Bildgebung weiterhin der Verdacht auf einen malignen Tumor besteht, entweder eine weitere Bildgebung zur Differenzierung oder eine erneute Biopsie erfolgen. Sollte letztere wieder keinen Hinweis auf die Genese der Leberläsion bieten, könnte eine weitere Punktion, eine Operation oder nur ein Follow-Up mittels Bildgebung durchgeführt werden.

Wichtig ist, alle Daten zusammen zu betrachten und letztendlich den Kliniker, der den Patienten und all seine Befunde kennt, über das weitere Vorgehen entscheiden zu lassen.

5 Zusammenfassung

Leberräumforderungen sind ein häufiger Zufallsbefund bei der bildgebenden Diagnostik. Sie werden oft im klinischen Alltag, z. B. bei Vor- bzw. Nachsorgeuntersuchungen, gesehen. Die Läsionen können sich als benigne Herde zeigen oder auch maligne sein. Zu den ersteren gehören vor allem das Hämangiom, die FNH und das Adenom. Bei den malignen Raumforderungen sind das HCC, das CCC sowie Metastasen sehr häufig. Das Vorgehen zur genauen Diagnose, wobei an Untersuchungen vor allem die Sonographie, die CT, die MRT und die Punktion zu nennen sind, ist noch nicht einheitlich geklärt.

Bei dieser Dissertation handelt es sich um eine retrospektive Analyse der Jahre 2001-2006 an 195 Patienten, davon waren 106 Männer und 89 Frauen. Das Durchschnittsalter lag bei den Männern bei 63,43 und bei den Frauen bei 60,58 Jahren.

Ich habe die Symptomatik der Patienten bei Aufnahme, die verschiedenen angefertigten Bildgebungen (Sonographie, CT, MRT), deren Anzahl, Ergebnisse sowie die durchgeführten Punktionen und deren Resultate ausgewertet. Mein Ziel war es herauszufinden, welche Untersuchungsmethode am sichersten, häufigsten und vor allem auch am schnellsten zur Diagnosestellung führt.

Die meisten Untersuchten zeigten mehrere Symptome bei Krankenhausaufnahme, durchschnittlich waren es 3,71 bei den Männern und 3,51 bei den Frauen.

Insgesamt wurden 425 Sonographien, 211 CTs und 39 MRTs durchgeführt. Vor allem bei den Sonographien erfolgten mehrere Untersuchungen bei einem Patienten, so wurden 64-mal eine Ultraschalluntersuchung, 69-mal zwei Untersuchungen, 30-mal drei bis hin zu zwölf Sonographien bei einem Patienten (0,5%) durchgeführt. Bei der CT erfolgten trotz der Strahlenbelastung z.B. bei 27 Patienten (13,9%) zwei CTs. Bei einer Erkrankten (0,5%) wurden sogar sechs Untersuchungen vorgenommen. Bei der MRT hatten nur sechs Erkrankte (3,1%) zwei Bildgebungen, 27 (13,9%) erhielten eine MRT.

Eine definitive Diagnose wurde durch die Bildgebung nur in 19 Fällen (9,7%) gestellt. Es wurde deutlich, dass die wenigsten Untersucher sicher eine Verdachtsdiagnose formuliert haben und dass bei einer Raumforderung zum Teil verschiedenste Differentialdiagnosen geäußert wurden, sowohl maligne als auch benigne. Häufig waren diese sogar falsch-positiv, 15,4% bei der genauen Tumordiagnose und 8,7% bezogen auf die Dignitätsbestimmung.

Bei 39 Patienten (20%) stellten die Untersucher nur die Diagnose einer Raumforderung ohne weitere Klassifizierung.

Die Sensitivität und Spezifität der Bildgebung betragen in dieser Studie 98,9% und 45,2%. Dies weist darauf hin, dass die Bildgebung in meiner Analyse bezüglich der Detektion maligner Raumforderungen gut geeignet ist, jedoch nur bedingt für die Bestimmung benigner Läsionen. Aufgrund der geringen Spezifität von 45,2% wurden viele Raumforderungen fälschlicherweise als bösartig diagnostiziert. Damit ist die Bildgebung für die Diagnose der benignen Raumforderung in meiner Studie unzureichend.

Der positiv-prädiktive Wert lag bei 83,5% und der negative Vorhersagewert bei 93,3%.

Zur Diagnosefindung erhielten 148 Untersuchte (75,9%) eine, 41 (21%) zwei und sechs (3,1%) Patienten drei Biopsien. Es gab auch falsch-negative Punktionsergebnisse. Bei der ersten Punktion waren dies 10,3 % und bei der zweiten waren es 3,1 %, jeweils bezogen auf alle Patienten, bei der dritten kam es zu keinem falsch-negativen Ergebnis.

Insgesamt konnten 161 Läsionen (82,6%) durch die Punktion eindeutig und 177 (90,8%) mit einer großen Wahrscheinlichkeit diagnostiziert werden. Bei weiteren acht (4,1%) gelang es zumindest die Dignität zu bestimmen, bei den übrigen zehn Patienten (5,1%) war es nicht möglich, eine Diagnose zu stellen. Die häufigsten malignen Tumore in meinem Kollektiv, insgesamt 121/195, waren Metastasen mit 64 Fällen (32,8%). Darauf folgte das HCC bei 23 Patienten (11,8%). Am dritthäufigsten wurde das CCC bei 19 Untersuchten (9,7%) sicher und bei einem (0,5%) wahrscheinlich diagnostiziert. Benigne Ergebnisse waren mit 64/195 weniger zahlreich. Das intakte Lebergewebe wurde bei 18 Patienten (9,2%) festgestellt. Darauf folgten mit jeweils elf Fällen (5,6%) die Leberzirrhose sowie die Steatosis hepatis.

In Zusammenschau aller Untersuchungen konnte in meiner Analyse bei 171 Patienten (87,7%) der Primarius der Leberläsion eindeutig und bei 183 Erkrankten (93,9%) sehr wahrscheinlich diagnostiziert werden.

In dieser Dissertation konnte gezeigt werden, dass die Punktion zur sicheren Diagnosestellung die beste Methode ist. Allerdings sind in meinem Patientenkollektiv in 21% mindestens zwei Punktionen notwendig gewesen.

Die Bildgebung ergänzt die histopathologische Information durch Anzahl und Lage der Läsionen. Würde nach Feststellung einer Leberaumforderung, meist per Sonographie, als nächster Schritt die Punktion gewählt werden, dann könnte die Diagnosestellung gezielter erfolgen und meist ein sicherer Anhalt für die Dignität sowie die Art des Tumors erhalten werden. Das Ergebnis der Biopsie führt dann, zusammen mit Anamnese und ergänzenden Untersuchungen, zu der Diagnose und entscheidet über eventuell weitere diagnostische und therapeutische Maßnahmen.

6 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Differenzierung der Leberaumforderungen	12
Abb. 2: Hämangiom	15
Abb. 3: FNH DD Adenom	19
Abb. 4: HCC	28
Abb. 5: Adenokarzinometastase bei einem Ösophaguskarzinom	34
Abb. 6: Lebermetastase bei einem Mammakarzinom	35
Abb. 7: Ultraschallgerät der Firma Philipps	51
Abb. 8: Ultraschallkopf und –Aufsatz	51
Abb. 9: Punktionsnadel	52
Abb. 10: Punktionsnadelspitze mit Aussparung für die Leberstanze	52
Abb. 11: Punktionsnadel und Halbautomatikpistole getrennt	52
Abb. 12: Punktionsnadel und Halbautomatikpistole zusammengesetzt	53
Abb. 13: Bei der Punktion verwendete Materialien und Geräte	56
Abb. 14: Durchführung einer Ultraschall-gesteuerten Leberpunktion	58
Abb. 15: Leberstanzzyylinder nach der Punktion	59
Abb. 16: Anzahl der Symptome pro Patient bei Krankenhausaufnahme	62
Abb. 17: Anzahl der Symptome bei Männer und Frauen	62
Abb. 18: Symptome der Männer bei Krankenhausaufnahme	64
Abb. 19: Symptome der Frauen bei Krankenhausaufnahme	64
Abb. 20: Keine bzw. vereinzelte Aufnahmesymptome bei der Diagnose der Leberaumforderung	65
Abb. 21: Anzahl der verschiedenen Bildgebungen	68
Abb. 22: Benigne Raumforderungen als (Verdachts-) Diagnose mittels Bildgebung bei Männern	70
Abb. 23: Benigne Raumforderungen als (Verdachts-) Diagnose mittels Bildgebung bei Frauen	71
Abb. 24: Maligne Tumore als (Verdachts-) Diagnose bei der Bildgebung bei Männern	71
Abb. 25: Maligne Tumore als (Verdachts-) Diagnose bei der Bildgebung bei Frauen	72
Abb. 26: Uneindeutige Verdachtsdiagnosen der Bildgebung bei Männern	72
Abb. 27: Uneindeutige Verdachtsdiagnosen der Bildgebung bei Frauen	73
Abb. 28: Auswertung benigne Raumforderungen Männer	77

Abb. 29: Auswertung benigne Raumforderungen Frauen	77
Abb. 30: Maligne Raumforderungen bei Männern	79
Abb. 31: Metastasen der Männer	79
Abb. 32: Maligne Raumforderungen bei Frauen	80
Abb. 33: Metastasen der Frauen	88
Abb. 34: Primarius der Raumforderungen bei Männern	91
Abb. 35: Primarius der Raumforderungen bei Frauen	91
Abb. 36: Modifiziertes Diagnoseschema nach Bruix & Sherman 2011 bei Leberläsionen in einer zirrhotischen Leber	94
Abb. 37: Atypisches Hämangiom	102
Abb. 38: FNH DD Adenom	103
Abb. 39: Meine empfohlene Vorgehensweise zur Differenzierung einer hepatischen Raumforderung	118

7 Literaturverzeichnis

Albes G: Technische Grundlagen und Strahlenschutz; in: Facharztprüfung Radiologie: 1250 kommentierte Prüfungsfragen. 1. Auflage, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, New York 2007, 37-44, 61-66, 71

Alkadhi H (2008): Von der Strahlendosis der Computertomographie und dem Krebsrisiko. Schweiz Med Forum 8, 291-293

Ärztliche Praxis (2004): Krebsrisiko. CT so gefährlich wie eine Bombe. Focus online. [Http://www.focus.de/gesundheit/news/krebsrisiko_aid_86200.html](http://www.focus.de/gesundheit/news/krebsrisiko_aid_86200.html)

Bettmann MA (2004): Frequently Asked Questions: Iodinated Contrast Agents. RadioGraphics 24, 3-10

Bialecki ES, Ezenekwe AM, Brunt EM, Collins BT, Ponder TB, Bieneman BK, Di Bisceglie AM (2006): Comparison of liver biopsy and noninvasive methods for diagnosis of hepatocellular carcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol 4 (3), 361-368

Bioulac-Sage P, Rebouissou S, Thomas C, Blanc JF, Saric J, Sa Cunha A, Rullier A, Cubel G, Couchy G, Imbeaud S, (2007): Hepatocellular adenoma subtype classification using molecular markers and immunohistochemistry. Hepatology 46 (3), 740-748

Borzio M, Fargion S, Borzio F, Fracanzani AL, Croce AM, Stroffolini T, Oldani S, Cotichini R, Roncalli M (2003): Impact of large regenerative, low grade and high grade dysplastic nodules in hepatocellular carcinoma development. J Hepatol 39 (2), 208-214

Brancatelli G, Baron RL, Peterson MS, Marsh W (2003): Helical CT screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: frequency and causes of false-positive interpretation. Am J Roentgenol 180 (4), 1007-1014

Bremner KE, Bayoumi AM, Sherman M (2007): Management of solitary 1 Zentimeter to 2 Zentimeter liver nodules in patients with compensated cirrhosis: A decision analysis. Can J Gastroenterol 21 (8), 491-500

Brenner DJ, Hall EJ (2007): Computed tomography - An increasing source of radiation exposure. N Engl J Med 357 (22), 2277-2284

Breuhahn K (2010): Molekulare Progressionsmechanismen in der humanen Hepatokarzinogenese. Der Pathologe 31 (2), 170-176

Brown KE, Washington MK, Brunt EM: Liver biopsy. Indications, technique, complications and interpretation. Chapter 7, Section 2: Evaluation of patients with liver disease, in: Comprehensive clinical hepatology. Hrsg.: Bacon BR, O'Grady JG, Di Bisceglie AM, Lake JR, Elsevier Mosby, Philadelphia 2006, 101-121

Bruix J, Sherman M (2010): Management of hepatocellular carcinoma: An Update. *Hepatology* 000, 1-35

Bruix J, Sherman M (2011): Management of hepatocellular carcinoma: An Update. *Hepatology* 53, (3), 1020-1022

Burns PN, Wilson SR. (2007): Focal liver masses: enhancement patterns on contrast-enhanced images-concordance of US scans with CT scans and MR images. *Radiology*. 242, 162-174

Burroughs AK, Dagher L: Leberbiopsie; in: *Gastroenterologische Endoskopie. Das Referenzwerk zur endoskopischen Diagnostik und Therapie*; hrsg. Classen M, Tytgat GNJ, Lightdale CJ; Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 2004, 231-237

Choi BY, Nguyen MH (2005): The diagnosis and management of benign hepatic tumors. *Clin Gastroenterol* 39, 401-412

Cokkinos DD, Blomley MJ, Harvey CJ, Lim A, Cunningham C, Cosgrove DO (2007): Can contrast-enhanced ultrasonography characterize focal liver lesions and differentiate between benign and malignant, thus providing a one-stop imaging service for patients? *J Ultrasound* 10, 186 - 193

Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Massironi S, Colucci A, Conte D, Duca P (2006): Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 101, 513-523

Compagnon P, Grandadam S, Lorho R, Turlin B, Camsus C, Jianrong Y, Lainé F (2008): Liver transplantation for hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy *Transplantation* 86 (8), 1068-1076

Dancygier H: Primäre Tumore der Leber, gutartige Tumore, Hämangiome; in: *Klinische Hepatologie: Grundlagen, Diagnostik und Therapie hepatobiliärer Erkrankungen*; Hrsg. Dancygier H u.a.; Springer-Verlag, Berlin 2003, 755-757

Delorme S, Debus J. Ultraschallkontrastmittel und Grundlagen der Ultraschall-Morphologie; in: *Duale Reihe Sonographie. 2. Auflage*; Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 2005, 41 & 46-48

Denzer U (2012): Leber-Histologie und bildgebende Verfahren. *Deutsches Hepatitis C Forum*. [Http://www.hepatitis-c.de/diagnostik/histologie](http://www.hepatitis-c.de/diagnostik/histologie)

Dudas J, Mansuroglu T, Moriconi F, Haller F, Wilting J, Lorf T, Füzesi L, Ramadori G (2008): Altered regulation of Prox1-gene-expression in liver tumors. *BMC Cancer* 8 (92)

Durand F, Regimbeau JM, Belghiti J, Sauvanet A, Vilgrain V, Terris B, Moutardier V, Farges O, Valla D (2001): Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 35 (2), 254-8

Elsayes KM, Ellis JH, Elkhoully T, Ream JM, Bowerson M, Khan A, Caoili EM (2011): Diagnostic yield of percutaneous image-guided tissue biopsy of focal hepatic lesions in cancer patients. Ten percent are not metastases from the primary malignancy. *Cancer.* 117 (17), 1-8

Feuerbach S, Schreyer A, Schlottmann K (2003): Pulmonale und kardiovaskuläre Radiologie. Standards radiologisch bildgesteuerter Biopsien – Indikationsstellung, Technik, Komplikationen. *Radiologie up2date* 3, 207-224

Flemming P, Kreipe HH (2000): Zum Thema: Primäre Lebertumoren. *Pathologische Anatomie primärer Lebertumoren.* *Onkologie* 6, 284-291

Fong Y, Sun RL, Jarnagin W, Blumgart LH (1999): An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a western center. *Ann Surg* 229 (6), 790–800

Fornier A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, Boix L, Sala M, Varela M, Llovet JM (2008): Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 47 (1), 97-104

Gambarin-Gelwan M, Wolf DC, Shapiro R, Schwartz ME, Min AD (2000): Sensitivity of commonly available screening tests in detecting hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients undergoing liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 95 (6), 1535-1538

Gemeinschaftspraxis Radiologie und Nuklearmedizin (2010): Patienteninformation, Kontrastmittel. [Http://www.mr-ct-frankfurt.de/501303958b0c7ab43/501303958b0db925a.html](http://www.mr-ct-frankfurt.de/501303958b0c7ab43/501303958b0db925a.html)

Glaser J, Pausch J: VI Leberbiopsie und Laparoskopie, 1. Perkutanke Leberbiopsie; in: Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) für die Durchführung endoskopischer Untersuchungen; Hrsg. Sauerbruch T und Scheurlen CH u.a.; 3. Auflage, Demeter-Verlag, Stuttgart 2002, 296-300

Gómez Molins I, Fernández Font JM, Carrero Álvaro J, Lledó Navarro JL, Fernández Gil M, Fernández Rodríguez CM (2010): Contrast-enhanced ultrasound in diagnosis and characterization of focal hepatic lesions. *World J Radiol* 2 (12), 455–462

Götz W, Reinauer H, Rosenbauer KA: Infiltrative und raumfordernde Prozesse, in: Lebererkrankungen. Labordiagnostik und Epidemiologie. 3. Auflage; GIT-Verlag, Darmstadt 1990, 124-129

Grant A, Neuberger J (1999): Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *Gut* 45, IV1-IV11

Grazioli L, Morana G, Kirchin MA, Schneider G (2005): Accurate Differentiation of Focal Nodular Hyperplasia from Hepatic Adenoma at Gadobenate Dimeglumine-enhanced MR Imaging: Prospective Study. *Radiol* 236, 166-177

Hauenstein KH (2002): Stellenwert der US-Kontrastmittel im diagnostischen Management fokaler Leberläsionen. *RoeFo Thieme eJournals Workshops WS 1.5*.
http://www.thieme.de/abstracts/roefo/abstracts2002/daten/ws1_5.html

Hayashi PH, Trotter JF, Forman L, Kugelmas M, Steinberg T, Russ P, Wachs M, Bak T (2004): Impact of pretransplant diagnosis of hepatocellular carcinoma on cadaveric liver allocation in the era of MELD. *Liver Transplantation* 10 (1), 42-48

Herold G: Lebererkrankungen, Tumoren der Leber; in: *Innere Medizin*; hrsg. Herold G u. a.; Köln 2006, 489-490

Heyer CM, Peters S, Lemburg S, Nicolas V (2007): Einschätzung der Strahlenbelastung radiologischer Thorax-Verfahren: Was ist Nichtradiologen bekannt? *Fortschr Röntgenstr* 179 (3), 261-267

Huda W, He W (2011): Estimating cancer risks to adults undergoing body ct examinations. *Radiat Prot Dosimetry*. 150 (2), 168-79

Inoue T, Kudo M, Maenishi O, Komuta M, Nakashima O, Kojiro M, Maekawa K (2009): Value of liver parenchymal phase contrast-enhanced sonography to diagnose premalignant and borderline lesions and overt hepatocellular carcinoma. *Am J Roentgenol* 192 (3), 698-705

Jang HJ, Lim JH, Lee SJ, Park CK, Park HS, Do YS (2000): Hepatocellular carcinoma: are combined CT during arterial portography and CT hepatic arteriography in addition to triplephase helical CT all necessary for preoperative evaluation? *Radiology* 215 (2), 373-80

Jekentaite R: Die transkranielle Doppler-Sonographie zur Identifikation von rechts-links Shunts. Timing des Valsalva-Manövers, Vergleich von Echovist-300 und Echovist-200-Lösungen und allgemeine Empfehlungen zur Durchführung der Untersuchung. *Med. Diss. Münster 2003*

Johnson PJ: Malignant tumors of the liver. Chapter 29, Section 4: Specific disease of liver and biliary tree, in: *Comprehensive clinical hepatology*, Hrsg.: Bacon BR, O'Grady JG, Di Bisceglie AM, Lake JR, Elsevier Mosby, Philadelphia 2006, 453-472

Kanematsu M, Hoshi H, Yamada T, Murakami T, Kim T, Kato M, Yokoyama R, Nakamura H (1999): Small hepatic nodules in cirrhosis: ultrasonographic, CT, and MR imaging findings. *Abdom Imaging* 24 (1), 47-55

Karani J: Bening tumors of the liver. Chapter 27, Section 4: Specific disease of liver and biliary tree, in: Comprehensive clinical hepatology, Hrsg.: Bacon BR, O'Grady JG, Di Bisceglie AM, Lake JR, Elsevier Mosby, Philadelphia 2006, 423-434

Kauffmann GW, Wunsch C, Schneider B: Röntgendiagnostik: Computertomographie, Sonographie, Magnetresonanztomographie, in: Radiologie. Hrsg.:Kauffmann GW, Moser E, Sauer R. Urban & Fischer, München 2001, 93-112

Kavlakoglu B, Ustun I, Oksuz O, Pekcici R, Ergocen S, Oral S (2011): Surgical treatment of liver metastases from colorectal cancer: experience of a single institution. Arch Iranian Med 14 (2), 120-125

Kim SR, Ando K, Mita K, Fuki S, Ikawa H, Kanbara Y, Imoto S, Matsuoka T, Hayashi Y, Kudo M (2007): Superiority of CT-arteriportal angiography to contrast-enhanced CT and MRI in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in nodules smaller than 2 Zentimeter. Oncology 72 (1), 58-66

Kim SR, Imoto S, Ikawa H, Ando K, Mita K, Shimizu K, Taniguchi M, Sasase N, Matsuoka T, Kudo M (2008): Focal nodular hyperplasia-like lesion with venous washout in alcoholic liver cirrhosis. Intern Med 47 (21), 1899-1903

Klinik St. Georg (2007): Radiologen warnen extreme Strahlenbelastung durch CT Untersuchungen. [Http://www.kstg.net/aktuelles/newsletter/newsletter_3-07/radiologen_warnen_extreme_strahlenbelastung_durch_ct-untersuchungen.html](http://www.kstg.net/aktuelles/newsletter/newsletter_3-07/radiologen_warnen_extreme_strahlenbelastung_durch_ct-untersuchungen.html)

Kojiro M, Wanless IR, Alves V, Badve S, Balabaud C, Bedosa P, Bhathal P, Bioulac-Sage P, Brunt EM, Burt AD (ICGHN) (2009): Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. Hepatology 49 (2), 658-664

Koujan A (2006): Onkologische Erkrankungen. Lebermetastasen. Goethe Universität Frankfurt. [Http://radiologie-uni-frankfurt.de/content/e4864/e27/e2912/e3017/index_ger.html](http://radiologie-uni-frankfurt.de/content/e4864/e27/e2912/e3017/index_ger.html)

Kuwaki K, Nouse K, Kobayashi Y, Nakamura S, Ito YM, Iwadou S, Hagihara H, Yasunaka T, Toshimori J, Miyatake H, Miyoshi K (2011): Prognostic model for hepatocellular carcinoma with time-dependent factors. Acta Med Okayama 65 (1), 11-19

Layer G, Gallkowski U: Lebertumoren, in: Radiologische Diagnostik in der Onkologie: Band 2: Gastrointestinaltrakt, Urogenitaltrakt, Retroperitoneum, Hrsg.: Layer G, Kaick G van, Delorme S., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 2008, 87 - 119

Levy I, Greig P, Gallinger S, Langer B, Sherman M (2001): Resection of hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy. Ann Surg 234 (2), 206-209

- Lim JH, Kim CK, Lee WJ, Park CK, Koh KC, Paik SW, Joh SW (2000):** Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic livers: Accuracy of helical CT in transplant patients. *AJR* 175, 693–698
- Lim JH, Kim MJ, Park CK, Kang SS, Lee WJ, Lim HK (2004):** Dysplastic nodules in liver cirrhosis: detection with triple phase helical dynamic CT. *BJR* 77, 911-916
- Lindor KD, Bru C, Jorgensen RA, Rakela J, Bordas JM, Gross JB, Rodes J, McGill DB, Reading CC, James EM (1996):** The role of ultrasonography and automatic-needle biopsy in outpatient percutaneous liver biopsy. *Hepatology* 23 (5), 1079-1083
- Lizardi-Cervera J, Cuéllar-Gamboa L, Motola-Kuba D (2006):** Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: a review. *Ann Hepato* 5, 206-211
- Llovet JM, Burroughs A, Bruix J (2003):** Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 362 (9399), 1907-1917
- Llovet JM, Ducreux M, Lencioni R, Di Bisceglie AM, Galle PR, Dufour JF, Greten TF, Raymond E, Roskams T, DeBaere T (2012):** EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 56, 908–943
- Malnick S, Melzer E (2005):** Liver, Pancreas and biliary Tract: Clinical review routine ultrasound-guided liver biopsy: A time whose idea has come? *J Clin Gastroenterol* 39 (10), 900-903
- Müller M:** Lebertumoren, in: *Chirurgie für Studium und Praxis*. Hrsg.: Müller M u.a.. Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach 2010/2011, 245-248
- Namkung S:** Superparamagnetic Iron Oxide (SPIO)-enhanced Liver MR Imaging with Ferucarbotran: Efficacy for Characterization of Focal Liver Lesions with T2-weighted FSE and T2*-weighted GRE and Early Dynamic T1-weighted GRE sequences. *Med Diss München* 2006
- Neuhaus PJ, Wittekind CF.:** Maligne Tumore der Leber, in *Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltrakts II*, 1. Auflage. Springer-Verlag, Heidelberg 2007, 9,11,13
- Neurophysiologie Universität Göttingen:** Patienteninformation. Diagnostische und therapeutische Verfahren Computertomographie. [Http://neurologie.uni-goettingen.de/index.php/computertomographie.html](http://neurologie.uni-goettingen.de/index.php/computertomographie.html)
- Nicolau C, Catalá V, Vilana R, Gilabert R, Bianchi L, Solé M, Pagés M, Brú C (2004):** Hepatobiliary-Pancreas. Evaluation of hepatocellular carcinoma using SonoVue, a second generation ultrasound contrast agent: correlation with cellular differentiation. *Eur Radiol* 14 (6), 1092-1099

Novelline RA, Heuck A: Die Bildgebenden Verfahren; in: Squire's Radiologie. Studienausg. Grundlagen der klinischen Diagnostik; Hrsg. Novelline RA, Heuck A; 2. Auflage. Schattauer-Verlag, Stuttgart 2001, 28-37

Padge BO: CT- und Ultraschallgesteuerte perkutane Biopsie mit einem automatischen Endschnitt-Biopsie-System: Durchführung, Ergebnisse und Komplikationen. Med Diss Münster 2004

Patel KD, Abeysekera KW, Marlais M, McPhail MJ, Thomas HC, Fitzpatrick JA, Lim AK, Taylor-Robinson SD, Thomas EL (2011): Recent advances in imaging hepatic fibrosis and steatosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 5 (1), 91-104

Patel T (2006): Cholangiocarcinoma. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 3 (1), 33-42

Paul SB, Gulati MS, Sreenivas V, Madan K, Gupta AK, Mukhopadhyay S, Acharya SK (2007): Evaluating Patients with cirrhosis for hepatocellular carcinoma: Value of clinical symptomatology, imaging and alpha-fetoprotein. *Oncology* 72 (1), 117-123

Pausch J: Leberbiopsie und Laparoskopie, in: Hepatologie. Hrsg. Gerok W und Blum HE u.a.; Urban und Schwarzenberg, München 1995, 213-219

Pirisi M, Leutner M, Pinato DJ, Avellini C, Carsana L, Toniutto P, Fabris C, Boldorini R (2010): Reliability and reproducibility of the Edmonson grading of hepatocellular carcinoma using paired core biopsy and surgical resection specimens. *Arch Pathol Lab Med* 134 (12), 1818-1822

Radiologie Universitätsklinikum Bonn. Radiologische Klinik: Patienteninformation, Kontrastmittel.

[Http://imbie.meb.uni-bonn.de/radiologie/Patienteninformation/Kontrastmittel.html#SPIO](http://imbie.meb.uni-bonn.de/radiologie/Patienteninformation/Kontrastmittel.html#SPIO)

Ramadori G, Neugebauer K (2005): Bildgebende Diagnostik der Leber: Ultraschall/CT/MRT – Stellenwert aus klinischer Sicht. *Dtsch Med Wochenschr. Hepatologie* 130 (5), 201-202

Redhead DN, Leen E: Diagnosis of liver metastasis; in: Liver metastasis: Biology, Diagnosis and Treatment; hrsg. Garden OJ, Geraghty JG u.a.; Springer-Verlag, London 1998, 45-63

Rendl J (2001): Schilddrüse und Röntgenkontrastmittel: Schlusswort. *Dtsch Arztlbl* 98 (42), 48

Rexroth G: Leber (Grundlagen der Hepatologie und Lebertumoren); in: Gastroenterologie; 1. Auflage. Hans-Huber-Verlag, Bern 2005, 403-404, 526-542

Rizwan Khan M, Saleem T, Ul Haq T, Aftab K (2011): Atypical focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 10 (1), 104-106

Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD (2009): Liver biopsy. *Hepatology* 49 (3),1017-44

Santoro A, Rimassa L, Borbath I, Daniele B, Salvagni S, Van Laethem JL, Van Vlierberghe H, Trojan J, Kolligs FT, Weiss A, Miles S (2013): Tivantinib for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Oncol* 14 (1), 55-63

Schild H, Klose KJ, Poralla T, Staritz M, Dippold W: Sonographie, Computertomographie, Leberblindpunktion, Laparoskopie und sonographisch geführte Leberpunktion, Tumorerkrankungen der Leber, in: *Hepatologie in Klinik und Praxis, Grundlagen, Diagnostik und Therapie*; Hrsg. Meyer zum Büschenfelde KH, Arnold W, Hütteroth TH u.a., Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1989, 146-171, 205-213, 446-451

Schmidt AJ, Kee ST, Sze DY, Daniel BL, Razavi MK, Semba CP, Dake MD (1999): Diagnostic yield of MR-guided liver biopsies compared with CT- and US-guided liver biopsies. *J Vasc Interv Radiol* 10 (10), 1323-1329

Seitz K, Mauch M, Vasilakis D, Willemsen F (2003): Riesenhamangiom der Leber - klinische und diagnostische Probleme - ein Fallbericht. *Ultraschall in Med* 24 (6), 413-417

Solleder P (2002): SonoVue – ein neues Ultraschall-Kontrastmittel. *RoeFo Thieme eJournals, Workshops WS 1.6*. http://www.thieme.de/abstracts/roefo/abstracts2002/daten/ws1_6.html

Stang A, Malzfeldt E (2005): Das Thema. Interventionelle Sonographie und Computertomographie: eine aktuelle Übersicht. Teil 1: Diagnostische Biopsie. *HÄB* 11, 498-502

Takayasu K, Muramatsu Y, Mizuguchi Y, Ojima H (2007): CT imaging of early hepatocellular carcinoma and the natural outcome of hypoattenuating nodular lesions in chronic liver disease. *Oncology* 72 (1), 83-91

Tanaka Y, Sasaki Y, Katayama K, Hiramatsu N, Ito A, Murata H, Enomoto N, Oshita M, Mochizuki K, Tsujii M, Tsuji S (2000): Probability of hepatocellular carcinoma of small hepatocellular nodules undetectable by computed tomography during arterial portography. *Hepatology* 31 (4), 890-898

Tannapfel A, Dienes HP, Lohse AW (2012): Indikationen zur Leberbiopsie. *Dtsch Arztebl Int* 109, 477-83

Torzilli G, Minagawa M, Takayama T, Inoue K, Hui AM, Kubota K, Ohtomo K, Makuuchi M (1999): Accurate Preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy. *Hepatology* 30 (4), 889-893

Torzilli G, Olivari N, Del Fabbro D, Leoni P, Gendarini A, Palmisano A, Montorsi M, Makuuchi M (2004): Indication and contraindication for hepatic resection for liver tumors without fine-needle biopsy: Validation and extension of an Eastern approach in a western community hospital. *Liver Transpl* 10 (2 Suppl 1), 30-3

Tung WC, Huang YJ, Leung SW, Kuo FY, Tung HD, Wang JH, Hung CH, Lee CM, Changchien CS, Yeh SA, Sun LM (2007): Incidence of needle tract seeding and responses of soft tissue metastasis by hepatocellular carcinoma postradiotherapy. *Liver Int* 27 (2), 192-200

Universitätsklinikum Düsseldorf. Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie: Leitlinien Hyperthyreose Prophylaxe. <http://www.uniklinikum-duesseldorf.de/index.php?id=9475>

Vander Borgh S, Libbrecht L, Blokzijl H, Faber KN, Moshage H, Aerts R, Van Steenberghe W, Jansen PL, Desmet VJ, Roskams TA (2005): Diagnostic and pathogenetic implications of the expression of hepatic transporters in focal lesions occurring in normal liver. *J pathol* 207 (4), 471-482

Vock P, Müller-Brand J, Valley JF (2004): Medizinische Strahlenexposition in der Schweiz Teil 2: Die Rolle dosisintensiver Untersuchungen, insbesondere der Computertomographie (CT). *Schweiz Med Forum* 4, 865-872

Vock P, Valley JF (2004): Medizinische Strahlenexposition in der Schweiz Teil 1: Frequenzen, Dosen Konsequenzen. *Schweiz Med Forum* 4, 845-850

Volk BA, Wenz W & Blum U, Blum HE,: Sonographie, Computertomographie und Kernspintomographie & Tumoren der Leber und des biliären Systems, in: *Hepatology*. Hrsg. Gerok W und Blum HE u.a.; Urban und Schwarzenberg, München 1995, 165-179, 189- 198 & 635-650

Willatt JM, Hussain HK, Adusumilli S, Marrero JA (2008): MR imaging of hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: Challenges and controversies. *Radiology* 247 (2), 311-330

Zentner J, Bogner JR, Gresser U, Willführ B, Späthling S, Zoller WG. Grundlagen der Ultraschalldiagnostik in: *Einführung in die Ultraschalldiagnostik, Kurzgefasstes Lehrbuch und Atlas*. Hrsg. Zoller WG, Gresser U, Zöllner N. 2. Auflage, Karger-Verlag, Basel 1994, 6-13, 14-21, 22-29, 35-44, 46-66

Danksagung

Mein allerherzlichster Dank geht an Herrn Professor Dr. med. Sauerbruch für die freundliche Übernahme meiner Dissertation als neuer Doktorvater und seine Unterstützung.

Zudem danke ich meinem vorherigen Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. Dr. h.c. Ramadori, für die Überlassung des Themas und für die Beratung in den vorherigen Jahren.

Frau Dr. Silke Cameron möchte ich für die hervorragende, freundliche und beständige Unterstützung in den letzten Jahren danken, ihre großartige Beratung und Betreuung hat viel zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Den Mitarbeitern des Zentralarchives des Universitätsklinikums Göttingen danke ich für ihre umfangreiche Hilfe bei der Bereitstellung der Patientenakten und die stets freundliche Atmosphäre.

Zudem möchte ich den Mitarbeitern der medizinischen Statistik für die Hilfestellung danken.

Mein ganz persönlicher Dank geht an meine Eltern, meinen Lebenspartner sowie an meine Freundinnen Dr. Sabine Müller und Dr. Stephanie Keßels für ihre vielseitige Hilfestellungen und zielführenden Korrekturen.