

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik mit Schwerpunkt
Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Wertung der Diagnose „Fokalnoduläre
Hyperplasie“ durch betroffene Frauen in der
generativen Phase**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sophie Theophil

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. W. Wermke

2. Prof. Dr. med. M. Gebel

3. Prof. Dr. med. B. Wiedenmann

Datum der Promotion: 19.11.2010

Wertung der Diagnose „Fokale noduläre Hyperplasie“ durch betroffene Frauen

1. Einleitung	1 - 13
1.1. Leberraumforderungen	1
1.1.1. Fokale noduläre Hyperplasie (FNH)	2
1.1.1.1. Die pathomorphologische Entität „Fokale noduläre Hyperplasie“	2
1.1.1.2. Zur Ätiologie der fokalen nodulären Hyperplasie	2
1.1.1.3. Zum Vorkommen der fokalen nodulären Hyperplasie	4
1.1.1.4. Der Phänotyp der fokalen nodulären Hyperplasie	4
1.1.1.5. Diagnostik der fokalen nodulären Hyperplasie	5
1.1.1.6. Symptome der fokalen nodulären Hyperplasie	7
1.1.1.7. Therapie der fokalen nodulären Hyperplasie	7
1.1.2. Weitere differentialdiagnostisch relevante Leberläsionen	8
1.2. Zu oralen Kontrazeptiva	9
1.3. Diagnostik von Leberraumforderungen mit der Sonographie und anderen Schnittbildverfahren	11
2. Problemstellung	14
3. Patientinnen und Methoden	15-21
3.1. Fragebogen	15
3.2. Patientinnen	18
3.3. Daten sonographischer Leberuntersuchung der Patientinnen mit fokaler nodulärer Hyperplasie	19
3.3.1. Sonographiemethoden und Geräte	19
3.3.2. Befunddokumentation	19
3.4. Datenanalyse	20
3.4.1. Fragebogenauswertung	20
3.4.2. Verlaufsbetrachtung der FNH-Größe	21
3.5. Werkzeuge der mathematisch-statistischen Dateninterpretation	21
4. Ergebnisse	22-53
4.1. Auswertung des Fragebogens der Patientinnen mit FNH	22
4.1.1. Kennwerte der Gruppe befragter Patientinnen	22
4.1.2. Antworten zu Fragen nach der Diagnosefindung der fokalen nodulären Hyperplasie	23
4.1.3. Beantwortung frauenärztlicher Fragen	28
4.1.4. Antworten zu dem den befragten Frauen bekannten Verlauf ihrer fokaler nodulären Hyperplasie	36

4.1.5.	Verarbeitung der Kenntnis und Umgang mit der Diagnose „Fokale noduläre Hyperplasie“	37
4.2.	Datenanalyse sonographischer Messungen der FNH-Größe	41
4.2.1.	Gesamtbetrachtung der FNH-Größe bei Frauen	41
4.2.2.	Graphen altersabhängiger Zeitreihen der FNH-Größe bei Frauen	43
4.2.3.	Biostatistische Formalisierung der Verlaufstendenz der FNH-Größe bei Frauen	44
5.	Diskussion der Ergebnisse	54-77
5.1.	Die Stichprobe der zur FNH-Problematik betrachteten Patientinnen	54
5.2.	Erkenntnisse aus Befragungsergebnissen von Patientinnen mit fokaler nodulärer Hyperplasie	55
5.2.1.	Reflexion der Diagnosefindung der fokalen nodulären Hyperplasie durch betroffene Frauen	55
5.2.2.	Zu Problemen weiblicher Patienten mit der Diagnose „Fokale noduläre Hyperplasie“	61
5.2.3.	Einstellung der Patientinnen zur Diagnostik der fokalen nodulären Hyperplasie	66
5.3.	Größe fokaler nodulärer Hyperplasien bei Frauen im Verlaufe ihres Lebens	67
5.3.1	Zur Entwicklung der Größen fokaler nodulärer Hyperplasien bei Frauen	68
5.3.2	Frequenz und Distanzen von FNH-Kontrolluntersuchungen	70
5.4.	Zweckmäßige Diagnostik fokaler nodulärer Hyperplasien	72
5.5.	Methodenkritik	74
5.6.	Schlussfolgerungen	76
6.	Zusammenfassung	78-79
7.	Abkürzungen	80-81
8.	Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen	82-84
9.	Literatur	85-92

Anhang	A-C
• Erklärung	A
• Curriculum vitae	B
• Danksagung	C

1. Einleitung

Anlass zu vorliegender Studie waren Fragen fast aller in die funktionsdiagnostische Abteilung der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der Charité – Campus Mitte überwiesener Patientinnen nach Konfrontation mit der Diagnose „**fokale noduläre Hyperplasie**“ (FNH).

1.1 Leberraumforderungen

Definitionsgemäß sind **Raumforderungen der Leber** umschriebene (fokale) Bezirke im Parenchym, welche mit bildgebenden Systemen dargestellt werden können.

Tabelle 1-1: Lebertumore und tumorähnliche Läsionen

Benigne Tumoren	Maligne Tumoren
Tumorähnliche Läsionen	
Fokale noduläre Hyperplasie	
Mikrohamartom (von-Meyenburg Komplex)	
Mesenchymales Hamartom	
Leberzysten	
Abszesse	
Fokale Mehr- bzw. Minderverfettung	
Regeneratknoten	
Epitheliale Tumoren	
Leberzelladenom	Hepatozelluläres Karzinom
Gallengangsadenom	Cholangiokarzinom
Biliäres Zystadenom	Biliäres Zystadenokarzinom
Karzinoid	Plattenepithelkarzinom
Mesenchymale Tumoren	
Hämangiom	Hämangiosarkom
Hämangioendotheliom	Undifferenziertes Sar-kom
Fibrom	Fibrosarkom
Leiomyom	Leiomyosarkom / -Blastom
Lipom	Liposarkom
Gemischte Tumoren	
Teratom	Hepatoblastom

Die Abbildbarkeit umschriebener Regionen in einem Organ setzt entweder Grenzschichten, variierend durchströmte Gefäße oder unterschiedliche funktionelle oder biochemische Aktivität mit der Folge unterscheidbarer Matrix voraus. Leberraumforderungen (siehe Tabelle 1-1) können entweder hepatischer Natur oder metastatischen Ursprunges sein. Das Leberparenchym ist histologisch heterogen. Benigne und maligne

primäre Leberläsionen gehen entweder von Hepatozyten, von Gallengangsepithelien oder von mesenchymalen Strukturen der Leber aus (Kopka 2002). Neben Neoplasien und tumorähnlichen Läsionen sind aber auch fokale Fettverteilungsstörungen, Zysten und zirkumskripte Entzündungen oder Abszesse relevante Raumforderungen.

Ziel der Diagnostik von Leber Raumforderungen ist es, **Art, Dignität** und **Stadium** (Grading) sowie **Lage** und **Größe** festzustellen, um angemessene Behandlungen zu indizieren. Dignität bezeichnet die graduelle **Bösartigkeit** von Neubildungen, die man von benigne, borderline, semimaligne bis maligne abstuft. Das Tumorverhalten beschreibt man durch Wachstum, Abgrenzung, Differenzierung, Zellveränderung und **Verlauf**.

1.1.1. Fokale noduläre Hyperplasie (FNH)

1.1.1.1. Die pathomorphologische Entität „Fokale noduläre Hyperplasie“

Die heterogene Gruppe tumorähnlicher Läsionen im Leberparenchym, zu denen die **FNH** gehört, werden heutzutage sonographisch rasch erkannt und unterschiedlich verlässlich differenziert.

Die erste Mitteilung über die **FNH**: „Die knotige Hyperplasie und das Adenom der Leber“ (Simmonds 1884) legte schon im Titel nahe, zur Verwechslung führende Ähnlichkeiten mit Adenomen zu beachten. Beispielsweise wurden bei Nachbefundungen von 43 histologisch primär diagnostizierten Leberzelladenomen bei etwa einem Drittel (28%) dann eine FNH festgestellt (Nime et al. 1979). Der pathomorphologisch geprägte Begriff „Fokale noduläre Hyperplasie“ (Edmondson 1958) umreißt eine Entität, die in der Folge allgemein – auch durch die WHO – etabliert wurde (Ishak et Rabin 1975). Jedoch kam es doch zu Problemen bei der eindeutigen Klassifikation mit verwirrenden Begriffen, vor allem wegen Verwechslungen mit oder ungenügenden Abgrenzungen von Leberadenomen. Klärung brachte dann die Positionierung der WHO, welche die FNH als ein tumorartiges Gebilde knotig angelegter Hepatozyten normaler Beschaffenheit in einer sonst (nahezu) normalen Leber beschrieb.

1.1.1.2. Zur Ätiologie der fokalen nodulären Hyperplasie

Obwohl die Ätiologie der FNH noch diskutiert wird, sprechen für die Verursachung der FNH durch eine **vaskuläre Malformation** ein gehäuftes Auftreten mit Teleangiektasien, arteriovenösen Fisteln, Morbus Osler (Colle et al. 1998, Wanless et al. 1989), abnormer venöser Drainage (wie kongenitale portokavale Anastomose) und das oft gleichzeitige

Auftreten mit Hämangiomen (Wermke et al. 2001). Auch Mathieu et al. (1998) fanden bei 23% und Schade (2002) bei 14,3% der FNH-Patienten ein überproportional häufiges Auftreten eines oder mehrerer Angiome. Offenbar sind diese beiden Entitäten kongenitale Gefäßmalformationen. Schon früher deuteten Wanless et al. (1985) die FNH als hyperplastisch-regenerative Reaktion im Lebergewebe auf regional verstärkte Perfusion durch isolierte großkalibrige Arterien.

Der reaktive Widerstand der Sinusoide induziert lokal Leberzellbälkchenproliferationen mit nachfolgender Verengung. Die FNH unterscheidet sich von mesenchymalen Hamartomen durch das Fehlen unreifzelliger Bindegewebelemente. Russell et al. (1984) vermuten für die gesteigerte Proliferation der Hepatozyten einen thrombozytären Faktor, der die DNA-Synthese anregt. Fischer et Lankes (1991) postulieren wegen einheitlicher Größe der Pseudolobuli einen regulierten Proliferations- und Differenzierungsprozess.

Obwohl die fokale noduläre Hyperplasie alle Zellarten der Leber enthält, ist die normale Läppchenarchitektur aufgehoben. Etwa $\frac{7}{8}$ dieser Läsionen weisen ein nodulär hyperplastisches Parenchym, eine arteriovenöse Malformation und Gallengangsproliferate auf. Mitunter sind Portalfehlbildungen mit soliden Läsionen kombiniert (FNH, Adenom, noduläre regenerative Hyperplasien, HCC, Hepatoblastom). Möglicherweise geht also auch eine FNH aus Arealen mit anormalen Portaltrakten hervor, weil die dort gesteigerte arterielle Perfusion Proliferationen induziert und so knotige Hyperplasien auslöst (Kondo et al. 1998).

Als Verschiebung der dualen Leberperfusion zugunsten der Leberarterien interpretieren Lalonde et al. (1992) die Beobachtung einer portosystemischen Anastomose in Verbindung mit einer FNH. Unter Patienten mit kongenitaler portokavaler Fistel beobachtete Wermke (2006) fünf Fälle mit einer FNH. Es war hinweisend, dass während seiner Langzeitbeobachtung bei einer Patientin die Spontanastomose intrahepatisch obliterierte und eine zuvor histologisch gesicherte FNH sich nicht mehr darstellte. Überwiegend subkapsulär gelegen, werden multiple FNH auch in Kombination mit epithelialen (fibrolamelläres Karzinom, HCC) und mesenchymalen Neoplasien (Sarkome) oder bei Filiae neuroendokriner Karzinome beschrieben (Wermke 2006).

Genetische Faktoren, welche die Diathese zur Ausbildung einer FNH oder zu konkordanten Gefäßmalformationen befördern, vermuten Mindikoglu et al. (2005) bei eineiigen Zwillingen mit jeweils einer FNH im gleichen Lebersegment. Mathieu et al. (1998), Haber et al. (1995) sowie Lalonde et al. (1992), Shortell et Schwartz (1991), Goldin et Rose (1990) und Wanless et al. (1985, 1989) beobachteten Fälle, bei denen die fokale

noduläre Hyperplasie mit intrakraniellen Gefäßmissbildungen vergesellschaftet war. Nach Gaffey et al. (1996) soll in den meisten FNH das x-Chromosom uniform inaktiviert sein und sie erklären die FNH-Entstehung mit persistierenden monoklonalen Stammzellen. Paradis et al. (1997) stellen gegensätzlich dazu eine stochastische Inaktivierung des x-Chromosoms fest und leiten daraus eine polyklonale Läsion ab. In der Folge vorgelegte Studien machen für die hyperplastischen und dystrophischen Gefäße des tumorartigen Gebildes – verglichen mit normalem Lebergewebe – erhöhtes Angiopoietin-1 und erniedrigtes Angiopoietin-2 verantwortlich (Paradis et al. 2003).

1.1.1.3. Zum Vorkommen der fokalen nodulären Hyperplasie

Die fokale noduläre Hyperplasie ist die zweithäufigste benigne Raumforderung (Helmberger et al. 2004, Zoller et Liess 1994, Wanless et al. 1985), die im Gegensatz zu Malignomen kapsellos und in zirka 80 % der Fälle solitär auftritt (Shen et al. 2007, Uggowitz et al. 2000, Weimann et al. 1997). Die Inzidenz der FNH liegt wahrscheinlich bei etwa 10 auf 100.000. Autopsisch wurden von Knowles et Wolff (1976) 8% FNH-Fälle unter allen Lebertumoren registriert und von Wanless et al. (1985) wurde die Prävalenz der FNH mit 0,31% angegeben. Diese wurde dann auch zwischen 3 / 100.000 (Zoller et Liess 1994) bis 30 / 100.000 pro Jahr beziffert (Dröge et al. 1996). Weil diese begrenzt repräsentativen Untersuchungen sich auf selektierte Gruppierungen beziehen, könnten diese Werte durchaus höher anzusetzen sein (Nufer et al. 1999). So berichten Cherqui et al. (1995) im Zeitraum zwischen 1988 bis 1992 von einer Versechsfachung der Fälle, was hauptsächlich einer verbesserten Ultraschalldiagnostik zuzuschreiben ist.

Eine Gemeinsamkeit mit dem Adenom liegt im gehäuften Auftreten der FNH bei Frauen im Alter von 20 bis 40 Jahren, die mindestens acht mal häufiger als Männer betroffen sind (Chang et al. 2005). Biecker et al. (2003) und Weimann et al. (1997) postulierten sogar ein 11-fach erhöhtes Auftreten bei Frauen.

1.1.1.4. Der Phänotyp der fokalen nodulären Hyperplasie

Die tumorartige FNH ist eine überwiegend subkapsuläre Leberläsion. Im Gegensatz zum hepatozellulären Adenom erreicht sie jedoch nur selten eine Größe über 5 cm; nach Angaben von Vogl et al. (2006) wird in 85 % der Fälle eine Größe unter 5 cm gemessen. Pathognomonisch für die FNH sind die Ausbildung einer zentralen sternförmigen Narbe sowie darin verlaufende Arterien, von denen radspeichenartig in Bindegewebssepten verlaufende – nach Wermke (2006) für FNH typische – Gefäße ausgehen.

Das nutritive Gefäß ist häufig ein Ast der Arteria hepatica (Uggowitzer et al. 2000). Fibrose Septen grenzen kleine knotenförmige Parenchymareale mit Gallengangsproliferaten und Gefäßanomalien ab. Mikroskopisch sieht man Fasern, chronisch-entzündliche Infiltrate, eventuell epitheloidzellige Granulome sowie Neoductuli, jedoch keine maligne Entartung. Auch finden sich lymphozytäre Infiltrate und im Unterschied zum Adenom prominente, cholangiogene Proliferate innerhalb bindegewebiger Septen (Laurent et al. 2003), jedoch ohne die im Parenchym charakteristischen Periportalfelder (Wanless et al. 1985). Typischerweise lassen sich von Kupffersche Sternzellen nachweisen. Die FNH kommt in 10 bis 30 % mehrfach vor (Schade 2002, Cherqui et al. 1995, Schild et al. 1987, Wanless et al. 1985, Knowless et Wolff 1976). Colle et al. (1998) berichteten sogar von einer Patientin mit mehr als 30 fokalen Läsionen, davon eine mit einem maximalen Durchmesser von 11 cm.

1.1.1.5. Diagnostik der fokalen nodulären Hyperplasie

Das Methodenspektrum der bildgebenden Leberdiagnostik hat sich seit Einführung der Schnittbildverfahren grundlegend verändert. Hepatische Tumoren werden häufiger entdeckt und wegen der hohen Prävalenz benigner Läsionen rückten die besonders gering belastenden, einfach anwendbaren und treffsicheren Sonographietechniken in die erste Reihe. Die nun am weitesten verbreitete Sonographie ist grundsätzlich das primäre bildgebende Verfahren diagnostischer Untersuchungsfolgen.

Lüning et al. (1991) favorisierten zur weiteren absichernden bildgebenden Diagnostik die Kombination von kontrastmittelgestützter Computertomographie mit der Sonographie.

Eine Biopsie zur histologischen Enddiagnose – dem „Goldstandard“ zur Tumordiagnostik – ist oft erst bei begründetem Verdacht und nach kontrastmittelgestützter Computertomographie indiziert, wenn die Tumoren punktionsgünstig lokalisiert sind. Die **Artdiagnose** der fokalen nodulären Hyperplasie gelingt aber mit aktuell verbreiteten Techniken der bildgebenden Diagnostik grundsätzlich zuverlässig.

Ähnlich wie das Hämangiom wird auch die FNH meist zufällig sonographisch entdeckt. So waren in einer von Weimann et al. (1997) durchgeführten Studie 44 % der FNH-Fälle Zufallsbefunde, während bei 32,7 % der Patienten mit einer FNH abdominelle Beschwerden die Suche auslösten. Es finden sich Angaben, wonach sogar bis zu 75 % fokaler nodulärer Hyperplasien asymptomatisch verlaufen (Cherqui et al. 1995).

Nach Uggowitzer et al. (2000) stellt sich die FNH in 55 % der Fälle im Nativsonogramm

isoechogen und in 45 % hypoechogen dar. Erst nach Applikation von Ultraschallkontrastmitteln zeigt die arterielle Vaskularisation der FNH innerhalb kürzester Zeit ein typisches An- und Abflutungsverhalten und garantiert erheblich feinere Differenzierungen bezirklicher Gefäßdurchstömungen. Diese physikalisch plausible Überlegenheit zeigt sich oft sogar bei Fällen, die durch Computer- oder Magnetresonanztomographie nicht sicher beurteilt werden konnten (Wermke et Gassmann 1998). Die kontrastmittelunterstützte Sonographie stellt für gutartige Lebertumoren quasi den diagnostischen „Goldstandard“ dar (Wermke 2006).

Mit der fundamentalen Sonographie erkannte Leberraumforderungen können aber nur bei größerer Erfahrung sicher befundet werden, gerade bei der Differenzierung von FNH und Adenomen werden Probleme deutlich. Die Farb-Doppler Sonographie ermöglicht eine diagnostisch relevante Einteilung der Gefäßstrukturierung einer FNH. Wermke (2006) klassifizierte die erkennbare Gefäßkonfiguration der FNH des klassischen Typs während der früharteriellen Kontrastphase in die Gefäßtypen IA, IB und II, wobei er den typischen radspeichenartigen Gefäßverlauf der nutritiven Arterie (Typ Ia) von einer Sonderform mit exzentrischem oft korbartigen Verzweigungstyp (Typ Ib) abgrenzt. Charakteristisch für eine teleangiektatische FNH ist die Gefäßarchitektur vom Typ II, bei der weder eine weite zuführende Arterie, noch deren radspeichenartige Verästelung erkennbar wird.

Boozari et al. (2007) meinen, dass die Magnetresonanztomographie der Computertomographie bei der Differenzierung atypischer fokaler nodulärer Hyperplasien überlegen wäre. Uggowitz und Mitarbeiter (2000) halten jedoch die triphasische Spiral-Computertomographie neben der kontrastmittelunterstützten Sonographie für ein sicheres Verfahren zum Erkennen einer FNH. In der MRT macht man sich unter anderem die im Gegensatz zum Adenom spätere Anreicherung dafür üblicher Kontrastmittel – meist ein Gadolinium-Meglumin-Salz der Diethylentriaminpentaessigsäure – zunutze (Weissleder et al. 2003).

Wegen der Zusammensetzung der FNH aus normalen Leberzellen mit überwiegend arterieller Versorgung erscheint sie in der Computertomographie nativ iso- bis leicht leberhypodens. In der Magnetresonanztomographie ist die FNH nativ bei T1-Betonung iso- oder leicht hypointens, bei T2-Betonung iso- oder leicht hyperintens zum umgebenden Leberparenchym. Nach Kontrastmittelgabe zeigt sich auch hier eine rasche arteriel-

le Anflutung in der Frühphase. Schon nach sehr kurzer Zeit (~45 s) wird die FNH leberisodens beziehungsweise isointens (bei T1-Betonung). Meist demaskiert sich in den Kontrastmittel-Scans die zentrale Narbe und bei größeren Tumoren erscheinen die Lebervenen sichtbar verdrängt.

1.1.1.6. Symptome der fokalen nodulären Hyperplasie

Insgesamt gesehen verläuft die FNH weitestgehend erträglich bis asymptomatisch und erfordert in der Regel keine Therapie.

Weimann et al. (1997) fanden bei ihrer Verlaufsbeobachtung über etwa 32 Monate von 53 Patienten mit einer FNH keinen Hinweis auf eine maligne Transformation. Letztere ist eine extreme Seltenheit (Mettlin et Natarajan 1981). Diese Aussage bestätigte Wermke (2006), der bei über 400 untersuchten Fällen mit klassischer FNH bisher keine Spontanhämorrhagie beobachtete. Zur Blutung führen kann lediglich die in zirka 2 % der Fälle auftretende teleangiektatische Form. Uggowitzer et al. (2000), die sich auf Becker et al. (1995) stützen, erwähnen eine Tumorrupitur mit Ausbildung eines Hämoperitoneums. Auch Kleespies et al. (2002) operierten eine rupturierte FNH. Von einem ähnlichen Fall berichten Chang et al. (2005), nachdem man bei einer 42-jährigen Patientin ohne orale Kontrazeption histologisch eine rupturierte FNH diagnostizierte, welche sich radiologisch als Adenom darstellte. In einer Literaturanalyse beschreiben Mössinger et al. (1999) 28 Schwangere mit einer benignen Leberraumforderung. Zu acht erheblichen Komplikationen wie Rupturen kam es nach Angabe der Autoren, es wurde jedoch darauf hingewiesen, dass keine sichere Unterscheidung zwischen FNH und Adenom erfolgte. Somit besteht kein Widerspruch zu publizierten Ansichten, nach der bei einer FNH im Gegensatz zum Adenom komplikationslose Schwangerschaften zu erwarten sind (Mathieu et al. 1998, Weimann et al. 1998).

1.1.1.7. Therapie der fokalen nodulären Hyperplasie

Die exakte Diagnosestellung einer FNH ist wegen der Entbehrlichkeit einer chirurgischen Intervention (Cherqui et al. 1995) außerordentlich wichtig. Eine Operationsindikation besteht nur im äußerst seltenen Fall eines sehr großen, symptomatischen Knotens (Oldhafer et Stavrou 2006); eventuell könnte durch Druck der Glissonsche Leberkapsel Schmerz das wesentliche Symptom sein (Kreitner et al. 1987). Mitteilungen existieren, dass es wegen des vermehrten Blutangebotes nicht selten nach einer Resektion erneut zu Hyperplasien kommen kann (Wermke 2006). In den meisten Fällen ist ohnehin mit

einer Schrumpfung der FNH im Laufe der Zeit zu rechnen, da sich meist an das durchblutungsbedingte Wachstum eine durch Thromben und sekundäre Gefäßschäden bedingte Phase geringeren Blutflusses anschließt (Wermke 2006).

1.1.2. Weitere differentialdiagnostisch relevante Leberläsionen

Das **Leberzelladenom** ist ein primärer Lebertumor mit der Inzidenz von etwa 3,4 pro 100.000. Wermke (2006) findet bei Langzeitbeobachtungen ein Verhältnis von Adenomen zu FNH von 1 zu 155. Betroffen sind meist junge Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen (Fitz 1984) und bei denen auch gehäuft Komplikationen, wie Einblutungen in das Adenom oder Rupturen beobachtet werden (Biecker et al. 2003). Högemann Savellano et al. (2004) differenzieren zwischen hormonell verursachtem Adenom und präexistenter Adenomatose, welche mehr als 10 Leberherde meint (Flejou 1985). Wegen mit der Größe steigender Rupturgefahr sowie möglicher Entartung sollten nach Biecker et al. (2003) alle Adenome über 5 cm reseziert werden. Für das Adenom ist die zentripetale Kontrastierung im Kontrastmittel-Sonogramm charakteristisch (Wermke 2006).

Das **Hämangiom** besteht aus eng zusammenliegenden kavernösen Gefäßen und ist mit einer Inzidenz von etwa 5% bis 20% die häufigste benigne Leberläsion. Typisierender Unterschied zu Gefäßmissbildungen ist die Endothelzellenhyperplasie. Diese gefäßreiche Neoplasie besitzt eine komprimierbare Kapsel (Ozakyol et Kepaci 2006, Takagi 1985, Ishak et Rabin 1975). Ähnlich wie beim Adenom besteht ein östrogenbedingter Wachstumseffekt (Biecker et al. 2003, Takagi 1985). Nach Kontrastmittelgabe zeigt sich als Anreicherung von außen zum Zentrum das klassische „Irisblendenphänomen“ (Wermke et Gassmann 1998).

Regeneratknoten sind meistens kapsellos, haben aber im Gegensatz zu Adenomen Portalfelder und Gallengänge.

Noduläre regenerative Leberhyperplasien (NRHL) sind Läsionen, bei denen das Parenchym diffus mikronodulär, ohne fibröse Septen zwischen den Knötchen, umgewandelt ist. Es ist eine Begleiterscheinung, unter anderem von systemischen Autoimmun- und hämatologischen Erkrankungen (Arey et al. 2007).

Das **hepatozelluläre Karzinom** (HCC) ist mit etwa 90 % der häufigste primäre Lebertumor; er entsteht in 1 % bis 4 % der Fälle im Gefolge einer B- oder C-Virushepatitisbedingten Leberzirrhose (Röcken et Neumann 2007, Oldhafer et Stavrou 2006, Schurr et al. 2006). Ein typisches CT- oder MRT-Abbild gibt es nicht, einzig die Inhomogenität des Tumors sowohl nativ als auch mit Kontrastmittel in allen Phasen ist wegweisend für

ein HCC.

Das **cholangiozelluläre Karzinom** (CCC) ist nach dem HCC der zweithäufigste primäre maligne Tumor und betrifft 5 % bis 10 % der Lebermalignome. Es geht von intrahepatischen Gallenwegen aus (Wiedmann et al. 2005, Kubicka 2004).

Metastasen sind die häufigsten malignen Lebertumoren (Boozari et al. 2007, Ritz et Buhr 2004).

Das **Lymphom** ist im CT-Scan und MRT-Bild nur bei nodulärem Befall nachweisbar.

„Echte“ **Zysten** sind mit Epithel ausgekleidet, haben eine fibröse Kapsel, keine Septierungen und sind glatt konturiert.

Polyzystischen Malformationen fehlt die Epithelauskleidung.

Peribiliäre Zysten werden bei etwa der Hälfte der Zirrhosen autoptisch erkannt, mit bildgebenden Verfahren werden sie jedoch selten gesehen und oft haben sie keine klinische Relevanz (Terayama et al. 1995).

Hamartome der Gallengänge (von Meyenburg Komplexe, Mikrohamartome) sind Duplikationen der Gallenwege mit dichter umgebender Fibrose, jedoch ohne Verbindung zum Gallengangsystem (Gallego et al. 1995).

Fokale Fettverteilungsstörungen sind umschriebene Mehr- respektive Minderverfettungen vaskulärer oder metabolisch-toxischer Genese. Sie täuschen fokale Läsionen vor, die aber mittels CT verifiziert werden.

Humane **Echinokokkosen** sind durch Echinococcus multilocularis verursachte alveoläre und durch Echinococcus granulosus ausgelöste zystische Echinokokkosen (Logar et al. 2007, Wermke 2006). Die Diagnose wird primär sonographisch, mitunter auch mittels CT gestellt (Wermke 2006, Haertel et al. 1980).

1.2. Zu oralen Kontrazeptiva

Modifizierte Östrogene zur oralen Kontrazeption – kreiert von Gregory Pincus, Carl Djerassi und John Rock – wurden 1960 von der Federal Drug Administration (FDA) als Kontrazeptivum (kurz „Pille“) zugelassen (Feige et al. 2005, Husslein et al 2001). Nachdem in der Bundesrepublik ab 1961 das Präparat Anovlar (Schering AG) und in der damaligen DDR ab 1965 Ovosiston (VEB Jenapharm) eingeführt wurde, setzte der „Pillenknicke“ ein (Keck et Breckwoldt 2002).

Klassische Pincus-Pillen enthalten ein Östrogen und ein Gestagen; eine gute Übersicht

dazu gibt Göretzlehner et Lauritzen (1995). Bei den Gelbkörperhormonderivaten werden diverse synthetische Gestagenderivate, meist das progesteronähnliche Desogestrel, benutzt und als Östrogen wird ausschließlich das synthetische Ethinylöstradiol (EE) in Mengen von 30 bis höchstens 50 µg eingesetzt. Die Variation der Östrogenderivate bewirkte die inzwischen dritte Generation der Pillen (Haub 2007). Durch Verschiebungen der Östrogen-Gestagen-Proportionen evaluierte man Mini- und Mikropillen (Boel 2001). Es gibt sogar östrogenfreie Minipillen, die im Gegensatz zur Pincus-Pille den Zervixschleim verdicken und Nidationen, nicht aber Follikelsprünge verhindern.

Man unterscheidet einheitlich zusammengesetzte klassische „Pincus-Pillen“, also **Einphasenpräparate**, von **Zwei-** und **Drei-Phasenpräparaten**, die phasenbezogen unterschiedliche Östrogen-Gestagenkombinationen enthalten, sowie (kaum mehr benutzte) **Sequenzpräparate**. Ferner gibt es injizierbare **Depotpräparate** und subkutan **implantierbare Hormonstäbchen** mit dem Wirkstoff Etonorgestrel. Übliche Gestagene der ersten Generation sind Norethisteron und Lynestrenol. Die der zweiten Generation sind Levonorgestrel und die dritte Gestagengeneration besteht aus Gestoden, Desogestrel und Norgestimat. Die Kontrazeption wird wesentlich durch das Gestagen gewährleistet, eine adäquate Proportion mit Ethinylestradiol ist für die Zykluskontrolle wesentlich. Pillen mit Gestagenen der dritten Generation gerieten vor einiger Zeit in die Kritik, weil sie das Thromboserisiko erhöhen sollen (Drive 2002), dieses Risiko ist aber immer noch niedriger als bei einer Schwangerschaft.

Mindestens sieben Millionen Frauen nehmen in Deutschland täglich die „Pille“ ein. Bis 2006 waren etwa 45 orale Kontrazeptiva mit rund 34 unterschiedlichen Rezepturen in Deutschland zugelassen (Rote Liste 2006). Davon sind $\frac{2}{3}$ aller Präparate klassische Pincus-Pillen. Dabei handelt es sich um zehn Präparate mit drei Phasen, um vier Zwei-Phasen Präparate und nur noch um zwei Sequenzpräparate. Die neue Minipille, Verhütungstäbchen, Hormonspiralen und die Dreimonatsspritze enthalten nur ein Gestagen. Übliche Kontraindikationen der Pillenanwendung sind Gravidität, hormonabhängige Tumore, Stoffwechselstörungen (Diabetes, Fettstoffwechsel), schwere Leberschäden, Hypertonie, Erkrankungen der Hirn- oder Augengefäße, Hyperkoagulabilität und Rauchen bei weiteren Risikofaktoren wie Übergewicht oder Hochdruck.

Als günstige Wirkungen der „Pille“ gelten die Beseitigung von Zyklusstörungen, Besserung von Akne, Beseitigung von Eisenmangelanämie, Schutz vor Ovarial- und Brustzysten, Reduktion von Infektionen der inneren Genitalien und Verringerung des Risikos

von Extrauterin graviditäten. Der antiandrogene Effekt von Chlormadinonacetat, Dienogest und Cyproteronacetat wirkt sich auf Haut und Haare günstig aus. Manche Frauen beobachten eine plötzliche östrogenbedingte Gewichtszunahme durch Wassereinlagerung. Das neuere Gestagen Drospirenon fördert dagegen die Wasserausscheidung.

Ob die mehrjährige Einnahme der Pille krebsfördernd wirkt, wurde trotz intensiver Forschung bis heute nicht belegt. Diskutiert wird immer wieder ein eventuelles Risiko von Gebärmutterhalskrebs. Neue Studien weisen darauf hin, dass die „Pille“ vor Ovarial- und Uteruskarzinom schützen kann (WHO Release N°167 2005).

1.3. Diagnostik von Leber Raumforderungen mit der Sonographie und anderen Schnittbildverfahren

Die drei wichtigsten Schnittbildverfahren zum Erzeugen zweidimensionaler Scans beruhen auf völlig unterschiedlichen Prinzipien. Differentialdiagnostisch relevante Merkmale methodenspezifischer Schnittbilder oft verglichener Läsionen FNH, Adenom und Hämangiom (siehe Tabelle 2-1) resultieren aus diesen differenten Abbildungsprinzipien (Boozari et al. 2007, Uggowitz et al. 2000, Nufer 1999).

- **Ultraschallabbildungen** kommen zustande, indem von einem Sender gerichtet ausgehende Schallwellen nach gewebe- und grenzflächendifferenzierender Reflexion detektiert und zu Bildinformationen verrechnet werden.
- Die **Computertomographie** stellt Schnittbilder dar, indem eine Reihe (ionisierender) Röntgenstrahlen nach parallelem Durchdringen abzubildender Volumina innerhalb einer Rotation von gegenüberliegenden Gammastrahlensensoren als Vektoren gemessen werden; Bildpunkte der Bildmatrix des Scans errechnet man mit leistungsfähigen Rechnern aus den Vektorschnittpunkten.
- **Magnetresonanztomographie** ist das Verfahren, bei dem periodisch molekulare Dipole – besonders der Protonen des Wassermoleküls – magnetisch ausgerichtet werden. Bei Rückkehr in die Ausgangslage senden diese angeregten Dipole elektromagnetische Wellen, welche von empfindlichen Antennen erfasst und zur Berechnung der Bildpunkte des Schnittbildes dienen.

Leberläsionen werden hauptsächlich mit Schnittbildverfahren Sonographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie und seltener mit nuklearmedizinischen Techniken dargestellt; gelegentlich werden sie bioptisch verifiziert. Im konventionellen Röntgenbild sind jedoch Leberläsionen nicht verlässlich zu befunden.

Die fundamentale Sonographie ist das primäre Verfahren bildgebender Oberbauchdia-

gnostik. Von verfügbaren Ausstattungen und den Fähigkeiten hängt es ab, ob beim Verdachtsfall ein CT oder ein MRT angefordert oder eine differenzierte Sonographie-technik – zum Beispiel Farb-Doppler- oder Kontrastmittel-Sonographie – herangezogen wird. Die Diagnostik der zur Rede stehenden benignen Läsionen ist eine Domäne qualifizierter Ultraschalluntersuchungen, weshalb hier nur darauf genauer eingegangen wird.

Tabelle 2-1: Idealtypische Merkmale zur Differentialdiagnostik häufiger Leber-
raumforderungen mit den meistfrequentierten bildgebenden Systemen

Läsion	Sonographie	CT	MRT
Fokale noduläre Hyperplasie	Variable Echostruktur, feinsten Halo, zentrale Narbe, mehrere Läsionen möglich. Doppler: vermehrt arterielle Signale, ggf. Verlagerung größerer Gefäße, ggf. gestielt.	Nativ isodens / hypodens, frühe intensive Kontrastmittel-Anreicherung, auf Spätaufnahmen isodens. Evtl. zentrale, sternförmige Hypodensität nach KM („zentrale Narbe“)	T1w: isointens. T2w: iso- bis leicht hyperintens, zentrale Narbe als hyperintenser Strukturdefekt. Mehrphasen-MRT nach KM: Anreicherung wie CT
Leberzelladenom	Meist echogleich, bei Einblutungen echoarm und unscharf begrenzt, nach bindegewebiger Organisation verdichtete Struktur, evtl. echoarmer Halo, selten multiple Herde. Doppler: evtl. zentral venöse Signale	Nativ isodens bis leicht hypodens, KM-Anreicherung wie FNH, jedoch meist ohne zentrale Narbe. Regressive Veränderungen und Einblutungen bei großer RF möglich. Bei Kalzifikation: DD fibrolamelläres HCC	T1w: variable Intensität. T2w: iso- / hyperintens. Teilw. Verfettung. Mehrphasen-MRT nach KM: Anreicherung wie CT. Regressive Veränderungen und Einblutungen bei großer RF möglich
Hämangiom	Typisch: homogen, echodicht, scharf begrenzt, rund bis oval ohne echoarmen Halo. Oft „speisendes“ bis „drainierendes“ Gefäß sichtbar. Atypisch: echoarme Anteile (bei Fettleber evtl. echoarm)	Typisch: „Irisblendenphänomen“ mit punktförmiger KM-Anreicherung am Rand und zunehmend im Zentrum, bei kleinen Herden nur späte Hyperdensität. Atypisch: fehlende zentrale Anreicherung	T1w: glatt begrenzt, hypointens. T2w: hyperintens Mehrphasen-MRT nach KM: zentripetal fortschreitendes Enhancement, in Spätphase hyperintens, kein peripheres „wash-out“.

Bei der – zweidimensionale Schnittbilder erzeugenden – Ultraschallmethode unterscheidet man diverse Impuls-Echo-Verfahren von Doppler-Verfahren (Kopp et Ludwig 1999, Potempa et Rassweiler 1997). Ursprünglich waren lediglich Grauwertdarstellungen von Gewebestrukturen möglich. Ein wesentlicher Fortschritt war die Bilderfassung differenter Bewegungen mittels Doppler-Effekt, womit dann durch Farbcodierung die relative Flussgeschwindigkeit in Gefäßen oder die Bewegung von Strukturen einschätz-

bar wurde. Die Farb-Doppler-Sonographie beruht auf der exakt lokalisierten Superposition von Grauwertbild und farbcodierten Geschwindigkeitscodes. Die relative Flussrichtung wird durch Färbung angezeigt, wobei üblicherweise „rot“ die Strömungsrichtung zum Schallwandler und „blau“ die Strömung weg vom Schallkopf signalisiert.

Bei Geräten, die das „harmonic imaging“ unterstützen, wird nicht nur das Echo der gesendeten Fundamentalfrequenz empfangen, sondern auch Schall mit der harmonischen Frequenz, die ein Vielfaches der Fundamentalfrequenz ist. Die harmonische wird von der Fundamentalfrequenz separat verarbeitet. Sich „stoßartig“ ausbreitende Longitudinalwellen komprimieren Gewebe und relaxieren nachfolgend wieder. Diese periodischen Druckunterschiede bewirken, dass Schall in der Überdruckzone schneller und in der Unterdruckzone langsamer wird. Die longitudinale Sinuswelle wird durch verschiedene Medien unterschiedlich deformiert und harmonische Schwingungen entstehen, Fett verformt zum Beispiel die Schallwelle stärker als Muskel.

Eine neue Qualität der Bildinformationen erlangte man durch kontrastspezifische Techniken wie die Amplituden- und phasenkodierte Pulsfolgen (CPS). Von den dabei verwendeten drei Impulsen sind zwei phaseninvertiert, während der dritte Puls phasengleich mit dem ersten liegt, jedoch nur die halbe Amplitude aufweist. Es werden sowohl lineare als auch nichtlineare Oberwellen, aber auch die Grundfrequenz erkannt. Entscheidend ist hierbei der niedrige mechanische Index, bei welchem die Bläschen bereits oszillieren, jedoch nur minimal zerstört werden. Sonovue® ermöglicht eine kontinuierliche Beobachtung des Kontrastverlaufs und verbessert die Echtzeitdarstellung des Mikroblassenstroms mit hoher Intensität bei guter Auflösung. Die Kombination aus Grundfrequenz und harmonischen Kontrastmittelsignalen stellen Signaturen von Kontrastmittel und Gewebe dar, was die diagnostische Spezifität und Sensitivität von Kontrastmitteluntersuchungen erheblich verbessert.

Alle in vorliegender Studie betrachteten Patientinnen wurden mit solchen hochstehenden sonographischen Verfahren untersucht und definitiv diagnostiziert.

2. Problemstellung

Anlässlich gezielter sonographischer Untersuchungen zur definitiven Diagnostik fokaler nodulärer Hyperplasien und dabei erforderlicher Explorationen überwiesener Patientinnen in der **Medizinischen Klinik und Poliklinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie** stellten diese Frauen drängende Fragen hinsichtlich Belastbarkeit, Risiken bei Kinderwunsch und Prognose. Grundsätzliche Antworten auf solche Fragen bedürfen zur Qualifizierung ärztlicher Beratungen betroffener Frauen besser gesicherter Informationen.

- I. Als **erster Teil des Problems** stellte sich somit eine genauere **retrospektive Synopsis** und wertende Analyse subjektiver Einstellungen und Unklarheiten der Patientinnen mit FNH. Somit ergab sich die Notwendigkeit, eine angemessen umfangreiche Gruppe dieser Patientinnen gezielt **mittels Fragebogen** zu befragen.
- II. Ein **weiterer Teil des Problems** war die biostatistische Darstellung der Wachstums- und Schrumpfungstendenz fokaler nodulärer Hyperplasien im Verlauf des Lebens betroffener Frauen. Zum einen sollte statistisch die Zeitspanne und die Geschwindigkeit der mittleren Größenänderung von FNH beschrieben werden und zum anderen sollten Trendfunktionen des FNH-Wachstums sinnvolle Intervalle für sonographische Verlaufskontrollen begründen.

Diese **Probleme zu lösen**, zielte also darauf ab, wesentliche Ängste, typische Unklarheiten und Verständnisprobleme betroffener Patientinnen systematisch zu erfassen und sowohl korrekte als auch verständliche **Antworten vorzuschlagen**.

Alle betroffenen Frauen mit fokaler nodulärer Hyperplasie beanspruchen eine plausible und zutreffende Erläuterung der Diagnose, sowie eine pragmatisch sinnvolle und einführende Beratung, wobei ein ganz besonderer Wunsch nach verständlicher Erklärung der „Dignität“ und der absehbaren „Prognose“ besteht.

3. Patientinnen und Methoden

Während einer **Vorphase** erfolgte die Gestaltung des Fragebogens. Dazu wurden während der Teilnahme an Ultraschalluntersuchungen von mindestens 35 Patientinnen mit fokaler nodulärer Hyperplasie zu stellende Fragen bezüglich Klarheit und Verständlichkeit getestet und Formulierungsanregungen dieser Frauen umgesetzt.

Der **Ablaufplan** der Studie wurde so gestaltet, dass einerseits die **sonographische Befunddatenbank von Prof. Dr. med. W. Wermke** der Abteilung für Ultraschalldiagnostik der Medizinischen Klinik und Poliklinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin selektiv abgefragt wurde und andererseits danach Fragebögen zufällig ausgewählten Patientinnen zugesandt wurden.

3.1. Fragebogen

Der Fragebogen wurde mit einem persönlichen Anschreiben von Prof. Wermke, der alle Patientinnen sonographiert hatte und deshalb eine vertrauensvolle Atmosphäre voraussetzen durfte, an 380 der ausgewählten Frauen verschickt. Innerhalb von zwölf Wochen lagen 238 beantwortete Bögen vor, welche dann ausgewertet wurden.

Tabelle 1-3: Fragebogen für betroffene Patientinnen mit der Diagnose FNH bezüglich ihrer Meinungen und Erfahrungen

Name:	Geburtsdatum:	Alter (Jahre):	Telefonnummer:
1. Wann wurde bei Ihnen ein „Lebertumor“ erkannt: im ... Lebensjahr			
2. Wie lange hat es nach der Erstdiagnose „Lebertumor“ gedauert, bis die Diagnose „FNH“ gestellt wurde:			
- nach ... Tagen	nach ... Wochen	nach ... Monaten	
3. Was war der Untersuchungsanlass, der zur Diagnose „Lebertumor“ oder FNH geführt hat:			
- Zufallsbefund bei einer Routineuntersuchung:	ja/nein		
- weil ich Beschwerden/Symptome hatte:	ja/nein	welche ...	
(Druck im Oberbauch, Schmerzen im Oberbauch, tastbare Lebervergrößerung, Juckreiz, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Abgeschlagenheit, anderes)			
- weil „Leberwerte“ erhöht waren:	ja/nein	welche ...	
4. Mit welchem Untersuchungsverfahren wurde die Erstdiagnose „Lebertumor“ gestellt.			
- Allgemeine Sonographie		Farb-Doppler-Sonographie	
- Sonographie mit Kontrastmittel		Computertomographie (CT)	
- Magnetresonanztomographie (MRT)		Szintigraphie	
- Bauchspiegelung		anlässlich einer Operation	

5. Wie häufig wurden bei Ihnen im Zusammenhang mit der Diagnose „Lebertumor“ oder „FNH“ folgende Untersuchungen gemacht (Mehrfachnennungen möglich):

- Gewebentnahmen („Leberpunktion“): ... mal keine: ...
- allgemeine Sonographie: ... mal keine: ...
- Farb-Doppler-Sonographie: ... mal keine: ...
- Sonographie mit Kontrastmittel: ... mal keine: ...
- Computertomographie (CT): ... mal keine: ...
- Magnetresonanztomographie (MRT): ... mal keine: ...
- Szintigraphie: ... mal keine: ...
- Bauchspiegelung: ... mal keine: ...
-

6. Welches Untersuchungsverfahren hat bei Ihnen die eindeutige Diagnose „FNH“ ergeben: (Mehrfachnennungen möglich):

- Gewebentnahme
- allgemeine Sonographie
- Farb-Doppler-Sonographie
- Sonographie mit Kontrastmittel
- Computertomographie (CT)
- Magnetresonanztomographie (MRT)
- Szintigraphie
- Bauchspiegelung
- anlässlich einer Operation
-

7. Welche Untersuchungsverfahren haben von der Enddiagnose „FNH“ abweichende Diagnosen gestellt (z.B. normale Leber, keine Aussage, „unklarer Befund“, nicht typisch für eine FNH, fokale Verfettung/Minderverfettung, Zirrhose, Hämangiom, Leberadenom, Leberkrebs, Lebermetastase, anderes - Mehrfachnennungen möglich).

- Gewebentnahme: welche Diagnose (s. o.): ...
- allgemeine Sonographie: welche Diagnose: ...
- Farb-Doppler-Sonographie: welche Diagnose: ...
- Sonographie mit Kontrastmittel: welche Diagnose: ...
- Computertomographie (CT): welche Diagnose: ...
- Magnetresonanztomographie (MRT): welche Diagnose: ...
- Szintigraphie: welche Diagnose: ...

8. Erste Regelblutung (Menarche) im ... Lebensjahr

9. Letzte Regelblutung (Menopause) im ... Lebensjahr

10. Einnahme oraler Kontrazeptiva („Pille“):

- ja/nein
- ab dem ... Lebensjahr bis zum ... Lebensjahr
- Gesamtdauer der Pilleneinnahme: ... Monate ... Jahre ... ich weiß es nicht mehr

11. Welche Kontrazeptiva wurden eingenommen: Namen: ... ich weiß es nicht mehr

12. War vor Pilleneinnahme bekannt, dass eine FNH/ein unklarer Lebertumor vorhanden ist: ... ja/nein

13. Wie war der größte Durchmesser der FNH zu Beginn oder während der Pilleneinnahme: ... cm ich weiß es nicht/nicht mehr

14. Ein Arzt hat mir nach der Diagnose „FNH“ geraten, die Pille nicht mehr einzunehmen: ... ja/nein

15. Ich habe trotz bekannter Diagnose „Lebertumor/FNH“ die Pille weiter eingenommen: ... (ja)

16. Ich habe die Pille seit der Diagnose „FNH“ nicht mehr eingenommen: ... (ja)

33. Ab welchem Lebensjahr ist Ihre FNH nicht mehr gewachsen:
34. Ab welchem Lebensjahr ist Ihre FNH kleiner geworden:
35. Ist Ihre FNH heute noch bei einer Ultraschalluntersuchung zu sehen?
36. Sind Sie heute davon überzeugt, dass für Ihren Lebertumor die Diagnose FNH zutreffend ist?
37. Welche Zweifel bestehen daran?
38. Reicht Ihnen die Diagnostik nun aus, um sicher zu sein, dass die FNH harmlos ist?
ja: ... nein: ... ich habe Zweifel: ...
39. Möchten Sie sich weiteren Verlaufsuntersuchungen unterziehen? ja: ... nein: ...
40. Warum wünschen Sie sich weitere Verlaufsuntersuchungen? (bitte Gründe angeben)
41. Was ist Ihre größte Sorge hinsichtlich Ihrer FNH? keine: ... welche: ...
42. Möchten Sie wegen der FNH in Zukunft
- der Kunde eines Arztes mit hoch technisierter Geräteausstattung sein
 - als Patient von einem erfahrenen Arzt behandelt werden
 - als Patient von einem Arzt behandelt werden, der nicht über die modernste Technik verfügt?
43. Machen Sie sich deshalb Sorgen, dass Sie eine FNH haben?

3.2. Patientinnen

Von denjenigen Patientinnen, welche mit dem abschließenden Befund „Fokale noduläre Hyperplasie“ von 1988 bis 2008 in der Abteilung für Ultraschalldiagnostik der Medizinischen Klinik und Poliklinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der Medizinischen Fakultät Charité untersucht wurden, enthielt die Datenbank von Prof. Wermke bis Januar 2008 mindestens 450 Vorgänge. Die Auswahl von 380 erkrankten Frauen erfolgte durch Münzwurf. Diese Frauen waren von Berliner Krankenhäusern und von Niederlassungen aus allen Ländern der BRD an die Charité überwiesen worden oder hatten sich durch Internet-Recherchen an Prof. Wermke gewandt. Meist wurde die Diagnostik einer „unklaren Leber Raumforderung“ oder aber eine „zweite Meinung“ zur Verifikation einer sonographisch oder mit anderen Schnittbildverfahren gestellten FNH-Diagnose gewünscht. Die meisten Patientinnen blieben in der Folge in weiterer Kontrolle der Charité. Die zur Verlaufsanalyse selektierten und sogar bis zu 20 Jahre lange Beobachtungsfolgen von FNH-Durchmessern umfassten 229 deutsche, österreichische und schweizer Patientinnen aus dieser Datenbank.

3.3. Daten sonographischer Leberuntersuchung der Patientinnen mit fokaler nodulärer Hyperplasie

3.3.1. Sonographiemethoden und Geräte

Die Grauwertbild- und Farb-Doppler-Sonographie erfolgte mit Geräten mit konvexen Schallwandlern (2-5 MHz): Toshiba SAL 270A, ATL HDI, ATL HDI 3000, ATL HDI 5000, Phillips IU 22 und Siemens Acuson Sequoia 512.

Die gezielte Suche nach soliden Herden erfolgte im Grauwertbildmodus in allen Lebersegmenten. Danach kamen der Farb- oder Power-Doppler und bei guten Bedingungen zur Tumorgefäßdarstellung der konventionelle gepulste Doppler zum Einsatz.

Die Parameter während der **Doppler-Sonographie** wurden so gewählt, dass zunächst die Darstellung venöser Gefäße erfolgte und danach – unter kontinuierlicher Anhebung der Pulsrepetitionsfrequenz – die der Arterien. Mittels gepulstem Doppler erfolgte die Ermittlung des intravasalen Widerstandes, während Blutgefäße durch Farb- und Power-Doppler-Signale mit gepulstem Doppler identifiziert wurden.

Die signalverstärkte **Kontrastmittelsonographie** erfolgte mit den Geräten ATL HDI 3000, ATL HDI 5000, Phillips IU 22 und Siemens Acuson Sequoia 512.

Ab 1996 erfolgten die Untersuchungen unter **2nd harmonic imaging** mit dem Gerät HDI 3000, ab 2000 mit dem HDI 5000 unter Einsatz der Pulsinversionstechnologie. Seit 2003 wurde für Kontrastmitteluntersuchungen nur noch das Gerät Acuson Sequoia 512 unter Ausnutzung von **cadence pulse sequencing (CPS)** benutzt. Für die echosignalverstärkte Sonographie diente SonoVue® (Bracco, Mailand) als intravenöser Bolus von 0,02 ml/kg Körpergewicht als Kontrastverstärker. Eventuelle Wiederholungsuntersuchungen erfolgten frühestens 10 Minuten nach der ersten Bolusinjektion und nach weitestgehender Zerstörung der Blasen durch permanente Schalleinwirkung auf Leber, Herz oder Bauchaorta.

3.3.2. Befunddokumentation

Die schriftlichen Befunddokumentationen sowie alle archivierten Sonogramme lagen vor. Die Termini technici der Befundung der Leberläsionen wurden nach Vorgaben von Prof. Wermke vereinheitlicht und für eine statistische Auswertung als Microsoft-EXCEL-Sheet aufbereitet. Das betraf zum Beispiel Lokalisation, Größe, Echogenität, Homogenität, Abgrenzbarkeit, Kontur, Halo, distale Schallverstärkung, Kapselbeziehung, Stielung und lebersegmentbezogene Tumorlokalisierung. Echosignalverstärkte Sonographien waren in praktisch bewährten Protokollen dokumentiert (Wermke 2006, Wermke et Gass-

mann 1998). Die für unsere Fragestellung wesentlichen Daten der **Tumorgröße** bezogen sich in dieser Datei immer auf die maximal ermittelte Distanz der Konturen einer FNH. Es erfolgte keine Wertung der Richtung des maximalen Diameters.

Die klinische Interpretation der Sonographiebefunde und die einheitliche Beschreibung hepatologisch-morphologischer und hämodynamischer Kriterien war deswegen über den gesamten bearbeiteten Datensatz vergleichbar, weil alle Patienten vom selben Untersucher exploriert, sonographiert und befundet worden waren. Der Untersucher legte sich in der Artdiagnose unter Berücksichtigung von Grauwertbild, pw-, Farb- oder Power-Doppler und ab April 1996 zusätzlich durch den Kontrastmitteleinsatz fest und berücksichtigte außerdem klinische Aspekte und Laborbefunde bei der Tumorzuordnung.

3.4. Datenanalyse

3.4.1. Fragebogenauswertung

Zur Fragebogenauswertung wurde eine Microsoft-ACCESS-Datenbank eingerichtet. Eine Alias-Identifikationskennziffer diente zur anonymisierten Patientenidentifikation. Die Fragen des Fragebogens wurden so untergliedert, dass die potentiellen Merkmale einer Antwort je ein erfassbares Item eines Datensatzes darstellten. In diese Access-Datenbasis wurde das Microsoft-EXCEL-Sheet der Befunddatenbank (siehe 3.3.2.) importiert und verknüpft. Somit konnten den Datensätzen jedes Fragebogens auch die hier betrachteten FNH-Diameter zugeordnet werden, sowie zusätzliche Angaben zu Körpergewicht und Größe. Als plausibilisierende Hilfsgrößen wurden Körperoberfläche und Körpermassenzahl berechnet. Die Körperoberfläche (KOF [m²]) berechnet sich nach Du Bois et Du Bois (1916) mit einem Anwendungsintervall für Größen von 73 bis 184 cm und Körpergewichten [kg] von 6 bis 93 kg aus

$$\text{KOF(m}^2\text{)} = 0.007184 * \text{Größe(cm)}^{0.725} * \text{Gewicht(kg)}^{0.425} .$$

Der „Body Mass Index (BMI)“ wurde nach Hauner et al. (2006, WHO 2000 EK IV) als

$$\text{Körpermassezahl [kg/m}^2\text{]} = \text{Gewicht [kg]} / (\text{Größe [m]})^2 \quad \text{berechnet.}$$

Die verknüpften Daten wurden als Abfragen in Microsoft-EXCEL-Worksheet exportiert. Für alle 43 Fragenkomplexe erbrachten mit bedingten Abfrage- und Berechnungsformeln untereinander verknüpfte EXCEL-Tabellen die Antworten der Auswertung als Microsoft-WORD-Dokument.

3.4.2. Verlaufsbetrachtung der FNH-Größe

Die extrahierten Untersuchungsdaten (Datum, FNH-Durchmesser) wurden je Patientin auf das Geburtsdatum normiert und als Zeitreihe betrachtet. Als Intervallierung wurden wegen der problemangepassten Dynamik Monatsteilungen zu den Berechnungen benutzt. Zur Stratifikation erwiesen sich höchstens fünf-Jahres-Schichtungen sinnvoll, da die betrachteten Verläufe sich partiell in diesen Intervallen – besonders im vierten Lebensjahrzehnt – stärker änderten. Kurvenanpassungen zur Bewertung der zentralen Tendenz der Verläufe erfolgten als lineare bis kubische Regressionen, sowie mittels iterativer Nonlinearer Anpassung.

3.5. Werkzeuge der mathematisch-statistischen Dateninterpretation

Die exportierten Abfragen der SQL-fähigen **Microsoft-Access®**-Datenbank wurden zunächst mit der Tabellenkalkulationssoftware **Microsoft-Excel®** bearbeitet.

Biostatistische Auswertungen erfolgten mit den statistischen Softwarepaketen **Statgraphics® Plus**, Version 6 (Menugistics Inc. 1993), mit **Mathcad®**, Version 6 (MathSoft Inc. 1996), mit der Tabellenstatistik WinStat, Version 3.5 (Kalmia Inc. 1998) und WinStat für Excel, Version 2003.01 (Fitch 2003). Zur Darstellung der Graphen wurde das Graphikprogramm KaleidaGraph®, Version 4.03 (Synergy Software 2003) herangezogen.

Die Berechnung statistischer Parameter und die der Prüfstatistiken zur Signifikanzprüfung – wie zum Beispiel von Häufigkeitsdifferenzen oder das Kurvenfitting – erfolgte nach üblichen Algorithmen. Außerhalb der programmtechnischen Potenzen der Standardsoftware „Statgraphics“ (Menugistics Inc. 1993) und „MathCad“ (MathSoft Inc. 1996) erforderlich werdende biostatistische Verfahren wurden mit „klassischer“ Programmieretechnik (PowerBasic; Makro- beziehungsweise Formelhinterlegung im MS-Excel-Sheet) unter Bezug auf mathematisch-statistische Standardquellen (Sachs et Hedderich 2006, Abramowitz et Stegun 1974, Clauß et Ebner 1974) bearbeitet. Graphisch gestützte Statistiken wurden mit WinStat ® für MS-Excel, Version 2003.1 (Fitch 2003) berechnet. Die Iterative Nonlineare Anpassung erfolgte mit der Marquardt-Iteration (Menugistics Inc. 1993).

Mit der Clusteranalyse mit WinStat ® für MS-Excel, Version 2003.1 wurden die graphisch bewerteten Verläufe zu ähnlichen Gruppen (Cluster) geordnet und dann nach Plausibilität rangiert (Fitch 2003, Backhaus et al. 1996, Fahrmeier et Hamerle 1984).

4. Ergebnisse

Die Ergebnisse vorliegender Studie werden in folgenden zwei Teilen dargestellt:

- 1.) **Auswertung des Fragebogens** sonographisch untersuchter Patientinnen mit der Diagnose „fokale noduläre Hyperplasie“
- 2.) **Datenanalyse sonographischer Messungen** der FNH-Größen.

4.1. Auswertung des Fragebogens der Patientinnen mit FNH

4.1.1. Kennwerte der Gruppe befragter Patientinnen

Von 380 angeschriebenen Frauen lagen 238 auswertbare Fragebögen innerhalb von 12 Wochen vor. Die Kennwerte dieser Gruppe zeigten eine Altersverteilung zu 75% in der generativen Phase und eine der weiblichen Bevölkerung vergleichbare Größenverteilung, welche mit jener der Körperoberfläche plausibel war.

Tabelle 1-4: Kennwerte von 238 Patientinnen mit FNH

Kennwerte	Aktuelles Alter [Jahre]	Gewicht [kg]	Größe [cm]	Body-Mass-Index	Gewichtigkeit	Körper-Oberfläche [m ²]
Fälle	238	238	238	238	50 % aller Fälle haben einen akzeptablen BMI	238
Mittelwert	46,3	69,5	165,2	25,5		1,76
Std.Abweichung	10,0	14,0	6,4	5,1		0,16
Schiefe	0,13	1,34	-0,24	1,35		0,70
Kurtosis	0,01	3,03	0,96	3,41		1,34
Minimum	23	44	138	16,7		1,30
Maximum	73	130	182	50,8		2,43
Spanne	50	86	44	34,1		1,13
1. Perzentil	25,0	46,4	147,0	17,2	untergewichtig	1,39
5. Perzentil	29,0	52,0	156,0	18,3		1,53
10. Perzentil	32,0	53,9	158,0	20,3	akzeptabel	1,57
25. Perzentil	40,0	60,0	160,0	22,2		1,65
Median	46,0	66,5	165,0	24,4		1,74
75. Perzentil	52,0	77,0	169,0	28,1	übergewichtig	1,85
90. Perzentil	58,1	86,1	174,0	32,0		1,99
95. Perzentil	65,1	96,0	176,0	34,5		2,05
99. Perzentil	71,8	126,9	179,0	45,1	adipös	2,26

Der Körpermasse-Index (Body-Mass-Index = Gewicht [kg] geteilt durch die quadrierte Größe [m]) ist nur ein grobes Indiz für die Sonographierbarkeit der Abdominalorgane, hier waren die Hälfte der Patientinnen übergewichtig (siehe Tabelle 1-4).

4.1.2. Antworten zu Fragen nach der Diagnosefindung der fokalen nodulären Hyperplasie

Die Frage „Wann wurde bei Ihnen ein ‚Lebertumor‘ erkannt?“ beantworteten 228 von 238 (95,8%) Frauen. Im Mittel betrug das Alter 40 Jahre, der Ereignisraum war 16 bis 72 Lebensjahre (siehe Tabelle 2-4).

Tabelle 2-4: Lebensalter (Jahre) von 228 Patientinnen mit FNH
in welchem ein „Lebertumor“ erkannt wurde

Kennwert	Wann wurde der „Lebertumor“ erkannt (Lebensalter in Jahren)
Fälle	228
Mittelwert (Jahre)	40,03
Std.Abweichung	9,59
Schiefe	0,22
Kurtosis	0,35
Minimum	16
Maximum	72
Spanne	56
5. Perzentil	24
10. Perzentil	27,9
25. Perzentil	34
Median	40
75. Perzentil	46
90. Perzentil	52
95. Perzentil	55,6

Angaben aller 238 Patientinnen (100%) über die **Dauer bis zur definitiven Diagnosestellung** „Fokale noduläre Hyperplasie“ nach der Erstdiagnose „Lebertumor“ besagten, dass diese im Mittel nach 86 Tagen bei einer Spanne von 0 (28 mal sofort) bis 2160 Tage gestellt wurde. Die definitive Diagnose wurde also nur 28 mal (11,8%) sofort gestellt (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Intervalle der Dauer bis zur definitiven Diagnosestellung
„Fokale noduläre Hyperplasie“ nach der Erstdiagnose „Lebertumor“

Dauer bis zur Diagnose FNH nach dem Befund "Raumforderung" in Tagen bei 238 Patientinnen		
28 mal	Sofortdiagnose	11,8 %
93 mal	zwischen 0 Tage und 30 Tage	39,1 %
44 mal	zwischen 30 Tage und 90 Tage	18,5 %
41 mal	zwischen 90 Tage und 180 Tage	17,2 %
14 mal	zwischen 180 Tage und 240 Tage	5,9 %
6 mal	zwischen 240 Tage und 360 Tage	2,5 %
6 mal	zwischen 360 Tage und 540 Tage	2,5 %
3 mal	zwischen 540 Tage und 720 Tage	1,3 %
3 mal	nach 720 Tagen	1,3 %

Von 209 (87,8%) Patientinnen war die FNH-Diagnose 138 mal (66%) ein **Zufallsbefund**, 29 Patientinnen machten (13,9%) hierzu keine Angaben.

Beschwerden waren 88 mal (40,6%; n=217) der **Untersuchungsanlass**; 21 Angaben fehlten.

Die von den Patientinnen mitgeteilten 88 textlichen Angaben zu damaligen Beschwerden zeigen, dass es sich dabei in 50 (56,8%) Fällen um Schmerzen im Bereich des Oberbauches handelte. Zu weiteren Beschwerden zählten allgemeine Abgeschlagenheit und Appetitlosigkeit (13,6%) sowie Übelkeit und Erbrechen (12,5%) (siehe Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Angaben der Patienten zu Beschwerden, welche damals die Suche nach einer Leber Raumforderung auslösten

Angaben	Anzahl der Angaben	Prozent von Beschwerden (n=88)	Prozent von allen (n=238)
keine Beschwerden	129		54,2
Druck/Schmerzen im Oberbauch	50	56,82	21,01
Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit	12	13,64	5,04
Übelkeit und Erbrechen	11	12,5	4,62
Sonstige	15	17,04	6,3
fehlende Angaben	21		8,82
Summe	238	100	100

Von 227 Patientinnen (95,4%) waren 89 mal (39,2%) „**erhöhte Leberwerte**“ der Untersuchungsanlass. Davon war 36 Frauen die Art der Leberwerte nicht mehr erinnerlich und bei 11 Patientinnen fehlten Angaben. Die Auswertung zeigte bei 35 Patientinnen eine alleinige Erhöhung der Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), dies entspricht fast 40% der genannten positiven Laborwerte und etwa 15% aller Befragten. Zu den weiteren genannten Laborwerten zählten die Transaminasen (Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT)), sowie neben der Gamma-GT die übrigen Cholestaseparameter (Bilirubin, alkalische Phosphatase) (siehe Tabelle 5-4).

Von den **Untersuchungsverfahren, mit denen die Erstdiagnose „Lebertumor“** gestellt wurde, fanden sich sonographische Techniken an hervorragender Stelle, gefolgt von der Computertomographie (ein Viertel) und auch noch von der Magnetresonanztomographie (ein Fünftel). Mehrfachnennungen erfolgten wegen sequentieller Untersuchungsfolgen (siehe Tabelle 6-4).

Tabelle 5-4: Angaben der Patienten zu auffälligen Laborwerten im Zusammenhang mit der Leberräumforderung

Wert	Anzahl der Angaben	Prozent „erhöhter Leberwerte“ (n=89)	Prozent von allen (n=238)
negative Laborwerte	138		57,98
Gamma GT	35	39,33	14,71
Transaminasen	3	3,37	1,26
Sonstige Laborwerte	3	3,37	1,26
Kombinationen mehrerer erhöhter Werte	12	13,48	5,04
Namen von Laborwert vergessen	36	40,45	15,13
fehlende Angaben	11		4,62
Summe	238	100	100

Tabelle 6-4: Untersuchungen mit Befund „Lebertumor“ bei 238 Patientinnen mit fokaler nodulärer Hyperplasie

Untersuchungsverfahren mit der Erstdiagnose „Lebertumor“ (mit Mehrfachnennungen)		
allgemeine Sonographie	163	mal (68,5%)
Farb-Doppler-Sonographie	14	mal (5,9%)
Sonographie mit Kontrastmittel	48	mal (20,2%)
Computertomographie (CT)	63	mal (26,5%)
Magnetresonanztomographie (MRT)	49	mal (20,6%)
Szintigraphie	7	mal (2,9%)
Bauchspiegelung	4	mal (1,7%)
anlässlich einer Operation	5	mal (2,1%)
Summe	353	mal mit Mehrfachnennungen

Tabelle 7-4: Im Zusammenhang mit dem Befund „Lebertumor“ oder FNH durchgeführte weitere Untersuchungen

Häufigkeit weiterer Untersuchungen im Zusammenhang mit der Diagnose „Lebertumor“ oder „FNH“ (mit Mehrfachnennungen)	
Biopsien	76 mal bei 56 Patientinnen, maximal 4 mal (ein Fall)
allgemeine Sonographie	565 mal bei 173 Patientinnen, maximal 20 mal
Farb-Doppler-Sonographie	147 mal bei 62 Patientinnen, maximal 12 mal
Sonographie mit Kontrastmittel	367 mal bei 181 Patientinnen, maximal 10 mal
Computertomographie	193 mal bei 118 Patientinnen, maximal 15 mal
Magnetresonanztomographie	168 mal bei 111 Patientinnen, maximal 10 mal
Szintigraphie	35 mal bei 33 Patientinnen, maximal 2 mal
Bauchspiegelung	16 mal bei 13 Patientinnen, maximal 4 mal

In den Fragebögen wurden im Zusammenhang mit dem Befund „Lebertumor“ oder FNH weitere Untersuchungen genannt. Davon wurden bei 118 (49,6%) Patientinnen weitere CT-Untersuchungen und bei 56 (23,5%) Patientinnen ergänzende oder klärende Gewebsentnahmen veranlasst (siehe Tabellen 7-4 bis 9-4).

Tabelle 8-4: Im Zusammenhang mit dem Befund „Lebertumor“ oder FNH durchgeführte Computertomographien

Computertomographie			
Anzahl	Fälle	%	Untersuchungen
0 mal	120	50,4	0
1 mal	82	34,5	82
2 mal	23	9,7	46
3 mal	6	2,5	18
4 mal	1	0,4	4
5 mal	2	0,8	10
6 mal	3	1,3	18
7 bis 14 mal	0	0	0
15 mal	1	0,4	15
Summe	238	100	193

Tabelle 9-4: Im Zusammenhang mit dem Befund „Lebertumor“ oder FNH durchgeführte Leberbiopsien

Gewebsentnahmen (Leberpunktion)			
Anzahl	Fälle	%	Punktionen
0 mal	182	76,47	0
1 mal	40	16,81	40
2 mal	13	5,46	26
3 mal	2	0,84	6
4 mal	1	0,42	4
Summe	238	100	76

Von 124 Patientinnen (52%) wurden 219 Untersuchungsverfahren (mit Mehrfachnennungen) genannt, welche im Verlauf von der Enddiagnose FNH **abweichende Diagnosen** erbrachten (zum Beispiel „normale Leber“, „keine Aussage“, „unklarer Befund“, „nicht typisch für eine FNH“, „fokale Verfettung“, „Minderverfettung“, „Zirrhose“, „Hämangiom“, „Adenom“, „Leberkrebs“, „Lebermetastase“ oder anderes). Jedoch erfolgten nach Angabe von 114 Befragten (48%) keine von der FNH abweichenden Diagnosen. In 91 Fällen (42% aller Fehldiagnosen, n=219) wurde ein „unklarer Befund“ geäußert, 29 mal wurde ein „Adenom“ (13%) und 22 mal ein „Hämangiom“ (10%) fehlbefundet. Auffällig ist hier, dass 55% der fälschlich diagnostizierten Adenome mittels CT- und MRT-Untersuchungen befundet wurden (siehe Tabelle 10-4).

Von den Untersuchungsverfahren, welche die sichere Diagnose FNH erbrachten, wurde besonders häufig die Kontrastmittel-Sonographie (154 mal = 64,7%) benannt. 16 mal wurde die Kombination Kontrastmittel-Sonographie mit CT genannt, neunmal fundamentale Sonographie mit CT und fünfmal wurde fundamentale Sonographie mit Farb-Doppler- und mit Kontrastmittel-Sonographie aufgeführt (siehe Tabelle 11-4). Vier von fünf Operationen mit Exzision der Läsion erbrachten die korrekte Diagnose.

Tabelle 10-4: Untersuchungsverfahren, die einzeln und in Kombination bei der Enddiagnose FNH bei 124 (52,1%) von 238 Patientinnen Fehldiagnosen erbrachten (Kontrast-Sono = Kontrastmittelunterstützte Sonographie; Farb-Doppler = Farbdopplerunterstützte Sonographie; CT = Computertomographie; MRT = Magnetresonanztomographie; Szintigraphie = Leberszintigraphie)

Fehldiagnosen bei Patientinnen	Untersuchungen, bei denen die fokale noduläre Hyperplasie verkannt wurde	Prozent der Fehldiagnosen bei 124 fehlbefundeten (bzw. bei allen 238) Patientinnen
68 Fehldiagnosen	Ein Untersuchungsverfahren	Fehldiagnosen bei 54,8% der fehlbefundeten (bei 28,6% von allen 238) Patientinnen
48 mal	Sonographie	
6 mal	Kontrast-Sono	
6 mal	CT	
5 mal	MRT	
3 mal	Biopsie	
31 Fehldiagnosen	Zwei Untersuchungsverfahren	Fehldiagnosen bei 25% der fehlbefundeten (bei 13% von allen 238) Patientinnen
14 mal	Sonographie; CT	
8 mal	Sonographie; MRT	
2 mal	Sonographie; Farb-Doppler	
2 mal	Sonographie; Kontrast-Sono	
2 mal	MRT; Szintigraphie	
1 mal	CT; MRT	
1 mal	Farb-Doppler ; CT	
1 mal	MRT; Biopsie	
14 Fehldiagnosen	Drei Untersuchungsverfahren	Fehldiagnosen bei 11,3% der fehlbefundeten (bei 5,9% von allen 238) Patientinnen
7 mal	Sonographie; CT; MRT	
2 mal	Sonographie; CT; Biopsie	
1 mal	Sonographie; Farb-Doppler; Kontrast-Sono	
1 mal	CT; MRT; Szintigraphie	
1 mal	Sonographie; MRT; Szintigraphie	
1 mal	Kontrast-Sono; Szinti; Biopsie	
1 mal	Sonographie; MRT; Biopsie	
9 Fehldiagnosen	Vier Untersuchungsverfahren	Fehldiagnosen bei 7,3% der fehlbefundeten (3,8% von allen 238) Patientinnen
3 mal	Sonographie; Farb-Doppler ; Kontrast-Sono; CT	
2 mal	Sonographie; CT; MRT; Szinti	
1 mal	Sonographie; Kontrast-Sono; CT; MRT	
1 mal	Sonographie; Farb-Doppler ; CT; Szintigraphie	
1 mal	CT; MRT; Szintigraphie; Biopsie	
1 mal	Sonographie; MRT; Szintigraphie; Biopsie	
Eine Fehldiagnose	Fünf Untersuchungsverfahren	Fehldiagnosen bei 0,8% der fehlbefundeten (bei 0,4% von allen 238) Patientinnen
1 mal	Sonographie; Kontrast-Sono; CT; MRT; Biopsie	
Eine Fehldiagnose	Sechs Untersuchungsverfahren	Fehldiagnosen bei 0,8% der fehlbefundeten (bei 0,4% von allen 238) Patientinnen
1 mal	Sonographie; Farb-Doppler ; Kontrast-Sono; CT; MRT; Szintigraphie	

Tabelle 11-4: Prozentuale Häufigkeiten der Untersuchungsverfahren, welche die eindeutige Diagnose „Fokale noduläre Hyperplasie“ ergaben (mit Mehrfachnennungen)

Kontrastmittel-Sonographie	64,7							
Farb-Doppler-Sonographie	10,5	21						
Magnetresonanztomographie	9,7	0,4	21,8					
Allgemeine Sonographie	21	2,94	5	16,8				
Computertomographie	6,7	0,4	5	3,9	15,6			
Szintigraphie	3,3	2,94	2,5	1,3	3,36	8		
Bauchspiegelung	0,4	0	0	0,4	0,4	0	1,3	
bei einer Operation	0,8	0,4	0	0,84	1,26	0,42	4	1,7
Verfahren	Kontrastmittel-Sonographie	Farb-Doppler-Sonographie	Magnetresonanztomographie	Allgemeine Sonographie	Computertomographie	Szintigraphie	Bauchspiegelung	bei einer Operation

4.1.3. Beantwortung frauenärztlicher Fragen

Gynäkologisch-geburtshilfliche Fragen sollten Aufschluss über mögliche Einflüsse geben.

Tabelle 12-4: Parameter der Altersverteilungen der ersten (Menarche) und letzten Regelblutung (Menopause) bei Patientinnen mit der Diagnose FNH

Kennwert	Menarche	Menopause
Fehlende Angaben	1	138
Fälle	237	100
Mittelwert	13,16	44,77
Std.Abweichung	1,8	9,61
Schiefe	-1,15	-2,44
Kurtosis	11,37	8,21
Minimum	10	15
Maximum	18	57
Spanne	18	57
Median	13	46

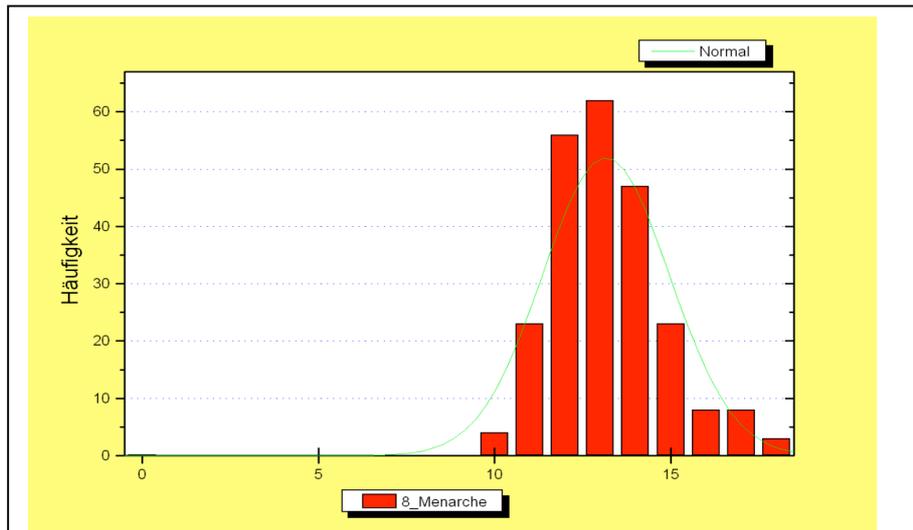


Abbildung 1-4: Altersverteilung (Jahre) der Menarche in der Gruppe der Patientinnen mit FNH

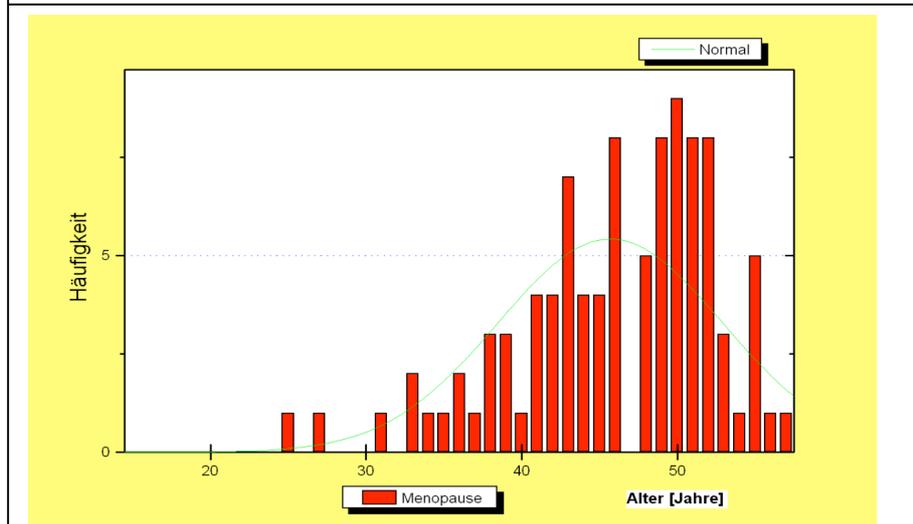


Abbildung 2-4: Altersverteilung (Jahre) der Menopause in der Gruppe der Patientinnen mit FNH

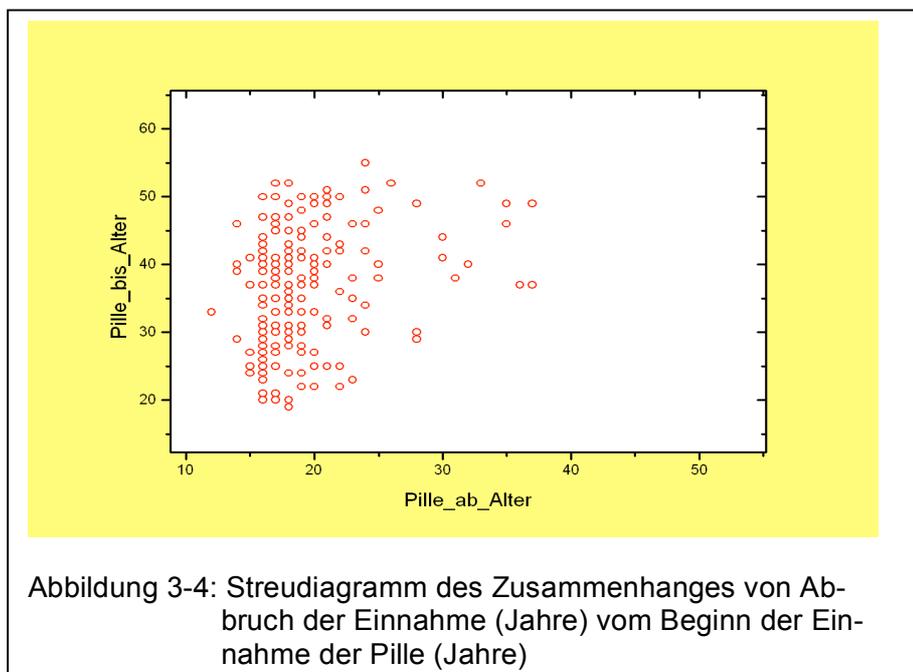
Die Angaben über das Lebensalter der ersten Regelblutung (Menarche) folgen einer mäßig linksseitig asymmetrischen exzessiven Verteilung, wohingegen die angegebenen Jahre der Menarche eine rechtsschiefe exzessive Verteilung ergaben (siehe Tabelle 12-4 und Abbildungen 1-4 und 2-4). Bei 138 (58%) der Patientinnen war die Menopause zum Zeitpunkt der Befragung noch nicht festgestellt worden.

Angaben zur Dauer der Jahre mit Menstruationszyklus lagen von 96 der 100 Frauen (40,3% von allen) mit bereits eingetretener Menopause vor und zeigten ein unauffälliges Muster (siehe Tabelle 13-4).

Tabelle 13-4: Parameter der Verteilung der Intervalle zwischen Menarche und Menopause in Jahren

Menstruationsphase in Jahren	
Fälle	96
Mittelwert	32,57
Std.Abweichung	6,57
Schiefe	-0,77
Kurtosis	0,49
Minimum	11
Maximum	44
Spanne	33
5. Perzentil	20
10. Perzentil	24
25. Perzentil	28
75. Perzentil	37
90. Perzentil	40
95. Perzentil	41

Die Einnahme oraler Kontrazeptiva („Pille“) beantworteten 229 (96,2%) Frauen positiv und 9 (3,8%) Patientinnen verneinten deren Einnahme (siehe Tabelle 14-4). Die Einnahmedauer und der Einnahmebeginn der „Pille“ korrelierten in der Gesamtheit dieser Gruppe nicht linear (siehe Abbildungen 3-4 und 4-4).



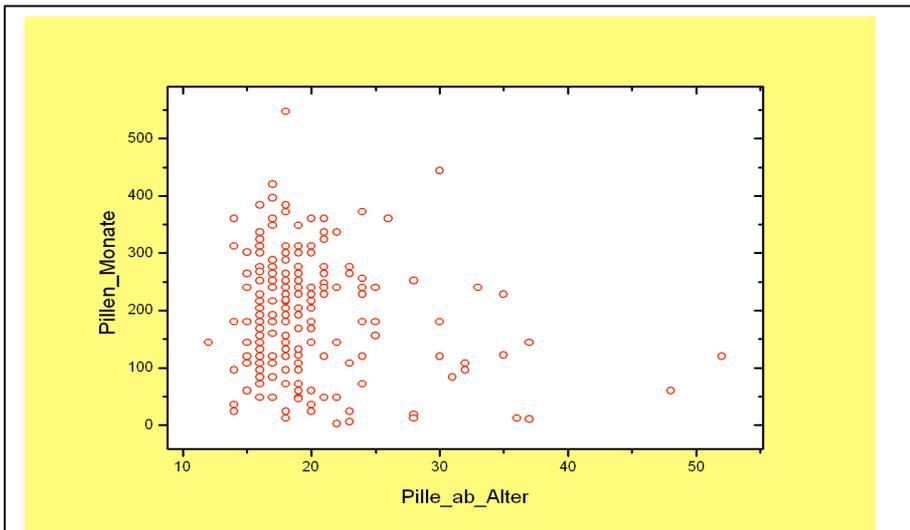


Abbildung 4-4: Streudiagramm des Zusammenhanges von Einnahmedauer der Pille (Monate) vom Beginn der Einnahme (Jahre)

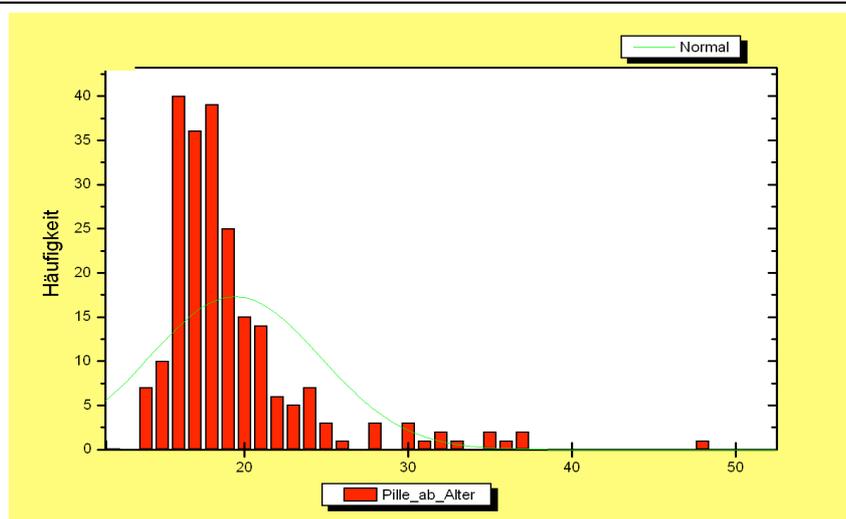


Abbildung 5-4: Altersverteilung der ersten Pilleneinnahme

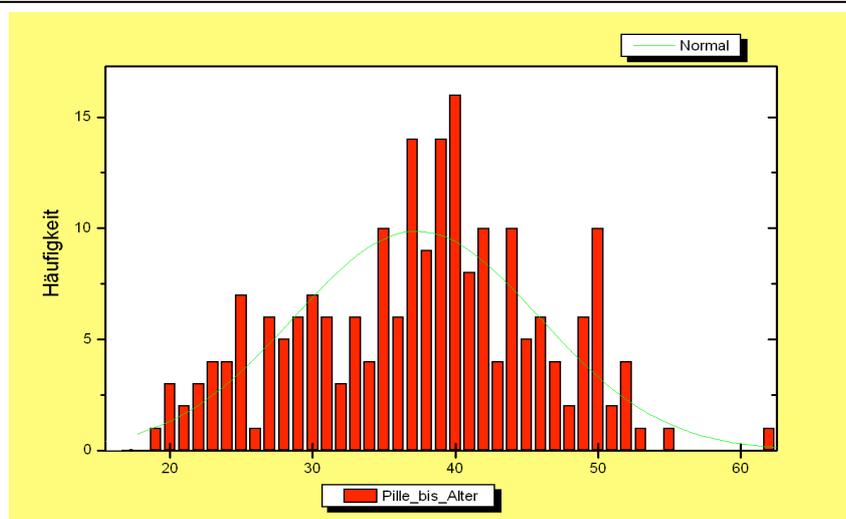


Abbildung 6-4: Altersverteilung der letzten Pilleneinnahme

Tabelle 14-4: Parameter der Verteilungen der Angaben zur Einnahme oraler Kontrazeptiva („Pille“) in der Gruppe der befragten Patientinnen

Kennwert	„Pille“ ab Alter [Jahre]	„Pille“ bis Alter [Jahre]	Pilleneinnahme [Monate]
Fälle	229	213	213
Mittelwert	19,39	37,29	213,66
Std.Abweichung	5,2	8,61	100,53
Schiefe	2,92	-0,17	-0,23
Kurtosis	11,46	-0,41	-0,74
Minimum	12	16	2
Maximum	52	62	420
Spanne	40	46	418
1. Perzentil	14	17,3	2,14
5. Perzentil	15	22	32,4
10. Perzentil	16	25	64,8
25. Perzentil	16	31	132
75. Perzentil	20	43	282
90. Perzentil	24	49	343,2
95. Perzentil	30,7	50	372
99. Perzentil	45	54,7	408

Tabelle 15-4: Vierfeldertafelbetrachtung des Zusammenhanges von Einnahmedauer der „Pille“ (Grenzwert mehr als 200 Monate; 16,7 Jahre) vom Einahmebeginn (Grenzwert 20 Lebensjahre) in der Gruppe der befragten Patientinnen (vergleiche Abbildung 6-4)

	Einnahmedauer unter 200 Monate (16,7 Jahre)	Einnahmedauer über 200 Monate (16,7 Jahre)	Randsumme
Beginn der Pilleneinnahme unter 20 Jahre	71	33	104
Beginn der Pilleneinnahme nach 20 Jahre	84	34	118
Spaltensumme	155	67	222

Eine Vierfeldertafelbetrachtung über einen Zusammenhang von Einnahmedauer der „Pille“ (Grenzwert mehr als 200 Monate; 16,7 Jahre) vom Beginn der Einnahme (Grenzwert 20 Lebensjahre) in der Gruppe der befragten Patientinnen (vergleiche Abb. 6-4) ergab ein Vier-Felder-Tafel- $r = 0.032$ und einen Chi-Quadrat-Wert $= 0.223$ mit einem nicht signifikanten Alpha = 63.65%.

Die Antworten nach der Art der eingenommenen Kontrazeptiva zeigten die Einphasenpräparate als Hauptmenge von „Pillen“, weniger wurden Dreiphasenpräparate und andere Arzneimittel konsumiert (siehe Tabelle 16-4).

Tabelle 16-4: Art der von den Patientinnen angegebenen hormonellen Kontrazeptiva

Antwort	Zahl der Angaben	Prozent der Angaben zu „Pillen“ (n=222)	Prozent von allen
Art der „Pille“ vergessen	64	28,83	26,89
Einphasenpräparate	123	55,41	51,68
Zweiphasenpräparate	1	0,45	0,42
Dreiphasenpräparate	19	8,56	7,98
Andere Präparate	15	6,76	6,3
keine Pille	16		6,72
Summe	238	100	100

Von den Frauen eingenommene Einphasenpräparate waren: Belara, Celest, Chlormadinon, Conceplan, Cyclosa, Diane, Eve, Femigoa, Femvanette, Gravistat, Jenaphame, Leios, Lovelle, Marvelon, Microgynon, Minisiston, Minulet, Monostep, NonOvlon, Novial, Ovosiston, Petibelle, Sequestat, Synphasec, Trigoa, Trisiston, Valette und Yasmin.

Oviol 28 war das einzige angegebene Zweiphasenpräparat.

Folgende Dreiphasenpräparate wurden mitgeteilt: Climen, Desmin, Eugenon21, Femigoa, Femovan, Hormonpflaster, Livielle, Lonuna30, Mikrowyeth, Minipille, Minisiston, Minlet, Morvelra, Neogynon, NovaStep, Presomen, Primavera, Triette, Trigoa, Trinordial, Triquilar, Trisiston, Tristep sowie eine Wochenpille.

Die Frage, ob vor Pilleneinnahme eine fokale noduläre Hyperplasie oder ein unklarer Lebertumor bekannt war, beantworteten von 228 Frauen 225 (98,7%) damit, dass die FNH unbekannt war, während drei (1,3%) Patientinnen von einer Leberläsion wussten.

Angaben zum den Patientinnen bekannten größten Durchmesser der FNH zu Beginn oder während der Pilleneinnahme lagen 92 mal (38,7%) vor, 92 mal (38,7%) fehlten Angaben und 54 (22,7%) Frauen waren die Daten unbekannt. Die Durchmesser hätten im Mittel $6,51 \text{ cm} \pm 3,02 \text{ cm}$ – minimal 2 cm und maximal 13 cm – betragen.

100 (42%) Frauen gaben an, dass ein Arzt nach der Diagnose FNH geraten hätte, die Pille nicht mehr einzunehmen, 80 (33,6%) verneinten dies; 58 (24,4%) Angaben fehlten.

45 (18,9%) Patientinnen haben trotz bekannter Diagnose „Lebertumor“ oder FNH die Pille weiter eingenommen, 133 (55,9%) beendeten die orale Kontrazeption und 60 (25,2%) Angaben fehlten.

Von 182 (von allen 76,5%) Patientinnen, welche die Frage, ob sie die Pille seit der Diagnose FNH nicht mehr eingenommen hätten, beantworteten, bejahten die Frage 116

(63,7%; von allen 48,7%). Nicht abgesetzt hatten 66 (36,3%; von allen 27,7%).

34 Patientinnen (14,2%) hätten die Pille bevorzugt weiter eingenommen.

Ein Wachstum der FNH während der Pilleneinnahme war nur viermal (1,7%) bekannt, 161 mal (67,6%) war es unbekannt, 17 mal (7,1%) habe der Arzt nichts mitgeteilt und 56 (23,5%) Befragte konnten sich nicht erinnern. Bei diesen vier Patientinnen soll im Mittel der FNH-Durchmesser um 1,2 cm angewachsen sein.

Eine Verkleinerung der FNH trotz weiterer Pilleneinnahme gaben acht (3,4%) Befragte an. Keine Schrumpfung der FNH bei weiterer Kontrazeption teilten 62 (26,1%) Frauen mit. Keine Erinnerung hatten 25 (10,5%) Patientinnen und keine Angaben machten 143 (60,1%) der befragten Frauen. In den acht (3,4%) Fällen der FNH-Schrumpfung trotz weiterer Pilleneinnahme soll die Verkleinerung im Mittel 0,63 cm – minimal 0,5 cm und maximal 1 cm – betragen haben.

Der größte Durchmesser der FNH zu Beginn beziehungsweise während der Pilleneinnahme war nur 21 (8,8%) Betroffenen bekannt, er soll im Mittel 6,7 cm \pm 3,3 cm (minimal 2 cm und maximal 13 cm) betragen haben. Keine Erinnerung hatten neun (3,8%) und keine Angaben machten 208 (87,4%) Patientinnen.

Beschwerden während der Zeit der Pilleneinnahme, welche von den Frauen selbst auf die FNH bezogen wurden, gaben lediglich fünf (2,2%, n=229) Patientinnen an, während 224 (97,8%, n=229) keine Beschwerden mitteilten. Diese Beschwerden während der Pilleneinnahme waren zweimal „Druckschmerz“, zweimal „Schmerzen im rechten Oberbauch mit Übelkeit“ und einmal „Schwäche mit stärkerer Regelblutung und Migräne“.

Angaben über Beschwerden während der Zeit der Pilleneinnahme, die von Ärzten auf die FNH bezogen wurden, teilte keine der 229 Frauen mit, die orale Kontrazeptiva benutzten, entsprechend 96,2% aller 238 Frauen.

Angst, dass sich Auswirkungen auf ihre Gesundheit ergeben oder dass die FNH größer werden könnten, gaben 59 (24,8%) Befragte an, 111 (46,6%) negierten Befürchtungen und keine Angaben machten 68 (28,6%) Frauen.

Besorgnis, dass sich infolge der Pilleneinnahme die FNH vergrößert hätte, gaben 31 (13,5%, n=229) Frauen an; 85 (37,1%, n=229) Befragte negierten diese Sorge. Von den insgesamt 229 Frauen, welche die „Pille“ konsumierten, gaben 113 keine Angaben an.

17 (7,1%) Befragten wurde von ihrem Arzt geraten, wegen der FNH besser nicht schwanger zu werden, 159 (66,8%) Frauen erhielten solch einen Rat nicht; keine Angaben hierzu machten 62 (26,1%) Frauen.

Tabelle 17-4: Verteilung der Kinderzahl je Mutter bei 203 Müttern

Anzahl der Kinder je Mutter	Häufigkeit	Prozent
kein Kind	35	15,3
ein Kind	94	41,0
zwei Kinder	81	35,4
drei Kinder	18	7,9
vier Kinder	1	0,4
mehr als vier Kinder	0	0

203 (85,3%) Frauen hatten insgesamt 314 Kinder geboren. Die linksschiefe Verteilung der Kinderzahl zeigt eine Häufung bei einem Kind, dicht gefolgt von der Häufigkeit der Mütter mit zwei Kindern (siehe Tabelle 17-4). Die Angaben des Lebensalters der 203 (85,3%) Mütter unter den betroffenen Frauen zum Zeitpunkt der Entbindung zeigten unauffällige Werte (siehe Tabelle 18-4).

Zum Zeitpunkt der Schwangerschaft war nur 11 (5,4%) der Frauen bekannt, dass sie einen „Lebertumor“ beziehungsweise eine FNH hatten, 178 (87,7%) der Befragten war das unbekannt und 14 (6,9%) der 203 Mütter machten keine Angabe.

Tabelle 18-4: Kennwerte der Geburtsalter und der Abstände aufeinanderfolgender Geburten bezogen auf Lebensjahre

Kennwert	Alter bei 1. Geburt	Alter bei 2. Geburt	Alter bei 3. Geburt	Abstand von 1. zu 2. Geburt	Abstand von 2. zu 3. Geburt
Fälle	203	102	22	100	20
Altersmittelwert	23,8	26,6	27,5	4,3	5,6
Std. Abweichung	3,8	5,2	9,8	2,4	4,8
Schiefe	0,7	-2,4	-1,9	0,8	1
Kurtosis	0,4	11,1	3,3	0,1	0,3
Minimum	17	21	22	1	1
Maximum	37	37	39	11	17
Spanne	20	37	39	11	17
10. Perzentil	19	22	6,6	2	0,1
25. Perzentil	21	24	26	2	1,25
75. Perzentil	26	29	32	6	7,75
90. Perzentil	29	32	37	7,9	14,8

Angst vor Auswirkungen der FNH auf ihre Gesundheit während der Schwangerschaft gaben fünf (2,5%) werdende Mütter an, 72 (35,5%) hatten keine Befürchtungen, und 126 (62,1%) der 203 Mütter machten keine Angaben.

Während der Schwangerschaft wurde von sechs (3%) der schwangeren Patientinnen eine FNH-Vergrößerung befürchtet, 57 (28,1%) hatten diese Sorge nicht und 140 (69%) der 203 Mütter machten keine Angabe.

Bei Schwangerschaft wurde von drei (1,5%) Frauen eine Kindsschädigung befürchtet, während 61 (30%) Frauen diese Befürchtung nicht teilten, 139 (68,5%) der 203 Mütter machten keine Angabe.

Beschwerden während der Schwangerschaft, die von den Ärzten auf die FNH bezogen wurden, gaben drei (1,5%) Frauen an, 84 (41,4%) Patientinnen hatten keine Beschwerden und 116 (57,1%) der 203 Mütter machten keine Angabe. Die auf die FNH bezogenen Beschwerden dieser drei Frauen waren Juckreiz am Bauch sowie starke Oberbauchbeschwerden.

Während der Schwangerschaft ist die FNH bei zwei (1%) Frauen größer geworden, einmal um 1 cm und einmal um 4 cm. Weiteren zwei Müttern (1%) ist mitgeteilt worden, dass die FNH nach der Gravidität gleich geblieben sei. Nach diesen vier Angaben war der größte Durchmesser der FNH nach der Entbindung im Mittel 9,25 cm mit einer Spanne von 6 bis 12 cm.

4.1.4. Antworten zu dem den befragten Frauen bekannten Verlauf ihrer fokalen nodulären Hyperplasie

33 (13,9%) befragte Frauen gaben an, dass im Mittel nach dem $39,8 \pm 10,7$ Lebensjahr – innerhalb einer Spanne vom 18. bis zum 65. Lebensjahr – ihre FNH größer geworden sei. Jedoch gaben 44 (18,5%) Patientinnen an, dass nach dem Alter von $42,02 \pm 9,2$ in dem Intervall von 19 bis 64 Jahren die FNH nicht mehr gewachsen wäre. Ab dem Lebensjahr von $45,2 \pm 9,4$ im Bereich von 22 bis 69 soll nach Angaben von 58 (24,4%) befragten Frauen ihre FNH kleiner geworden sein.

Die derzeitige Darstellbarkeit ihrer FNH bei einer Ultraschalluntersuchung bestätigten 192 (80,7%) Patientinnen, keine sonographische Sichtbarkeit gaben 18 (7,6%) Frauen an und 28 (11,8%) Befragte konnten keine Angabe machen.

4.1.5. Verarbeitung der Kenntnis und Umgang mit der Diagnose „Fokale noduläre Hyperplasie“

Die FNH als **korrekte Diagnose** für ihren Lebertumor hielten aktuell 198 (83,3%) der befragten Frauen für zutreffend und 18 (7,6%) für unzutreffend, eine Frau (0,4%) hatte keine Information von ihrem Arzt und 21 (8,8%) Angaben fehlten.

Die **Zweifel an der Diagnose FNH** dieser 18 (7,6%) Patientinnen wurden begründet mit Argumenten wie „Unsicherheit der Ärzte“ (mehrfach), „verspätete, unklare oder nicht eindeutige Diagnose“ oder „unklarer MRT-Befund“ sowie damit, dass „keine weiteren Untersuchungen durchgeführt“ wurden oder dass „keine Biopsie“ erfolgte. Ferner wurde „Krebsfurcht“, weiteres „Wachstum“ oder aber „weiterhin bestehende Beschwerden“ sowie „anhaltender Druck im Oberbauch“ genannt.

Zweifel an bisher ausreichender FNH-Diagnostik äußerten 58 (24,4%) Patientinnen, wohingegen 147 (61,7%) der Betroffenen die bisherige Diagnostik als ausreichend erachteten (siehe Abbildung 7-4). Die Frage, ob die **Diagnostik nun ausreicht**, um sicher zu sein, dass die FNH „harmlos“ ist, wurde von 168 (70,6%) der Befragten positiv beantwortet (siehe Abbildung 8-4). Der **Wunsch nach weiteren Verlaufsuntersuchungen** war bei 195 (81,9%) Patientinnen vorhanden und 37 (15,5%) hatten daran kein Interesse (siehe Abbildung 9-4).

Die Gründe für weitere Verlaufsuntersuchungen waren vielschichtig. Es lagen von 195 (81,9%) Frauen 175 textliche Aussagen vor. Dabei waren die Akzente sowohl auf die Absicherung bisheriger Diagnostik (12,6%), als auch auf Angst vor möglichem Wachstum und Bösartigkeit (8%), sowie auf das Bedürfnis nach einer Kontrolle in Kombination mit Angstgefühlen (50,3%) gerichtet (siehe Abbildung 10-4).

Ein Drittel der getroffenen Angaben über konkrete Sorgen von 114 Patientinnen betraf eine eventuelle Bösartigkeit ihrer FNH, während 31 mal (27,2%) die größte Sorge vor einem potentiellen Wachstum bestand (siehe Tabelle 19-4).

Tabelle 19-4: Angaben bezüglich bestehender Sorgen hinsichtlich der FNH

Antwort	Zahl der Angaben	Prozent aller Angaben (n=114)	Prozent von allen (n=238)
Bösartigkeit	38	33,3	16
Wachstum	31	27,2	13,1
Andere Angaben	45	39,5	18,9
Summe	114	100	47,9

Zweifel an ausreichender Diagnostik (n=58)

Diagnostik erscheint ausreichend (n=147)

Keine Angabe (n=33)

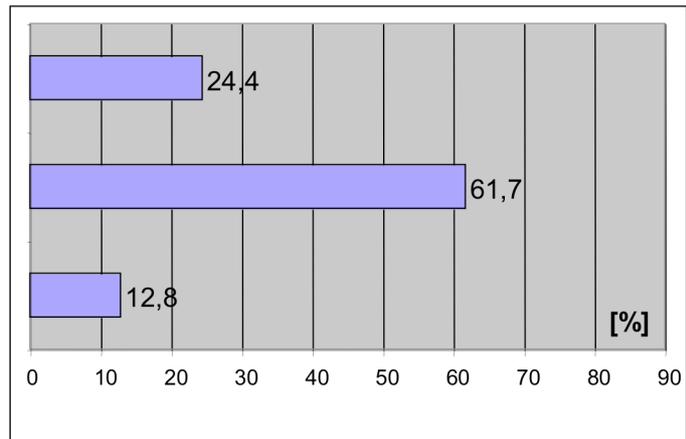


Abbildung 7-4: Prozentuale Häufigkeit der Zweifel bei betroffenen Patientinnen an bisheriger FNH-Diagnostik

Diagnostik spricht für Harmlosigkeit der FNH (n=168)

Diagnostik ist noch unsicher (n=43)

Keine Angabe (n=27)

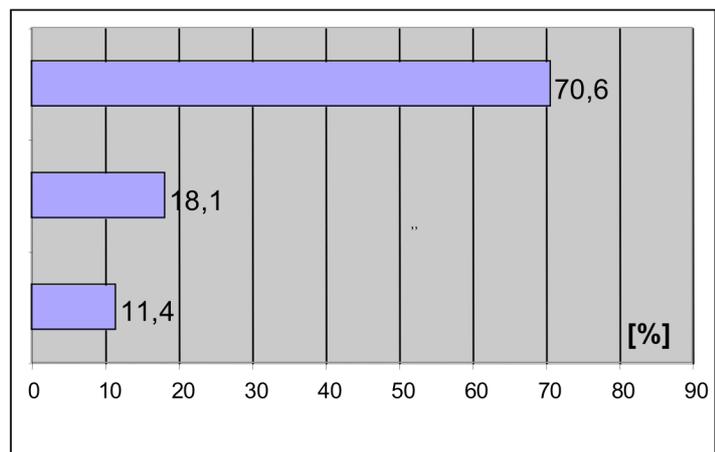


Abbildung 8-4: Ansichten betroffener Patientinnen mit FNH über das Ausreichen der Diagnostik für die Feststellung der Harmlosigkeit der FNH in Prozent

Interesse an weiteren Verlaufsuntersuchungen (n=195)

Kein Interesse an weiteren Untersuchungen (n=37)

Keine Angabe hierzu (n=6)

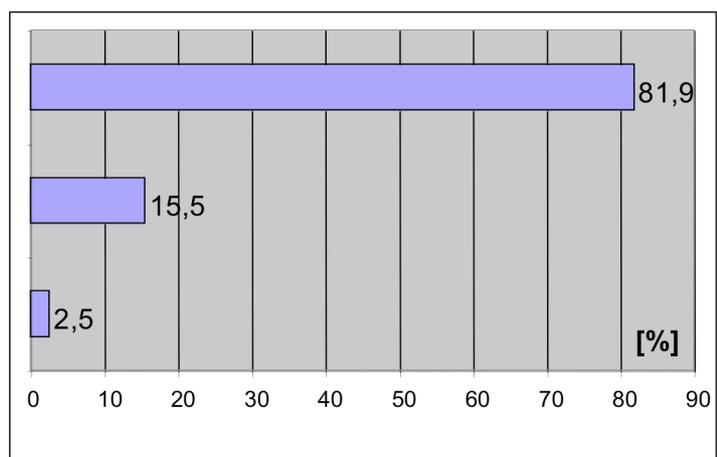
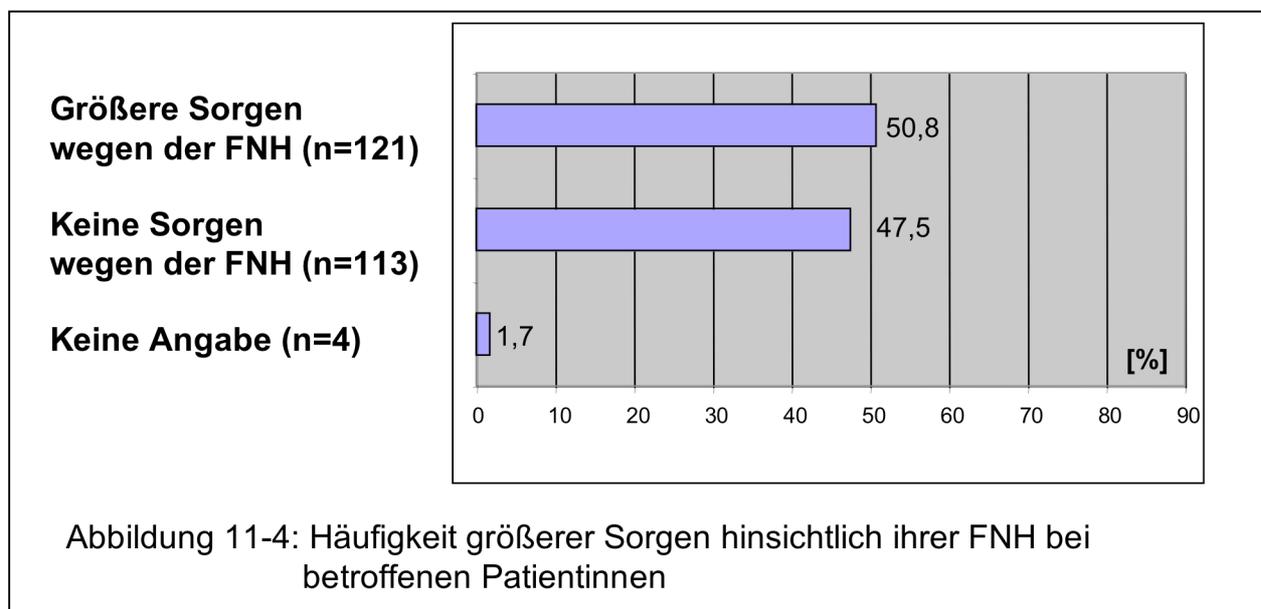
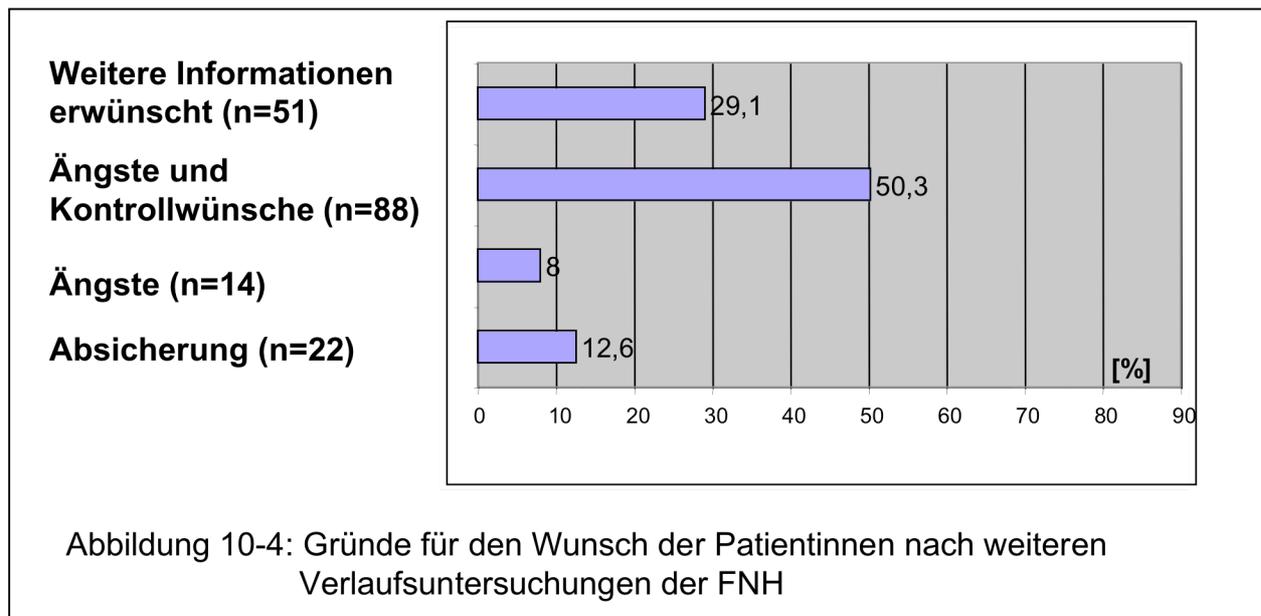


Abbildung 9-4: Prozentuale Häufigkeit des Wunsches nach weiteren Verlaufsuntersuchungen bei dazu befragten FNH-Patientinnen



Die Häufigkeit der Patientinnen, welche wegen ihrer FNH Besorgnis zeigten, war mit 121 (50,8%) nahezu ebenso groß, wie diejenige der 113 Frauen (47,5%), welche sich keine Sorgen hinsichtlich ihrer FNH machten (siehe Abbildung 11-4).

Die Antworten der Fragen nach dem Behandlungsanspruch zeigten das hohe Interesse von 206 Frauen (86,1%), durch einen kompetenten, also sehr erfahrenen Arzt behandelt zu werden. Von einem nicht mit der modernsten Technik ausgestatteten, wohl aber erfahrenen Arztes wollen nur 21 (8,8%) Patientinnen behandelt werden. Immerhin würden 99 (41,6%) der betroffenen Frauen „Kundin“ eines besonders gut ausgestatteten Arztes sein wollen, von diesen 99 Frauen hatten nur 15 (15,1% davon) keine Beschwerden oder Fehlbefunde im bisherigen Verlauf angegeben.

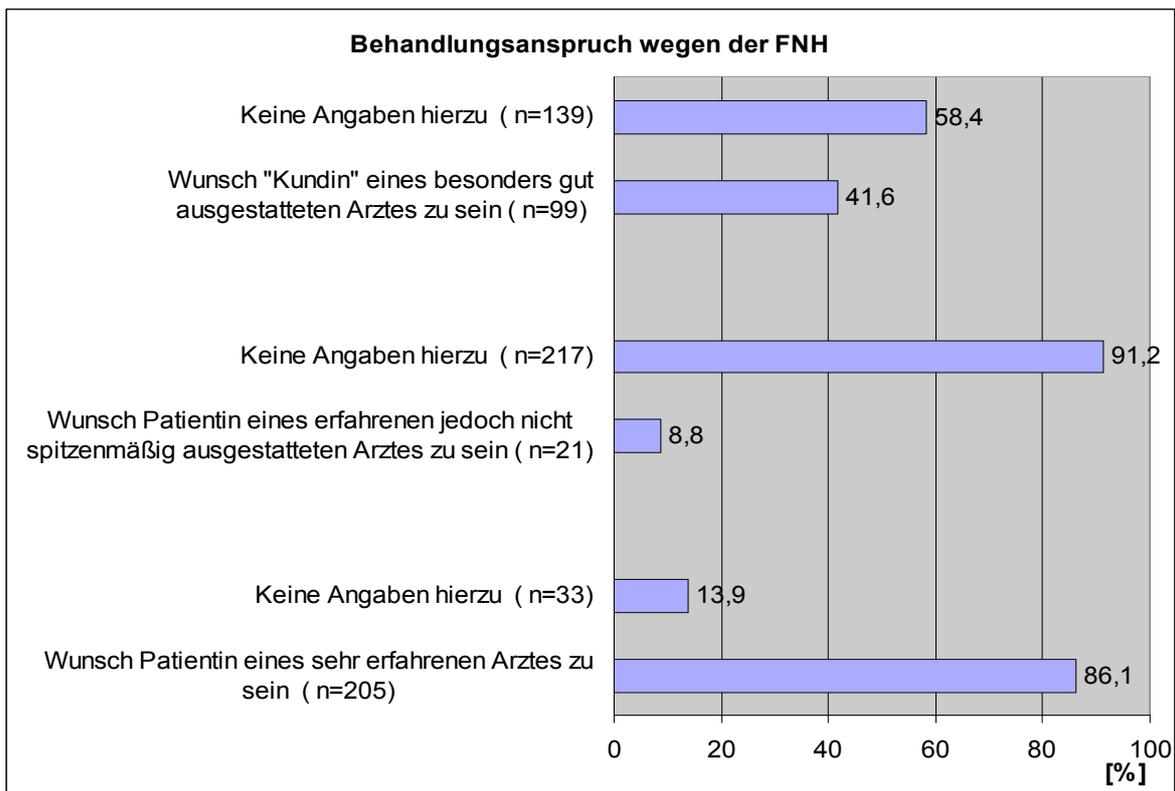


Abbildung 12-4: Gewichtung der Wünsche der Patientinnen nach der Behandlung wegen ihrer fokalen nodulären Hyperplasie durch einen Arzt hinsichtlich Kompetenz, Equipment oder Kommerzialität

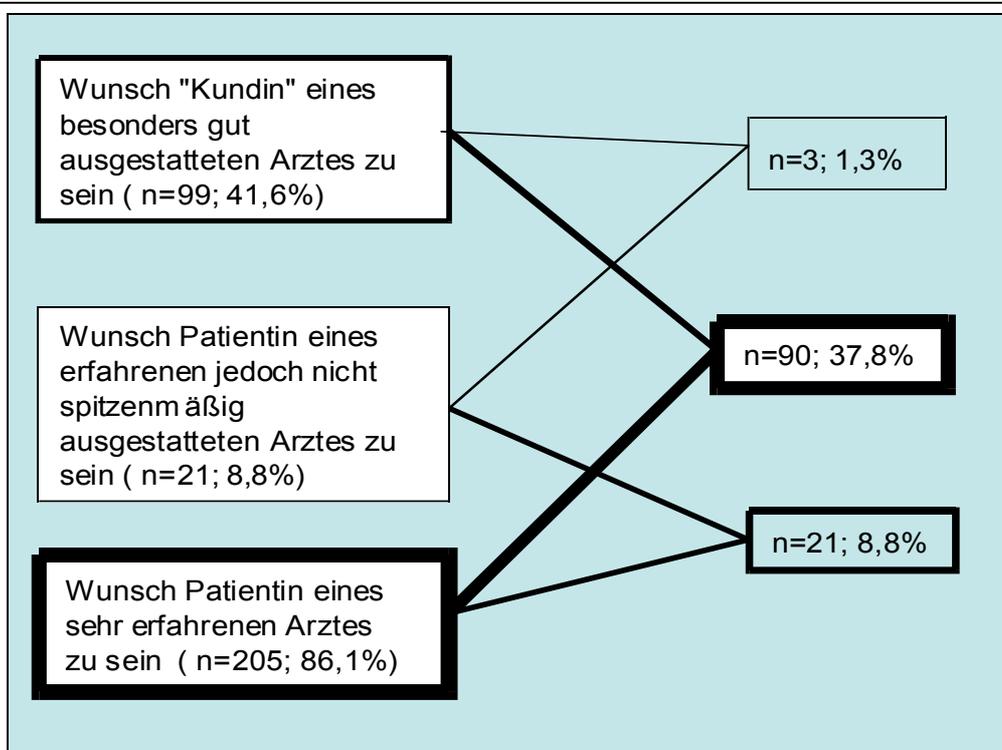


Abbildung 13-4: Kombination der Antworten nach Wünschen der Patientinnen bezüglich der Behandlung wegen der fokalen nodulären Hyperplasie durch einen Arzt hinsichtlich Erfahrung, Ausstattung und Geschäftstüchtigkeit

Die kombinierten Antworten zeigten, dass 90 (37,8%) Frauen sowohl einen sehr erfahrenen als auch gut ausgestatteten Arzt wünschten; von diesen hatten nur sieben (7,7% davon) keine Beschwerden im Verlauf oder Fehlbefunde der Raumforderung angegeben. Drei Patientinnen (1,3%) bejahten alle drei Fragen, was durch ihre ebenfalls bestätigten dringenden Wünsche nach weiterer Absicherung plausibel war; bei zweien waren Fehldiagnosen mit Computertomographie und Sonographie beziehungsweise ungeklärte erhöhte Leberenzyme vorausgegangen.

Die Wünsche der Patientinnen nach der Behandlung wegen ihrer fokalen nodulären Hyperplasie waren besonders auf einen kompetenten Arzt fokussiert (n=205; 86,1%).

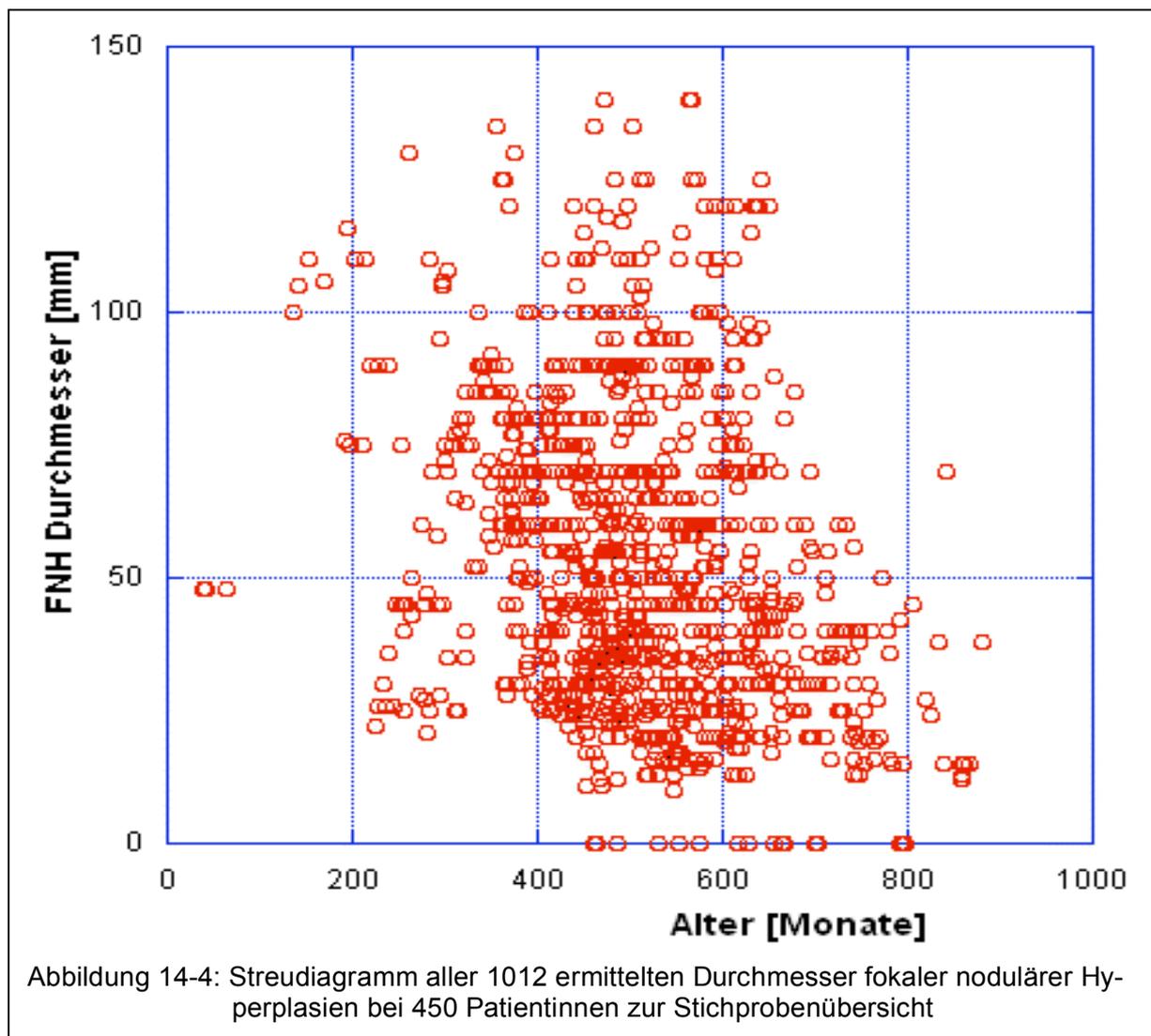
Lediglich 21 (8,8%) Frauen wählten einen sehr erfahrenen, jedoch nicht spitzenmäßig ausgestatteten Arzt. Nur drei (1,3%) Patientinnen wollten „Kundin“ eines erfahrenen Arztes sein (siehe Abbildung 13-4).

4.2. Datenanalyse sonographischer Messungen der FNH-Größe

Zur Suche nach einer Antwort auf häufige Fragen der Patientinnen mit fokaler nodulärer Hyperplasie nach der Wahrscheinlichkeit einer Größenänderung dieser Raumforderung wurden aus den Patientenakten sowohl der 238 Befragten als auch aus den vorliegenden Untersuchungsakten weiterer Frauen mit FNH die vorliegenden sonographischen Messwerte betrachtet. Insgesamt wurden Daten von 450 untersuchten Patientinnen von 1988 bis 2008 betrachtet.

4.2.1. Gesamtbetrachtung der FNH-Größe bei Frauen

Eine Übersicht der 1012 beobachteten ermittelten Durchmesser fokaler nodulärer Hyperplasien bei 450 Patientinnen zeigte, dass ab einem Alter von etwa 60 Lebensjahren (~720 Monate) keine Raumforderung größer als rund 70 mm gesehen wurde (siehe Abbildung 14-4). Die Art der heterogenen Punktwolke ließ bereits eine mit dem Alter fallende Lagetendenz erkennen. Nachfolgende polynomiale Regressionen zeigten dann den alinear fallenden Trend der zentralen Tendenz auf (siehe Tabelle 20-4).



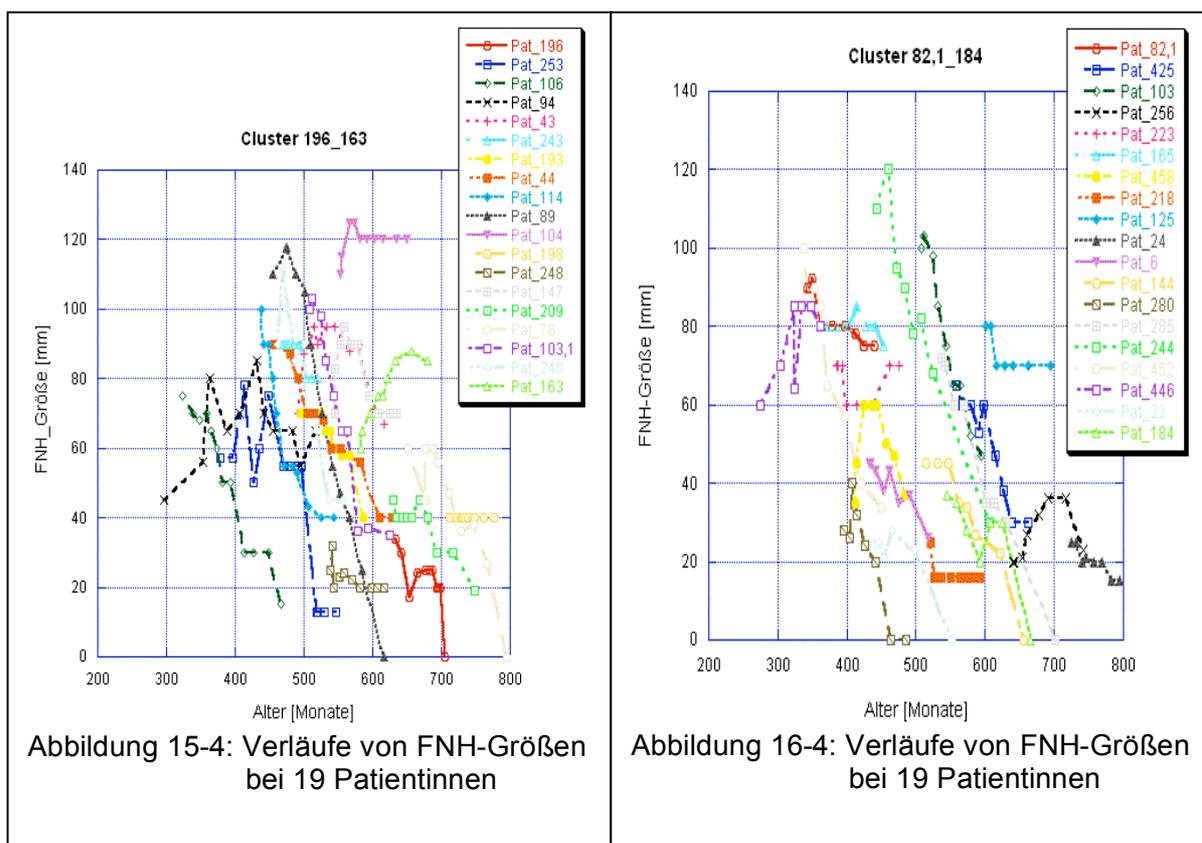
Zur besseren Schätzung des Trends der altersabhängigen Entwicklung der FNH-Durchmesser erfolgte die **Stratifizierung in fünf-Jahres-Klassen**, innerhalb derer die Lageparameter Mittelwert und die 75. Perzentile ermittelt wurden. Dabei ließ sich die grundsätzlich altersbezogen alinear ab dem dritten bis vierten Lebensjahrzehnt fallende Tendenz der FNH-Größen nachweisen (Abbildungen 15-4 und 16-4).

Altersbezogene Entwicklungen der Größen fokaler nodulärer Hyperplasien bei Frauen ließen sich grundsätzlich mit Polynomen beschreiben (siehe Tabelle 20-4), wobei die starke Streuung der Messwerte – graphisch als „Punktwolke“ (siehe Abbildungen 14-4, 18-4 und 19-4) – das Vorliegen deutlicher Heterogenität nahelegte, welche nicht nur aus interindividuellen, sondern auch aus prozessbedingten Differenzen resultieren könnte. In folgenden graphischen Betrachtungen (4.2.2.) wurde das deutlich sichtbar.

4.2.2. Graphen altersabhängiger Zeitreihen der FNH-Größe bei Frauen

Wegen der bereits aus der Gesamtübersicht anzunehmenden Heterogenität der Verläufe erschienen individuelle Verlaufsbeobachtungen und Gruppierungen sinnvoll.

Soweit sich mindestens zwei aufeinander folgende Untersuchungen in den Akten fanden, wurden die sich so ergebenden 229 Zeitreihen nach formalen Ähnlichkeiten rangiert und die Graphen dieser Cluster dargestellt (Beispiele für diese gruppierten Verläufe, siehe Abbildungen 15-4 und 16-4).

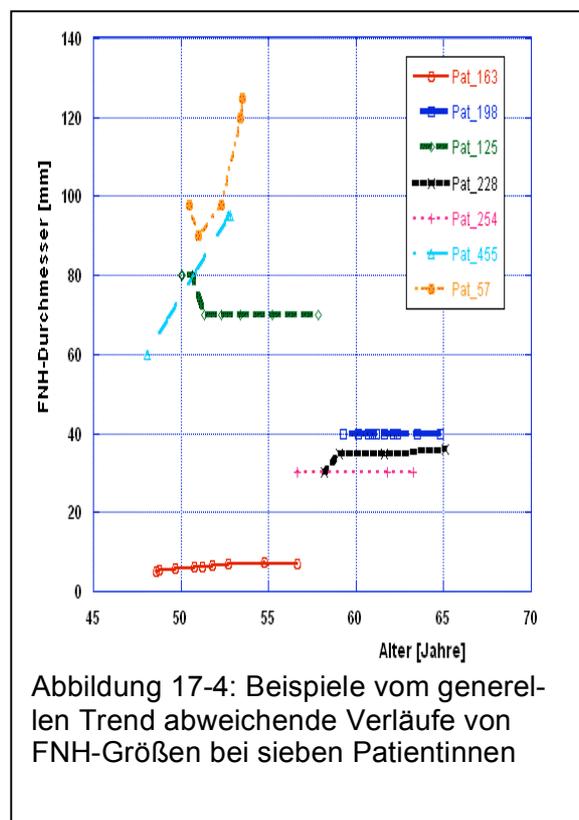


Grundsätzlich erkannte man – trotz interindividueller Verlaufsdifferenzen und unvermeidbarer messtechnischer Varianzen – einen angedeuteten Anstieg bei einigen Verläufen bis etwa zum Alter von 25 Jahren (300 Monate), eine mäßig ausgeprägte Tendenz einer Konvexität bis etwa zum 46. Lebensjahr (~550 Monate) und danach eine sehr deutliche Tendenz zur Verringerung der FNH-Durchmesser (siehe Abbildungen 15-4 und 16-4).

Aus den graphischen Gegenüberstellungen dieser 229 Zeitreihen wurde also ableitbar, dass die **bestimmende Tendenz** des FNH-Größenverhaltens einem konvexen Verlauf mit einem involutiven Ausklang entsprach.

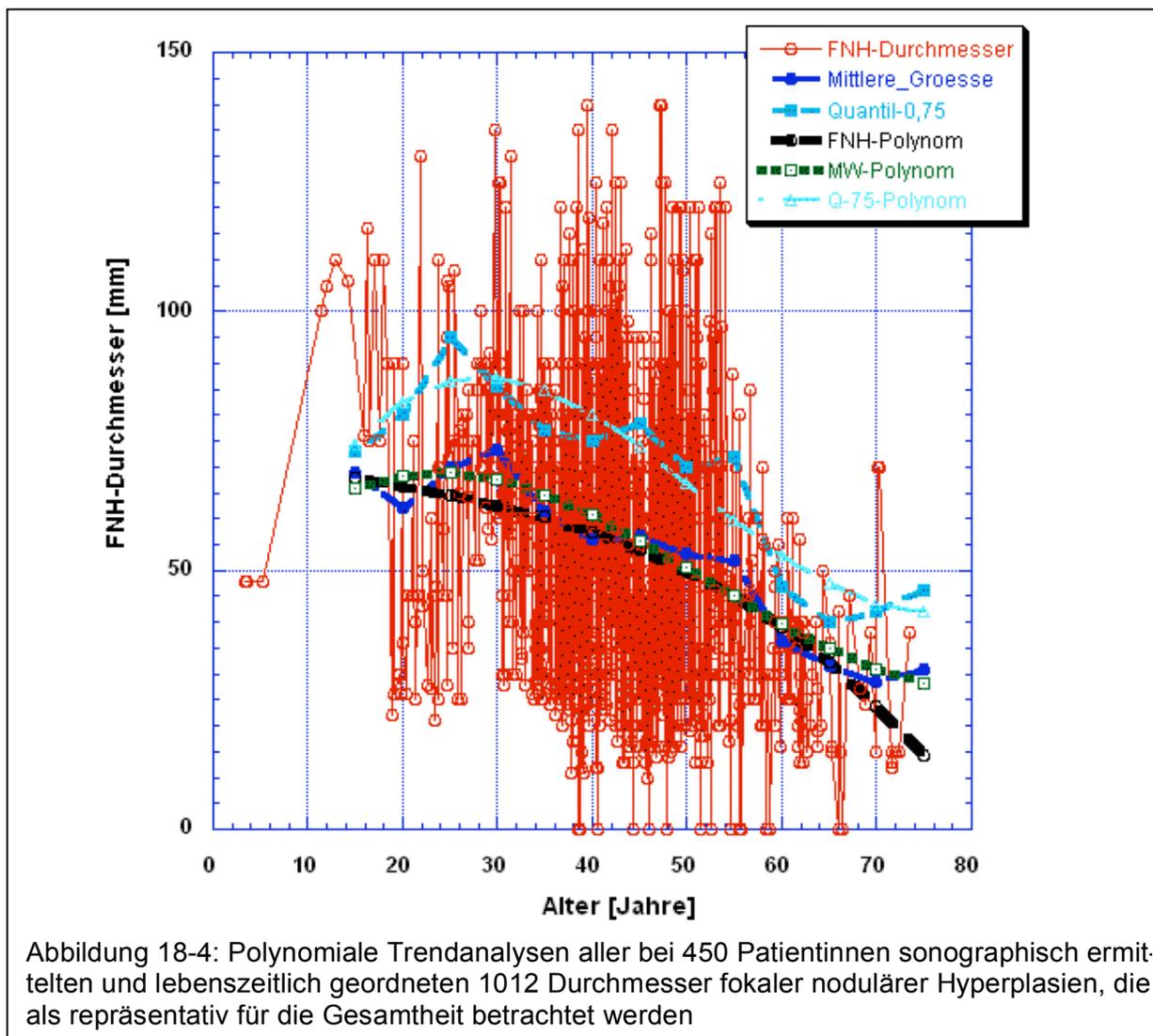
Es fiel auf, dass es einige Fälle gibt, welche – abweichend vom generellen Trend – keine Reduktionen der Diameter oder – seltener – Vergrößerungen der fokalen nodulären Hyperplasien aufwiesen. Einige dieser abweichenden Verläufe fielen zeitlich in die Phase der hormonellen Umstellung (siehe Abbildung 17-4).

Weniger auffällige Abweichungen von der zeitlichen Einordnung in den Trend der konvexen Zeitreihen kamen in dem Sinne vor, dass ein Abfall der FNH-Diameter nicht – wie bei der überwiegenden Mehrzahl zu beobachten – nach dem dritten oder vierten Lebensjahrzehnt, sondern wesentlich eher einsetzte.



4.2.3. Biostatistische Formalisierung der Verlaufstendenz der FNH-Größe bei Frauen

In einer ersten Sichtung von Verlaufsbeobachtungen mit mindestens drei sonographischen Beobachtungen zeigten lineare Regressionen von 50 Verläufen vor dem 40. Lebensjahr und von 162 Verläufen nach dem 40. Lebensjahr (480 Monate) markant differente Anstiege. Einerseits registrierten wir vor dem 40. Lebensjahr zehn mäßige Anstiege, 33 statistisch gleichbleibende und sieben leicht fallende Verläufe. Nach dem 40. Jahr sahen wir nur 18 geringere Anstiege, 24 indifferente Verläufe, aber 120 stärker fallende Regressionen. Solche differenten linearen Regressionen von Untersuchungsfolgen vor oder nach dem 40. Lebensjahr ergaben Hinweise auf offenbar typische kurvilineare Verläufe der FNH-Größe. Betrachtet man **alle vorliegenden lebenszeitlich geordneten Messwerte als repräsentativ für die Gesamtheit** (siehe Abbildungen 15-4 und 16-4, vergleiche Abbildung 14-4), dann ergeben Anpassungen des Verlaufes, also polynomiale Trendanalysen, subsummierte Verlaufsfunktionen (Tabelle 20-4).

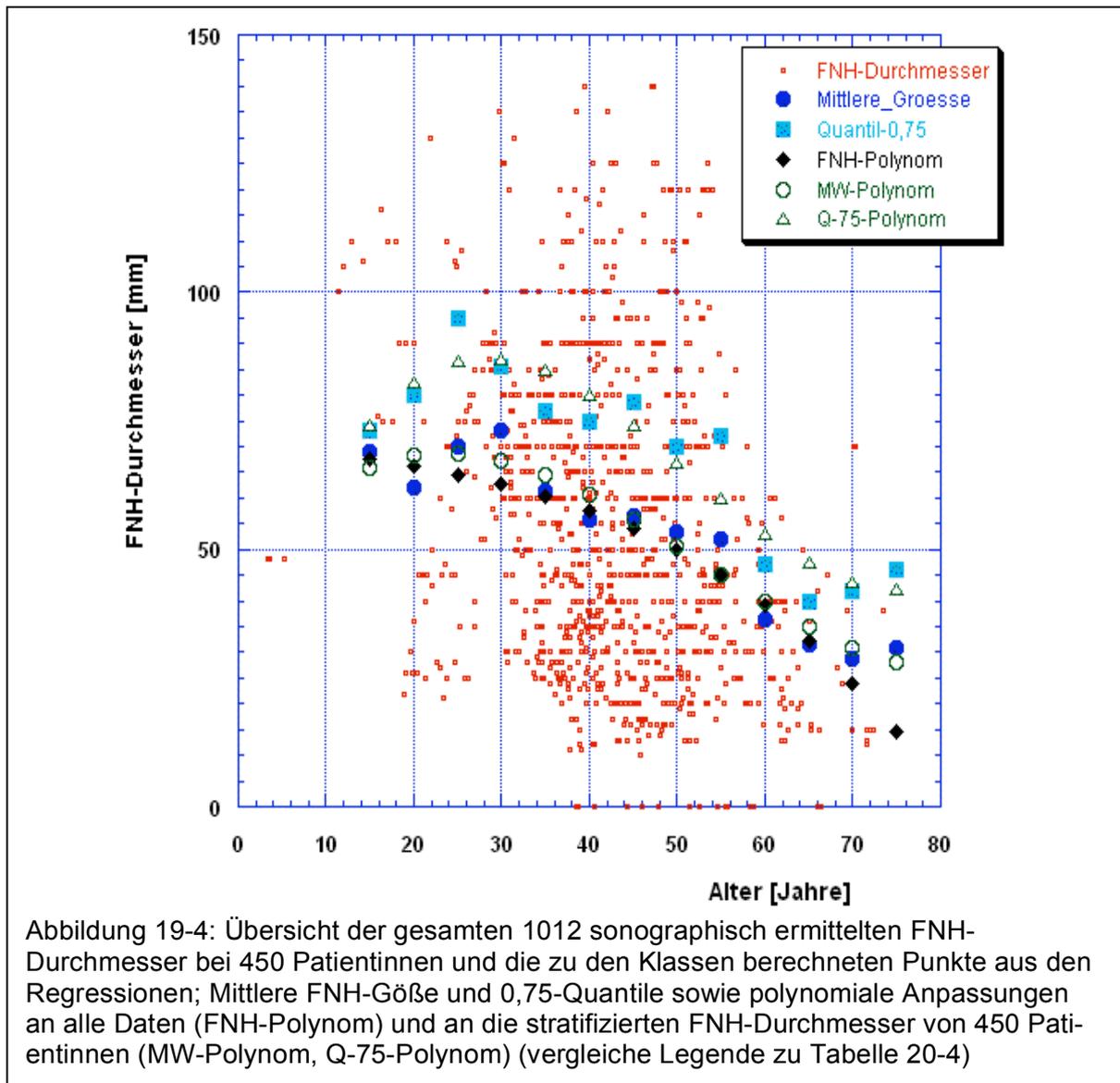


Das Ergebnis einer kubischen Regression der Beziehung von 1012 sonographisch ermittelten Durchmesser fokaler nodulärer Hyperplasien bei 450 Patientinnen in Abhängigkeit vom Lebensalter (**FNH-Polynom** in Abbildung 18-4 und Tabelle 20-4) zeigte die ab einem Alter von etwa 30 Jahren fallende Tendenz der FNH-Durchmesser. Jedoch offenbart der Kurvenzug eine deutlichere individuelle Heterogenität der Patientendaten:

$$\text{FNH-Größe} = 72,7763 - 0,40331 \text{ Alter} + 0,00688 \text{ Alter}^2 - 0,00016 \text{ Alter}^3$$

$$(r = 0,2839)$$

Zur besseren Klärung der Verlaufstendenz erfolgten Stratifizierungen, wobei sich eine fünf-Jahres-Schichtung als hinreichend informativ herausstellte. Nach der Schichtung in fünf-Jahres-Klassen wurden Klassenmittel und 75. Perzentilen aller FNH-Größen berechnet, damit ergaben polynomiale Regressionen übereinstimmend einen konvexen Verlauf.



Wegen der Streuung der fallbezogenen Daten ist die Information über die zentralen Tendenzen der FNH-Größe – hier das **MW-Polynom** in Tabelle 20-4, also die alineare Regression der Beziehung von 13 Klassenmittelwerten – besonders zuverlässig:

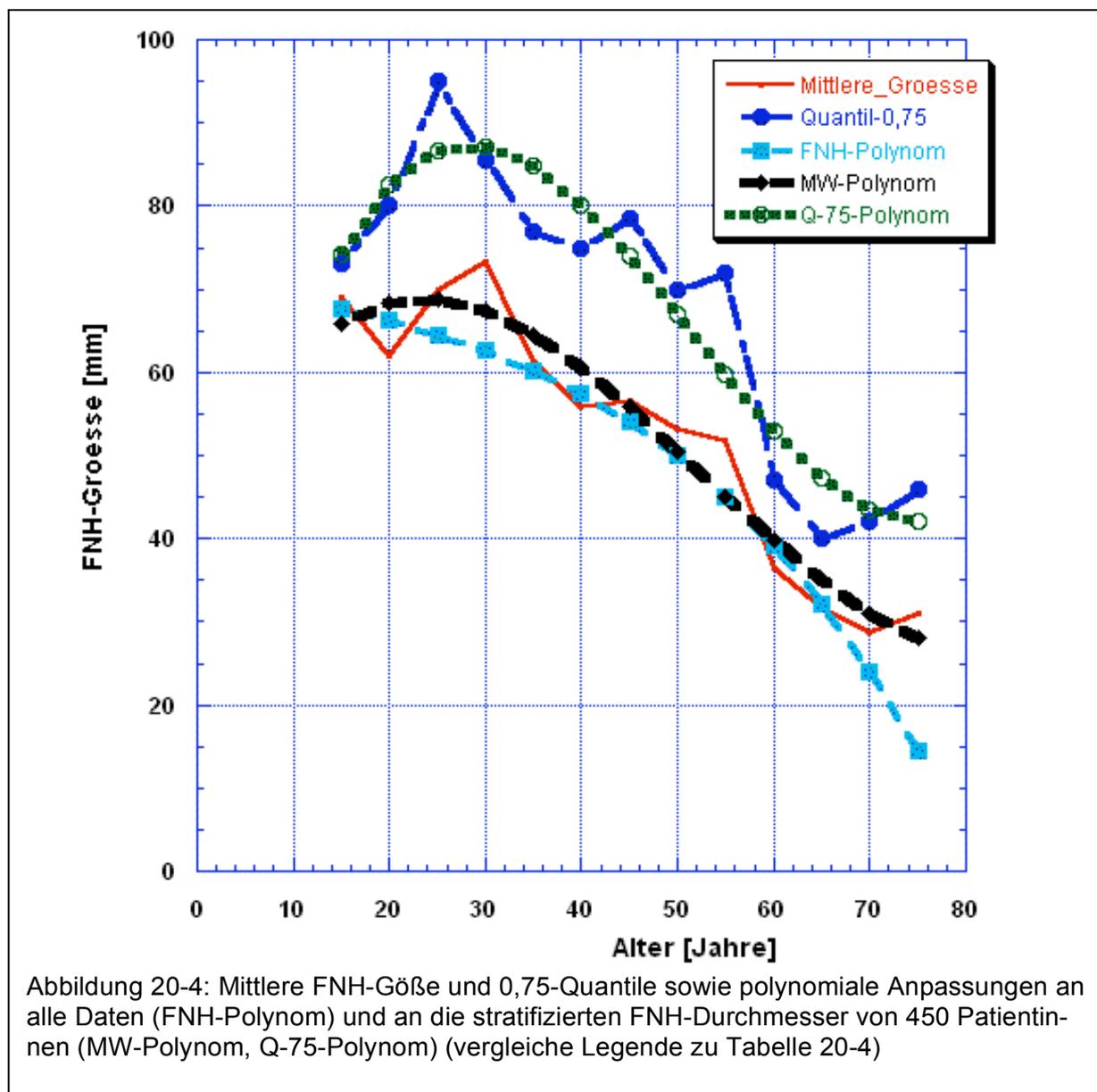
$$\text{FNH-Größe} = 42,6474 + 2,4665 \text{ Alter} - 0,06755 \text{ Alter}^2 + 0,00043 \text{ Alter}^3$$

$(r = 0,96379)$

Die Regression der 75%-Anteile der Klassen – hier das **Q-75-Polynom** – orientiert über die obere Grenze des 75%-Mutungsintervalles der FNH-Größen (siehe Abbildungen 19-4 und 20-4). Das **Q-75-Polynom**, besagt, dass $\frac{3}{4}$ aller Datenpunkte unterhalb dieses Kurvenzuges liegen:

$$\text{FNH-Größe} = 17,5408 + 5,6485 \text{ Alter} - 0,13768 \text{ Alter}^2 + 0,00089 \text{ Alter}^3$$

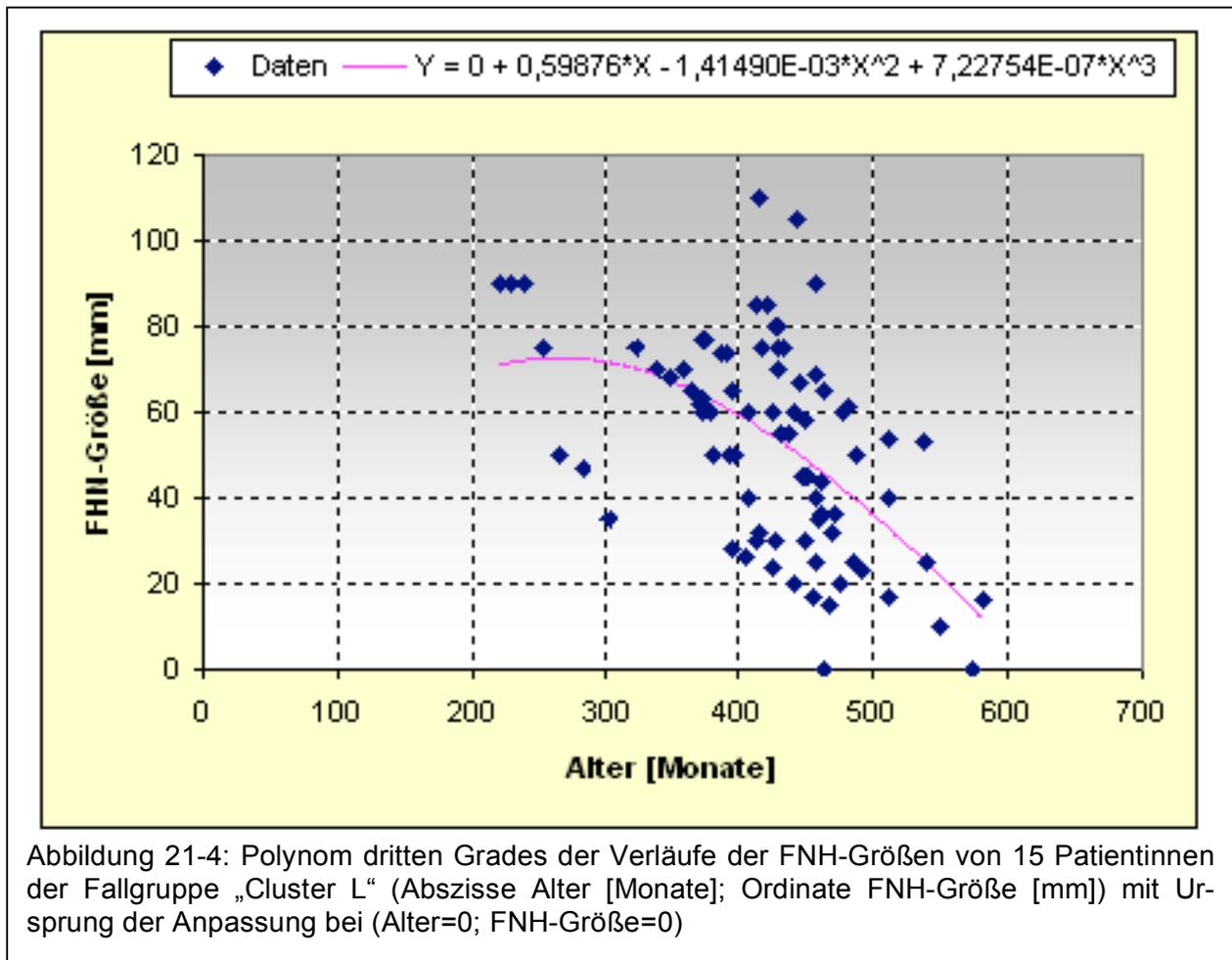
$(r = 0,93893)$



Eine biostatistisch plausible Anpassung des Wachstums- und Schrumpfungsverlaufes der fokalen nodulären Hyperplasie stützte sich auf die Annahme einer minimalen FNH-Größe zum frühestmöglichen Zeitpunkt. Somit erfolgte die Anpassung des Verlaufes im Koordinatenursprung. Die polynomiale Regression des Verlaufes der zentralen Tendenzen von 13 Mittelwerten in fünf-Jahres-Altersklassen bei Frauen mit Annahme des Ursprunges der Anpassung bei $(x=0; y=0)$ (MW-Poly-Null in Abbildung 23-4) ergab:

$$\text{FNH-Größe} = 5,848687\text{Alter} - 0,145992\text{Alter}^2 + 0,000981\text{Alter}^3$$

$(r = 0,94223)$



Diese allgemein festzustellende Reduktion der FNH-Durchmesser verlief aber nicht einheitlich. Aufgrund unterschiedlicher Steigungen der Zeitreihen ergab sich eine Rangierung in bestimmte Fallgruppen (Cluster, siehe Abbildung 15-4 und 16-4). Auffällig waren besonders zwei unterscheidbare Gruppen, die hier als Cluster L und Cluster H bezeichnet wurden, und die mit den Merkmalen „Reduktionstempo des FNH-Durchmessers“ und „Altersintervall der FNH-Reduktion“ unterscheidbar waren (siehe Abbildungen 21-4 und 22-4).

Eine polynomiale Regression des Verlaufes der FNH-Durchmesser bei 15 Frauen des Clusters L mit Ursprung der Anpassung bei (x=0;y=0) ergab die Beziehung:

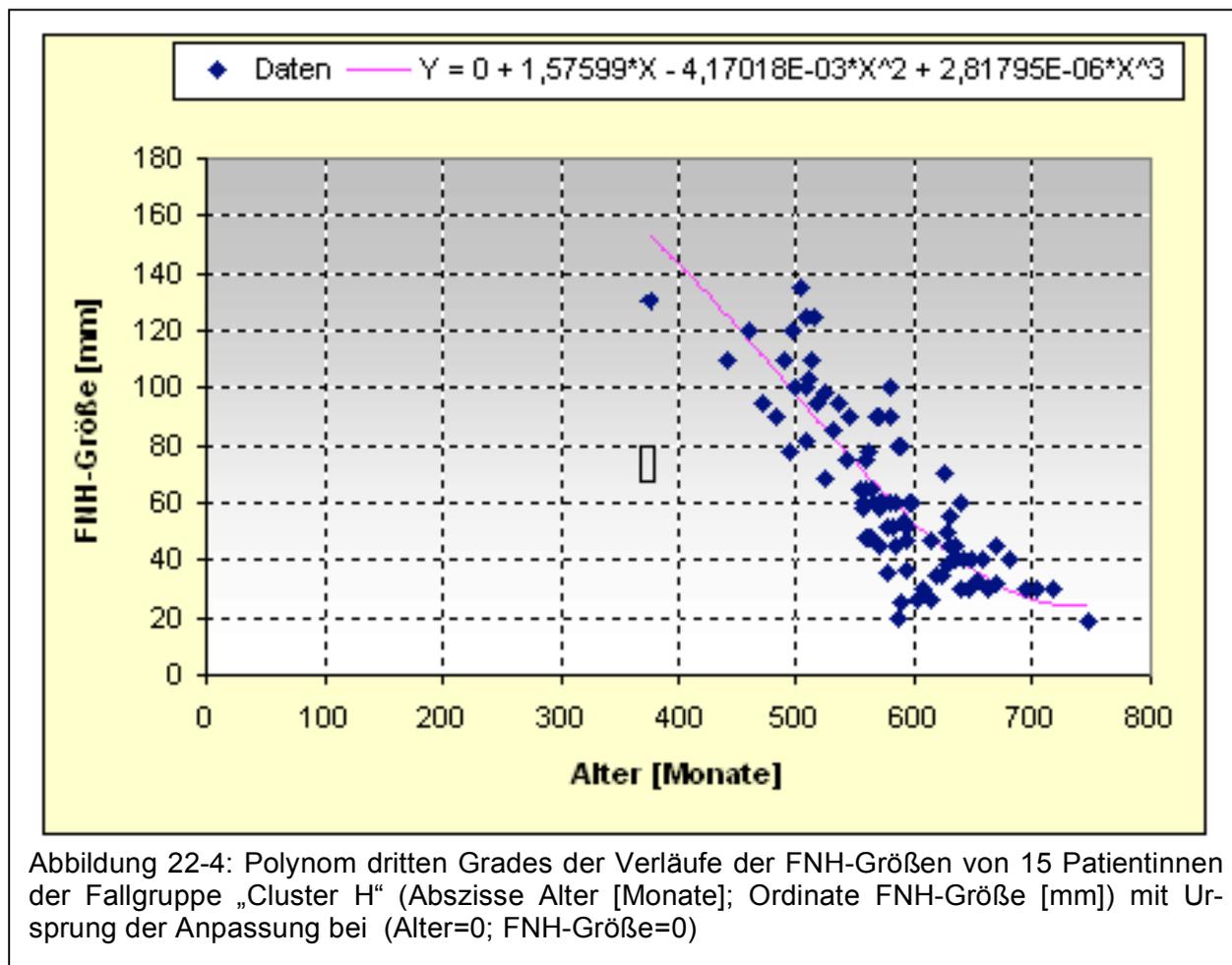
$$\text{FNH-Größe} = 0,598767 \text{ Alter} - 0,00141 \text{ Alter}^2 + 0,000000723 \text{ Alter}^3$$

$(r = 0,532682)$

Das davon unterschiedene Polynom des Verlaufes der FNH-Durchmesser bei 15 Frauen des Clusters H mit Ursprung der Anpassung bei (x=0; y=0) lautete:

$$\text{FNH-Größe} = 1,575991 \text{ Alter} - 0,00417 \text{ Alter}^2 + 0,00000282 \text{ Alter}^3$$

$(r = 0,844145)$

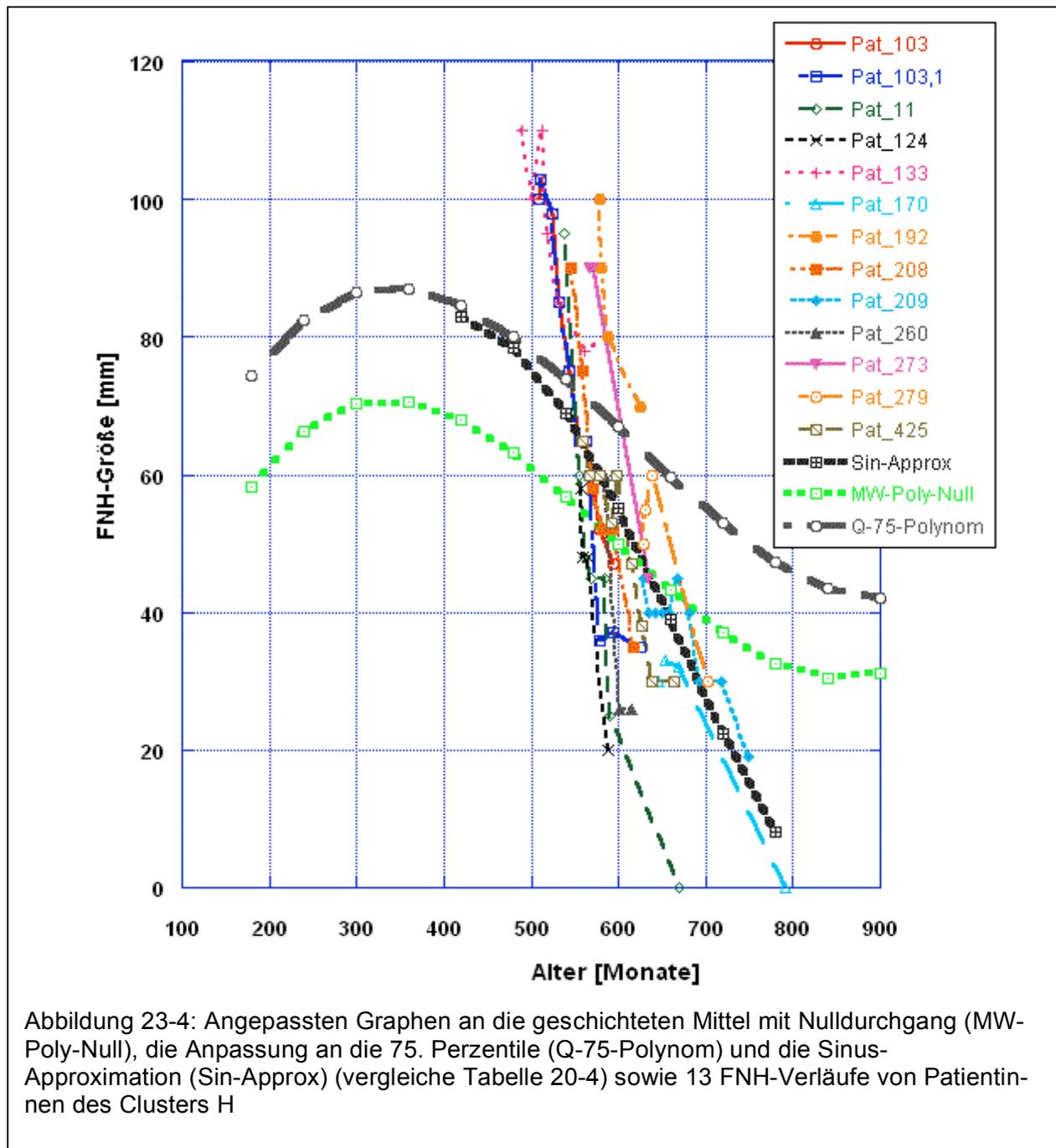


Um den Verlauf der FNH-Reduktion bei auffälligen Fallgruppen, die etwa dem Cluster H entsprechen, abschätzen zu können, erfolgte an deren rangierten Verläufen der Obergrenzen der FNH-Durchmesser eine nonlineare iterative Approximation (Marquard-Algorithmus) einer sinusoiden Funktion in Abhängigkeit vom Alter (Jahre) der Patientinnen:

$$\text{FNH-Größe [mm]} = \text{JAHR}/10 + (80 * (\text{ABS}(\text{SIN}(\text{JAHR} / 21)))^{1,25}).$$

Mit dieser sinusoiden Approximation (Abbildung 23-4 und 24-4) wurde diejenige Subgruppe der FHN-Verläufe bei Frauen charakterisiert, welche durch eine relativ spät einsetzende menopausale Größenreduktion vom Typ „Cluster H“ auffiel.

Die sinusoidale Anpassung liegt leicht über den 75. Perzentilen der fünf-Jahres-Klassen im Altersbereich von 30 bis 40, aber dann ab 50 Jahre unterhalb der Klassenmittel der höheren fünf-Jahres-Klassen und gilt im Bereich vom 30. bis zum 65. Lebensjahr (siehe Abbildung 23-4).



Nach einem initialen Wachstum folgt der Verlauf von der Ausbildung zur – individuell variierenden – vollen Größe, um dann mit einer involutiven Phase abzuschließen (siehe Tabelle 20-4 und Regressionslinien in Abbildung 24-4).

Grundsätzlich nahm also die FNH bei Frauen zunächst an Größe zu, erreichte meist zwischen dem 25. und 45. Lebensjahr ein Maximum und verkleinerte sich danach stetig. Abweichungen von dieser Regel wurden im Rahmen dieser Studie nicht geklärt.

Damit wurde die Vermutung gestützt, dass zwischen Pubertät und Menopause die FNH-Größe neben der natürlichen Obliterationstendenz der Arterien wesentlich hormonell induziert werden könnte und dass mit – eventuell wegen – Nachlassens der hormonellen Aktivität auch die FNH-Größe abnimmt.

Der generelle Formalismus des Verlaufes der zentralen Tendenzen aller FNH-Durchmesser bei Frauen war durch kubische Regressionen plausibel darstellbar, mit Hilfe derer eine allgemeine Prognoseregeln getroffen werden kann.

Extrapoliert man den funktionalen Ursprung der betrachteten fokalen nodulären Hyperplasien in den Achsenursprung, dann entfällt das konstante Glied der Polynome, mit denen die **Verlaufstendenz der Gesamtmittel der vorliegenden Fälle** hinreichend charakterisiert wurde (siehe Tabelle 20-4 und Abbildung 24-4).

Nach förderlicher Stratifizierung und Gruppierung zeigte sich, dass die Anpassungslinie mit Nulldurchgang an die geschichteten Mittel der Gesamtdatenmenge (**MW-Poly-Null** in Abbildung 24-4)

Mittlere FNH-Größe [mm] beim Alter [Jahre]

$$=5,848687 * \text{Alter} -0,145992 * \text{Alter}^2 + 0,000981 * \text{Alter}^3$$

informativ zur retrospektiven Beurteilung des globalen Trends der FNH war.

Hilfreich für retrospektive Beurteilungen – auch zur Ableitung sinnvoller Intervalle zu Verlaufsuntersuchungen – waren polynomiale Anpassungen an zwei besondere Verlaufstypen mit unterschiedlicher postmenopausaler Größenreduktion der Läsion (**Cluster-L-Poly** und **Cluster-H-Poly** in Abbildung 21-4 sowie **Sin-Approx** in Abbildung 23-4 und 24-4).

Tabelle 20-4: **Zusammengefasste Wertetafel:** In fünf-Jahres-Klassen stratifizierte Mittelwerte [mm] und entsprechende 75. Perzentilen [mm] der vorliegenden 1012 FNH-Messungen [mm] von 450 Patientinnen in Bezug zu Datenpunkten angepasster Funktionen (siehe Abbildung 21-4)

Bezeichnungen:

Mittlere FNH-Größe = Klassenmittelwert der fünf-Jahres-Klasse [mm] ;

Quantil-0,75 = 75. Perzentile der fünf-Jahres-Klasse [mm] ;

FNH-Polynom = Wertetafel des Polynoms der Gesamtdaten [mm] ;

MW-Polynom = Wertetafel des Polynoms der mittleren FNH-Größe [mm] ;

Q-75-Polynom = Wertetafel des Polynoms der 0,75-Quantilen [mm] ;

MW-Poly-Null = Wertetafel des Polynoms der mittleren FNH-Größe mit Ausgang vom Achsenursprung [mm] ;

Sin-Approx = Wertetafel der sinusoiden Anpassung an Cluster H [mm] ;

L-Poly = Wertetafel des Polynoms der FNH-Werte der Patientinnen des Clusters L mit Ausgang vom Achsenursprung [mm] ;

H-Poly = Wertetafel des Polynoms der FNH-Werte der Patientinnen des Clusters H mit Ausgang vom Achsenursprung [mm]

Alter Obere Klassengrenze [Monate]	Alter Obere Klassengrenze [Jahre]	Klassenumfang N	Prozent von allen 1012 FNH-Daten	Mittlere FNH-Größe der 5-Jahres-Klasse [mm]	Quantil-0,75	FNH-Polynom	MW-Polynom	Q-75-Polynom	MW-Poly-Null	Sin-Approx	L-Poly	H-Poly
180	15	4	0,4	69,0	73	67,7	65,9	74,3	58,2			
240	20	20	2,0	62,1	80	66,2	68,4	82,6	66,4		72,2	
300	25	22	2,2	69,9	95	64,5	68,8	86,6	70,3		71,8	
360	30	41	4,1	73,3	85,5	62,6	67,4	87,1	70,6		65,9	
420	35	121	12,0	61,3	77	60,3	64,6	84,7	67,9	83,0	55,4	
480	40	203	20,1	55,9	75	57,5	60,6	80,2	63,1	78,5	41,3	107
540	45	205	20,3	56,7	78,5	54,1	55,8	74,0	56,9	68,9	24,6	78,7
600	50	168	16,6	53,2	70	50,0	50,6	67,0	50,1	55,3	6,0	53,0
660	55	119	11,8	51,9	72	45,1	45,1	59,8	43,2	39,1		33,8
720	60	46	4,6	36,3	47	39,1	39,8	53,0	37,2	22,3		24,7
780	65	37	3,7	31,7	40	32,1	35,0	47,4	32,7	8,2		
840	70	18	1,8	28,7	42	23,9	31,0	43,6	30,4			
900	75	8	0,8	31,0	46	14,4	28,1	42,2	31,2			

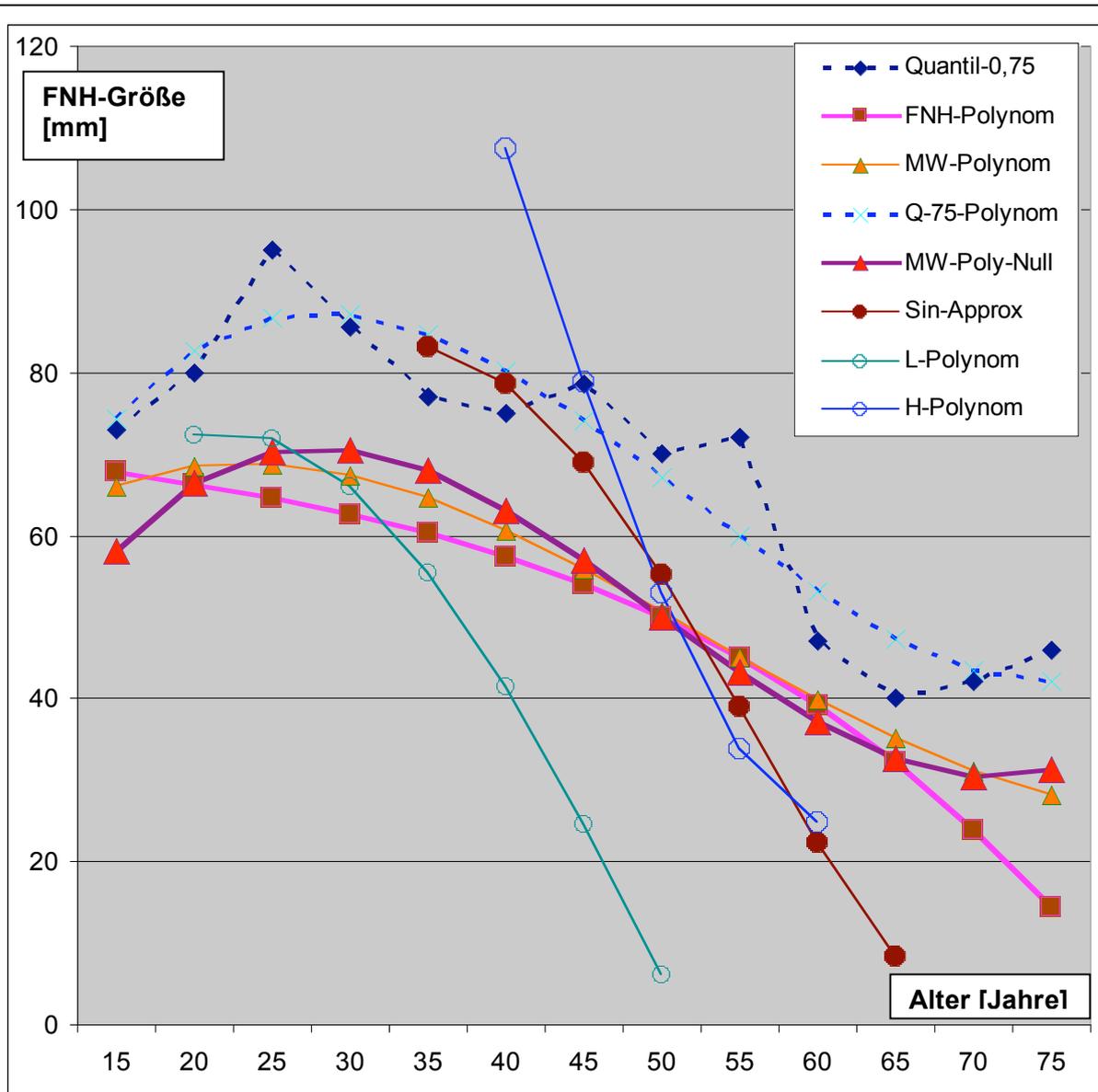


Abbildung 24-4: **Zusammengefasste Gegenüberstellung der Graphen** einerseits der Mittelwerte der fünf-Jahres-Klassen (**Mittlere FNH-Größe**) sowie der dazugehörigen 75. Perzentilen (**Quantil-0,75**) und andererseits die Kurven der Polynome an die Klassenmittel (**FNH-Polynom**) und an die Klassenquantile (**Q-75-Polynom**) sowie das Polynom an die Klassenmittel mit Ausgang vom Achsenursprung (**MW-Poly-Null**) (Tabelle 24-4), die Polynome an die Cluster L (**Cluster-L-Poly**) und Cluster H (**Cluster-H-Poly**) sowie die sinusoide Anpassung an Cluster H (**Sin-Approx**)

(vergleiche die zusammengefasste Wertetafel in Tabelle 20-4)

5. Diskussion der Ergebnisse

Die Vielzahl behandelter Patientinnen mit fokaler nodulärer Hyperplasie – es werden hier mindestens 450 Fälle mit 1012 Größenmessungen überblickt – erfordern spezifische ärztliche Beratungen bezüglich ihrer Sorgen und Ängste, was vorliegende Studie auslöste. Bei der sonographischen Untersuchung und Behandlung in der **Medizinischen Klinik und Poliklinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der Charité** stellten die regelhaft verunsicherten Frauen wegen ihrer Leberraumforderung gehäuft Fragen nach potentieller Entartung, hinsichtlich eventueller Vergrößerung infolge oraler Kontrazeptiva und auch nach dem Rupturrisiko bei Arbeit, Sport oder Schwangerschaft. Ein adäquates Eingehen auf solche für diese Patientinnen typischen Fragen und Ängste sollte sowohl durch **Analyse der Hintergründe** als auch durch **Auswerten von Größenmessungen** der FNH objektiviert werden.

5.1. Die Stichprobe der zur FNH-Problematik betrachteten Patientinnen

Fragebögen von 238 Patientinnen mit fokaler nodulärer Hyperplasie wurden ausgewertet und die Größen fokaler nodulärer Hyperplasien aus 450 Befunddokumentationen von 1988 bis 2008 untersuchter Patientinnen bewertet und darin enthaltene Verläufe der Größenentwicklung der FNH von 229 Fällen betrachtet.

Die Feststellung der Leberläsion erfolgte zu über 80% in der generativen Phase und die Altersverteilung der Gruppe der befragten Frauen fiel zur Umfrage zu $\frac{3}{4}$ noch in diese Phase. Zum Befragungszeitpunkt hatten noch 58% der Frauen ihre Menses. Die Verteilung der Dauer der Jahre mit Menstruationszyklus zeigte ein unauffälliges Muster. Die Körpergrößenverteilung war der deutschen weiblichen Bevölkerung vergleichbar. Die Hälfte der Frauen hatten einen „akzeptablen“ Körpermassenindex, die andere Hälfte war aber adipös; dennoch traten nur begrenzt Probleme bei der Sonographie auf, wie Stand- und Bewegtbilddokumentationen zeigten.

5.2. Erkenntnisse aus Befragungsergebnissen von Patientinnen mit fokaler nodulärer Hyperplasie

Die Ergebnisse der schriftlichen **retrospektiven Befragung** ermöglichte die wertende Analyse subjektiver Einstellungen, Vorstellungen, Befindlichkeiten und Unklarheiten von Patientinnen mit fokaler nodulärer Hyperplasie. Daraus ergaben sich empfehlenswerte Akzentuierungen für ärztliche Beratungsgespräche.

5.2.1. Reflexion der Diagnosefindung der fokalen nodulären Hyperplasie durch betroffene Frauen

Die Diagnose eines „Lebertumors“ erfolgte mit einer weiten Spanne – von 16 bis 72 Jahren – im vierten Lebensjahrzehnt, was deutlich darauf hinweist, dass klinische Symptome der fokalen nodulären Hyperplasie weder sehr ausgeprägt noch hinweisend waren. Drei Viertel aller Fälle wurden bis zum 46. Lebensjahr erkannt, also als untersuchungsbegründende Symptome noch deutlicher erkennbar waren und bevor die Läsion sich regelhaft verkleinerte. Die FNH wurde in 66% der Fälle zufällig bei Untersuchungen entdeckt. Diagnostik auslösende Beschwerden waren überwiegend Oberbauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie Abgeschlagenheit. Während Patienten mit Adenom in zirka 80% Beschwerden angeben, werden lediglich bei etwa 20% der Betroffenen mit FNH Symptome registriert (Wermke 2006, Högemann Savellano et al. 2004, Cherqui et al. 1995), es liegen jedoch auch Studien, allerdings mit überwiegend kleiner Fallzahl vor, bei denen rund 40% der Patientinnen mit einer FNH klinische Zeichen wie Kapselschmerz, Völlegefühl und Bauchsymptomatik angeben (Zülke et al. 2004, Charny et al. 2001). Bonney et al. (2007) postulieren einen signifikanten Zusammenhang zwischen FNH-Größe und auftretenden Symptomen.

Bei zwei Fünfteln unserer Patientinnen wurden wegen „erhöhter Leberwerte“ – wie GGT, AST, ALT, AP, Bilirubin – die Leber untersucht. Überwiegend handelte es sich dabei um GGT- beziehungsweise AP-Erhöhen. Weimann et al. (1997) stellten bei 12% ihrer Patienten mit einer FNH (n=150) eine erhöhte GGT fest, sahen das jedoch nur bei 2% der Fälle mit Hämangiomen und 6,8% der Patienten mit Adenomen.

Die fundamentale Sonographie ist wegen ihrer scheinbar einfachen Erlernbarkeit und (nur) anscheinend (!) einfachen Interpretierbarkeit sowie wegen vergleichsweise überschaubarer Kosten für das Equipment ein „patientennahes“ Diagnoseverfahren allge-

meiner Verbreitung und das wesentlichste bildgebende Verfahren zum Nachweis von Leberläsionen. Ein Viertel der initialen Untersuchungen der befragten Frauen erfolgte mit Farb-Doppler- und Kontrastmittelunterstützter Sonographie.

Von den Diagnostikverfahren, mit denen nach Angaben der betroffenen Frauen die Erstdiagnose „Lebertumor“ gestellt wurde, fanden sich zu zwei Dritteln sonographische Techniken an hervorragender Stelle, gefolgt von der Computertomographie (ein Viertel) und auch noch von der Magnetresonanztomographie (ein Fünftel). Sequentielle oder eventuell stochastische Untersuchungsfolgen führten zu kombinierten vergleichbaren Befunden. Nachdem aber eine „Leberraumforderung“ erkannt wurde, dauerte es teilweise überraschend lange, bis eine definitive Diagnose von Art und Dignität aktenkundig gemacht wurde. Nur bei 11,8% der Patientinnen wurde die Läsion sofort als fokale noduläre Hyperplasie erkannt und bei weiteren 39,1% der Frauen wurde dann im Folgequartal die Artdiagnose gestellt. Die Hälfte der Patientinnen wartete länger auf ihren korrekten Befund, davon sogar rund 5% der Patientinnen deutlich länger als ein Jahr. Damit bewies sich die Schwierigkeit der Artdiagnose der FNH. Das zeigte sich auch darin, dass zur Klärung des Befundes „Lebertumor“ bei etwa der Hälfte der Patientinnen weitere computertomographische Untersuchungen und bei drei Viertel der Frauen ergänzende oder klärende Kontrastmittel-Sonographien veranlasst wurden.

Die Diagnostik der fokalen nodulären Hyperplasien erbrachte nach Angaben von 52% der befragten Patientinnen erratische Resultate, diese 124 Patientinnen nannten – mit Mehrfachnennungen – 219 Fälle abweichender Diagnosen, wie zum Beispiel „normale Leber“, „keine Aussage“, „unklarer Befund“, „nicht typisch für eine FNH“, „fokale Verfettung“ oder „Minderverfettung“, „Zirrhose“, „Hämangiom“, „Adenom“, „Leberkrebs“, „Metastase“ oder anderes.

„Unklarer Befund“ war das Resultat bei 42% der ergebnislosen Untersuchungen, 13% Fehldiagnosen lauteten „Adenom“ und 10% der Fehlbefunde testierten „Hämangiom“.

Auffällig war, dass 55% der als Adenom fehldiagnostizierten fokalen nodulären Hyperplasien mittels Computertomographie beziehungsweise Magnetresonanztomographie verkannt wurden. Das weist sehr deutlich auf Schwierigkeiten der Differenzierung zwischen FNH, Adenom und Hämangiom mit letztgenannten Methoden hin, die möglicherweise durch gezielte Anwendung methodenspezifischer Kontrastmittel und dann der Beurteilung der Durchflussdynamik gemindert wird (Kacl et al. 1997).

Diagnostische Schwierigkeiten nach der Kontrastmittelapplikation können unter anderem durch anatomische Besonderheiten wie beispielsweise akzessorische Gefäße oder arterio-venöse Fisteln verursacht werden. Des Weiteren können sich im Umbau befindende Läsionen respektive eine Hepar adiposum diagnostische Schwierigkeiten bereiten. Auch fällt offenbar mitunter die Bewertung einer Läsion in einer zirrhotischen oder virushepatitisgeschädigten Leber schwer.

In der Folge erlebten die von uns befragten Patientinnen teilweise beeindruckende diagnostische Aktivitäten, um ihre fokale noduläre Hyperplasie zu identifizieren.

Einerseits erfolgten repetierend zahlreiche Ultraschalluntersuchungen, wie fundamentale Sonographien (565 mal bei 173 Patientinnen, in einem Fall 20 mal) beziehungsweise Farb-Doppler-Sonographien (147 mal bei 62 Patientinnen, bis zu 12 mal bei einer Frau) als auch Kontrastmittel-Sonographien (367 mal bei 181 Patientinnen, davon in einem Fall 10 mal). Andererseits wurde das Methodenrepertoire mit Einsatz von Computertomographie (193 mal bei 118 (49,6%) Patientinnen, einmal sogar 15 mal), Magnetresonanztomographie (168 mal bei 111 (46,6%) Frauen, maximal 10 mal wiederholt) und Szintigraphie (35 mal bei 33 (13,9%) Patientinnen, in zwei Fällen zwei mal) ausgereizt.

Die bei der Indikationsstellung zu bildgebenden Untersuchungen bei Frauen besonders kritisch zu würdigende Strahlenbelastung ist bei einer Computertomographie etwa fünf bis 25-mal höher als bei nuklearmedizinischer Bildgebung und liegt etwa bei 2 bis 25 mSv (Angerstein et al. 2005). Brenner et Elliston (2004) untersuchten die Strahlenbelastung während einer Ganzkörpercomputertomographie und postulierten ein 0,08% (1:1250) erhöhtes Mortalitätsrisiko bei einer 45-jährigen Person.

Zu bedenken ist hier auch die Kosten- / Nutzenrelation. Zwar ist eine Kontrastmittelsonographie fast doppelt so teuer wie ein abdomineller Ultraschall, aber auch mindestens vierfach ergebniseffektiver (siehe Tabelle 11-4), während eine nur fast so effektive und strahlenbelastende Computertomographie mit Kontrastmittel etwa sieben mal teurer ist.

Biopsien zwecks Erlangung punktionshistologischer Klarstellung einer bis dahin nicht einzuordnenden Raumforderung erfolgten bei 23,5% der befragten Frauen, davon bei 5,5% zweimal und einem Fall sogar viermal. Viele Autoren sehen eine Indikation für die Biopsie nur in Ausnahmefällen (Clark et al. 2004, Stölzel et al. 2000) bei fraglichem Befund. Die Biopsientnahme wird wegen möglicher Einblutung sowie zu geringer oder nekrotischer Gewebeprobe als kritisch beurteilt. Die von Weimann et al. (1997) rese-

zierten fokalen nodulären Hyperplasien wurden nur in 14 von 40 Fällen (35%) präoperativ mittels Biopsie richtig diagnostiziert; ähnliche Ergebnisse teilten Iwatsuki et al. (1990) mit.

Immerhin 48% der befragten Patientinnen gaben an, dass keine von der FNH abweichenden Diagnosen im Krankheitsverlauf gestellt wurden. Jedoch verlief bei 41,6% der FNH-Diagnoseträgerinnen die „diagnostische Karriere“ bedauerlicherweise über Fehldiagnosen; diese Patientinnen, welche dann zur definitiven Diagnostik in die Charité überwiesen wurden, teilten mit, dass ihre Leberläsion mit einer unzutreffenden Artdiagnose bezeichnet wurde. In der Vorgeschichte von 54,8% (n=124) dieser zunächst fehlerbefundeten Frauen wurde lediglich ein bildgebendes Verfahren, bei 25% der Patientinnen zwei und in 11,3% der Fälle drei bildgebende Techniken sowie einige wenige Male eine Biopsie aber auch eine Szintigraphie benutzt. Vier kombinierte Untersuchungstechniken – Schnittbildmethoden, Biopsie und nuklearmedizinische Bildgebung – brachten 7,3% Fehlerurteile. Die Auswertung von sechs beziehungsweise fünf Untersuchungstechniken erbrachten nur in je einem Fall (0,8%) von den 124 Patientinnen mit Fehldiagnose ein zusammengefasst falsches Ergebnis.

Biopsien ohne zielführendes Ergebnis waren bei 8,9% der 124 Fälle beteiligt. Bei Ungewissheit oder bei Zweifeln an der Artdiagnose war die Überweisung zur Abklärung eine fachlich folgerichtige Lösung. Sinnvoll scheinen hier die unter anderem von Mathieu et al. (1998) genannten Kriterien für das typische MRT-Bild der FNH zu sein, nämlich Iso- respektive Hypointensität in T1-Wichtung, Iso- beziehungsweise Hyperintensität in T2-Wichtung, homogene Signalintensität, zentrales hyperintensives Areal in T2-Wichtung, Kontrastmittelanreicherung in der arteriellen Phase und Abwesenheit einer Kapsel. In der Studie von Ferlicot et al. (2004) trafen diese Kriterien auf 78% der Fälle zu und stützten eine korrekte Diagnose.

Man erkennt, dass die Sicherheit der endgültigen Diagnose nach Subsummieren der Ergebnisse unterschiedlicher Verfahren steigt, mit denen unterscheidbare pathognomonische Facetten der erkennbaren Strukturen detektiert werden.

Man könnte also wegen dieser Ergebnisse davon ausgehen, dass eine Frau mit FNH ohne Abweichungen vom Endurteil mit etwa 50% Wahrscheinlichkeit zutreffend direkt diagnostiziert werden kann und der anderen Hälfte betroffener Frauen vor der letztendlich zutreffenden Diagnose zwischenzeitlich eine Reihe erratischer Befunde eröffnet wird. Auffällig ist hier die hohe Rate an Fehldiagnosen im Vergleich zu anderen be-

nigen Lebertumoren, was die Studie von Charny et al. (2001) belegt. Während die FNH in nur 39% korrekt diagnostiziert wurde, lag die Trefferquote beim Hämangiom bei 69% und die des Adenoms bei 75%. In einer speziell auf die Fehldiagnose FNH versus Adenom ausgerichteten Studie kommen Belghiti et al. (1993) zu dem Schluss, dass die Spezifität der FNH nur bei 50% lag, es konnten nur 18 von 36 fokalen nodulären Hyperplasien als solche erkannt werden, die Sensitivität lag jedoch bei 100%. Die Übereinstimmung beim Adenom war hingegen wesentlich höher. Die Probleme bei der Differenzierung zwischen dem Adenom und der FNH resultieren aus scheinbaren Gemeinsamkeiten. So kommen beide fast ausschließlich bei Frauen im gebärfähigen Alter vor. Im nativen Ultraschall zeigen sich beide Läsionen isoechogen. Während sich bei der FNH die zentrale Narbe hyperechogen darstellt, ist diese wegen nekrotischen Umbaus beim Adenom hypoechogen. Bei der FNH erscheint die Gefäßarchitektur meist radiär, das Adenom zeigt hingegen eine irreguläre Architektur (Uggowitz et al. 2000).

Auch die dann zur definitiven Diagnose „Fokale noduläre Hyperplasie“ führenden Verfahren wurden von den befragten Frauen genannt. Einzeln oder kombiniert war die Kontrastmittel-Sonographie mit 64,7% führend, gefolgt von MRT mit 21,8% und der Farbdoppler-Sonographie in weiteren 21%. Die fundamentale Sonographie und die Computertomographie erbrachten 16,8% beziehungsweise 15,6% der Diagnosetreffer, während die Szintigraphie 8% der Resultate ergab (siehe Tabelle 11-4).

Die hohe Treffsicherheit der Kontrastmittel-Sonographie zeigten Strobel et al. (2006). Bei den multizentrisch insgesamt 555 unklaren Leberläsionen in der fundamentalen Sonographie konnten 83% der FNH, 82% der Hämangiome sowie 86% der hepatozellulären Karzinome korrekt mittels Kontrastmittel-Sonographie erkannt werden. Dies bestätigt die auch in unseren Ergebnissen erkennbare hohe Treffsicherheit der Kontrastmittel-Sonographie und ihre Überlegenheit gegenüber anderen Schnittbildverfahren. Voraussetzung ist hierbei eine kompetente auf Morphologie, Pathophysiologie und Hämodynamik der FNH gestützte klinische Interpretation.

Wesentlich für die sichere Identifikation der FNH ist der Einsatz von Kontrastmitteln, deren Signalverstärkung erstmals durch Gramiak et Shah (1968) nach Applikation von Indocyaningrün beobachtet wurde. Damit gelingt die Darstellung ansonsten nativ iso-reflexiver Läsionen und typischer An-, Durch- und Abflutungsphänomene. Dies trifft für die Sonographie, aber auch für Computertomographie und Magnetresonanztomographie zu. Obwohl sowohl das Adenom als auch die FNH nach Kontrastmittelapplikati-

on hypervaskulär erscheinen, zeigt letztere ein kräftiges Enhancement mit Aussparung der zentralen Narbe. Nach Cherqui et al. (1995) ist diese beim MRT im Vergleich zum CT öfter detektierbar (78% versus 60%). Trotz prinzipiell ähnlicher Kontrastmittelunterstützter Darstellungsformen aller drei Verfahren, hat wegen der hochreflexiven Mikrobubbles in Ultraschallkontrastmitteln die Sonographie vorteilhaftere Orts- und Kontrastaufösungen. Unter jeweiligem Kontrastmitteleinsatz begründet Albrecht (2003) so die Überlegenheit der Sonographie gegenüber dem CT und eine Gleichwertigkeit zum MRT.

Hingewiesen sei hier noch auf mögliche Kontrastmittelrisiken, so führen Schuessler et al. (2003) allergische Reaktionen, Emboliegefahr sowie eventuelle ultraschallinduzierte Kavitationen an.

Welch et al. (1985) beschreiben die szintigraphische Darstellung der FNH, wobei in vier von zehn Fällen eine Nuklidanreicherung zeigten, in weiteren 30% erfolgte eine der normalen Leber entsprechende Anreicherung. Deshalb wurde nach Detektion einer Läsion im CT oder Ultraschall die Durchführung einer Szintigraphie empfohlen; zeigt sich dabei eine Mehranreicherung beziehungsweise eine der Leber entsprechende Anreicherung, handelt es sich um eine FNH. Im Fall einer Minderanreicherung wird zu einer Angiographie geraten, da sich die FNH charakteristischerweise hypervaskularisiert (89%) präsentiert und durch eine vergrößerte Arterie gekennzeichnet ist (61%). Fehlen diese Kriterien, ist nach Welch et al. (1985) eine Biopsie indiziert.

Gute Ergebnisse in der Diagnostik der FNH soll auch die hepatobiliäre Funktionsszintigraphie erzielen, welche die Anreicherung von Trimethyl-Bromo-Imino-Diazid-Säure (TBIDA) misst. Boulahdour et al. (1993) stellten bei 23 von 25 Patienten mit FNH – durchschnittlich 60 Minuten nach Tracerapplikation – eine als „hot spot“ bezeichnete, im Vergleich zur normalen Leber deutlich erhöhte, Radioaktivität fest. Sie begründen diese erhöhte Nuklidaktivität der FNH bei bereits stattfindender Auswaschung des Tracers im normalen Lebergewebe mit einer gestörten Exkretion der Hepatozyten beziehungsweise der diese drainierenden Gallengänge.

Erfahrungen der befragten Patientinnen mit bisherigen Untersuchungsergebnissen ihrer FNH legen nahe, dass man bereits aus den zusammengefassten Antworten der 238 betroffenen Frauen ableiten kann, dass die definitive Feststellung von Art und Dignität der hier betrachteten benignen Leberläsion FNH in der Hälfte der Fälle in dem ersten meist sequentiellen Diagnoseprozess gelang, jedoch nur in einem Zehntel der

Fälle auf „Anhieb“, ansonsten können Wochen oder länger verstreichen. Die andere Hälfte der Betroffenen durchlebte eine längere belastende Folge von „Versuch und Irrtum“ der Diagnosestellung und bedarf dringend helfender Beratung. Entscheidend scheint hier die Unsicherheit der behandelnden Ärzte zu sein, welche in einer begrenzten Festlegung der Diagnose resultiert.

Die Angaben der Patientinnen über diejenigen Verfahren, welche den korrekten Befund erbrachten, lassen eine **Rangordnung** mit Priorisierung hochstehender Ultraschallverfahren erkennen. Die Reihung der Treffsicherheit lautete demnach Kontrastmittel-Sonographie, Magnetresonanztomographie, Farb-Doppler-Sonographie, fundamentale Sonographie, Computertomographie und dann erst Szintigraphie. Die nicht überzeugende Treffsicherheit von Biopsien könnte durch präanalytische Fehler der „Treffsicherheit der Stichprobenziehung“ des Biopsiematerials mehr beeinflusst worden sein als durch die histologische Ähnlichkeit von Gewebeanteilen der Läsion mit denen normalen Leberparenchyms.

Die typische Frage der Patientinnen „...**ist die Ultraschalluntersuchung das bessere Verfahren oder gibt es sicherere Methoden, zum Beispiel Computertomographie oder Leberpunktion ?...**“ muss man also zugunsten hochstehender Sonographiemethoden und der (ohne ionisierende Strahlen arbeitenden) Magnetresonanztomographie beantworten. Man sollte jedoch beachten, dass zwar modernstes Equipment und Verbrauchsmaterial (besonders Kontrastmittel) unverzichtbar sind, die „Trias“ zu fordernder **Fertigkeiten**, erforderlicher **Fähigkeiten** und erworbener klinischer **Kompetenz** letztlich aber ausschlaggebend für die Befundgüte ist.

5.2.2. Zu Problemen weiblicher Patienten mit der Diagnose „Fokale noduläre Hyperplasie“

Besonders wichtig war für 96,2% befragter Frauen die Familienplanung mit oralen Kontrazeptiva als hauptsächlichem Mittel. Dass hier sehr bewusste Vorstellungen zugrunde lagen, zeigte sich daran, dass Einnahmebeginn und -dauer in der Gesamtheit vorliegender Stichprobe nicht linear korrelierten. Der Ereignisraum der Pilleneinnahme erstreckte sich intermittierend vom 12. bis zum 62. Lebensjahr. Zur Stratifizierung relevante äußere Bedingungen und individuelle Indikationen – wie Kinderwunsch, Familien-

planung und Auswirkungen ärztlicher Beratungen – waren hier jedoch der Auswertung nicht zugänglich.

Hauptsächlich eingenommene Kontrazeptiva waren gängige Einphasenpräparate, rund 8,6% waren Dreiphasenpräparate und 6,8% waren andere Arzneimittel. Pillen enthalten ganz überwiegend das synthetische Östrogenderivat Ethinylestradiol (EE) und Gestagene, also dem Progesteron ähnliche Derivate, wie zum Beispiel Desogestrel. Geht man von einer Wirkstoffdosis von etwa 30 µg Ethinylestradiol je Pille aus, dann würden sich ein bis drei Stunden nach der täglichen Pilleneinnahme im Blut etwa 50-100 pg/ml Ethinylestradiol befinden. Wegen der im Vergleich zum natürlichen Östradiol höheren Hypothalamus-Hypophysen-Hemmwirkung von Ethinylestradiol erklärt sich die dann regelhaft erniedrigt messbare Östradiolkonzentration bei Einnahme der "Pille", die normalerweise – jedoch abhängig von der Zyklusphase – etwa 10 bis 300 pg/ml beträgt (Dudenhausen 1994). Belegt werden konnte dies unter anderem durch die Studie von Hemrika et al. (1993). Die FSH-Konzentration war nach Einnahme oraler Kontrazeptiva hochsignifikant geringer als in einer Kontrollgruppe (n=53).

Obwohl die Leber wegen des biochemischen Umsatzes oraler Kontrazeptiva von allen extragenitalen Organen am meisten betroffen wird, wurde bisher kein erhöhtes Risiko schwerer Lebererkrankungen nachgewiesen. Eine zirrrose- oder hepatitisgeschädigte Leber bleibt unbeeinflusst, absolute Kontraindikationen sind jedoch akute oder chronische cholestatische Prozesse (Lindberg 1992). In den ersten Jahren der Pillenkonsumption können bei Frauen im Vergleich zu Kontrollgruppen gehäuft Steine auftreten (Leclere et al. 1983). Leberadenome können sowohl durch Östrogene als auch durch Androgene verursacht werden, wobei hierbei das Blutungsrisiko betont wird, welches eventuell auch von Dauer und Menge der verabreichten Östrogene abhängt.

Obwohl Rabe und Mitarbeiter (1994) über vier Patientinnen berichten, bei denen Leberkarzinome nach einer Hochdosistherapie mit Cyproteronacetat (CPA) auftraten, konnten die Autoren für die Anwendung von Diane 35®, die 35 µg Ethinylestradiol und 2 mg Cyproteronacetat je Tablette enthält, keinen Hinweis auf Induktion von Leberzellkarzinomen entdecken.

Pillenapplikation als Ursache von FNH wurde zwar von Scalori et al (2002), Wedig et Altmann (1991) oder Kalra et al. (1976) diskutiert, bestätigende Studien gibt es jedoch nicht. Nach diesen Angaben wäre das Risiko einer FNH nach drei jähriger Kontrazeption fast fünffach im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht. Weiterhin soll es einen signifi-

kanten Zusammenhang zwischen Alter der Frauen bei Beginn der Kontrazeption und dem FNH-Risiko geben. Die Autoren fanden aber keinen Zusammenhang zu gynäkologischen respektive reproduktiven Faktoren (Menarche, Menopause, Gravidität).

Mathieu et al. (1998) betrachteten dosierungsbezogen gruppiert 216 Frauen mit einer FNH hinsichtlich oraler Kontrazeption und Größe der Läsion. Gegenüber der Kontrollgruppe waren aber keine Unterschiede in der Größe respektive der Anzahl der Läsionen festzustellen. Auf den trophischen Effekt von Östrogenen wurde von Francavilla et al. (1989) in einem an Ratten durchgeführten Experiment hingewiesen, bei dem die Regeneration der Leber nach Hemihepatektomie beobachtet wurde. Dabei beobachteten die Autoren einen signifikanten Anstieg der DNA-Syntheserate nach Injektion von Estradiol, während der Östrogen-Antagonist Tamoxifen die Synthese hemmte.

Mehrheitlich (98,7%) war den befragten Frauen vor der Pilleneinnahme ihre Leberläsion unbekannt. Mit Bekanntwerden der Diagnose „FNH“ haben etwa die Hälfte der Patientinnen die Pille weggelassen, obwohl mindestens 14,2% der Patientinnen die Einnahme gerne weiter fortgesetzt hätten. Ein Fünftel der Patientinnen hat trotz bekanntem „Lebertumor“ die Pille weiter eingenommen.

Insgesamt kann man hieraus auf ein **überwiegendes, eventuell sozial dominierendes Interesse an der Kontrazeption** schließen.

Viele Autoren sind sich bezüglich des trophischen Effektes oraler Kontrazeption einig, sehen jedoch keine pathogenetische Ursache in der Entstehung der FNH (Shen et al. 2007, Cherqui et al. 1995, Nime et al. 1979). Eine Beendigung der oralen Kontrazeption wird nur bei symptomatischer fokaler nodulärer Hyperplasie empfohlen (Cherqui et al. 1995). Es lassen sich jedoch auch Publikationen finden, in denen jeglicher hormoneller Zusammenhang verneint wird (D´halluin et al. 2001)

Von den behandelnden Ärzten auf die FNH bezogene Beschwerden während der Zeit der Pilleneinnahme wurden von keiner der 229 Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva benutzten, berichtet.

Von den Patientinnen selbst im Zusammenhang mit der „Pille“ auf die FNH bezogene Beschwerden gaben lediglich fünf (2,2%) Betroffene an. Angst vor gesundheitlichen Nachteilen oder FNH-Vergrößerung hatten ¼ der Befragten, wohingegen die Hälfte der Frauen Befürchtungen negierten.

42% der Patientinnen gaben an, dass ihr Arzt ihnen wegen der FNH abgeraten hätte,

die Pille einzunehmen und 7,1% der Frauen wurde geraten, deswegen besser nicht schwanger zu werden.

Auswirkungen der fokalen nodulären Hyperplasie auf die Geburlichkeit waren aus den Beobachtungsdaten der Kinderzahl und der Parameter der Geburtsalter und der Distanzen aufeinanderfolgender Geburten nicht abzuleiten. Die angegebenen Lebensalter der 85,3% Mütter bei der Entbindung zeigten übliche Werte für die damaligen sozialen Verhältnisse vor mehr als zwei Jahrzehnten im Einzugsbereich der Berliner Charité (siehe Tabelle 18-4).

Beschwerden während der Schwangerschaft, die von den Ärzten auf die FNH bezogen wurden, gaben nur drei (1,5%) Frauen an, 41,4% der Patientinnen negierten Beschwerden und 57,1% der 203 Mütter machten keine Angabe. Die wenigen, auf die FNH bezogenen, Beschwerden der drei Frauen waren Juckreiz am Bauch und starke Oberbauchbeschwerden.

Während der Schwangerschaft war nur 11 (5,4%) Frauen bekannt, dass sie eine FNH hatten, davon hatten knapp die Hälfte (2,1%) der werdenden Mütter Angst vor gesundheitlichen Auswirkungen und die andere Hälfte (3%) befürchtete eine FNH-Vergrößerung. Von drei (1,5%) damals schwangeren Frauen wurde eine Kindsschädigung befürchtet. Circa ein Drittel der Frauen gaben jedoch an, keine Befürchtungen in der Schwangerschaft gehabt zu haben.

Nur vier Schwangere wurden nach der Gravidität über die Größe der FNH informiert. Zwei der 203 befragten Mütter wurde mitgeteilt, die Größe der Läsion sei unverändert und bei zwei Frauen soll die FNH (um 1 cm und einmal um 4 cm) während der Schwangerschaft größer geworden sein.

Cobey et Salem (2004) betrachteten 41 FNH-Verläufe während Schwangerschaften und konnten lediglich einmal ein FNH-Wachstum dokumentieren, in 31 Fällen war jedoch keine Progredienz zu verzeichnen. Die überwiegende Zahl der Schwangerschaften verlief komplikationslos, lediglich fünf der 41 Frauen berichteten über Schmerzen, bei weiteren sechs konnte man eine palpable Masse subkostal feststellen. Es liegt lediglich ein Bericht über einen postpartalen Todesfall vor, der jedoch 1973 beschrieben wurde und die Konsequenz einer FNH-Resektion darstellte.

Mitteilungen über angebliches Wachstum einer FNH während der Schwangerschaft respektive Ruptur durch orale Kontrazeption existieren nur aus den 1970-er Jahren, retro-

spektiv ist ein hepatozelluläres Adenom nicht sicher auszuschließen. Eine Ausnahme zu den komplikationsarmen Verläufen stellt der von Byrnes et al. (2004) beschriebene Fall einer symptomatischen FNH während einer Schwangerschaft dar. Nach komplikationsloser Geburt konnte eine Größenprogredienz der FNH um 3 mal 3 cm bei gleichzeitigen Oberbauchschmerzen eruiert werden; bei dieser Patientin war aber ein bekanntlich teleangiektatische Veränderungen hervorrufender Morbus Osler-Weber-Rendu anamnestisch festzustellen, welcher für die FNH einen eventuellen Wachstumsreiz darstellt.

Antworten über den bekannten größten Durchmesser der FNH zu Beginn oder während der Pilleneinnahme lagen von 38,7% der Patientinnen vor, diese größten Durchmesser hätten im Mittel $6,5 \text{ cm} \pm 3 \text{ cm}$ (von 2 cm bis 13 cm) betragen. Über FNH-Wachstum infolge Pilleneinnahme waren 13% der Frauen besorgt, mindestens 35,7% negierten jedoch diese Sorge.

Tatsächlich wurde ein Wachstum der fokalen nodulären Hyperplasie während der Pilleneinnahme nur viermal (1,7%) – im Mittel um 1,2 cm – angegeben, unbekannt war es 67,6% der Frauen. Eine FNH-Schrumpfung trotz weiterer Kontrazeption gaben acht (3,4%) Befragte an und bei weiterer Pilleneinnahme keine FNH-Verkleinerung gaben 26,1% der Frauen an. Mehr als $\frac{2}{3}$ der Patientinnen gaben hierzu nichts an. In den acht (3,4%) Fällen der Schrumpfungen trotz weiterer Pillenapplikation soll die Verkleinerung im Mittel 0,63 cm (von 0,5 cm bis 1 cm) betragen haben.

Der größte Durchmesser der FNH zu Beginn beziehungsweise während der Kontrazeption war nur 21 (8,8%) Patientinnen bekannt, er soll im Mittel $6,7 \text{ cm} \pm 3,3 \text{ cm}$ (minimal 2 cm und maximal 13 cm) betragen haben.

13,9% der befragten Frauen gaben an, dass in der Spanne vom 18. bis zum 65. Lebensjahr ihre FNH größer geworden sei und dass im Intervall von 19 bis 64 Jahren die FNH nicht mehr gewachsen wäre, wussten 18,5% der Patientinnen.

Nach dem Alter von $45,2 \pm 9,4$ Jahren soll nach Angaben von 24,4% der befragten Frauen ihre fokale noduläre Hyperplasie kleiner geworden sein. Die derzeitige sonographische Darstellbarkeit ihrer FNH bestätigten 80,7% der Patientinnen, keine sonographische Sichtbarkeit gaben 7,6% Frauen an.

Aus den Befragungen aller Frauen, die zur Familienplanung orale Kontrazeptiva anwandten, ging eindeutig hervor, dass oft kolportierte **Risiken bei Graviden**, wie FNH-

Wachstum, Ruptur und Beschwerden infolge der Raumforderung, anscheinend weniger häufig bemerkbar und mindest in der untersuchten Stichprobe nicht relevant beobachtbar waren. Bei den befragten Frauen waren folglich oft **behauptete Schädigungen bei Vorliegen einer fokalen nodulären Hyperplasie durch hormonelle Kontrazeptiva** nicht zu beobachten.

5.2.3. Einstellung der Patientinnen zur Diagnostik der fokalen nodulären Hyperplasie

Versimplifizierte – auch gelegentlich von Ärzten verantwortete – Medienberichte (wie zum Beispiel v. Randow 1976) oder populär gehaltene Internetinformationen von Praxen aber auch von Selbsthilfegruppen beeinflussen nachhaltig Meinungen, Urteile und Kritikfähigkeiten.

Auch etwa $\frac{1}{4}$ unserer Patientinnen zweifelte an ausreichender Diagnostik, über $\frac{2}{3}$ waren jedoch zufrieden. Obwohl 83,3% der befragten Frauen die Diagnose „fokale noduläre Hyperplasie“ für ihren Lebertumor für zutreffend hielten hatten 7,6% Zweifel und eine Frau (0,4%) hatte keine Information von ihrem Arzt.

Gründe für Zweifel an der Diagnose waren „Unsicherheit der Ärzte“, „verspätete, unklare, nicht eindeutige oder falsche Diagnose“, sowie das Ausbleiben weiterer Untersuchungen, zum Beispiel „keine Biopsie“; andere Gründe waren „Krebsfurcht“, weiteres „Wachstum“ oder aber „Oberbauchbeschwerden“.

Die sehr unterschiedlichen Gründe für Wünsche nach weiteren Verlaufsuntersuchungen von 81,9% der Patientinnen waren einerseits die Absicherung bisheriger Diagnostik (bei 12,6%) und andererseits Kontrollen wegen befürchteter Entartung und Wachstum (bei insgesamt 58,3%). Nur 15,5% der Patientinnen hatten kein Interesse an weiteren Untersuchungen.

Fast ein Drittel der konkreten Sorgen der Patientinnen betrafen die eventuelle Bösartigkeit ihrer FNH, während mehr als ein Viertel der Befragten die größte Sorge in potentielltem Wachstum sahen. Allerdings waren 70,6% der Frauen von der Benignität ihrer fokalen nodulären Hyperplasie überzeugt. Insgesamt bestätigten aber 50,8% der Patientinnen „größere Sorgen wegen der FNH“ zu haben.

Eine zunehmende Rolle in Gesprächen mit den **Patientinnen** nahm auch die Frage

ihres **Status** innerhalb des Behandlungsvertrages von Arzt und Patient ein, der ihnen von der Gesundheitsadministration aufgrund aktueller veröffentlichter gesundheitspolitischer Entwicklungen als „**Kundin**“ erklärt wurde. Weil diese – von Berufsfremden – hineingetragene ökonomistische Debatte aber das Arzt-Patientinnen-Verhältnis beeinträchtigt, wurden hierzu Fragen in die Stichprobenbefragung einbezogen.

Als „Kundin“ eines besonders gut ausgestatteten Arztes akzeptierten sich zwar 41,6% der Patientinnen, von diesen waren aber nur 15,1% beschwerdefrei oder gaben im bisherigen Verlauf keine Fehlbefunde an. Der Behandlungsanspruch von 86,1% der betroffenen Frauen zielte auf einen sehr erfahrenen Arzt ab. Die Diagnosetechnik war wesentliches Kriterium für die Patientinnen, weshalb nur 8,8% der Patientinnen einen erfahrenen Arzt trotz Fehlens modernster Ausrüstung akzeptieren. Es zeigte sich, dass 37,8% der Frauen – alle mit Beschwerden, Fehlbefunden oder länger dauernden Diagnostikphasen – einen sowohl kompetenten als auch gut ausgestatteten Arzt wünschten.

Insgesamt zeigte sich, dass Kommerzialität – also der Status „Kundin“ – gepaart mit guter Ausstattung und Kompetenz nur von zwei Fünfteln der Patientinnen gewählt wurde und lediglich etwas weniger als ein Zehntel der Frauen einen sehr erfahrenen jedoch nicht spitzenmäßig ausgestatteten Arzt wählen würden.

Der betriebswirtschaftliche Terminus „**Kunde**“ anstelle der in der Medizin tradierten und im Wortsinne korrekten Beschreibung des leidenden Kranken als „**Patient**“ entspricht nicht der ethischen Geisteshaltung, welche dem Anliegen der ärztlichen Behandlung, Betreuung, Fürsorge und Hilfeerweisung adäquat ist und die ökonomische Komponente unangemessen überhöht. Für die Gestaltung einer angemessenen Arzt-Patient-Beziehung kann es sehr dienlich sein, Proportionen achtungsvoller Beziehungen strikt einzuhalten. Der erkennbare Leidensdruck der hier untersuchten Patientinnen rechtfertigt dieses Anliegen.

5.3. Größe fokaler nodulärer Hyperplasien bei Frauen im Verlaufe ihres Lebens

Mit der Befunddatenanalyse zur Beurteilung der Größenentwicklung der FNH im Verlaufe des Lebens sollte eine schlüssige Antwort auf die Fragen der Patientinnen über den zu erwartenden Verlauf ihrer Leberräumforderung gefunden werden.

5.3.1 Zur Entwicklung der Größen fokaler nodulärer Hyperplasien bei Frauen

Die Synopsis als Streudiagramm über der Lebensalterachse sämtlicher 1012 sonographisch ermittelten Durchmesser fokaler nodulärer Hyperplasien von 450 Patientinnen deutete auf eine mit dem Alter fallende Lagetendenz hin. Polynomiale Regressionen zeigten dann den alinearen Abfall der zentralen Tendenz über die Zeit in der Gesamtmenge. In der Gesamtsicht war eine ansteigende Tendenz bei einigen Verläufen bis etwa zum Alter von 25 Jahren (300 Monate), eine mäßig ausgeprägte Tendenz einer Konvexität bis etwa zum 46. Lebensjahr (~550 Monate) und danach ein sehr deutlicher Trend der Verringerung der FNH-Größen erkennbar.

Mittels Darstellungen der pathognomonischen Konfiguration der Gefäße innerhalb und im Randbereich fokaler nodulärer Hyperplasien mit qualitativ hochstehenden Ultraschallgeräten, wie zum Beispiel dem gepulsten- oder dem Farb-Doppler, zeigten Wermke (2005) und Schade (2002), dass in zunächst noch als „gefäßreich“ beurteilten Läsionen nach $7 \pm 2,6$ Jahren kaum noch Gefäßsignale erkennbar waren. Damit schlossen sie auf eine natürliche Obliterationstendenz der Arterien in einer FNH; aus dieser resultiert offensichtlich die postmenopausale meist nach dem vierten Lebensjahrzehnt einsetzende Schrumpfung der FNH.

Zur besseren Schätzung des Trends des altersbezogenen Verlaufes der Durchmesser der FNH erfolgte eine **Stratifizierung in fünf-Jahres-Klassen** aller vorliegenden FNH-Größen von 450 Patientinnen innerhalb derer jeweils Lageparameter, also Mittelwert und die 75. Perzentile, ermittelt wurden. Polynomiale Regressionen ergaben übereinstimmend Konvexität. Wegen der deutlichen Streuung der fallbezogenen Daten war die alineare Regression der Klassenmittelwerte besonders zuverlässig zur plausiblen Anpassung der Schrumpfung. Die polynomiale Regression der 75%-Anteile der Klassen orientiert über die obere Grenze des 75%-Mutungsintervalles der FNH-Größen (siehe Abbildungen 28-4 bis 30-4).

Da die Annahme plausibel sein dürfte, dass der (mathematische) Ursprung fokaler nodulärer Hyperplasien bei sehr jungen Mädchen sehr klein sein sollte, wurde dann das konstante Glied des Polynoms als „Null“ – also in den Achsenursprung - extrapoliert. Damit konnte die **generelle Verlaufstendenz aller betrachteten Fälle** hinreichend im Ereignisraum der Lebensalter von 20 Jahren (240 Monate) bis 70 Jahre (840 Monate) beschrieben werden (siehe Tabelle 20-4 und Abbildung 37-4).

Ab dem 3. bis 4. Lebensjahrzehnt fielen altersabhängig alinear die Lageparameter der klassierten FNH-Größen ab, was sich sehr gut mit Beobachtungen von Bauditz, Fondis et Wermke 2006 deckte. Eben diese altersbezogenen Zeitreihen der Diameter fokaler nodulärer Hyperplasien ließen sich grundsätzlich mit Polynomen beschreiben (siehe Tabelle 20-4), wobei die starke Streuung der Messwerte – als „Punktwolke“ abgebildet (siehe Abbildungen 14-4 und 29-4) – das Vorliegen deutlicher Heterogenität nahelegte.

Offensichtlich beruhte diese Heterogenität der Verläufe einerseits auf interindividuellen Unterschieden, zum Beispiel auf konstitutionellen Variationen, welche auch differente Bindegewebs- oder Gefäßausbildungen einschließt. Somit wären Zuordnungen zu Subgruppen („Cluster“) gerechtfertigt. Andererseits könnten auch pathologische, also prozessbedingte Differenzen die Genese und später die Involution fokaler nodulärer Hyperplasien positiv oder negativ beeinflussen, wie zum Beispiel Stoffwechselstörungen, Lebererkrankungen, metabolisches Syndrom, Gefäßprozesse, Hypertonie oder Medikamente.

Bei der Sortierung der Verläufe nach formalen Ähnlichkeiten konnte man verschiedene Verlaufstypen (sogenannte Cluster) erkennen. Die in der allgemeinen Tendenz der Gesamtstichprobe festzustellende Reduktion der FNH-Durchmesser beruht auf einer Summation uneinheitlich verlaufender Individualentwicklungen. Man erkannte also aufgrund unterschiedlich steigender Zeitreihen bestimmte Fallgruppen, wobei besonders zwei unterscheidbare Gruppen beispielhaft auffielen. Diese – vereinfacht als Cluster L und Cluster H bezeichneten Gruppen – waren vordergründig mit den Merkmalen „Reduktionstempo des FNH-Durchmessers“ und „Altersintervall der FNH-Reduktion“ zu unterscheiden (siehe Abbildungen 31-4 und 32-4).

Seltenere, aber weniger drastische Abweichungen vom generellen Trend der konvexen Zeitreihen kamen vor, wobei die Durchmesserreduktion früher, entsprechend vor dem dritten oder vierten Lebensjahrzehnt einsetzte. Möglicherweise beruhte diese Beobachtung auf unterschiedlichem Beginn und Verlauf der Menopause.

Es fielen aber auch einige Fälle von Verlaufsformen der FNH-Diameter auf, welche nicht – wie beim generellen Trend – die typischen FNH- Reduktionen zeigten. Wieder andere – aber seltenere – Fälle zeigten Vergößerungen der fokalen nodulären Hyperplasien. Einige dieser abweichenden Verläufe fielen zeitlich in die Menopause. Ursachen solcher atypischen Verläufe wurden im Rahmen dieser Studie nicht untersucht.

Der generelle Formalismus des Verlaufes der zentralen Tendenzen der FNH-Durchmesser bei Frauen war also durch kubische Regressionen der Parameter geschichteter Gesamtbeobachtungen plausibel darstellbar, um mit diesen Beobachtungen eine allgemeine Prognoseregeln wahrscheinlich zu machen. In der Regel vergrößerte sich – möglicherweise im Zusammenhang mit der Pubertät – zunächst bei Frauen die fokale noduläre Hyperplasie, erreichte meist zwischen dem 25. und 45. Lebensjahr ein Maximum und verkleinerte sich danach. Damit wurde die Vermutung induziert, dass zwischen Pubertät und Menopause die FNH-Größe neben dem natürlichen Fibrosierungsprozess der zuführenden Arterie wesentlich hormonell induziert sein könnte und dass die FNH-Größe auch mit dem Nachlassen der hormonellen Aktivität abnimmt.

5.3.2 Frequenz und Distanzen von FNH-Kontrolluntersuchungen

Ärztliche Untersuchungen werden primär bei klinischen Symptomen oder der Fahndung nach Risiken angeregt und sekundär zu Behandlungskontrollen benötigt. Untersuchungen sind nur indiziert, wenn mit vernünftigerweise erwartbaren alternativen Befunden eine damit begründbare Entscheidung ausgelöst wird, vorausgesetzt, man hat Möglichkeiten oder Fähigkeiten zu behandeln oder zu überweisen. Liegt ein Befund vor, so kann man entweder eine sinnvolle Therapie erwägen, eine klärende weiterführende Untersuchung anstreben oder aber zur Beobachtung raten.

Sinnvolle zeitliche Distanzen von FNH-Kontrolluntersuchungen lassen sich grundsätzlich aus dem allgemeinen Trend der Größenentwicklung ableiten, vorausgesetzt, dass die Diagnose „Fokale noduläre Hyperplasie“ verlässlich, also mindestens mittels qualifizierter Sonographie (Farb-Doppler, Kontrastmittel-Sonographie), gestellt wurde (Schade et al. 2000). Wegen individueller Bedingungen ergeben sich jedoch Modifikationen der Schrittfolgen für Kontrollen.

Die Anpassung an die mittlere FNH-Größe der fünf-Jahres-Klassen mit Ausgang vom Achsenursprung (**MW-Poly-Null** in Tabelle 20-4 und in Abbildung 24-4) an das Alter ergab das kubische Polynom

Mittlere FNH-Größe [mm] beim Alter [Jahre] =

$$5,848687 \cdot \text{Alter} - 0,145992 \cdot \text{Alter}^2 + 0,000981 \cdot \text{Alter}^3$$

welches besagt, dass im Intervall vom 40. bis zum 65. Lebensjahr mit Größenänderungen der Läsion von etwa $\frac{1}{20}$ (rund 5%) aller 2,5-Jahresdistanzen zu rechnen ist.

Daraus ergäbe sich bei einer gesamten Meßunsicherheit der Diameter von rund 5%, welche aus der unrunder (elliptoiden, knotigen) Geometrie der Läsion – angenommen sie sei 4% – und fehlerbehafteter Distanzmessung der Sonographie – sie kann unter guten Verhältnissen mit etwa 3% angesetzt werden – ein förderliches Intervall sonographischer Kontrollen von etwa fünf Jahren bis zum 40. Lebensjahr. Wegen der regelmäßigen FNH-Reduktion können danach Kontrollen alle vier oder gar fünf Jahre erfolgen. Jedoch ergibt sich aus dem diagnostischen Informationswert des rascheren Abfalls der FNH-Diameter bestimmter Subgruppen – hier vereinfacht als Cluster L beziehungsweise Cluster H bezeichnet – prinzipiell eine Empfehlung zu einem engeren Kontrollraster von etwa drei Jahren oberhalb des 40. Lebensjahres.

Die Verläufe der zentralen Tendenzen dieser Subgruppen, dargestellt als Polynom der FNH-Werte der Patientinnen des Clusters L

Mittlere FNH-Größe [mm] beim Alter [Jahre] =

$$0,598767 * \text{Alter} * 12 - 0,00141 * (\text{Alter} * 12)^2 + 7,23E-07 * (\text{Alter} * 12)^3$$

und dem Polynom der FNH-Werte der Patientinnen des Clusters H

Mittlere FNH-Größe [mm] beim Alter [Jahre] =

$$1,575991 * \text{Alter} * 12 - 0,00417 * (\text{Alter} * 12)^2 + 2,82E-06 * (\text{Alter} * 12)^3$$

besagen, dass die mittlere FNH-Größe dieser Subgruppen sich etwa dreimal rascher verkleinerte als die der Gesamtstichprobe. Sind generell Intervalle von etwa drei Jahren bei Patientinnen ab dem 40. Lebensjahr zur Protokollierung des Verlaufes sinnvoll, so könnten Patientinnen, welche der Charakteristik dieser Cluster L oder H ähnlich sind, alle Jahre beobachtet werden. Das hätte den Nutzen einer „engmaschigen Kurvenführung“ für deskriptive wissenschaftliche Zwecke. Aus medizinischer Sicht wären wegen fehlender therapeutischer Konsequenz aber auch dann nur dreijährliche Kontrollen zu vertreten. Eine raschere Durchmesserreduktion in solchen Fällen geht regelhaft mit einer Abnahme der Beschwerden einher, weshalb auch eine frequente Kontrolle keine Therapiekonsequenz auslöst. Man kann dann die Kontrollabstände auch wieder vergrößern. Mitunter diskutierte Ansprüche nach mindestens jährlichen Verlaufskontrollen (Charny et al. 2001, Nufer et al. 1999, Nguyen et al. 1999, Di Stasi et al. 1996) können somit medizinisch sachlogisch nicht unterstützt werden. Auch Wermke (2005) empfiehlt nach langjähriger Beobachtung der Verläufe diverser Leberläsionen individuell festgelegte indizierte Kontrollen in etwa dreijährlichen Abständen.

Allerdings ist zu bemerken, dass die Patientinnen einerseits durch überhäufige Kontrol-

len ohne Behandlungsfolgen verunsichert werden können und andererseits haben langfristige Kontrollen mit glaubwürdig beruhigenden Beratungen positive psychologische Auswirkungen für viele der betroffenen sensibilisierten Frauen.

Werden Größenzunahmen der Läsion erkannt – einige wenige, aber nicht näher untersuchte Fälle wurden bei unserer Studie bemerkt – sollte eine Klärung erfolgen.

5.4. Zweckmäßige Diagnostik fokaler noduläre Hyperplasien

Hauptsächliche Charakteristika fokaler nodulärer Hyperplasien, welche diagnostische Indikationen beeinflussen, sind:

- Meist asymptomatischer Verlauf, deswegen sind Ersterkennungen mehrheitlich zufällig und Kontrollen nur bei Zunahme oder Veränderungen der klinischen Symptome begründet.
- Frauen waren etwa 10- bis 12-mal häufiger unter den Patienten unserer Klinik betroffen als Männer, weshalb bei ansonsten nicht erklärbarer Oberbauchsymptomatik bei Frauen eine sonographische Diagnostik eher indiziert ist.
- Bisher wurde keine Assoziation mit oralen Kontrazeptiva bewiesen, weshalb hierfür keine systematischen oder „vorsorglichen“ Kontrollen indiziert sind.
- Ein Wachstum der Läsion in der Schwangerschaft wurde nicht als typisch gesichert, darum sind sonographische Kontrollen bekannter fokaler nodulärer Hyperplasie nur bei plausibler Klinik angezeigt.
- Die Läsion ist überwiegend solitär, aber es kommen auch multiple FNH vor, deswegen sind korrekte Sonographien der gesamten Leber notwendig.
- Gelegentlich ist die FNH mit Hämangiomen kombiniert und sehr selten findet man die FNH in zirrhotischen Lebern, darum ist auch auf Raumforderungen anderer Art und Dignität zu achten.
- Fokale noduläre Hyperplasien werden überzufällig als Adenome fehlbefundet, darum empfiehlt sich eine besonders kritische Befundinterpretation und im Zweifel das Einholen einer zweiten, möglichst kompetenteren Meinung.
- Gezielte Leberbiopsien sind häufig wenig histologisch aussagefähig oder werden missdeutet, weshalb die Darstellung der für die FNH typischen Sonomorphologie

und Kontrastierungsphänomene primär mit der Kontrastmittelunterstützten Sonographie und dann mit der Magnetresonanztomographie mit Kontrastmittel die Art- und Dignitätsbefundung angemessen sichert. Wermke (2005) hält unter Beachtung dieser Kriterien die Kontrastmittel-Sonographie der Biopsie für überlegen und bei fehlenden Anzeichen einer Malignität zur Diagnostik der FNH ausreichend.

- Sehr seltene operativ versorgte fokale noduläre Hyperplasien (Kleespies et al. 2002) erfordern deswegen eine genauere sonographische Nachkontrolle, weil sich fokale noduläre Hyperplasien infolge des durch die Perfusionsänderung und den Wegfall des „steal“-Phänomens entstandenen Proliferationsreizes erneut bilden könnten.

Diagnostikverfahren müssen sich an harten Kriterien messen lassen. Einerseits sind das **Angemessenheit** und **Wirtschaftlichkeit** und andererseits sind das **Aufwand**, **medizinischer Nutzen** und **Risiko**.

Diagnoseprozeduren sollten auf einer indikationsgerechten Auswahl der Abfolge problemadäquater **Untersuchungsmethoden** beruhen, die idealerweise ein durchdachtes **diagnostisches Stufenprogramm** bilden. Bildgebende Verfahren – sonographische Methoden, Computertomographie, Magnetresonanztomographie und Szintigraphie – kommen zur Diagnostik und Verlaufskontrolle von Leber Raumforderungen primär in Betracht. Die Histologie von Biopstaten dient lediglich der Sicherung einer „Enddiagnose“.

Die Sonographie ist ein breites leistungsmäßig erheblich differenziertes Spektrum. Die Basisvariante der fundamentalen Sonographie dient zum Erkennen und Typisieren der reinen Phänomenologie von Raumforderungen. Mit höherstehenden Methoden zum Beispiel der Farb-Doppler- und der Power-Doppler-Sonographie oder der Bildgebung mittels „2nd Harmonic Imaging“ und Modifikationen Kontrastmittelunterstützter Ultraschallverfahren zur Identifikation von Art und Dignität von Läsionen mittels funktioneller An-, Durch- und Abflutungskriterien der Gefäßarchitektur sind die hier betrachteten Läsionen grundsätzlich zu diagnostizieren.

Mit der am weitesten verbreiteten fundamentalen Sonographie entdeckt man – oft zufällig – die meisten Leber Raumforderungen. Die logischerweise nach der Sonographie einzuordnenden Verfahren Computertomographie und Magnetresonanztomographie bestimmen quantitativ derzeit das diagnostische Programm und bekommen somit unbestrittene diagnostische Bedeutung bei fokalen nodulären Hyperplasien. Weil auch mit

diesen Schnittbildverfahren noch zu wenig Kontrastmittelunterstützte Untersuchungen erfolgen, sind somit Fehlbefunde und Missdeutungen nicht selten. Die Abklärung entdeckter sicher benigner Tumoren bei asymptomatischen Patienten durch eine Kaskade weiterer Verfahren ist enorm kostenintensiv und fehlende Therapiekonsequenzen rechtfertigen eine solche Überdiagnostik nicht.

Die Art und Dignität von Leberherden ist nach Wermke (2006) und Boozari et al. (2007) mit der Kontrastmittelsonographie zuverlässig zu befunden. Die Sensitivität und Spezifität der echosignalverstärkten Sonographie wird dabei mit 92 bis 100% beziehungsweise 89 bis 93% angegeben (Nicolau et al. 2006, Huang et al. 2005, Hohmann et al. 2003). Hochstehende sonographische Methoden erfüllen alle Ansprüche der Diagnosesicherheit und sind – Weiter- und Fortbildung befähigter Ärzte in universitären Kompetenzzentren vorausgesetzt - tradierten Verfahren vergleichbar. Sie sind deutlich kostengünstiger als die Magnetresonanztomographie, vermeiden die exzessive Strahlenbelastung von Computertomographie und Szintigrafie und sind nicht invasiv im Gegensatz zu Angiografie und Biopsie. Auch der Wegfall teurer Infrastruktur bei der Sonographie ist zu bedenken. Möglicherweise sind gegenwärtig Entscheidungen zur Geräteinvestition einfacher durchsetzbar, als ein Stellenplan und die Vorhaltung kompetenter Ärzte, die anspruchsvollere Untersuchungs- und Behandlungsprozeduren praktizieren.

5.5. Methodenkritik

Die Problemstellung – die Absicherung der ärztlichen Beratung von Patientinnen mit fokaler nodulärer Hyperplasie, sowohl durch eine Befragung als auch mittels einer auszugswweisen Befunddatenanalyse **retrospektiv** zu beantworten – sicherte die Plausibilität der Ergebnisse. Aktuelle anamnestische Aussagen und Hinweise von Patientinnen unterstützten die Abfassung der Ergebnisse. Konzepte **prospektiver** Analysen setzen retrospektive Bestandsaufnahmen wie die vorliegende Studie voraus. Nur eine retrospektive Studie ergab rasch zugängliche praxisrelevante Resultate. Künftig interessierende Fragen, wie solche nach Zusammenhängen von Applikationsdauer oder Zusammensetzung hormoneller Kontrazeptiva mit FNH-Größenveränderungen beziehungsweise die Entwicklung der Läsion bei jüngeren Patientinnen können exakter nur prospektiv nur sehr längerfristig – aber stichprobenabhängig und möglichst multizentrisch – beantwortet werden.

Belastbarere Aussagen konnten vorgelegt werden, weil Studien anderer Arbeitsgruppen über geringere Stichprobenumfänge verfügten und weil innerhalb unserer Arbeitsgruppe intensive kritische Rückkopplungen erfolgten. Die Gruppe befragter Patientinnen besaß einen angemessenen Umfang. Diese Studie basierte auf allen in der Datei von Prof. Dr. W. Wermke enthaltenen Unterlagen und berücksichtigte weiterhin relevante Ergebnisse der in der gleichen Arbeitsgruppe angefertigten Dissertationen von Tobias Schade (2002) „Sonographische Untersuchungen von fokalen nodulären Hyperplasien – Retrospektive Analyse der Sonomorphologie, Beobachtungen des natürlichen Verlaufes und prospektive Untersuchungen mit Echosignalverstärkern unter dem Einsatz der Power-Doppler-Sonographie und 2nd Harmonic Imaging“ und von Kristina Fondis (in Vorbereitung 2009) „Untersuchungen zum Langzeitverlauf von fokalen nodulären Hyperplasien“. Wegen der retrospektiven Auswertung sonographischer Größenbestimmungen der Leberläsionen wurden Daten unterschiedlicher Gerätegenerationen betrachtet. Die durch Bildmaterial gesicherten Messwerte waren jedoch beweisbar vergleichbar. Die Messfehler wurden anhand von Doppelbestimmungen auf höchstens 3% bei 80 bis 90 mm starken Läsionen ermittelt. Die Diagnostik war jederzeit wegen mehrerer laufender Studien durch CT, Angiographie, Szintigraphie und MRT breit abgesichert.

5.6. Schlussfolgerungen

Weil der überwiegende Teil der in das sonographische Kompetenzzentrum in der **Medizinischen Klinik und Poliklinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der Charité** überwiesenen Patientinnen wegen ihrer Diagnose „fokale noduläre Hyperplasie“ hoch verunsichert reagierte und sich wegweisende und helfende Aufklärung erforderlich machte, erfolgte vorliegende Studie. Einerseits wurden die Sorgen, Ängste und Verunsicherungen durch eine schriftliche Befragung von 238 Frauen genauer eruiert und andererseits wurden etwa 460 Fälle mit 1012 Größenmessungen fokaler nodulärer Hyperplasien ausgewertet.

Die typischen Fragen nach potentieller Entartung, nach eventueller Vergrößerung infolge oraler Kontrazeptiva und auch nach dem Risiko von Rupturen bei Arbeit, Sport oder Schwangerschaft sollten konkret mit Hinweis auf die gesicherte Gutartigkeit der FNH und auf deren sehr geringes Rupturrisiko beantwortet werden. Eine relevante Größenzunahme durch die Einnahme der „Pille“ oder infolge einer Gravidität ist unwahrscheinlich, zumindest jedoch unbewiesen. Zur Prognose – soweit es den lebenszeitlichen Verlauf der Größe der Läsion betrifft – ist eindeutig festzustellen, dass in aller Regel eine postmenopausale Reduktion der Raumforderung eintritt, wobei deutliche interindividuelle Unterschiede vorkommen. Infolge dieser FNH-Verkleinerung nehmen regelhaft klinische Symptome ab.

Informative Wiederholungen der „Kontrolltermine“ ergeben sich aus dem generellen Verlauf der Größenentwicklung der FNH. Ein Anstieg des Durchmesser ist bis etwa zum 20. Lebensjahr zu erwarten, der etwa zwei- bis dreijährlich verfolgbar wäre. Etwa bis zum 40. Lebensjahr sind Fünfjahresintervalle ausreichend, um eine Zeitreihe der Durchmesserentwicklung aufzuzeichnen und danach könnte man die individuell sehr unterschiedlich rasch erfolgende Schrumpfung mittels etwa zwei- bis dreijähriger sonographischer Beobachtung abbilden.

Verlaufskontrollen sind aber nur dann sinnvoll, wenn von ihrem Ergebnis irgendeine folgerichtige ärztliche Handlung abhängen kann, was aber bei der fokalen nodulären Hyperplasie sehr selten ist. Mindestens kann als Therapieerfolg beobachtender sonographischer Diagnostik und der dabei erfolgten Beratung eine Beruhigung der Patien-

tin und das Vermeiden belastender (Computertomographie, Szintigraphie), invasiver (Biopsie, Laparaskopie) oder infrastrukturintensiver sowie teurer (Magnetresonanztomographie) ansonster aber konsequenzloser Kontrollen erreicht werden. Ultraschalluntersuchungen mit qualitativ hochstehender Technik (Power-Doppler, Farb-Doppler, 2nd Harmonic Imaging) und ultraschallkontrastmittelunterstützt sollten nur durch hinreichend kompetente Untersucher erfolgen. Kontrollen sollten bei Frauen, welche jünger als 40 Jahre sind, höchstens alle vier bis fünf Jahre und danach etwa alle drei Jahre – abhängig von der Reduktionsgeschwindigkeit der Läsion - erfolgen, falls keine der FNH zuzurechnenden Oberbauchsymptome eine aktuelle Untersuchung nahelegen.

Typische von befragten Patientinnen angegebene Fehldiagnosen sind Verkennungen der fokal noduläre Hyperplasie als Adenom und histologische Fehlbefunde von Bioppten. Auffällig waren Angaben zur frustranen Überdiagnostik.

Eine sinnvolle **Strategie** sequentieller Diagnostik von Leber Raumforderungen wäre eine ergebnisabhängige Folge von Sonographie, Magnetresonanztomographie, Computertomographie und eventuell Szintigraphie beziehungsweise sonographiegestützte Biopsie. Die **Taktik** der Anwendung moderner Sonographieverfahren beruht dann auf situationsgerecht abgestuftem Einsatz von fundamentaler, Farbdoppler- sowie Kontrastmittel-Sonographie.

6. Zusammenfassung

Zur definitiven Diagnostik in die **Medizinische Klinik und Poliklinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der Charité** überwiesene Patientinnen benötigen spezifische Beratungen wegen ihrer fokalen nodulären Hyperplasie. Aktuell wurden etwa 450 Fälle mit 1012 Größenmessungen überblickt. **Die betroffenen Frauen stellen Fragen** bezüglich der Güte der Diagnostik, nach potentieller Entartung, nach Auswirkungen oraler Kontrazeptiva und auch nach dem Wachstum und Rupturrisiko ihrer fokalen nodulären Hyperplasie.

Die **Zielstellung**, die Beratung der betroffenen Frauen plausibel, zutreffend und einführend zu gestalten und die Größenentwicklung zu erläutern, wurde mittels einer genaueren Befragung von 238 betroffenen Frauen zur retrospektiven Analyse von Befindlichkeiten und Erfahrungen mit ihrer Krankheit und ihrer Diagnostik erreicht. Die Größenentwicklung der FNH im Verlauf des Lebens einer umfangreichen Stichprobe betroffener Frauen wurde mit einer retrospektiven Analyse von 1012 Größenmessungen und von 229 Zeitreihen biostatistisch beschrieben.

Es wurde gezeigt, dass die bestimmende Tendenz des FNH-Größenverhaltens in der Lebenszeit betroffener Frauen einem konvexen Verlauf entsprach. Beginnend mit einem initialen Wachstum der fokalen nodulären Hyperplasie, erfolgt die Ausbildung zur – individuell variierenden – vollen Größe, um dann postmenopausal mit einer interindividuell unterschiedlichen involutiven Phase abzuschließen. Bezüglich Beginn und Tempo gab es unterschiedliche Verlaufstypen der Involution. Für diese Dynamik konnten polynomiale Regressionen angepasst werden. Abweichend vom generellen Trend fielen einige seltenere Fälle auf, welche im vierten oder fünften Lebensjahrzehnt keine Reduktionen der Durchmesser oder gar Vergrößerungen der FNH aufwiesen, was auf möglicherweise abzuklärende Ursachen hinweist. Die reguläre Involution der FNH ist – so auch Ergebnisse von Wermke (2006), Schade (2002) und Fondis (in Vorbereitung 2009) – eine typische Lebensdynamik der als Malformation angelegten FNH, die schließlich regelhaft, wahrscheinlich aber wegen vaskulärer Ineffizienzen atrophiert.

Diskutiert wurden sinnvolle Intervalle von Verlaufskontrollen. Kontrollen sind nur sinnvoll, wenn davon eine folgerichtige ärztliche Handlung abhängt, was aber bei der

fokalen nodulären Hyperplasie sehr selten ist. Mindestens kann als Therapieerfolg der beobachtenden sonographischen Diagnostik und der dabei erfolgten Beratung eine Beruhigung der Patientin und das Vermeiden belastender (Computertomographie, Szintigraphie), invasiver (Biopsie, Laparoskopie) oder infrastrukturintensiver sowie kostenaufwendiger (Magnetresonanztomographie) ansonsten aber konsequenzloser Überdiagnostik erreicht werden. Behandlungsrelevante Kontrollen sollten bei Frauen, welche jünger als etwa 40 Jahre sind, höchstens alle vier bis fünf Jahre und danach – abhängig von der Reduktionsgeschwindigkeit der Läsion – etwa alle drei Jahre erfolgen, falls keine der FNH zuzurechnenden relevanten Symptome eine aktuelle Untersuchung nahelegen oder wenn Abweichungen vom regelhaft erwartbaren Trend der FNH-Schrumpfung eine Klärung erfordern.

Argumente zur Beantwortung der von Patientinnen wegen ihrer Befürchtungen gestellten Fragen werden abgeleitet. Die gezielte Beratung der Patientinnen soll zur Beruhigung besonders wegen als unberechtigt anzusehender Befürchtungen vor Rupturen, vor potentieller Entartung, oder vor wesentlichen Auswirkungen oraler Kontrazeptiva beitragen. Relevante Größenzunahmen durch die Einnahme der „Pille“ oder infolge einer Gravidität sind – wie auch vorliegende Beobachtungen zeigten – unwahrscheinlich, zumindest jedoch unbewiesen. Erläuterungen der Gutartigkeit der FNH und deren äußerst geringes Rupturrisiko trotz Belastungen oder Schwangerschaften, wozu auch bisher keine eigenen Beobachtungen oder beweisende Publikationen vorliegen, müssen verbreitet werden. Kennzeichnende klinische Beschwerden der FNH waren mäßige bis deutliche Oberbauchsymptome, die jedoch in keinem Falle eine Operationsindikation waren.

Nur **die Hälfte befragter Frauen berichtete über keine Fehldiagnosen (!)**. Häufige Fehldiagnosen, besonders häufig aber Verkennungen der FNH als Adenom, erfolgten mit Computertomographie- und Magnetresonanztomographie-Untersuchungen oder sogar bioptisch. Auffällig waren Angaben zur **frustranen Überdiagnostik**.

Die Farb-Doppler- und besonders die Kontrastmittel-Sonographie sind nicht nur treffsichere Verfahren (in der Hand kompetenter Hepatologen), sondern auch weniger belastend als Untersuchungen mit ionisierenden Strahlen (CT, Nuklearmedizin) und deutlich kostengünstiger als andere Schnittbildtechniken (CT, MRT).

Abkürzungen

7. Abkürzungen

In dieser Arbeit benutzte Kurzbezeichnungen von termini technici werden bei ihrer ersten Verwendung im Text erläutert.

ALT, ALAT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST, ASAT	Aspartat-Aminotransferase
BPS	Blutpoolszintigraphie
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
cD-Verfahren	Farb-Doppler-Verfahren
cm	Zentimeter, $\frac{1}{100}$ Meter
CEUS	Contrast Enhanced Ultrasound, Kontrast-Sonographie, kontrastmittelunterstützte Sonographie
CPA	Cyproteronacetat
CPS	cadence pulse sequencing
CT	Computertomograph(ie)
cw-Doppler	Continous wave-Doppler
DD	Differentialdiagnose
DSG	Desogestrel
DTPA	Diethylentriaminpentaacetat
EE	Ethinylestradiol, synthetisches Östrogen derivat
FNH	fokale noduläre Hyperplasie, fokalnoduläre Hyperplasie
Gd-BOPTA	Gadobenat-Dimeglumin
GGT	γ -GT, Gamma GT, Gamma-Glutamyl-Transferase
GSD	Gestoden
HBC	Hepatitis-C-Virus
HBSS	hepatobiliäre Sequenzszintigraphie
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HE	Hounsfield Einheit (Röntgenstrahlen-Absorptionsmaß bei computertomographischen Scans {Wasser = 0 HE; Luft = -1000}

Abkürzungen

KM	Kontrastmittel
KST	Kernspintomograph(ie), offizielle Bezeichnung der Magnetresonanztomographie (MRT, MRI, NMR)
LL	Lymphatische Leukämie
LNG	Levonorgestrel
LRF	Leberraumforderung
ML	Myeloische Leukämie
MRT	Magnetresonanztomograph(ie), Kernspintomograph(ie) (KST)
NMR	nuclear magnetic resonance
NRHL	noduläre regenerative Leberhyperplasie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
Pille	akzeptierte Trivialbezeichnung für tabletierte hormonelle Kontrazeptiva
PSC	Primär Sklerosierende Cholangitis
pw-Doppler	Pulsed wave-Doppler
RES	retikuloendotheliales System
RF	Raumforderung
SPIO	Superparamagnetic Iron Oxide Particles
Sv	Sievert; {Ein Sievert (Sv) = 1 Sv = 1 Joule/Kilogramm}; SI-Einheit für die biologische Strahlenwirkung ionisierender Strahlungen zur Bezeichnung der in einer bestimmten Zeit aufgenommenen Strahlendosis, üblich wird dazu Sv/Jahr oder mSv/Jahr angegeben.
T1, T1w	MRT-Zeitkonstanten: T1 beziehungsweise T1-gewichtet; Maß für die Geschwindigkeit der Rückkehr der Magnetisierung ins Gleichgewicht nach Anregung
T2, T2w	MRT-Zeitkonstanten: T2 beziehungsweise T2-gewichtet beschreiben die Geschwindigkeit des Zerfalls der Magnetisierung
TBIDA	Trimethyl-Bromo-Imino-Diazid-Säure
US	Ultraschall (-untersuchung), synonym Sonographie, B-Bild-Ultraschall
USKM	Ultraschallkontrastmittel

8. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

	Seite
<u>Kapitel 1: Einleitung</u>	
<i>Tabellen</i>	
Tabelle 1-1: Lebertumore und tumorähnliche Läsionen	1
Tabelle 2-1: Idealtypische Merkmale zur Differentialdiagnostik häufiger Leber- raumforderungen mit den meistfrequentierten bildgebenden Systemen	12
<u>Kapitel 3: Patientinnen und Methoden</u>	
<i>Tabellen</i>	
Tabelle 1-3: Fragebogen für betroffene Patientinnen mit der Diagnose FNH bezüglich ihrer Meinungen und Erfahrungen	15
<u>Kapitel 4: Ergebnisse</u>	
<i>Tabellen</i>	
Tabelle 1-4: Kennwerte von 238 Patientinnen mit FNH	22
Tabelle 2-4: Lebensalter (Jahre) von 228 Patientinnen mit FNH in welchem ein „Lebertumor“ erkannt wurde	23
Tabelle 3-4: Intervalle der Dauer bis zur definitiven Diagnosestellung „Fokale noduläre Hyperplasie“ nach der Erstdiagnose „Lebertumor“	23
Tabelle 4-4: Angaben der Patienten zu Beschwerden, welche damals die Suche nach einer Leber Raumforderung auslösten	24
Tabelle 5-4: Angaben der Patienten zu auffälligen Laborwerten im Zusammenhang mit der Leber Raumforderung	25
Tabelle 6-4: Untersuchungen mit Befund „Lebertumor“ bei 238 Patientinnen mit fokaler nodulärer Hyperplasie	25
Tabelle 7-4: Im Zusammenhang mit dem Befund „Lebertumor“ oder FNH durchgeführte weitere Untersuchungen	25
Tabelle 8-4: Im Zusammenhang mit dem Befund „Lebertumor“ oder FNH durchgeführte Computertomographien	26
Tabelle 9-4: Im Zusammenhang mit der Diagnose „Lebertumor“ oder FNH durchgeführte Leberbiopsien	26
Tabelle 10-4: Untersuchungsverfahren, die einzeln und in Kombination bei der Enddiagnose FNH bei 124 von 238 Patientinnen Fehldiagnosen erbrachten	27
Tabelle 11-4: Prozentuale Häufigkeiten der Untersuchungsverfahren, welche die eindeutige Diagnose „Fokale noduläre Hyperplasie“ ergaben	28
Tabelle 12-4: Parameter der Altersverteilungen der ersten (Menarche) und letzten Regelblutung (Menopause) bei Patientinnen mit der Diagnose FNH	28

Tabelle 13-4: Parameter der Verteilung der Intervalle zwischen Menarche und Menopause in Jahren	30
Tabelle 14-4: Parameter der Verteilungen der Angaben zur Einnahme oraler Kontrazeptiva („Pille“) in der Gruppe der befragten Patientinnen	32
Tabelle 15-4: Vierfeldertafelbetrachtung des Zusammenhanges von Einnahmedauer der „Pille“ vom Einnahmebeginn in der Gruppe der befragten Patientinnen	32
Tabelle 16-4: Art der von den Patientinnen angegebenen hormonellen Kontrazeptiva	33
Tabelle 17-4: Verteilung der Kinderzahl je Mutter bei 203 Müttern	35
Tabelle 18-4: Kennwerte der Geburtsalter und der Abstände aufeinanderfolgender Geburten bezogen auf Lebensjahre	35
Tabelle 19-4: Angaben bezüglich bestehender Sorgen hinsichtlich der FNH	37
Tabelle 20-4: Zusammengefasste Wertetafel: In fünf-Jahres-Klassen stratifizierte Mittelwerte [mm] und entsprechende 75. Perzentilen [mm] der vorliegenden 1012 FNH-Messungen [mm] von 450 Patientinnen in Bezug zu Datenpunkten angepasster Funktionen	52

Abbildungen

Abbildung 1-4: Altersverteilung (Jahre) der Menarche in der Gruppe der Patientinnen mit FNH	29
Abbildung 2-4: Altersverteilung (Jahre) der Menopause in der Gruppe der Patientinnen mit FNH	29
Abbildung 3-4: Streudiagramm des Zusammenhanges von Abbruch der Einnahme (Jahre) vom Beginn der Einnahme der Pille (Jahre)	30
Abbildung 4-4: Streudiagramm des Zusammenhanges von Einnahmedauer der Pille (Monate) vom Beginn der Einnahme (Jahre)	31
Abbildung 5-4: Altersverteilung der ersten Pilleneinnahme	31
Abbildung 6-4: Altersverteilung der letzten Pilleneinnahme	31
Abbildung 7-4: Prozentuale Häufigkeit der Zweifel bei betroffenen Patientinnen an bisheriger FNH-Diagnostik	38
Abbildung 8-4: Ansichten betroffener Patientinnen mit FNH über das Ausreichen der Diagnostik für die Feststellung der Harmlosigkeit der FNH in Prozent	38
Abbildung 9-4: Prozentuale Häufigkeit des Wunsches nach weiteren Verlaufsuntersuchungen bei dazu befragten FNH-Patientinnen	38
Abbildung 10-4: Gründe für den Wunsch nach weiteren Verlaufsuntersuchungen der FNH	39
Abbildung 11-4: Häufigkeit größerer Sorgen hinsichtlich ihrer FNH bei betroffenen Patientinnen	39

Abbildung 12-4: Gewichtung der Wünsche der Patientinnen nach der Behandlung wegen ihrer fokalen nodulären Hyperplasie durch einen Arzt hinsichtlich Kompetenz, Equipment oder Kommerzialität	40
Abbildung 13-4: Kombination der Antworten nach Wünschen der Patientinnen bezüglich der Behandlung wegen der fokalen nodulären Hyperplasie durch einen Arzt hinsichtlich Erfahrung, Ausstattung und Geschäftstüchtigkeit	40
Abbildung 14-4: Streudiagramm aller 1012 ermittelten Durchmesser fokaler nodulärer Hyperplasien bei 450 Patientinnen zur Stichprobenübersicht	42
Abbildung 15-4: Verläufe von FNH-Größen bei 19 Patientinnen	43
Abbildung 16-4: Verläufe von FNH-Größen bei 19 Patientinnen	43
Abbildung 17-4: Beispiele vom generellen Trend abweichende Verläufe von FNH-Größen bei sieben Patientinnen	44
Abbildung 18-4: Polynomiale Trendanalysen aller bei 450 Patientinnen sonographisch ermittelten und lebenszeitlich geordneten 1012 Durchmesser fokaler nodulärer Hyperplasien, die als repräsentativ für die Gesamtheit betrachtet werden	45
Abbildung 19-4: Übersicht der gesamten 1012 sonographisch ermittelten FNH-Durchmesser bei 450 Patientinnen und die zu den Klassen berechneten Punkte aus den Regressionen; Mittlere FNH-Göße und 0,75-Quantile sowie polynomiale Anpassungen an alle Daten und an die stratifizierten FNH-Durchmesser von 450 Patientinnen	46
Abbildung 20-4: Mittlere FNH-Göße und 0,75-Quantile sowie polynomiale Anpassungen an alle Daten und an die stratifizierten FNH-Durchmesser von 450 Patientinnen	47
Abbildung 21-4: Polynom dritten Grades der Verläufe der FNH-Größen von 15 Patientinnen der Fallgruppe „Cluster L“	48
Abbildung 22-4: Polynom dritten Grades der Verläufe der FNH-Größen von 15 Patientinnen der Fallgruppe „Cluster H“	49
Abbildung 23-4: Angepassten Graphen an die geschichteten Mittel mit Nulldurchgang, die Anpassung an die 75. Perzentile und die Sinus-Approximation sowie 13 FNH-Verläufe von Patientinnen des Clusters H	50
Abbildung 24-4: Zusammengefasste Gegenüberstellung der Graphen einerseits der Mittelwerte der fünf-Jahres-Klassen sowie der dazugehörigen 75. Perzentilen und andererseits die Kurven der Polynome an die Klassenmittel und an die Klassenquantile sowie das Polynom an die Klassenmittel mit Ausgang vom Achsenursprung), die Polynome an die Cluster L und H sowie die sinusoide Anpassung an Cluster H	53

9. Literatur

1. Abramowitz et Stegun 1974 -> Abramowitz M, Stegun IA (Hrsg.): Handbook of Mathematical Functions, With Formulas, Graphs, and Mathematical Tables. Dover Pubns; 1974.
2. Albrecht 2003 -> Albrecht T. Kontrastmittelgestützter Ultraschall der Leber - Herausforderung und Chance für die deutsche Radiologie. *Rofo* 2003; 175:889-891.
3. Angerstein et al. 2005 -> Angerstein W, Gosch D, Hoeschen C. Vergleich der Röntgenbilderzeugungssysteme im Hinblick auf die Abbildungsgüte und die zur Bilderzeugung notwendige Strahlendosis. In: Angerstein W (Hrsg.): Grundlagen der Strahlenphysik und radiologischen Technik in der Medizin. H. Hoffmann GmbH Verlag, Berlin 2005.
4. Arey et al. 2007 -> Arey B, Markov M, Ravi J, Prevette E, Batts K, Nadir A. Nodular regenerative hyperplasia of liver as a consequence of ART. *AIDS* 2007; 21:1066-1068.
5. Backhaus et al. 1996 -> Backhaus K, Erichson B, Plinke W et al. (Hrsg.): Multivariate Analysemethoden. Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1996.
6. Bauditz, Fondis et Wermke 2006 -> Bauditz J, Fondis K, Wermke W: Sonomorphologie und Kontrastverhalten von Fokalen Nodulären Hyperplasien der Leber im Langzeitverlauf. *Ultraschall in Med* 2006; 27:1-74.
7. Becker et al. 1995 -> Becker YT, Raiford DS, Webb L, Wright JK, Chapman WC, Pinson CW. Rupture and hemorrhage of hepatic focal nodular hyperplasia. *Am Surg* 1995; 61:210-214.
8. Belghiti et al. 1993 -> Belghiti J, Pateron D, Panis Y et al. Resection of presumed benign liver tumours. *Br J Surg*. 1993; 80:380-383.
9. Biecker et al. 2003 -> Biecker E, Fischer HP, Strunk H, Sauerbruch T. Benign hepatic tumours. *Z Gastroenterol* 2003; 41:191-200.
10. Boel 2001 -> Boel R. Die Wirkung der ANTI-BABY-PILLE vor und nach der Empfängnis. 3. überarbeitete Auflage 2001, Schriftenreihe der Aktion Leben e.V., Nr. 7, Abtsteinach/Odw.
11. Bonney et al. 2007 -> Bonney GK, Gomez D, Al-Mukhtar A, Toogood GJ, Lodge JPA, Prasad R. Indication for treatment and long-term outcome of focal nodular hyperplasia. *HPB* 2007; 9:368-372.
12. Boozari et al. 2007 -> Boozari B, Lotz J, Gebel M. Bildgebende Diagnostik von Lebertumoren. *Internist* 2007; 48:8-20.
13. Boulahdour et al. 1993 -> Boulahdour H, Cherqui D, Charlotte F et al. The hot spot hepatobiliary scan in focal nodular hyperplasia. *J Nucl Med* 1993; 34:2105-2110.
14. Brenner et Elliston 2004 -> Brenner DJ, Elliston CD. Estimated radiation risks potentially associated with full-body CT screening. *Radiology* 2004; 232:735-738.
15. Byrnes et al. 2004 -> Byrnes V, Cárdenas A, Afdhal N, Hanto D. Symptomatic focal nodular hyperplasia during pregnancy: a case report. *Ann Hepatol* 2004; 3:35-37.

16. Chang et al. 2005 -> Chang SKY, Chung YFA, Thng CH, Loo HW. Focal nodular hyperplasia presenting as acute abdomen. Singapore Med J 2005; 46:90-92.
17. Charny et al. 2001 -> Charny CK, Jarnagin WR, Schwartz LH et al. Management of 155 patients with benign liver tumours. Br J Surg 2001; 88:808-813.
18. Cherqui et al. 1995 -> Cherqui D, Rahmouni A, Charlotte F et al. Management of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma in young women: a series of 41 patients with clinical, radiological, and pathological correlations. Hepatology 1995; 22:1674-1681.
19. Clark et al. 2004 -> Clark DL, Currie EJ, Madhavan KK, Parks RW, Garden OJ. Hepatic resection for benign non-cystic liver lesions. HPB 2004; 6:115-119.
20. Clauß et Ebner 1974 -> Clauß G, Ebner H. In: Clauß G, Ebner H (Hrsg.): Grundlagen der Statistik. Volk und Wissen, Berlin 1974.
21. Cobey et Salem 2004 -> Cobey FC, Salem RR. A review of liver masses in pregnancy and a proposed algorithm for their diagnosis and management. Am J Surg 2004; 187:181-191.
22. Colle et al. 1998 -> Colle I, De Beeck BO, Hoorens A, Hautekeete M. Multiple focal nodular hyperplasia. J Gastroenterol 1998; 33: 904-908.
23. D'halluin et al. 2001 -> D'halluin V, Vilgrain V, Pelletier G et al. Natural history of focal nodular hyperplasia. A retrospective study of 44 cases. Gastroenterol Clin Biol 2001; 25:1008-1010.
24. Di Stasi et al. 1996 -> Di Stasi M, Caturelli E, De Sio I, Salmi A, Buscarini E, Buscarini L. Natural history of focal nodular hyperplasia of the liver: an ultrasound study. J Clin Ultrasound 1996; 24:345-350.
25. Drive 2002 -> Drife J. Oral contraception and the risk of thromboembolism: what does it mean to clinicians and their patients? Drug Safety 2002; 25:893-902.
26. Dröge et al. 1996 -> Dröge C, Löhlein D, Hausamen TU. Akute intrahepatische Blutung bei einem männlichen Patienten mit fokalnodulärer Hyperplasie. Dtsch Med Wochenschr 1996; 121:902-905.
27. Du Bois et Du Bois 1916 -> Du Bois D, Du Bois F. Eine Formel, um die ungefähre Körperoberfläche zu schätzen, wenn Höhe und Gewicht bekannt sind. Arch Int Med 1916, 17:863.
28. Dudenhausen 1994 -> Dudenhausen JW. In: Dudenhausen JW (Hrsg.): Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Walter de Gruyter, Berlin 1994.
29. Edmondson 1958 -> Edmondson HA. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. In: Edmondson HA (Hrsg.): Atlas of tumor pathology, fascicle 25. Washington. Armed Forces Institute of Pathology, 1958.
30. Fahrmeier et Hamerle 1984 -> Fahrmeier L, Hamerle A. In: Fahrmeier L, Hamerle A (Hrsg.): Multivariate statistische Verfahren. Walter de Gruyter, Berlin - New York 1984.
31. Feige et al. 2005 -> Feige A, Rempfen A, Würfel W. Kontrazeption. In: Feige A, Rempfen A, Würfel W (Hrsg.). Fortpflanzungsmedizin, Geburtsmedizin, Onkologie, Psychosomatik. Urban & Fischer bei Elsevier, München 2006.
32. Ferlicot et al. 2004 -> Ferlicot S, Kobeiter H, Van Nhieu JT et al. MRI of atypical focal nodular hyperplasia: Radiology-Pathology Correlation. AJR 2004; 182:1227-1231.

33. Fischer et Lankes 1991 -> Fischer HP, Lankes G. Morphologic correlation between liver epithelium and mesenchyme allows insight into histogenesis of focal nodular hyperplasia (FNH) of the liver. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1991; 60:373-380.
34. Fitch 2003 -> Fitch RK. In: Fitch RK (Hrsg.): *WinStat für MS-Excel*, Version 2003.1; 2003.
35. Fitz 1984 -> Fitz JG. Oral contraceptives and benign tumors of the liver. *West J Med* 1984; 140:260-267.
36. Flejou et al. 1985 -> Flejou JF, Barge J, Menu Y et al. Liver adenomatosis. An entity distinct from liver adenoma? *Gastroenterology* 1985; 89:1132-1138.
37. Fondis 2009 -> Fondis K. Untersuchung zum Langzeitverlauf von fokalen nodulären Hyperplasien. Dissertation, Charité-Universitätsmedizin Berlin 2009.
38. Francavilla et al. 1989 -> Francavilla A, Polimeno L, DiLeo A et al. The effect of estrogen and Tamoxifen on hepatocyte proliferation in vivo and in vitro. *Hepatology* 1989; 9:614-620.
39. Gaffey et al. 1996 -> Gaffey MJ, Iezzoni JC, Weiss LM. Clonal analysis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Am J Pathol* 1996; 148:1089-1096.
40. Gallego et al. 1995 -> Gallego JC, Suarez I, Soler R. Multiple bile duct hamartomas: US, CT, and MR findings. A case report. *Acta Radiol* 1995; 36:273-275.
41. Goldin et Rose 1990 -> Goldin RD, Rose DS. Focal nodular hyperplasia of the liver associated with intracranial vascular malformations. *Gut* 1990; 5:554-555.
42. Göretzlehner et Lauritzen 2000 -> Göretzlehner G, Lauritzen C. Hormonale Kontrazeption. In: Göretzlehner G, Lauritzen C (Hrsg): *Praktische Hormontherapie in der Gynäkologie*. Walter de Gruyter, Berlin - New York 2000.
43. Gramiak et Shah 1968 -> Gramiak R, Shah PM. Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol* 1968; 3:356-366.
44. Haber et al. 1995 -> Haber M, Reuben A, Burrell M, Oliverio P, Salem RR, West AB. Multiple focal nodular hyperplasia of the liver associated with hemihypertrophy and vascular malformations. *J Gastroenterol* 1995; 108:1256-1262.
45. Haub 2007 -> Haub C. Kontrazeption weltweit, Stand: Oktober 2007, Online Handbuch Demografie des Berlin-Instituts, gefördert von Robert-Bosch-Stiftung, www.berlin-institut.org, Berlin-Institut.
46. Haertel et al. 1980 -> Haertel M, Fretz C, Fuchs WA. Zur computertomographischen Diagnostik der Echinokokkose. *Fortschr Röntgenstr* 1980; 133:164-170.
47. Hauner et al. 2006 -> Hauner H, Buchholz G, Hamann A et al. Evidenzbasierte Leitlinie - Prävention und Therapie der Adipositas, Version 2006, Herausgeber: Deutsche Adipositas-Gesellschaft, Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin.
48. Helmberger et al. 2004 -> Helmberger T, Jakobs TF, Hoffmann RT, Schönberg SO, Reiser M. Diagnostik fokaler Leberläsionen: CT, MRT, PET etc. *Viszeralchirurgie* 2004; 39:69-78.

49. Hemrika et al. 1993 -> Hemrika DJ, Slaats EH, Kennedy JC, de Vries Robles-Korsen TJ, Schoemaker J. Pulsatile luteinizing hormone patterns in long term oral contraceptive users. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:420-426.
50. Högemann Savellano et al. 2004 -> Högemann Savellano D, Kirchhoff T, Galenski M. Abdominelle und gastrointestinale Radiologie: Diagnose und Differenzialdiagnose fokaler Leberläsionen. *Radiologie up2date* 2004; 2:127-145.
51. Hohmann et al. 2003 -> Hohmann J, Skrok J, Puls R, Albrecht T. Characterization of focal liver lesions with contrast-enhanced low MI real time ultrasound and SonoVue. *Rofo* 2003; 175:835–843.
52. Huang et al. 2005 -> Huang J, Li BK, Yuan YF et al. Clinical analysis of 38 cases of hepatic focal nodular hyperplasia and literature review. *Ai Zheng* 2005; 24:1241-1245.
53. Husslein et al. 2001 -> Husslein P, Bernaschek G, Huber JC, Kubista E, Leodolter S. In: Husslein P, Bernaschek G, Huber JC, Kubista E, Leodolter S (Hrsg.): *Lehrbuch der Frauenheilkunde Band 1: Gynäkologie*. Maudrich, Wien 2001.
54. Ishak et Rabin 1975 -> Ishak KG, Rabin L. Benign tumors of the liver. *Surg Clin N Amer* 1975; 59:995-1013.
55. Iwatsuki et al. 1990 -> Iwatsuki S, Todo S, Starzl TE. Excisional therapy for benign hepatic lesions. *Surg Gynecol Obstet.* 1990; 171:240-246.
56. Kacel et al. 1997 -> Kacel GM, Hagspiel KD, Marincek B. Focal nodular hyperplasia of the liver: serial MRI with Gd-DOTA, supermagnetic iron oxide, and Gd-EOB-DTPA. *Abdom Imaging* 1997; 22:264-267.
57. Kalmia Inc 1998 -> Kalmia Inc.: WinStat, Das Statistic Programm, Programm Version 3.5; Springer, Berlin – Heidelberg – New York 1998.
58. Kalra et al. 1976 -> Kalra TMS, Mangla JC, DePapp EW. Benign hepatic tumors and oral contraceptive pills. *Am J Med* 1976; 61:871-877.
59. Keck et Breckwoldt 2002 -> Keck C, Breckwoldt M. Hormonale Kontrazeptiva. In: Keck C, Breckwoldt M, Neulen J, Behre HB (Hrsg.): *Praxis der Frauenheilkunde Band 1 - Endokrinologie, Reproduktionsmedizin, Andrologie*. Thieme, Stuttgart 2002.
60. Kleespiess et al. 2002 -> Kleespiess A, Settmacher U, Neuhaus P. Eine seltene Ursache der akuten intraabdominellen Blutung - Spontanruptur einer fokal nodulären Hyperplasie der Leber. *Zentralbl Chir* 2002; 127:326-328.
61. Knowless et Wolff 1976 -> Knowles DM, Wolff M. Focal nodular hyperplasia of the liver: a clinicopathologic study and review of the literature. *Hum Pathol.* 1976; 7:533-545.
62. Kondo et al. 1998 -> Kondo F, Nagao T, Sato T et al. Etiological analysis of focal nodular hyperplasia of the liver, with emphasis on similiar abnormal vasculatures to nodular regenerative hyperplasia and idiopathic portal hyperplasia. *Pathol Res Pract* 1998; 194:487-495.
63. Kopka 2002 -> Kopka L. Spiral-CT zur Diagnostik fokaler Leberläsionen – Methodische Entwicklungen, klinische Ergebnisse und Perspektiven. Habilitation. Charité-Universitätsmedizin Berlin 2002.

-
64. Kopp et Ludwig 1999 -> Kopp H, Ludwig M. Technische Grundlagen und apparative Voraussetzungen. In: Kopp H, Ludwig M (Hrsg.): Checkliste Doppler- und Duplexsonographie. Thieme, Stuttgart 1999.
 65. Kreitner et al. 1987 -> Kreitner KF, Thelen M, Schild H, Heintz A, Storkel S. Epidemiologische und klinische Aspekte der fokal-nodulären Hyperplasie der Leber. Eine Auswertung von 886 Fällen. Dtsch Med Wochenschr 1987; 112:891-896.
 66. Lalonde et al. 1992 -> Lalonde L, Van Beers B, Trigaux JP, Delos M, Melange M, Pringot J. Focal nodular hyperplasia in association with spontaneous intrahepatic portosystemic venous shunt. Gastrointest Radiol 1992; 17:154-156.
 67. Laurent et al. 2003 -> Laurent C, Trillaud H, Lepreux S, Balabaud C, Bioulac-Sage P. Association of adenoma and focal nodular hyperplasia: experience of a single French academic center. Comp Hepatol 2003; 23:6.
 68. Leclere et al. 1983 -> Leclere J, Meot-rossinot B, Rauber G. The pill and the liver. Lyon Mediterr Med Med Sud Est. 1983; 19:7075-7080.
 69. Lindberg 1992 -> Lindberg MC. Hepatobiliary complications of oral contraceptives. J Gen Intern Med 1992; 7:199-209.
 70. Logar et al. 2007 -> Logar J, Soba B, Lejko-Zupanc T, Kotar T. Human alveolar echinococcosis in Slovenia. Clin Microbiol Infect 2007; 13:544-546.
 71. Lüning et al. 1991 -> Lüning M, Koch M, Abet L et al. Treffsicherheit bildgebender Verfahren (Sonographie, MRT, CT, Angio-CT, Nuklearmedizin) bei der Charakterisierung von Lebertumoren. Rofo 1991; 154:398-406.
 72. Mathieu et al. 1998 -> Mathieu D, Kobeiter H, Cherqui D, Rahmouni A, Dhumeaux D. Oral contraceptive intake in women with focal nodular hyperplasia of the liver. Lancet 1998; 352:1679-1680.
 73. MathSoft Inc. 1996 -> MathSoft Inc.: MathCad Plus, Version 6 und MathCad Benutzerhandbuch (deutsch), Thompson Publishing, Cambridge (USA) 1996.
 74. Menugistics Inc. 1993 -> Menugistics Inc.: Statgraphics ® Plus, Version 6 (Statistical Program), Maryland (USA) 1993.
 75. Mettlin et Natarajan 1981 -> Mettlin C, Natarajan N. Studies on the role of oral contraceptive use in the etiology of benign and malignant liver tumors. J Surg Oncol 1981; 18:73-85.
 76. Mindikoglu et al. 2005 -> Mindikoglu AL, Regev A, Levi JU, Casillas J, Schiff ER. Focal nodular hyperplasia in identical twins. Am J Gastroenterol 2005; 100:1616-1619.
 77. Mössinger et al. 1999 -> Mössinger M, Fronhoff K, Gratz KF, Raab R, Weimann A. Schwangerschaft bei fokal nodulärer Hyperplasie oder Adenom der Leber. Geburtshilfe Frauenheilkd 1999; 59:330-334.
 78. Nguyen et al. 1999 -> Nguyen B, Flejou JF, Terris B, Belghiti J, Degott C. Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. Am J Surg Pathol 1999; 23:1441.
 79. Nicolau et al. 2006 -> Nicolau C, Vilana R, Catalá V et al. Importance of evaluating all vascular phases on contrast-enhanced sonography in the differentiation of benign from malignant focal liver lesions. AJR 2006; 186:158-167.

-
80. Nime et al. 1979 -> Nime F, Pickren JW, Vana J, Aronoff BL, Baker HW, Murphy GP. The histology of liver tumors in oral contraceptive users observed during a national survey by the American College of Surgeons Commission on Cancer. *Cancer* 1979; 44:1481-1489.
 81. Nufer et al. 1999 -> Nufer M, Stuckmann G, Decurtins M. Benigne Tumoren der Leber. *Diagnostik und Therapie – eine Übersicht. Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129:1257-1264.
 82. Oldhafer et Stavrou 2006 -> Oldhafer KJ, Stavrou GA. Liver resection. *Zentralbl Chir* 2006; 131:67-68.
 83. Ozakyol et Kebapci 2006 -> Ozakyol A, Kebapci M. Enhanced growth of hepatic Hemangiomas in two adults after postmenopausal Estrogen replacement therapy. *Tohoku J Exp Med* 2006; 210:257-261.
 84. Paradis et al. 1997 -> Paradis V, Laurent A, Flejou JF, Vidaud M, Bedossa P. Evidence for the polyclonal nature of focal nodular hyperplasia of the liver by the study of X-chromosome inactivation. *Hepatology* 1997; 26:891-895.
 85. Paradis et al. 2003 -> Paradis V, Bièche I, Dargère D et al. A quantitative gene expression study suggests a role for angiopoietins in focal nodular hyperplasia. *Gastroenterology* 2003; 124:651-659.
 86. Potempa et Rassweiler 1997 -> Potempa DM, Rassweiler J. Technische Grundlagen. In: Rassweiler J, Merkle W. *Ultraschall in der Urologie*. Thieme, Stuttgart 1997.
 87. Rabe et al. 1994 -> Rabe T, Feldmann K, Grunwald K, Runnebaum B. Liver tumours in women on oral contraceptives. *Lancet* 1994; 344:1568-1569.
 88. Ritz et Buhr 2004 -> Ritz JP, Buhr HJ. Grenzen und Perspektiven ablativer Verfahren bei Lebertumoren. *Viszeralchirurgie* 2004; 39:129-137.
 89. Röcken et Neumann 2007 -> Röcken C, Neumann U. Anatomie der Leber und Pathologie der Lebertumoren. *Viszeralchirurgie*. 2007; 42:215-222.
 90. Rote Liste 2006 -> Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.: Rote Liste 2006, Verzeichnis von Fertigarzneimitteln der Mitglieder des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V., Editio Cantor, Aulendorf.
 91. Russell et al. 1984 -> Russell WE, McGowan JA, Bucher NLR. Biological properties of a hepatocyte growth factor from rat platelets. *J Cell Physiol* 1984; 119:193-197.
 92. Sachs et Hedderich 2006 -> Sachs L, Hedderich J. In: Sachs L, Hedderich J (Hrsg.): *Angewandte Statistik*. Springer, Berlin 2006.
 93. Scalori et al. 2002 -> Scalori A, Tavani A, Gallus S, La Vecchia C, Colombo M. Oral contraceptives and the risk of focal nodular hyperplasia of the liver: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:195-197.
 94. Schade 2002 -> Schade T. Sonographische Untersuchungen von fokalen nodulären Hyperplasien. Retrospektive Analyse der Sonomorphologie, Beobachtungen des natürlichen Verlaufes und prospektive Untersuchungen mit Echosignalverstärkern und dem Einsatz der Power-Doppler-Sonographie und 2nd Harmonic Imaging. Dissertation, Charité-Universitätsmedizin, Berlin 2002.
 95. Schade et al. 2000 -> Schade T, Rickes S, Wermke Th, Lochs H, Wermke W. Größenverlauf von fokalen nodulären Hyperplasien der Leber. *Z Gastroenterol* 2000, 39:156.

-
96. Schild et al. 1987 -> Schild H, Kreitner KF, Thelen M et al. Focal nodular hyperplasia of the liver in 930 patients. *Rofo* 1987; 147:612-618.
 97. Schuessler et al. 2003 -> Schuessler G, Ignee A, Hirche T, Dietrich CF. Signalverstärkte Leberzonographie – Charakteristika einzelner Lebertumoren und Detektionsmöglichkeiten – eine Übersichtsarbeit. *Z Gastroenterol* 2003; 41:1167-1176.
 98. Schurr et al. 2006 -> Schurr R, Stölzel U, Schuppan D, Schwertner C, Steinberg J, Scherüb H. Zunahme des hepatozellulären und des intrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms im Nordosten Deutschlands. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131:1649-1655.
 99. Shen et al. 2007 -> Shen YH, Fan J, Wu ZQ et al. Focal nodular hyperplasia of the liver in 86 patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6:52-56.
 100. Shortell et Schwartz 1991 -> Shortell CK, Schwartz SI. Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 173:426-431.
 101. Simmonds 1884 -> Simmonds M. Die knotige Hyperplasie und das Adenom der Leber. *Dtsch Arch Klin Med* 1884; 34:388-408.
 102. Stölzel et al. 2000 -> Stölzel U, Tannapfel A, Wittekind C, Hamm B, Schuppan D. Indikationen zur Leberbiopsie bei Lebertumoren. *Dtsch Med Wochenschr* 2000; 125:1041-1044.
 103. Strobel et al. 2006 -> Strobel D, Blank W, Schuler A, von Herbay A, Samaras P, Bernatik T. Klinischer Nutzen der Kontrastmittelzonographie in der Differentialdiagnose von Leberaumforderungen – Aktuelle Zwischenanalyse der DEGUM-Multizenterstudie Ultraschall in der Medizin. *Ultraschall in Med* 2006; 27:1-74.
 104. Synergy Software 2003 -> KaleidaGraph, Version 3.52; Synergy Software, Reading, PA 19606-2049 USA 2003.
 105. Takagi 1985 -> Takagi H. Diagnosis and Management of Cavernous Hemangioma of the Liver. *Semin Surg Oncol* 1985; 1:12-22.
 106. Terayama et al. 1995 -> Terayama N, Matsui O, Hoshiya K et al. Peribiliary cysts in liver cirrhosis: US, CT, and MR findings. *J Comput Assist Tomogr.* 1995; 19:419-423.
 107. Uggowitz et al. 2000 -> Uggowitz MM, Kugler C, Ruppert-Kohlmayr A, Groell R, Raith J, Schreyer H. Aktueller Stand der bildgebenden Diagnostik der fokalen nodulären Hyperplasie der Leber. *Rofo* 2000; 172:727-738.
 108. Von Randow 1976 -> Von Randow T. Leberschäden, Die Pille unter Verdacht - Alarmierende Nachricht aus Amerika. *DIE ZEIT*, 12.03.1976 Nr. 12, S. 58 [<http://www.zeit.de/1976/12/Die-Pille-unter-Verdacht>]
 109. Vogl et al. 2006 -> Vogl TJ, Own A, Hammerstingl R, Reichel P, Balzer JO. Transarterial embolization as a therapeutic option for focal nodular hyperplasia in four patients. *Eur Radiol* 2006; 16:670-675.
 110. Wanless et al. 1985 -> Wanless IR, Mawdsley C, Adams R. On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatology* 1985; 5:1194-1200.
 111. Wanless et al. 1989 -> Wanless IR, Albrecht S, Bilbao J et al. Multiple focal nodular hyperplasia of the liver associated with vascular malformations of various organs and neoplasia of the brain: a new syndrome. *Mod Pathol* 1989; 2:456-462.

112. Wedig et Altmann 1991 -> Wedig MP, Altmann C. Hormonelle Kontrazeption und fokale noduläre Hyperplasien. Zentralbl Gynakol 1991; 113:1399-1402.
113. Weimann et al. 1997 -> Weimann A, Ringe B, Klempnauer J et al. Benign liver tumors: differential diagnosis and indications for surgery. World J Surg 1997; 21:983-991.
114. Weimann et al. 1998 -> Weimann A, Mössinger M, Fronhoff K, Nadalin S, Raab R. Pregnancy in women with observed focal nodular hyperplasia of the liver. Lancet 1998; 351:1251-1252.
115. Weissleder et al. 2003 -> Weissleder R, Rieumont MJ, Wittenberg J. MRT-Kontrastmittel. In: Weissleder R, Rieumont MJ, Wittenberg J. (Hrsg.): Kompendium der bildgebenden Diagnostik. Springer, Wien – New York 2003.
116. Welch et al. 1985 -> Welch TJ, Sheedy PF, Johnson CM et al. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: comparison of angiography, CT, US, and scintigraphy. Radiology 1985; 156:593-595.
117. Wermke 2006 -> Wermke W. In: Wermke W (Hrsg.): Sonographische Differenzialdiagnose – Leberkrankheiten – Lehrbuch und systemischer Atlas. Deutscher Ärzte Verlag, Köln 2006.
118. Wermke et al. 2001 -> Wermke Th, Rickes S, Schade T et al. Contrast behaviour of liver hemangiomas in echo-enhanced Power-Doppler sonography with 2nd Harmonic Imaging. Gastroenterology 2001; 120:610.
119. Wermke et Gassmann 1998 -> Wermke W, Gassmann B. In: Wermke W, Gassmann B (Hrsg.): Tumordiagnostik der Leber mit Echosignalverstärker – Farbatlas. Springer, Berlin 1998.
120. WHO 2000 EK IV -> WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series 894, Genf 2000.
121. WHO Release N° 167 2005 -> International Agency for Research on Cancer, Press release No 167, WHO 29 July 2005 IARC monographs programmefinds combined estrogen-progestogen contraceptives and menopausal therapy are carcinogenic to humans.
122. Wiedmann et al. 2005 -> Wiedmann M, Schoppmeyer K, Witzigmann H. Aktuelle Diagnostik und Therapie von Gallengangs- und Gallenblasenkarzinomen. Z Gastroenterol 2005; 43: 305-314.
123. Zoller et Liess 1994 -> Zoller WG, Liess H. Focal nodular hyperplasia. Dtsch Med Wochenschr 1994; 119:570.
124. Zülke et al. 2004 -> Zülke C, Loss M, Iesalnieks I. Indikation und Ergebnisse nach Resektion gutartiger Lebertumoren. Viszeralchirurgie 2004; 39:86-97.

Erklärung

„Ich, Sophie Theophil, erkläre,
dass die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:

„Wertung der Diagnose „Fokale noduläre Hyperplasie“ durch betroffene Frauen“

von mir selbst und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.“

Berlin, den 31.07.2008

(Sophie Theophil)

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Herrn **Prof. Dr. med. Wolfram Wermke** danke ich sehr herzlich für die großzügige Überlassung des Themas und dafür, dass er mir freundlicherweise seine langjährig geführten umfangreichen Behandlungsunterlagen mit allen von ihm durchgeführten sonographischen Untersuchungen und sein Bildmaterial zur Auswertung zugänglich machte. Besonders dankbar bin ich für seine ständigen Anregungen, Hilfen, Erklärungen, Literaturhinweise und für die Erlaubnis zur Teilnahme an sehr vielen von ihm durchgeführten Sonographien.

Herrn **Dr. med Jörg Neymeyer**, Leiter der Abteilung für Urogynäkologie im Franziskuskrankenhaus Berlin bin ich dankbar für die engagierte und freundliche Betreuung und für seine kompetente biostatistische Hilfestellung, für seine wertvolle Hilfestellung bei der Datenbankgestaltung sowie für sachlich kritische Diskussionen und helfende Hinweise.

Herzlich danke ich Herrn **Dr. med. Tobias Schade** und Frau **cand. med. Kristina Fondis** für die Überlassung von ihnen ausgewerteter Befundunterlagen der von Herrn Prof. Dr. W. Wermke untersuchten Patientinnen mit fokalen nodulären Hyperplasien. Somit ist es gelungen, sonographische Daten akribisch untersuchter Frauen mit fokalen nodulären Hyperplasien in bisher einmaligem Umfang zusammenzustellen.

Allen Schwestern und Ärzten der Abteilung für Funktionsdiagnostik in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie in der Charité, Campus Mitte, sei für die Unterstützung beim Umgang mit der Zentralen Datenbasis und für die aufmunternden Worte gedankt.