

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

DISSERTATION

**„Prospektive Untersuchungen
zur Kontrastmittelsonographie hepatozellulärer Karzinome
unter Anwendung amplituden- und phasenkodierter Pulsfolgen“**

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jenny Schröder
aus Berlin

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

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

2. Prof. Dr. med. K. Gellert

3. Prof. Dr. med. Y. Dörfel

Datum der Promotion: 07.05.2009

Inhalt

| | | |
|------------|---|----|
| 1 | Einleitung | 5 |
| 1.1 | Ziele und Fragestellung | 6 |
| 2 | Material und Methoden | 6 |
| 2.1 | Patientenkollektiv | 6 |
| 2.2 | Sonographische Beurteilung | 7 |
| 2.2.1 | Untersuchungstechnik | 7 |
| 2.2.2 | Fundamentale Sonographie | 8 |
| 2.2.3 | Doppler-Sonographie | 9 |
| 2.2.4 | Echosignalverstärkte Sonographie | 9 |
| 2.3 | Diagnosesicherung | 11 |
| 2.4 | Statistik | 11 |
| 3 | Ergebnisse | 12 |
| 3.1 | Allgemeine Aussagen | 12 |
| 3.1.1 | Alters- und Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs | 12 |
| 3.1.2 | Grunderkrankung | 12 |
| 3.2 | Sonomorphologie der Leberkarzinome | 12 |
| 3.2.1 | Anzahl und Größe | 12 |
| 3.2.2 | Tumorlokalisation | 13 |
| 3.2.3 | Grauwertbild | 13 |
| 3.2.4 | Kontrastverhalten | 14 |
| 3.2.4.1 | Vaskularisation und Signalverhalten | 14 |
| 3.2.4.2 | Tumorgefäßbefunde durch Doppler- und Kontrastmitteluntersuchung | 15 |
| 3.3 | Zusatzdiagnostik | 16 |
| 3.3.1 | Anteil zusätzlicher diagnostischer Verfahren | 16 |
| 3.3.2 | Vergleich der Diagnosen der verschiedenen Verfahren | 17 |
| 4 | Diskussion | 18 |
| 4.1 | Historische Aspekte | 18 |
| 4.2 | Pathologie | 22 |
| 4.2.1 | Zirrhose als Hauptrisikofaktor des Leberkarzinoms | 22 |
| 4.2.2 | Knotiger Parenchymbau | 23 |
| 4.2.3 | Änderung der Mikrozirkulation | 24 |
| 4.2.4 | Präkanzeröse Läsionen | 25 |
| 4.3 | Hepatozelluläres Karzinom | 28 |
| 4.3.1 | Epidemiologie und Ätiologie | 28 |
| 4.3.2 | Makroskopie | 29 |
| 4.3.3 | Aktuelle histologische Klassifikation | 32 |
| 4.3.4 | Gefäßarchitektur | 35 |
| 4.4 | Sonographische Diagnostik hepatozellulärer Karzinome | 38 |
| 4.4.1 | Grauwertbild | 38 |
| 4.4.1.1 | Leberzirrhose | 38 |
| 4.4.1.2 | Regeneratknoten | 39 |
| 4.4.1.3 | Dysplastischer Knoten | 40 |
| 4.4.1.4 | Hepatozelluläres Karzinom | 41 |
| 4.4.1.4.1 | Reflexarmes hepatozelluläres Karzinom | 42 |
| 4.4.1.4.2 | Reflexreiches hepatozelluläres Karzinom | 43 |
| 4.4.1.4.3 | Heterogen strukturiertes hepatozelluläres Karzinom | 43 |
| 4.4.2 | Befunde der gepulsten und Farb-Doppler-Sonographie | 44 |
| 4.4.3 | Kontrastmittelsonographie | 48 |
| 4.4.3.1 | Historische Entwicklung | 48 |
| 4.4.3.2 | Physikalische Grundlagen | 48 |
| 4.4.3.3 | Kontrastierungsphasen der Leber | 51 |
| 4.4.4 | Kontrastmittelpänomene von Lebertumoren | 53 |
| 4.4.4.1 | Regenerate | 53 |
| 4.4.4.2 | Dysplastischer Knoten | 54 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 4.4.4.3 | „Knoten im Knoten“ | 56 |
| 4.4.4.4 | Hepatozelluläres Karzinom | 58 |
| 4.4.4.5 | Kontrastverhalten von Leberkarzinomen mit arteriovenösen Tumorfisteln | 62 |
| 4.4.4.6 | Minderverfettung in der Nachbarschaft von Karzinomen in der Fettzirrhose | 65 |
| 4.4.4.7 | Pseudokapselbildung durch Leberkarzinome | 65 |
| 4.5 | Metastasierungswege hepatozellulärer Karzinome | 66 |
| 4.6 | Klinische Symptome und Laborbefunde hepatozellulärer Karzinome | 68 |
| 4.7 | Fehlerdiskussion | 70 |
| 4.7.1 | Allgemeine Ursachen von Fehlerquellen | 70 |
| 4.7.2 | Fehlerquellen der Doppler-Untersuchungen | 71 |
| 4.7.3 | Fehlerquellen der Kontrastmittelsonographie | 71 |
| 4.8 | Zusammenfassende Bewertung sonographischer Befunde des Leberkarzinoms und Schlussfolgerungen | 75 |
| 5 | Zusammenfassung | 78 |
| 6 | Literatur | 81 |
| 7 | Abbildungsverzeichnis | 87 |
| 8 | Tabellenverzeichnis | 90 |

1 Einleitung

Hepatozelluläre Karzinome (HCC) sind in Westeuropa und den USA mit 0,5–2% aller bösartigen Tumoren eher seltene Neoplasien. Andernorts erreichen sie einen Anteil von bis zu 40% aller Krebserkrankungen. So liegt die weltweite Inzidenz bei den Männern bei 14,67 pro 100.000, bei den Frauen 4,92 pro 100.000. In Zentralafrika sind es allerdings schon 28 pro 100.000 Männer, in Ostasien, besonders in China, sogar 35 pro 100.000. Auch in den westlichen Ländern steigt die Inzidenz an. (Bosch et al. 1999, El-Serag, Mason 1999, Taylor-Robinson et al. 1999, Adrian, Di Bisceglie 2002).

Die Diagnostik solider Leberneoplasien hat sich seit der Verfügbarkeit von Schnittbildmethoden grundlegend geändert. Wenngleich immer wieder die Bedeutung der mikroskopischen Sicherung unterstrichen und sie mitunter notwendig wird, gelangt die gezielte Biopsie zumindest bei gutartigen Raumforderungen wie fokalen nodulären Hyperplasien und Hämangiomen kaum noch zum Einsatz.

Anders ist die Situation bei malignen Neubildungen. Die frühzeitige Diagnose primärer oder sekundärer Krebse ist von entscheidender Bedeutung für das therapeutische Vorgehen.

Bei den hepatozellulären Karzinomen kommt es darauf an, die maligne Transformation von Regeneraten zum HCC eher zu erkennen, weil ablativ Verfahren zur Verfügung stehen, die die Prognose der Patienten verbessern können.

Da sich die Blutversorgung von Läsionen in der zirrhotisch umgebauten Leber während der Transformation vom dysplastischen Knoten hin zum HCC ändert, ist die Darstellung des Blutflusses innerhalb der Tumoren von großem diagnostischen Wert und wird immer wieder mit bildgebenden Verfahren versucht (Yamashita et al. 1994, Sakabe et al. 2004, Niclau et al. 2004, Wermke 1998, 2006).

Die Sonographie ist von den Schnittbildverfahren die am weitesten verbreitete Methode. Sie steht in der Mehrzahl der Fälle sowohl in stationären, als auch in ambulanten Einrichtungen am Anfang des diagnostischen Programms. Dort komplettiert und verbessert sie in der Hand des Erfahrenen die klinische Untersuchung – das Echtzeitgerät hat sich zum „Stethoskop“ in der Leberdiagnostik entwickelt.

Mit der vor 12 Jahren erfolgten Einführung von Echosignalverstärkern in die klinische Diagnostik ist es an der Zeit, das Kontrastierungsverhalten der Leberkarzinome und die Vor- oder Nachteile des Einsatzes von Signalverstärkern in der Diagnostik des HCC unter den Bedingungen des „contrast pulse sequencing“-Verfahrens (CPS) zu untersuchen.

1.1 Ziele und Fragestellung

Untersuchungsziel ist es, sonographische Erscheinungsbilder des primären Leberzellkrebses zu beschreiben. Dabei sind unterschiedliche Techniken der Ultraschalldiagnostik zu berücksichtigen und deren Wertigkeit zu beurteilen (Grauwertbild, gepulster-, Farb- oder Power-Doppler, Kontrastmitteleinsatz). Diese Vorgabe macht es erforderlich, der Dissertationsschrift zum Beweis der postulierten Kriterien eine große Anzahl an Sonogrammen beizufügen.

Neben der Charakterisierung des Patientengutes sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Welches sind morphologische und pathophysiologische Merkmale hepatozellulärer Karzinome?
2. Welche dieser Eigenschaften dienen der sonographischen Detektion eines HCC?
3. Welche physikalischen Gesetzmäßigkeiten eignen sich zur hämodynamischen Charakterisierung der Organperfusion bei Leberzirrhose und hepatozellulärem Karzinom?
4. Welche sind die morphologischen und pathophysiologischen Grundlagen für die Differenzierung bösartiger Neoplasien unter der Anwendung von Echosignalverstärkern?
5. Existieren in der Kontrastmittelsonographie des HCC charakteristische Signalverläufe, die zur Differenzierung von anderen Lebertumoren beitragen?
6. Welche differentialdiagnostischen Probleme und Fehlerquellen treten in der Kontrastmittelsonographie des hepatozellulären Karzinoms auf?

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Ein klinisch tätiger Arzt mit 28-jähriger Untersuchungserfahrung hat im Zeitraum von 3 Jahren (2003-2005) bei 795 Patienten in der Ultraschallabteilung der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie am Campus Mitte der Charité in Berlin durch den Einsatz sonographischer Methoden die Diagnose einer soliden Leberraumforderung gestellt.

In der echosignalverstärkten Untersuchung (Kontrastmittelsonographie) fand ausschließlich das Verfahren „contrast pulse sequencing“ (CPS) Anwendung.

Die Zuweisung erfolgte unter dem Wunsch nach einer Vorsorgeuntersuchung von Risikogruppen (chronische HBC- oder HBV-Infektion, alkoholische oder kryptogene Leberzirrhose) oder als „unklarer Leberherd“ aus Krankenhäusern und Arztpraxen der Stadt Berlin und anderen Ländern der Bundesrepublik Deutschland.

Nicht in die prospektiv angelegte Auswertung einbezogen wurden:

- 387 Patienten mit durch den Untersucher eindeutig als gutartig deklarierten Leberherden, die zuvor durch andere Verfahren entdeckt wurden; davon 204 mit Hämangiomen, 124 mit fokalen nodulären Hyperplasien, 59 Fälle mit anderen soliden oder liquiden Gebilden. Bei 73% dieser Patienten wurden im Verlauf Kontrollen durchgeführt, die später hinsichtlich der Erstdiagnose in keinem Fall einen auf ein Malignom verdächtigen Befund erbrachte.
- 246 Patienten mit Lebermetastasen extrahepatischer Tumoren,
- 29 Patienten, die keine weitere Diagnostik wünschten,
- 27 moribunde oder multimorbide Patienten mit gravierenden Begleiterkrankungen, die aus klinischer Sicht zusätzliche Interventionen für sinnlos erscheinen ließen,
- 22 Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom
- 13 Patienten, bei denen einzig der Sonographiebefund vorlag (ausschließlich HCC-Fälle mit dem Nachweis intravenöser Tumorzapfen im Portalstamm, die in der o.g. Abteilung als Kontraindikation für ablativtherapeutische Verfahren angesehen werden und man deshalb auf eine Zusatzdiagnostik verzichtet hat) und
- 8 Patienten, die eine Kontrastmittelinjektion verweigerten.

Der Untersucher legte sich in der Artdiagnose 65mal auf die Diagnose „hepatozelluläres Karzinom“ unter Berücksichtigung aller sonographischen Modi fest (Grauwertbild, pw-, Farb- oder Power-Doppler, Kontrastmitteleinsatz). In 63 Fällen wurde diese Aussage bestätigt. Bei 2 Patienten ergab die Histologie ein peripheres cholangiozelluläres Karzinom.

Somit flossen die Daten von 63 Patienten in eine prospektiv angelegte Studie zur Kontrastmittelsonographie hepatozellulärer Karzinome ein.

2.2 Sonographische Beurteilung

2.2.1 Untersuchungstechnik

Für die Graubild- und Farb-Doppler-Sonographie standen ein HDI 5000 (Philips) und das Gerät ACUSON „SequoiaTM“ (Siemens), für die Kontrastmitteluntersuchungen ausschließlich das in den ACUSON-Scanner implementierte „contrast pulse sequencing“-Verfahren (CPS) unter intravenöser Bolusinjektion des Echosignalverstärkers SonoVue[®] (Bracco, Genf) zur Verfügung.

2.2.2 Fundamentale Sonographie

Die Sonographie begann mit der Grauwertbildanalyse. Zur Beschreibung der sonomorphologischen HCC-Merkmale der 63 Patienten waren die schriftlichen Befunddokumentationen sowie alle archivierten Sonogramme und Filme der Kontrastmitteluntersuchung auszuwerten. Die Kriterien waren 2003 zu Anfang der Studie in einem Untersuchungsprotokoll getrennt nach Grauwertbild, gepulstem Doppler, Farb-Doppler und Kontrastmittelsonographie definiert worden. Die Zuordnung der *Tumorlokalisation* erfolgte entsprechend der Lebersegmentanatomie nach Couinaud (1957).

Darüber hinaus unterschied der Untersucher in Raumforderungen, die

- *intraparenchymatös*, also komplett von Leberparenchym umgeben waren,
- *subkapsulär*, also die Organkapsel erreichend,
- *konturüberschreitend*, also über die Organkapsel hinaus oder
- *gestielt*, also an einer schmalen Parenchymbrücke wuchsen.

Als *Tumorgröße* diente immer die maximal zu ermittelnde Distanz der Ränder einer Neoplasie. Es erfolgte keine Erfassung der Richtung des Diameters.

Die *Herdechogenität* definierte der Untersucher im Vergleich zum umliegenden Lebergewebe als

- echofrei,
- echoärmer,
- isoechogen,
- echoreicher oder
- echokomplex.

Die *Abgrenzbarkeit* wurde durch die Adjektive

- scharf (abrunder Impedanzsprung zwischen Lebergewebe und Läsion) oder
- unscharf (kaum erkennbarer Unterschied der Tumorgrenzen zur Umgebung)

beschrieben.

Ein echoarmer peritumoraler Saum entsprach einem „*Halo*“, dessen Breite in der Auswertung unberücksichtigt blieb.

2.2.3 Doppler-Sonographie

Anschließend an die fundamentale Sonographie nutzte der Untersucher den gepulsten Doppler und die Farb- oder Power-Doppler-Sonographie zur Beurteilung der Tumervaskularisation und die Auswirkungen eines Leberkarzinoms auf umgebende Lebergefäße. Traten dabei unklare Befunde bzw. Auffälligkeiten in der intra- und peritumoralen Gefäßarchitektur auf oder lag eine portale Strömungsumkehr proximal einer Neoplasie vor, erfolgte zusätzlich die hämodynamische Charakterisierung durch den gepulsten Doppler. Dabei wurde zwischen Arterien und Venen unterschieden und aufgrund der Doppler-Kurve insbesondere auf die Anwesenheit peri- oder intratumoraler arteriovenöser Fisteln geachtet.

Die Geräteeinstellung ist so gewählt worden, dass zunächst die Darstellung venöser Gefäße mit niedrigem Wandfilter und geringer Pulsrepetitionsfrequenz (PRF) erfolgte. Registriert wurden Abweichungen der Doppler-Spektralkurven von den typischen Erscheinungsbildern der portalen und Lebervenen, wie Strömungsbeschleunigung, das Auftreten eines pulsatilen Blutflusses und eine Strömungsumkehr.

Arterien sind unter kontinuierlicher Anhebung der PRF beurteilt worden. Dabei erfasste der Untersucher typische hämodynamische Parameter wie die systolischen und enddiastolischen Strömungsgeschwindigkeiten, die Pulsatilität (PI), Gefäßwiderstände (Widerstandsindex RI) und das Auftreten von Turbulenzen. In die Datensammlung gingen nur solche Messungen ein, bei denen Farb- und Power-Doppler-Signale mittels gepulsten Doppler als eindeutig reproduzierbare Spektralkurven der Blutgefäße zu identifizieren waren.

2.2.4 Echosignalverstärkte Sonographie

Für die echosignalverstärkte Sonographie fanden vom Untersucher erstellte und in der Praxis bewährte Untersuchungsprotokolle Anwendung. Es wurde ein Konvexschallwandler mit Centerfrequenzen von 1,1–2,2 MHz benutzt. Den mechanischen Index legte der Untersucher für alle Kontrastmittelsequenzen auf den Wert 0,21 fest. Damit wurde gewährleistet, dass die Mikrobläschen in der Insonationsebene optimal oszillieren und nicht durch eine zu hohe Schallenergie frühzeitig zerplatzen.

Die Analyse des Signalverlaufes startete mit der intravenösen Bolus-Applikation des Echosignalverstärkers im vom Patientengewicht abhängigen Volumen von 1,5–2,2 ml (0,025 ml/Kg Körpergewicht). Die Injektionslösung wurde stets frisch aufgeschüttelt so schnell wie möglich via Flexüle in eine Ellenbogenvene ohne Schlauchverlängerung oder Dreiwegehahn appliziert. Dadurch war gewährleistet, dass sich die homogenisierte Suspension rasant ausbreitet, ohne unnötigen Scherkräften ausgesetzt zu sein.

Während der Untersuchung blieben die vor der Bolusinjektion individuell gewählten Geräteparameter unverändert. Die Fokuszone positionierte der Untersucher stets distal der zu untersuchenden Läsion.

Alle Kontrastierungssequenzen lagen in digital gespeicherter Form vor. Die Datenaufzeichnung dauerte im Mittel mindestens 8 Minuten. Dabei sind die ersten 60 Sekunden fortlaufend festgehalten worden, danach Sequenzen von jeweils 10 Sekunden Dauer in der 2., 3., 4. und 8. Minute post injektionem.

Die zeitliche Definition der Kontrastphasen wurde in Anlehnung an die von Wermke und Gassmann 1998 veröffentlichten Intervalle modifiziert:

- früharterielle Phase (5–15s p.i.),
- arterielle Phase (16–20s p.i.),
- kapilläre Phase (21–25s p.i.),
- portale Phase (26–120s p.i.),
- späte Phase (>120s p.i.).

Diese Maßnahme war notwendig, weil die 1998 publizierten Zeitintervalle unter dem Einsatz der zweiten harmonischen Bildgebung bei hohem mechanischen Index und Verwendung eines andersartigen Echosignalverstärkers definiert wurden. Die derzeitige Technologie der Pulsinversion gestattet eine wesentlich frühzeitigere Registrierung des Blaseneinstromes, weil sie nicht mehr durch den ersten Schallwellenkontakt zerplatzen und die Empfangsempfindlichkeit durch das verwendete CPS-Verfahren enorm gestiegen ist.

In wenigen Fällen musste die echosignalverstärkte Sonographie nach erneuter Bolusinjektion wiederholt werden (Häufigkeit <10 %). Gründe für eine Zweituntersuchung waren:

- eine unbefriedigende Lage der Flexüle mit verzögerter Bolusapplikation,
- zu hoch oder zu gering gewählte Volumina des Echosignalverstärkers,
- technische Probleme bei der optimalen Geräteeinstellung,
- eine unzureichende Fokussierung des Tumors im Schallfeld wegen Bewegungen bzw. tiefen Atemexkursionen des Patienten,
- Fragen zur Reproduzierbarkeit der Kontrastphänomene und deren Abgrenzung von Artefakten und
- eine inkonstante Darstellung des Mikroblasenein- und -abstromes.

Erwies sich eine Wiederholungsuntersuchung als notwendig, erfolgte sie frühestens 10 Minuten nach der ersten Bolusinjektion und nach weitestgehender Zerstörung der Mikroblasen mittels permanenter Schalleinwirkung auf die Herzhöhlen oder die Aorta abdominalis unter hohem mechanischen Index. Jede Untersuchung schloss mit der abrupten Steigerung des mechanischen Indexes auf den Maximalwert ab. Diese Vorgehensweise nutzte der Untersucher zur Differenzierung von Gefäßen hoher oder geringer Flussgeschwindigkeiten und zur Kontrastanhebung zwischen dem Lebergewebe und der Neoplasie.

2.3 Diagnosesicherung

Als Kriterien für eine gesicherte Diagnose galten:

- ein zweifelsfreier histologischer Befund (Biopsie, Operation, Autopsie),
- ein unter Verwendung von Kontrastmitteln eindeutig erhobener Befund eines anderen bildgebenden Verfahrens (CT, MRT) in Übereinstimmung mit der vom untersuchenden Arzt sonographisch gestellten Diagnose.

Da der Untersucher ein erfahrener Hepatologe ist, war es selbstverständlich, dass klinische Aspekte und Laborbefunde Einfluss auf seine Tumorzuordnung hatten (Tabelle 1, S. 12).

2.4 Statistik

Zwecks Datensammlung (Excel, Microsoft) wurden alle schriftlichen Befunddokumentationen, fundamentalen Sonogramme und Kontrastierungsverläufe erfasst (gespeicherte Untersuchungsfilme). In der statistischen Aufarbeitung fanden nur Merkmale Berücksichtigung, die schriftlich eindeutig erwähnt und auf den gespeicherten oder den Akten beigelegten Bildern sicher zu beurteilen waren.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Aussagen

3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs

Das mittlere Alter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 63 Jahre (Spannweite: 44-83 Jahre). 50 der 63 Patienten waren Männer (79%, Abb. 1).

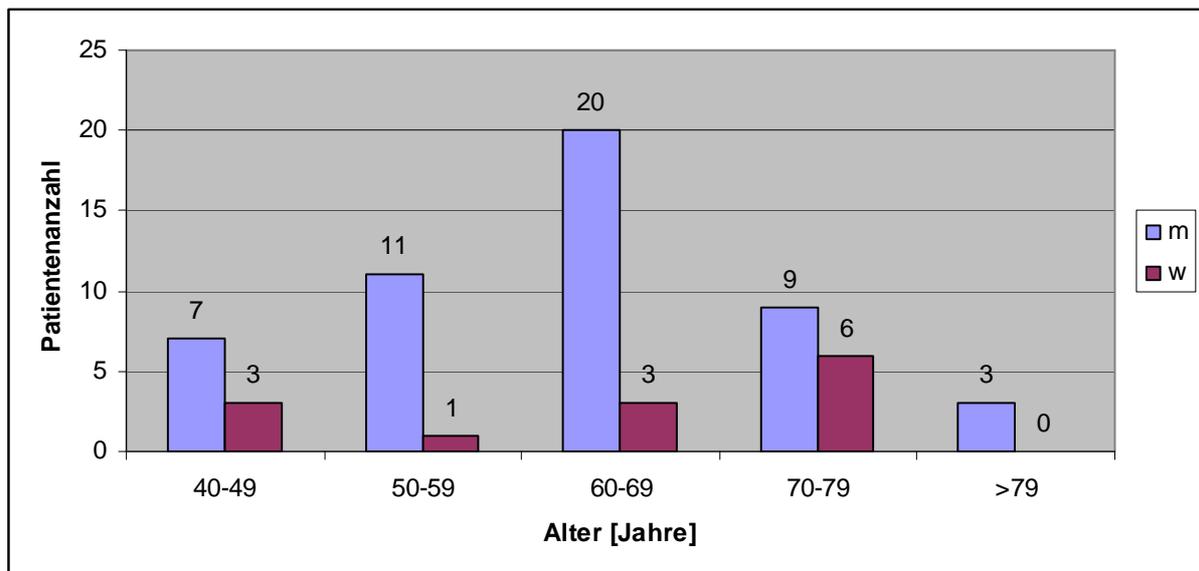


Abb. 1. Geschlechtsspezifische Altersverteilung der Fälle mit HCC (n=63).

3.1.2 Grunderkrankung

97% der Krebse wurden in einer Zirrhose diagnostiziert (n=61). 12 Patienten (20%) waren mit Hepatitis B, 16 mit Hepatitis C infiziert (26%). Bei einem Patienten fand sich eine Mischinfektion mit Hepatitis B sowie Hepatitis C. In 38% muss Alkoholabusus als Umbauursache angenommen werden (n=23, Tabelle 1).

Tabelle 1. Grunderkrankungen bei HCC (n=63)

| | Ätiologie der Zirrhose | | | | keine Zirrhose |
|--------|------------------------|-------------|---------------|-----------|----------------|
| | viral | alkoholisch | primär biliär | kryptogen | |
| Männer | 20 | 20 | 0 | 8 | 2 |
| Frauen | 9 | 3 | 1 | 0 | 0 |
| gesamt | 29 | 23 | 1 | 8 | 2 |

3.2 Sonomorphologie der Leberkarzinome

3.2.1 Anzahl und Größe

Die mittlere Größe der Leberkarzinome betrug 47 mm (Median: 33 mm, Range: 10-140 mm).

Bei 5 der Patienten war auf Grund eines multifokalen Wachstums keine Größenbestimmung der Knoten sinnvoll (Abb. 2).

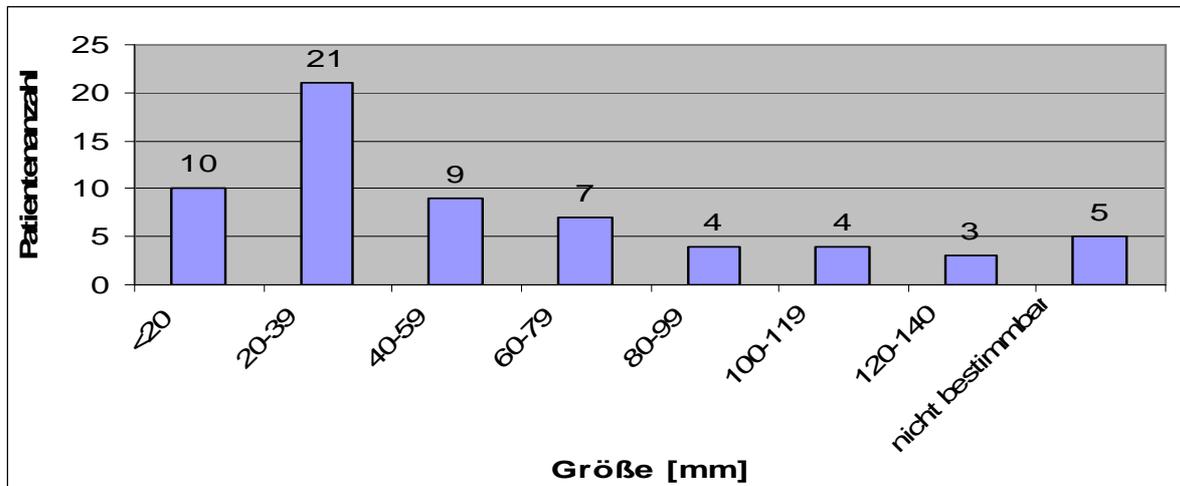


Abb. 2. Größenverteilung der primären Leberkarzinome (n =63).

3.2.2 Tumorlokalisation

Die meisten Karzinome wuchsen Segment überschreitend (28,6%), 19% traten multilokulär auf. Das Segment IV war vom HCC mit 19% am häufigsten singularär betroffen (Tabelle 2).

Tabelle 2. Lokalisation der Leberkarzinome (n = 63)

| Lebersegment Nummer | Anzahl der Fälle n | Häufigkeit % |
|------------------------|-----------------------|-----------------|
| S I | - | - |
| S II | 3 | 4,8 |
| S III | 5 | 7,9 |
| S IV | 12 | 19,1 |
| S V | 7 | 11,1 |
| S VI | - | - |
| S VII | 4 | 6,3 |
| S VIII | 2 | 3,2 |
| Segment überschreitend | 18 | 28,6 |
| multisegmental gelegen | 12 | 19,0 |
| gesamt | 63 | 100 |

3.2.3 Grauwertbild

51% der Tumore präsentierten sich im Nativ-Bild als echoarme Herde. 38% hatten ein Halo. Nur eine der untersuchten Raumforderungen zeigte ein Echomuster, das sich nicht vom umgebenden Parenchym unterschied. Sie ließ sich aber durch eine auffällige Gesamtarchitektur der Leber vermuten (Tabelle 3).

Tabelle 3. Reflexverhalten der Leberkarzinome (n =63)

| | Reflexibilität | | | | Halo |
|---------------------|-----------------------|-----------|------------|-------------|-------------|
| | echoarm | echoreich | isoechogen | echokomplex | |
| Patientenanzahl [n] | 32 | 14 | 1 | 16 | 24 |
| Häufigkeit [%] | 51 | 22 | 2 | 25 | 38 |

3.2.4 Kontrastverhalten

3.2.4.1 Vaskularisation und Signalverhalten

Im Gesamtpatientengut waren 84,1% der Leberzellkarzinome arterienreich (n=53, Tabelle 4) (Abb. 45). Bei 47 dieser 53 Patienten registrierten wir im Kontrastierungsverlauf das typische Signalverhalten eines Leberkarzinoms (88,7%): Nach einer raschen Tumorkontrastierung während der arteriellen Phase folgen in den portalen und/oder späten Phasen ein im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe höherer Kontrastabfall (Abb. 46g, Abb. 47f, S. 59).

In 7 der 63 Fälle (11,1 %) verteilte sich die Tumorsignalintensität während der arteriellen Kontrastphase fleckförmig, d.h. innerhalb der Herdschnittfläche des Grauwertbildes erschienen im sich sonst nicht vom umgebenden Lebergewebe abgrenzenden Tumor ein Areal oder mehrere Foci mit hoher Mikroblasendichte („Knoten im Knoten“) (Abb. 45b, S. 57; Abb. 50, 52b, S 64). Bei 4 dieser Patienten lautete die histologische Diagnose der ersten Biopsie „Karzinom“. In drei Fällen ergab die Erstbiopsie dafür keinen Anhalt.

Aufgrund der Diskrepanz zur HCC-Diagnose der Kontrastmittelsonographie erfolgte eine erneute gezielte Gewebsentnahme aus einem der gefäßreichen Tumorareale mit der Bestätigung der sonographischen Diagnose (Abb. 45, S. 57).

Das Kontrastierungsverhalten der 7 Tumoren mit den unterschiedlich gefäßhaltigen Foci zu Ende der portalen und innerhalb der späten Phase war im Vergleich zum tumorfreien Lebergewebe uneinheitlich: 4 fielen in diesem Zeitraum mit einem stärkeren Signalabfall auf, in 3 Fällen war kein Unterschied feststellbar.

Drei 9, 11 und 15 mm große Knoten von 63 Leberkarzinomen kontrastierten sich nicht während der arteriellen Phase – ihre Signalintensität war bis in die kapilläre Phase hinein geringer als im umgebenden Lebergewebe (4,8 %) (Abb. 41b, S. 55; Abb. 42d, e, S. 55; Abb. 43, S 56). Definitionsgemäß entsprechen sie dadurch arterienarmen Neoplasien.

Im weiteren Signalverlauf maskierten sich diese Herde jedoch durch ein identisches Kontrastverhalten wie das umgebende Lebergewebe.

Die Histologie schloss in allen Fällen zunächst einen bösartigen Tumor aus.

Die Patienten wurden kurzfristigen Verlaufskontrollen unter der sonographischen Verdachtsdiagnose eines „mindestens hochgradig dysplastischen Knotens“ (Abb. 41, 42, S. 55) oder „eines gut differenzierten Karzinoms“ unterzogen. In allen Fällen vergrößerte sich die Raumforderung innerhalb von 6 Monaten und es trat ein Wandel des Signalverhaltens hin zum fokalen Arterienreichtum innerhalb der Gebilde ein. Während der späten Phase fielen nun zwei der drei Herde als signalärmer im Vergleich zur Umgebung auf. Die erneute Biopsie bestätigte dann das Vorliegen eines HCC.

Zusammenfassend waren 84% der Tumoren zum Zeitpunkt der ersten Kontrastmittelsonographie arterienreich. Davon zeigten 89% einen im Vergleich zur Umgebung stärkeren HCC-Signalverlust in der späten Phase. Bei 11,1% der 63 Patienten mit Leberkrebs erschien das Malignom als „gefäßreicher Knoten innerhalb eines (im Vergleich zur Tumorumgebung kontrastgleichen) Knotens“. Vier dieser Gebilde büßten die Mikroblassenkonzentration in der späten Phase stärker als das umgebende Lebergewebe ein. Drei Karzinome erschienen während der arteriellen Phase anfangs gefäßärmer als das Lebergewebe. Während der späten Phase unterschieden sie sich nicht im Kontrastverhalten der Umgebung. Der weitere Verlauf war in allen Fällen durch eine Angiogenese mit hoher arterieller Mikroblassenkonzentration gekennzeichnet; bei 2 Herden sank die Kontrastierung in der Spätphase deutlicher als in der Umgebung.

Im Gesamtpatientengut waren in der Erstbiopsie 6 histologische Befunde ohne Hinweise für ein Karzinom. Die tatsächliche Krebsdiagnose ließ sich erst durch eine gezielte Zweitbiopsie bzw. im weiteren Verlauf bestätigen.

Insgesamt ist bei 51 der 63 Patienten in der portalen und/oder späten Kontrastierungsphase ein fokaler Intensitätsverlust des Neoplasmas im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe zu registrieren gewesen (81%).

Tabelle 4. Arterieller Gefäßgehalt der Karzinome zum Diagnosezeitpunkt (n = 63)

| Neubildung | Fallzahl n | Häufigkeit % |
|--------------------|----------------------|------------------------|
| arterienreich | 53 | 84,1 |
| „Knoten im Knoten“ | 7 | 11,1 |
| arterienarm | 3 | 4,8 |
| gesamt | 63 | 100 |

3.2.4.2 Tumorgefäßbefunde durch Doppler- und Kontrastmitteluntersuchungen

23,8% aller Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom zeigten in der fundamentalen Sonographie Krebszapfen in segmentalen Portalvenen.

In 60,3% aller Karzinome wurden Auswirkungen arterioportaler Tumorfisteln nachgewiesen, die sich aus den Spektralkurven des gepulsten Dopplers, dem Farb-Doppler und/oder dem Kontrastverhalten ableiten ließen [pulsatiler Portalfluss, portale Flussumkehr, geringer Gefäßwiderstand bei hohen enddiastolischen Strömungsgeschwindigkeiten (RI <0,5), vorzeitiger Mikroblaseneinstrom in die peritumorale Portalstrombahn mit Ausbildung passagerer Pseudoläsionen. Bei 34,9% der Karzinompatienten war mit dem Farb-Doppler ein retrograder Portalfluss in einer oder mehreren der proximal des HCC befindlichen Venen darzustellen.

Ein vorzeitiger Mikroblaseneinstrom in die zum Tumorsegment gehörigen Lebervenen kam in 14,3% vor. Dieses Phänomen tritt bei arteriosystemischen Fisteln durch Krebsinvasion in Lebervenen auf. 9 Patienten (14,3%) zeigten Schnittbilder einer partiellen peripheren Portalvenenthrombose durch wandständige Gerinnsel (Tabelle 5).

Tabelle 5. Intrahepatische Gefäßbefunde bzw. Tumorgefäßauswirkungen bei HCC (n=63)

| Gefäßmerkmal | Fallzahl n | Nachweishäufigkeit % |
|---|----------------------|--------------------------------|
| Krebszapfen in segmentalen Portalvenen | 15 | 23,8 |
| arterioportale Fisteln (Kontrastverhalten) | 38 | 60,3 |
| arteriosystemische Fisteln (Kontrastverhalten) | 9 | 14,3 |
| retrograder Portalfluss (Farb-Doppler) | 22 | 34,9 |
| partielle Portalthrombose (ohne Tumorgefäßzapfen) | 9 | 14,3 |

3.3 Zusatzdiagnostik

3.3.1 Anteil zusätzlicher diagnostischer Verfahren

Alle Patienten wurden zusätzlich zur Sonographie mit anderen Verfahren untersucht. Am häufigsten erfolgte eine histologisch Diagnosesicherung (50 Biopsien, 79%). 36 Patienten hatten ein CT (57%), 15 ein MRT (24%). Bei allen Patienten ohne mikroskopischen Befund lagen zur Kontrastmittelsonographie gleich lautende Diagnosen im CT und MRT vor (Tabelle 6).

Tabelle 6. Diagnosesicherung bei hepatozellulärem Karzinom (n=63)

| Kombination diagnostischer Verfahren | Fallzahl n | Häufigkeit % |
|---|----------------------|------------------------|
| Ultraschall + Histologie | 21 | 32 |
| Ultraschall + CT | 9 | 14 |
| Ultraschall + CT + Histologie | 19 | 30 |
| Ultraschall + CT + MRT | 1 | 2 |
| Ultraschall + CT + MRT + Histologie | 7 | 11 |
| Ultraschall + MRT | 3 | 5 |
| Ultraschall + MRT + Histologie | 4 | 6 |

3.3.2 Vergleich der Diagnosen der verschiedenen Verfahren

Von 36 CT-Untersuchungen legte der Untersucher sich in 20 Fällen auf ein primäres Leberzellkarzinom fest. Außerdem wurde

- 8mal der Verdacht auf ein HCC geäußert,
- 2mal eine Metastase beschrieben,
- 4mal eine Läsion ohne Aussage zu Dignität gesehen,
- 2mal kein Hinweis auf eine Leberläsion gefunden.

Im MRT ist

- bei 13 der Patienten die Diagnose eines HCC gestellt,
- 1mal der Verdacht auf Leberzellkrebs geäußert und
- 1mal keine Raumforderung gesehen worden.

Bei den 50 bioptierten Lebertumoren war die **Histologie** der ersten Punktion

- 44mal positiv für ein HCC,
- 3mal gab es im Punktat keinen Anhalt für Malignität,
- in 3 weiteren Fällen wurde zwar ein dysplasiertes Bild beschrieben, der Übergang in ein HCC konnte am vorliegenden Material aber nicht belegt werden (Tabelle 7).

Tabelle 7. Ergebnisse zusätzlicher diagnostischer Verfahren bei Leberkarzinom (n=63)

| Verfahren | Diagnose | | | | | | | | gesamt n |
|------------|---------------------------|----|-----------|---|------------------|----|------------|---|-------------|
| | HCC oder HCC- Verdacht | | Metastase | | unklare Dignität | | kein Tumor | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| CT | 28 | 78 | 2 | 6 | 4 | 11 | 2 | 6 | 36 |
| MRT | 14 | 93 | - | | - | | 1 | 7 | 15 |
| Histologie | 44 | 88 | - | | 3 | 6 | 3 | 6 | 50 |

4 Diskussion

4.1 Historische Aspekte

Die Gruppe der primären Leberkrebsse umfasst das von den Hepatozyten ausgehende hepatozelluläre Karzinom und die cholangiozellulären Malignome, die ihren Ursprung in den Gallenwegen haben. Die älteste bekannte Beschreibung dieser Tumore stammt von den Griechen Galen und Aretaeus aus dem 2. nachchristlichen Jahrhundert.

Galen (129–199 n. Chr.), Morgagni aus Padua (1682–1771, Begründer der mikroskopischen Pathoanatomie) und andere Ärzte beschrieben offensichtlich Leberkrebsse, nannten sie aber „harte Geschwülste“, „Scirrhus hepatis“, „Steatome“ oder „weisse Tuberkel“. Diese Gebilde wurden als Entzündungsfolge oder Ausdruck einer Leberabflussstörung angesehen. Bayle hat sie 1812 erstmalig als „wahre Krebsse“ bezeichnet und über ihre Häufigkeit berichtet.

Monographien über die pathologische Anatomie von Cruveilhier, Andral und Farre Mitte des 19. Jahrhunderts enthalten 29 Fälle mit bösartigen Leberherden. Davon waren nur bei 3 Patienten die Tumoren ausschließlich auf die Hepar beschränkt.

Im Kapitel „Vom Krebsse und den eingebalgten knotigen Geschwülsten der Leber“ aus der von Hensch übersetzten Buddschen Monographie „On Diseases of the Liver“ von 1845 heißt es: *... Unter diesen Krankheiten steht der Krebs obenan, der in der Leber häufiger als in vielen anderen Organen vorkommt. Zuweilen entwickelt sich derselbe allein oder doch primär in der Leber, weit öfter jedoch im Gefolge anderer Krebsablagerungen ...*

Der im 19. Jahrhundert in der Charité tätige Friedrich Theodor von Frerichs beschrieb 1861 in seinem zweiten Band der Klinik der Leberkrankheiten aufs Genaueste die Portalgefäßveränderungen beim Leberkarzinom (Abb 3, S. 19):

... Der Pfortaderkrebs entsteht in der Regel dadurch, dass das Lebercarcinom auf die Venenwand übergreift und von hieraus in das Gefäßrohr hineinwächst. Die Gefäßwand verdickt sich, entartet und sendet Wucherungen, welche mit breiter oder schmaler Basis aufsitzen, in die Vene hinein, dieselbe theilweise oder vollständig ausfüllend (...) Von der erkrankten Stelle aus verbreitet sich die Neubildung in dem Venenrohr weiter und füllt so nach und nach grosse Strecken derselben bis zu den Capillaren aus. An den in der Gefäßwand wurzelnden Geschwülsten (...) lagern sich früher oder später Blutgerinnungen ab (...) Der Pfortaderkrebs füllt zuweilen den Stamm und die Aeste dieses Gefäßes vollständig in der ganzen Ausdehnung aus, häufiger findet man nur einzelne Aeste oder Zweige verstopft. Der Umfang des Gefäßrohrs ist an der erkrankten Stelle meistens gleichmässig oder bauchig erweitert. Es ist auffal-

lend, dass die Aeste der Lebervenen von krebsiger Infiltration verschont zu bleiben pflegen (...) Einfache Blutgerinnungen habe ich jedoch auch in den V. hepatici, wo sie von Leberkrebsen comprimirt waren, beobachtet. Eine Compression erleidet ausserdem zuweilen die V. cava. Nächst der Pfortader betheiligen sich bei Leberkrebsen nicht selten die Lymphgefässe und Lymphdrüsen. Die letzteren findet man besonders in der Porta hepatis angeschwollen und markig infiltrirt, oft in der Weise, dass die naheliegenden Gallenwege von ihnen zusammengedrückt (...) werden ...

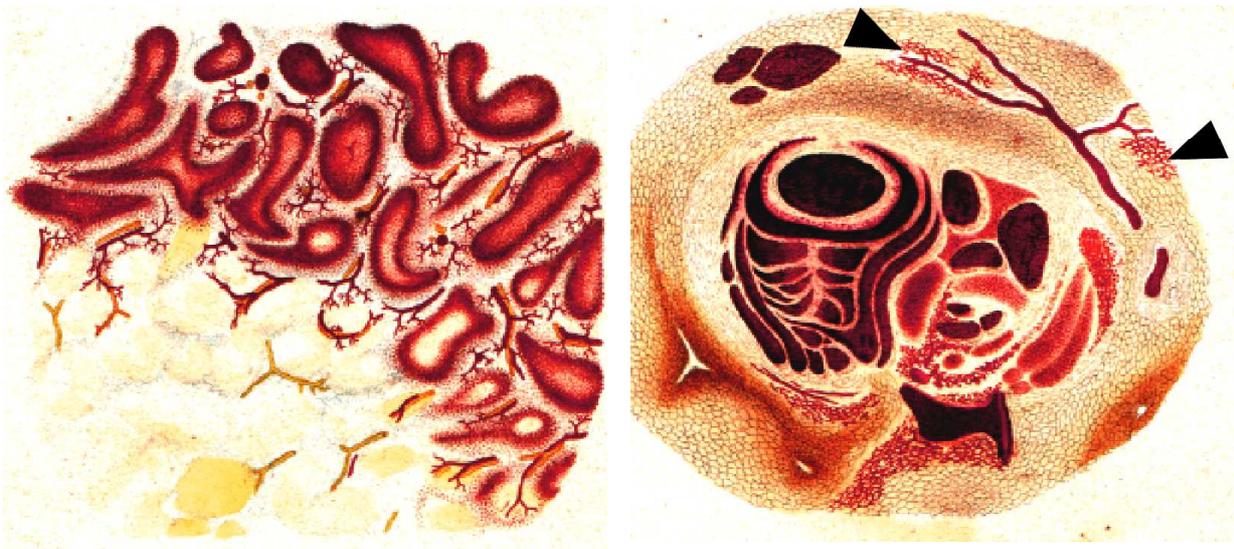


Abb. 3a, b. Mikroskopisch gezeichnete Leberkrebsse von Friedrich v. Frerichs (1861).

Erkenntnisse über die Gefäßveränderungen im und auf Grund des Tumors sind auch heute wichtige Grundlagen für die Diagnostik und Therapie maligner Raumforderungen.

Rudolf Virchow gab 1862 einen detaillierten Überblick über die Unterschiede zwischen primärem Leberkrebs und in die Leber abgesiedelten Metastasen.

Von Hanseman, der 1890 eine Arbeit über 258 Fälle mit malignen Leberräumforderungen publiziert hatte, erwähnte für Europa eine deutlich niedrigere Inzidenz der primären Leberkarzinome im Vergleich zu den intrahepatischen Metastasen.

Die erste Klassifikation primärer Lebertumoren stammt von Hanot und Gilbert (1888).

1901 folgte die Einteilung von Eggel. Danach treten Leberkarzinome auf als:

- mehrzählige Knoten bis zu 5 cm Durchmesser,
- das Organ diffus durchwachsende Neubildungen oder
- eine Einzelläsion, die das Parenchym ersetzt.

Eggel unterschied weiter

- multinoduläre Knoten, die über die gesamte Leber oder in einen Lobus vorkommen,
- massive Tumore, die als Solitärknoten den größten Teil eines oder beider Lappen ausfüllen und
- diffuse Tumorformen, bei denen kleinste Knoten das gesamte Organ durchsetzen.

Yamagiwa, Goldzieher und Bokay publizierten 1911 in Virchows Archiv der Pathologischen Anatomie die erste histologische Einteilung primärer Leberkrebsse. Sie führten die Termini „hepatozelluläres“ bzw. „cholangiozelluläres“ Karzinom ein.

Die mikroskopische HCC-Einteilung erfolgte danach in

- trabekuläre,
- pseudoglanduläre,
- kompakte solide,
- szirrhöse Wuchsformen und
- diffuse Tumoren, bei denen kleinste Knoten das gesamte Organ durchsetzen.

Diese Einteilung erfuhr später Modifikationen, bildet aber die Grundlage der bis heute weltweit gültigen Klassifikation.

1954 publizierten Breedis und Young über den erhöhten arteriellen Fluss in Leberkarzinomen. Die Autoren leiteten daraus diagnostische Konsequenzen ab.

Fast 100 Jahre zuvor – 1861 – beschrieb schon Frerichs im zweiten Band der Klinik der Leberkrankheiten Gefäße des Krebses: ... *Von der Pfortader reichen nur wenige Aeste in die Carcinommasse, während von den Arterien starke Zweige in dem Bindegewebsgerüste des Krebses verlaufen (...) Ueberall wo die Leberzellen durch die Elemente des Carcinoms ersetzt werden, verliert sich das capillare Maschennetz der Pfortader (...) während ein neuer Gefäßapparat von abweichender Vertheilung und dem Gebiete der Leberarterie angehörig sich ausbildet ...*

Im dazugehörigen Farbatlas findet man bei Frerichs die Skizze eines Injektionspräparates vom Leberkrebs. Ohne den Terminus „arterioportale Fistel“ zu erwähnen, verweist der Autor auf den Übertritt von in die Arterie injizierten Pigmenten in Portalvenen nahe des Karzinoms (schwarze Pfeilspitzen in der Abb. 3b, S. 19).

1954 veröffentlichten Edmondson und Steiner eine Einteilung, die sich an der histopathologischen Differenzierung der Leberzellkrebse orientiert. Sie unterscheiden die Grade:

- **I** (am meisten differenzierte Tumore aus kleinen leberähnlichen Zellen, angeordnet in schmalen Zellbalken),
- **II** (die Tumorzellen haben noch eine große Ähnlichkeit mit den Leberzellen, allerdings besitzen sie größere, hyperchromatöse Kerne, ein eosinophiles Zytoplasma und sind als schmale Zellbalken in azinäre oder glanduläre Strukturen eingebettet),
- **III** (überwiegend große, hyperchromatöse Zellkerne und Riesenzellen) und
- **IV** (am wenigsten differenzierte Zellen mit Hyperchromasie, wenig Zytoplasma und dem Verlust trabekulärer Strukturen).

In den siebziger Jahren begann man schließlich auf Basis dieser Einteilung die Relation zwischen dem Differenzierungsgrad eines Leberkarzinoms und der Serumkonzentration vom α -Fetoprotein zu untersuchen (Okuda 1973, Kubo et al. 1978).

4.2 Pathologie

4.2.1 Zirrhose als Hauptrisikofaktor des Leberkarzinoms

Die meisten hepatozellulären Karzinome entwickeln sich auf dem Boden einer Zirrhose. So haben in Europa 90–95% der Patienten mit HCC eine Zirrhose (CLIP-Investigators 1998, Grando-Lemaire 1999), und auch in der vorliegenden Untersuchung wurden 97% der Tumore in einer umgebauten Leber diagnostiziert. Nur 2 der 63 Patienten wiesen keine Zirrhosezeichen auf (vgl. 1.1, S. 6).

Die WHO definierte die Zirrhose 1978 anhand morphologischer Kriterien als einen diffusen Prozess, charakterisiert durch Fibrose und die Umwandlung der normalen Leberarchitektur in strukturell abnorme Knoten (Anthony et al. 1978). Die Morphologie umfasst:

- Parenchymnekrosen,
- noduläre Regenerate und
- Fibrosierung.

Der Leberzelluntergang wird durch vielfältige Noxen hervorgerufen; er verursacht allein noch keine Zirrhose. Die Schädigung muss über lange Zeit einwirken, damit sich das Organ mit zusätzlicher Destruktion der Lebergefäßarchitektur verändert. Zentraler pathogenetischer Faktor ist die progressive Fibrosierung der Hepar. Nicht nur die Portalfelder, vor allem auch die Leberläppchen werden umgebaut. Es bilden sich abnorme arteriovenöse Fisteln und Verbindungen zwischen den Leber- und Portalvenen. Fibroblasten des Portaltraktes proliferieren und wandeln sich in Myofibroblasten um. Sternzellen verlieren ihren Fettgehalt und proliferieren ebenfalls. Beide Zellarten bilden nun exzessiv extrazelluläre Matrix, dehnen die Portalfelder aus und ummauern den Disse'schen Raum. Die Fenestrierung der sinusoidalen Zellen geht verloren, der Stoffaustausch zwischen dem Blut im Disse'schen Raum und den Hepatozyten wird gestört. Unterhalten wird der Umbauprozess durch:

- chronische Entzündung mit permanenter Zytokinproduktion (TNF α , TNF β , IL-1, TGF β etc.),
- von untergehenden Zellen produzierten Zytokinen (Endothelien, Kupffer-Sternzellen, Hepatozyten, Gallengangsepithelzellen),
- direkte Sternzellstimulation und
- Veränderungen der extrazellulären Matrix mit Anstieg des Kollagengehaltes.

4.2.2 Knotiger Parenchyumbau

Die Leber ist in der Lage, einen Gewebsschaden durch die mitotische Aktivität der Hepatozyten auszugleichen. Die Architektur der Gallenductuli, die als Brücke zwischen dem portalen Gallengangssystem und den Heringschen Kanälen fungiert, bleibt normal strukturiert.

Bei größerem Gewebsuntergang, zum Beispiel Massennekrosen oder akuten Entzündungsschüben, kommt es zur massiven Proliferation der Hepatozyten, Sternzellen und der Zellen des Gallengangssystems. Mit zunehmender Verdickung und Verbreiterung der Leberzellbalken expandiert das Parenchym gegen bindegewebige Septen und wölbt sich vor. Die Form so entstandener Knoten hängt von der Lokalisation der Septen ab. Verbinden die Septen alle Portalfelder mit den terminalen Lebervenen, entsteht eine mikronoduläre Zirrhose (Parenchymknoten <3 mm Durchmesser). Dadurch werden die ursprünglichen Läppchen zersplittert. Umgeben bindegewebige Septen größere Parenchyminseln, zeigt sich das Bild einer gemischt-knotigen Zirrhose. Eine makronoduläre Zirrhose (Regenerate >3 mm Durchmesser) entsteht, wenn die fibrotischen Stränge große Teile des Parenchyms umschließen, wobei einzelne Portalfelder und terminale Lebervenen unbeeinflusst bleiben können (Abb. 4).

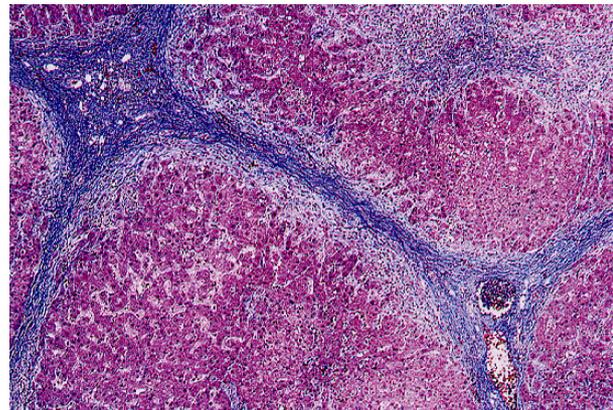


Abb. 4a, b. Makronoduläre Leberzirrhose.
a Makroskopische Schnittfläche.

b Histologisches Bild.

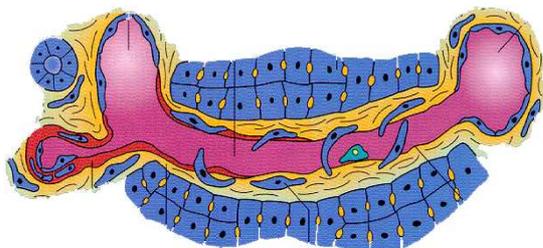


Abb. 5. Mikrozirkulation in der Zirrhose.
„Kapillarisierung“ des Disse'schen Raumes mit
Eröffnung arteriportal Fisteln.

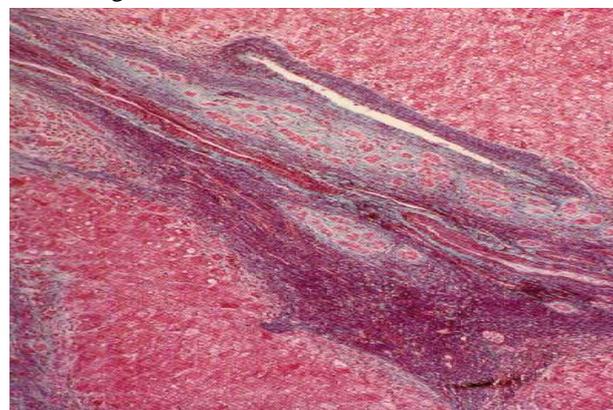


Abb. 6. Venoportale Adhäsionen.
Durch lobulären Zelluntergang verschmälert sich der
Raum zwischen Zentralvene und Portaltrakt.

4.2.3 Änderung der Mikrozirkulation

Die Pathophysiologie der Zirrhoseperfusion charakterisieren sieben Prozesse (vgl. 1.1, S. 6):

- progressive Sklerose der Portalvenen, die in ihrer Obliteration endet,
- Verödung der Sinusoide,
- Ausbildung extra- und intrahepatischer portosystemischer Kollateralen,
- Kompensation des portalen Perfusionsdefizits durch arterielle Blutflusszunahme,
- Eröffnung mikroskopischer arterioportaler Anastomosen,
- Septenbildung, Gitterfaserkollaps und
- perivenöse Fibrose der Lebervenen bis hin zur Obliteration kleiner Venolen.

Entzündung führt zur Sklerosierung der Portaltrakte. Durch den Anstieg des präsinusoidalen Widerstandes verringert sich die portale Perfusion. Kompensatorisch steigt der arterielle Blutstrom. Es werden arterioportale Fisteln eröffnet, die den Portalfluss zusätzlich reduzieren. Kollagen lagert sich im Disse'schen Raum ab, die sinusoidalen Endothelzellen verlieren ihre Fenestrierung. Der Widerstand steigt, der Stoffaustausch zwischen Sinusoiden und Hepatozyten wird erschwert. Geht die Fibrose in eine Zirrhose über, ermöglichen Septen zwischen den Portaltrakten und den Zentralvenen die Bildung arterio- und portovenöser Anastomosen mit terminalen Lebervenen, die das Blut an den Hepatozyten vorbei führen (Abb. 5, S. 23). Die Gewebperfusion nimmt ab, es kommt zu Nekrosen. Ein Teil der Lebervenen obliteriert durch perizentrale Fibrose, wodurch sich die postsinusoidale Ausstrombahn einengt. Diese perivenuläre Fibrose kann bei toxischen Schäden (Alkohol, Lösungsmittel, manche Medikamente) sehr früh und exzessiv auftreten. Die Dichte angrenzender Sinusoide verringert sich. 30–40% der 0,2–3 mm weiten Portalvenen und 70–75% der Lebervenen mit weniger als 0,2 mm Durchmesser obliterieren. Einengungen der Vv. hepaticae gehen häufig mit konfluierender Fibrose und Parenchymverlust einher, wohingegen die portalvenöse Verödung mit regional unterschiedlich großen Regeneraten assoziiert ist (Wermke 2006).

Für die Beurteilung der klinischen Ausprägung der Zirrhose hat sich die Child-Pugh-Klassifikation durchgesetzt. Sie basiert auf dem Score der Parameter:

- Aszites,
- Enzephalopathienachweis,
- Ernährungszustand,
- Serumalbumin und
- Serumbilirubin.

4.2.4 Präkanzeröse Läsionen

Die Entwicklung eines HCC in der Zirrhose erfolgt über Zwischenschritte (Choi et al. 1993, Hussain et al. 2002, Hayashi et al. 2002). Um vergleichbare diagnostische Vorgehensweisen und prognostische Aussagen zu ermöglichen, schlug die WHO 1994 eine Terminologie für knotige Gebilde in der Zirrhose vor (Ishak et al. 1994). Danach klassifiziert man sechs Typen mit steigendem malignem Potential:

- Regenerat,
- dysplastischer Knoten niedrigen Grades,
- hochgradig dysplastischer Knoten,
- dysplastischer Knoten mit Krebsfokus,
- kleines HCC (Größe <2 cm) und
- Leberkarzinom.

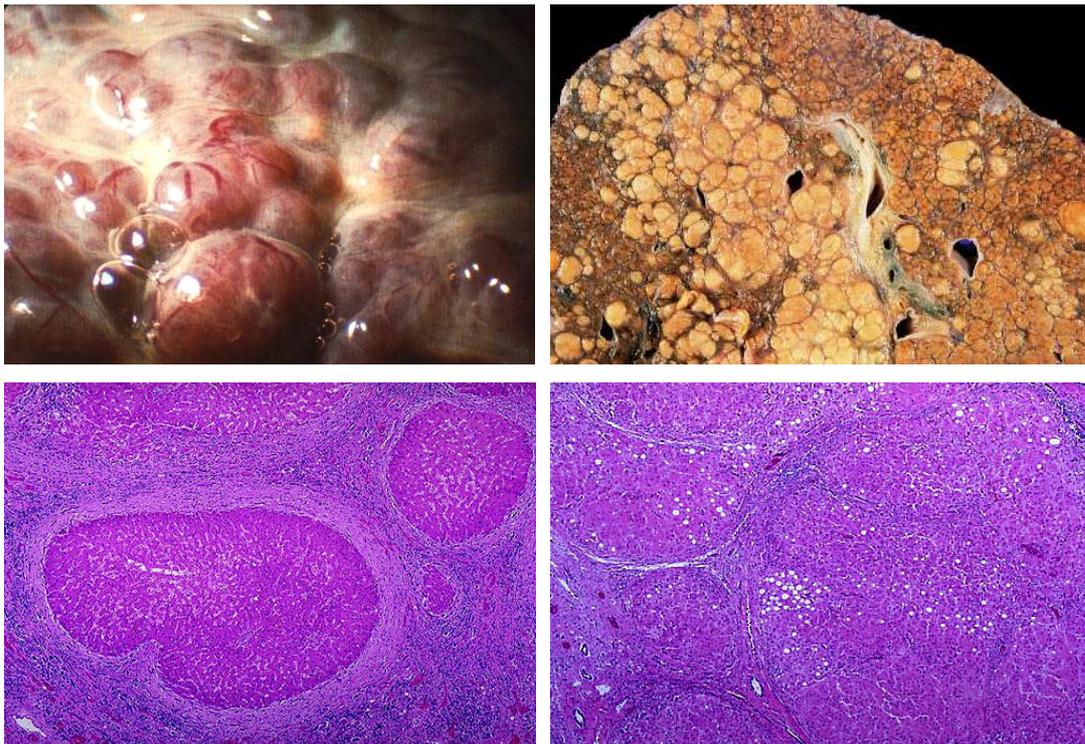


Abb. 7. Grob- und gemischtknotige Zirrhose – makro- und mikroskopische Aspekte.

Folgende histopathologische Begriffe bezeichnen in einer Zirrhose *regenerative Knoten ohne neoplastisches Potential*:

- Regeneratknoten,
- gewöhnliche adenomatöse Hyperplasie (nach Edmondson),

- makroregenerativer Knoten Typ I und
- großer (multiazinärer) Regeneratknoten (Abb. 7, S. 25).

Zur Beschreibung von *Knoten mit neoplastischem Potential* dienen Termini wie:

- adenomatöse Hyperplasie,
- atypische adenomatöse Hyperplasie (Abb. 8a, b),
- makroregenerativer Knoten Typ II,
- dysplastischer Knoten (Abb. 9a, b, S. 26; Abb. 10a, b, S. 27),
- atypischer hyperplastischer Knoten und
- grenzwertiger hepatozellulärer Knoten.

Regeneratknoten äußern sich durch septal begrenztes Parenchym mit trabekulär in zwei Reihen angeordneten Hepatozyten. In der Zirrhose können sie an Größe zunehmen und tumorähnlich erscheinen (multiazinäre Regenerate). Dabei besteht die Möglichkeit der Entwicklung

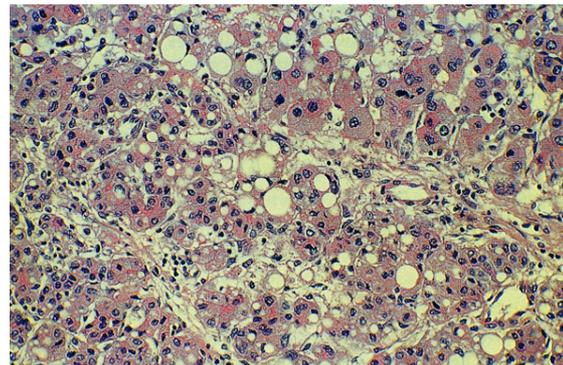
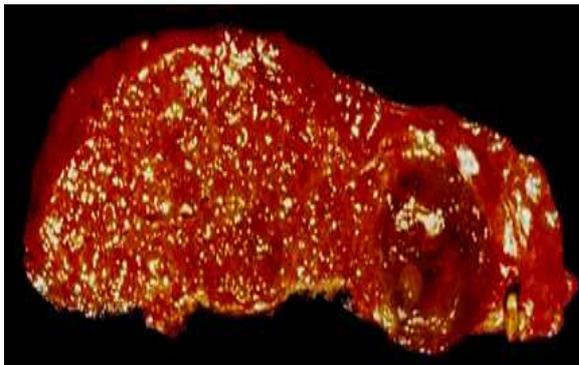


Abb. 8a, b. Atypische adenomatöse Hyperplasie.
a Makroskopischer Aspekt. **b** Histologie.

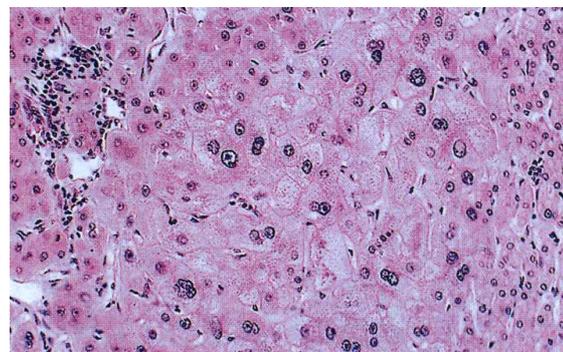
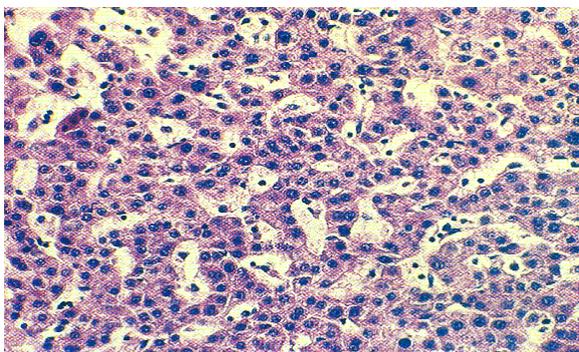


Abb. 9a, b. Dysplastische Knoten.
a Kleinzellig. **b** Großzellig.

von Dysplasien, die je nach der überwiegenden Zellgröße und anderen histologischen Merkmalen graduiert werden. Ihre Differenzierung ist schwierig und bereitet oft Probleme. Regenerate in der nicht umgebauten und zirrhotischen Leber sind vergleichbar. Sie unterscheiden

sich nur durch Ab- oder Anwesenheit einer fibrotischen Begrenzung und davon abhängig gewählten Termini (noduläre regenerative Hyperplasie – Regenerat).

Als *knotige tumorartige Leberläsionen* bezeichnet man:

- diffuse noduläre Hyperplasien ohne fibröse Septen (nodulär regenerative Hyperplasie),
- diffuse noduläre Hyperplasien mit fibrösen Septen oder Zirrhose,
- fokale noduläre Hyperplasien (klassische und teleangiektatische Formen, die in der Leber isoliert oder als Syndrom multipler Hyperplasien auftauchen),
- große Regeneratknoten in der nicht umgebauten Leber,
- große Regeneratknoten in der Zirrhose (multiazinäre Regenerate) und
- die Segment- oder Lappenhyperplasie.

Zu den **hepatozellulären Dysplasien** und echten Neoplasien rechnen das Leberzelladenom, dysplastische Foci, dysplastische Knoten geringer und hoher Graduierung und das Karzinom.

Dysplastische Knoten sind teilweise oder ganz von Septen umschlossen. Sie enthalten Portalfelder, aber keine inneren Septen oder zentrale Narben wie die FNH und auch keine Nekrosen oder Blutungen wie Adenome bzw. Karzinome. Vom zirrhotischen Gewebe unterscheiden sie sich in der Größe und im makroskopischen Aspekt der Schnittfläche (Abb. 10a, b).

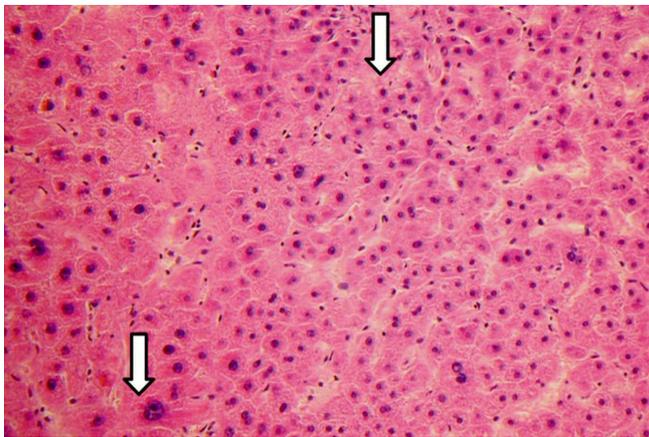
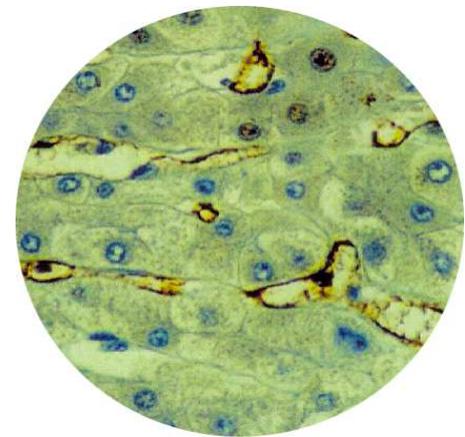


Abb. 10a, b. Hochgradig dysplastischer Regeneratknoten.

a Unterschiedlich große Zellkerne (Pfeile).



b Immunhistologie (CD-34).

Atypische Knoten mit neoplastischem Potential weisen deutlichere Veränderungen auf.

Dazu gehören:

- Kernvergrößerungen,
- prominente Nukleoli,
- veränderte Kern-Plasma-Relation,
- „proliferative Zentren“,

- Leberzell dysplasien,
- klarzellige oder sehr fettreiche Zellen,
- Basophilie,
- azinäre Strukturen,
- trabekuläres Wachstum in fibrotischen Arealen und
- „Knoten im Knoten“.

Dysplastische Hepatozyten gelten als Risikofaktor für die HCC-Entstehung. Sie sind große, abnorme Zellen mit bizarren, hyperchromatösen Nukleoli, die zum Teil multipel auftreten, wobei die Zellen gruppiert angeordnet sind oder einen zirrhotischen Knoten besetzen.

Dysplastische Zellen kommen nach Anthony et al. (1973) zu

- 1% in der gesunden Hepar,
- 7% bei normaler Leber mit HCC,
- 20% in der umgebauten Leber und
- 65% in der Zirrhoseleber mit gleichzeitigem Karzinom vor.

4.3 Hepatozelluläres Karzinom

4.3.1 Epidemiologie und Ätiologie

Hepatozelluläre Karzinome (HCC) sind die häufigsten primären Leberneoplasien. Weltweit stehen sie an fünfter Stelle der Krebserkrankungen der Männer und an neunter Stelle bei den Frauen (Bosch FX 1997, Di Bisceglie et al. 1999, Hashem B, El-Serag 2001). Schätzungen zufolge werden in den USA jährlich 17.300 neue HCC-Fälle diagnostiziert (Aberle et al. 2005). Das Leberkarzinom lässt in seiner Verteilung geographische Unterschiede erkennen. So erreicht das HCC zum Beispiel im mittleren Afrika unter den Männern Inzidenzen von bis zu 28/100 000 Einwohner, in Nordafrika dagegen nur 5/100 000. Ostasien, besonders China, hat mit 35/100 000 die höchste Rate (Adrian und Di Bisceglie 2002). Dagegen erreicht es in den meisten Teilen Amerikas und Europas Inzidenzraten unter 5 Fällen pro 100 000 Einwohner und Jahr (Parkin et al., Tabelle 8).

Tabelle 8. Kennzeichen der Leberkrebsse in Abhängigkeit vom globalen Vorkommen

| | Europa, Amerika | Afrika, Süd-Ost-Asien |
|-----------------------------|------------------------|------------------------------|
| Inzidenz des Leberkarzinoms | gering | hoch |
| Patientenalter | 5.-7. Lebensdekade | 2.-4. Lebensdekade |
| Geschlecht | bevorzugt Männer | bevorzugt Männer |
| Ätiologie der Zirrhose | überwiegend Alkohol | HBV, HCV, Aflatoxine |
| Dauer der Zirrhose | lange | vermutlich kurz |
| Morphologie der Zirrhose | mikronodulär | makronodulär |

Die führende Ursache für die Krebsentstehung in Ländern mit hoher HCC-Inzidenz ist eine chronische Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (Ostasien ohne Japan, subsaharisches Afrika). Karzinome dieser Ätiologie bilden sich häufig schon zwischen der 2.–4. Lebensdekade. In Gebieten mit mittlerer Inzidenz (Südeuropa, Japan) dagegen ist Hepatitis C für wenigstens zwei Drittel der HCC-Fälle verantwortlich (Leung et al. 1992, Kew et al. 1997, Di Bisceglie 1997). Das Tumorleiden kumuliert dort vergleichsweise im höheren Alter (5.–7. Dekade) (Bhosale et al. 2006). Von den HCV-infizierten Patienten, die wegen Zirrhose im Endstadium transplantiert werden, haben bis zu 30% bis dato unerkannte hepatozelluläre Karzinome im Explantat (Faivre et al. 1998). Eine chronische Infektion mit Hepatitis B oder C und eine Zirrhose führen zu einem Risiko von 3–5% pro Jahr, an einem HCC zu erkranken (Sakuma et al. 1988, Tsukuma et al. 1993). In Afrika und Südchina stellt zusätzlich das Mykotoxin Aflatoxin β_1 ein hohes Krebsrisiko dar. Es scheint eine Mutation im Tumorsuppressorgen p53 zu induzieren und erhöht somit ebenfalls die Gefahr der Entartung.

Im vorliegenden Patientengut belief sich die Zahl der chronisch mit dem Hepatitis-B-Virus infizierten Patienten auf 20%. 26% wiesen eine chronische Infektion mit Hepatitis C auf, eine äthyltoxische Zirrhose fand sich bei 38% der Patienten (vgl. Tabelle 1, S. 12). Eine Aussage über die Häufigkeit dieser Ätiologien ist aus den Daten allerdings unstatthaft, weil die Patienten keiner zufällig ausgewählten Population entsprechen und sich die reale Situation durch das Zuweisungsverhalten der Krankenhäuser sowie die Spezialisierung der Abteilung nicht widerspiegelt.

Zusammenfassend lassen sich in der Karzinogenese drei ätiologische Aspekte abgrenzen:

- Infektion (HBV, HCV, Parasiten),
- toxische Schädigungen (chronischer Alkoholabusus, Aflatoxine) und
- Stoffwechselliden (Hämochromatose, Porphyrie, Tyrosinämie, α 1-Antitrypsinmangel).

Bei allen Risikofaktoren steht in der Regel eine sich auf Grund der Schädigung entwickelnde Zirrhose im Vordergrund, die dann ihrerseits das Risiko für eine Krebserkrankung potenziert.

4.3.2 Makroskopie

Der makroskopische Aspekt des HCC ist vielfältig. Eggel unterschied 1901 in der Zirrhose massive (Typ I), multinoduläre (Typ II) und diffuse Wuchsformen (Typ III). Die Diagnose fällt beim massiven Neoplasma und bei multinodulären Typen leicht. Sie kann schwierig sein, wenn das ganze Organ diffus mit kleinen Knoten durchsetzt ist. Im primären Karzinom findet

man weiche, hämorrhagische, unter Umständen gallegefüllte Knoten mit der Tendenz zur Nekrose. Zum Autopsiezeitpunkt sind 75–90% in die Portalvenen eingebrochen (Abb. 11a–c). Es kommt vor, dass sich Leberkrebs entlang portosystemischer Kollateralen ausbreiten. Bei portaler Strömungsumkehr siedeln sich auf diesem Wege Satellitenherde im Strombett des extrahepatischen Portalsystems ab. Die Tumorinvasion in die Portal- und Lebervenen bedeutet stets aggressives Wachstum. Von unseren Patienten blieben in der Auswertung 13 Fälle wegen des Nachweises intravenöser Tumorzapfen im Pfortaderstamm unberücksichtigt, weil ein solcher Befund in der Einrichtung als Kontraindikation für ablative Therapieverfahren angesehen wird und man deshalb auf eine Zusatzdiagnostik verzichtete.

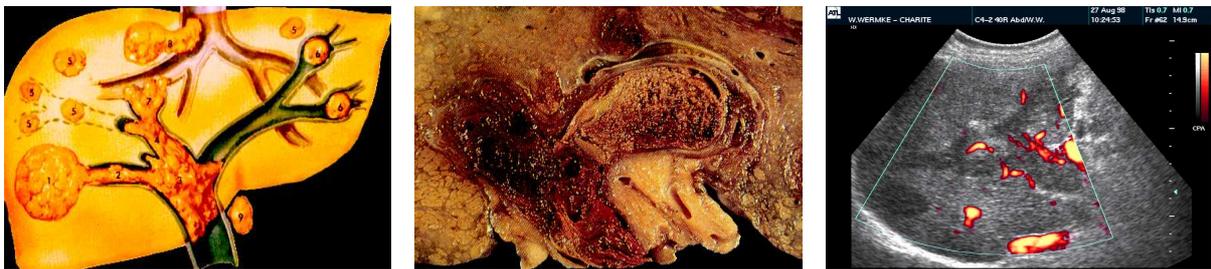


Abb. 11a–c. Intrahepatische Krebsausbreitung – Invasion entlang der Portalvenen.
a Tumorzapfen in der Portalvene. **b** Krebszapfen in der Portalgabel. **c.** Dazugehöriges Sonogramm.

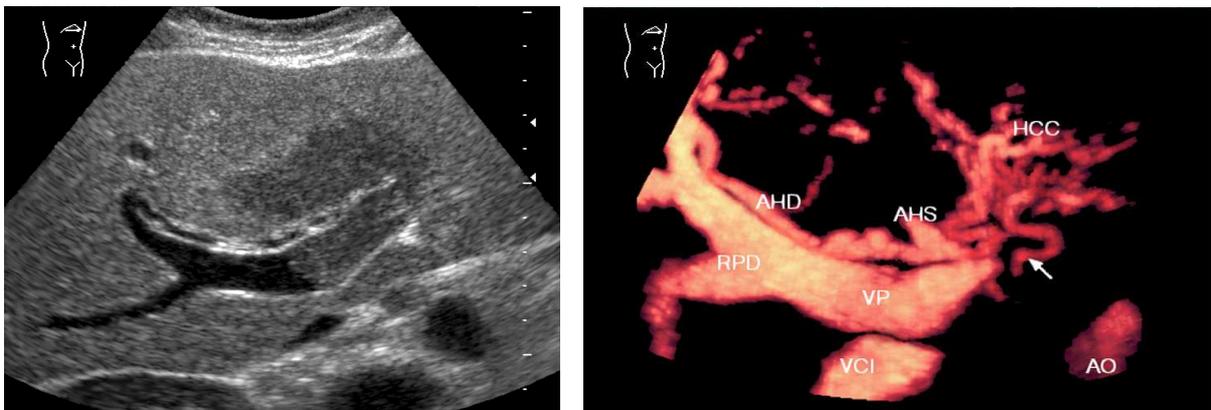


Abb. 12a, b. Sonogramm und Power-Doppler-Angiogramm eines intraportalen Krebszapfens. Im Segment IV wächst ein Karzinom, das den linken Pfortaderast ausmauert. Der Pfeil weist auf ein Knäuel von Tumorarterien im IV. Segment (HCC) und im obliterierten Lumen des linken Portalastes hin. (VP = V. portae, VCI = V. cava inferior, AO = Aorta, RPD = rechter Portalast, AHD = A. hepatica dextra)

Auswirkungen arteriportalener Tumorfisteln konnten in 60,3% der Karzinome nachgewiesen werden. Ein vorzeitiger Mikroblaseneinstrom in die zum Tumorsegment gehörigen Lebervenen kam in 14,3% vor (arteriosystemische Fisteln). Bei 34,9% war mit dem Farb-Doppler ein retrograder Portalfluss in einer oder mehrerer der proximal des HCC befindlichen Venen darzustellen (Tabelle 5, S. 16).

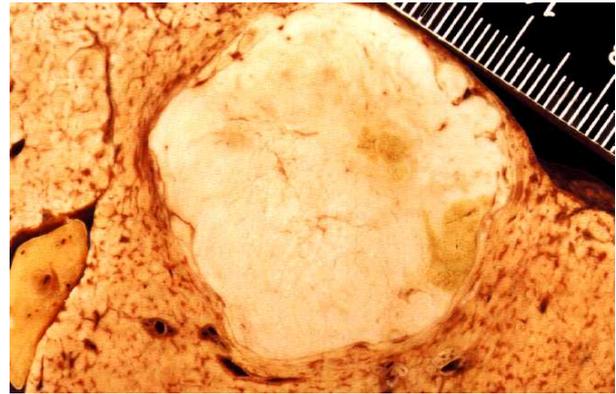


Abb. 13a, b. Leberkarzinom vom „expanding“-Typ.

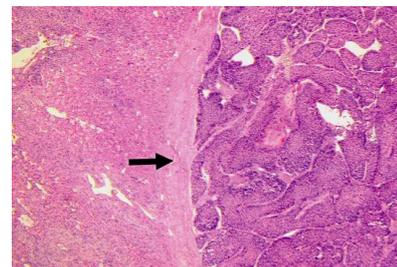
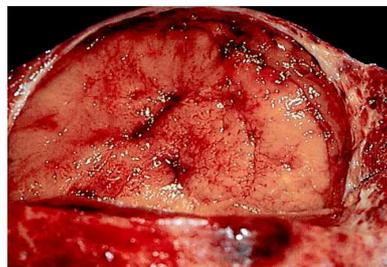


Abb.14 a–c. Gekapseltes Leberkarzinom.

a Grauwertbild.

b Makroskopisches Schittbild.

c Mikroskopie (Pfeil = Tumorkapsel).



Abb. 15a, b. Leberkarzinom vom „spreading“-Typ.

1984 publizierten Okuda et al. eine Klassifikation, die sich am Tumorwachstum in Relation zum umgebenden Parenchym orientiert (vgl. 1.1, S. 6). Sie unterscheiden als Wuchsformen hauptsächlich den „expanding“- und den „spreading“-Typ (Abb. 13a, b, Abb. 15a, b).

Beim Ersten sind die Grenzen zwischen Tumor und Parenchym einigermaßen auszumachen. Das Karzinom dehnt sich aus, komprimiert und verdrängt das umliegende Parenchym. Dieser Typus wird zusätzlich in zirrroseähnliche, pseudoadenomatöse und sklerosierende Subklassen unterschieden.

Die *zirrhoseähnlichen Neoplasien* zeigen überwiegend eine inhomogene drüsenähnliche Schnittfläche. Sie treten gekapselt und ungekapselt auf, wobei eine Pseudokapsel sich nahezu ausschließlich in der zirrhotischen Leber zu entwickeln scheint (Abb. 14a–c, S. 31).

Pseudoadenomatöse Typen entwickeln sich in der normalen Leber. Sie haben eine relativ homogene, glatte Oberfläche und sind meistens ungekapselt. Mit zunehmender Größe treten Einblutungen, Nekrosen und unregelmäßiges Wachstum auf.

Die *sklerosierenden Typen* unterteilen sich in zwei Subklassen. Zum einen in derbe Tumore mit grauer Schnittfläche, die überwiegend in der normalen Leber wachsen und an eine Metastase oder ein cholangiozelluläres Karzinom erinnern. Zum anderen Tumore mit kollagenen Fasern, die vom Zentrum in die Peripherie ziehen und so sonographisch zunächst an eine FNH denken lassen.

Tumore vom „spreading“-Typ haben schlecht abgrenzbare Ränder. Sie werden in zirrhoseähnliche und infiltrative Wuchsformen unterteilt (Abb. 15a, b, S. 31).

4.3.3 Aktuelle histologische Klassifikation

1978 veröffentlichte die WHO eine bis heute gültige Klassifikation (Gibson et al. 1978):

- Trabekulärer (sinusoidaler) Typ (Abb. 16)

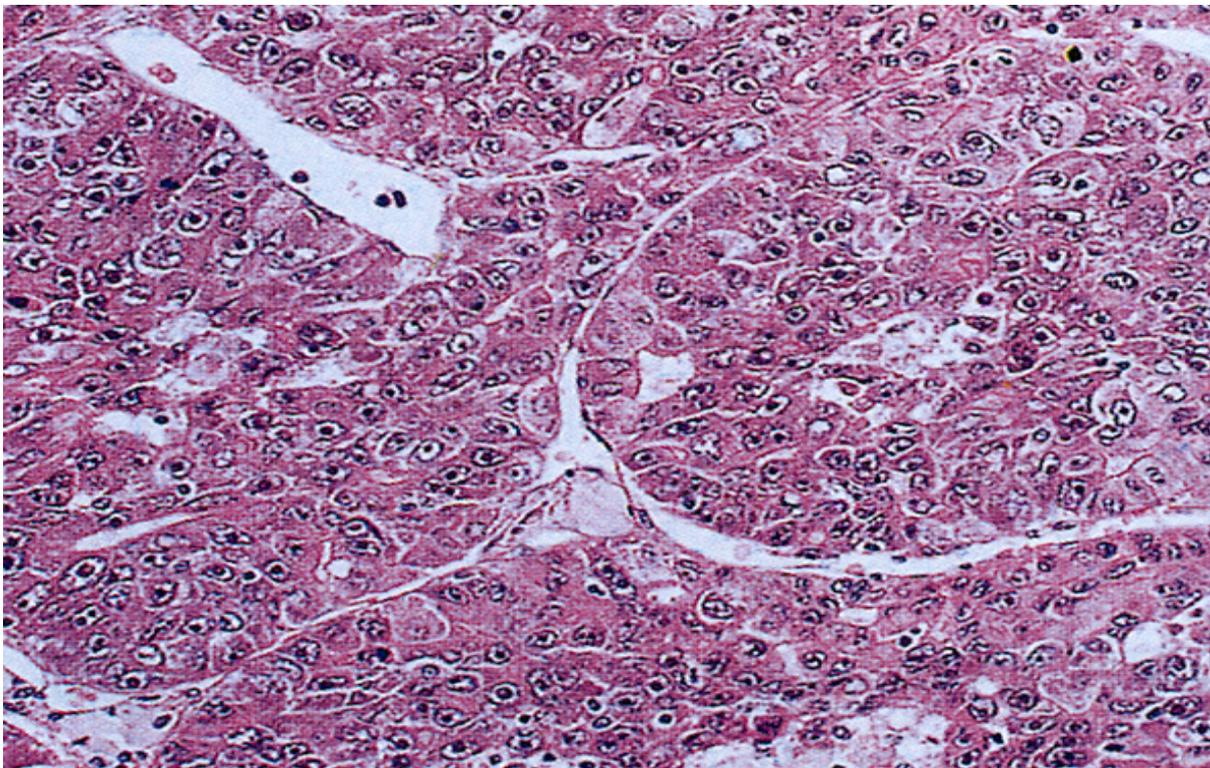


Abb 16. Trabekuläres HCC. Durch Sinusoide geteilte Tumorzellbalken.

Tumorzellen wachsen in Balken variierender Dicke, getrennt durch prominente Sinusoide, die durch flaches Endothel ausgekleidet sind. Dazwischen existiert kein Bindegewebe. Kupferzellen treten kaum auf. Kollagene Fasern füllen den Dissé'schen Raum und ummauern die Sinusoide, in deren Wände vereinzelt Kollagen eingelagert ist.

- Pseudoglandulärer (azinöser) Typ (Abb. 17)

Diese Form ist Ergebnis des Zusammenbruches der Leberzellbälkchen und zentraler Degeneration. Hauptmerkmal sind drüsenartige Strukturen. Ihre Lumina füllen sich primär mit Zelltrümmern, Makrophagen und Exsudat, welche resorbiert und durch kolloidähnliches, PAS-positives Material ersetzt werden.

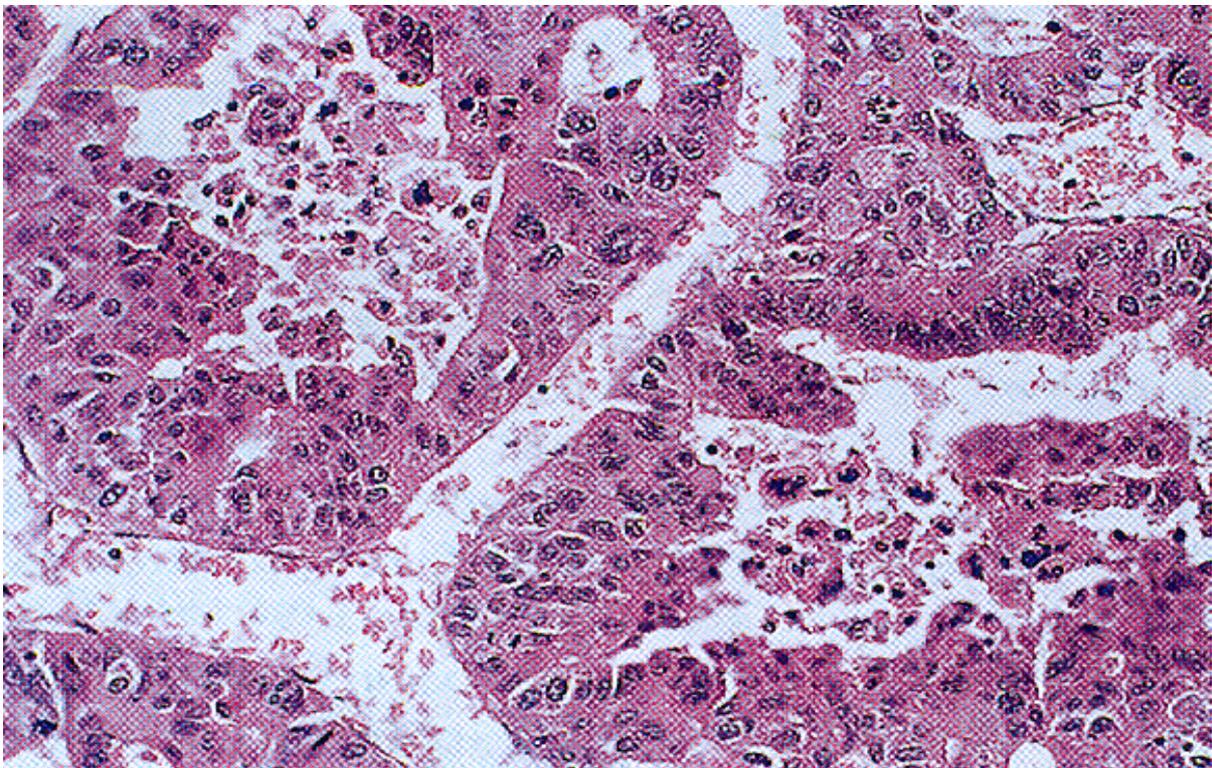


Abb. 17. Pseudoglanduläres HCC. Pseudoglanduläre Struktur mit nekrotischen Tumorzelltrabekel.

Hauptmerkmal sind drüsenartige Formationen. Glanduläre Strukturen entstehen auch durch Dilatation der Kanalikuli zwischen den Tumorzellen. Diese enthalten meistens abnorme Galle. Oft ist noch eine trabekuläre, von Bluträumen durchzogene Struktur erkennbar.

- Kompakter Typ (Abb. 18, S. 34)

Auch hier zeigt sich grundsätzlich eine trabekuläre Wuchsform, aber die Tumorzellen wuchern als solide Masse, wodurch die Blutgefäße komprimiert werden.

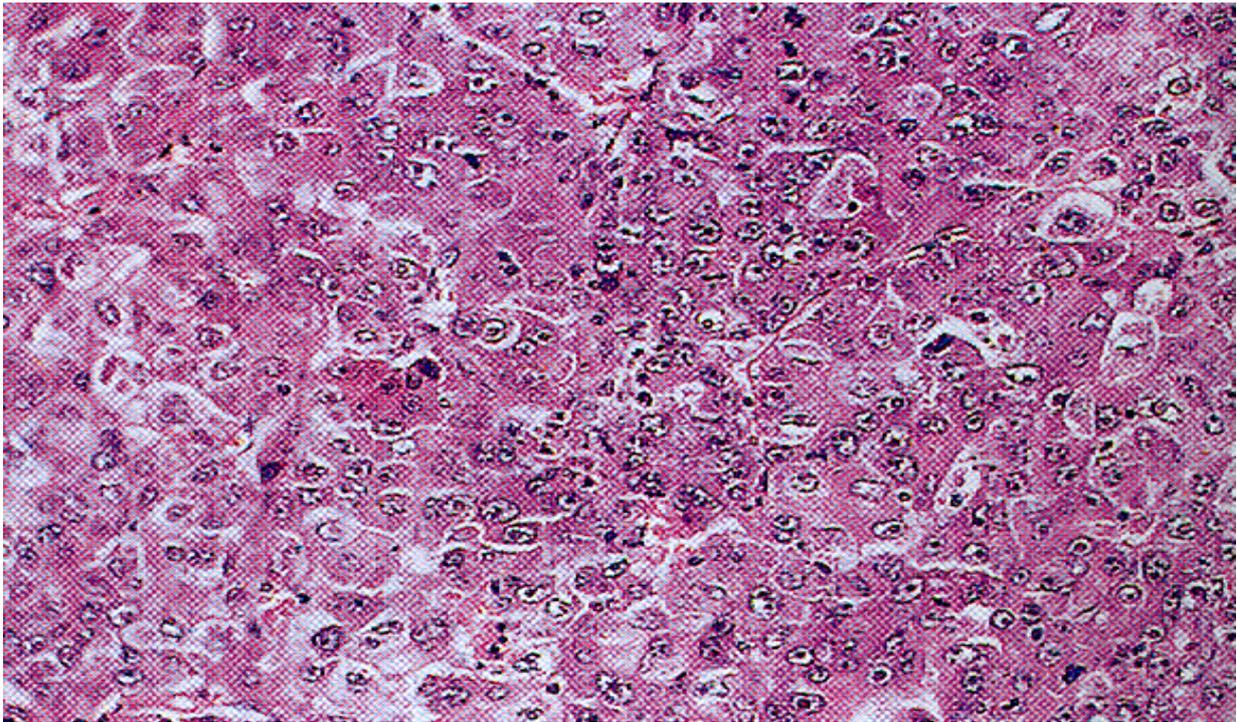


Abb. 18. Kompaktes HCC. Die Tumorzelltrabekel sind zu einer soliden Masse komprimiert.

- Zirrhotischer (sklerosierender) Typ

Die Tumorzellnester werden durch Bindegewebsstränge getrennt. Solche Formationen zeigen sich ebenfalls nach Radio- oder Chemotherapie. Klinisches Zeichen ist die Hyperkalzämie. Oft sind es Mischformen von hepatozellulären und cholangiozellulären Tumoranteilen. Sie müssen vom CCC oder von Metastasen abgegrenzt werden.

Grundsätzlich *verdächtig auf ein gut differenziertes HCC* sind im mikroskopischen Bild:

- verbreiterte Leberzellbälkchen,
- Verlust an Retikulinfasern,
- Kernatypien,
- hyaline Gebilde im Zytoplasma und
- Infiltration in die Portalvenen.

Darüber hinaus lassen sich *zytologische Krebsmerkmale* abgrenzen:

- hepatozytenähnliche Tumorzellen,
- pleomorphe oder
- klarzellige Varianten (bedingt durch hohen Fett-, Glykogen- oder Wassergehalt),
- onkozytäre bzw.
- spindelzellige Formen und
- Karzinome mit lymphozytärem Stroma.

4.3.4 Gefäßarchitektur

Frerichs beschrieb 1861 im zweiten Band der „Klinik der Leberkrankheiten“ die Krebsgefäße: „...von der Pfortader reichen nur wenige Aeste in die Carcinommasse, während von den Arterien starke Zweige in dem Bindegewebsgerüste des Krebses verlaufen (...) Ueberall wo die Leberzellen durch die Elemente des Carcinoms ersetzt werden, verliert sich das kapillare Maschennetz der Pfortader (...) während ein neuer Gefäßapparat von abweichender Verteilung und dem Gebiete der Leberarterie angehörig sich ausbildet.“

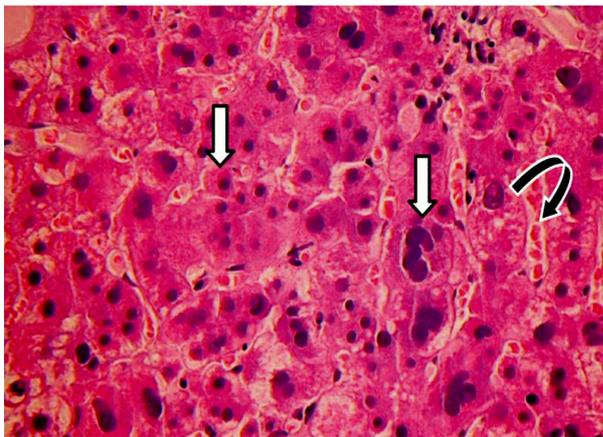


Abb. 19. Mikroskopie eines HCC.
Polymorphkernige Karzinomzellen (offene Pfeile)
und Tumorarterien (gebogener Pfeil).



Abb. 20. Gefäßarchitektur eines HCC.
Chaotisches Gefäßbild in der früharteriellen Kontrastphase.

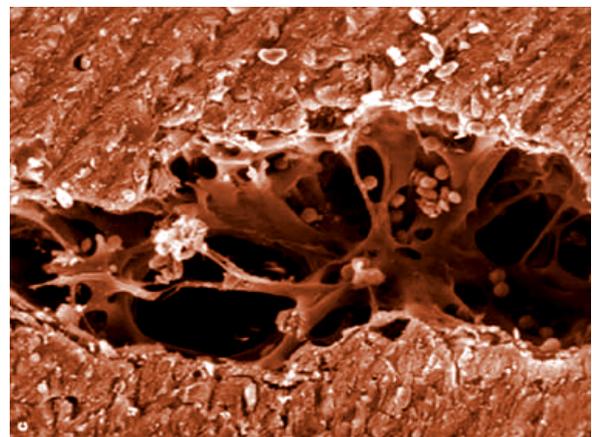
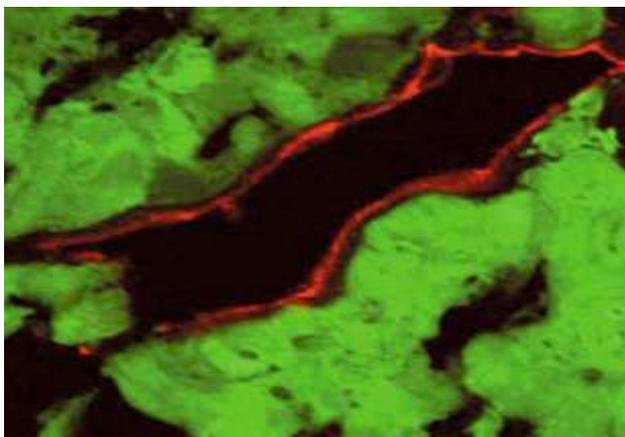


Abb. 21a, b. Angiogenese des hepatozellulären Karzinoms.
a Immunhistochemischer Endothelnachweis (CD-34). **b** Elektronenmikroskopie einer Krebsarterie.

Die Gefäße eines HCC sind ausschließlich neu gebildete Arterien, von denen Wachstum, Metastasierung und letztlich die Prognose abhängen (Tanigawa et al. 1997, Sun et al. 1999, Abb. 19). Sie werden weder durch Cholangien begleitet noch verlaufen sie in den Glissonschen Triaden. Nontriadale Arterien deuten auf Entartung hin (vgl. 1.1, S. 6).

Sie zeichnen sich aus durch:

- irregulären Aufzweigungsmodus,
- vermehrte Verästelungen,
- Kalibersprünge und die
- Ausbildung arteriovenöser Fisteln (Abb. 19–21, S. 35).

Eine portalvenöse Versorgung kann bei Knoten unter 2 cm Größe noch nachweisbar sein, verliert sich aber mit zunehmender Neovaskularisation und arterieller Perfusionszunahme. Bricht der Tumorzapfen in eine der Portalvenen ein, eröffnet er den Arterien ein Strombett mit geringem Widerstand. Dadurch wechselt die Flussrichtung in den Venen, sie werden retrograd perfundiert. Angrenzende Portalvenen wandeln sich in die den Tumor drainierende Adern um.

Ein solches Flussmuster fanden wir bei 35% der untersuchten Patienten (Tabelle 5, S. 16). Der Blutfluss vom Karzinom in die Portalvenen erfolgt somit auf unterschiedliche Weise:

- durch Krebswachstum und Destruktion entstehen arterioportale Fisteln im Bereich der periportalen Kollateralzirkulation und der Interlobararterien,
- Tumorarterien eines intraportalen Krebszapfens ergießen sich direkt in die befallene Portalvene,
- benachbarte Äste der periportalen Arterien werden durch schnell wachsende Krebszapfen zerstört und bluten durch Wanddefekte in die Vene ein.

Nakashima et al. (1999) zeigten immunhistochemisch, dass die Anzahl der intratumoralen Arteriolen mit der Tumorgöße korreliert. In der Untersuchung von Sun H-C et al. (1999) war die Arteriendichte bei Patienten mit Knoten <5 cm der einzige prognostische Faktor für ein tumorfreies Überleben.

Gekapselte Tumoren haben zunächst keine Verbindung zum Portalsystem. Portalvenen werden an der Kapselwand pelottiert (Abb. 14a–c, S. 31). Da so die portale Metastasierung behindert wird, besitzen diese Patienten eine bessere Prognose.

Wermke (1998, 2006) hat zur sonographischen Diagnostik von Lebertumoren den 1861 von Frerichs beschriebenen Gefäßpathologien zur Verbesserung der Artdiagnose große Aufmerksamkeit gewidmet. In seinem „Lehrbuch und Atlas der Differenzialdiagnose der Leberkrankheiten“ ist ein grundlegendes Prinzip der Sonographie bei der Suche nach dem Leberkrebs nachzulesen: ... *macht man es sich zu eigen, alle Lebervenenstämme, die V. portae, beide Rami principales und die portalen Segmentvenen darzustellen, sind pathologische Veränderungen*

gen kaum zu übersehen (...) Mauern Tumorzapfen eine Vene aus, weitet sie sich um ein Vielfaches ... Ektatische Arterien deuten (dann) auf die veränderte Organperfusion hin ...

Zur Darstellung der zuvor genannten Phänomene sollte die Untersuchung sowohl im Graubildmodus als auch mittels Farb- oder Power-Doppler und schließlich Signalverstärker erfolgen. Durch die Möglichkeit, die Durchblutungssituation in Echtzeit zu beobachten, können veränderte Flussmuster dargestellt und reproduziert werden. Diese erleichtern die Artdiagnose. Eine Krebsinvasion in die Portalvenen wird bei 70–75% der HCC-Patienten beschrieben, die Invasion in Lebervenen in 5–15% der Fälle.

4.4 Sonographische Diagnostik hepatozellulärer Karzinome

4.4.1 Grauwertbild

4.4.1.1 Leberzirrhose

Umbau verändert die Form und Gestalt der Leber und ihre Gefäßarchitektur. Das Sonogramm wird geprägt durch:

- höckerige Konturen (Regenerate, narbige Einziehungen, Abb. 22a, S. 39),
- verdickte Kapsel,
- plumpe Ränder,
- Formveränderungen durch Volumenänderungen (Atrophie, Hyperplasie),
- heterogenes Strukturmuster und
- Architekturstörungen der Lebergefäße (ektatische Arterien, sklerosierte Venen, atypische Gefäßverläufe, Fisteln).

Der Leberlipidgehalt entscheidet über die Echoqualität der fibrösen Septen, Knoten oder konfluierenden Fibrosen. Im nicht oder wenig verfetteten Organ stellt sich Bindegewebe reflexreich dar. Bei hochgradiger Verfettung ist es echoarm. Parenchymknoten verhalten sich dazu in ihren Echoamplituden konträr.

Vaskuläre Pathologien spielen in der Zirrhoseprogression eine zentrale Rolle. Gefäßschäden sind zugleich Folgen als auch Ursachen für einen fortschreitenden Leberumbau. Die fibrös-obliterative Endophlebitis kleiner Lebervenen wird bei 70% der Patienten mit kryptogener Zirrhose, bei 50% mit Leberumbau durch Hepatitis B oder Alkohol und bei äthyltoxischer Hepatitis ohne Zirrhose angetroffen. Die im Lumen eingeeengten Venen werden scheidenartig von Bindegewebe umhüllt. Ist das Parenchym verfettet, treten die perivasalen Fibrosezonen als reflexarme Manschetten in Erscheinung. Quer angeschnitten können sie mit soliden Leberherden verwechselt werden.

Geht Parenchym massenhaft zugrunde und obliterieren Gefäße, bilden sich echogene Narbenbrücken. In Regionen mit erhaltener Durchblutung regenerieren Hepatozyten zu nodulären Formationen. Anfangs sind die Organkonturen noch feinknotig. Das Lebergewebe wird durch netzförmige Septen mit eingebetteten Parenchyminseln inhomogen strukturiert.

Einzelepisoden einer Hepatitis führen selten zur Zirrhose. Die Leberregeneration garantiert in der Regel eine Wiederherstellung der Organarchitektur. Bleibender Parenchymverlust tritt nur bei schweren Gefäßschäden kombiniert mit Nekroseschüben ein – Prozesse, die eine chroni-

sche Hepatitis auszeichnen. Autoimmune und chronische Virushepatitiden tendieren im Sonogramm dazu, frühzeitig makronoduläre Organkonturen vorzuweisen. Grobknotige Organe neigen klinisch eher zur vaskulären Komplikation (portale Hypertension). Feinknotiger Umbau hingegen tendiert zur parenchymatösen Dekompensation.

Solide Herde einer umgebauten Leber sind krebsverdächtig, wenn sie

- eine andere Echogenität als das umliegende Gewebe zeigen (Abb. 22b),
- randständige Gefäße besitzen, die zirkulär Äste in den Knoten entlassen oder einen Hilus bilden (Abb. 48b, S. 63),
- zu Verschlüssen der segmentalen Gallengänge führen (Abb. 52a, S. 64),
- der Fluss angrenzender Portalvenen retrograd gerichtet ist (Abb. 29b, 30b, S. 45) und
- intravasal Zapfen nachgewiesen werden (Abb. 11 und 12, S. 30; Abb. 30a, S. 45) (vgl. 1.1, S. 6).

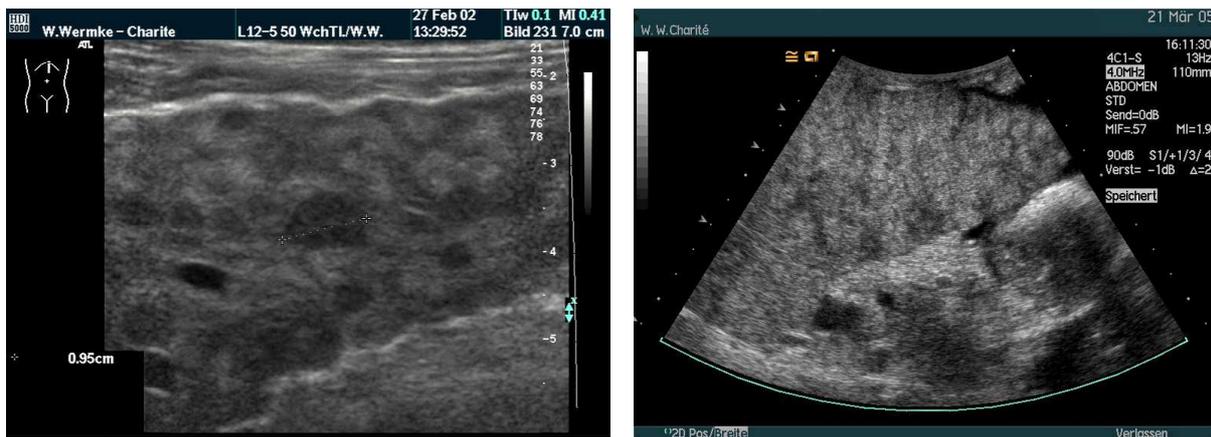


Abb. 22a, b. Sonographische Aspekte von Regeneraten und hepatozellulären Karzinomen.
a Echoreiche Narbenknoten, reflexarme Regenerate. **b** Diffuses Karzinom mit echoreichen Foci.

4.4.1.2 Regeneratknoten

Tritt ein solides Gebilde in der feinknotigen Zirrhose auf, fällt die Differenzierung schwer. Mikronoduläre Regenerate sind unter Verwendung üblicher Schallwandler nicht abgrenzbar. Hochfrequente Schallwandler gestatten oft erst die Auflösung von etwa 3 mm großen Knoten. Vom fein- zum grobknotigen Umbau finden sich Noduli verschiedener Größe. Zirrhosen vom Mischtyp stellen die Regel dar. Für die sonographische Darstellung der Regenerate gilt: Je größer die Knoten und je weiter die Fibrosierung des umhüllenden Gewebes fortgeschritten sind, desto besser kann man die Gebilde abgrenzen (Abb. 22a). Bietet der Farb-Doppler keine Vaskularisationsunterschiede, ist die Biopsie bei normalen AFP-Werten meist nicht zu vermeiden. Wermke (2006) empfiehlt, solche Läsionen vor der Punktion mit Kontrastmitteln zu

sonographieren, weil falsch-negative Mikroskopiebefunde trotz gezielter Gewebentnahme vorkommen. Zeigt die signalverstärkte Sonographie bei negativem Histologiebefund gefäßreiche Herde oder gar chaotische Tumorarterien, ist die Biopsie zu wiederholen.

Das sonographische Erscheinungsbild eines Regeneratknotens hängt ab:

- von seiner Größe,
- von seinem Fettgehalt (Abb. 23a),
- vom Fettgehalt der Hepar,
- vom Fibrosierungsgrad des Organs (Abb. 23b; Abb. 24, S. 41) und
- von Durchblutungsstörungen (Wermke 2006).

Entwickelt sich bei chronischer Hepatitis B eine Zirrhose, ist sie meist vom makronodulären oder gemischten Typ. Patienten bis zur 4. Lebensdekade tendieren zu größeren Regeneraten,



Abb. 23a, b. Regeneratknoten unterschiedlicher Echogenität.

a Fettreiche Regenerate (M. Wilson).

b Echoarme Regenerate (narbenreiche Zirrhose).

die fettreich sein können. Reflexreiche große Regenerate kennzeichnen auch den M. Wilson.

Bei chronischer Hepatitis C sind die Leberkonturen lange Zeit relativ glatt. Das kranke Organ besitzt einen hohen Fettgehalt, einhergehend mit einer Fibrosierung. Zusätzlich fallen am Leberhilus vergrößerte Lymphknoten auf. Ein HCC tritt in dieser Gruppe oft erst im Alter auf.

4.4.1.3 Dysplastischer Knoten

Dysplastische Knoten innerhalb einer Zirrhose sind aus dem Grauwertbild weder von simplen Regeneraten noch vom hepatozellulären Karzinom zu unterscheiden. Meist 5–8 mm groß, können sie einen Durchmesser bis zu 3 cm erreichen (Abb. 25, S. 41). Hochgradige Zellat-

prien lassen darin innerhalb von Monaten bis Jahren Frühkarzinome entstehen. Die Abgrenzung dysplastischer Knoten vom Regenerat gelingt fast nur histologisch.

Dysplastische Noduli treten im Sonogramm je nach Fettgehalt der Leber oder des Knotens echoreich oder reflexarm in Erscheinung. Heterogene Schnittbilder oder gar ein „Halo“ müssen als Indiz für eine Entartung bewertet werden, ebenso eine Vergrößerung innerhalb von 3 Monaten (Wermke 2006). Die Prognose des HCC ist nur durch die frühzeitige Diagnose und eine differenzierte Indikationsstellung zu den therapeutischen Möglichkeiten zu verbessern. Aus Vorsorgegründen wird deshalb empfohlen, noduläre Leberveränderungen ≤ 1 cm bei Patienten mit Zirrhose alle 3 Monate zu sonographieren. Knoten zwischen 1–2 cm Durchmesser sollten biopsiert werden, weil die auf Schnittbildmethoden basierende Diagnosesicherheit in dieser Größenordnung unzureichend ist. Bei Herden in der umgebauten Leber ≥ 2 cm bieten identische Ergebnisse zweier bildgebender Verfahren eine hinreichend sichere Karzinomdiagnose, wenn in der arteriellen Phase eine gefäßreiche Läsion mit einem Kontrastabfall in der Portalphase vorhanden ist (Ryder 2003, Bruix und Sherman 2005, Wermke 2006).

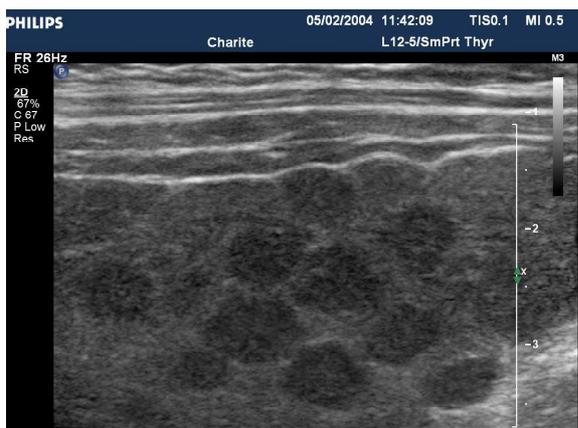


Abb. 24. Heterogene Leberzirrhose.



Abb. 25. Dysplastischer Knoten (Hepatitis C).

Vergleicht man die Befunde der bildgebenden Verfahren mit den Ergebnissen an der explantierten Leber, zeigt sich bis heute eine hohe Zahl übersehener dysplastischer Knoten mit karzinogenen Foci oder kleiner HCC. Diese Beobachtung ist trotz aller Fortschritte der Schnittbildmethoden zu berücksichtigen.

4.4.1.4 Hepatozelluläres Karzinom

Wenn sich das HCC in einer Zirrhose bildet, tritt es in der Regel im heterogen strukturierten und durch Fibrosierung oder hepatozytäre Verfettung reflexdichten Organ auf (Abb. 24). Dessen Sonogramme erschweren die Krebsdetektion auf der Basis eines Grauwertbildes. Die Differenzierung multinodulärer Karzinome von anderen herdförmigen Läsionen in einer unge-

bauten Leber ist dann nahezu unmöglich (Abb. 26a, b). Große Tumoren mit Kontur überschreitendem Wachstum verursachen eine Hepatomegalie mit Organabrundung und fokalen Echogenitätsunterschieden. Neben herdförmigen Auffälligkeiten sind meist unauffällige Segmente vorhanden, von denen sich die Neoplasie meist gut abgrenzen lässt. Unter den 63 im Rahmen dieser Studie sonographierten Tumoren besaßen 62 eine andere Echogenität als das umgebende Parenchym. In einem Fall konnte das HCC in der heterogenen Zirrhose erst durch die Kontrastmitteluntersuchung abgegrenzt werden. Die akribische Sonographie im Graubildmodus ist deshalb von fundamentaler Bedeutung für die Detektion solider Leberneoplasien. Grundsätzlich tritt ein HCC differenziert nach sonographischen Aspekten reflexarm, echo- reich oder heterogen strukturiert auf (vgl. 1.1, S. 6).

4.4.1.4.1 Reflexarmes hepatozelluläres Karzinom

In der Fettzirrhose oder Umbauleber mit hochgradiger Fibrosierung erscheinen Neoplasmen reflexarm (Abb. 26). Differenzialdiagnostische Probleme leiten sich ab aus Arealen veränderter Echogenität durch geringeren Parenchymfettgehalt, Blutungen, Nekrosen, Abszesse, Regenerate, tumorartige Gebilde (FNH, NRH), gut- oder bösartige Neoplasien und Filiae.



Abb. 26a, b. Echoarme Karzinome.



Abb. 27. Echoreiches Karzinom.



Abb. 28. Heterogenes Karzinom.

4.4.1.4.2 Reflexreiches hepatozelluläres Karzinom

Die Umwandlung eines echoarmen Regenerates in ein reflexreiches Gebilde ist immer verdächtig auf Entartung. Echoreiche Anteile entstehen dort meist durch Fettvakuolen. Die Lipide werden von noch funktionierenden Hepatozyten gebildet und eingelagert. Ursachen echoreicher Karzinomstrukturen sind neben der fettigen Metamorphose die interstitielle Fibrose, Glykogenreichtum, Einblutungen, nichtliquifizierende Nekrosen und ein pseudoglanduläres oder klarzelliges HCC (Abb. 27, S. 42).

Von unseren Patienten hatten 51% ein echoarmes, 22% ein reflexreiches und 25% ein heterogen strukturiertes Karzinom.

4.4.1.4.3 Heterogen strukturiertes hepatozelluläres Karzinom

Als Ursache für heterogen strukturierte Karzinome (Abb. 28, S. 42) kommen infrage:

- expansives Wachstum,
- Einblutung,
- liquifizierte oder nicht verflüssigende Nekrose,
- fettige Metamorphose,
- interstitielle Fibrose,
- Sinusoiddilatation,
- Galleextravasat,
- Kalzifikation,
- Infarkt,
- Angioneogenese,
- Einbruch in umgebende Venen mit Thrombose,
- Fistelbildung oder
- Kompression umgebender Sinusoide.

Neoplasien mit arterioportal Fisteln erzeugen in der verfetteten Leber echoarme Säume, da der Fett- und Insulingehalt durch die Vermischung von portalem mit arteriellem Blut sinkt (Abb. 42a, S. 55; Abb. 53a, S. 65). Solche Vorgänge verursachen neben anderen Faktoren einen hofähnlichen reflexarmen Saum („Halo“). Dieser Befund wurde im Rahmen der Studie bei 38% der Patienten nachgewiesen. Heterogene intranodale Muster und das Vorliegen eines „Halo“ sind stets verdächtig auf einen bösartigen Tumor.

Wermke (2006) unterteilt hepatozelluläre Karzinome ≤ 2 cm Durchmesser aus differenzialdiagnostischen Gründen in den

- Typ I mit knotenförmigem Aussehen und scharfer Abgrenzung oder den
- Typ II mit destruierendem Wachstum bei verschwommenen Konturen.

Erstgenannte sind oftmals gut differenziert. Sie grenzen sich durch eine Pseudokapsel ab (Abb. 14, S. 31) und werden meist noch portalvenös perfundiert, wodurch die histologische Diagnose schwierig sein kann. Das Typ-II-HCC innerhalb einer inhomogenen Zirrhose ist schwer abzugrenzen. Deshalb wird es im fundamentalen Grauwertbild öfter übersehen (Abb. 22b, S. 39; Abb. 26b, S. 42).

4.4.2 Befunde der gepulsten und Farb-Doppler-Sonographie

Für die Tumordiagnostik ist die Beurteilung der Gefäße und Gallenwege von herausragender Bedeutung (vgl. 1.1, S. 6). Zu achten ist auf Vorhandensein, Verlauf, Kontinuität, Lumenweite, Schärfe und Breite der Wandreflexe, perivasale Befunde, Kalibersprünge, chaotische Gefäßarchitektur und den Nachweis intravasalen Gewebes. Mit der Transformation vom Regenerat zum HCC nimmt die „Kapillarisation“ der Sinusoide zu. Die arterielle Krebsperfusion erfolgt überwiegend aus nontriadalen Arterien. Diese sind gekennzeichnet durch atypische Verzweigungen, abrupte Kalibersprünge, Gefäßverschlüsse und durch intratumorale und/oder transvasale arteriovenöse Fisteln.

Tumorarterien weisen daher variable Doppler-Spektralkurven auf (Abb. 29a, 31–34; S. 45). Arteriovenöse Fisteln entstehen durch die Invasion in angrenzende Portal- oder in Lebervenen. Ihre Spektralkurven zeigen hohe enddiastolische Strömungen, in den Portalvenen proximal des Tumors zusätzlich pulsatile retrograde Flüsse (Abb. 29b, S. 45). Sie kann dadurch zur drainierenden Vene des Karzinoms werden (Abb. 29b, 30b, S. 45).

Neben dem Verlust intranodaler Portalvenen schwindet parallel zur Entdifferenzierung die Zahl „normaler“ Arterien. Deren Doppler-Spektren unterscheiden sich von denen neu gebildeter Adern. Kurven mit hohem Pulsatilitätsindex und hohem enddiastolischen Widerstand oder retrogradem diastolischen Fluss stammen immer aus ungepaarten (nontriadalen) Tumorarterien (Abb. 31–33, S. 45) (Wermke 1998, 2006). Es lassen sich allerdings auch Doppler-Kurven mit normalen Spektren innerhalb bösartiger Geschwülste ableiten (Abb. 34, S. 45).

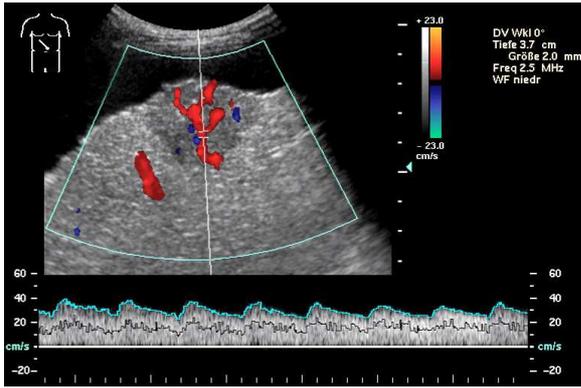


Abb. 29a. Krebsarterie mit geringem Widerstand. Hoher diastolischer Fluss, Spektrum einer av-Fistel.

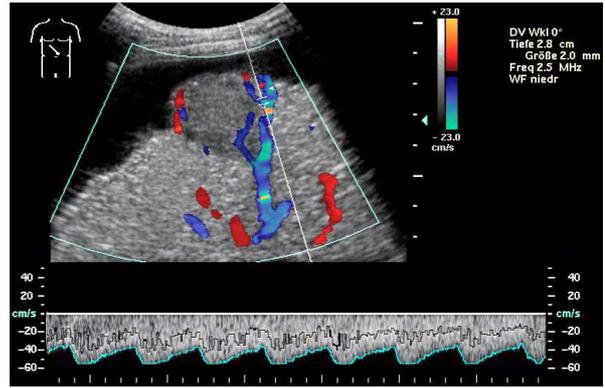


Abb. 29b. Portalgefäß als drainierende Vene. Geringer Widerstand, retrograder pulsatiler Portalfluss.

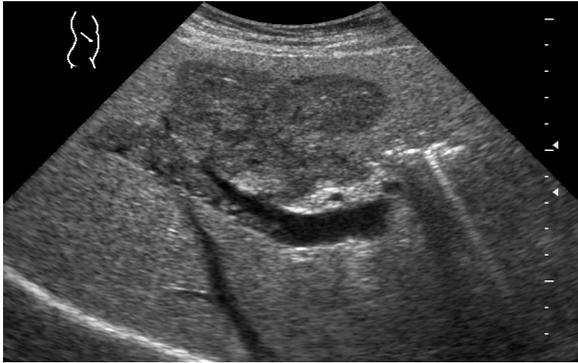


Abb. 30a, b. Grauwertbild und Farb-Doppler der Karzinominvasion in die V. portae, Strömungsumkehr.

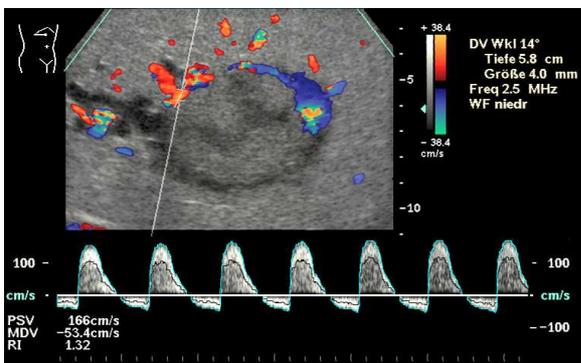
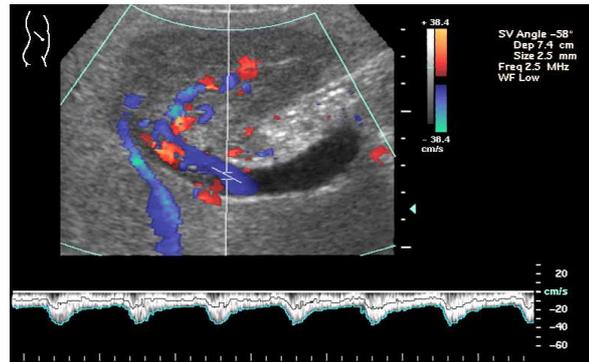


Abb. 31. Nontriadale Arterie mit hohem Widerstand und retrogradem enddiastolischen Fluss.

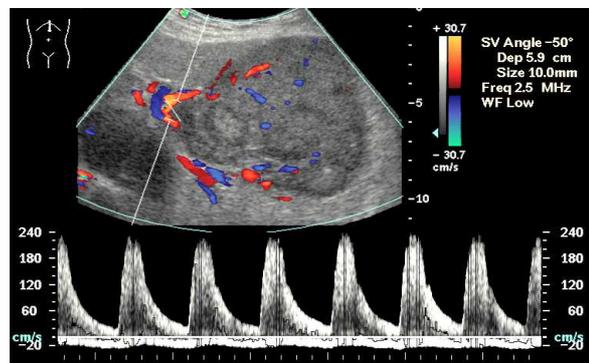


Abb. 32. Hohe arterielle Strömungsgeschwindigkeit, geringer enddiastolischer Fluss, portale Flussumkehr.

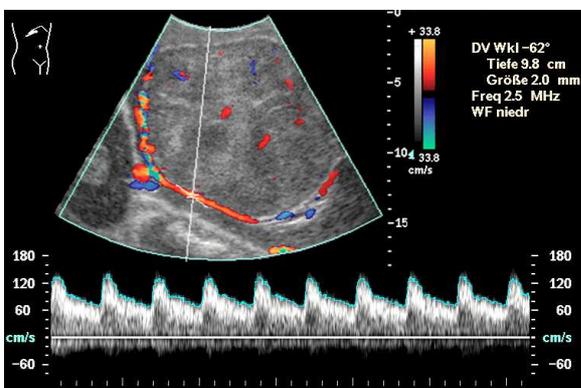


Abb. 33. Nontriadale Arterie: geringer Widerstand, hoher enddiastolischer Fluss (av-Fistel).

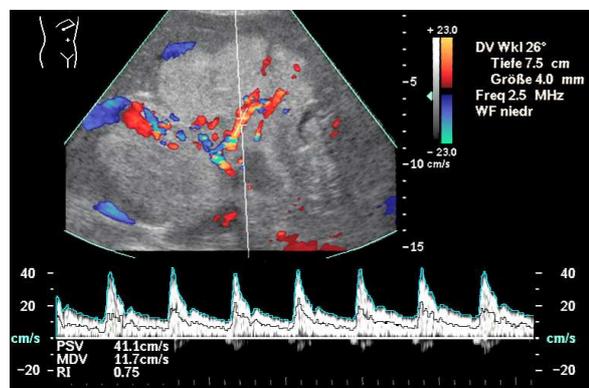


Abb. 34. Krebsarterie: normales Doppler-Spektrum.

Ein retrograder diastolischer Fluss in einer Tumorarterie (Abb. 31, S. 45) wurde von Wermke ausschließlich bei malignen Neoplasien beobachtet (1998, 2006.).

Auf die arteriellen Strömungswiderstände wirken sich folgende Faktoren aus:

- proliferatives Wachstum (Strombahnausbreitung),
- Ektasie (Aneurysma, Pseudoaneurysma, av-Fistel),
- Kalibersprung oder Rarefizierung,
- Blutung in Nekrosehöhlen oder die freie Bauchhöhle nach Tumorrupturn.

Zeichen der Flussbeschleunigung und der Volumenbelastung durch den Einstrom des arteriellen Blutes in die Lebervenen sind:

- fokale Kaliberaufweitung,
- langstreckige Gefäßektasie,
- pulsatile Strömungsprofil,
- retrograder Blutfluss in der Vene proximal des arteriellen Bluteinstromes und
- Wirbelbildung (mit dem Farb-Doppler als grüner Farbton kodiert, Abb. 35, 36, S. 47).

Diese Phänomene erklären sich aus dem Druck- und Widerstandsgefälle zwischen arteriellem und venösen Strömungsbett. Fisteln, die mehrere Millimeter im Durchmesser erreichen, sind sonographisch abzubilden. Stenosen beschleunigen den Blutfluss in den distalen Gefäßen, die das Blut aus den Einzugsbereichen der verengten oder verschlossenen Venen drainieren. Ihr Spektrum ist verbreitert, der Fluss beschleunigt, oft turbulent (Abb. 35–37, S. 47).

Zum Untersuchungszeitpunkt war das HCC bei 24% unserer Patienten intrahepatisch bereits in segmentalen Portalvenen nachzuweisen. Wächst das Karzinom in ein Blutgefäß ein, verändern arteriovenöse Tumorfisteln die Doppler-Kurven der Ader. Arterielle Spektren im intravasalen Gewebe beweisen eine Krebsinvasion (Abb. 38, S. 47). Über diese Fisteln fließt arterielles Blut mit hohem Druck in das Niederdrucksystem der Portalvenen hinein. Dadurch wird proximal des HCC eine Flussumkehr erzwungen, die sich mit Doppler-Techniken nachweisen lässt – in dieser Studie in 35% d.F. (Tabelle 5, S. 16; Abb. 30b, 32, S. 45).

Leberkarzinome mit Invasion in die Vv. hepaticae gelten wegen der hochwahrscheinlichen Absiedelung im systemischen Kreislauf als inoperabel. Blockiert ein HCC den lebervenösen Abstrom, fließt arterielles Blut auch über juxtaläsionale Portalvenen ab, ohne dass arterioporale Fisteln in der Neoplasie vorhanden sein müssen. Die Strömungsumkehr signalisiert dann aufgrund des venösen Abflusshindernisses ein fortgeschrittenes Tumorstadium.

Krebszapfen in Lebervenenstämmen werden intravital viel seltener als in den Portalvenen dargestellt. Zum einen tritt diese Erscheinung nur selten auf (5–15%), andererseits kann sich die Darstellung der Lebervenen bei hochgradiger Organatrophie oder aszitisch dekompensierter Zirrhose als schwierig erweisen. Durch die Injektion eines Signalverstärkers lassen sich manche der Limitationen überwinden.

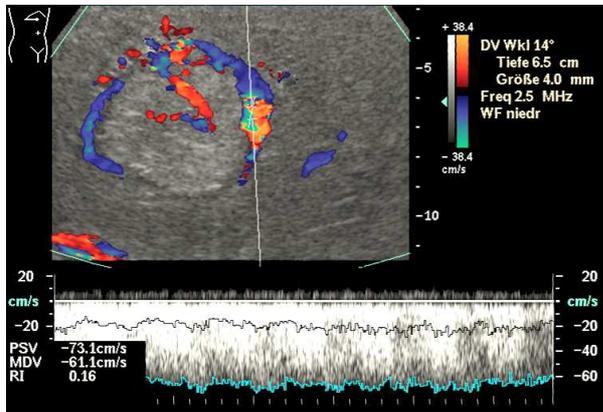


Abb. 35. Arteriosystemische Tumorfistel.
Turbulenter arterieller Bluteinstrom in eine Lebervene.

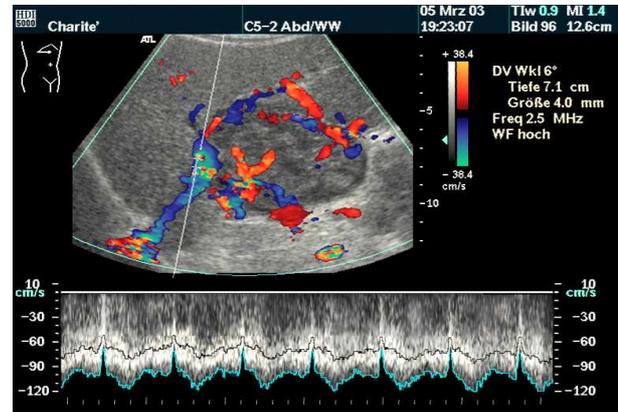


Abb. 36. Invasion in einen Venenstamm.
Pulsatiler turbulenter Fluss mit Volumenbelastung.

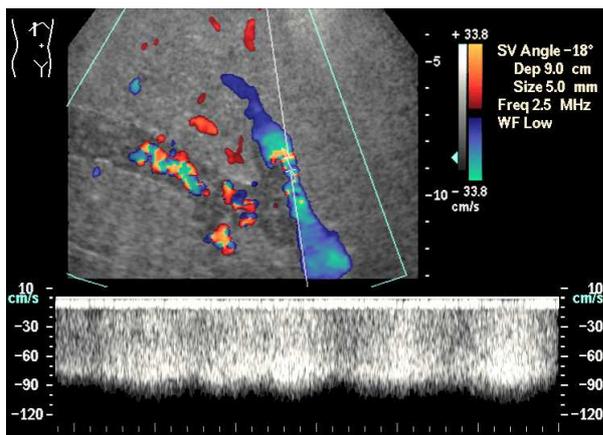


Abb. 37. Invasion in einen Venenstamm.
Ausmauerung einer Segmentvene mit Krebsgewebe.

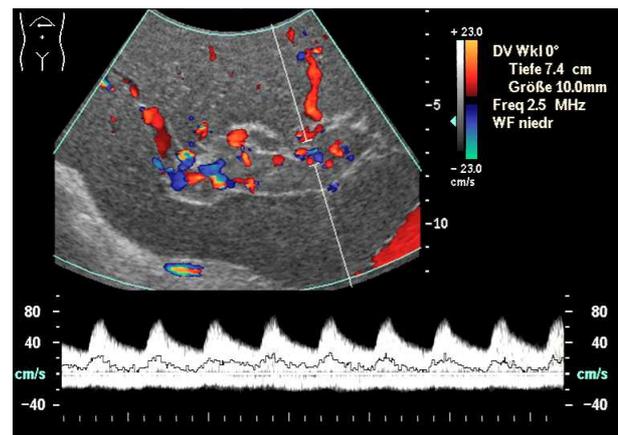


Abb. 38. Krebsokklusion der Pfortadergabel.
Intraportale Krebsarterien, arterioportale Tumorfistel.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Kenntnis hämodynamischer Besonderheiten in den Venen und Arterien der Leber Voraussetzung für das Verständnis und die Interpretation der Kontrastmittelkinetik bei hepatozellulären Karzinomen ist (vgl. 1.1, S. 6).

Hat der Untersucher vor der Injektion des Echosignalverstärkers durch den Einsatz sensitiver Doppler-Techniken Aussagen über die Architektur der größeren Krebsgefäße, Strömungsveränderungen und Fistelverbindungen erhalten, kann er sich nach der Bolusinjektion besser darauf einstellen, die Gefäße des Neoplasmas und der Leber rechtzeitig zu beobachten. Gefunden wird in der Regel meist nur das, was man kennt und deshalb gezielt sucht!

4.4.3 Kontrastmittelsonographie

4.4.3.1 Historische Entwicklung

Seit Matsuda und Yabuuchi 1986 erstmalig über die sonographische Diagnostik von Lebertumoren unter Anwendung CO₂-haltiger Infusionen publizierten, wurde versucht, die kontrastmittelverstärkte Sonographie zu verbessern.

Kudo et al. veröffentlichten 1991 die Ergebnisse einer Studie, in der sie eine Mischung aus CO₂, heparinisierte Kochsalzlösung und Eigenblut über einen Katheter direkt in die Leberarterie injizierten. Die CO₂-Bläschen hatten einen Durchmesser von 34 µm und ermöglichten als Reflektor eine verbesserte Gefäßdarstellung im Farb-Doppler. Dadurch erstellte Sonogramme waren in der Detektion gefäßreicher Läsionen der konventionellen Angiographie überlegen. Es gelang die Darstellung typischer Kontrastphänomene bei kleinen Neoplasien (<3 cm), was mit Hilfe der konventionellen Angiographie, CT, Szintigraphie oder MRT bis dato unmöglich war. Für das HCC beschrieben Kudo et al. einen mehrheitlichen Gefäßreichtum sowie die Kontrastierung der Tumorgefäße von peripher nach zentral. Auch die abnehmende Signalintensität in der späten Phase nach Kontrastmittelinjektion wurde erkannt.

1998 haben Wermke und Gassmann einen Atlas über die Tumordiagnostik der Leber unter Ausnutzung der zweiten harmonischen Bildgebung herausgegeben. Darin prophezeien sie, dass den Echosignalverstärkern die Zukunft in der bildgebenden Leberdiagnostik gehört.

Spätestens seit dem Erscheinen des Lehrbuches zur sonographischen Differenzialdiagnose von Leberkrankheiten von Wermke im Jahre 2006 hat diese Vorhersage eine klinische Bestätigung erfahren. Basierend auf den Fortschritten der kontrastmittelverstärkten Ultraschalldiagnostik offenbaren sich nun in der Sonographie Möglichkeiten, wie sie bislang nur durch die CT und die MRT erreicht wurden.

Es scheint sogar möglich, über die sonographische Darstellung der intratumoralen Gefäße und hämodynamischen Prozesse mittels Signalverstärker Rückschlüsse auf die histologische Differenzierung des Tumors zu ziehen. Einen Zusammenhang zwischen Kontrastphänomenen und der Histologie konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden (Nicolau et al. 2004, Rickes et al. 2004, Yang et al. 2007, Fan et al. 2006, Liu et al. 2007, Jang et al. 2007).

4.4.3.2 Physikalische Grundlagen

Das Prinzip der Echosignalverstärker beruht auf der Injektion einer Suspension zusätzlicher Reflektoren in das Blut, die auf Grund des Impedanzsprunges an der Grenzfläche zwischen Blut und Gas in der Lage sind, die Amplitude einer eintreffenden Schallwelle um 20–30 dB

zu verstärken (d.h. um mehr als das 10fache des eintreffenden Signals). Um in die Leber gelangen zu können, müssen die Mikrobubbles so beschaffen sein, dass sie die Lungenstrombahn mit einem Querschnitt von 8 μm passieren können. Weiterhin bedarf es einer Stabilität und Elastizität, um von den in den Lungenkapillaren herrschenden Scherkräften nicht zerstört zu werden. Elastizität ist ferner notwendig, um den Ultraschalldruckschwankungen zu widerstehen, da es ansonsten zur sofortigen Blasendestruktion durch die auftreffende Energie kommt und somit eine Verlaufsbeobachtung nicht zu gewährleisten wäre (Wermke und Gassmann 1998).

Perfluorocarbone wie SonoVueTM verfügen schon bei niedrigen Schallenergien über ausgeprägte harmonische Eigenschaften. Weil sie bei amplituden- und phasenkodierten Pulsfolgen bereits unter geringen mechanischem Index oszillieren, wird eine gute Echoverstärkung bei geringer Zerstörungsrate der Bläschen möglich, ohne dass Gewebeoberwellen entstehen, die das Kontrastbild vielfältig mit Artefakten belasten. So gewährleisten sie eine kontinuierliche Beobachtung des Kontrastverlaufs, wodurch unter Echtzeitbedingungen mehrere Minuten lang sonographiert werden kann.

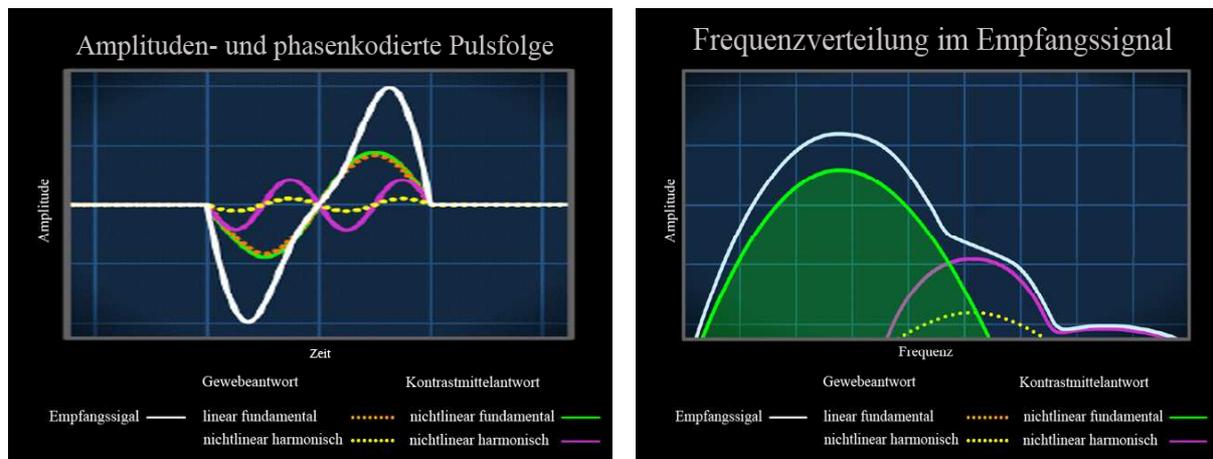


Abb. 39a, b. Gewebs- u. Kontrastmittelantwort auf amplituden- und phasenkodierte Pulsfolgen.
a Amplituden- und phasenkodierte Pulsfolge. **b** Frequenzverteilung im Empfangssignal bei CPS.

Contrast pulse sequencing (CPS) verwendet für jede Bildzeile drei Impulse. Zwei davon sind phaseninvertiert; der dritte Puls liegt phasengleich mit dem ersten, allerdings mit der halben Amplitude (Abb. 39a). Das Ergebnis ist, dass sowohl lineare als auch nichtlineare Oberwellen, einschließlich der Grundfrequenz, erkannt werden, wodurch sich die Echtzeitdarstellung des Mikrobubblesstroms mit hoher Intensität bei guter Auflösung optimieren lässt. Dazu kombiniert man nichtlineare Grundsignale und die harmonischen Kontrastmittelsignale höherer Ordnung, so dass sich die Signaturen vom Kontrastmittel und vom Gewebe getrennt darstel-

len lassen, was die diagnostische Empfindlichkeit verbessert (Abb. 39b). Die Nutzung nichtlinearer fundamentaler Schwingungen gestattet die Auswertung niederfrequenter Signale großer Amplituden (Abb. 39b, S. 49: schraffierte Fläche unterhalb der grünen Hüllkurve), die eine hohe Eindringtiefe bedeuten. Dadurch können Oszillationen der Mikroblasen auch in Zwerchfell nahen Lebersegmenten zur Abbildung dort befindlicher Strukturen umgewandelt werden. Mit üblichen Technologien wie „tissue harmonic imaging“ (THI) oder „contrast harmonic imaging“ (CHI) sind die Bildqualität störende lineare fundamentale Signale nicht zu eliminieren. Außerdem ist die Eindringtiefe wesentlich geringer.

Die An- oder Abflutung und die Intensität des injizierten Kontrastmittels hängen ab von:

- der Höhe des mechanischen Index und anderen Geräteparametern,
- der Kreislaufsituation (Brady-/Tachykardie, Ejektionsfraktion),
- dem Zeitpunkt der Untersuchung in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme,
- Volumen, Konzentration und Injektionsgeschwindigkeit des Signalverstärkers,
- den anatomischen Gefäßvarianten (aberrante/akzessorische Adern, Kollateralen),
- den hämodynamischen Eigenschaften der Tumorgefäße (Lumenweite, Widerstand),
- der Krebsgefäßdichte,
- der Existenz und dem Ausmaß arteriovenöser Fisteln und
- der Drainage (Portal- und Lebervenen, umgebende Sinusoide) (Wermke 1998, 2006).

Grundlage ist der Einstrom der Mikroblasen über das enorme Gefäßbett der Portalvenen mit Akkumulation in den Sinusoiden der gesunden Leber. Da sich die Mikroblasensuspension nur intravasal ausbreitet, bestehen naturgemäß Unterschiede in der Verteilung der meisten dem CT bzw. MRT zur Verfügung stehenden Kontrastmittel, die durch Diffusion eine Äquilibrierungs- bzw. interstitielle Phase vorweisen. Dieser Unterschied kommt in der portalen und besonders der späten Kontrastierungsphase gravierend zum Tragen für die Beurteilung einer eingeschränkten oder fehlenden portalen Perfusion, wie sie bei Malignomen im Gegensatz zu gutartigen Neubildungen anzutreffen ist. Weil die normalen Strukturen durch Neoplasien destruiert werden und die Krebse aus der portalen Versorgung herauswachsen, entstehen „Perfusionsdefekte“ durch die ausbleibende Mikroblasenanreicherung. Zusätzlich in die Beurteilung fließen Intensitätsänderungen und ihr zeitlicher Ablauf innerhalb und in der Umgebung der Krebse sowie in den angrenzenden Gefäßen ein (vgl. 1.1, S. 6).

4.4.3.3 Kontrastierungsphasen der Leber

Durch Signalverstärker wird der Kontrast zwischen dem Parenchym und den Gefäßen der Leber bzw. gefäßhaltigen Fehl- oder Neubildungen erheblich gesteigert (>10 dB). Grundlage ist der Einstrom der Mikroblasen über die Leberarterien und das große Gefäßbett der Portalvenen mit Akkumulation in den Sinusoiden.

Die intrahepatische Kontrastmittelanflutung hängt ab von:

- der Größe,
- dem Gewicht,
- dem Herzminutenvolumen,
- dem Hydratationsgrad sowie
- der Nahrungsaufnahme des Patienten (nüchtern, postprandial).

Die Aa. hepaticae sind in der *früharteriellen Phase* am besten zu beurteilen (10–15 s p.i.). Die Mikroblasen strömen zuerst in Tumorarterien mit geringer Resistenz ein. Deshalb ist dem Beginn der arteriellen Kontrastierung hohe Aufmerksamkeit zu widmen. Sind arteriovenöse Tumorfisteln vorhanden, ist der Strömungswiderstand besonders niedrig.

Das Parenchym wird in der *arteriellen Phase* noch nicht kontrastiert (15–20 s p.i.). Die Mikroblasen erreichen die Arteriolen und bilden diese bis in den subkapsulären Bereich ab. Es erscheinen noch keine Bläschen in den kleinen peripheren Portal- und in den Lebervenen.

Der Portalstamm und seine großen Äste stellen sich optimal in der Mitte der *kapillären Phase* dar (20–25 s p. i.). Die Vv. hepaticae sind bis jetzt noch signalfrei. Im Normalfall kontrastieren sie sich erst ca. 25 Sekunden nach dem Beginn der Bolusinjektion.

Bei Zirrhose strömen die Mikroblasen vorzeitig durch eine verkürzte Transitzeit infolge der Umbau bedingten Eröffnung arteriovenöser Anastomosen ein. Davon sind in der Regel alle größeren Venen bzw. Venenstämme betroffen. Wurden arteriosystemische Fisteln durch die Gefäßinvasion eines hepatozellulären Karzinoms eröffnet, gelangen die Mikroblasen zuerst nur fokal in die das HCC drainierende(n) Lebervene(n).

Die großen und mittelstarken Portalvenen sind gegen Ende der kapillären Phase kräftig angefärbt.

Während der *portalen Phase* (25–120 s p. i.). erreicht das Lebergewebe die höchste Signalintensität. Weil der Portalfluss volumenmäßig 3–4mal größer als der arterielle Fluss ist, gelangt nun die Masse der Mikroblasen in das weit verzweigte Netz der Sinusoide. In dieser Phase

kann es sinnvoll sein, eine Reperfusion durch Blasendestruktion über die kurzzeitige abrupte Steigerung des mechanischen Index auf den Maximalwert mit erneuter Beobachtung der für die Artdiagnostik wichtigen arteriellen Phase zu ermöglichen.

Der Beginn der *späten Kontrastphase* ist zeitlich ab der dritten Minute nach Bolusinjektion definiert (≥ 120 s p.i.). Sie endet dann, wenn sich keine Mikroblasen mehr erkennen lassen. Das Kontrastmittel passiert in diesem Zeitraum das gesamte sinusoidale Stromgebiet, die Venolen und die Venen bzw. Venenstämme der Leber. Die Strömungsgeschwindigkeit ist dort am geringsten. Deshalb muss die Zeitspanne dieser Phase als lang anhaltend angesehen werden. Einflussfaktoren auf die Dauer der Spätphase sind:

- das Volumen des injizierten Kontrastmittels (je nach Blasenkonzentration),
- die Strömungsgeschwindigkeit und
- die Insonationsdauer.

Weil die Mikroblasen in der arteriellen Phase durch die hohe Strömungsgeschwindigkeit nur kurzzeitig im Schallfeld verweilen, zerplatzen vergleichsweise wenige davon. Anders verhält es sich in der Spätphase. Die Blasen sind nun infolge der um ein Vielfaches geringeren Flussgeschwindigkeit viel stärker der Destruktion durch die Schallwellen ausgesetzt. Im Vergleich zum arteriellen Strömungsbett besteht ein enormes Verteilungsvolumen im Gefäßsystem der terminalen Portalvenolen und Sinusoide. Deshalb ist ein vielfach größeres Blasenvolumen der Schallwellendestruktion ausgesetzt (Wermke und Gassmann 1998).

Im Vergleich zum umliegenden Lebergewebe stellen sich

- stark durchblutete Areale mikroblasenreich und
- wenig perfundierte Areale mikroblasenarm dar.

Wird normales Lebergewebe durch Entzündung (Nekrose, Einblutung) oder Neoplasie zerstört, nimmt es an der Blutversorgung nicht mehr teil. Besitzt eine Läsion keine Portalvenen, treten ab der portalen Phase „Perfusionsdefekte“ auf, abgebildet durch einen „Negativ-Kontrast“.

4.4.4 Kontrastmittelphänomene von Lebertumoren

4.4.4.1 Regenerate

Regenerate sind in der mikronodulären Zirrhose unter Verwendung üblicher Schallwandler nicht abgrenzbar. Während der Kontrastmitteluntersuchung verbergen sie sich in einem heterogenen Muster der Signalverteilung.

Hinsichtlich der Knotengröße finden sich vom fein- zum grobknotigen Umbau viele Spielarten. Regenerate in der gemischt-knotigen oder makronodulären Zirrhose zeigen in der Signalverteilung bzw. Gefäßarchitektur während der früharteriellen Kontrastierungsphasen keine Auffälligkeiten. Da Lebergewebe überwiegend portalvenös durchblutet wird, sind sie zu dieser Zeit kaum zu erkennen.

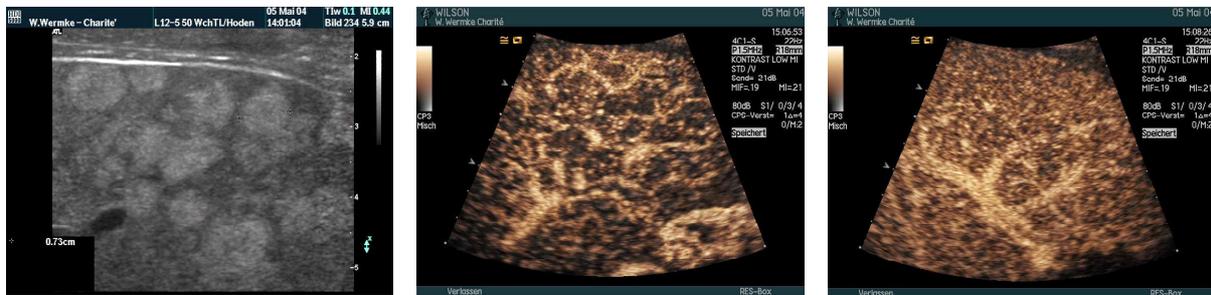


Abb. 40a–c. Fettreiche Regenerate (M. Wilson).

a Fundamentales Grauwertbild.

b Arterielle Kontrastphase.

c Portale Kontrastphase.

Ist durch den Parenchymuntergang eine starke Fibrose der Leber mit Gitterfaserkollaps eingetreten, werden die Regenerate von bindegewebigen Septen umhüllt. Darin befinden sich viele Arterien, die durch den Umbau ein weites Kaliber bekommen und auf Grund des hohen Blutflusses geschlängelt verlaufen („Korkenzieher“-Arterien). Diese arterienreichen Stränge kontrastieren sich zeitlich vor den Parenchyminseln bzw. Regeneratknoten, weshalb sich in der arteriellen und kapillären Phase ein sehr heterogenes Muster signalreicher Bindegewebssepten und mikroblassenarmer Regenerate einstellt (Abb. 40b).

Mit zunehmendem Bläscheneinstrom gelangen diese auf Grund der bevorzugten Portalperfusion der Parenchymknoten in die Sinusoide und gleichen allmählich den Kontrast aus – Regenerate sind nun nicht mehr von der Umgebung zu unterscheiden (Abb. 40c). Dieser Zustand bleibt in der späten Kontrastierungsphase erhalten.

4.4.4.2 Dysplastischer Knoten

Wenngleich vereinzelt Berichte bildgebender Verfahren über die Differenzierung niedriggradiger Dysplasien vom HCC und hochgradig veränderter Knoten von Regeneraten existieren, ist die Histologie zur Abgrenzung ausschlaggebend. Es ist absehbar, dass dazu die Kontrastmitteluntersuchung einer grobknotigen Zirrhose in naher Zukunft an Bedeutung gewinnt.

Hayashi et al. (2002) unterteilen Knoten nach der arteriellen Kontrastierung in 4 Kategorien:

- I. kein Unterschied zur Umgebung,
- II. verminderte Intensität,
- III. vermehrt kontrastierter Fokus innerhalb des Knotens und
- IV. der gesamte Nodulus ist arterienreich.

Niedriggradige Dysplasien entsprachen in dieser Studie zu 68% der Kategorie I, zu 27% der Kategorie II. Bei hochgradiger Dysplasie kamen die Kategorien I, II und III gleichermaßen vor. Gut differenzierte Krebse zählten zu 53% zur Kategorie III, zu 40% entsprachen sie der Kategorie IV. Mäßig und schlecht differenzierte Krebse gehörten alle zur Kategorie IV der Knoten mit hochgradiger Vaskularisation.

In unserem Krankengut gab es 3 Fälle mit Knoten bis 15 mm Durchmesser, die aufgrund ihres Kontrastverhaltens als verdächtig auf eine maligne Transformation eines Regenerates zum kleinen HCC eingestuft wurden.

Die Abbildungen 41a–c (S. 55) zeigen die Sonogramme eines der Betroffenen. Im Fundamentaltbild ist ein 10 mm großer Knoten bei chronischer Hepatitis C abgrenzbar (Abb. 41a), der sich in der arteriellen Phase als ein sehr gefäßarmes Gebilde erweist (Abb. 41b). (Der kontrastfreie Herd links unten im Sonogramm entspricht dem quer angeschnittenen rechten Portalast, der zu diesem Zeitpunkt noch frei von einströmenden Bläschen ist). Der Signalunterschied des Knotens gleicht sich während der Portalphase aus (Abb. 41c). Er unterscheidet sich im weiteren Verlauf nicht mehr von der Umgebung.

Die Histologie zeigte anfangs einen proliferierenden Knoten (große Kerne, prominente Nukleoli, veränderte Kern-Plasma-Relation), aber keinen Anhalt für ein hepatozelluläres Karzinom. Dieses wurde 4 Monate später nach einer erneuten Biopsie wegen einer sich sonographisch verändernden Strukturierung nachgewiesen.



Abb. 41a–c. Kontrastverlauf eines hochgradig dysplastischen Knotens vor der ersten Biopsie.
a Fundamentales Grauwertbild. **b** Arterielle Kontrastphase. **c** Portale Kontrastphase.

Eine zweite Kasuistik verdeutlicht den Verlauf der Transformation vom Regenerat zum HCC. Dabei handelt es sich um einen Arzt mit Hepatitis B. Verlaufskontrollen ergaben über Jahre eine Zirrhose ohne andere Auffälligkeiten. Wie im zuvor geschilderten Fall fiel schließlich ein 8 mm messender kontrastarmer Knoten innerhalb der arteriellen Phase bei geringer Heterogenität des rechten Leberlappens auf, der sich danach im Signalverhalten von der Umgebung nicht mehr unterschied. Obwohl eine Ablation empfohlen wurde, vergingen 4 Monate, bis sich der ärztliche Kollege bei Wohlbefinden wieder untersuchen ließ (Abb. 42a–f).



Abb. 42a–f. Kontrastverlauf eines HCC und eines hochgradig dysplastischen Knotens.
a Grauwertbild. **b** Früharterielle Kontrastphase. **c** Arterielle Kontrastphase (I).



d Arterielle Kontrastphase (II). **e** Arterielle Kontrastphase (III). **f** Beginn der späten Kontrastphase.

Nun sah man anstelle des 8 mm großen Herdes einen 3 cm messenden Knoten mit „Halo“, der die Dorsalkontur vorwölbte (Abb. 42a) und im Kontrastverlauf während der früharteriellen (Abb. 42b), arteriellen (Abb. 42c) und späten Phasen (Abb. 42f) die Kriterien eines Leberkarzinoms offenbarte. Auf der Abbildung 42e lässt er sich wenig von der Umgebung abgrenzen. Zusätzlich war nun rechts davon ein kleinerer Knoten gelegen (Abb. 42a), der passager innerhalb der arteriellen Phase (Abb. 42d, e) durch seine Gefäßarmut auffiel, aber portalvenös

noch durchblutet wurde, um während der folgenden Phasen im kontrastierten Gewebe „unterzugehen“ – sich also genau so verhielt, wie der andere Knoten 4 Monate zuvor. Der große Tumor erwies sich histologisch als ein HCC; er wurde abladiert. Der Patient erhielt später ein Lebertransplantat. Das Explantat offenbarte die vermuteten Karzinome.

Wie sind die konträren Phänomene der arteriellen Durchblutung zwischen hochgradig dysplastischen Knoten und dem Leberkarzinom zu interpretieren?

Pathophysiologisch scheint es so zu sein, dass die Regenerate im Stadium des Überganges zur Dysplasie bei etwa gleich bleibender Portalperfusion zunächst die arterielle Durchblutung einbüßen (Abb. 43). Die resultierende Hypoxie könnte Auslöser der Freisetzung von Stimulatoren der Angiogenese sein, die zur Bildung ungepaarter (nontriadaler) Arterien anregen, womit sich das arterienreiche Karzinom auszeichnet (Abb. 44).



Abb. 43. Arterienarmer Knoten, Gallenblase. Histologie: Befund wie bei hochgradiger Dysplasie.



Abb. 44. Arterienreicher Knoten. Histologie: mäßig differenziertes Karzinom.

4.4.4.3 „Knoten im Knoten“

Mitunter treten innerhalb eines Regeneratknotens Anteile mit unterschiedlich differenziertem Krebsgewebe und degenerativen Veränderungen auf, so genannte „Knoten im Knoten“.

Das Problem der selbst bei gezielter Punktion negativen Histologie aus einem „Knoten im Knoten“ wird aus den Abbildungen 45a–c verständlich (S. 57). Dieser wahrhaftig nicht mehr kleine Herd (Abb. 45a) ist zweimal biopiert worden. Die Histologie erwies sich stets ohne Hinweise für ein HCC. Eine Fehlpunktion war aufgrund der Tumorgröße und der schnittbildlich dokumentierten Nadelspitzenlage während der Punktion nicht zu vermuten. Es erfolgte eine dritte Biopsie nach Kontrastmittelinjektion. Wie das früharterielle Kontrastbild zeigt, sind innerhalb des Knotens neben arterienreichen Abschnitten sich vom umgebenden Gewebe

nicht zu unterscheidende Areale zu erkennen (Abb. 45b). Diesmal wurde Gewebe aus einem gefäßreichen Areal des Knotens entnommen. Der Zylinder bestand aus unterschiedlichen Abschnitten (Abb. 45c). Die Mikroskopie zeigte nun Krebszellen innerhalb der grauen Punktanteile.

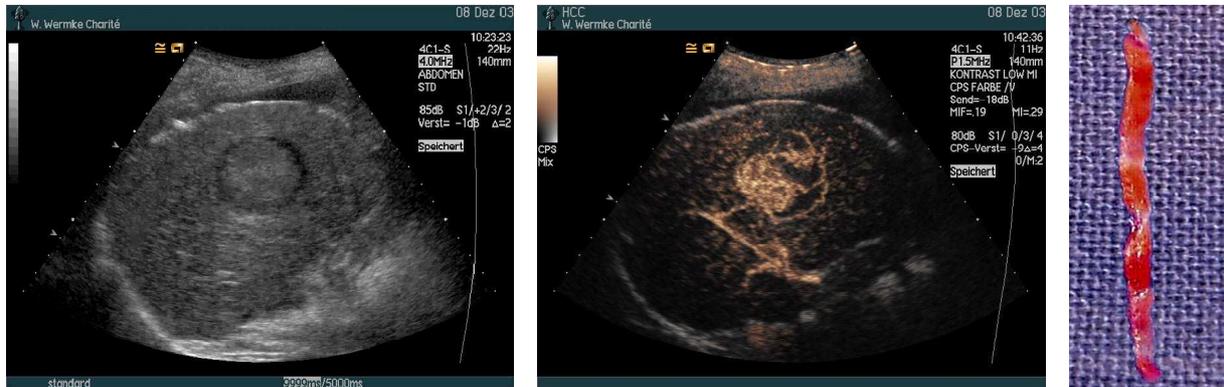


Abb. 45 a–c. Knoten unterschiedlichen Gefäßgehaltes („Knoten im Knoten“).
a Fundamentales Grauwertbild. **b** Arterielle Kontrastphase. **c** Biopstat.

Wegen der Gefahr der malignen Transformation sind heterogen strukturierte und sich in kurzer Zeit verändernde Knoten ≥ 1 cm regelmäßig zu sonographieren. Zielgruppe müssen Patienten mit chronischen Lebererkrankungen sein, die ein höheres Krebsrisiko aufweisen:

- chronische Hepatitis B oder C,
- Hämochromatose,
- Glykogenose Typ I und
- Porphyria cutanea tarda.

Die Anzahl der 3–4mal pro Jahr empfohlenen Untersuchungen leitet sich daraus ab, dass sich das Volumen von 1–2 cm großen Krebsen im Zeitraum von etwa 2–3 Monaten verdoppelt. Die Sonographie ist mit einem Echosignalverstärker durchzuführen, da sich suspektere Regeneratanteile im Grauwertbild nicht genügend abgrenzen.

Alle sieben von uns untersuchten Patienten mit einem „Knoten im Knoten“ fielen durch heterogene Echomuster auf. Bei sechs waren diese Gebilde zum Untersuchungszeitpunkt bereits größer als 10 mm.

4.4.4 Hepatozelluläres Karzinom

Solide Herde in der umgebauten Leber sind nach den Kriterien der fundamentalen Sonographie krebsverdächtig, wenn:

- sie sich in der Echogenität vom umgebenden Gewebe unterscheiden,
- sie Arterien am Rand besitzen, die Äste zirkulär in die Knoten entlassen oder einen Gefäßhilus bilden,
- der Blutfluss in Portalvenen der näheren Umgebung retrograd gerichtet ist (s. S. 44),
- intravenös solide Strukturen vorkommen (Krebszapfen) und/oder
- sie zum segmentalen Verschluss von Gallenwegen führen (vgl. 1.1, S. 6).

Durch den Einsatz von Echosignalverstärkern lassen sich gefäßreiche Neoplasien theoretisch am besten abgrenzen, wenn ihre Arterien maximal, das umgebende Gewebe aber erst wenig kontrastiert sind. Ungepaarte (nontriadale) Arterien haben dabei eine entscheidende Bedeutung für die Tumordifferenzierung.

Mit der Umwandlung dysplastischer Knoten zum HCC steigt intranodal die arterielle Perfusion, die Portaldurchblutung dagegen sinkt allmählich (Kimura et al. 1998, Hayashi et al. 1999, 2002). Diese Konstellation ist bei wenig differenzierten Karzinomen am besten zu beobachten. Die Mikroblasen strömen aufgrund der unter 4.4.2 (S. 44) beschriebenen Phänomene vorzeitig in die Tumorarterien ein, während nicht befallenes Lebergewebe von der Signalverteilung noch ausgeschlossen ist. Als hochgradig malignitätsverdächtig gelten daher in der Kontrastmittelsonographie:

- ein arterienreicher Herd mit frühzeitiger Anreicherung
- eine chaotische Architektur und
- eine verminderte oder gar fehlende portale Perfusion.

Der Kontrastverlauf eines HCC ist als *typisch* zu bezeichnen (vgl. 1.1, S. 6), wenn:

1. sich im Randbereich eines Knotens eine oder mehrere Arterien kontrastieren, die in das Zentrum Äste in chaotischer Architektur entlassen (früharteriellen Phase 5–14s p.i.) (Abb. 46a, b, Abb. 47b, S. 59),
2. Mikroblasen vom Tumorrand in zentripetaler Richtung einströmen (ohne Ausbildung von Kontrastmittel-„Seen“ wie beim Hämangiom), (früharterielle und arterielle Phase, etwa bis 20 s p.i.) (Abb. 46b–d, 47b, c, S. 59; Abb. 48b, S. 63),

- Blasen sich rasant und heterogen innerhalb des Knotens verteilen, wodurch die Neoplasie signalintensiv vom noch immer kaum kontrastierten Lebergewebe abzugrenzen ist (arterielle und kapilläre Phase, etwa 20–25 s p.i.) (Abb. 46c–e, 47c),
- das HCC an Konturschärfe verliert und es sich zeitweilig durch die portale Blasenverteilung im angrenzenden Lebergewebe nicht mehr abgrenzen lässt (portale Phase, etwa 25–120 s p.i.) (Abb. 46e, f, Abb. 47d, e) und
- der Tumor sich gegen Ende der portalen und in der späten Phase signalärmer im Vergleich zum angrenzenden Leberparenchym abbildet (Ende der Portalphase, späte Kontrastphase, etwa ≥ 120 s p.i.) (Abb. 46g, h, Abb. 47f).

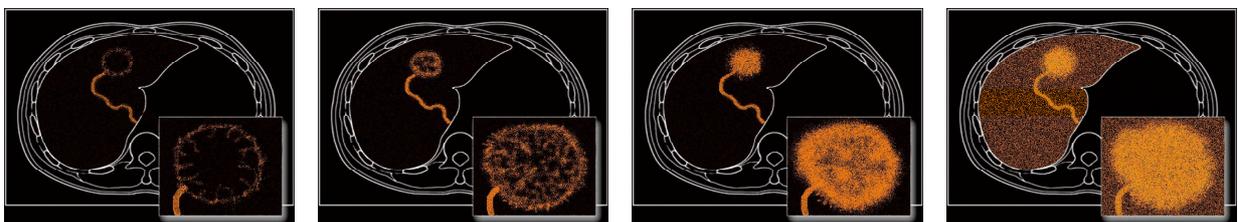
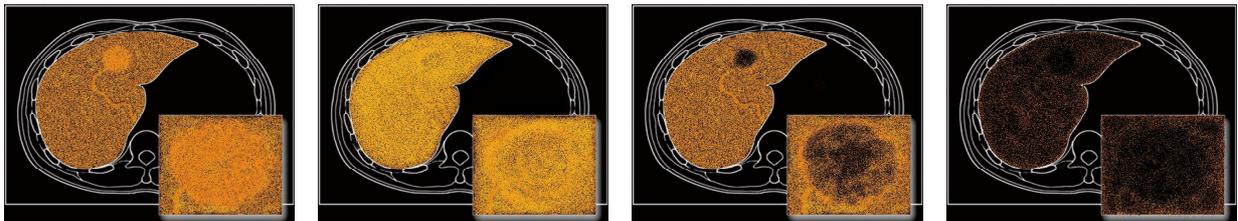


Abb. 46a-h. Schematische Darstellung der Kontrastierung eines Leberkarzinoms.

a Früharterielle Phase (I). **b** Früharterielle Phase (II). **c** Arterielle Phase (I). **d** Arterielle Phase (II).



e Kapilläre Phase (I). **f** Portale Phase (I). **g** Portale Phase (II). **h** Späte Phase.



Abb. 47a-f. Kontrastierungsverlauf eines wenig differenzierten Karzinoms.

a Fundamentales Grauwertbild. **b** Früharterielle Kontrastphase. **c** Arterielle Kontrastphase.



d Kapilläre Kontrastphase. **e** Portale Kontrastphase. **f** Späte Kontrastphase.

Matsui et al. haben 1991 über Durchblutungsunterschiede von Karzinomen ≤ 3 cm und Dysplasien berichtet (damals als „adenomatöse Hyperplasie“ bezeichnet, Tabelle 9). 96% der dysplastischen Noduli, aber nur 6% der HCC zeigten eine portale Versorgung. Im Vergleich dazu hatten 94% der Krebse, aber nur 4% der Dysplasien eine hohe arterielle Durchblutung.

Tabelle 9. Durchblutung von dysplastischen Knoten und Karzinomen (Matsui et al. 1991)

| arterielle Perfusion | portale Perfusion | adenomatöse Hyperplasie | | | HCC | |
|----------------------|-------------------|-------------------------|---------------|--------------------|-------------|---------------------|
| | | typisch n | atypisch n | mit HCC-Fokus n | Grad I n | Grad \geq II n |
| vermindert | normal | 8 | 7 | 2 | 1 | - |
| | vermindert | 1 | 4 | 1 | 1 | 1 |
| | keine | - | 1 | - | - | 2 |
| vermehrt | normal | - | - | - | - | - |
| | vermindert | 1 | - | - | 1 | 1 |
| | keine | - | - | - | 4 | 73 |

Da das Ausmaß der Angiogenese in etwa mit dem Entdifferenzierungsgrad korreliert, sind arterienreiche Läsionen mit geringer portalvenöser Durchblutung histologisch meistens wenig differenziert (Solt et al. 1977, Conway et al. 1985, Ishii et al. 1985, Hayashi et al. 2002).

Liu et al publizierten 2007 eine Studie von 189 Patienten mit operativ oder durch Leberbiopsie histologisch gesichertem HCC (Tabelle 10).

Tabelle 10. HCC-Echogenität verschiedener Graduierung (nach Edmondson-Steiner) in den Kontrastierungsphasen (Liu et al. 2007)

| | Grad | n | hyperechogen | | isoechogen | | hypoechoegen | |
|--|------|-----|--------------|------|------------|------|--------------|------|
| | | | n | % | n | % | n | % |
| arterielle Phase (7-30 s p.i.) | I | 22 | 18 | 81,8 | 3 | 13,6 | 1 | 4,6 |
| | II | 114 | 108 | 94,7 | 6 | 5,3 | 0 | 0 |
| | III | 49 | 48 | 98,0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| | IV | 4 | 4 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| portale Phase (31-120 s p.i.) | I | 22 | 1 | 4,5 | 6 | 27,3 | 15 | 68,2 |
| | II | 114 | 3 | 2,6 | 22 | 19,3 | 89 | 78,1 |
| | III | 49 | 0 | 0 | 6 | 12,2 | 43 | 87,8 |
| | IV | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 100 |
| späte Phase (121-360 s p.i.) | I | 22 | 1 | 4,5 | 2 | 9,1 | 19 | 86,4 |
| | II | 114 | 2 | 1,8 | 6 | 5,3 | 106 | 92,9 |
| | III | 49 | 0 | 0 | 0 | 0 | 49 | 100 |
| | IV | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 100 |

Die Neoplasien sind mit vergleichbaren technischen Voraussetzungen wie in unserer Studie untersucht (Acuson CPS, SonoVue[®]) und ihr Signalverhalten in Abhängigkeit von der histopathologischen Differenzierung verglichen worden (HCC-Graduierung I-IV nach Edmondson

und Steiner). Es ergab sich, dass weniger differenzierte Tumoren in der Spätphase signifikant häufiger und schneller ihre Intensität verloren als besser differenzierte Karzinome. Diese Studie bestätigte die von Wermke (1998, 2006) beschriebenen pathophysiologischen Grundlagen der sonographisch darstellbaren Tumorperfusion bei hepatozellulärem Karzinom und die Resultate der vorliegenden Untersuchung. 84% der eigenen Fälle waren arterienreich, 81% verringerten ab der portalen Phase die Signalintensität mehr als das umgebende Lebergewebe.

Die Zusammensetzung des Patientengutes von Liu et al. gestattet allgemeine Rückschlüsse auf die Verteilung der Karzinomgraduierungen. Nur 4 der Patienten mit HCC entsprachen in der histopathologischen Klassifikation dem Grad IV (2%). 22 waren vergleichsweise gut differenziert (Grad I, 12%).

Verallgemeinert erlauben die Studienergebnisse die Aussage, dass die überwiegende Mehrzahl der Betroffenen in histologischen Stadien diagnostiziert werden, die den Graden II und III entsprechen (86%), von denen sich 95 bzw. 98% in der arteriellen Phase als sehr adernreich präsentieren. 78 bzw. 88% dieser beiden Patientengruppen verlieren ab der portalen Kontrastierungsphase derart an Signalintensität, dass sie sich nun weniger echogen als das umgebende Lebergewebe offenbaren. Die Treffsicherheit steigt noch mit der Untersuchung in der späten Phase, weil sich nun gar 93 bzw. 100% durch einen „Kontrastdefekt“ auszeichnen (Tabelle 12, S. 62). Diese Befunde lassen schlussfolgern, dass die Masse der Leberkrebse zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wenig differenziert sind. Daraus erklärt sich die schlechte Prognose des Tumorleidens in größeren Patientenkollektiven. Die geringe Fallzahl der Betroffenen mit einem Karzinom vom Grad IV schränkt die Aussagefähigkeit der arteriell und portal erfassten Charakteristika natürlich ein.

Die Verminderung der „Auswaschzeit“ der Gruppen II und III um mehr als 50% der Zeitdauer ab der Bolusinjektion bezogen auf die Fälle mit guter Differenzierung belegen zusätzlich den Trend einer zunehmenden Einbuße der Portaldurchblutung der Krebse (Tabelle 11). Dieses Phänomen sahen wir bei 89% unserer Patienten. Meist handelte es sich um Knoten ≥ 3 cm, die überwiegend scharf abzugrenzen waren.

Tabelle 11. Eintritt des Signalverlustes („Auswaschzeit“) unterschiedlich differenzierter Leberkarzinome in Abhängigkeit der Graduierung (Liu et al. 2007)

| Graduierung nach Edmondson und Steiner | Anzahl n | Zeitdauer bis zum Signalabfall im HCC Sekunden post injectionem |
|--|--------------------|---|
| I | 22 | 138,0 ± 114,5 |
| II | 114 | 63,2 ± 39,7 |
| III | 49 | 50,8 ± 24,3 |
| IV | 4 | 39,8 ± 8,7 |

Die Rate falsch-positiver HCC-Diagnosen ist größenabhängig. Bei Krebsen <25 mm beträgt sie mindestens 20% in den Kontrastmittel nutzenden Methoden. Ursachen sind:

- fokal konfluierende Fibrose,
- multiazinäres Regenerat mit dysplastischen Foci und bereits veränderter Perfusion,
- Kontrastphänomene, die Pseudoläsionen verursachen (vorrangig arterioportale Fisteln, s. 4.4.4.5),
- Hämangiom mit hohem Blutfluss,
- arterienreiche Filia und die
- Peliosis (Wermke 2006).

Tabelle 12. Kontrastmittelphänomene bei hepatozellulären Karzinomen (Literaturanalyse)

| Autor | Methode | Fallzahl n | signalintensiv arterielle Phase ¹ % | signalarm Portal ² -Spätphase ³ % |
|----------------------|------------|---------------|--|---|
| Jang et al. 2007 | US | 112 | 87% | 79% |
| Leen et al. 2006 | US | <82 | 93% | 83% |
| Matsui et al. 1991 | US+CT+CTAP | 84 | 94% | 94% |
| eigene Studie | US | 63 | 84%* | 75%** |

¹ 15–25 sec p.i., ² 25–120 sec p.i., ³ 120–300 sec p.i.

* werden gefäßreiche Foci in den „Knoten im Knoten“ mitberücksichtigt, erhöht sich der Anteil auf 95%

** werden gefäßreiche Foci in den „Knoten im Knoten“ mitberücksichtigt, erhöht sich der Anteil auf 81%

4.4.4.5 Kontrastverhalten von Leberkarzinomen mit arteriovenösen Tumorfisteln

Die Blutgefäße eines Leberkarzinoms verzweigen sich um den Knoten aus erweiterten Interlobararterien. Durch Invasion des Krebsgewebes hinein in die Adern der Leber wandeln sich angrenzende Portalvenen sekundär in den Tumor drainierende Venen um. Der sich intravasal ausbreitende Zapfen eröffnet den Krebsarterien ein Strombett mit geringem Widerstand, wodurch die Flussrichtung in der Vene wechselt, leicht zu erkennen mit einem Farb-Doppler. Zusätzlich ändert sich die Spektralkurve. Im arteriellen Fistelabschnitt sinkt der Widerstand, angezeigt durch einen hohen enddiastolischen Fluss. Die arteriellen Pulsationen setzen sich auf den venösen Anastomosenabschnitt fort (s. 4.4.2, S. 44).

Beim HCC ist zu unterscheiden zwischen:

- arterioportalen und
- arterio(leber)venösen (-systemischen) Kurzschlüssen,

die den Beginn und die Richtung der Kontrastmittelausbreitung beeinflussen.

Arterioportale Fisteln wirken sich im portalen Strombett des umgebenden Gewebes entweder:

- *zirkulär* um das gesamte Karzinom (Abb. 48b, S. 63; Abb. 49, Abb. 50, S. 64),
- *proximal* des Malignoms (Abb. 51b, S. 64) oder
- *distal* des Leberkrebses aus (Abb. 52b, S. 64).

Generelle Folge ist ein *vorzeitiger* und *fokal auftretender* Einstrom des Kontrastmittels aus dem arteriellen in das portale Strombett, abgebildet durch das *passagere* Auftreten von:

- zirkulär um den Tumor aufleuchtenden, koronaartigen Kontrastphänomenen,
- keilförmig distal an das Neoplasma sich anschließende signalintensive Areale und
- proximal des HCC gelegene fleckförmige Kontrastzonen (Wermke 2006).

Die sich in den Schnittbildern zeitlich limitiert abbildenden *Pseudoläsionen* verursachen Probleme in der Befundinterpretation (vgl. 1.1, S. 6):

- Fehlinterpretationen als echte Neubildung,
- Maskierung des Tumors oder
- Überbewertung der Größe (Abb. 48b, S. 63; Abb. 49–51b, Abb. 52b; S. 64).

Bei sich proximal auswirkenden ap-Fisteln ist im Schnittbild oft ein intraportaler Krebszapfen mit portaler Flussumkehr zu erkennen. Patienten mit diesen Befunden haben eine schlechtere Prognose, weil exzessive Fisteln häufig mit aggressivem Krebswachstum verbunden sind.



Abb. 48a, b. Leberkarzinom mit zirkulär angeordneten arteriportalen Tumorfisteln.
a Fundamentales Grauwertbild.



b Unschärfer Kontrastsaum zirkulär um das HCC.

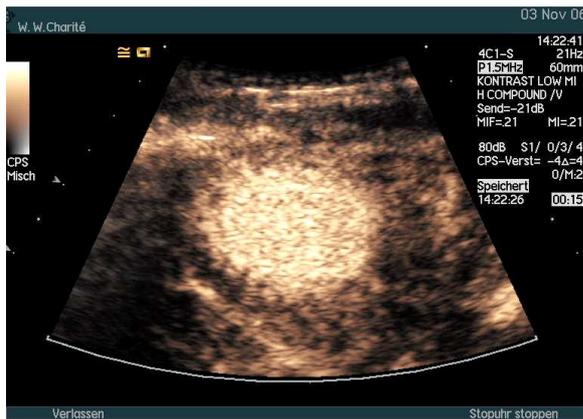


Abb. 49. Zirkumskripter Kontrastsaum um ein hepatozelluläres Karzinom



Abb. 50. Zirkumskripter Kontrastsaum um einen „Knoten im Knoten“.



Abb. 51a, b. Proximal eines Leberkarzinoms auftretende Pseudoläsion.
a Fundamentales Grauwertbild.



b Vorzeitige fleckförmige Kontrastierung des Lebergewebes proximal des hepatozellulären Karzinoms.



Abb. 52a, b. „Knoten im Knoten“ mit distal des Gebildes auftretender Pseudoläsion.
a Fundamentales Grauwertbild, segmentale Gallenwegsstaung in S II.



b Arterienreiche Areale im Knoten, signalreiche Pseudoläsion in SII-IV durch arterioportale Fisteln.

4.4.4.6 Minderverfettung in der Nachbarschaft von Karzinomen in der Fettzirrhose

Arterioportale Fisteln sind die Ursache für Areale geringeren Fettgehaltes in der Tumornachbarschaft bei Steatosis hepatis bzw. Fettzirrhose. Weil der Lipidgehalt im Portalblut über diese Kurzschlüsse durch arterielles Blut verdünnt wird, entstehen Minderverfettungszonen, die sich deckungsgleich zur Pseudoläsion im Kontrastbild ausbilden und die im Grauwertbild zur Überschätzung der realen Tumorgöße führen (Abb. 48-54, S. 63ff).



Abb. 53a-c. Tumorzapfen in der Pars umbilicalis mit peritumorale Minderverfettung.
a Fundamentales Grauwertbild. **b** Kontrastierung der HCC-Arterien. **c** Distale keilförmige Pseudoläsion.



Abb. 54a-c. Invasion in die V. hepatica media, keilförmige peritumorale Minderverfettung.
a Fundamentales Grauwertbild. **b, c** Gleichzeitige Kontrastierung der HCC-Arterien und der Portalvenen.

4.4.4.7 Pseudokapselbildung durch Leberkarzinome

Ein kleineres HCC kann sich durch eine Pseudokapsel vom übrigen Gewebe abgrenzen. Histologisch besitzt diese zwei Schichten. Der unmittelbar dem Malignom anliegende Anteil besteht aus Bindegewebe, ausgelöst durch den Untergang angrenzender Hepatozyten durch die Krebskompression. In der äußeren Lamelle sind Arterien und Portalvenen anzutreffen („Kapselgefäße“). Letztere dienen der venösen Drainage der Neoplasie. Sie erklären den unter 4.4.4.5 gezeigten koronaartigen Saum während der kapillären und portalen Kontrastierungsphasen durch den Blasenabstrom in die umgebenden Sinusoide (Abb. 48b, S.63; Abb. 50, S. 64). Die Arterien stellen sich in der kapillären Phase bogenförmig angeordnet dar. Daraus verzweigen sich büschelartig Äste in chaotischer Architektur (Abb. 20, S. 35). Wermke (2006) berichtet über ein 13 cm (!) großes HCC bei Hepatitis B, das eine Pseudokapsel besaß (Abb. 55a, b; leere Pfeile, S. 66). Diese war im Sonogramm und Operationspräparat gleichermaßen

gut zu erkennen. Zusätzlich befand sich eine 3 mm messende Filia außerhalb der Kapsel (gefüllte Pfeilspitze). Das Farb-Doppler-Sonogramm zeigte Kapselarterien (Abb. 55c) mit den Spektralkurven arteriovenöser Fisteln (Abb. 33, S. 45). Die Form der Doppler-Kurve zwingt zur Vermutung der Metastasierung durch den Abstrom von Tumorzellen über arterioportale oder arteriosystemische Anastomosen. Das Kontrastbild (Abb. 55d) verstärkte die Kapselarterien mit ins Tumorzentrum sich verzweigenden Ästen (Pulsinversion ohne CPS-Modus).

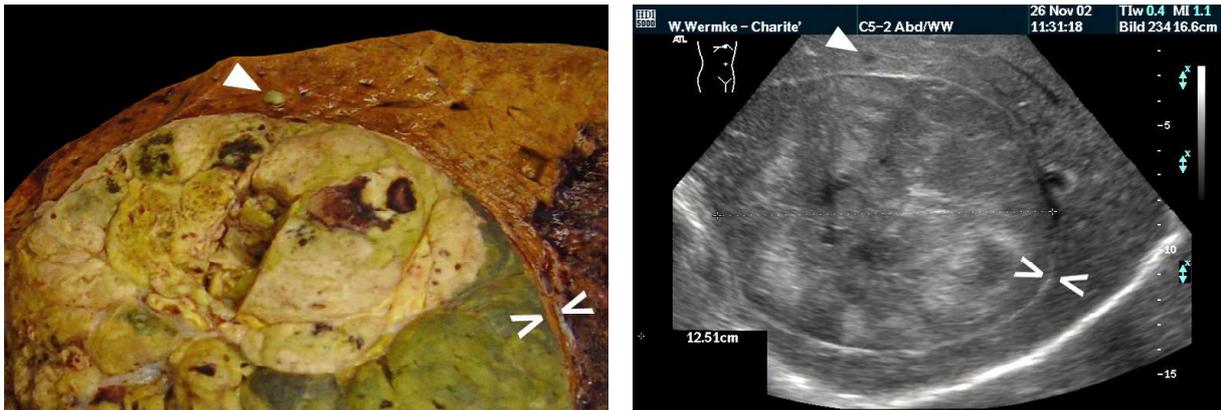
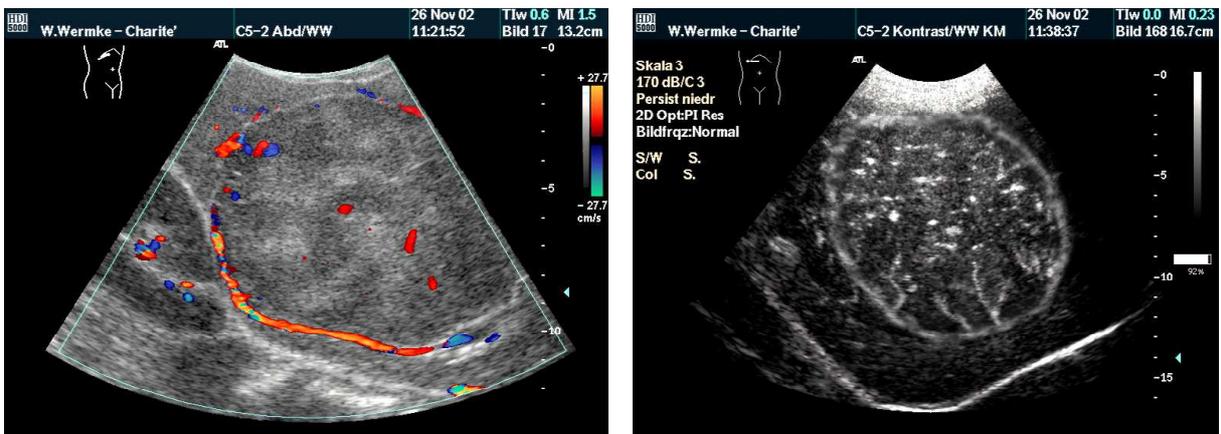


Abb. 55a–d. Gekapseltes Leberkarzinom mit extrakapsulärer Absiedelung.

a Schnittfläche des Resektates (offene Pfeile = Kapsel).

b Fundamentales Grauwertbild (voller Pfeil = Filia).



c Kapselarterien im Farb-Doppler.

d Kontrastierung der Kapselarterien.

4.5 Metastasierungswege hepatozellulärer Karzinome

Der bevorzugte Weg ist durch die Invasionstendenz des Leberkarzinoms in die Portalvenen gekennzeichnet. Sind größere Venen betroffen, etwa der rechte oder linke Portalhauptast oder gar der Pfortaderstamm, gilt eine Ablation als kontraindiziert (Abb. 56, S. 67).

Im Grauwertbild ist die Ausmauerung der Portalvenen durch ein HCC mitunter schwer zu erkennen (Abb. 56a, S. 67). Die Lumen weiten, stark kontrastierten Arterien des Sonogrammes während der arteriellen Kontrastierungsphase (Abb. 56b, S. 67) erklären sich aus zwei Phänomenen:

1. Ektasie der A. hepatica dextra infolge geringen Strömungswiderstandes in den Krebsarterien, weil diese das Tumorblut über arteriovenöse Fisteln drainieren. Dadurch tritt ein „steal“-Phänomen auf, ablesbar aus der dilatierten A. hepatica dextra im Vergleich zu anderen Leberarterien und den ektatischen intraportalen HCC-Arterien.
1. Einbruch des arterienreichen Leberkarzinoms in die hilusnahen Portalvenen mit Mikroblaseneinstrom in Lumen weite intraportale Tumorarterien geringer Resistenz und vorzeitige Kontrastierung peripherer Portalvenen.



Abb. 56a–c. Tumorverschluss des Pfortaderstammes und beider Rami principales.
a Fundamentales Grauwertbild. **b** Arterielle Kontrastphase. **c** Ende der portalen Kontrastphase.

Die Abbildung 56c lässt wesentlich besser die korallenartige Ausmauerung der großen Portalvenen durch Tumorgewebe erkennen, weil die Mikroblasen bei Verschluss der hilusnahen Venen antegrad über arterioportale Fisteln in die Sinusoide des tumorfreien Lebergewebes gelangen und sich dort anreichern, während das intravasale Tumorgewebe durch den Blasenabstrom nun bereits eine geringere Mikroblasenkonzentration aufweist. Diesem Phänomen sollte besondere Aufmerksamkeit zuteil werden, weil es für die Indikationsstellung für Tumorablativmaßnahmen von großer Bedeutung ist (Wermke 2006).

Der intrahepatischen Ausbreitung folgt in geringerer Häufigkeit die hämatogene Absiedelung in die Lunge, gefolgt von Knochen (Wirbelkörper, Rippen), Lymphknoten (Leberpforte, peri-pankreatische, paraaortale oder retroperitoneale Noduli lymphatici) und Nebennieren. Selten kommen Filiae im Peritoneum, ZNS, in der Haut oder in der Muskulatur vor (Katyal et al. 2000).

In 2–15% der Fälle finden sich Abtropfmetastasen auf dem Bauchfell. Die peritoneale Ausbreitung ist in der Regel Folge einer Ruptur in die freie Bauchhöhle oder einer Biopsie bzw. eines ablativen Eingriffes (bei ca. 1–3% der Fälle, Ryder 2003).

4.6 Klinische Symptome und Laborbefunde hepatozellulärer Karzinome

Die meisten hepatozellulären Karzinome sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung weit fortgeschritten. Ein Grund dafür ist, dass Frühsymptome beim HCC selten auftreten, sie zu Beginn sich nur schwer von denen der umgebauten Leber abgrenzen und zunächst eine Progression der Grunderkrankung vermuten lassen („Leberhautzeichen“, anomale Palpationsbefunde der Größe, Konsistenz und Oberflächenbeschaffenheit der Hepar, Zeichen eines Pfortaderhochdruckes, Symptome der hepatischen Enzephalopathie).

Das Auftreten von Beschwerden und ihre Häufigkeit zwischen Regionen mit hoher und solcher mit niedriger HCC-Prävalenz ist unterschiedlich. So waren in einer chinesischen Studie nur 35% von 475 Patienten mit HCC zum Zeitpunkt der Diagnosestellung asymptomatisch (Tang Zy 1985). Das wohl häufigste Symptom in Ländern mit hoher Prävalenz sind Bauchschmerzen, die im rechten Oberbauch oder epigastrisch wahrgenommen werden. In Afrika südlich der Sahara geben bis zu 95% der Patienten Schmerzen an, in Regionen mit geringer Häufigkeit für Leberzellkrebs dagegen nur 50–60%. Etwa ein Drittel der Betroffenen bemerkt eine Resistenz im rechten Oberbauch (El-Domeiri 1971, Chlebowski et al. 1984).

Regionale Unterschiede lassen sich auf unterschiedliche Tumorgrößen zurückführen (Kew et al. 1971, Chlebowski et al. 1984, Schafer und Sorrell 1999). In Europa und Amerika, wo das HCC meist in der Umbauleber entsteht, imponieren zunächst die klinischen Zirrhosezeichen, die wenig mit dem histopathologischen Befund korrelieren. Aszites soll häufiger vorhanden sein (bis zu 60%, Kew et al. 1971, 32% im eigenen Patientenkollektiv). Schwäche und Unwohlsein sind unspezifische Symptome mit unterschiedlicher Häufigkeit (30–75%) (Lai et al. 1981). Gewichtsverlust kann ein Anzeichen für die Entwicklung eines Leberkarzinoms sein, die Angaben darüber schwanken allerdings beträchtlich.

Bermann empfahl 1951 eine klinische Einteilung des HCC in offensichtliche Leberkrebse, okkulte Tumoren und Neoplasien, die sich aus Komplikationen vermuten lassen. Zu diesen zählen Fieber, Hämoperitoneum, Ikterus und Metastasierung.

Durch Tumorruptur bildet sich ein akutes Abdomen mit Hämoperitoneum aus (Abb. 57, S. 69). Zu dieser Komplikation tendieren Patienten mit exophytem Krebswachstum (Adrian und Di Bisceglie 2002). Ihre Häufigkeit wird in der Literatur mit 7–14% angegeben. Sie ist in Europa und Amerika eher selten, kommt in Afrika und Asien dagegen häufiger vor. Leitsymptome sind Schmerzen und blutiger Aszites. 60–90% der Betroffenen geraten auf Grund des Hämoperitoneums in einen Schockzustand. Die Prognose ist schlecht (Okazaki 1991). Ikterus ist selten und kommt nur vor, wenn die Leberfunktion schwer gestört ist oder ein me-

chanischer Gallenwegsverschluss das Tumorleiden kompliziert (Abb. 52a, S. 64). Literaturangaben schwanken zwischen 1–12% der HCC-Fälle (Kew und Paterson 1985).

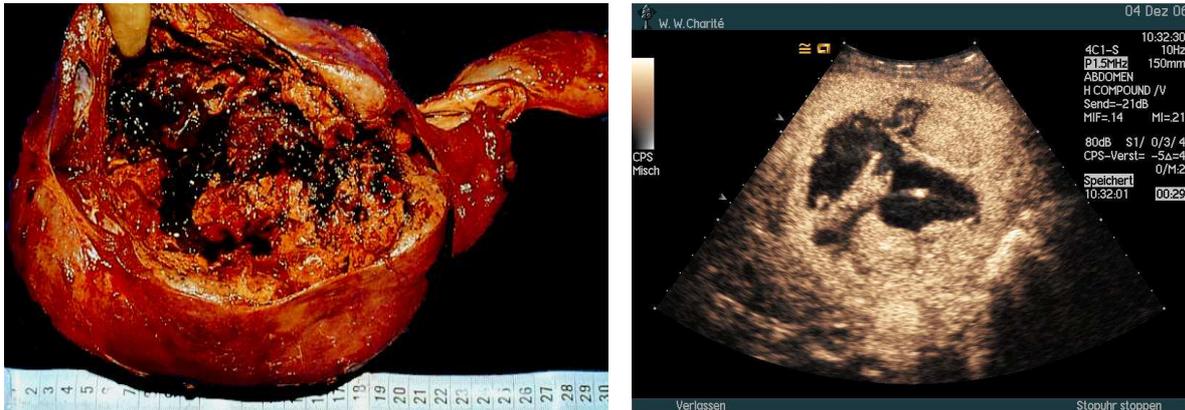


Abb. 57a, b. Hämorrhagisches hepatozelluläres Karzinom.

a Makroskopisches Präparat.

b Kontrastmittelsonographie (29 s p.i.).

Im eigenen Patientengut waren bei 4 Patienten segmental durch Tumorkompression gestaute Cholangien vorhanden – immer durch langsam wachsende Karzinome mit guter Zelldifferenzierung. Ein Ikterus verschlimmert sich im Laufe des Leidens, oft begleitet von Pruritus, was dazu verleitet, die Neoplasie (zunächst) als Cholangiokarzinom anzusehen (Wermke 2006).

Für die Diagnosestellung sind manche Laborwerte neben der Anamnese (Risikogruppe, Noxen) wichtig. α -Fetoprotein (AFP) wird im Serum als Tumormarker bestimmt (Gorog et al. 2005). Werte um 10–20 ng/ml sind normal, Konzentrationen >400 ng/ml gelten als hochverdächtig auf ein Karzinom. Allerdings zeigen gerade kleine Krebse oft niedrige AFP-Werte; einige der Tumore produzieren kein AFP. Des- γ -Carboxyprothrombin kann als anomales Prothrombin nachweisbar sein; es korreliert mit der AFP-Erhöhung (Gorog et al 2005). Andere krebverdächtige Befunde (paraneoplastische Syndrome) sind:

- Erythrozytose als Folge einer Erythropoetin ähnlichen Aktivität des Tumors,
- Hyperkalzämie durch Sekretion einer Parathormon ähnlichen Substanz,
- Hypercholesterinämie,
- Hypoglykämie,
- eine erworbene Porphyrie und
- Dysfibrinogenämie.

Für Vorsorgeuntersuchungen bei Risikopatienten wird heute die Kombination von α -Fetoprotein-Werten mit der Ultraschall Diagnostik empfohlen, wobei die Sonographie eine viel höhere Sensitivität als das AFP besitzt (Bruix und Sherman 2005).

4.7 Fehlerdiskussion

4.7.1 Allgemeine Ursachen von Fehlerquellen

Die Sonographie liefert Schnittbilder, die in ihrer Qualität und Interpretation mehr von der Erfahrung des Untersuchers abhängen als es in anderen bildgebenden Verfahren der Fall ist. Zusätzlich beeinflussen bzw. limitieren die Diagnosestellung der technische Stand des zur Verfügung stehenden Gerätes, seine Einstellung, die Untersuchungsbedingungen und die Patientenkonstitution (vgl. 1.1, S. 6).

Obleich für Karzinome charakteristische Sonogramme nachweisbar sind, gibt es Fallstricke, die eine Befundinterpretation erschweren oder zur Fehldiagnose führen. Als Beispiel aus dem Bereich der Graubildsonographie sei die Differenzierung der Gerinnungsthromben von Krebszapfen erwähnt, die in diesem Verfahren identisch erscheinen; quer angeschnitten aber wie eine Neoplasie imponieren. 14% unserer Patienten hatten solche Gerinnsel. Für die Differenzierung intravasalen Gewebes sind mindestens eine Doppler-Untersuchung, besser noch die Kontrastmittelsonographie notwendig. Werden in intravasalem Gewebe arterielle Spektralkurven nachgewiesen, handelt es sich um Krebsarterien. Ausschließlich venöse Spektren kommen in sich rekanalisierenden Gerinnseln vor. Bei einem Leberkarzinom ist das gleichzeitige Auftreten von Abscheidungsthromben möglich (Abb. 58). Trotz schlechter Gerinnung



und niedriger Thrombozytenzahlen bilden sich Portalthromben auch bei Zirrhose. Außerdem ist es keine Seltenheit, dass sich am Krebszapfen zusätzlich Gerinnsel anlagern, die größer als das Karzinom sein können.

Abb. 58. Histologisch seit 6 Jahren bekanntes fettreiches multiazinäres Regenerat mit seit 4 Jahren unverändert wandständigem Portalthrombus in der Pars umbilicalis.

Die histopathologische Graduierung der Karzinome nach Edmondson und Steiner blieb in der Studienauswertung unberücksichtigt, weil sie nicht in allen Fällen dem mikroskopischen Befund zu entnehmen war. Daher sind die in der Auswertung berücksichtigten Kriterien unisono dem Begriff „Leberkarzinom“ zugeordnet worden. Wie in der Diskussion dargestellt, ist diese Vorgehensweise zwar praktisch verständlich, aber wissenschaftlich angreifbar.

Ebenso fehlt der Vergleich mit einer Kontrollgruppe von Regeneratknoten ohne dysplastische Veränderungen bzw. maligne Foci. Bei 30% unserer Patienten wurde die Diagnose HCC ein-

zig aus dem Material einer perkutanen, jedoch Ultraschall gezielten Biopsie gesichert. Die in der Literatur für dieses Verfahren angegebene Sensitivität schwankt zwischen 67–100%, im Durchschnitt liegt sie bei 85% (Chieng 2004). Da nur positive Befunde eines Leberkarzinoms in die Untersuchung Eingang fanden, spielen falsch-negative Befunde der Kontrastmittelsonographie in der vorliegenden Auswertung jedoch keine Rolle.

Interessant wäre die Untersuchung eines möglichen Zusammenhanges zwischen der Größe des Tumors und seinem Kontrastverhalten. Diese Fragestellung war im zu Grunde liegenden Studienprotokoll nicht vorgesehen.

4.7.2 Fehlerquellen der Doppler-Untersuchungen

Die Darstellung von Doppler-Kurven wird maßgeblich durch die Geräteparameter bestimmt. Für eine artefaktarme Flusskurvendarstellung müssen Doppler-Geräte mit Wandfiltern versehen sein. Hoch gewählte Filter schneiden allerdings niederfrequente Spektralkurvenanteile ab. Da diese langsamen Strömungen entsprechen, können dadurch niedrige enddiastolische Geschwindigkeiten vorgetäuscht werden. Auch kann deshalb die Flussumkehr geringer Blutströmungen ausgeblendet werden. Bei der Interpretation von Doppler-Kurven sind gerätetechnische Parameter zu berücksichtigen (vgl. 1.1, S. 6). Nach Wermke und Gassmann (1998) werden Spektralkurven verfälscht durch:

- unangepasste Pulswiederholungsraten (PRF),
- nicht repräsentatives Messvolumen im Bezug auf das Strömungsprofil,
- dem Gefäßdurchmesser nicht angepasste Schallkeule,
- unexakte Positionierung der Probe im zu untersuchenden Blutgefäß,
- ungünstiger Doppler-Winkel, wodurch Spiegelartefakte auftreten und
- zu hoch oder zu tief gewählte (breitbandige) Wandfilter.

4.7.3 Fehlerquellen der Kontrastmittelsonographie

Wermke (2006) zufolge ist unabhängig von der Existenz eines Karzinoms nach Bolusinjektion des Kontrastmittels in mehr als der Hälfte der Fälle mit Phänomenen zu rechnen, die Quelle von Fehldiagnosen sein können.

Oft passager auftretend, kommen sie in allen Regionen vor, bevorzugen aber Areale nahe der Organkonturen und die Segmente II–V und VII. Dabei zeigen sich in der arteriellen Phase signalintensive 5–25 mm große Areale, die landkarten- bzw. koronaartig oder keilförmig auftreten und die in den portalen oder späten Kontrastierungsphasen wieder verschwinden.

Ursachen liegen:

- in der Anatomie (z.B. frühzeitiger Mikroblasenzustrom über die Vv. cysticae, paraportale Venen, aberrante und akzessorische Adern),
- in fokaler Entzündung (Ödem, Abszess, Cholangitis, Cholezystitis),
- im verminderten Portalblutfluss,
- im Leberumbau,
- in Thrombosen (Portal-, Lebervenen),
- in einer Leberkongestion durch Vitien, Herzinsuffizienz, pulmonale Hypertonie,
- im Gallenstau,
- in kongenitalen oder traumatischen arteriovenösen Fisteln,
- im „steal“-Phänomen großer tumorartiger Gebilde (FNH) oder Hämangiome und
- in einer externen Leberkompression (z. B. Rippenpathologien, extrahepatisches Hämatom) (Wermke 2006, vgl. 1.1, S. 6).

In der Ultraschalldiagnostik ist die Anzahl sowohl falsch-positiver als auch falsch-negativer Diagnosen in allen Modi abhängig von der Tumorgröße. Für die Kontrastmittelsonographie muss dabei mit mindestens 20% bei Krebsen ≤ 20 mm gerechnet werden.

Ursachen sind:

- multiazinäre Regenerate geringer Dysplasie, die selten schon eine vermehrte arterielle Durchblutung bei gleichzeitig verminderter portaler Perfusion aufweisen,
- Regenerate mit hohem Anteil an obliterierten Portalvenen, wodurch sich deren arterielle Perfusion kompensatorisch erhöht, die portalvenöse Signalintensität aber vermindert ist,
- infarzierte Regeneratknoten, die innerhalb der arteriellen Kontrastphase als „Signaldefekte“ auftreten und dadurch mit höhergradigen Dysplasien zu verwechseln sind,
- Areale konfluierender Fibrosen, in denen Leberarterien dicht aneinander gedrängt verlaufen (arterienreicher fibrotischer Knoten), während die vulnerableren Portalvenen durch Massennekrosen obliteriert sind (verminderte oder fehlende portale Perfusion),
- gut differenzierte Krebse, deren arterielle und portale Perfusion sich noch nicht ausreichend von der Durchblutung des umgebenden Gewebes unterscheidet,
- hochgradig infarzierte, nekrotische bzw. eingeblutete Leberkarzinome, die sich im Kontrastverfahren wie ein solitärer nekrotischer bzw. fibrotischer Knoten verhalten,
- Kontrastphänomene, die Pseudoläsionen erzeugen, hier vor allem durch arterioportale Fisteln,

- Hämangiome mit hohem Blutfluss,
- Leberzelladenome (Abb. 59a-i),
- Peliosis hepatis und
- arterienreiche Filiae (neuroendokrines Karzinom, Melanom, Brustkrebs, Nierenkarzinom, malignes Lymphom, Sarkom u.a.) (vgl. 1.1, S. 6).

Das Adenom stellt unter den primären gutartigen Lebertumoren die wichtigste Differentialdiagnose für das Karzinom dar (Abb. 59a). Als epitheliale Neoplasie tritt es zwar heute selten auf, zeigt aber ein ähnliches Kontrastverhalten wie das HCC:

- hepatopetaler Kontrastierungsmodus – beginnend am Tumorrand (Abb. 59b),
- rascher Adenomintensitätsanstieg in der arteriellen Phase (Abb. 59c, d),
- progredienter Kontrastverlust in der Spätphase im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe wegen fehlender Portalvenen (Abb. 59e).



Abb. 59a-i. Leberzelladenom.
a Fundamentales Grauwertbild.



b Früharterielle Kontrastphase (I).



c Früharterielle Kontrastphase (II).



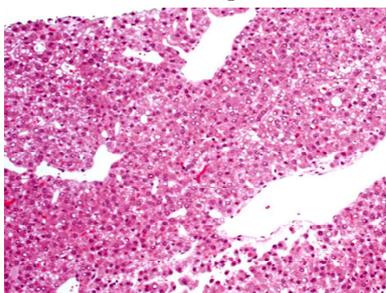
d Arterielle Kontrastphase.



e Späte Kontrastphase.



f Gezielte Adenombiopsie.



g Mikroskopie: Peliosis hepatis.



h Einblutung nach Biopsie.



i Kapilläre Kontrastphase.

Da die Sinusoide mancher Adenome peliosisartig dilatiert sind (Abb. 59g, S. 73), tritt der Kontrastabfall mitunter durch die geringe Strömungsgeschwindigkeit erst spät ein. Das Adenom und seine Abgrenzung zum Malignom erfordert deshalb die histologische Diagnose. Die Biopsie ist allerdings mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden (Abb. 59f, h, i, S. 73). Auch gestattet es die Histologie mitunter nicht, ein gut differenziertes Karzinom sicher auszuschließen. Besteht Operationsindikation (Schmerzen, Blutungen, die Leberkontur überragender oder gestielter Tumor), ist die Laparotomie ohne vorherige perkutane Biopsie angebracht.

Die Prognose von Adenomen ist nicht zuletzt auf Grund der geringen Fallzahl unklar, Spontanregressionen sind bekannt.

Es besteht die Rupturgefahr mit der Ausbildung eines Hämoperitoneums. Wenngleich multiple Adenome und Karzinome bei manchen Erkrankungen vorkamen (z.B. Glykogenose), wird heute die HCC-Entstehung durch eine maligne Transformation des Adenoms angezweifelt. Viel eher scheint es so zu sein, dass sich Karzinome zusätzlich neben der gutartigen epithelialen Neoplasie entwickeln, deren Ursprung nicht im Leberzelladenom liegt.

4.8 Zusammenfassende Bewertung sonographischer Befunde des Leberkarzinoms und Schlussfolgerungen

In Europa sind die meisten Leberkarzinome mit einer Zirrhose vergesellschaftet. Die Krebsdiagnose knotenförmiger Läsionen wird durch bildgebende Verfahren aufgrund der Ähnlichkeit mit multiazinären Regeneratknoten unterschiedlicher Echogenität erschwert.

Das HCC präsentiert sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung überwiegend als ≥ 2 cm messender Knoten in der umgebauten Leber. Die Schwierigkeit, darin ein Tumorfrühstadium zu erkennen, ist eine Ursache der schlechten Prognose des HCC.

Vorsicht ist geboten bei negativem histologischen Ergebnis. Dieses ist möglicherweise Folge dessen, dass die Läsion durch die Biopsie nicht getroffen oder das gewonnene Material unzureichend aufgearbeitet wurde.

Als krebverdächtige Befunde (vgl. 1.1, S. 6) in der fundamentalen und Doppler-Sonographie der Leber gelten:

- die Abbildung einer soliden oder komplexen Raumforderung in der Zirrhose,
- Lebertumoren, die einen segmentalen Gallenwegsverschluss auslösen,
- Arterien, die Äste zirkulär in den Knoten entlassen oder am Tumorrand einen Gefäßhilus bilden,
- Arterien an/in einem soliden Lebergebilde mit retrogradem enddiastolischen Fluss, sehr hohem oder nur geringem Strömungswiderstand,
- arteriovenöse Fisteln am Rand oder innerhalb eines soliden Lebertumors,
- pulsatiler hepatofugaler Fluss in Portalvenen nahe eines soliden Leberherdes,
- pulsatiler hepatopetaler Fluss in einer Portalvene proximal einer soliden Leberläsion,
- intravenöse Gebilde solider Natur mit pulsatilen Spektralkurven im Sinne einer Arterie oder einer arteriovenösen Fistel,
- pulsatiler hepatopetaler Fluss in einer durch ein intraluminales zapfenförmiges Gebilde veränderten Portalvene.

Im Kontrastsonogramm erkennt man ein HCC als arterienreiche Neoplasie, die portal wenig oder nicht durchblutet wird. Fast alle zeigen chaotisch angeordnete Tumorarterien mit:

- irregulärem Aufzweigungsmodus,
- vermehrten Verästelungen,
- Kalibersprüngen und der
- Ausbildung arteriovenöser Fisteln.

Arterioportale Tumorfisteln sind Ursache für mannigfaltige Kontrastierungsphänomene. Als Pseudoläsion auftretend, resultieren daraus insbesondere Überschätzungen der realen Tumorgöße oder das Maskieren eines Karzinoms im signalintensiven Lebergewebe (vgl. 1.1, S. 6).

Aufgrund unserer Erfahrungen und Studienergebnisse empfehlen wir:

- Noduläre Veränderungen < 1 cm Größe im umgebauten Organ sollten vierteljährlich sonographiert werden.
- Sonographisch abgrenzbare Knoten ≥ 1 cm in der Zirrhose gelten bis zum Beweis des Gegenteils als verdächtig auf ein HCC.
- Bei Knoten von 1–2 cm Größe ist die Biopsie indiziert, da die diagnostische Sicherheit der Schnittbildverfahren untersucherabhängig noch unzureichend ist und Befunde auftreten, die sich in der Zuordnung zwischen „benigne“ und „maligne“ befinden.
- Bei Knoten von 1–2 cm Größe mit regional retrogradem Portalfluss oder Dopplerspektren arteriovenöser Fisteln ist eine echosignalverstärkte Sonographie anzustreben bzw. die Indikation zur Kontrastmittel gestützten Computer- oder Magnetresonanztomographie zu stellen. Findet sich ein arterienreicher Fokus innerhalb der suspekten Läsion, muss von einem Frühkarzinom ausgegangen und eine Biopsie ohne Hinweise für ein Karzinom gezielt wiederholt werden.
- Der identische Befund eines gefäßreichen Knotens in der Zirrhose ≥ 2 cm mit fokalem Kontrastverlust ab der Portalphase in zwei Kontrastmittel nutzenden Schnittbildverfahren bedeutet eine ausreichende Sicherheit für die Diagnose eines Leberkarzinoms.
- Ein sich in der Kontrastmittelsonographie der umgebauten Leber abgrenzender gefäßreicher Knoten ≥ 2 cm mit fokalem Perfusionsabfall ab der portalen Phase im Verbund mit AFP-Werten ≥ 400 ng/ml entspricht einem Malignom.
- Zusätzliche solide Gebilde innerhalb von Venen müssen gezielt untersucht werden. Sind daraus Doppler-Kurven von Arterien oder arteriovenösen Fisteln abzuleiten, gilt die Gleichung „echoarm umsäumter Herd in der Zirrhose + gleichzeitiger Nachweis intravenösen Gewebes = hochwahrscheinliche Krebsdiagnose“.
- Entwicklungsstufen der Karzinogenese vom Regenerat zum HCC stellen eine besondere Herausforderung dar. Zeigen sich innerhalb der arteriellen Kontrastierungsphase in soliden Gebilden fleckförmige Abschnitte hoher Mikroblasenkonzentration, liegt ein „Knoten im Knoten“ vor. Negative Punctionsergebnisse für das Vorliegen eines Karzinoms sind unter Ausnutzung der Kontrastsonographie zu kontrollieren, wobei in der Biopsie ein gefäßreiches Areal innerhalb des suspekten Gebildes anzuvisieren ist.

- Knoten in der Zirrhose mit einer im Vergleich zur Umgebung geringeren arteriellen Perfusion sollten mikroskopisch untersucht werden. Ist der immunhistologische Befund ohne Karzinomverdacht, sind dem Patienten vierteljährliche Verlaufskontrollen zu empfehlen. Struktur- und Größenänderungen der suspekten Noduli in diesem Zeitraum bedeuten in praxi die Transformation zum HCC.
- Patienten mit solchen arterienarmen Knoten auf dem Boden einer chronischen Hepatitis sind potentielle Kandidaten für einen tumorablativen Eingriff.
- Der sonographische Nachweis einer Invasion des Pfortaderstammes oder der Rami principales durch eine gefäßreiche Neoplasie in der Zirrhose entspricht einem Krebsstadium ohne Aussicht auf resektive oder ablativ Kurabilität.

5. Zusammenfassung

Nach retrospektiver Auswertung der Daten von 63 Patienten mit hepatozellulärem Karzinom zeigte sich, dass diese bevorzugt bei Männern und nahezu immer in einer Zirrhose auftreten. Das mittlere Alter betrug bei Diagnosestellung 63 Jahre. Die Tumoren waren zwischen 10 und 140 mm, im Mittel 47 mm, groß und traten sowohl einzeln als auch multipel (19%), sowie überwiegend über die Segmentgrenzen hinaus wachsend auf.

Im Grauwertbild war in der Hälfte der Fälle eine echoarme Läsion charakteristisch (51%). 22% zeigten sich reflexreich, 25% hatten ein heterogenes Muster. Ein echoarmer „Halo“ wurde in 38% beobachtet.

24% der 63 ausgewerteten Patienten zeigten in der fundamentalen Sonographie Krebszapfen in segmentalen Portalvenen.

Um über die reale Häufigkeit einer Portalveneninvasion in der sonographischen Praxis annähernd eine Aussagen treffen zu können, müssten allerdings 13 weitere Patienten Berücksichtigung finden, die zur Diagnosestellung bereits einen Tumorverschluss der Rami principales oder des Pfortaderstammes aufwiesen und deshalb aus der Studie ausgeschlossen wurden. Werden sie hinzugezählt, ergibt sich ein Anteil von 37% an Krebserkrankten mit sonographisch darstellbarer Portalveneninvasion. Da jedoch 60% der 63 Fälle im gepulsten Doppler arterioportale Fisteln bzw. sich davon ableitende Kontrastierungsphänomene aufwiesen, ist mit einer noch höheren Rate an karzinomatöser Gefäßinvasion zu rechnen.

Die Untersuchung der Portalvene des HCC tragenden Lebersegmentes mit dem gepulsten bzw. dem Farb-Doppler ließ bei 35% einen retrograden pulsatilen Portalfluss erkennen – ebenfalls ein Zeichen der portalen Gefäßinvasion.

14% aller HCC-Patienten hatten nach den Ergebnissen der Doppler-Untersuchung und der Kontrastmittelsonographie arteriosystemische Tumorfisteln.

Nach der Applikation von Echosignalverstärkern sind bei einem Leberkarzinom ein rasches Anfluten in der arteriellen und ein im Vergleich zum umliegenden Lebergewebe stärkerer Signalabfall ab der portalen und in der Spätphase charakteristisch („Auswaschen“) (vgl. 1.1, S. 6).

Diese Kombination kam bei 75% vor (47 von 63 Fällen mit komplett arterienreichen Herden). 53 der 63 Patienten (84%) zeigten einen im Kontrastverlauf den gesamten Herd betreffenden

Arterienreichtum. 89% davon offenbarten ab der Portalphase auch den für ein Malignom typischen Kontrastierungsverlust (47 von 53 Fällen).

Bei 7 anderen Patienten (11%) kontrastierten sich nur fleckförmige Abschnitte während der arteriellen Phase innerhalb der Tumoren („Knoten im Knoten“). 4 davon konnten histologisch als Karzinom klassifiziert, in 3 Fällen ein HCC zunächst nicht bestätigt werden. Das gelang erst durch eine erneute Biopsie unter Kontrastierungskontrolle. Von den 7 Patienten mit solchen Knoten zeigten 4 einen fokalen Signalverlust ab bzw. nach der portalen Kontrastphase.

Die krebsverdächtige Läsionen von 3 der 63 Patienten erschienen während der arteriellen Phase als mikroblasenarme Areale (5%). Ihre Signalintensität glich sich der Umgebung erst innerhalb der Portalphase an; sie unterschied sich auch im späteren Verlauf nicht mehr davon. Histologisch wurde zunächst ein Karzinom ausgeschlossen.

Der weitere Verlauf ergab aber einen Befundwandel in Größe, Struktur und Kontrastverhalten, der Anlass zur Rebiopsie mit dem Ergebnis eines Leberkrebses war.

Insgesamt befanden sich im Gesamtpatientengut 6 Patienten, deren erstes histologisches Ergebnis sich im weiteren Verlauf nicht mit der Enddiagnose des Karzinoms deckte (9,5%). Die Erklärung dafür ist in erster Linie in der zwischenzeitlichen Transformation eines dysplastischen Knotens zum HCC zu suchen.

Die nach der Sonographie bei vielen Patienten durchgeführten Untersuchungen mittels CT (57%) oder MRT (24%) brachte in keinem Fall zusätzliche Erkenntnisse hinsichtlich der Dignität, Differenzierung oder lokalen Ausdehnung der Karzinome.

Es war nicht Ziel dieser Dissertation, Aussagen über die diagnostische Sicherheit und die Möglichkeiten anderer Verfahren als der Sonographie zu treffen. Dazu wäre ein anderes Studienprotokoll notwendig gewesen.

Die vorliegende Arbeit verdeutlicht, dass die Ultraschalldiagnostik eine veritable Methode zur Artdiagnose von Leberzellkarzinomen ist. Ein eindeutiger sonographischer Befund unter Einsatz von Echosignalverstärkern in Kombination mit entsprechenden klinischen und Laborbefunden bietet hinreichende Sicherheit und macht zusätzliche Schnittbilduntersuchungen zu diagnostischen Zwecken bis auf wenige Ausnahmen unnötig. Voraussetzung ist allerdings ein Untersucher, der über ein spezielles pathomorphologisches und pathophysiologisches Wissen verfügt, ein modernes Sonographiegerät nutzen kann und überdurchschnittliche Kenntnisse der Hämodynamik und des Kontrastierungsverhaltens von Lebertumoren besitzt.

Tabelle 13. Zusammenfassende Übersicht der fundamentalen Ultraschalldiagnostik und der Kontrastmittelsonographie von 63 Patienten mit Leberkarzinom

| Tumorbefunde | Fallzahl n | Häufigkeit % |
|--|-----------------------|-------------------------|
| Grauwertbild | | |
| echoarm | 32 | 51 |
| echoreich | 14 | 22 |
| isoechogen | 1 | 2 |
| echokomplex | 16 | 25 |
| „Halo“ | 24 | 38 |
| Kontrastphänomene | | |
| arterienreich | 53 | 84 |
| arterienarm | 3 | 5 |
| verminderte/keine portale Perfusion | 51 | 81 |
| „Knoten im Knoten“ | 7 | 11 |
| Gefäßhinweise | | |
| Tumorzapfen bzw. Einbruch in Portalvenen | 15 | 24 |
| arterio-portale Fisteln | 38 | 60 |
| retrograder Fluss in Portalvenen | 22 | 35 |
| arterio-venöse Fisteln | 9 | 14 |
| partielle Portalthrombose (ohne Tumorzapfen) | 9 | 14 |

6. Literatur

- 1 Aberle DR, Chiles C, Gatsonis C, et al.: Imaging and cancer: research strategy of the american college of radiology imaging network (ACRIN). *Radiology* 2005; 235: 741-751
- 2 Adrian M, Di Bisceglie, MD: Epidemiology and clinical presentation of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13: 169-171
- 3 Anthony P, Vogel C, Barker L: Liver cell dysplasia – a premalignant condition. *J Clin Pathol* 1973; 26: 217-23
- 4 Berman C: Primary Carcinoma of the Liver - A study in incidence, clinical manifestations, pathology and etiology. London 1951; H. K. Lewis & Co. Ltd.
- 5 Bhosale P, Szklaruk J, Silverman PM: Current staging of hepatocellular carcinoma: imaging implications. *Cancer Imaging* 2006; 6, 83-94
- 6 Bosch FX: Global epidemiology of hepatocellular carcinoma. In Okuda K, Tabor E (eds): *Liver Cancer*, New York: Churchill Livingstone, 1997, pp13-28
- 7 Bosch FX, Ribes J, Borrás J: Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 271-286
- 8 Breedis C, Young G: The blood supply of neoplasms in the liver. *Am. J. Pathol.* 30(5): 969-77
- 9 Bruix J, Sherman M: Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-36
- 10 Budd G: *On diseases of the liver*, bearbeitet von Hennoch E, Hirschwald, Berlin 1846; 400
- 11 Chieng DC. Fine needle aspiration biopsy of the liver – an update. *World J Surg Oncol* 2004; 2: 5
- 12 Chlebowski RT, Tong M, Weissmann J, et al.: Hepatocellular carcinoma – Diagnostic and prognostic features in North American patients. *Cancer* 1984; 53: 2701-6
- 13 Choi BI, Takayasu K, Han MC: Small hepatocellular carcinomas and associated nodular lesions of the liver: pathology, pathogenesis and imaging findings. *Am J Roentgenol* 1993; 160: 1177-87
- 14 The Cancer of the Liver Italian Programm (CLIP) Investigators : A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: A retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 1998; 28: 751-55
- 15 Conway JG, Popp JA, Thurman RG: Microcirculation of hepatic nodules from diethylnitrosamine-treated rats. *Cancer Res* 1985 ; 45 : 3620-3625
- 16 Couinaud C: *Le Foie. Etudes anatomiques et chirurgicales*. Paris 1957 ; Masson & Cie

- 17 Di Bisceglie AM : Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997; 26: 34-38
- 18 Di Bisceglie AM: Malignant tumors of the liver. In Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC (eds) : *Schiff's diseases of the liver*, ed 8. Philadelphia 1999 ; Lippincott-Raven, pp1281-1304
- 19 Edmonson H, Steiner P: Primary carcinoma of the liver. A study of 100 cases among 48.900 necropsies. *Cancer* 1954; 7: 462-503
- 20 Eggel H: Über das primäre Carcinom der Leber.
Beitr Path Anat Allg Path 1901; 30: 506-604
- 21 El-Domeri AA, Huvos AG, Goldsmith HS, Foote FW: Primary malignant tumors of the liver. *Cancer* 1971; 27:7-18
- 22 El-Serag HB, Mason AC: Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340: 745-750
- 23 Faivre J, Forman D, Esteve J, et al: Survival of patients with primary liver cancer, pancreatic cancer and biliary tract cancer in Europe. EUROCARE Working Group, *Eur J Cancer* 1998; 34: 1103-9
- 24 Fan Z-H, Chen M-H, Dai Y, et al.: Evaluation of primary malignancies of the liver using contrast-enhanced sonography: correlation with pathology.
Am J Roentgenol 2006; 186: 1512-1519
- 25 Frerichs F: Krankheiten der Pfortader. In: Frerichs F (Hrsg.): *Klinik der Leberkrankheiten*. Viehweg und Sohn, Braunschweig 1858: 374
- 26 Frerichs F: Krankheiten der Lebervenen. In: Frerichs F (Hrsg.): *Klinik der Leberkrankheiten*. Viehweg und Sohn, Braunschweig 1858: 408
- 27 Goldzieher M, Bokay Z: Der primäre Leberkrebs.
Virchows Arch Path Anat 1911; 203: 75-131
- 28 Grando-Lemaire V, Gueltier C, Chevret S, et al: Hepatocellular carcinoma without cirrhosis in the West: epidemiological factors and histopathology of the non-tumorous liver. *Groupe d'Étude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. J Hepatol* 1999; 31: 508-13
- 29 Gorog D, Regoly-Merei J, Paku S, Kopper L, Nagy P: Alphafetoprotein expression is a potential prognostic marker in hepatocellular carcinoma.
World J Gastroenterol 2005; 11: 5015-18
- 30 Hansemann D (1890): Ueber asymmetrische Zelltheilung en Epithelkrebsen und deren biologische Bedeutung. *Virchows Arch* 119:229-326 [A]
- 31 Hanot V, Gilbert A: *Etudes sur les maladies du foie*. Paris, Asselin & Houzeau, 1888
- 32 Hashem B, El-Serag: Epidemiology of hepatocellular carcinoma.
Clin Liver Dis 2001 Feb; 5(1): 87-107

- 33 Hayashi M, Matsui O, Ueda K, et al: Correlation between the blood supply and grade of malignancy of hepatocellular nodules associated with liver cirrhosis: evaluation by CT during intraarterial injection of contrast medium. *Am J Roentgenol* 1999; 172: 969-76
- 34 Hayashi M, Matsui O, Ueda K, Kawamori Y, Gabata T, Kadoya M: Progression to hypervascular hepatocellular carcinoma: correlation with intranodal blood supply evaluated with CT during intraarterial injection of contrast material. *Radiology* 2002; 225: 143-9
- 35 Hussain SM, Zondervan PE, Ijzermans JN, Schalm SW, de Man RA, Krestin GP: Benign versus malignant hepatic nodules: MR imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics* 2002; 22: 1023-39
- 36 Ishak KG, Anthony PP, Sobin LH: Histological typing of tumors of the liver. In: WHO International classification of tumors. 2nd. edition. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1994
- 37 Ishii K, Kokubu S, Fujita Y, et al: Intrahepatic microvascular changes in the malignant transformation of macronodular cirrhosis in rats. *Acta Hepatol Jpn* 1985; 26: 1487-1494
- 38 Jang H-J, Kim TK, Burns PN, Wilson SR: Enhancement patterns of hepatocellular carcinoma at contrast-enhanced US: Comparison with histologic differentiation. *Radiology* 2007 Sep; 244(3): 898-906
- 39 Katyal S, Oliver JH 3rd, Peterson MS, Ferris JV, Carr BS, Baron RL: Extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2000; 216: 698-703
- 40 Kew MC, Dos Santos HA, Sherlock S: Diagnosis of primary cancer of the liver. *Br Med J* 1971; 4: 408-411
- 41 Kew MC, Yu MC, Kedda MA, Coppin A, Sarkin A, Hodgkinson J: The relative roles of hepatitis B and C viruses in the etiology of hepatocellular carcinoma in Southern Africa blacks. *Gastroenterology* 1997; 112: 184-187
- 42 Kew MC, Paterson AC: Unusual clinical presentations of hepatocellular carcinoma. *Trop Gastroenterol.* 1985 Jan-Mar; 6(1): 10-22
- 43 Kimura H, Nakajima T, Kagawa K, et al.: Angiogenesis in hepatocellular carcinoma as evaluated by CD-34 immunohistochemistry. *Liver* 1998; 18: 14-19
- 44 Kubo Y, Okuda K, Musha H, Nakashima T: Detection of hepatocellular carcinoma during a clinical follow-up of chronic liver disease. *Gastroenterology* 1978; 74: 578-82
- 45 Kudo M, Tomita S, Tochio H, Kashida H, Hirasa M, Todo A: Hepatic focal nodular hyperplasia: specific findings at dynamic contrast-enhanced US with carbon dioxide microbubbles. *Radiology* 1991; 179(2):377-82

- 46 Lai CL, Lam KC, Wong KP, Wu PC, Todd D: Clinical features of hepatocellular carcinoma: Review of 211 patients in Hong Kong. *Cancer* 1981; 47: 2746-55
- 47 Leen E, Ceccotti P, Kalogeropoulou C, Angerson WJ, Moug SJ, Horgan PG: Prospective multicenter trial evaluating a novel method of characterizing focal liver lesions using contrast-enhanced sonography. *Am J Roentgenol* 2006; 186: 1551-59
- 48 Leung NWY, Tam JS, Lai JY, et al: Does hepatitis C virus infection contribute to hepatocellular carcinoma in Hong Kong? *Cancer* 1992; 70: 40-44
- 49 Liu G-J, Xu H-X, Lu M-D, et al.: Correlation between enhancement pattern of hepatocellular carcinoma on real-time contrast-enhanced ultrasound and tumour cellular differentiation on histopathology. *The British Journal of Radiology*, 80 (2007); 321-330
- 50 Matsuda Y, Yabuuchi I: Hepatic Tumors: US contrast enhancement with CO₂ microbubbles. *Radiology* 1986; 161:701-5
- 51 Matsui O, Kadoya M, Kameyama T, et al.: Benign and malignant nodules in cirrhotic livers: Distinction based on blood supply. *Radiology* 1991; 178(2): 493-7
- 52 Nakashima, Sun H-C, Tang Z-Y, et al.: Microvessel density of hepatocellular carcinoma: relationship with prognosis, *J Cancer Res Clin Oncol*, 1999; 125: 419-426
- 53 Niclau C, Catala V, Vilana R, et al: Evaluation of hepatocellular carcinoma using SonoVue, a second generation ultrasound contrast agent: correlation with cellular differentiation. *Eur Radiol* 2004; 14: 1092-9
- 54 Okazaki M, Higashihara H, Koganemaru F, et al: Intraoperative haemorrhage from hepatocellular carcinoma: emergency chemoembolisation or embolization. *Radiology* 1991; 180: 647-51
- 55 Okuda K: Clinical aspect of hepatocellular carcinoma – analysis of 134 cases. In Hirai H, Miyaji T (eds.) : α -Fetoprotein and hepatoma. *Gann Monogr Cancer Res* 14. Japan Scientific Societies Pres, Tokyo 1973; 19-34
- 56 Okuda K, Peters RL, Simons IW: Gross anatomical features of the hepatocellular carcinoma from three disparate geographic areas. Proposal of new classification. *Cancer* 1984; 54: 2165-73
- 57 Parkin DM, Stjernsward J, Muir CS: Estimates of the worldwide frequency of twelve major cancers. *Bull Wld Hlth Org* 62: 163-82
- 58 Ryder SD: Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. *GUT* 2003; 52 (Suppl III): iii1–iii8

- 59 Rickes S, Ocran KW, Gerstenhauer G, Wermke W: Evaluation of diagnostic criteria for liver metastases of adenocarcinomas and neuroendocrine tumors at conventional ultrasound, unenhanced power Doppler sonography and echo-enhanced ultrasound.
Dig Dis 2004; 22:81-6
- 60 Sakabe K, Yamamoto T, Kubo S, et al: Correlation between dynamic computed tomographic and histopathological findings in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma.
Dig Surg 2004; 21: 413-20
- 61 Sakuma K, Sailo N, Kasai M, et al: Relative risks of death due to liver disease among Japanese male adults having various statuses for hepatitis B s and e antigen/antibody in serum: a prospective study. Hepatology 1988; 8: 1642-46
- 62 Schafer DF, Sorrell MF: Hepatocellular carcinoma. Lancet 1999; 353; 1253-57
- 63 Solt DB, Hay JB, Farber E: Comparison of blood supply to diethylnitrosamine-induced hyperplastic nodules and hepatomas and to the surrounding liver.
Cancer Res 1977; 37: 1686-1691
- 64 Sun H-C, Tang Z-Y, Li X-M, Zhou Y-N, Sun B-R, Ma Z-C: Microvessel density of hepatocellular carcinoma: it's relationship with prognosis.
J Cancer Res Clin Oncol, 1999; 125: 419-426)
- 65 Tang ZY: Current status of treatment of hepatocellular carcinoma.
Chin Med J (Engl). 1985 Apr; 98(4): 257-64
- 66 Tanigawa N, Zu C, Mitsui T, Miura S: Quantitation of sinusoid-like vessels in hepatocellular carcinomas: its clinical and prognostic significance.
Hepatology 1997 Nov; 26(5): 1216-23
- 67 Taylor-Robbinson SD, Thomas HC, Arora S, Hargreaves S: Increased mortality from liver cancer in England and Wales is not related to hepatitis C (letter). Br Med J 1999; 319 640
- 68 Tsukuma H, Hiyami T, Tanaka S, et al: Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. N Engl J Med 1993; 328: 1797-801
- 69 Wermke W, Gaßmann B: Tumordiagnostik der Leber mit Echosignalverstärker.
Springer-Verlag Berlin 1998
- 70 Wermke W: Sonographische Differenzialdiagnose Leberkrankheiten – Lehrbuch und systematischer Atlas. Deutscher Ärzteverlag 2006
- 71 Yamagiwa K: Zur Kenntniss des primären parenchymatösen Leberkarzinoms.
Virchow Arch. Path. Anat. 1911; 206: 439-467
- 72 Yamashita Y, Fan ZM, Yamamoto H, et al: Spin-echo and dynamic gadolinium-enhanced FLASH MR imaging of hepatocellular carcinoma: correlation with histopathologic findings.

J Magn Reson Imaging 1994; 4: 83-90

73 Yang H, Liu G Xu HX, Xie -J, Lu MD, XY: Evaluation of the vascular architecture of hepatocellular carcinoma by micro flow imaging. J Ultrasound Med 2007; 26: 461-467

8 **Abbildungsverzeichnis**

| | | |
|--------------|---|----|
| Abb. 1 | Geschlechtsspezifische Altersverteilung der Fälle mit HCC | 12 |
| Abb. 2 | Größenverteilung der primären Leberkarzinome | 13 |
| Abb. 3a, b | Mikroskopisch gezeichnete Leberkrebse von Friedrich v. Frerichs | 19 |
| Abb. 4a, b* | Makronoduläre Leberzirrhose | 23 |
| Abb. 5* | Mikrozirkulation in der Zirrhose | 23 |
| Abb. 6* | Venoportale Adhäsionen | 23 |
| Abb. 7* | Grob- und gemischtknotige Zirrhose – makro- und mikroskopische Aspekte | 25 |
| Abb. 8a, b* | Atypische adenomatöse Hyperplasie | 26 |
| Abb. 9a, b* | Dysplastische Knoten | 26 |
| Abb. 10a, b* | Hochgradig dysplastischer Regeneratknoten | 27 |
| Abb. 11a–c | Intrahepatische Krebsausbreitung – Invasion entlang der Portalvenen | 30 |
| Abb. 12a, b | Sonogramm und Power-Doppler-Angiogramm eines intraportalen Krebszapfens | 30 |
| Abb. 13a, b | Leberkarzinom vom „expanding“-Typ | 31 |
| Abb. 14 a–c* | Gekapseltes Leberkarzinom | 31 |
| Abb. 15a, b* | Leberkarzinom vom „spreading“-Typ | 31 |
| Abb 16* | Trabekuläres HCC | 32 |
| Abb. 17* | Pseudoglanduläres HCC | 33 |
| Abb. 18* | Kompaktes HCC | 34 |
| Abb. 19* | Mikroskopie eines HCC | 35 |
| Abb. 20 | Gefäßarchitektur eines HCC | 35 |
| Abb. 21a, b* | Angioneogenese des hepatozellulären Karzinoms | 35 |
| Abb. 22a, b | Sonographische Aspekte von Regeneraten und hepatozellulären Karzinomen | 39 |
| Abb. 23a, b | Regeneratknoten unterschiedlicher Echogenität | 40 |
| Abb. 24 | Heterogene Leberzirrhose | 41 |
| Abb. 25 | Dysplastischer Knoten (Hepatitis C) | 41 |
| Abb. 26a, b | Echoarme Karzinome | 42 |
| Abb. 27 | Echoreiches Karzinom | 42 |
| Abb. 28 | Heterogenes Karzinom | 42 |
| Abb. 29a | Krebsarterie mit geringem Widerstand | 45 |
| Abb. 29b | Portalgefäß als drainierende Vene | 45 |

| | | |
|---------------|--|----|
| Abb. 30a, b | Grauwertbild und Farb-Doppler der Karzinominvasion in die V. portae, Strömungsumkehr | 45 |
| Abb. 31 | Nontriadale Arterie mit hohem Widerstand | 45 |
| Abb. 32 | Hohe arterielle Strömungsgeschwindigkeit | 45 |
| Abb. 33 | Nontriadale Arterie – geringer Widerstand | 45 |
| Abb. 34 | Krebsarterie – normales Doppler-Spektrum | 45 |
| Abb. 35 | Arteriosystemische Tumorfistel | 47 |
| Abb. 36 | Invasion in einen Venenstamm | 47 |
| Abb. 37 | Invasion in einen Venenstamm | 47 |
| Abb. 38 | Krebsokklusion der Pfortadergabel | 47 |
| Abb. 39a, b** | Gewebs- u. Kontrastmittelantwort auf amplituden- und phasenkodierte Pulsfolgen | 49 |
| Abb. 40a–c | Fetteiche Regenerate (M. Wilson) | 53 |
| Abb. 41a–c | Kontrastverlauf eines hochgradig dysplastischen Knotens vor Biopsie | 55 |
| Abb. 42a–f | Kontrastverlauf eines HCC und eines hochgradig dysplastischen Knotens | 55 |
| Abb. 43 | Arterienarmer Knoten, Gallenblase | 56 |
| Abb. 44 | Arterienreicher Knoten | 56 |
| Abb. 45 a–c | Knoten unterschiedlichen Gefäßgehaltes („Knoten im Knoten“) | 57 |
| Abb. 46a–h | Schematische Darstellung der Kontrastierung eines Leberkarzinoms | 59 |
| Abb. 47a–f | Kontrastierungsverlauf eines wenig differenzierten Karzinoms | 59 |
| Abb. 48a, b | Leberkarzinom mit zirkulär angeordneten arteriportalen Tumorfisteln | 63 |
| Abb. 49 | Zirkumskripter Kontrastsaum um ein hepatozelluläres Karzinom | 64 |
| Abb. 50 | Zirkumskripter Kontrastsaum um einen „Knoten im Knoten“ | 64 |
| Abb. 51a, b | Proximal eines Leberkarzinoms auftretende Pseudoläsion | 64 |
| Abb. 52a, b. | „Knoten im Knoten“ mit distal des Gebildes auftretender Pseudoläsion | 64 |
| Abb. 53a–c | Tumorzapfen in der Pars umbilicalis mit peritumorale Minderverfettung | 65 |
| Abb. 54a–c | Invasion in die V. hepatica media, keilförmige peritumorale Minderverfettung | 65 |
| Abb. 55a–d | Gekapseltes Leberkarzinom mit extrakapsulärer Absiedelung | 66 |
| Abb. 56a–c | Tumorverschluss des Pfortaderstammes und beider Rami principales | 67 |
| Abb. 57a, b | Hämorrhagisches HCC | 69 |
| Abb. 58 | Fetteiches multiazinäres Regenerat mit wandständigem Portal thrombus in der Pars umbilicalis | 70 |
| Abb. 59a–i | Leberzelladenom | 73 |

*Abbildungen entnommen aus: MacSween R, Burt A, Portmann B, Ishak K, Scheuer P, Anthony P (eds): Pathology of the liver. Churchill Livingstone 2002

** Abbildungen zur Verfügung gestellt von B. Gaßmann

Abbildungen ohne *: durch Prof. Wermke zur Verfügung gestellt

9 Tabellenverzeichnis

| | | |
|------------|---|----|
| Tabelle 1 | Grunderkrankungen bei HCC | 12 |
| Tabelle 2 | Lokalisation der Leberkarzinome | 13 |
| Tabelle 3 | Reflexverhalten der Leberkarzinome | 14 |
| Tabelle 4 | Arterielle Vaskularisation der Karzinome zum Diagnosezeitpunkt | 15 |
| Tabelle 5 | Intrahepatische Gefäßbefunde bzw. Tumorgefäßauswirkungen bei HCC | 16 |
| Tabelle 6 | Diagnosesicherung bei hepatozellulärem Karzinom | 16 |
| Tabelle 7 | Ergebnisse zusätzlicher diagnostischer Verfahren bei Leberkarzinom | 17 |
| Tabelle 8 | Kennzeichen der Leberkrebs in Abhängigkeit vom globalen Vorkommen | 28 |
| Tabelle 9 | Durchblutung dysplastischer Knoten und HCC | 60 |
| Tabelle 10 | HCC-Echogenität verschiedener Graduierung (nach Edmondson-Steiner) in den Kontrastierungsphasen | 60 |
| Tabelle 11 | Eintritt des Signalverlustes („Auswaschzeit“) unterschiedlich differenzierter Leberkarzinome in Abhängigkeit der Graduierung | 61 |
| Tabelle 12 | Kontrastmittelphänomene bei hepatozellulären Karzinomen | 62 |
| Tabelle 13 | Zusammenfassende Übersicht der fundamentalen Ultraschalldiagnostik | 80 |

Danksagung

Herrn Prof. Dr. W. Wermke danke ich für die Überlassung des Themas und die Durchführung aller sonographischen Untersuchungen. Weiterhin danke ich ihm für kontinuierliche Besprechungen im Werdegang der Dissertation, viele Stunden geduldiger Erklärungen von Problemen in der Diagnostik von Lebertumoren, physikalischer Grundlagen und der Phänomene der Kontrastmittelsonographie, die vielen Hinweise während der Sammlung der Studiendaten und der Erstellung der Arbeit, die Abbildungen in dieser Arbeit sowie für mannigfaltige Korrekturen. Die von ihm vermittelten Erkenntnisse während meiner Famulatur, in seinen „Doktoranden-Seminaren“ und der Möglichkeit, an den von ihm seit Jahren im vierteljährlichen Abstand veranstalteten „Interaktiven Kontrastmittelseminare in der Charité“ teilnehmen zu dürfen, gehen weit über den Rahmen einer Dissertationsbetreuung hinaus. Besonderen Dank schulde ich ihm für die klinische Ausbildung und für die Teilnahme an sonographischen Untersuchungen.

Dem Medizin-Physiker Herrn B. Gassmann sei gedankt für die Versuche, mir physikalisch-technische Grundlagen der Kontrastmittelsonographie unter der Ausnutzung amplituden- und phasenkodierter Pulsfolgen verständlich zu machen.

Weiterhin schulde ich ihm Dank dafür, dass er mir für die Dissertationsschrift zwei Abbildungen zur Erklärung dieser Methodik zur Verfügung gestellt hat und stets behilflich war, Probleme der Datenspeicherung zu beseitigen. Herr Dipl. Phys. B. Gassmann hat dazu beigetragen, dass notwendige Utensilien zur Erstellung der Dissertationsschrift funktioniert haben.

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 und die aufmunternden Worte gedankt.

Ich danke besonders den Herren Drs. Jürgen Bauditz, Peter Baier und Rüdiger Schoo für die in der Sonographieabteilung durchgeführten Leberbiopsien und Frau OÄ Dr. Birgit Rudolph für die histologische Begutachtung der Präparate im Institut für Pathologie der Charité.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass die Dissertation von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

.....

Jenny Schröder

Lebenslauf

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