

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

DISSERTATION

**„Untersuchungen zum Langzeitverlauf
von fokalen nodulären Hyperplasien“**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Kristina Fondis

aus Ufa

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. W. Wermke
2. Prof. Dr. med. R. Büchsel
3. Prof. Dr. med. C. Görg

Datum der Promotion: 14.06.09

„Wege entstehen dadurch, dass wir sie gehen.“

Franz Kafka

Inhalt

1	Einleitung	7
1.1	Untersuchungsziele und Fragestellungen	7
2	Methodik	9
2.1	Patientenkollektiv	9
2.2	Diagnosesicherung	9
2.3	Vorgehensweise	10
2.4	Untersuchungstechnik	10
2.4.1	Fundamentale Sonographie	10
2.4.2	Doppler-Sonographie	12
2.4.3	Kontrastmittelsonographie	12
2.4.3.1	2 nd Harmonic Imaging	12
2.4.3.2	Pulsinversion bzw. Contrast Pulse Sequencing (CPS)	13
2.5.	Statistik	18
3	Ergebnisse	19
3.1	Retrospektive Untersuchung fokaler nodulärer Hyperplasien	19
3.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	19
3.1.2	Beschwerdebild	20
3.1.3	FNH-Größe	20
3.1.4	Lokalisation der FNH	21
3.1.5	Beziehung der FNH zur Leberkontur	22
3.1.6	FNH-Impression/Verdrängung an /von Organen oder Blutgefäßen	22
3.2	Sonomorphologie der fokalen nodulären Hyperplasie	23
3.2.1	Echogenität	23
3.2.2	Leberparenchymverfettung beim Nachweis einer FNH	23
3.2.3	FNH- Kontur	24
3.2.4.	Narbengewebe	24
3.2.5.	Echoarmer Randsaum („Halo“)	24
3.2.6.	Verkalkungsnachweis innerhalb einer FNH	24
3.3.	Verlaufsuntersuchungen	25
3.3.1.	Beobachtungszeiträume des natürlichen Verlaufes der FNH	25

3.3.2.	Größenänderungen der FNH im natürlichen Verlauf	26
3.3.3.	Durchschnittsalter beim ersten Nachweis einer FNH-Schrumpfung	28
3.3.4.	Größenänderung der FNH unter Berücksichtigung von Altersgruppen	28
3.3.5.	Wechselhafte Größenänderung der FNH im natürlichen Verlauf	29
3.4.	Auftreten multipler fokaler nodulärer Hyperplasien und anderer Lebergebilde	29
3.4.1.	Verlaufsuntersuchungen bei multiplen fokalen nodulären Hyperplasien	30
3.5.	FNH und Morbus Osler	30
3.6.	Prospektive Untersuchung fokaler nodulärer Hyperplasien	30
3.6.1.	Kontrastverhalten	31
3.6.2.	Gefäßarchitektur	31
4.	Diskussion	33
4.1.	Historische Aspekte	33
4.2.	Epidemiologie	33
4.3.	Ätiologie	34
4.4.	Pathologische Anatomie	38
4.4.1.	Makroskopie	38
4.4.2.	Mikroskopie	39
4.4.2.1.	Klassischer Typ der fokalen noduläre Hyperplasie	40
4.4.2.2.	Teleangiektatischer Typ der fokalen nodulären Hyperplasie (TFNH)	43
4.5.	Sonographische Morphologie	45
4.5.1.	Grauwertbild	45
4.5.1.1.	Echogenität der FNH	45
4.5.1.2.	Narbengewebe der FNH	47
4.5.1.3.	Konturierung der FNH	49
4.5.1.4.	Randsaum der FNH	50
4.5.1.5.	Kalknachweis in einer FNH	51
4.5.1.6.	Lokalisation der FNH	53
4.5.1.7.	Sonographisch darstellbare Auswirkungen einer FNH auf die Leberkontur angrenzende Gefäße bzw. Organe	54
4.5.2.	Gepulster Doppler	55
4.5.3.	Farb-und Power-Doppler-Sonographie der FNH	57
4.5.4.	Kontrastmittelsonographie der fokalen nodulären Hyperplasie	59

4.5.4.1.	Kontrastierungsphasen der Leber	59
4.5.4.2.	2 nd -Harmonic-Imaging	61
4.5.4.3.	Pulsinversion und amplituden- und phasenkodierte Pulsfolge (CPS)	62
4.5.4.4.	Artefakte	64
4.5.5.	Kontrastmittelsonographie der FNH im Vergleich mit CT und MRT	66
4.5.6.	Atypische Formen der klassischen FNH im Grauwertbild und Kontrastverhalten	66
4.6.	Diagnostisches Vorgehen bei FNH	69
4.7.	Klinik	71
4.8.	Verhalten der FNH im natürlichen Verlauf	72
4.9.	Prognose	76
4.10.	Sonographische Erscheinungsbilder fokaler nodulärer Hyperplasien und Empfehlungen für ihre Diagnostik	79
5.	Zusammenfassung	82
6.	Literatur	83
7.	Danksagung	93
8.	Tabellenverzeichnis	94
9.	Abbildungsverzeichnis	96
10.	Eidesstattliche Erklärung	100
11.	Lebenslauf	101

1 Einleitung

Die fokale noduläre Hyperplasie (FNH) ist unter den gutartigen Lebergebilden als zweithäufigste der soliden Läsionen epidemiologisch bedeutsam (WANLESS et al. 1985; ZOLLER und LIESS 1994). In 30–88 % als Zufallsbefund entdeckt (UGGOWITZER et al.1998), fallen in ihrer Diagnostik bei meist fehlenden therapeutischen Konsequenzen oft hohe Kosten an.

Immer wieder berichten Patienten darüber, dass alle modernen Schnittbildverfahren und selbst eine Gewebsentnahme ohne eindeutige Diagnose blieben und die Ärzte zu kurzfristigen Kontrolluntersuchungen raten.

Wenngleich die Notwendigkeit der mikroskopischen Diagnosesicherung in Leitlinien unterstrichen wird, ist die gezielte Biopsie von fokalen nodulären Hyperplasien oder Hämangiomen in der klinischen Routine eine eher seltene Vorgehensweise. Daher besitzt die sichere Diagnose durch bildgebende Verfahren einen hohen klinischen Stellenwert.

Die Leberuntersuchung hat sich seit der Einführung der Schnittbildverfahren verändert; hepatische Tumoren werden häufiger entdeckt. Die hohe Prävalenz benigner Leberneoplasien verlangt nach Untersuchungsmethoden mit hoher Treffsicherheit und geringer Patientenbelastung. Idealerweise sollten sie einfach anzuwenden und kostengünstig sein.

Von den bildgebenden Verfahren ist die Sonographie das am weitesten verbreitete Verfahren. Sie steht in der Mehrzahl der Fälle am Anfang des diagnostischen Programms und komplettiert bzw. verbessert in der Hand des Erfahrenen die klinische Untersuchung.

1.1 Untersuchungsziele und Fragestellungen

Untersuchungsziel ist es, verlässliche Kriterien der Diagnostik fokaler nodulärer Hyperplasien herauszuarbeiten. Dazu sind sonographische Erscheinungsbilder fokaler nodulärer Hyperplasien, hämodynamisch erfassbare Kriterien, das Kontrastverhalten und strukturelle Veränderungen im natürlichen Verlauf der FNH zu beschreiben. Für die Diagnosestellung und für Verlaufskontrollen werden unterschiedliche Technologien der Ultraschalldiagnostik berücksichtigt und deren Wertigkeit beurteilt (Grauwertbild, pw- und Farb-Doppler, Kontrastmitteleinsatz). Neben der Charakterisierung des Patientengutes, der Lokalisation der tumorartigen Gebilde und der Beschreibung ihrer Sonomorphologie sind folgende Fragen zu beantworten:

1. Wie ist die Alters- und Geschlechtsverteilung bei Patienten mit einer FNH?
2. Wachsen fokale noduläre Hyperplasien bevorzugt in bestimmten Leberregionen?
3. Wie stellt sich eine FNH im Grauwertbild dar; existieren charakteristische sonomorphologische Kriterien?

4. Lassen sich durch die pw-Doppler- und die Farb-Doppler-Sonographie Aussagen über die Gefäßarchitektur einer FNH treffen, die für ihre Abgrenzung von anderen Lebertumoren hilfreich sind?
5. Wie verhält sich die FNH nach der intravenösen Injektion eines Echosignalverstärkers und welches sind die dafür verantwortlichen morphologischen Grundlagen?
6. Welche Abweichungen des Signalverhaltens treten bei fokalen nodulären Hyperplasien auf?
7. Existieren differenzialdiagnostische Probleme der Kontrastmittelsonographie in der Abgrenzung der FNH von anderen Leber Raumforderungen?
8. Wie verhalten sich sonomorphologische Charakteristika einer FNH im Langzeitverlauf?
9. Wie verhalten sich Kriterien der echosignalverstärkten Sonographie einer FNH im Langzeitverlauf?
10. Welches sind die Vorteile der echosignalverstärkten Sonographie im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren?
11. Welche Möglichkeiten der Fehlinterpretation existieren in der Kontrastmittelsonographie fokaler nodulärer Hyperplasien?

2 Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Ein Kliniker mit mehr als 28-jähriger Sonographieerfahrung stellte bei 403 Patienten im Zeitraum von 1988 bis 2006 in der Ultraschallabteilung der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie am Campus Mitte der Charité die Diagnose einer oder mehrerer fokaler nodulärer Hyperplasien in der Leber. Dabei handelte es sich um 373 Frauen (92,6%) und 30 Männer (7,4%). Die Zuweisung erfolgte unter dem Wunsch nach der Diagnosefindung wegen eines „unklaren Leberherdes“ oder der Bitte um eine „zweite Meinung“ zur zuvor mit der Sonographie und/oder anderer Schnittbildverfahren gestellten FNH-Diagnose.

Die Betroffenen kamen bevorzugt aus Krankenhäusern und Arztpraxen der Stadt Berlin und der „neuen“ Länder, in der letzten Dekade aus allen Regionen der Bundesrepublik Deutschland, aus Österreich und aus der Schweiz. Da die Patienten nach der Erstuntersuchung meistens den Wunsch nach einer Verlaufskontrolle in der Charité äußerten, waren in 240 Fällen sonographische Untersuchungen über einen Zeitraum bis maximal 18 Jahren möglich.

Weil alle Patienten vom gleichen Arzt sonographiert wurden, ist die einheitliche Beschreibung morphologischer und hämodynamischer Kriterien garantiert. Der Untersucher legte sich in der Artdiagnose unter Berücksichtigung von Grauwertbild, pw-, Farb- oder Power-Doppler und ab April 1996 zusätzlich durch den Kontrastmitteleinsatz fest.

Diese Studie berücksichtigt das Patientengut und die Ergebnisse der 2003 von T. SCHADE in der gleichen Arbeitsgruppe angefertigten Dissertation *„Sonographische Untersuchungen von fokalen nodulären Hyperplasien – Retrospektive Analyse der Sonomorphologie, Beobachtungen des natürlichen Verlaufes und prospektive Untersuchungen mit Echosignalverstärkern unter dem Einsatz der Power-Doppler-Sonographie und 2nd Harmonic Imaging“*.

2.2 Diagnosesicherung

Als gesicherte Diagnose einer FNH galten die schriftlich fixierten Aussagen folgender Methoden oder Befundkombinationen:

1. die zweifelsfreie histologische Diagnose „fokale noduläre Hyperplasie“,
2. die unter Verwendung von Kontrastmitteln eindeutig gestellte Diagnose „FNH“ durch mindestens ein zweites bildgebendes Verfahren (CT, MRT, Szintigraphie) in Übereinstimmung mit der sonographischen Diagnose,

3. die Befundübereinstimmung der eindeutigen sonographischen Diagnose „FNH“ mit der mindestens 12 Monate später erfolgten Verlaufskontrolle (Kontrastmittelsonographie) bei gleichzeitiger Abwesenheit einer Tumoranamnese des Patienten.

Nicht in die **Verlaufsauswertung** einbezogen wurden:

- Patienten, bei denen nur ein einziger Sonographiebefund vorlag,
- Patienten, bei deren Untersuchung wegen Verweigerung einer Kontrastmittelinjektion oder Schwangerschaft auf die iv-Applikation von Signalverstärkern verzichtet wurde.

Da der Untersucher ein erfahrener Hepatologe ist, war es selbstverständlich, dass klinische Aspekte und Laborbefunde Einfluss auf die Tumorzuordnung hatten.

2.3 Vorgehensweise

Die Beantwortung der aufgeworfenen Fragen erfolgte anhand einer retrospektiven und einer prospektiven Studie:

- *retrospektive* Auswertung der Ergebnisse von 403 Patienten mit 1.232 fundamentalen Sonographien,
- *prospektive* Untersuchungen zum natürlichen Verlauf morphologischer Änderungen der FNH von 363 Patienten (Zeitraum 2001–2006, 1.057 Kontrastmittelsonographien, davon 829 Verlaufskontrollen).

2.4 Untersuchungstechnik

2.4.1 Fundamentale Sonographie

Für die Grauwertbild- und Farb-Doppler-Untersuchungen kamen folgende Geräte mit konvexen Schallwandlern (2-5 MHz) zur Anwendung:

- SAL 270A (Toshiba),
- HDI (ATL),
- HDI 3000 (ATL),
- HDI 5000 (ATL),
- IU 22 (Philips),
- Acuson Sequoia 512 (Siemens).

Als sonographische Modi wurde zunächst das Grauwertbild gewählt, danach der Farb- oder Power-Doppler und bei gut erkennbaren Tumorgefäßen der konventionelle gepulste Doppler.

Im Grauwertbildmodus erfolgte in allen Lebersegmenten die gezielte Suche nach soliden Herden. Zur Beschreibung der Sonomorphologie von Leberläsionen waren die schriftlichen Befunddokumentationen sowie alle archivierten Sonogramme anzusehen. Um eine statistische Auswertung zu ermöglichen, sind Termini *technici* standardisiert worden.

Beim Nachweis raumfordernder Strukturdefekte erfolgte eine Beschreibung nach der:

- Lokalisation,
- Größe,
- Echogenität,
- Homogenität (homogen, heterogen),
- Abgrenzbarkeit,
- Kontur (glatt, unregelmäßig)

und dem Vorhandensein

- eines echoarmen Randsaumes („Halo“; vorhanden, nicht vorhanden) oder
- einer distalen Schallverstärkungszone (vorhanden, nicht vorhanden).

Die Zuordnung der **Lokalisation** von Tumoren orientierte sich an der Lebersegmentanatomie nach COUINAUD (1957). Darüber hinaus unterschied der Untersucher Raumforderungen, die

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

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

Das **Reflexverhalten** definierte man im Vergleich zum umliegenden Lebergewebe als

- echoärmer,
- isoechogen oder
- echoreicher.

Die **Abgrenzbarkeit** wurden durch die Adjektive

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

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

2.4.2 Doppler-Sonographie

Die Geräteeinstellung wurde so gewählt, dass mit niedrigem Wandfilter und geringer Pulsrepetitionfrequenz (PRF) zunächst die Darstellung venöser Gefäße erfolgte. Die Suche nach Arterien geschah danach unter kontinuierlicher Anhebung der PRF.

Mittels gepulstem Doppler wurde der intravasale Widerstand (RI) ermittelt. Als charakteristisch für die mit einer FNH verbundenen arteriovenösen Fisteln sind Quotienten $< 0,5$ bewertet worden. In die Datensammlung gingen nur solche Messungen ein, bei denen Farb- und Power-Doppler-Signale mittels gepulsten Dopplers als eindeutig reproduzierbare Spektralkurven der Blutgefäße zu identifizieren waren.

2.4.3 Kontrastmittelsonographie

Für die signalverstärkten Sonographien kamen folgende Ultraschallgeräte zur Anwendung:

- HDI 3000 bzw. 5000 (ATL),
- IU 22 (Philips),
- Acuson Sequoia 512 (Siemens).

Seit Anfang 1996 erfolgten die Untersuchungen unter 2nd harmonic imaging mit dem Gerät HDI 3000, ab 2000 mit dem HDI 5000 unter Einsatz der Pulsinversionstechnologie. Seit 2003 wurde für Kontrastmitteluntersuchungen nur noch das Gerät Acuson Sequoia 512 unter der Verwendung des „contrast pulse sequencing“-Verfahrens (CPS) benutzt.

Für die echosignalverstärkte Sonographie fanden von WERMKE erstellte und in der Praxis bewährte Protokolle Anwendung (WERMKE und GASSMANN 1998, WERMKE 2006). Die Filmaufzeichnung des Kontrastierungsverlaufes dauerte mindestens 6 Minuten post injectionem.

2.4.3.1 2nd Harmonic Imaging

Um am Ultraschallgerät ATL HDI 3000 unter dem Kontrastmodus durch die Ausnutzung der zweiten harmonischen Schwingungen eine optimale Bildqualität zu erhalten, wurden folgende Einstellungen vorgenommen:

- *niedrige Pulsrepetitionfrequenz*, um die Mikroblassen nicht frühzeitig zum Platzen zu bringen und somit „bubble noise“ innerhalb der arteriellen Phase zu verhindern,
- *reduzierte Sendeleistung*, um die Mikroblassendestruktion zu vermindern und die Detektion der harmonischen Frequenzantwort des Gerätesignalverstärkers zu steigern; aber dennoch hoch genug, um akustisch stimulierte Emissionen (ASAE) in den kapillären und portalen Phasen auszulösen,

- *erhöhte Energie pro Puls*, um die Blasen zur Resonanz anzuregen (die MI-Werte im 2ndharmonic-Modus müssen oberhalb der Werte des Fundamentalmodus liegen),
- *reduzierte Verstärkerleistung*, um „blooming“ zu verhindern,
- *angehobene Persistenz*, um ein Nachleuchten der ASAE aus den Kapillaren zu ermöglichen,
- angehobene Priorität und
- herabgesetzter Wandfilter.

Wegen der raschen Blasendestruktion durch den hohen mechanischen Index verlief die Untersuchung im getriggerten Zustand, d.h. die ersten 30 Sekunden nach Bolusinjektion wurden komplett aufgezeichnet, danach nur Bildsequenzen alle 30 Sekunden von etwa 3-5 Sekunden Dauer. Dazu wurde das Untersuchungsgerät mit einer von WERMKE und GASSMANN in Zusammenarbeit mit Ingenieuren der Firma ATL, Bothel (USA) entwickelte Forschungssoftware im 2ndharmonic imaging-Modus unter zeitweiliger Zuschaltung des Power-Dopplers unter der oben genannten Geräteeinstellung betrieben. Für die echosignalverstärkte Sonografie injizierte der Untersucher bis 2002 je nach Körpergewicht des Patienten Levovist® (Schering, Berlin) als intravenösen Bolus in einer Konzentration von 300 mg/ml (Körpergewicht \geq 75 kg: 4g; Körpergewicht $<$ 75kg: 2,5 g).

Alle Untersuchungen wurden auf einem BETACAM-Rekorder aufgezeichnet. Die geräteinterne Uhr diente der zeitlichen Zuordnung des Signalablaufes. Der Untersucher wählte die Größe des Untersuchungsfensters stets so klein, dass der Doppler-Strahl die Raumforderung und einen peritumoralen Saum normalen Lebergewebes von maximal 2 cm Breite erfasste.

2.4.3.2 Pulsinversion bzw. Contrast Pulse Sequencing (CPS)

Für die signalverstärkten Untersuchungen kam ein Schallwandler mit Centerfrequenzen von 1,1–2,2 MHz zum Einsatz. Das Ziel einer möglichst langen Detektion der Mikroblasen kann nur durch die Wahl eines sehr kleinen mechanischen Indexes (MI) erreicht werden.

Um zu garantieren, dass die Mikrobläschen in der Insonationsebene optimal oszillieren und nicht frühzeitig durch hohe Schallenergie zerplatzen, wurden an den Geräten ATL HDI 5000, Phillips IU 22 und Acuson Sequoia 512 die am niedrigsten einzustellenden MI-Werte gewählt (Sequoia 512: MI = 0,21).

Die Analyse des Signalverlaufes startete mit der einmaligen intravenösen Bolus-Applikation des Kontrastmittels SonoVue® (Bracco, Mailand) in einem vom Gewicht abhängigen Volumen von 0,5–2 ml (im Mittel 0,02 ml/kg Körpergewicht).

Die seit 2003 im Acuson-Gerät verfügbare CPS-Technologie gestattet die frühzeitige Registrierung des Blaseneinstromes, weil sie nicht durch den ersten Schallwellenkontakt zerplatzen. Die Empfangsempfindlichkeit ist dadurch enorm gesteigert worden. Wegen der durch die Anwendung von CPS geringen Blasendestruktion wurden anfangs oft ca. 2 ml Lösung injiziert, später zur Vermeidung von Artefakten meistens nur noch 0,5-1 ml.

Die Injektionslösung ist stets frisch aufgeschüttelt so schnell wie möglich via Flexüle in eine Ellenbogenvene ohne Schlauchverlängerung oder Dreiwegehahn appliziert worden. Dadurch ist zu gewährleisten, dass sich die homogenisierte Mikroblasensuspension rasant und bolusartig ausbreitet, ohne unnötigen Scherkräften ausgesetzt zu sein.

Auf eine andernorts übliche, unmittelbar dem Bolus folgende Kochsalzinjektion verzichtet der Untersucher, weil er für diese erfahrungsgemäß keinen für die Diagnosestellung wesentlichen Nutzen sieht. Während der Untersuchung erfolgte keine Änderung der vor der Bolusinjektion individuell gewählten Geräteparameter. Die Fokuszone hatte der Untersucher stets distal der zu untersuchenden Raumforderung positioniert.

Die Zeiterfassung begann immer mit der Applikation des Signalverstärkers als Bolusinjektion in eine Armvene. Registriert wurden die Spannen bis:

- zur Kontrastierung der zuführenden Leberarterie(n),
- zum Auftreten der Kontrastierung radspeichenartig im FNH-Zentrum oder sich exzentrisch aus der zuführenden Arterie verästelnder Adern,
- zur vollständigen zentrifugalen Ausbreitung der Mikroblasen innerhalb der Knoten bis an den Rand der FNH,
- zur Abgrenzung von kontrastarmem Narbengewebe innerhalb der mikroblasenreichen FNH sowie
- die Höhe der Signalintensität der FNH im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe mindestens 6 Minuten nach Beginn der intravenösen Bolusinjektion.

Die zeitliche Definition der Kontrastphasen wurde in Anlehnung an die von WERMKE und GASSMANN (1998) publizierten Intervalle geringfügig verändert:

- früharterielle Phase (5–15s p.i.),
- arterielle Phase (16–20s p.i.),

- kapilläre Phase (21–25s p.i.),
- portale Phase (25–120s p.i.),
- späte Phase (>121s p.i.).

Diese Modifikation war notwendig, weil die 1998 publizierten Zeitintervalle unter dem Einsatz von 2nd harmonic imaging bei hohem mechanischen Index und Verwendung eines andersartigen Kontrastmittels definiert wurden.

Die ersten 60 Sekunden nach Bolusinjektion sind komplett aufgezeichnet worden, danach bis zur 6. Minute nur noch Filmsequenzen alle 30 Sekunden von etwa 5 Sekunden Dauer.

Für die Größenbestimmung der FNH wurde der maximale Querdurchmesser des tumorartigen Gebildes ermittelt. In die Datensammlung ging der Mittelwert einer 3-maligen Größenbestimmung pro Untersuchung ein. Seit dem Einsatz von Kontrastmitteln wurde der FNH-Durchmesser während der kapillären Phase bestimmt (15–25 s p.i.). Zu diesem Zeitpunkt tritt bei diesem Gebilde die schärfste Abgrenzung vom umgebenden Lebergewebe auf. Diese Vorgehensweise galt auch für alle Verlaufskontrollen.

In wenigen Fällen musste die echosignalverstärkte Sonographie nach erneuter Bolusinjektion wiederholt werden (Häufigkeit 3%). Gründe für Zweituntersuchungen waren:

- eine unbefriedigende Lage der Flexüle mit verzögerter Bolusapplikation,
- zu hoch gewählte Volumina des Echosignalverstärkers,
- technische Probleme der Geräteeinstellung,
- eine unzureichende Fokussierung des Tumors im Schallfeld wegen Bewegungen bzw. tiefen Atemexkursionen des Patienten und Artefakte durch kardiale Pulsationen (z.B. bei herznaher Lage der FNH in den Segmenten 1, 2 oder 8),
- Fragen zur Reproduzierbarkeit der Kontrastphänomene und deren Abgrenzung von Artefakten und
- eine inkonstante Darstellung der Mikroblasenverteilung (Ein- und Abstrom).

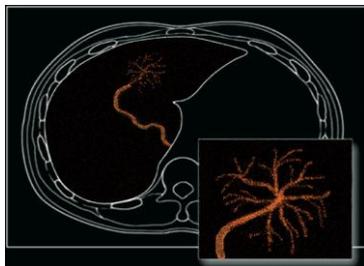
Erwies sich eine Wiederholungsuntersuchung als notwendig, erfolgte sie frühestens 10 Minuten nach der ersten Bolusinjektion und nach weitestgehender Zerstörung der Mikroblasen mittels permanenter Schalleinwirkung unter hohem mechanischen Index auf die Herzhöhlen oder die Aorta abdominalis.

Der Kontrastverlauf einer FNH (Abb. 1 a-f, S. 16) ist als *typisch* zu bezeichnen, wenn

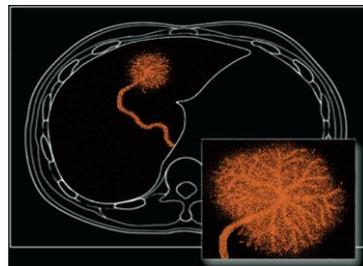
1. in der früharteriellen Phase sich eine oder mehrere Arterien kontrastieren, die in das Narbenzentrum des tumorartigen Gebildes zu verfolgen sind (5–14s p.i.),

2. sich das ernährnde Gefäße zentral radspeichenartig verzweigt und Mikroblasen von dort zentrifugal zum Tumorrand strömen, (früharterielle und arterielle Phase, etwa bis 20 s p.i., Abb. 1 a, b),
3. sich eine rasante Mikroblasenverteilung innerhalb der gesamten FNH einstellt, die die Parenchymknoten bei noch immer kaum kontrastiertem Lebergewebe signalintensiv abbilden (kapilläre Phase, etwa 20–25 s p.i., Abb. 1 c),
4. Mikroblasen vorzeitig und isoliert in drainierende Venen der FNH einströmen (kapilläre Phase, 20–25 s p.i.),
5. die FNH in der Portalphase an Konturschärfe verliert, stets aber eine höhere Mikroblasenkonzentration als im umgebenden Lebergewebe aufweist 25–120 s p. i. , Abb. 1 d),
6. sich Narbengewebe zentral in der Läsion durch geringere Mikroblasenkonzentration während der portalen oder späten Phase abgrenzen lässt (Abb. 1 e) und
7. sich die FNH in der späten Phase ebenfalls als eine signalintensivere Läsion im Vergleich zum angrenzenden Leberparenchym zeigt (Abb. 1 f).

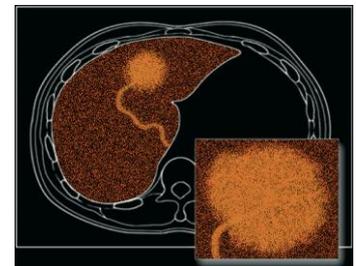
Eine FNH weist dann ein typisches Kontrastverhalten auf, wenn mindestens 5 der 7 Kriterien nachweisbar sind. Dabei müssen auf jedem Fall die Punkte 1, 3, 4, 5 und 7 erfüllt sein.



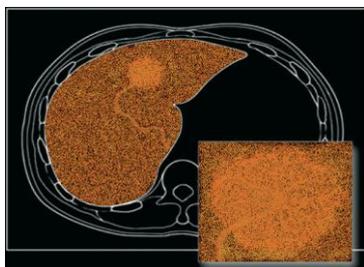
a – Früharterielle Phase



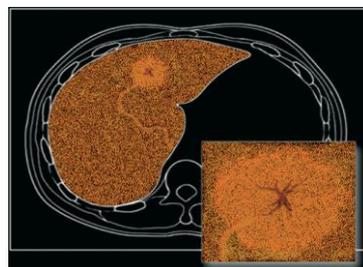
b – Arterielle Phase



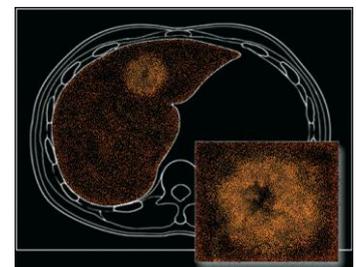
c – Kapilläre Phase



d – Portale Phase (Anfang)



e – Portale Phase (Ende)



f – Späte Phase

Abb. 1 a-f. Schematische Darstellung der Kontrastierung einer FNH

Weicht der Signalverlauf von mehr als zwei der aufgelisteten Kriterien ab, ist die Kontrastierung der FNH als atypisch bewertet worden.

Die für die teleangiektatische Form einer FNH zu fordernden Kontrastierungskriterien sind:

1. früharterielle Kontrastierung einer oder mehrerer Arterien am Tumorrand,
2. homogener rasanter Blasenestrom ohne sichere Flussrichtungszuordnung,
3. kapilläre Kontrastierung der gesamten FNH mit scharfer Abgrenzung des tumorartigen Gebildes vom kaum oder wenig kontrastierten Leberparenchym,
4. höchste Tumorsignalintensität zu Beginn der Portalphase,
5. bis in die späte Phase sehr lang anhaltende hohe Blasenkonzentration innerhalb der FNH im Vergleich zur Umgebung bei verzögertem Signalabfall,
6. keine Demarkierung eines blasenarmen zentralen Narbensterns bzw. streifenförmiger Bindegewebsstränge.

Eine FNH weist nur dann ein teleangiektatisches Kontrastverhalten auf, wenn alle 6 Kriterien erfüllt sind.

Hinsichtlich der Gefäßarchitektur fokaler nodulärer Hyperplasien unterscheidet WERMKE (2006) die Gefäßtypen Ia, Ib und II. In der Ära vor der Kontrastmittelsonographie basierte seine Einteilung auf dem Schnittbild eines Farb-Dopplers, seit 1996 auf den Sonogrammen der früharteriellen Kontrastphase. Die Gefäßarchitektur I ist typisch für die klassische Form der FNH mit ausgeprägtem Narbengewebe:

- *Gefäßtyp Ia*; zentral in der FNH gelegene radspeichenartige Verzweigung der zuführenden Arterie (Abb. 2),
- *Gefäßtyp Ib*; exzentrisch oder randnahe Verzweigung der zuführenden Arterie, oft in Form einer korbartigen Konstellation (Abb. 3).

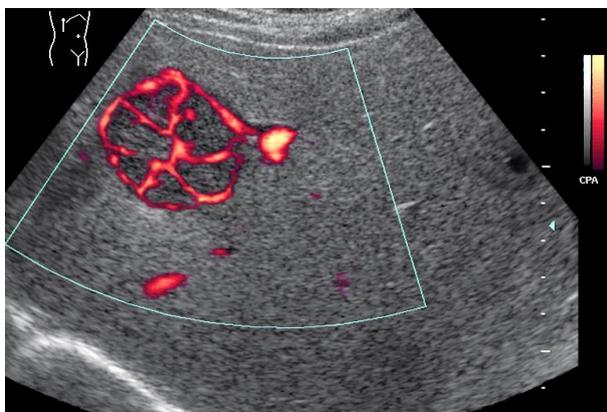


Abb. 2. Gefäßarchitektur Typ Ia

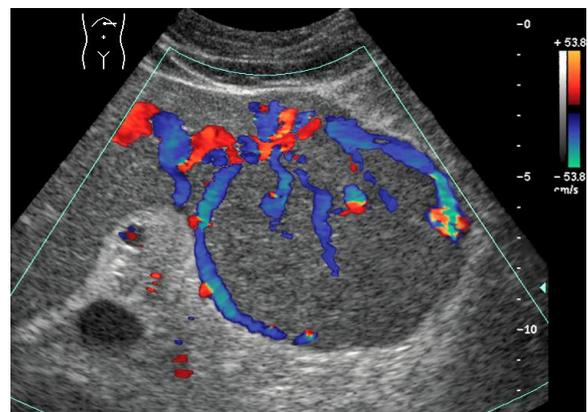


Abb. 3. Gefäßarchitektur Typ Ib

Lässt sich mit dem Farb-Doppler-Gerät oder im Kontrastsonogramm in einer homogen strukturierten (bindegewebsarmen) Läsion weder eine lumenweite zuführende Arterie, noch deren radspeichenartige Verästelung erkennen, handelt es sich um eine (teleangiektatische) FNH in der Gefäßarchitektur vom Typ II. Die Häufigkeit des Auftretens der Varianten wurde in der Datensammlung erfasst.

2.5 Statistik

Zur Erstellung einer Datenbank (Excel, Microsoft) wurden alle schriftlichen Befunddokumentationen, Sonogramme und digitale gespeicherten Kontrastfilme der in der Ultraschallabteilung der oben genannten Klinik durchgeführten Untersuchungen durchgesehen. In der statistischen Aufarbeitung fanden nur morphologische Merkmale Berücksichtigung, die schriftlich eindeutig erwähnt und auf den gespeicherten oder den Akten beigefügten Bildern sicher zu beurteilen waren. Die Berechnungen erfolgten mit dem Programmpaket SPSS (Version 14).

Für den Vergleich der Daten innerhalb verschiedener Gruppen wurde der t-Test für unabhängige Stichproben herangezogen. Beobachtete Merkmale sind hinsichtlich ihrer Verteilung mittels Chi-Quadrat-Test untersucht worden.

Als Werte des Signifikanzniveaus wurden die Irrtumswahrscheinlichkeiten definiert:

$p \geq 0,05$ nicht signifikant,

$p < 0,05$ signifikant,

$p < 0,001$ hoch signifikant.

3 Ergebnisse

3.1 Retrospektive Untersuchung fokaler nodulärer Hyperplasien

In diese Studie sind 403 Patienten mit einer FNH eingeschlossen, die sonographisch mit Kontrastmittel untersucht wurden (entweder mittels 2nd harmonic imaging oder durch Pulsinversion bzw. CPS, Tabelle 1). Die Gesamtanzahl der Kontrastmitteluntersuchungen betrug 1232, davon dienten 829 den Verlaufskontrollen.

Tabelle 1. Patientengut mit FNH unter Berücksichtigung der Verlaufskontrollen (n=403)

Patientengut	Frauen		Männer		gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Anzahl	373	92,6	30	7,4	403	100
davon mit Verlaufskontrollen	222	59,5	18	60,0	240	59,6

3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Unter den 403 Patienten befanden sich 373 Frauen (92,6%) und 30 Männer (7,4 %), d.h. die FNH ist bei Frauen 12 mal häufiger als bei Männern vorgekommen (Abb. 4, Tabelle 2, S. 20).

Das Durchschnittsalter betrug bei Diagnosestellung 40,9 Jahre (3–85 Jahre). Frauen waren im Mittel 40,2 Jahre alt (3–85 Jahre), Männer 50,2 Jahre (27–77 Jahre).

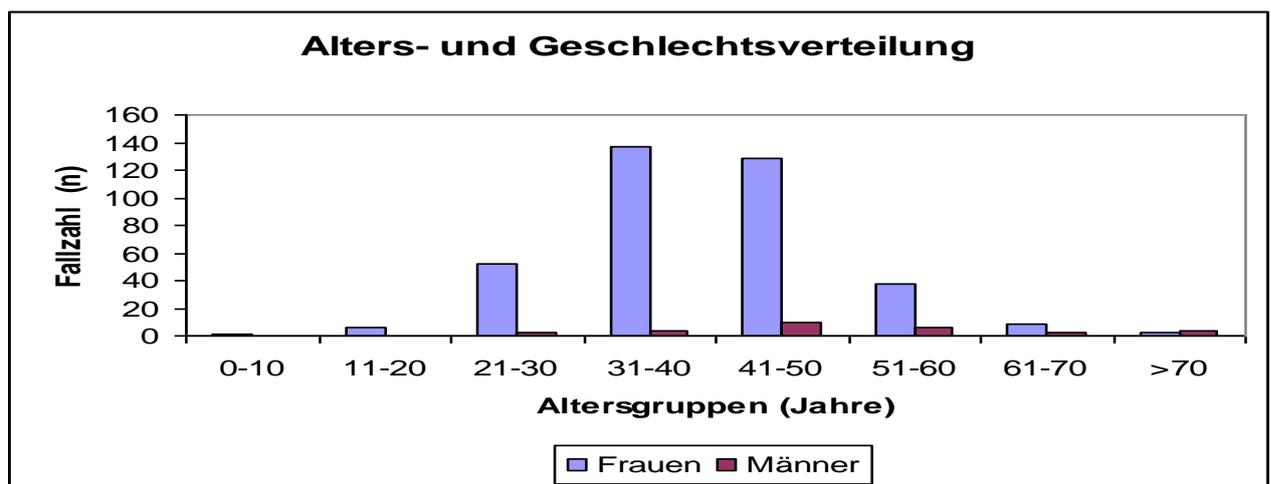


Abb. 4. Alters- und Geschlechtsverteilung der Fälle mit FNH (n=403)

Tabelle 2. Durchschnittsalter und Geschlechtsverteilung der Patienten mit FNH (n=403)

	Frauen		Männer		gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Fallzahl	373	92,6	30	7,4	403	100
Durchschnittsalter (Jahre)	40,2	(3–85)	50,2	(27–77)	40,9	(3–85)

3.1.2 Beschwerdebild

85% der Patienten waren beschwerdefrei oder machten keine Angaben. 15% der Betroffenen beklagten Druck im Oberbauch.

3.1.3 FNH-Größe

Die Durchschnittsgröße der FNH zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug im Gesamtpatientengut 53,0 mm (Tabelle 3). Hyperplasien von Frauen waren im Durchschnitt größer (54,1 mm), die FNH bei Männern mit 39,0 mm kleiner ($p=0,005$).

Tabelle 3. FNH-Durchschnittsgröße der Altersklassen zum Diagnosezeitpunkt (n=403)

Altersklassen (Jahre)	Frauen		Männer		gesamt	
	Größe (mm)	n	Größe (mm)	n	Größe (mm)	n
0 -10 Jahre	48,0	1	-	-	48,0	1
11-20 Jahre	72,3	6	-	-	72,3	6
21-30 Jahre	62,4	52	53,0	3	62,1	55
31-40 Jahre	55,6	137	75,0	4	56,1	141
41-50 Jahre	54,1	128	36,1	10	52,7	138
51-60 Jahre	44,7	38	24,7	6	42,1	44
61-70 Jahre	34,3	9	30,7	3	33,4	12
> 70 Jahre	28,0	2	30,3	4	29,5	6
alle Fälle	54,1	373	39,0	30	53,0	403

3.1.4 Lokalisation der FNH

Für die retrospektive Studie waren bei 395 von 403 Patienten Angaben zur Lokalisation der FNH zu verwerfen (98%). Dabei befanden sich 169 (42,8%) im linken Leberlappen, 213 im rechten Leberlappen (53,9%) und 13 FNH (3,3%) waren lappenübergreifend angelegt. Somit befanden sich im rechten Leberlappen 11,1% mehr FNH als im linken (Tabelle 4).

Tabelle 4. Lappenbezogene Lokalisation der FNH (n=395)

Lokalisation	Frauen (n=365)		Männer (n=30)		gesamt (n=395)	
	n	%	n	%	n	%
L. hepatis dexter	194	53,2	19	63,3	213	53,9
L. hepatis sinister	158	43,3	11	36,7	169	42,8
interlobär	13	3,6	-	-	13	3,3

Die Auswertung der Lage der FNH bezüglich der Segmente ergab, dass die Segmente 3,4,5,6 und 7 häufiger betroffen waren als die Segmente 1,2 und 8. Bei den Frauen wurden die Segmente 4 und 5 tendenziell bevorzugt. Bei den Männern befand sich die FNH häufiger in den Segmenten 3, 5 und 6. Eine signifikante Bevorzugung eines bestimmten Segments konnte jedoch nicht festgestellt werden. 13,9% der FNH wuchsen segmentübergreifend (Tabelle 5).

Tabelle 5. Topographische Verteilung der FNH auf die Lebersegmente (n=346)

Lebersegmente	Frauen (n=323)		Männer (n=23)		gesamt (n=346)	
	n	%	n	%	n	%
1	20	6,2	1	4,3	21	6,1
2	21	6,5	1	4,3	22	6,4
3	32	9,9	4	17,4	36	10,4
4	49	15,2	-	-	49	14,2
5	57	17,6	6	26,1	63	18,2
6	42	13,0	3	13,0	45	13,0
7	39	12,1	1	4,3	40	11,6
8	21	6,5	1	4,3	22	6,4
segmentübergreifend	42	13,0	6	26,1	48	13,9

3.1.5 Beziehung der FNH zur Leberkontur

Beurteilt wurde, in welcher Entfernung die FNH zum Leberrand lag. 76,9% der Gebilde befanden sich intraparenchymatös ohne dem Organrand nahe zu kommen (n=310). 13,6% der fokalen nodulären Hyperplasien lagen subkapsulär (n=55). 7,9% überragten die Organkontur (n=32). Selten wurden gestielte Läsionen angetroffen (6 von 403 Fällen = 1,5%, Tabelle 6).

Zwischen Frauen und Männern existieren hinsichtlich dieser Merkmale keine wesentlichen Unterschiede. Der Durchmesser zentral gelegener Gebilde betrug im Mittel 51,8 mm. Subkapsulär gelegenen Raumforderungen waren durchschnittlich 51,6 mm groß. Die Organkontur überragende FNH maßen im Mittel 62,7 mm, pendulierenden Knoten 76,0 mm.

Tabelle 6. FNH-Lokalisation bezogen auf die Leberkontur (n=403)

Lokalisation	Frauen (n=373)		Männer (n=30)		gesamt (n=403)	
	n	%	n	%	n	%
intraparenchymatös	287	76,9	23	76,7	310	76,9
subkapsulär	51	13,7	4	13,3	55	13,6
Kontur überschreitend	29	7,8	3	10,0	32	7,9
gestielt	6	1,6	-	-	6	1,5

3.1.6 FHN-Impression/Verdrängung an/von Organen oder Blutgefäßen

Unter 403 Patienten wurde in 25,3% eine Verdrängung oder Impression von Organen (Gallenblase, Pankreas), großer Blutgefäße (Lebervenenstämme, Portaläste, V. cava inferior oder eine Organvorwölbung) beschrieben (Tabelle 7). 6 Frauen besaßen in den Segmenten IV, VII oder VIII Hyperplasien, die Lebervenenstämme stenosierte und dadurch eine pathologische Lebervenenarchitektur erzeugten. Alle waren beschwerdefrei.

Tabelle 7. Auswirkungen der FNH auf umgebende Organe/Gefäße/Organkontur (n=102)

betroffene Struktur	Frauen (n=96)		Männer (n=6)		gesamt (n=102)	
	n	%	n	%	n	%
Lebergefäße	37	38,5	-	-	37	36,3
Gallenblase	31	32,3	2	33,3	33	32,4
Pankreas	2	2,1	-	-	2	2,0
Organkonturvorböbung	26	27,1	4	66,7	30	29,4

3.2 Sonomorphologie der fokalen nodulären Hyperplasien

3.2.1 Echogenität

Von 391 der 403 Patienten lagen Angaben zur Echogenität der FNH vor (97%, Tabelle 8). Dabei verhielten sich 59,8% Läsionen echoarm (n= 234), 20,7% echoreich (n=81) und 19,4% isoechogen zum umliegenden Lebergewebe (n=76, Tabelle 8).

Die Echogenität der FNH von Frauen unterscheidet sich kaum von der Gesamtverteilung. Bei den Männern trat die FNH hochsignifikant echoarm in Erscheinung (90%).

Tabelle 8. Echogenität der fokalen nodulären Hyperplasien (n=391)

Echogenität	Frauen (n=361)		Männer (n=30)		gesamt (n=391)	
	n	%	n	%	n	%
echoarm	207	57,3	27	90,0	234	59,8
echoreich	79	21,9	2	6,7	81	20,7
isoechogen	75	20,8	1	3,3	76	19,4

3.2.2 Leberparenchymverfettung beim Nachweis einer FNH

Der Fettgehalt der Leberzellen hat Auswirkung auf die Reflexion, Beugung und Streuung von Schallwellen. Deshalb führt eine Parenchymverfettung zur Änderung der Echogenität aller soliden Leberräumforderungen.

Bei 126 Patienten wurde die FNH in einer Leber angetroffen, die nach sonographischen Kriterien als verfettet einzustufen ist (31,3%). Bei den Frauen kam eine Verfettung in 26,5% der Fälle vor. Bei Männern dagegen war die FNH zu 90,0% in einem lipidreichen Organ anzutreffen (Tabelle 9).

Tabelle 9. Leberverfettung bei Patienten mit fokalen nodulären Hyperplasien (n=403)

Leberverfettung	Frauen (n=373)		Männer (n=30)		gesamt (n=403)	
	n	%	n	%	n	%
vorhanden	99	26,5	27	90,0	126	31,3
nicht vorhanden	274	73,5	3	10,0	277	68,7

3.2.3 FNH-Kontur

Von 273 der 403 Patienten existierten Angaben zur Kontur der FNH (67,7%). Davon hatten 97,1% ein lobuliertes Gebilde (n=265). In 2,9% erschien die FNH glatt konturiert (n=8). Bei den Frauen waren 96,9% und bei den Männern in allen Fällen lobulierte FNH anzutreffen (Tabelle 10).

Tabelle 10. Konturierung fokaler nodulärer Hyperplasien (n=273)

FNH-Kontur	Frauen (n=254)		Männer (n=19)		gesamt (n=273)	
	n	%	n	%	n	%
lobuliert	246	96,9	19	100	265	97,1
glatt	8	3,1	-	-	8	2,9

3.2.4 Narbengewebe

Ausgewertet wurden 341 Patienten (84,6%). 98,2% der Fälle wiesen eine Narbe auf, die nicht immer genau im Zentrum lokalisiert war. 1,8% hatten kein erkennbares Narbengewebe (Tabelle 11). Narbengewebe innerhalb der FNH war bei 98,1% der Frauen und 100% der Männer abzugrenzen.

Tabelle 11. Nachweis einer Narbe bei fokalen nodulären Hyperplasien (n= 341)

„Narbenstern“	Frauen (n=316)		Männer (n=25)		gesamt (n=341)	
	n	%	n	%	n	%
erkennbar	310	98,1	25	100	335	98,2
nicht zu erkennen	6	1,9	-	-	6	1,8

3.2.5 Echoarmer Randsaum („Halo“)

28 der 403 untersuchten Patienten (6,9%) hatten eine FNH mit echoarmem Saum (Frauen: 7,2%, Männer: 3,3%).

3.2.6 Verkalkungsnachweis innerhalb einer FNH

Die FNH von 48 Patienten zeigte Kalzifikationen (11,9%), wobei kein geschlechtsspezifischer Unterschied vorhanden war (Frauen: 11,8%, Männer: 13,3%; Tabelle 12, S. 25).

Tabelle 12. Verkalkungen innerhalb einer fokalen nodulären Hyperplasie (n=403)

Verkalkungen	Frauen (n=373)		Männer (n=30)		gesamt (n=403)	
	n	%	n	%	n	%
vorhanden	44	11,8	4	13,3	48	11,9
nicht vorhanden	329	88,2	26	86,7	355	88,1

3.3 Verlaufsuntersuchungen

3.3.1 Beobachtungszeiträume des natürlichen Verlaufes der FNH

Von den 403 Patienten mit FNH unterzogen sich 240 Verlaufskontrollen (59,6%). Dabei betrug der Beobachtungszeitraum 1–18 Jahre, die durchschnittliche Verlaufszeit 4,7 Jahre. 59,5% der fokalen nodulären Hyperplasien von Frauen wurden über eine durchschnittliche Verlaufszeit von 4,8 Jahren verfolgt (n=222, Beobachtungszeitraum 1–18 Jahre). Bei den Männern konnten 60,0% aller Fälle über einen Zeitraum von 1–10 Jahren kontrolliert werden. Die durchschnittliche Beobachtungszeit betrug 3,3 Jahre (Tabelle 13, 14).

Tabelle 13. Verlaufskontrollen bei Patienten mit fokalen nodulären Hyperplasien (n=240)

	Frauen		Männer		gesamt	
	n	%	n	%	n	%
im Verlauf kontrolliert	222	59,5	18	60,0	240	59,6
Beobachtungszeitraum	1–18 Jahre		1–10 Jahre		1–18 Jahre	

Tabelle 14. Beobachtungszeiträume der Patienten mit FNH (n=240)

Dauer	Frauen (n=222)		Männer (n=18)		gesamt (n=240)	
	n	%	n	%	n	%
1 Jahr	40	18,0	3	16,7	43	17,9
2 Jahre	36	16,2	4	22,2	40	16,7
3 Jahre	34	15,3	4	22,2	38	15,8
4 Jahre	15	6,8	2	11,1	17	7,1
5 Jahre	22	9,9	3	16,7	25	10,4
6-10 Jahre	60	27,0	2	11,1	62	25,8
11-18 Jahre	15	6,8	-	-	15	6,3

3.3.2 Größenänderungen der FNH im natürlichen Verlauf

In der Auswertung der FNH-Größe im natürlichen Verlauf wurde eine Änderung nur dann berücksichtigt, wenn sich ihr Durchmesser bei mindestens 3 aufeinanderfolgenden Untersuchungen um mindestens 10% der Ausgangsgröße veränderte. Unter dieser Bedingung konnten 240 Patienten berücksichtigt werden. Davon ist die FNH bei 50,4% geschrumpft (n=121), bei 29,6% unverändert geblieben (n=71) und bei 20,0% gewachsen (n=48). Geschlechtsspezifische Unterschiede im Größenverhalten der FNH traten nicht auf (Tabelle 15 und 16, Abb. 5, S. 27).

Tabelle 15. Größenverhalten fokaler nodulärer Hyperplasien im natürlichen Verlauf (n=240)

Größenänderung	Frauen (n=222)		Männer (n=18)		gesamt (n=240)	
	n	%	n	%	n	%
geschrumpft	114	51,4	7	38,9	121	50,4
unverändert groß	63	28,4	8	44,4	71	29,6
gewachsen	45	20,3	3	16,7	48	20,0

Bezogen auf die Ausgangsgröße schrumpften die tumorartigen Gebilde im Mittel um 43,6% (Spannweite 10–100%). Bei sich vergrößernden Läsionen wuchs der Ausgangswert um 37,8% (Spannweite 10–100%, Tabelle 16). In der Gruppe der 121 Fälle mit fokalen nodulären Hyperplasien, die sich am Ende der Verlaufskontrollen verkleinert hatten, befanden sich 17 Patienten (15 Frauen, 2 Männer), bei denen die FNH schließlich nicht mehr nachzuweisen war (14%; alle durch Kontrastmittelsonographie kontrolliert). Tabelle 16 offenbart die prozentuale durchschnittliche Größenänderung der FNH im Vergleich zur Ausgangsgröße.

Tabelle 16. Prozentuale durchschnittliche Größenänderung der FNH im Vergleich zur Ausgangsgröße (n=240)

Durchmesser	Frauen (n=222)	Männer (n=18)	gesamt (n=240)
	%	%	%
vergrößert	35,7	69,0	37,8
Spannweite	10–125	14–160%	10–160
verkleinert	43,6	43,0	43,6
Spannweite	10–100	13–100	10–100

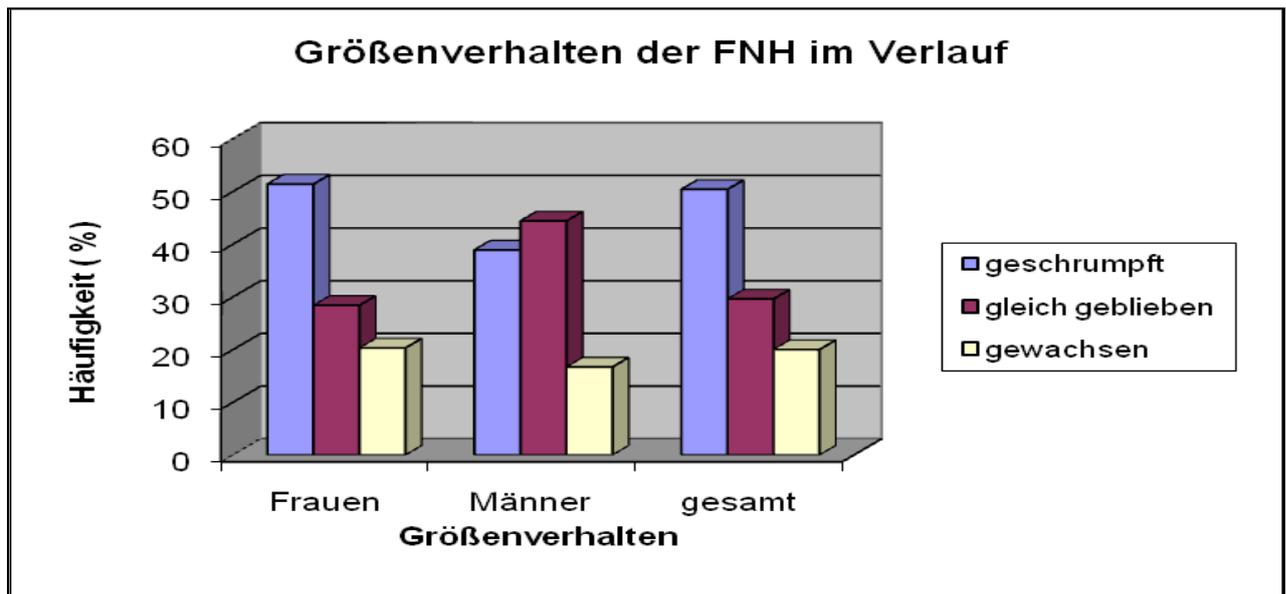


Abb. 5. Größenverhalten der FNH im natürlichen Verlauf

Von 403 in die Studie eingeschlossenen Patienten konnte in 202 Fällen eine Aussage über das Größenverhalten der FNH nach mindestens einem Jahr erzielt werden (49,9% aller Frauen, 53,3% aller Männer). Eine Größenänderung galt auch hier erst ab einer 10-%igen Veränderung des Ausgangsdurchmessers. In diesem Zeitraum schrumpfte das Gebilde in 59 Fällen (29,2%), bei 42 ist es gewachsen (20,8%) und bei 101 Patienten blieb es unverändert groß (50,0%, Tabelle 17).

Tabelle 17. FNH-Größenänderung nach mindestens 1 Jahr Verlaufskontrolle (n=202)

Größenänderung	Frauen (n=186)		Männer (n=16)		gesamt (n=202)	
	n	%	n	%	n	%
geschrumpft	55	29,6	4	25,0	59	29,2
gleich geblieben	91	48,9	10	62,5	101	50,0
gewachsen	40	21,5	2	12,5	42	20,8

Der Ergebnisvergleich der Tabellen 15 und 17 offenbart, dass sich eine Größenverminderung der FNH mit ausreichender Sicherheit erst nach mehrjährigen Verlaufsuntersuchungen erfassen lässt.

3.3.3 Durchschnittsalter beim ersten Nachweis einer FNH-Schrumpfung

Von den 240 Patienten mit Verlaufskontrollen der FNH sind diese tumorartigen Gebilde bei 121 geschrumpft (50,4%). Das Durchschnittsalter, bei dem erstmalig eine Verkleinerung der FNH festzustellen war, lag bei 42,2 Jahren (Tabelle 18).

Tabelle 18. Durchschnittsalter beim Nachweis der Größenreduktion einer FNH (n=121)

Durchschnittsalter	Frauen (n=114)	Männer (n= 7)	gesamt (n=121)
zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	40,2 Jahre	50,2 Jahre	40,9 Jahre
zum Zeitpunkt der erstmaligen Feststellung der FNH-Schrumpfung	41,5 Jahre	53,7 Jahre	42,1 Jahre

3.3.4 Größenveränderung der FNH unter Berücksichtigung von Altersgruppen

Die in der Studie eingeschlossenen Frauen wurden Altersgruppen zugeordnet und das Verhalten der Zu- oder Abnahme des Durchmessers der FNH ermittelt. Eine Größenänderung der FNH sind nur dann berücksichtigt worden, wenn sie mindestens 10% der Ausgangsgröße betrug. Insgesamt konnten 222 Patientinnen (59,5% aller Frauen) ausgewertet werden. Männer wurden auf Grund der geringen Fallzahl nicht in Altersklassen unterteilt. Werden nur Altersgruppen mit einer Fallzahl > 30 verglichen, ist die FNH in der Altersgruppe der Frauen zwischen dem 31. und 60. Lebensjahr am häufigsten geschrumpft (55,7%). Am wenigsten veränderte sich das tumorartige Gebilde in der Gruppe der bis zu Dreißigjährigen (46,9%).

25,0% der Frauen dieser Gruppe besaßen fokale noduläre Hyperplasien, die im weiteren Verlauf noch größer geworden sind (Tabelle 19, S. 29).

Tabelle 19. Größenänderung der FNH von Frauen differenziert nach Altersgruppen im Vergleich zur Ausgangsgröße (n=222)

2 Dekaden

Altersgruppe	Verkleinerung		Vergrößerung		unverändert	
	n	%	n	%	n	%
0–20 Jahre (n=7)	1	14,3	2	28,6	4	57,1
21–40 Jahre (n=116)	62	53,4	21	18,1	33	28,4
41–60 Jahre (n=94)	49	52,1	20	21,3	25	26,6
61–85 Jahre (n=5)	2	40,0	2	40,0	1	20,0

3 Dekaden

0–30 Jahre (n=32)	9	28,1	8	25,0	15	46,9
31–60 Jahre (n=185)	103	55,7	35	18,9	47	25,4
61–90 Jahre (n=5)	2	40,0	2	40,0	1	20,0

4 Dekaden

0–40 Jahre (n=123)	63	51,2	23	18,7	37	30,1
41–85 Jahre (n=99)	51	51,5	22	22,2	26	26,3

3.3.5 Wechselhafte Größenänderung der FNH im natürlichen Verlauf

29 von 240 Patienten die über einen durchschnittlichen Zeitraum von 8 Jahren verfolgt wurden, wiesen ein wechselhaftes Größenverhalten des tumorartigen Gebildes auf (12,1%). Anfänglich waren Wachstumstendenzen der FNH feststellbar, wobei die mittlere prozentuale Größenzunahme 50% des Ausgangswertes erreichte. Die Wachstumsphase dauerte durchschnittlich 1,96 Jahre. Später schrumpften die Läsionen der 29 Patienten in einem Zeitraumsmittel von 3,25 Jahren um durchschnittlich 43% des Maximaldurchmessers. In 13 Fällen trat eine stabile Plateauphase auf (d.h. ein Zeitraum mit gleichbleibender Größe der FNH). Diese dauerte im Durchschnitt 3,3 Jahre (2–7 Jahre). Plateauphasen kamen sowohl zwischen Wachstums- und Schrumpfungsphasen vor. Die FNH von 3 Patienten durchliefen 2 Plateauphasen. In zwei Fällen war die FNH am Ende der Verlaufskontrollen nicht mehr abzugrenzen.

3.4 Auftreten multipler fokaler nodulärer Hyperplasien und anderer Lebergebilde

Als „multipel“ wird das Auftreten von mindestens zwei FNH beim gleichen Patienten definiert. 119 Patienten besaßen mehrere fokale noduläre Hyperplasien (29,5%); Frauen signifikant häufiger

als Männer (30,8% bzw. 13,3%). 5,4% der Frauen hatten mindestens 5 FNH. 47 Patienten mit einer FNH besaßen zusätzlich ein Leberhämangiom (11,7%). Multiple FNH und ein Hämangiom wurden in 15 Fällen festgestellt (3,7%). Alle Betroffenen waren weiblich (Tabelle 20). Zwei Frauen hatten mehr als 50 fokale noduläre Hyperplasien, eine zusätzlich eine Gefäßfehlbildung im ZNS („multiple FNH-Syndrom“).

Tabelle 20. Multiple FNH und andere Leberläsionen (n=403 Patienten mit FNH)

Leberherd	Frauen (n=373)		Männer (n=30)		gesamt (n=403)	
	n	%	n	%	n	%
≥ 2 FNH	115	30,8	4	13,3	119	29,5
≥ 5 FNH	20	5,4	-	-	20	5,0
FNH+Hämangiom	43	11,5	4	13,3	47	11,7
FNH+Zyste	25	6,7	2	6,7	27	6,7

3.4.1 Verlaufsuntersuchungen bei multiplen fokalen nodulären Hyperplasien

Bei 73 der 119 Patienten mit mehreren FNH wurde der natürliche Verlauf über einen Zeitraum von durchschnittlich 5,3 Jahren kontrolliert. Dabei ergab sich, dass 60,3% (n=44) kleiner, und 9,6% (n=7) größer geworden sind. 30,1% (n=22) blieben im Durchmesser unverändert.

3.5 FNH und Morbus Osler

7 Frauen hatten neben einer FNH arteriovenöse Leberfisteln im Rahmen einer hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie (M. Osler). 4 davon besaßen multiple tumorartige Gebilde, 3 Frauen 5 oder mehr fokale noduläre Hyperplasien.

Eine Patientin hatte zusätzlich zum M. Osler eine FNH und mehrere Leberhämangiome.

3.6 Prospektive Untersuchung fokaler nodulärer Hyperplasien

Bei 363 Patienten wurde das Verhalten der FNH nach intravenöser Kontrastmittelgabe entsprechend den in der Methodik beschriebenen Phasen ausgewertet (90% der 403 in der retrospektiven Studie berücksichtigten Fälle). 227 davon haben sich zusätzlichen diagnostischen Untersuchungen mit der gleich lautenden Diagnose FNH unterzogen (Tabelle 21, S. 31).

Tabelle 21. Diagnostik von Patienten mit FNH und Kontrastmittelsonographie (n=227)

Diagnosesicherung	Frauen (n=203)		Männer (n=24)		gesamt (n=227)	
	n	%	n	%	n	%
Ultraschall + Histologie	25	12,3	7	29,2	32	14,1
Ultraschall + CT	147	72,4	6	25,0	153	67,4
Ultraschall + CT + MRT	22	10,8	7	29,2	29	12,8
Ultraschall + Szintigraphie	9	4,4	4	16,7	13	5,7

3.6.1 Kontrastverhalten

92% der Betroffenen zeigten im Kontrastverhalten die Kriterien der FNH vom klassischen Typ (s. S. 16), bei 8% war es als atypisch beurteilt worden (Tabelle 22). Zwischen Frauen und Männern traten dabei keine signifikanten Unterschiede auf.

Tabelle 22. Kontrastverhalten fokaler nodulärer Hyperplasien (n=363)

Kontrastverhalten	Frauen (n=334)		Männer (n=29)		gesamt (n=363)	
	n	%	n	%	n	%
klassisch	308	92,2	26	89,7	334	92,0
atypisch	26	7,8	3	10,3	29	8,0

3.6.2 Gefäßarchitektur

Bei 193 aufeinander folgenden Patienten mit fokalen nodulären Hyperplasien wurde der vorherrschende Typ der arteriellen Gefäßarchitektur (s. S. 17) während der früharteriellen Kontrastierung bestimmt (5 bis einschließlich 15. Sekunde p.i.).

In 84,5% lag der Typ Ia vor. Der Typ Ib fand sich bei 10,4% der Patienten. Der Typ II trat in 5,2% aller Fälle auf. In der geschlechtsspezifischen Auswertung kommt bei Frauen eine fast identische Verteilung der Gefäßtypen wie im Gesamtpatientengut vor. Bei den Männern fand sich eine ausschließliche Präsenz des Gefäßtyps Ia (Tabelle 23, S. 32).

Tabelle 23. Architekturtyp je nach Verzweigung der zuführenden FNH-Arterie (n=193)

Architekturtyp	Frauen (n=181)		Männer (n=12)		gesamt (n=193)	
	n	%	n	%	n	%
Ia	151	83,4	12	100	163	84,5
Ib	20	11,0	-	-	20	10,4
II	10	5,5	-	-	10	5,2

4 Diskussion

4.1 Historische Aspekte

SIMMONDS beschrieb die FNH vermutlich erstmalig 1884 im Deutschen Archiv für klinische Medizin unter dem Titel „Die knotige Hyperplasie und das Adenom der Leber“. 1955 hat EDMONDSON den Terminus „fokale noduläre Hyperplasie“ eingeführt und diese Entität pathomorphologisch von anderen Leber Raumforderungen abgegrenzt. 1975 erfolgte die Anerkennung durch die WHO (ISHAK et al. 1994). In den folgenden Jahren behinderte eine verwirrende Begriffsvielfalt die eindeutige Klassifikation. Grund dafür war vor allem die nicht vorgenommene Trennung bzw. Verwechslung mit Leberadenomen. NIME et al. (1979) bestätigten bei einer Nachbefundung von 43 histologisch diagnostizierten Leberzelladenomen in nur 62% der Fälle diese Diagnose. Bei 28% wurden stattdessen fokale noduläre Hyperplasien festgestellt. 1995 definierte die WHO die FNH als ein tumorartiges Gebilde aus knotig angelegten Hepatozyten normaler Beschaffenheit in einer sonst normalen oder nahezu normalen Leber (International Working Party, 1995).

4.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der FNH wird nach Autopsiestatistiken von WANLESS et al. (1985) mit 0,31% angegeben. Andere Angaben schwanken zwischen 3/1.000 000 (ZOLLER und LIESS, 1994) bis 30/100 000 pro Jahr (DRÖGE et al., 1996, KUNTZ 1998). Die Zahlen sind anzuzweifeln, weil sie überwiegend aus Statistiken eines selektierten Kollektivs stammen und Querschnittsuntersuchungen einer Normalpopulation mit bildgebenden Verfahren bisher nicht existieren. NUFER et al. (1999) vermuten eine höhere Prävalenz. CHERQUI et al. (1995) berichten im Zeitraum zwischen 1988 bis 1992 über eine Versechsfachung der Fälle, was hauptsächlich einer verbesserten Ultraschalldiagnostik zuzuschreiben ist.

Nach KNOWLESS et al. (1976) macht die FNH in einer Autopsiestudie 8% aller primären Lebertumoren aus.

Frauen sind 10–12mal häufiger von einer FNH betroffen als Männer. Die Diagnose wird in der Regel zwischen dem 25. und 40. Lebensjahr gestellt. Den größten Anteil machen in der vorliegenden Studie Frauen zwischen dem 25. und 44. Lebensjahr aus (65%). Dieses Ergebnis reiht sich in die Aussagen anderer Untersuchungen ein (STOCKER et al. 1981, PETROWSKY et al. 1994, SCHILD 1987, CHERQUI et al (1995), UGGOWITZER et al. 1998, OTT et al. 1998, NGYUEN et al. 1999).

Die FNH tritt in 10–30 % mehrzählig auf (KNOWLESS et al. 1976, WANLESS et al. 1985, SCHILD et al. 1987, CHERQUI et al. 1995, UGGOWITZER et al. 1998, SCHADE 2002). In der vorliegenden Auswertung waren bei 29,5% der Patienten mehr als eine FNH nachzuweisen (Frauen 30,8%, Männer 13,3%). In 5% fanden wir gleichzeitig mindestens 5 FNH (nur Frauen, Abb. 6 a, b).

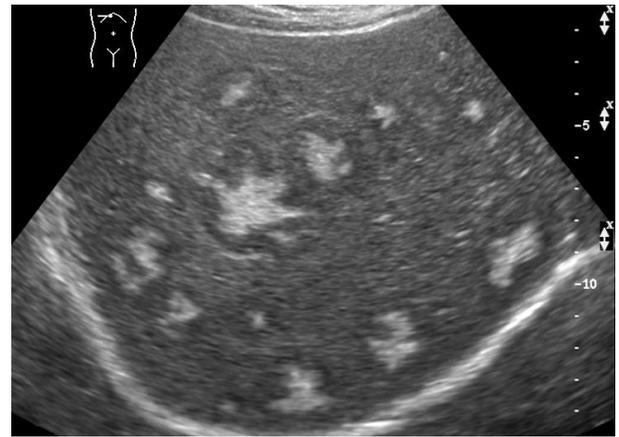
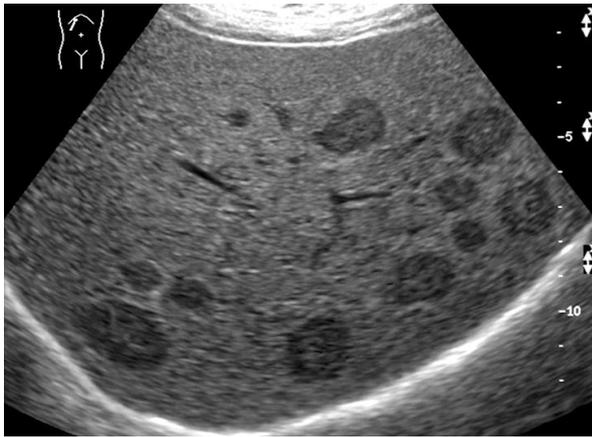


Abb. 6 a, b. Multiple fokale noduläre Hyperplasien

a – Echoarme Knoten, teilweise mit Narbenstern

b – Echoreiche Knoten (Histologie: glykogenreich)

4.3 Ätiologie

WANLESS et al. (1985) deuten die FNH als regenerative, hyperplastische Antwort des Leberparenchyms auf eine (mehrere) intrahepatische Arterie(n) mit einem größer als normalen Kaliber. Dies führt regional zur arteriellen Perfusionssteigerung. Um den Widerstand der Sinusoide dagegen zu erhöhen, proliferieren die Leberzellbälkchen bis zu deren Einengung, was im makroskopischen Bild die Blässe der Läsion erklärt (Abb. 7).



Abb. 7. Blasse Schnittfläche einer FNH

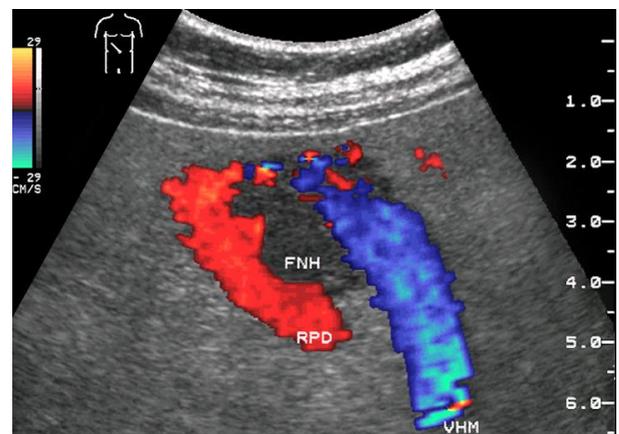


Abb. 8. Portokavale Anastomose und FNH

(RPD = rechter Portalast, VHM = mittlere Lebervene)

Dieser Theorie folgen LALONDE et al. (1992) mit der Beobachtung portosystemischer Anastomosen in Verbindung mit einer FNH. Die Autoren deuten dies als Verschiebung der dualen Leberperfusion zugunsten der Leberarterien. WERMKE (2006) hat unter Patienten mit kongenitaler portokavaler Fistel 5 Frauen angetroffen, bei denen eine FNH vorhanden war. Interessant ist seine Beobachtung, dass bei einer Frau die Spontananastomose in der Leber im Langzeitverlauf obliterierte und sich gleichzeitig eine zuvor histologisch gesicherte FNH nicht mehr darstellen lies (Abb. 8, S. 34).

MINDIKOGLU et al. (2005) berichten über eineiige Zwillingen mit jeweils einer FNH im gleichen Lebersegment.

RUSSELL et al. (1984) vermuten für die gesteigerte Proliferation der Hepatozyten einen von Thrombozyten freigesetzten Wachstumsfaktor, der die DNA-Synthese anregt. Die durch turbulenten Fluss traumatisierten Blutplättchen sowie Thrombosen sollen eine zusätzliche Rolle spielen. Vermutlich handelt es sich jedoch um ein Sekundärphänomen. Gerinnsel werden eher nur in größeren Gebilden gesehen; sie sind nicht essentiell für die Entwicklung einer FNH. FISCHER und LANKES (1991) postulieren aufgrund der einheitlichen Größe der Pseudolobuli innerhalb der Gebilde einen regulierten Proliferations- und Differenzierungsprozess.

GAFFEY et al. (1996) erwähnen, dass in den meisten FNH eine uniforme Inaktivierung des x-Chromosoms vorhanden ist. Neben anderen Erklärungsversuchen für die Monoklonalität leiten die Autoren Zellgruppen ab, welche die FNH-Entstehung aus persistierenden Stammzellen erklären könnte. Im Widerspruch dazu stehen die Mitteilung von PARADIS et al. (1997), die über eine zufällig verteilte Inaktivierung des x-Chromosoms berichten und daraus eine polyklonale Läsion ableiten. Weiter beschreibt diese Arbeitsgruppe die Rolle von Angiopoietin in der Angiogenese der FNH (2003, 2004). PCR-Untersuchungen von FNH-Gewebe zeigten Verschiebungen in der Expression von Angiopoietin-1 (gesteigert) und Angiopoietin-2 (gedrosselt) im Vergleich zum normalen Parenchym. Die Autoren machen für die hyperplastischen und dystrophischen Gefäße des tumorartigen Gebildes den im Vergleich zum normalen Lebergewebe höheren Ang-1/Ang-2-Quotienten verantwortlich.

1973 vermuteten BAUM et al. eine Kausalität zwischen oralen Kontrazeptiva und dem häufigeren Auftreten gutartiger Lebertumoren. In der „Deutschen Fall-Kontroll-Studie gutartiger Lebertumoren“ von HEINEMANN et al. (1998) wird die Zahl der Frauen mit oraler Kontrazeption in der Kontrollgruppe mit 70% beziffert. Der Anteil der Frauen mit einer FNH betrug 96%.

Experten sind heute der Meinung, dass die Einnahme niedrig dosierter oraler Kontrazeptiva kein Risiko für die Entwicklung einer FNH darstellt (MATHIEU et al. 2000).

Zusammenhänge der Auswirkung von Sexualhormonen und dem Nachweis von fokalen nodulären Hyperplasien lassen sich jedoch aus dem bevorzugten Auftreten dieser Gebilde bei Frauen ableiten. Eine Geschlechtsverteilung zwischen Frauen und Männern von 1:12 im eigenen Patientengut belegt diese Annahme. KREITNER und Mitarbeiter publizierten 1987, dass die Knoten bei Frauen unter Einnahme oraler Kontrazeptiva signifikant größer sind als bei Betroffenen ohne „Pille“ ($p=0,001$). Einen Beleg für die Korrelation der Tumorgröße mit der Dauer der Kontrazeptivaeinnahme fanden sie nicht.

BOJAR et al. (1984) untersuchten östrogenspezifische Bindungsstellen der intraplasmatischen Rezeptoren auf ihre Affinität, Ligandenspezifität sowie deren Sedimentationsverhalten in einem Zuckergradienten. Sie stellten den direkten Eingriff von Östrogenen über einen klassischen rezeptorvermittelten Mechanismus aufgrund der geringen Rezeptorkonzentration, aber auch wegen fehlender Unterschiede zum normalen Lebergewebe infrage.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass orale Kontrazeptiva als kausalpathogenetischer Faktor bei der Entstehung der fokalen nodulären Hyperplasie nicht infrage kommen. Nicht auszuschließen ist ein wachstumsfördernder Effekt. MATHIEU et al. (1998, 2000) zeigten jedoch, dass die Einnahme niedrig dosierter Antikonzeptiva beibehalten werden kann, ohne wachstumsfördernde Auswirkungen auf eine FNH zu haben (Gehalt an Ethinylöstradiol $\leq 30 \mu\text{g}$).

Für die Vermutung der FNH als eine vaskuläre Malformation sprechen ihre Assoziation mit:

- Teleangiektasien,
- arteriovenösen Fisteln,
- dem Morbus Osler (WANLESS et al. 1989, COLLE et al. 1998),
- abnormer venöser Drainage (z.B. kongenitale portokavale Anastomose) und
- der Häufung des gleichzeitigen Auftretens mit Hämangiomen (WERMKE, 2006).

Wahrscheinlich ist, dass eine FNH auch aus Arealen mit anormalen Portaltrakten hervorgehen kann (ISHAK et al. 2001, KONDO et al. 2001, 2004). Die dort gesteigerte arterielle Perfusion entfaltet proliferative Aktivitäten und löst damit knotige Hyperplasien aus. Portalfehlbildungen sind manchmal mit soliden Läsionen kombiniert (FNH, Adenom, noduläre regenerative Hyperplasie, HCC, Hepatoblastom).

Fokale nodulären Hyperplasien können gleichzeitig mit Leberhämangiomen vorkommen. Die Angiomprävalenz wird in der Bevölkerung mit 0,7% bis 20% angegeben (WERMKE 2002,

FINLEY et al. (2005). MATHIEU et al. (1989) fanden bei FNH-Patienten mit 23% ein überproportional häufiges Auftreten eines oder mehrerer Angiome (SCHADE 14,3%).

WERMKE (2002) berichtet über 177 Fälle mit Leberhämangiomen, von denen 14 zusätzlich eine FNH besaßen (8%). Die vorliegende Studie bestätigt wiederum, dass die FNH öfter mit Leberhämangiomen assoziiert ist (11,7%).

Ursächlich spielt es sicher eine Rolle, dass beide Entitäten kongenitale Gefäßmalformationen sind (Abb. 9 a, b). Die Häufigkeit des Auftretens eines Hämangioms mit anderen Lebertumoren als der FNH liegt unter 10%. In den Kollektiven mit Adenomen sollen bis zu 16 % der Fälle eine FNH besitzen.

Andererseits kommen bei FNH- Patienten bis zu 4% Leberzelladenome vor. Vereinzelt findet sich Kasuistiken, wo die FNH, das Hämangiom und zusätzlich Adenome vorhanden sind.

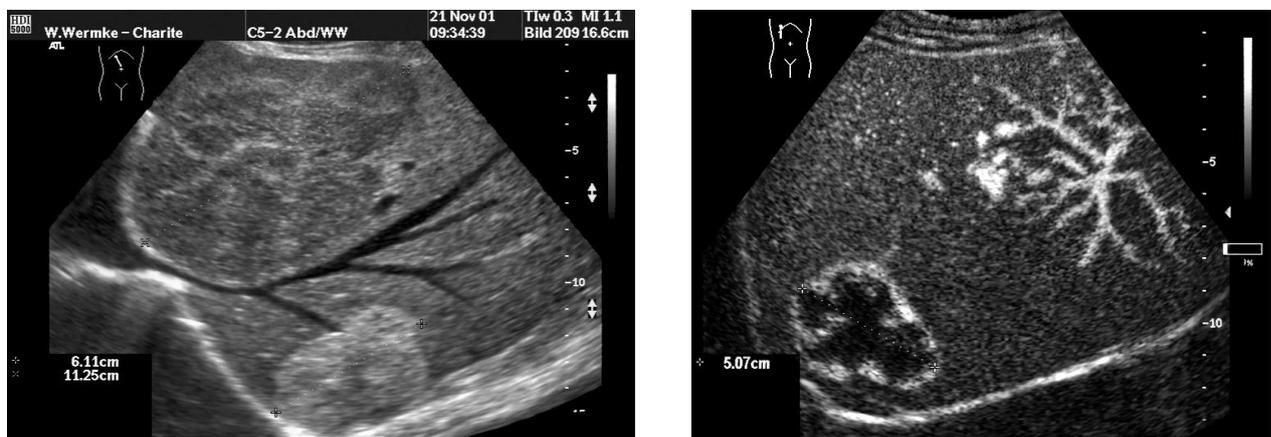


Abb. 9 a, b. Nachweis einer FNH (ventral) und zusätzlich eines Leberhämangioms (dorsal)

a – Fundamentales Grauwertbild

b – Kontrastmittelsonogramm

WANLESS et al. (1985, 1989) sowie MATHIEU et al. (1989), GOLDIN und ROSE (1990), SHORTELL et al. (1991), LALONDE et al. (1992) und HABER et al. (1995) berichten von Fällen, bei denen die fokale noduläre Hyperplasie mit intrakraniellen Gefäßmißbildungen vergesellschaftet ist. WANLESS (1989) beschrieb die Koinzidenz mit zerebralen arteriovenösen Gefäßmißbildungen, Angiomen sowie zerebralen Neoplasien. Zur Eingruppierung dieses Krankheitsbildes wählte er den Begriff „Syndrom multipler fokaler Hyperplasien“. Überwiegend subkapsulär gelegen, werden multiple FNH auch in Kombination mit epithelialen (fibrolamelläres Karzinom, HCC) und mesenchymalen Neoplasien (Sarkome) oder bei Filiae neuroendokriner Karzinome beschrieben (WERMKE, 2006). Zusätzlich existieren Kasuistiken über die Assoziation mit portalvenöser Atresie, pulmonaler arterieller Hypertonie, dem Klippel-Trenaunay- und v. Recklinghausen-Syndrom (WANLESS et al.1989, COLLE et al. 1998).

4.4 Pathologische Anatomie

4.4.1 Makroskopie

Die fokale noduläre Hyperplasie macht im Autopsiegut bis zu 8% aller primären Lebertumore aus (KERLIN et al. 1983). Makroskopisch erscheint sie als ein scharf begrenzter Tumor von gelbbrauner Farbe, besitzt keine Kapsel und ist aus mehreren Knoten aufgebaut. Ihre Konsistenz ist derb (PIROVINO, 1987). Sie tritt gewöhnlich als 1–6 cm große Läsion mit lobulierter Kontur auf. Dieser Aufbau erklärt, dass die Hyperplasie als Zirrhose interpretiert werden kann, wenn dem Pathologen unbekannt ist, dass der Gewebszylinder aus einer Raumforderung stammt.

Charakteristisches morphologisches Merkmal ist die Ausbildung einer zentralen Narbe mit radspeichenartigen Ausläufern in die Peripherie des tumorartigen Gebildes, wodurch sie die Läsion in Knoten hyperplastischer Hepatozyten unterschiedlicher Größe unterteilt (Abb. 10 a, b). In der Regel sind keine nekrotischen Bezirke vorhanden. Die Schnittfläche der FNH ähnelt dann der einer „fokalen Zirrhose“.

Die Häufigkeit des Narbennachweises schwankt in den Literaturangaben. Sie wird von CHERQUI et al. (1995) mit 83% beziffert. NGUYEN et al. (1999) geben an, dass ihre Fälle in 51% keine, in 45% eine zentrale Narbe erkennen ließen. YI PAN et al. (2004) wiesen in 82% eine zentrale Narbe nach (11 Fälle). YING-HAO SHEN et al. (2007) untersuchten 86 Patienten mit einer FNH und identifizierten die charakteristische Bindegewebsformation in 44% der Fälle.

Zentral im Narbenstern verästelt sich eine (manchmal mehrere) zuführende Arterie(n), von der (denen) radiär angeordnete intratumorale Äste ihren Ausgang nehmen. Sie verzweigen sich im mehr oder weniger vorhandenen Bindegewebe und versorgen darin eingebettete Parenchymknoten.

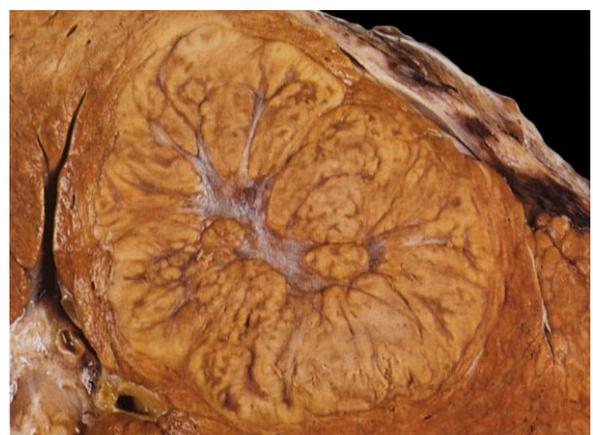


Abb. 10 a, b. Narbensterne der fokalen nodulären Hyperplasie des klassischen Types

Einblutungen werden kaum beschrieben, es sei denn sie folgen einem Infarkt nach Stieldrehung, embolischem bzw. thrombotischem Gefäßverschluss.

Gebilde unter 1 cm Durchmesser zeigen den Aufbau aus Mikroknoten, die etwa 1 mm groß sind. FISCHER und LANKES (1991) beschreiben auch in größeren Herden die auffällige Homogenität bezüglich der Größe dieser Pseudolobuli unabhängig von ihrer Lage innerhalb der Raumforderung.

4.4.2 Mikroskopie

In einer fokalen nodulären Hyperplasie kommen alle Bestandteile der Leber vor. Mikroskopisch ist die normale Läppchenarchitektur der Leber allerdings aufgehoben. 85% der Läsionen zeigen die Befundkombination:

- nodulär hyperplastisches Parenchym,
- vaskuläre (arteriovenöse) Malformationen und
- Gallengangsproliferate.

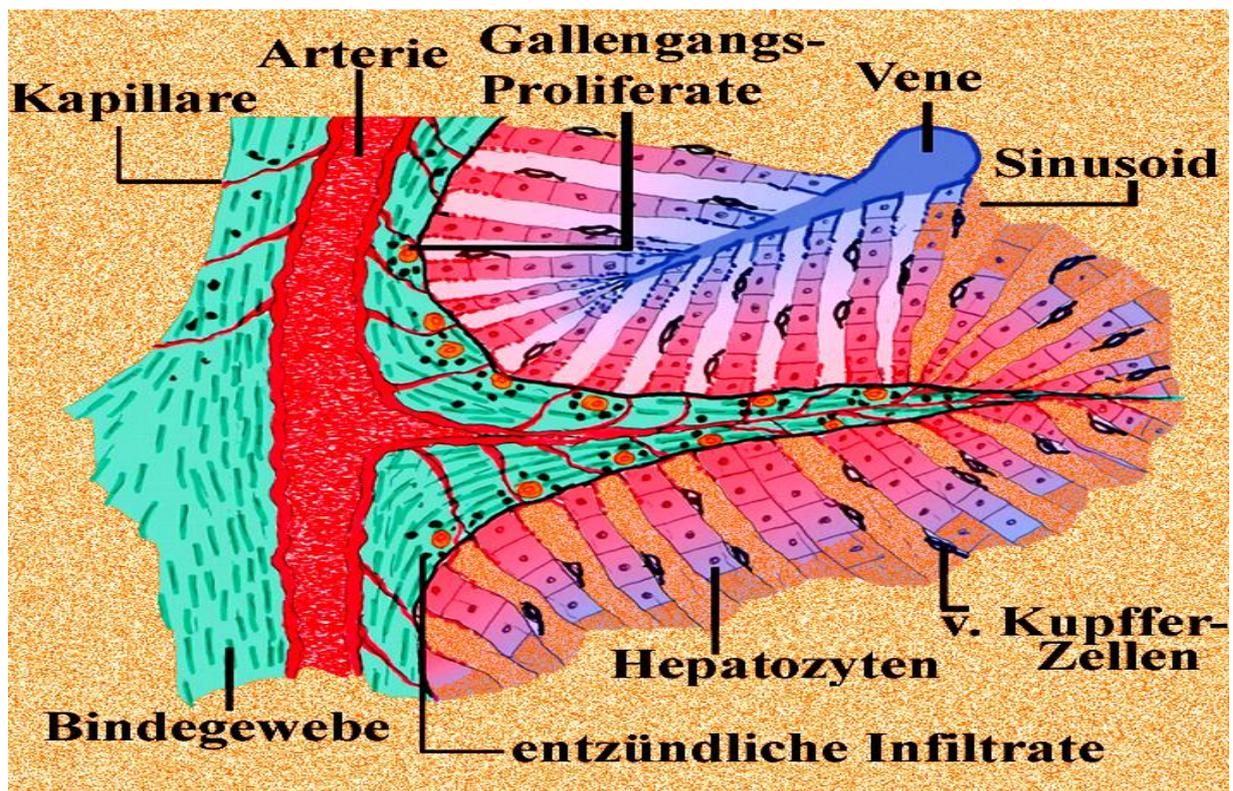


Abb. 11. Schema des histologischen Aufbaues einer fokalen nodulären Hyperplasie

Die FNH unterscheidet sich von mesenchymalen Hamartomen durch das Fehlen unreifzelliger Bindegewebelemente.

4.4.2.1 Klassischer Typ der fokalen nodulären Hyperplasie

Lichtmikroskopisch lassen sich die Hepatozyten nicht von normalen Leberzellen unterscheiden. Teilweise treten zweikernige Zellen mit einer gewissen Variabilität der Größen von Kern und Nukleolus auf. Mitosen werden nicht vermehrt beobachtet (PIROVINO, 1987). Im Gegensatz zum Leberzelladenom finden sich Kupfer'sche Sternzellen, die gemeinsam mit Ito-Zellen die Sinusoide auskleiden. Die Hepatozyten der Mikroknoten sind bei den klassischen nodulären Hyperplasien in zwei- bis dreischichtigen Formationen angeordnet. Sie können Glykogen enthalten. Etwa die Hälfte der Zellknoten verfettet. Um die Leberzellhaufen befinden sich Gallengangsproliferate, die daraus durch Metaplasie hervorgehen. Eine Bedingung der histologischen Diagnose ist der Nachweis cholangiogener Proliferate (Abb. 11, S. 39).

Das Narbengewebe enthält Myofibroblasten, die mit den in den Bindegewebssträngen gelegenen kleinen proliferierenden Gallengängen in Kontakt stehen, zum Teil auch lymphozytäre Infiltrate. Sie werden als entzündliche Reaktion auf eine Cholestase bewertet, weil die Gallengangsproliferate einer FNH nicht immer einen unbehinderten Abfluss in die Cholangien des normalen Lebergewebes finden. Laborchemischer Ausdruck dafür ist eine in der Regel fast immer pathologische Serumkonzentration der gamma-GT. Die fibrösen Septen enthalten neben Kollagen Typ I und IV hauptsächlich Typ III-Fasern (FISCHER und LANKES, 1991). Die Gallengänge besitzen keine klare Abgrenzung zu den umgebenden Leberzellplatten. FISCHER und LANKES (1991) konnten zeigen, dass sich immunhistochemisch von der Peripherie in Richtung Zentrum der Pseudolobuli ein kontinuierlicher Übergang hinsichtlich des Zytokeratinbesatzes beobachten lässt. Das anliegende Lebergewebe ist oft komprimiert. Die Zellen sind normal. Im Bindegewebe verlaufen Adern, die ein schwankendes Kaliber und fibromuskuläre Wandverdickungen aufweisen. Das Parenchym der FNH ist zur Gallesekretion befähigt, die Galle findet jedoch kaum Zugang zu den Cholangien. Eine Kapsel tritt nur ausnahmsweise auf (6%, NIME et al. 1979, Abb. 12 a, b, S. 41). In der Gefäßarchitektur imponieren atypische Leberarterien. Die Blutversorgung erfolgt meist über eine solitäre Arterie, die ein überdurchschnittlich großes Kaliber hat. Ihr Durchmesser wird mit 140–650 Mikrometer angegeben (WANLESS et al. 1985). Die zuführende Arterie wird nicht von Portal- oder Gallegefäßen begleitet. Sie teilt sich in der Läsion in drei bis fünf Äste unter Formation einer sternförmigen Struktur, aus der sich nach weiteren ein bis zwei Aufzweigungen Endarterien bilden (*klassischer* Typ). Diese versorgen jeweils einen der oben beschriebenen Mikroknoten (Abb. 13, S. 41). Anschließend drainiert das arterielle Blut in die Sinusoide der Knoten, die teilweise in Verbindung mit dilatierten Sinusoiden des umgebenden Lebergewebes stehen (FUKUKURA et al. 1998).

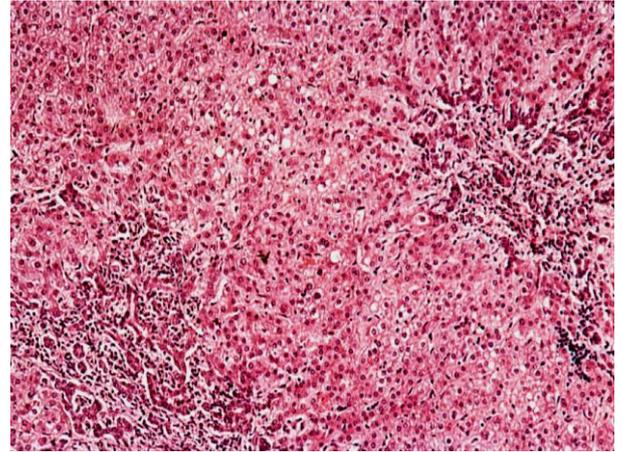
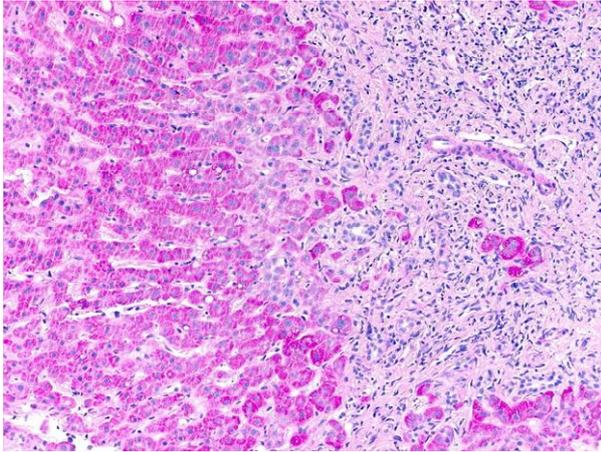


Abb. 12 a, b. Lichtmikroskopische Bilder fokaler nodulärer Hyperplasien

Dazwischen liegen Kapillaren, die den hohen Druck aus den hyperperfundierten Arterien abpuffern. Die Drainage erfolgt dann über venöse Gefäße in die Vv. hepaticae. In den Arterien größerer Herde fanden sich nach Untersuchungen von WANLESS et al. (1985) zu 45% organisierte Thromben. Sie sind mit hoher Wahrscheinlichkeit Grundlage der Fibrosierung einer FNH. Die eigenen Beobachtungen an Patienten mit großen Knoten ließ Tumorverkleinerungen (z. B. innerhalb von 10 Jahren von 14 auf 5 cm Durchmesser) bei Verminderung der Anzahl und Kaliberstärke der Tumorarterien beobachten (Abb. 13).

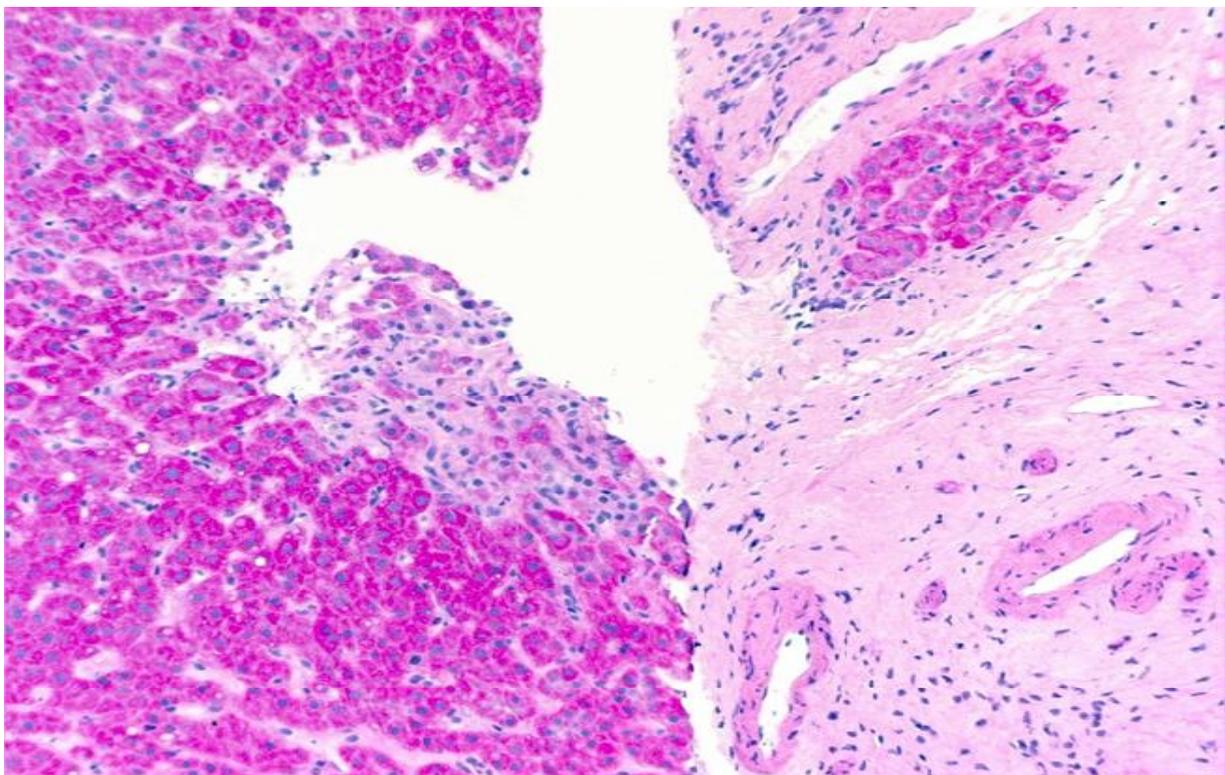


Abb. 13. Wandverdickte, weitlumige Arterien im Narbengewebe

Interstitielle Portalvenen sind meist anormal (stenosiert, dilatiert) oder nicht abzugrenzen. Obwohl der Tumorarterie die begleitende Vene meist fehlt und Angio-CT-Untersuchungen sowie Injektionspräparate mit Farbpigmenten (bei geringer Fallzahl) keine Portalvenen erkennen ließen, gibt es mikroskopische und angiographische Belege, die an der Anwesenheit dieser Gefäße keine Zweifel lassen. Sie sind oft von anormaler Beschaffenheit und werden deshalb nicht erkannt oder fehlinterpretiert. Selten wird eine FNH überwiegend aus Portalvenen durchblutet, weil die zuführende Tumorarterie eingeengt oder thrombosiert ist.

Die Drainage der klassischen FNH erfolgt durch präformierte arteriosystemische Fisteln über Segmentvenen der Leber in den Venenstamm des betroffenen Leberlappens (Abb. 14).

Arteriovenöse Fisteln gelten als typisches morphologisches Kriterium. Ihr Nachweis gelingt mit dem gepulsten Doppler durch die Ableitung einer Strömungskurve, die sich durch hohen enddiastolischen Fluss und einen geringen Strömungswiderstand auszeichnet. Solange die FNH gut durchblutet ist, kann sie wachsen. Sinusoidaler Hochdruck, Intimahyperplasie oder Thromben erzeugen sekundäre Gefäßschäden. Dadurch veröden in den Knoten Sinusoide, Arteriolen und Venen. Ihr Gefäßwiderstand steigt und der Blutfluss nimmt ab. Diese regressiven Vorgänge lassen die Läsion schrumpfen.

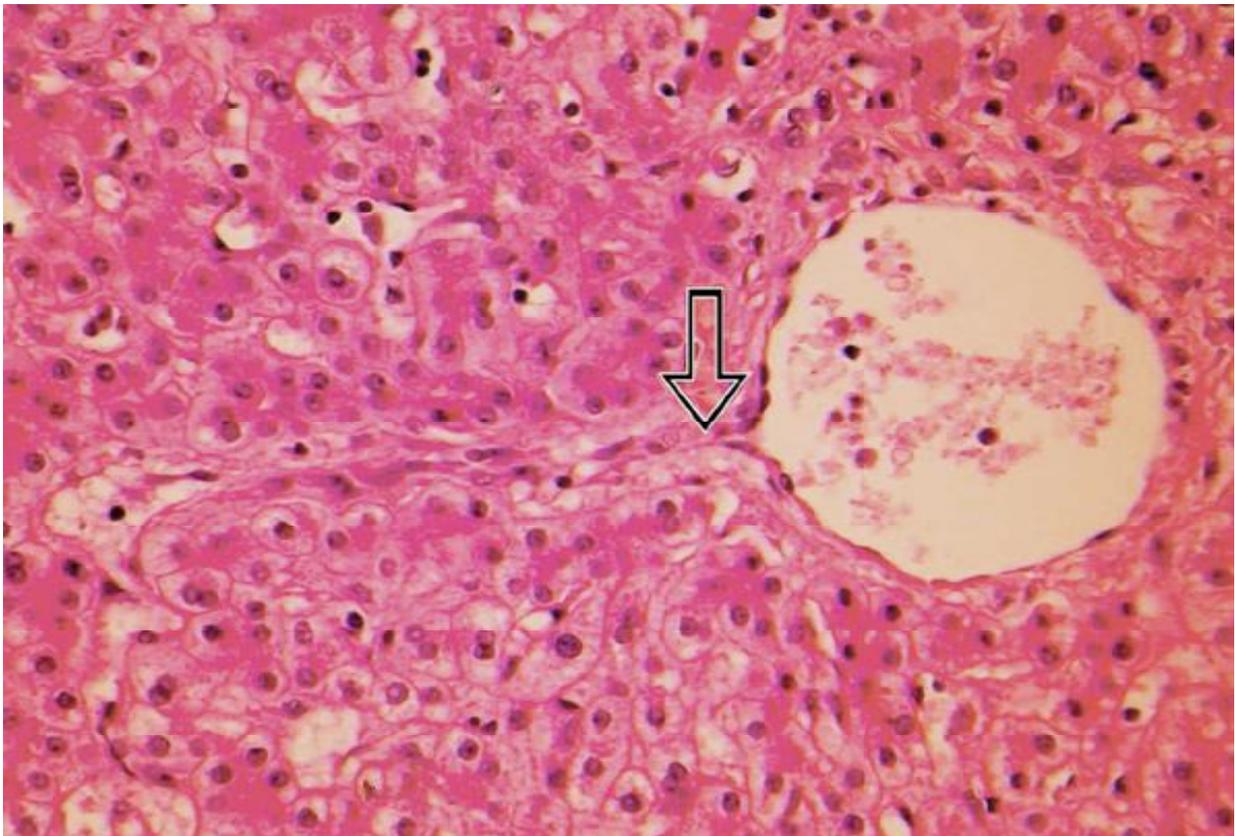


Abb. 14. Arteriovenöse Fistel mit einer Zentralvene am Rande der FNH (Pfeil)

Ultrastrukturell unterscheiden sich FNH-Zellen von normalen Hepatozyten durch vermehrten Glykogengehalt bei verminderter LipofuszinKonzentration. Ferner werden atypische Mikrovilli beschrieben, die in breite Interzellularspalten hineinragen (KREITNER et al. 1987). VAN EYKEN und Mitarbeiter (1989) wiesen nach, dass Hepatozyten innerhalb einer FNH, die in der Nähe fibröser Septen liegen, auf ihrer Oberfläche gallengangstypische Zytokeratine exprimieren. Diese Beobachtung spricht für eine Hepatozytenmetaplasie, die für eine ungeordnete Gallengangsproliferation verantwortlich ist. Untersuchungen von BUTRON VILA et al. (1984) stützen diese Hypothese. Sie beschreiben entzündliche Vorgänge, die über eine chronische Cholestase zur Fibrose mit zirrroseähnlichem Erscheinungsbild führen.

4.4.2.2 Teleangiektatischer Typ der fokalen nodulären Hyperplasie (TFNH)

Die Häufigkeit der TFNH wird zwischen 10–20% aller Patienten mit einer FNH angegeben. Häufig multipel auftretend handelt es sich um 1–150 mm große, teilweise lobulierte weiche Gebilde, deren Histologie gekennzeichnet ist durch:

- einschichtig angeordnete atrophische Leberzellplatten, die zu großen Anteilen durch dilatierte Sinusoide separiert werden (Peliosis, Abb. 16, S. 44),
- das Fehlen des für die klassische FNH typischen zentralen Narbensterns (Abb. 15, S. 44),
- portaltraktartige Strukturen in schmalen, kurzen Septen mit einer oder mehreren dystrophische Arterien, entzündlichen Infiltraten und duktilären Proliferaten,
- die Muskelfasernhypertrophie in der Tunica media der Arterien (im Gegensatz zur überwiegenden Intimaproliferation der Schlagadern einer klassischen FNH) und
- eine von der klassischen FNH abweichende, direkte Drainage dieser abnormalen Adern in angrenzende Sinusoide (WANLESS et al. 1985, 1989; NGUYEN et al. 1999; LEPREUX et al. 2003, BIOULAC-SAGE et al. 2005).

Zusätzlich können Einblutungen, Gallengänge in Portaltrakten, isolierte normale oder dystrophisch erscheinende Arterien, dickwandige Vene innerhalb oder am Rand der Parenchymknoten, Areale mit dünnwandigen Venen und Steatosis vorkommen. Diese Gebilde können gemeinsam mit klassischen Formen auftreten, was diagnostische Probleme verursacht.

Weil Peliosis, Sinusoidektasie und fehlende Fibrosierung zu den pathomorphologischen Zeichen eines Adenoms gerechnet werden, bezweifeln manche Autoren die Existenz des teleangi-

ektatischen Types. PARADIS et al. (2004) halten solche Gebilde für die peliotische Form des Leberzelladenoms, da sie molekularbiologisch mehr Ähnlichkeiten mit dem Adenom als mit der klassischen FNH fanden (Monoklonalität, damit eher Folge eines neoplastischen als eines regenerativen Prozesses, Dysregulation der Angiopoietin-Balance mit im Gegensatz zur klassischen FNH niedrigen Ang-1/Ang-2-Ratio wie bei echten Neoplasien).

Lichtmikroskopisch begründen die Autoren ihre These damit, dass bei der TFNH die für die FNH typischen lumenweiten Arterien mit geschlängeltem Verlauf und die periendotheliale Akkumulation verdickter Muskelzellen fehlen.

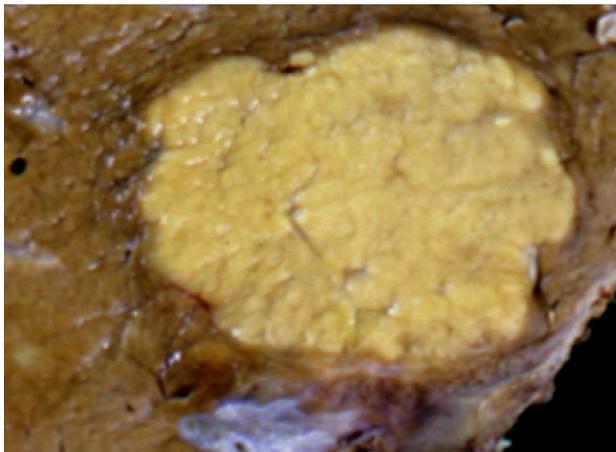


Abb. 15. Teleangiektatische FNH

Makroskopischer Aspekt im Leberschnittbild

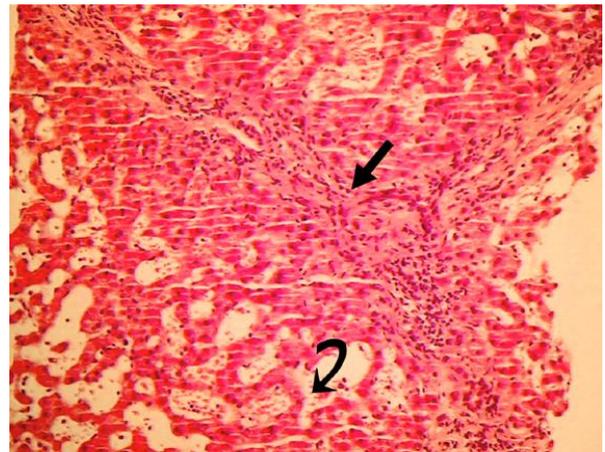


Abb. 16. Teleangiektatische FNH

Lichtmikroskopie: wenig Bindegewebe (gerader Pfeil), pelioseartige Sinusoidektasie (gebogener Pfeil)

Die TFNH scheint sich klinisch, morphologisch und molekulargenetisch anders als der klassische Typ zu verhalten. BIOULAC-SAGE et al. (2005) haben morphologische und molekulargenetische Eigenschaften von 13 TFNH, 28 Hyperplasien der klassischen Art und 17 Leberzelladenomen untersucht. Aufgrund der Ergebnisse bestehen sie auf der Einteilung der FNH in klassische und teleangiektatische Formen. Letztgenannte haben Ähnlichkeiten mit dem Adenom, woraus sie die gleiche therapeutische Strategie ableiten. Ihren Ergebnissen zufolge sind die TFNH monoklonalen Ursprungs, die sich mit einer hohen Rate mikroskopischer Einblutungen präsentieren (77%, Adenome 55%) und die nach Resektion erneut auftreten können.

4.5 Sonographische Morphologie

4.5.1 Grauwertbild

Die durchschnittliche Größe einer FNH zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wird in der Literatur mit 4–8 cm angegeben. Sie liegt damit unterhalb der Durchschnittsgröße anderer hepatischer Neoplasien zum Zeitpunkt ihrer Entdeckung (KNOWLESS et al. 1976). Der Mittelwert von 53 mm in der eigenen Untersuchung entspricht den Literaturangaben.

Es fällt auf, dass die FNH bei Männern signifikant kleiner als bei Frauen ist. Dazu existiert in der Literatur nur eine Angabe: SCHILD et al. (1987) stellen fest, dass Patienten unter 20 Jahren größere Tumoren haben als ältere, sowie Männer deutlich größere als Frauen. Der letztgenannte Aspekt kann durch eigene Erfahrungen in einer unvergleichbar höheren Fallzahl nicht bestätigt werden. Generell ist festzustellen, dass die mittlere Durchschnittsgröße der FNH ab der Adoleszenz steigt.

4.5.1.1 Echogenität der FNH

Die Echogenität einer FNH hängt ab vom:

- Fettgehalt in den Hepatozyten des umgebenden Lebergewebes,
- Ausmaß des Narbengewebes,
- Fettgehalt der hyperplastischen Knoten des Gebildes und vom
- Glykogengehalt (Abb. 17 und 18, S. 46).

Im eigenen Patientengut wurden 60% der Gebilde als echoarm beurteilt, etwa je 20% traten iso-echogen oder reflexreich in Erscheinung. In der Interpretation ist zu beachten, dass fast ein Drittel der Patienten mit FNH ein verfettetes Lebergewebe aufwiesen. Der hohe Anteil echoarmer Tumoren bei Männern erklärt sich aus der meistens vorhandenen Parenchymverfettung. In einer fettreichen Leber erscheinen lipidarme Raumforderungen wie die FNH wegen der diffusen Schallstreuung an den Fettvakuolen der Hepatozyten stets echoärmer. Der Fettgehalt der Leberzellen hat Auswirkungen auf Reflexion, Beugung und Streuung von Schallwellen. Deshalb führt eine Parenchymverfettung zur Änderung der Echogenität aller soliden Raumforderungen. Die Beurteilung der Leberechogenität erfolgt nach Haupt- und Nebenkriterien. Als Nebenkriterien gelten:

- unscharfe Dorsalkonturen beider Leberlappen,
- unscharfe oder schlecht erkennbare Gefäßwände der Leber- und Portalvenen,
- unscharfe oder schlecht erkennbare Ligamenta oder Fissuren der Leber,

- abgerundete Leberränder,
- vermehrte Echogenität des Blutes.

Eine Parenchymverfettung liegt nach WERMKE (2006) vor, wenn das Haupt- und mindestens 3 Nebenkriterien nachweisbar sind. Im eigenen Patientengut waren demnach 31% mit höherem Lipidgehalt der Hepar (SCHADE 2002: 27%).



Abb. 17. Bis auf die Narbe reflexarme FNH



Abb. 18. Echoreiche FNH



Abb. 19. Narbenarme FNH in der Fettleber



Abb. 20. Narbenreiche FNH in der Fettleber

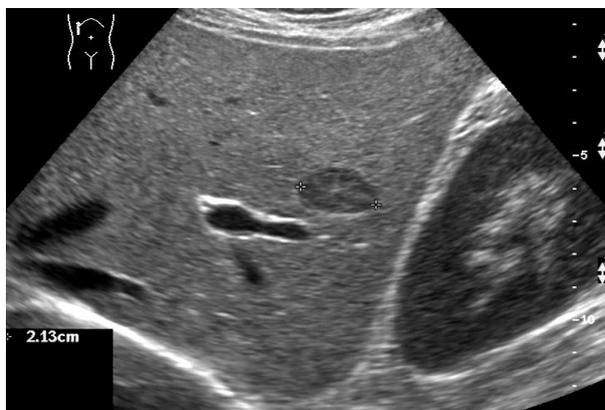


Abb. 21. 2 cm große FNH, zentraler Narbe

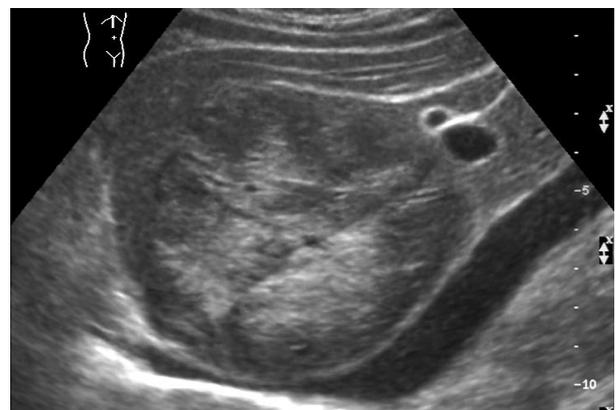


Abb. 22. Narbenreiche FNH

Bei einer Verfettung des umgebenden Leberparenchyms ermittelte SCHADE (2002) den Anteil der echoarmen Läsionen mit 93%. Gleichzeitig wies er nach, dass die Größe einer FNH Auswirkungen auf ihr Reflexverhalten hat: je kleiner eine FNH ist, desto echoärmer tritt sie in Erscheinung. Als Erklärung ist anzunehmen, dass sich mit zunehmender Größe der Läsion ihr Bindegewebsanteil erhöht, der in der normal echogenen Leber reflexreich auftritt (Abb. 17 - 22, S. 46).

Fettreiche Leberherde treten auf bei: **a.** fokaler Steatose, **b.** fettreicher mesenchymalen Tumoren (Lipom, Angiolipom, Myelolipom), **c.** fettreiches Leberzelladenom, **d.** verfettete FNH (<5%), **e.** zystisches Teratom, **f.** adrenaler Resttumor, **g.** Langerhans-Zell-Histiozytose, **h.** gut differenziertes HCC oder HCC mit fettiger Metamorphose, **i.** Liposarkom, **j.** Metastasen (Teratom, Sarkom) und **j.** beim Pseudolipom (WERMKE, 2006).

4.5.1.2 Narbengewebe der FNH

Die Darstellung streifenförmig angeordneten Narbengewebes wird als pathognomonisch bewertet, insbesondere wenn es sich zentral sternförmig abbildet (Abb. 23 a, b). Erinnerung sei daran, dass Narbengewebe in der nicht verfetteten Leber echoreich, bei Steatosis hepatis aber reflexarm auftritt (Abb. 23 a, b).

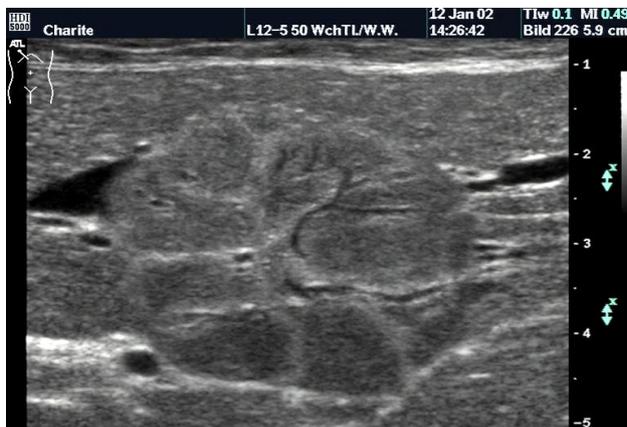


Abb. 23 a, b. Sternförmige Narben der fokalen nodulären Hyperplasie klassischen Typs

a – Echoreich im nicht verfetteten Knoten.

b – Echoarm im fettreichen Knoten.



Abb. 24. Breites Narbengewebe

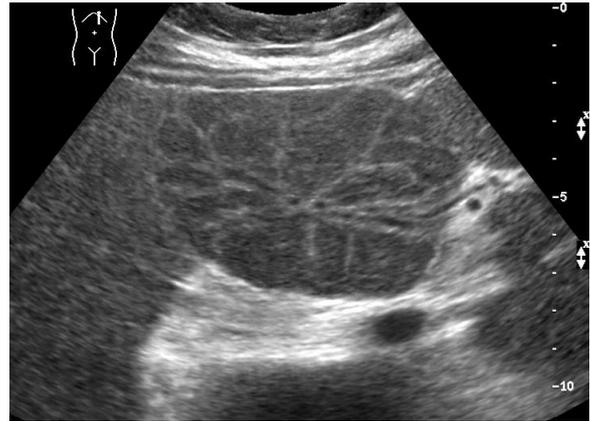


Abb. 25. Schmales Narbengewebe

Nach HILFIKER (1992), GOLLI (1993) und UGGOWITZER (1999) sind im Grauwertbild keine pathognomonischen Merkmale für eine FNH zu finden. Hoch auflösende Scanner zwingen dazu, dieser Meinung zu widersprechen (Abb. 23, S. 47; Abb. 24 und 25). Der Narbennachweis wird bei der FNH unterschiedlich angegeben. In unserer Untersuchung fällt eine Häufigkeit von 98% aus dem Rahmen der Angaben bildgebender Verfahren heraus. In der Literatur finden sich überwiegend Beschreibungen, die einen Narbenstern nur bei ca. 50% der fokalen nodulären Hyperplasien nachweisen. CHERQUI et al. (1995) beobachteten diese Eigenschaft bereits in 83% ihrer Fälle. In der Auswertung von SCHADE (2002) sind 96% angegeben. Die Diskrepanz erklärt sich daraus, dass der Untersucher dieser Studie dem Nachweis von Narbengewebe stets besonderes Interesse widmete. Bei allen Läsionen war zur Beurteilung spezifisch angeordneten Narbengewebes ein hochfrequenter Schallwandler benutzt worden – es sei denn, die FNH lag tiefer als 5 cm unterhalb der ventralen Organkontur. Das Bindegewebsgerüst befindet sich oftmals nicht zentral, sondern exzentrisch nahe der Kontur. In diesen Fällen bleibt ein zentral innerhalb der FNH erstelltes Schnittbild ohne Aussagemöglichkeit für dieses morphologische Kriterium.

Teleangiektatische Formen der FNH sind arm an Bindegewebe (Abb. 26, S. 49).

Die sonomorphologische Differenzialdiagnose zentraler Narben umfasst: **a.** FNH, **b.** fibrolamelläres Karzinom, **c.** Riesenhämangiom, **d.** Cholangiokarzinom, **e.** HCC und **f.** Metastasen (WERMKE, 2006).

4.5.1.3 Konturierung der FNH

Typisch für eine FNH klassischen Typs ist eine scharf begrenzte, lobulierte Kontur (Abb. 27).

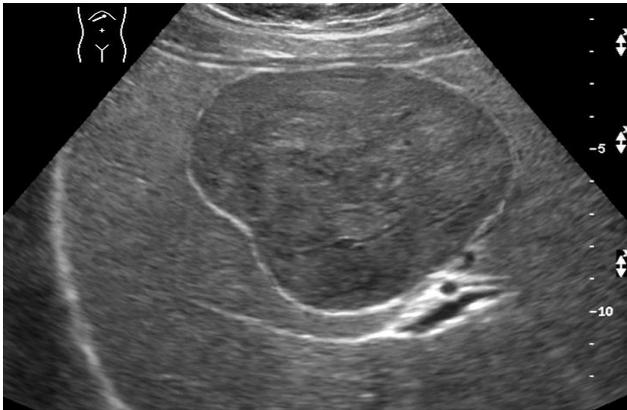


Abb. 26. Glatt konturierte FNH.



Abb. 27. Lobulierte klassische FNH

Der Untersucher dieser Studie beschrieb sie in 97% als „blumenkohlartig“ (SCHADE 94%). Diese Eigenschaft erklärt sich daraus, dass:

- eine FNH nur sehr selten eine kapselähnliche Abgrenzung aufweist (Abb. 26),
- die Retraktion der streifenförmigen Ausläufer des Narbensternes Kontureinziehungen begünstigt,
- die hyperplastischen Parenchymknoten beerenartig zwischen dem Bindegewebe eingelagert und separiert sind und dadurch eine fokale Konturvorwölbung hinterlassen.

Anders vermutlich die Kontrastmittelsonographie: Alle von WERMKE bisher mit Signalverstärkern untersuchten, histologisch zweifelsfrei als Adenom klassifizierten, glatt konturierten Lebertumoren verloren in der späten Kontrastphase im Vergleich zum umgebenden Gewebe etwa 4 Minuten p.i. rasch ihre Signalintensität – ihnen fehlen definitionsgemäß Portaltrakte!

Im Gegensatz dazu zeigten als teleangiektatisch bezeichnete fokale noduläre Hyperplasien eine überdurchschnittlich lang anhaltende, viel höhere Tumorintensität (mitunter bis 15 Minuten nach Bolusinjektion), wobei die Läsion sich im Kontrastverhalten stets signalintensiver als das umgebende Lebergewebe erwies (Abb. 28 a, b, S. 50).

Die lang anhaltende Kontrastierung ist aus den mikroskopisch meist weitgestellten Sinusoiden der Gebilde zu erklären.



Abb. 28 a, b. Lang anhaltende Kontrastierung einer teleangiektatischen FNH

a – Fundamental isoechogene FNH

b – hoher Kontrast in der Spätphase (614 s.p.i.)

4.5.1.4 Randsaum der FNH

Selten zeichnet sich der Randbereich einer FNH durch einen echoarmen Saum aus („Halo“). Ursachen dafür sind (WERMKE, 2006):

- arterioportale Fisteln am Rand von Malignomen in einer verfetteten Leber, die zur Minderverfettung eines Saumes der die Neoplasie umgebenden Hepatozyten führt (Verdünnung fettreichen Portalblutes durch fettarmes arterielles Blut),
- peritumorales Ödem (höherer Flüssigkeitsgehalt bedeutet bessere Schallleitfähigkeit durch geringere Impedanz),
- peritumorale Fibrose um eine in einer verfetteten Leber gelegenen Läsion (ausgehend von einer peritumoralen Inflammation und/oder einem segmentalen biliären Abflusshindernis),
- Kompression der an die Raumforderung angrenzenden Sinusoide, woraus ein entzündliches Ödem resultieren kann, gleichzeitig aber auch eine portale Perfusionsdrosselung eintritt, die stets mit einer regionalen kompensatorischen Durchblutungssteigerung der dazugehörigen Leberarterien führt (s.o.),
- Kompression peritumoraler Portal- und Lebervenen (Zahnsche Pseudoinfarkte),
- bindegewebsreiche Tumorkapseln bei Neoplasien in einer Fettleber (Bindegewebe in der Steatosis hepatis erscheint im Sonogramm echoarm).

Im eigenen Patientengut besaßen lediglich 7% eine FNH mit echoarmem Saum (Abb. 29).



Abb. 29. FNH klassischen Typs
„Halo“-artiger Saum, Pelottierung der Venen



Abb. 30. FNH klassischen Typs.
Unscharf begrenzt, den L. dexter ausfüllend

Weil dieser Saum oftmals in verfetteten Lebern anzutreffen war, ist anzunehmen, dass es sich dort um eine perifokale Fibrose handelt, die in der lipidreichen Leber reflexarm erscheint. Arterioportale Tumorfisteln sind dafür kaum verantwortlich zu machen, weil sie unseres Wissens nach bisher nur in zwei Fällen mit FNH beschrieben wurden (WERMKE, 2006).

4.5.1.5 Kalknachweis in einer FNH

Kalzifikationen treten im nekrotischen Gewebe oder bei muzinöser Degeneration auf. Sie lagern sich in alkalischem Milieu durch die Konzentrationsänderung von Kalzium und Phosphationen ab. Eine besondere Affinität besteht zu Glykoproteinen, die im Gefolge myxomatöser Metamorphosen vorkommen. Verkalkungen in der fokalen nodulären Hyperplasie können somit Folgen einer:

- myxomatösen Degeneration,
- Einblutung (degenerativ, durch Biopsie!) oder eines
- ischämischen Infarktes sein, der aus dem embolischen Verschluss einer Arterie der FNH resultiert.

In der vorliegenden Studie wiesen 12% der Fälle Verkalkungen innerhalb des Gebildes auf. Sie als Zeichen degenerativer Veränderungen zu interpretieren lässt sich daraus schlussfolgern, dass eine verkalkte FNH bei unseren Patienten kaum in der ersten Untersuchung vorhanden war, sondern sich Kalzifikationen meistens erst im natürlichen Verlauf ausbildeten. CASEIRO-ALVES et al. (1996) berichten in 5/295 Fällen über Verkalkungen (1,7%).

Ein wesentlicher Teilaspekt für die Erklärung der geringeren Häufigkeit des Kalknachweises in der Studie von SCHADE (2002) (7%) ist der jetzt längere Beobachtungszeitraum der Patienten, die ja auch in das Patientenkollektiv dieser Untersuchung einbezogen sind und deren FNH sich im längeren Verlauf degenerativ verändert (Abb. 31 a, b).

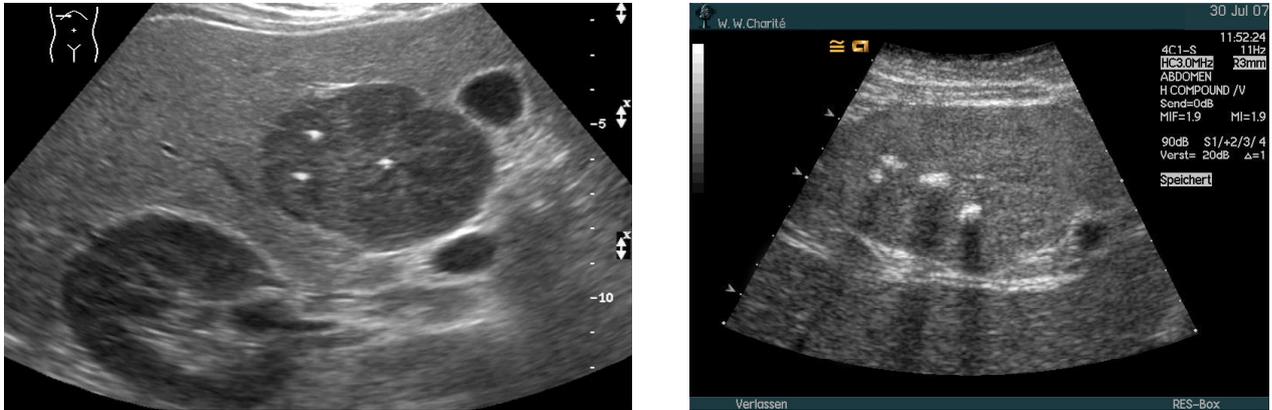


Abb. 31 a, b. Kleinere und größere Verkalkungen innerhalb fokaler nodulärer Hyperplasien
a - Anamnestisch 2 Biopsien **b** – Anamnestisch ohne Biopsie

Die Kenntnis der Möglichkeit degenerativer Verkalkungen innerhalb einer fokalen nodulären Hyperplasie ist aus differenzialdiagnostischer Sicht bedeutsam (WERMKE, 2006). Ähnlich stark wie beim Kalknachweis auftretende Echos finden sich:

- als Artefakte,
- bei Gallensteinen,
- durch Gasblasen (Aerobilie, Infektion mit Gasbildnern, intravasales Gas) und
- als Fremdkörper (Clips, Drain, Endoprothese, Splitter, Projektil, Embolisat ect.).

Verkalkungen kommen unter den *gutartigen Neubildungen* hauptsächlich vor beim:

- infantilen Hämangioendotheliom (40%)
- Leberzelladenom (5-10%, oft exzentrisch angeordnet),
- Hämangiom (zentral in fibrotischen Abschnitten gelegene Phlebolithen)

und als Rarität beim

- mesenchymalen Hamartom,
- Leberteratom oder
- biliären Zystadenom.

Zu den *bösartigen Neoplasien* mit Verkalkungstendenzen rechnen das:

- fibrolamelläre Karzinom (40–70%),
- Hepatoblastom (10–40%),
- epitheloide Hämangioendotheliom,
- periphere cholangiozelluläre Karzinom

und Metastasen

- muzinöser Adenokarzinome (Brust, Magen, Kolon, Ovar),
- vom Schilddrüsenkarzinom, Karzinoid, Sarkom und Mesotheliom.

Manche Autoren erachten die histologische Sicherung einer FNH für zwingend erforderlich. Sie begründen diese Vorgehensweise damit, dass eine Reihe anderer Tumorentitäten mit Kalzifikationen in einer der FNH vergleichbaren Population auftreten (Hepatoblastom, fibrolamelläres Karzinom, epitheloides Hämangioendotheliom), deren frühzeitige Resektion eine kurative Therapie der bösartigen Neubildungen bedeuten kann.

Einem solchen Argument ist kaum etwas entgegenzusetzen, es sei denn, der erfahrene Untersucher findet die typische Sonomorphologie einer FNH vor und untermauert diese Befundkombination mit der Darstellung aller für eine klassische FNH zutreffenden Kontrastierungsphänomene (Abb. 1a–f, S. 16).

Angesichts eines häufig unzureichenden Biopsiematerials hält WERMKE (2006) diese Vorgehensweise unter der Voraussetzung des Nachweises oben genannter Kriterien der histologischen Sicherung für überlegen und bei negativer Anamnese einer malignen Erkrankung zur Diagnostik der fokalen nodulären Hyperplasie für ausreichend.

4.5.1.6 Lokalisation der FNH

Prinzipiell kann eine FNH in jedem Segment angelegt sein. Im Patientengut dieser Studie war sie sowohl bei den Frauen als auch bei Männern häufiger im rechten Lappen anzutreffen (Frauen: 53%, Männer: 63%). Der Auswertung von SCHADE (2002) entnimmt man eine vergleichbare Verteilung. Als Ursache ist das größere Volumen des L. hepatis dexter anzunehmen (Abb. 30, S. 51). Hinsichtlich der Segmentlage berichtet SCHADE von einer signifikanten Bevorzugung von S III–VI. Dies lässt sich durch das größere Volumen dieser Segmente erklären. Vermutlich spielen auch bessere Untersuchungsbedingungen durch die Lagebeziehung dieser Segmente zur vorderen und seitlichen Bauchwand eine Rolle. Die meisten fokalen nodulären Hyperplasien unserer Studie

sind allseits von Lebergewebe umgeben (77%), 14% liegen subkapsulär (Abb. 32 a) und 8% überragen die Organkonturen (Abb. 32 b).

Gestielte Gebilde sind eine Rarität (1,5% in der eigenen Studie, 3,1% in der Untersuchung von SCHADE (2002).

SCHILD et al. (1987) beziffern die Häufigkeit der subkapsulären FNH anhand einer Literaturanalyse von 930 Fällen mit 58%. Gestielte Tumoren kamen in 8,8% vor (Abb. 32 c).

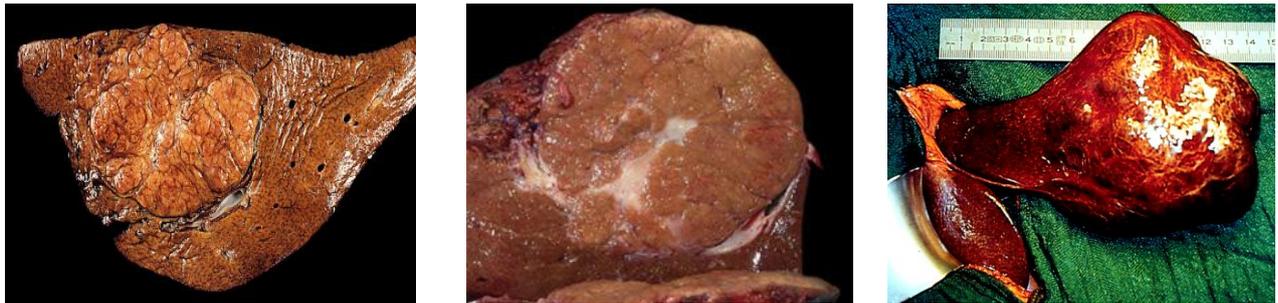


Abb. 32 a. Subkapsuläre FNH **Abb. 32 b.** Exophytische FNH **Abb. 32 c.** Gestielte FNH

Auffällig ist, dass Druck und/oder Schmerzen im Oberbauch hauptsächlich von Patienten angegeben wurden, deren FNH subkapsulär gelegen war oder exophytisch die Organkonturen überragte. Vermutlich handelt es sich um Kapselschmerzen, der meistens als körperlage- bzw. positionsabhängig geschildert wurde.

4.5.1.7 Sonographisch darstellbare Auswirkungen einer FNH auf die Leberkontur an grenzende Gefäße bzw. Organe

Bei 25,3% aller Fälle lagen Schnittbilder vor, die eine Impression der FNH an Gefäßen, Organen oder eine Konturvorwölbung erkennen ließen. Am häufigsten waren die Gallenblase (Abb. 55, S. 71) und Blutgefäße betroffen (überwiegend Lebervenenstämme, Abb. 34, S. 55).

Auswirkungen auf die untere Hohlvene bestanden in der Regel darin, dass sie bogenförmig nach dorsal verdrängt wurde (Abb. 33, S. 55). Niemals ist das hepatische Segment der V. cava inferior hämodynamisch relevant stenosiert worden (keine Doppler-sonographisch nachweisbare Strömungsbeschleunigung des Blutflusses im hepatischen V. cava-Segmens im Vergleich zum infra- und suprahepatischen Hohlvenenanteil).

In keinem einzigen Fall haben wir gestaute Cholangien im Randbereich fokaler nodulärer Hyperplasien angetroffen. Eine fokale noduläre Hyperplasie kann die lebervenöse Drainage behindern und dadurch Ursache eines (partiellen) Budd-Chiari-Syndroms sein (Abb. 35 a, b, S. 55).

6 Frauen besaßen große Gebilde in den Segmenten IV, VII oder VIII, die Lebervenenstämme einengten und damit eine atypische Gefäßarchitektur auslösten (Abb. 35 a, b). Diese äußert sich:

- in einer prästenotischen Venenerweiterung,
- der Ausbildung veno-venöser Kollateralen zwischen den Venenstämmen,
- in einer venösen Strömungsumkehr

und manchmal durch eine Vielzahl ektatischer Venen, die sich vom Rand einer FNH bis hinein in einen Lebervenenstamm verfolgen lassen (Abb. 35 a, b).



Abb. 33. Pelottierung der unteren Hohlvene

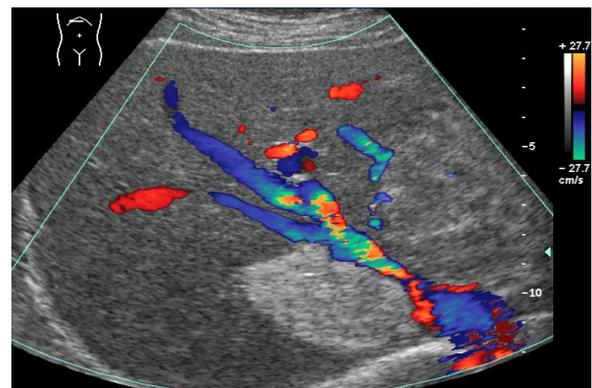


Abb. 34. Stenose der V. hepatica dextra (Hämangiom in S VII, FNH in S VIII)

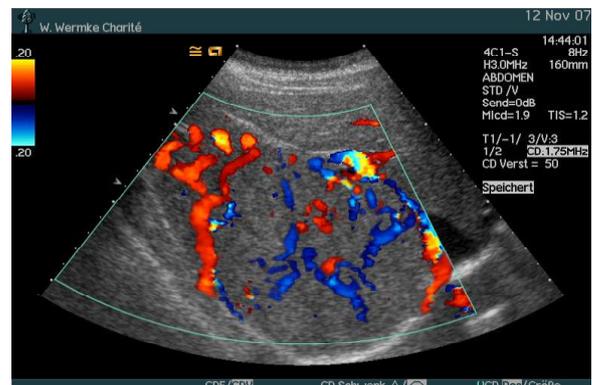
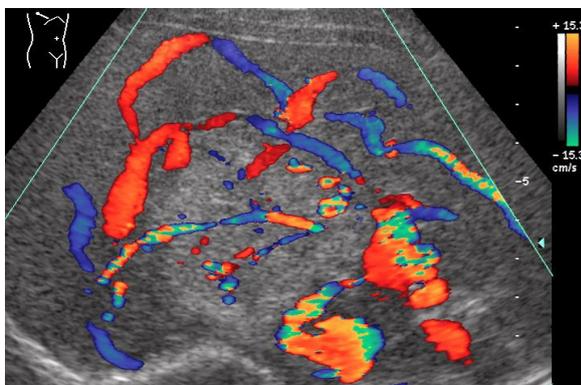


Abb. 35 a, b. Venovenöse Kollateralen durch FNH-Stenose der V. hepatica dextra

Im Kontrastverlauf strömen die Mikroblasen in solche Venen vorzeitig ein. Die größeren Arterien fokaler nodulärer Hyperplasien mit weitlumigen Venen besaßen durchweg einen sehr geringen Strömungswiderstand (RI-Werte zwischen 0,15-0,3, s.u.).

4.5.2 Gepulster Doppler

Doppler-Techniken werden zur Detektion von Frequenzverschiebungen und damit zur Bestimmung von Blutströmungsgeschwindigkeiten eingesetzt.

Der *gepulste (pw)-Doppler* zeigt den zeitlichen Verlauf von Strömungsgeschwindigkeiten aus einem gewählten Volumen. Die Amplitude der vorhandenen Geschwindigkeiten wird als Helligkeitswert ausgegeben. Ein Frequenzshift kommt vor, wenn eine Schallwelle auf sich relativ zum Empfänger bewegende Reflektoren trifft. Dessen Geschwindigkeit und Richtung lassen sich anhand der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Schallwellen, dem Winkel zwischen Schallwelle und Reflektor, sowie dem Frequenzshift berechnen. Das Doppler-Signal wird aus der Rückstreuung selektiert. Die Rückstreumplitude der zellulären Bestandteile des Blutes (Erythrozyten) beträgt nur ca. ein Tausendstel von der des Gewebes. Bei gleicher Geschwindigkeit gilt: je kleiner der Gefäßdurchmesser, umso kleiner die Rückstreumplitude. Zur Bewertung der Hämodynamik von Lebertumoren werden mit dem gepulsten Doppler winkelkorrigierte Flussgeschwindigkeiten und sich daraus errechnende Indices ermittelt:

- maximale systolische Flussgeschwindigkeit v_{sys} ,
- enddiastolische Flussgeschwindigkeit v_{dia} ,
- mittlere Flussgeschwindigkeit v_{mean} ,
- Resistenz- oder Pourcelout-Index $RI = (v_{sys}-v_{dia})/v_{sys}$,
- Pulsatilitätsindex $PI = (v_{sys}-v_{dia})/v_{mean}$.

Bei einer FNH lassen sich diese Werte in der A. hepatica communis, A. hepatica propria, A. hepatica dextra und -sinistra, in der zuführenden Tumorarterie und in den intraseptalen Gefäßen des tumorartigen Gebildes messen bzw. nach den oben gezeigten Formeln berechnen (Abb. 36 a, b).

Anhand der beiden Indizes RI und PI sind Aussagen zum Gefäßwiderstand und zur Pulsatilität unabhängig vom Winkel des Schallstrahls zum Blutfluss treffen.

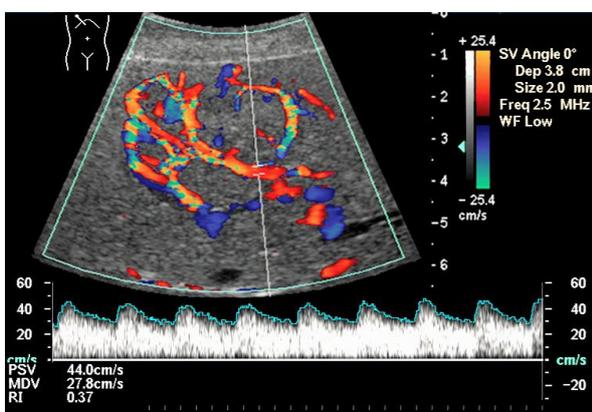


Abb. 36 a. Niedriger Strömungswiderstand (RI=0,37) in einer klassischen FNH

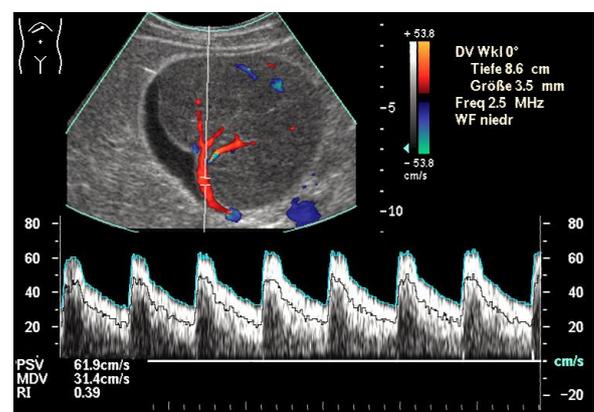


Abb. 36 b. Niedriger Strömungswiderstand (RI=0,39) in einer teleangiektatischen FNH

SCHADE (2002) ermittelte den Mittelwert des Widerstandsindex (RI) in den FNH-Arterien mit $0,42 \pm 0,11$ (Range 0,14–0,78). In jedem Fall war der Gefäßwiderstand der Tumorarterien kleiner als der Messwert in der A. hepatica communis.

Die Studie von UGGOWITZER et al. (2000) bestätigt diesen Befund. Niedrige Indices belegen eine hohe enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit von Tumorarterien, die sich wiederum aus der Existenz arteriovenöser Fisteln innerhalb einer FNH erklären. Bezogen auf die Kontrastmittel-sonographie erklären sie den rasanten früharteriellen Mikroblaseneinstrom in die FNH-Arterien und ihr vorfristiges Erscheinen in den Lebervenen. Den Pulsatilitätsindex (PI) der zuführenden Tumorarterien gibt SCHADE (2002) im Mittel sowie im Median mit $0,57 \pm 0,20$ an (Range 0,16–1,16). Der Vergleich mit den vorgeschalteten Leberarterien zeigte, dass die FNH keinen signifikanten Einfluss auf die Pulsatilitätsindices der zuführenden Arterien hat.

4.5.3 Farb- und Power-Doppler-Sonographie der FNH

Die *Farb-Doppler-Sonographie* ist eine ortsgetreue Superposition von Grauwertbild und farbig kodierten Geschwindigkeitswerten. Das statistische Verfahren zur Signalgewinnung ist die Autokorrelation. Sie liefert die mittlere Strömungsgeschwindigkeit, die dazugehörige Amplitude und die Varianz. Die relative Flussrichtungsanzeige wird durch eine geeignete Farbwahl realisiert (*rote Farbe*: Strömung in Richtung Schallwandler; *blaue Farbe*: Strömung in Schallrichtung). Das Farb-Doppler-Spektrum bildet Systemrauschen gleichmäßig über den gesamten Frequenzbereich ab.

Der *Power-Doppler* zeigt die Intensität der Strömung an. Sie ist durch die Zahl der Streuer in der ausgewählten Region bestimmt und proportional des Quadrates der Amplitude des Doppler-Signals. Häufig wird die unidirektionale Einstellung gewählt. Die richtungssensitive Anzeige ist analog zum Farb-Doppler. Die Domäne des Power-Dopplers ist die Strömungsdetektion. Sein gezielter Einsatz liefert weitgehend verlässliche Befunde. Seine Vorteile sind die unidirektionale und niedrige Pulsrepetitionsfrequenz, die für die Detektion langsamer Strömungsgeschwindigkeiten besonders geeignet ist. Die lange Messzeit verbessert die Signaldetektion in der Nähe der Rauschgrenze. Das Hintergrundrauschen ist weich und gleichförmig und kann leicht gefiltert werden (WERMKE und GASSMANN, 1998).

Mit dem unidirektionalen Power-Doppler steht seit einigen Jahren eine Technik zur Verfügung, die durch die zeitlich verlängerte Signalerfassung auf Kosten einer niedrigen Bildwiederholungsfrequenz eine bisher nicht erreichbare Signal-Rausch-Detektion ermöglicht. Er liefert damit als

Flussdetektor für geringe Strömungen wesentlich sensitivere Ergebnisse, als der bidirektionale Farb-Doppler, der zeitliche Strömungsabläufe genauer abbildet. Ermöglicht wird diese Erweiterung des dynamischen Bereiches des Power-Dopplers durch die Messung der Amplitude eines reflektierten Signals. Das führt dazu, dass, im Gegensatz zum Farb-Doppler-Spektrum nur der Bereich langsamer Strömungen von Systemrauschen überlagert wird und der leicht zu filtern ist (Abb. 37 a). Farb- und Power-Doppler sind alternative Darstellungsmöglichkeiten auf dem Monitor des Ultraschallgerätes. Sie dienen der Suche nach den Gefäßen innerhalb und im Randbereich einer FNH. Aus der Studie von SCHADE (2002) ist zu entnehmen, dass allein mit dem gepulsten- oder dem Farb-Doppler 97% von 149 FNH als „gefäßreich“ zu beurteilen waren. In sieben der Gebilde, die zur Diagnosestellung noch eine Hypervaskularisation aufwiesen, waren nach einer Beobachtungsdauer von 84 ± 31 Monaten kaum noch Gefäßsignale vorhanden. Damit ist im natürlichen Verlauf einer FNH die Obliterationstendenz der Adern bewiesen.

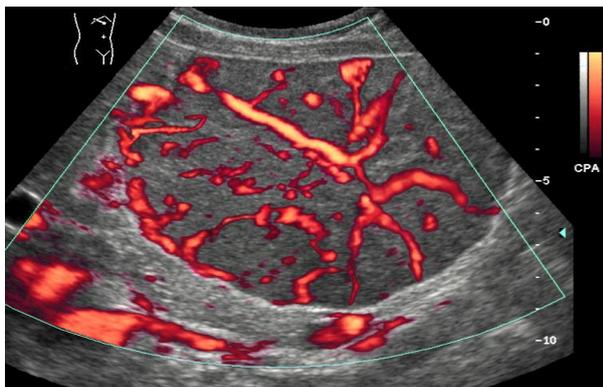


Abb. 37 a. FNH-Arterien- Gefäßtyp Ia

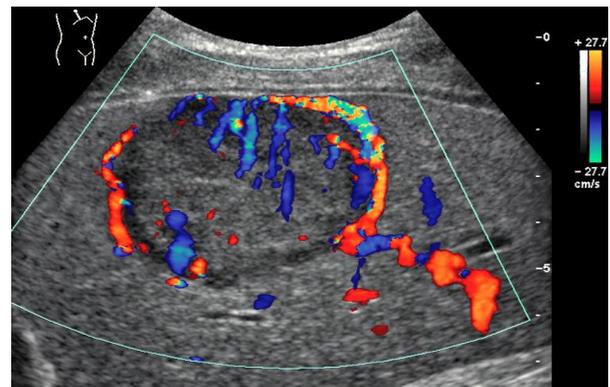


Abb. 37 b. FNH-Arterien- Gefäßtyp Ib

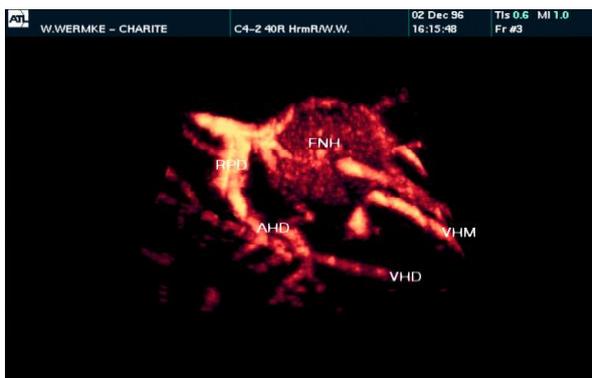
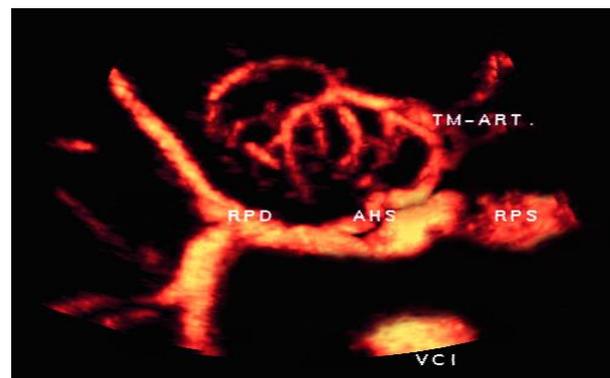


Abb. 38. FNH im Power-Angiogramm

a – Gefäßtyp Ia



b – Gefäßtyp Ib

Aus dem „Volumen-Scan“ (Power-Doppler-Angiogramm) wurde in der genannten Studie in 91% auf die vorherrschende Gefäßarchitektur einer klassischen FNH geschlussfolgert. Diese Aussage belegt den hohen Stellenwert der Farb- bzw. Power-Doppler-Sonographie für die Zuordnung einer FNH anhand des Gefäßtypes Ia bzw. Ib (Abb. 38 a, b, S. 58). 90% davon zeigten bereits im nativen Farb-Doppler das radspeichenartige Tumorgefäßnetz (Abb. 37 a, S. 58). Letztendlich bedeutet dies, dass das Power-Doppler-Angiogramm im Vergleich zum fundamentalen Farb-Doppler keinen diagnostischen Beitrag leistet; man kann für die Diagnosestellung einer FNH darauf verzichten. Aus physikalischer Sicht verwundert der hohe Prozentsatz nicht, handelt es sich doch bei der dazu notwendigen Abbildung typischer FNH-Gefäße um relativ Lumen weite Adern mit sehr hohen Strömungsgeschwindigkeiten, die viel einfacher zu detektieren sind als kleine Blutgefäße mit geringen Blutfluss, die üblicherweise im Systemrauschen eines Farb-Dopplers „untergehen“.

4.5.4 Kontrastmittelsonographie der fokalen nodulären Hyperplasie

Das Prinzip der Ultraschall-Echosignalverstärker besteht in der Einbringung streuender Partikel in das Blut, die aufgrund des Impedanzsprunges an der Grenzfläche zwischen Blut und Gas in der Lage sind, die Amplitude eines eintreffenden Signals um 20–30 dB zu verstärken (was mehr als dem 10fachen des eintreffenden Signals entspricht). Um an den „Wirkort“ zu gelangen, müssen diese Bläschen derart beschaffen sein, dass sie sowohl von ihrer Größe her in der Lage sind, die Lungenstrombahn mit einem Querschnitt von 8 μm zu passieren, als auch eine hinreichende Stabilität und Elastizität besitzen, um von den in den Lungenkapillaren herrschenden Scherkräften nicht zerstört zu werden. Diese Elastizität ist ferner von Nöten, um eine ausreichende mechanische Festigkeit gegenüber den Druckschwankungen des Ultraschalls zu erzielen, da es ansonsten zur sofortigen Zerstörung der Gasbläschen unter der auftreffenden Ultraschallenergie kommt, was wiederum jede zeitliche Echosignal-Verlaufsbeobachtung verhindern würde (WERMKE und GASSMANN 1998, BERTOLETTO et al. 2000, BLOMLEY et al. 2001, ALBRECHT et al. 2002, DILL-MACKY et al. 2002).

4.5.4.1 Kontrastierungsphasen der Leber

Die Kontrastmittelanflutung in der Leber ist unter anderem abhängig von:

- der Größe,
- dem Gewicht,
- dem Herzminutenvolumen,

- dem metabolischen Zustand des Patienten (nüchtern, postprandial) sowie
- seinem Hydratationsgrad.

Der arterielle Lebergefäßbaum lässt sich am besten in der früharteriellen Phase beurteilen (10–15 s p. i.). Tumorarterien mit geringem Strömungswiderstand erfahren zuerst eine Signalverstärkung. Besonders gering ist der Strömungswiderstand, wenn arteriovenöse Fisteln in einer Neoplasie vorhanden sind. Deshalb ist dem Beginn der arteriellen Kontrastierung hohe Aufmerksamkeit zu widmen. Das Parenchym ist in der arteriellen Phase noch nicht kontrastiert (15–20 s p. i.), die großen Portalvenen minimal. Der Portalstamm und seine großen Äste bilden sich optimal in der Mitte der kapillären Phase ab (20–25 s p. i.). Die Lebervenen sind jetzt normalerweise noch signalfrei. Sie kontrastieren sich bei verkürzter Transitzeit (Malformationen, Umbau, Tumor-av-Fisteln). Mikroblasen strömen in die Lebervenenstämme normalerweise erst gegen Ende der kapillären Phase ein (ab 25–30 s p. i.). Die großen und mittelstarken Portalvenen sind zu diesem Zeitpunkt kräftig angefärbt.

Während der Portalphase erzielt das Lebergewebe die höchste Signalintensität. Entsprechend der dualen Organperfusion und weil der Portalfluss volumenmäßig 3- bis 4-mal größer als der arterielle ist, strömt nun die Masse der Mikroblasen ein. In dieser Phase kann es sinnvoll sein, durch eine Blasendestruktion über die kurzzeitige abrupte Steigerung des mechanischen Index auf den Maximalwert eine Reperfusion mit erneuter Beobachtung der für die Artdiagnostik wichtigen arteriellen Phase zu ermöglichen.

Der Kontrast zwischen dem Leberparenchym und den Tumorgefäßen wird durch den Einsatz von Signalverstärkern erheblich gesteigert (>10 dB). Im Vergleich zum umliegenden Lebergewebe stellten sich:

- hyperperfundierte Areale mikroblasenreich und
- hypoperfundierte Areale mikroblasenarm dar.

Grundlage ist der Einstrom der Mikroblasen über die Leberarterien und das große Gefäßbett der Portalvenen mit Akkumulation in den Sinusoiden der gesunden Leber.

Besitzt eine Läsion keine Portalvenen, kommt es zum „Negativ-Kontrast“ in der Neoplasie: Abartiges Gewebe verursacht „Perfusionsdefekte“. Wird normales Parenchym durch Neubildungen destruiert, nehmen sie nicht mehr an der portalen Versorgung teil. Gleiches trifft für eine FNH zu, deren Venen durch degenerative Prozesse obliterieren.

4.5.4.2 2nd Harmonic-Imaging

Eine wesentliche Voraussetzung für die Anfänge der Kontrastmittelsonographie stellte die Entwicklung der Technik des 2nd harmonic-imaging dar. Oszilliert ein Gegenstand mit einer gewissen Frequenz, wird sie als 1. Harmonische Schwingung oder Fundamentale Schwingung bezeichnet. Gleichzeitig schwingt der Gegenstand aber immer zu einem gewissen Teil auch mit dem ganzzahligen Vielfachen dieser 1. Harmonischen Schwingung. Diese 2. Harmonische Schwingung stellt die Schwingung mit der zweifachen Frequenz der Grundfrequenz dar. Sie ist die erste mögliche harmonische Schwingung, gefolgt von den Schwingungen mit dem Drei-, Vier-, Fünffachen der Grundfrequenz. Die Energie dieser Schwingungen nimmt mit steigender Zahl rapide ab. Schon die 2. Harmonische Schwingung ist wesentlich intensitätsärmer als die Grundfrequenz, doch ist ihr Energiegehalt bei geeigneter Sendeleistung zur sonographischen Bildverarbeitung ausreichend.

Aus dem oben Gesagten wird ersichtlich, dass diese Technik nicht nach dem Einsatz eines Signalverstärkers verlangt. Die Methode wird ohne Verwendung eines Kontrastmittels „native-tissue-harmonic-imaging“ genannt.

Der Begriff des „2nd harmonic-imaging“ beschreibt die Auswertung der 2. Harmonischen Schwingung bei gleichzeitigem Einsatz eines geeigneten Echosignalverstärkers. Hauptnachteil dieses Verfahrens ist die schnelle Blasendestruktion durch den hohen mechanischen Index. Deshalb hat sich das Verfahren nicht durchsetzen können. Dennoch ermöglichte es in den neunziger Jahren des letzten Jahrhunderts die Erstellung beeindruckender Tumorschnittbilder, die WERMKE und GASSMANN 1998 im ersten Atlas zur Kontrastmittelsonographie von Lebertumoren publizierten. Durch ihren getriggerten Untersuchungsmodus konnten die Autoren die frühzeitige Zerstörung intravasaler Mikroblasen verringern (Abb. 39 a–f, S. 62).

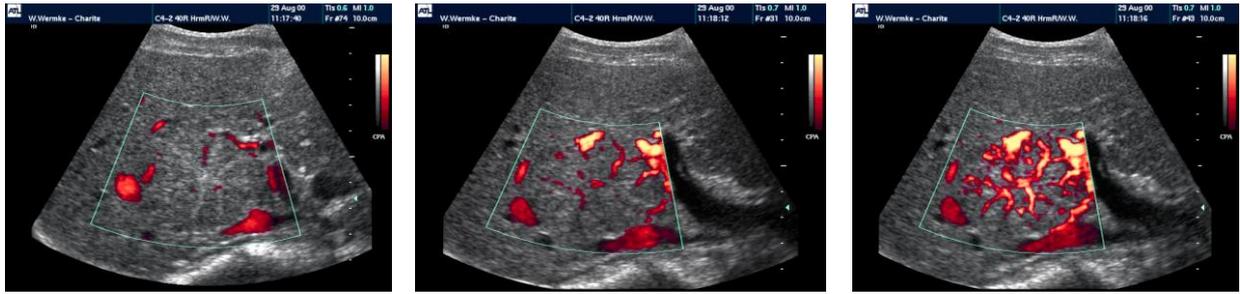
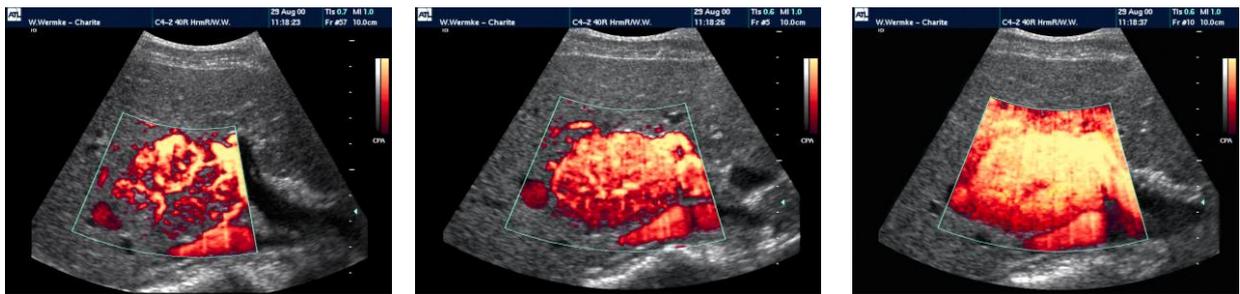


Abb. 39 a–f. Kontrastierungsverlauf einer FNH (2nd harmonic imaging, Levovist[®])

a – Vor der Bolusinjektion. **b** – Früharterielle Phase (12 s p.i.) **c** – Arterielle Phase (16 s p.i.)



d – Arterielle Phase (23 s p.i.) **e** – Kapilläre Phase (26 s p.i.) **f** – Portale Phase (37 s p.i.)

Damit war die arterielle Phase komplett zu verfolgen. Während dieses Zeitraumes ist die Blasenzerstörung im Schallfeld wegen der hohen arteriellen Strömungsgeschwindigkeit und dem vergleichsweise geringen Gesamtgefäßquerschnitt vernachlässigbar. Die Einflussfaktoren auf die verfügbare Mikrobblasenkonzentration änderten sich in der kapillären, besonders aber in der portalvenösen Phase. Die Strömungsgeschwindigkeit sinkt nun, während der Querschnitt des kapillären Gefäßsystems enorm ansteigt. Folge ist ein zeitlich längeres und hochkonzentriertes Verweilen von Mikrobblasen im Schallfeld, die explosionsartig zerstört werden und für eine längere Betrachtung keine ausreichende Mikrobblasenkonzentration gestatten.

4.5.4.3 Pulsinversion und amplituden- und phasen-kodierte Pulsfolgen (CPS)

Neuere Perfluorkontrastmittel verfügen bei niedrigen Schallenergien über harmonische Eigenschaften. Weil sie schon unter geringem mechanischem Index oszillieren, wird eine gute Echo-signalverstärkung bei geringer Zerstörungsrate der Bläschen möglich. Der eigentliche Vorteil von Sonovue[®] liegt natürlich in der Anwendung kontrastspezifischer Ultraschallsequenzen (low MI), welche auf Grund der besseren Stabilität und der verbesserten akustischen Eigenschaften bei niedrigen Schalldrücken möglich sind (BAUER et al. 2002). Sie gewährleisten eine kontinuierliche Beobachtung des Kontrastverlaufs (Abb. 40 a, b, S. 63). Amplituden- und phasen-kodierte

Pulsfolgen (CPS) optimieren die Echtzeitdarstellung des Mikroblasenstroms mit hoher Intensität bei guter Auflösung. Das CPS-Verfahren verbessert die Spezifität und Sensitivität von Kontrastmitteluntersuchungen. Dazu werden die nichtlinearen Grundsignale und die harmonischen Kontrastmittelsignale höherer Ordnung kombiniert, so dass sich die Signaturen von Kontrastmittel und Gewebe darstellen und trennen lassen, was die diagnostische Empfindlichkeit verbessert. CPS verwendet für jede Bildzeile drei Impulse. Zwei davon sind phaseninvertiert; der dritte Puls liegt phasengleich mit dem ersten, allerdings mit der halben Amplitude.

Das Ergebnis dieser Modulation ist, dass sowohl lineare als auch nichtlineare Oberwellen, einschließlich der Grundfrequenz, erkannt werden (Abb. 41).

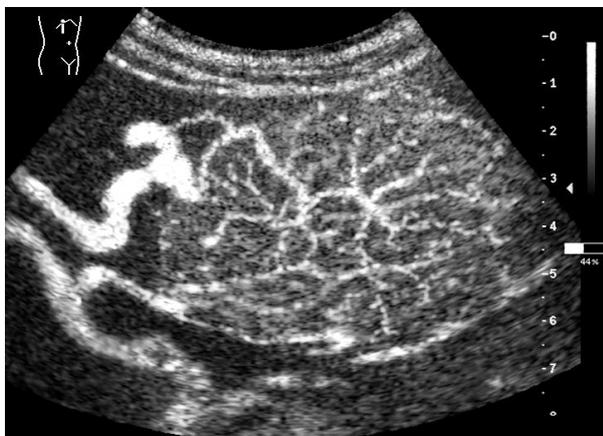


Abb. 40 a, b. Pulsinversion – früharterielle Kontrastphase großer Arterien einer FNH

a – Gefäßarchitektur Ia

b – Gefäßarchitektur Ib



Abb. 41 a, b. Früharterielle Kontrastphase großer Arterien einer FNH (CPS)

a – Gefäßarchitektur Ia

b – Gefäßarchitektur Ib



Abb. 42 a–d. Kontrastierungsablauf einer FNH vom klassischen Typ (Gefäßarchitektur Ia)

a - Arterielle Phase (13 s p.i.) **b** - Kapilläre Phase (21 s p.i.) **c** - Portale Phase (115 s p.i.) **d** - Späte Phase (210 s p.i.)

Moderne Perfluorocarbonate wie SonoVue® lassen sich jetzt bei geringem mechanischen Index zur Abgabe von Harmonischen anregen, ohne dass Gewebeoberwellen entstehen, die das Kontrastbild mit vielen Artefakten belasten würden. Gleichzeitig ist von Vorteil, dass bei geringen mechanischen Indices weniger injizierte Mikroblasen zerplatzen, wodurch mehrere Minuten lang ununterbrochen untersucht werden kann (Abb. 42 a-d, 43 a, b).

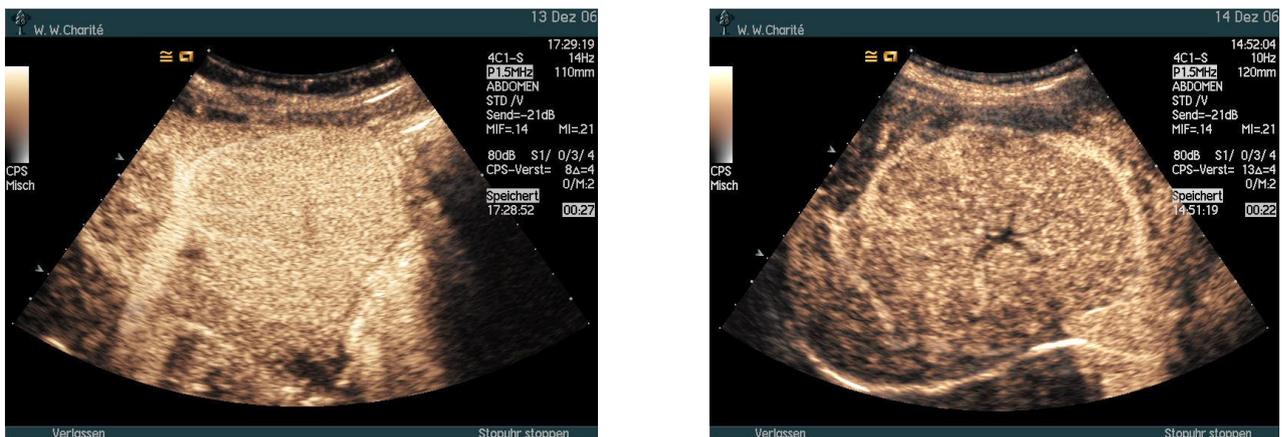


Abb. 43 a, b. Kapilläre Kontrastierungsphasen einer FNH, zentrale Narbe

a – Wenig ausgeprägte Narbe

b – Mehr ausgeprägte Narbe

4.5.4.4 Artefakte

Die Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses durch Kontrastmittel wird durch Artefakte erkauft:

- „bubble noise“,
- „blooming“,
- „Abschattung“ (WERMKE und GASSMANN, 1998).

„Bubble noise“ resultiert aus der Mikroblasenzerstörung im Schallfeld. Druckschwankungen der Ultraschallwelle verändern rhythmisch den Blasendurchmesser; sie zerplatzen. Dadurch wird ein akustisches Signal ausgesendet, das vom Sonographiegerät in allen Modi zu detektieren ist. Der unidirektionale Power-Doppler zeigt diesen Effekt mit einem „Aufblitzen“ der zerstörten Blasen in den Kapillaren; es entsteht ein farbiges Mosaik.

Densitometrische Messungen werden durch „bubble noise“ verfälscht. Dieser eigentlich nachteilige Effekt ermöglicht aber die Detektion von quasi statischen Mikroblasen. Dies wiederum ermöglicht den Kontrastmittelnachweis in Gefäßen, in denen kaum noch ein Blutfluss vorhanden ist. Die Blasenzerstörung durch die abrupte Wahl des höchsten mechanischen Indexes wird als „flash“-Technik genutzt, um einen erneuten bolusartigen Anstrom von Mikroblasen zu ermöglichen. Die Methode ist auch als „akustisch stimulierte akustische Emission“ (ASAE) oder „transient scattering“ bekannt.

„Blooming“ entsteht, wenn es mit dem Erscheinen der Mikroblasen im Untersuchungsgebiet auch am Gefäßrand zur Signalverstärkung kommt. Die Kontrastierung überschreitet dann die anatomischen Grenzen der Adern („small vessel blooming“). Die Anpassung gelingt durch Verstärkungsreduktion und Anheben der Wandfilter. In größeren Gefäßen tritt mitunter eine Signalwegverlängerung durch Mehrfachstreuung an den Blasen und der distalen Gefäßwand ein, die vom Gerät als Phantombild distal des Originalgefäßes angezeigt wird („big vessel blooming“).

„Blooming“ und „bubble noise“ sind dafür verantwortlich, dass die anatomischen Grenzen bei hoher Gefäßdichte innerhalb des kontrastierten Gewebes verschwimmen.

Regionen distal hoher Mikroblasenkonzentrationen werden abgeschattet, wenn die Schallausbreitung so stark gestreut wird, dass in Ausbreitungsrichtung dahinter gelegene Gewebe keine auswertbare Rückstreuung zum Schallwandler liefert (z. B. durch gefäßreiche Tumoren oder der Kontrastmittelbolus in weitulmigen Gefäßen (Abb. 44 a, b).

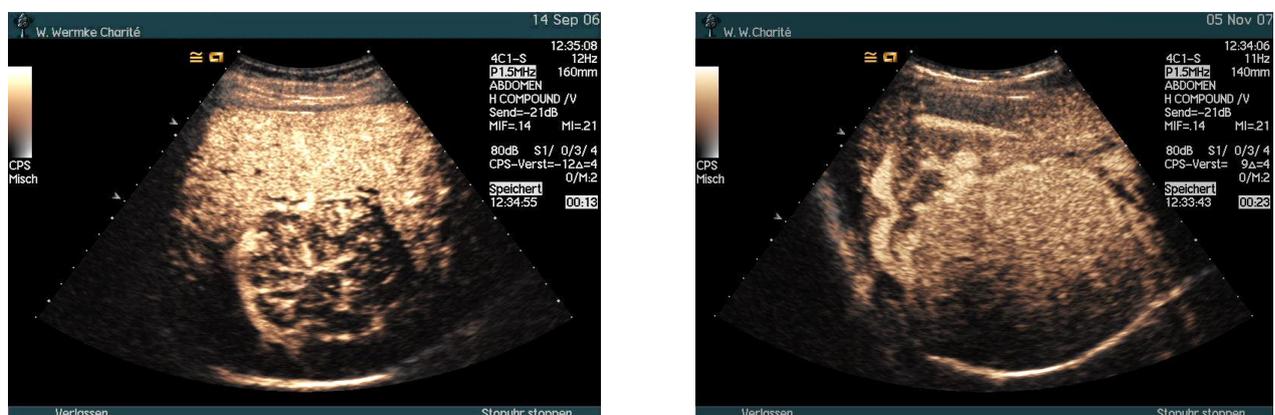


Abb. 44 a, b. „Abschattung“ in kraniodorsalen Lebersegmenten gelegener Hyperplasien

Alle aufgeführten Artefakte potenzieren sich unter einer zu hoch gewählten Mikroblasenkonzentration. Sie treten von Gerät zu Gerät unterschiedlich ausgeprägt in Erscheinung und sind vom zugrunde liegenden Verfahren der Kontrastmittelsonographie abhängig.

WERMKE stuft diese Artefakte neben mangelhaften pathomorphologischen und -physiologischen Kenntnissen als häufige Ursache von Fehlinterpretationen des Vaskularisationsgrades und Kontrastierungsverhaltens eines Lebertumors ein (WERMKE und GASSMANN 1998).

4.5.5 Kontrastmittelsonographie der FNH im Vergleich mit CT und MRT

Weil 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 Kontrastphase der Sonographie gravierend zum Tragen für die Beurteilung einer eingeschränkten oder fehlenden Portalperfusion, wie sie im Gegensatz zu gutartigen Neubildungen bei Malignomen anzutreffen ist.

Aus physikalischer Sicht und in der klinischen Praxis ist es derzeit so, dass beide radiologischen Schnittbildverfahren hinsichtlich der Orts- und Kontrastauflösung der Mikroblasen nicht mit der Sonographie unter Ausnutzung des CPS-Verfahrens konkurrieren können.

4.5.6 Atypische Formen der klassischen FNH im Grauwertbild und Kontrastverhalten

Zu *atypischen* sonographische Befunde der fokalen nodulären Hyperplasie rechnen:

- ein Durchmesser >10 cm (Abb. 45, S. 67),
- fehlende Narbe (Abb. 46, S. 67),
- eine Kapsel (Abb. 46, S. 67),
- multiple Knoten (Abb. 47, S. 67),
- eine globale fettige Infiltration,
- Steatose der Knoten,
- Aneurysmen (Abb. 48, S. 67),
- arterioportale Fisteln,
- Nekrosen,
- Einblutungen,
- Verkalkungen,
- Infarkte,
- die Ruptur,

- die geringe oder verzögert einsetzende Kontrastierung in der arteriellen Phase,
- eine vermeintlich zentripetale Mikroblasenanflutung,
- heterogen sich kontrastierende Abschnitte der FNH,
- ein frühzeitiger Abfall der Mikroblasenkonzentration innerhalb der FNH im Vergleich zur Umgebung (Abb. 49 a–c, S. 68) durch Obliteration der Gefäße (WERMKE, 2006).

Manche der Ursachen erklären sich aus pathomorphologisch abweichenden Formen und degenerativen Veränderungen, die im natürlichen Verlauf vor allem die Gefäße betreffen (Obliteration, Thrombose). Sieben unserer Patienten ließen Aneurysmen an den Arterien der FNH erkennen (Abb. 48). Es handelte sich bisher ausschließlich um jüngere Frauen ohne andere Zeichen eines Gefäßleidens. Warum solche Defekte vorhanden sind, ist unbekannt.



Abb. 45. Große FNH.

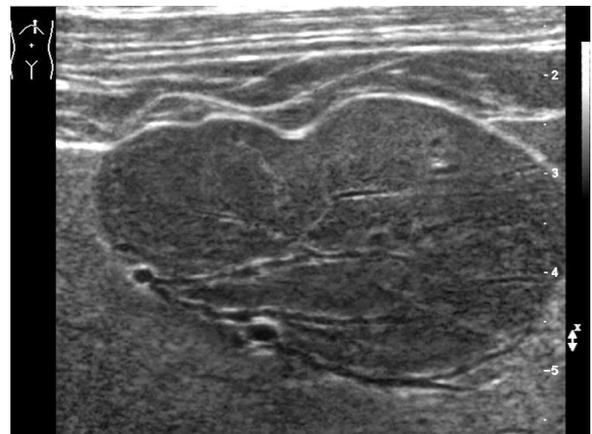


Abb. 46. Gekapselte FNH ohne Narbe.



Abb. 47. FNH mit multiplen Knoten.

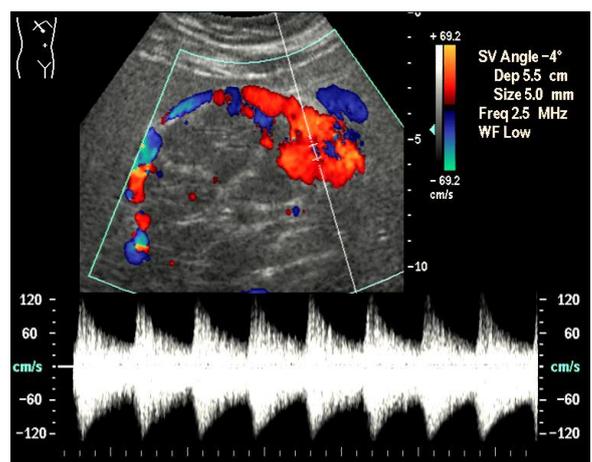


Abb. 48. FNH mit Aneurysma einer Arterie



Abb. 49 a–c. Fokale noduläre Hyperplasie mit degenerativen Veränderungen

a – Fundamentales Grauwertbild

b – Arterielle Phase (Gefäßtyp Ib)

c – Signalverlust in der Portalphase

WERMKE (2006) vermutet ischämische Wandschäden, die diese tumorartigen Gebilde erleiden, wenn eine FNH den Weg hin zum Endstadium eines fibrotischen Knotens einschlägt. Andererseits ist bekannt, dass in resezierten Knoten Infarkte durch thrombosierte bzw. embolisierte Arterien vorkommen. Vielleicht stammen manche der Emboli aus Aneurysmen an den Adern des tumorartigen Gebildes.

Atypischen Formen der klassischen FNH fehlt die zentrale Anordnung einer Narbe (Abb. 46, S. 67). Seine Masse kann sich in Richtung Tumorrand verlagern, wodurch sich der Narbenstern nicht oder nur undeutlich abbildet. In solchen Fällen liegt ein exzentrischer Verzweigungstypus der ernährenden Arterie(n) vor (s. S. 58). Diese Form beschreibt WERMKE (2006) als FNH vom Gefäßtyp Ib. Die zuführende Ader wird meistens am Herdrand angeschnitten. Der Farb-Doppler offenbart bei solchen Gebilden die Läsion korbformig umfassende Gefäße (Abb. 3, S. 17; Abb. 37 b, S. 58). Das Bindegewebe ist mitunter wenig abgrenzbar.

Eine exzentrische Narbenlage und sich darin verzweigende Gefäße verursachen dann im Angiogramm differenzialdiagnostische Probleme in der Zuordnung. Nach Kontrastmittelgabe ist die zentrifugale Auffüllung radspeichenartiger Arterien bei randnaher Lage der Gefäßverzweigung zuführender Arterie nicht zu sehen. Stattdessen kontrastieren sich in der Peripherie solcher Hyperplasien Adern in einem korbartigen Verzweigungsmodus, wodurch während der arteriellen Phase Ähnlichkeiten zu Angiomen mit hohem Blutfluss (Abb. 50, S. 69), dem Adenom (Abb. 51, S. 69), HCC (Abb. 52, S. 69) und gefäßreichen Filiae entstehen (Abb. 53, S. 69). Daher ist es absolut unzulässig zur Diagnosestellung nur Einzelbilder zu berücksichtigen.



Abb. 50. Hämangiom mit hohem Blutfluss



Abb. 51. Leberzelladenom

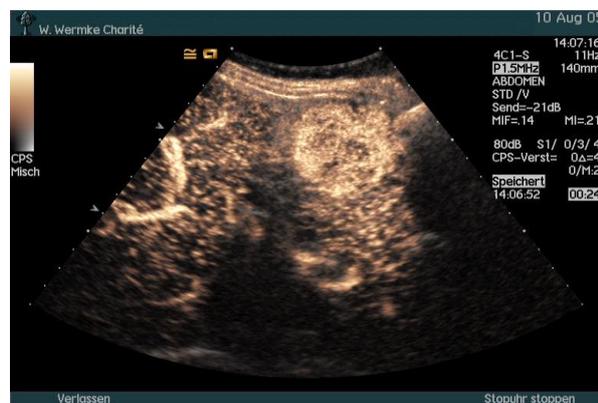


Abb. 52. Leberkarzinom



Abb. 53. Karzinoidmetastase

4.6 Diagnostisches Vorgehen bei FNH

Nach KREITNER et al. (1987) wurde die asymptomatische FNH etwa bis 1980 hauptsächlich als operativer Zufallsbefund (48%), durch Autopsie (27%), die klinische Untersuchung (19%) oder durch Selbstpalpation entdeckt (3%). Heute ist es die Oberbauchsonographie, die nach CHERQUI et al. (1995) die FNH in 74% der Fälle als Zufallsbefund offenbart.

Alternative Methoden mit dem Anspruch einer sicheren Diagnose müssen gleichwertige Ergebnisse wie die heute anerkannten Verfahren erzielen, dabei kostengünstiger als die MRT arbeiten, die Strahlenbelastung von CT und Szintigrafie vermeiden, sowie weitaus weniger invasiv als Angiografie und Biopsie sein. Ein mit weniger Aufwand und Risiko verbundenes Verfahren hätte darüber hinaus die besten Chancen, sich in der Routinediagnostik zu etablieren. Als am weitesten verbreitetes Verfahren kommt die Sonographie infrage, zumal durch ihren Einsatz die meisten Leberraumforderungen zufällig entdeckt werden. Die Diagnosesicherung neu entdeckter benigner Tumoren bei asymptomatischen Patienten durch mehrere Verfahren gleichzeitig gilt es zu

vermeiden, weil sie enorm kostenintensiv wird und fehlende Therapiekonsequenzen eine solche Überdiagnostik nicht rechtfertigen.

Die diagnostische Aussagekraft von CT und MRT bei fokalen nodulären Hyperplasien unbestritten. Dort, wo kein erfahrener Sonograph zur Verfügung steht, sind beide Verfahren nach wie vor fester Bestandteil des diagnostischen Programmes. Wenn allerdings die Kontrastmittelsonographie ihre wünschenswerte Verbreitung erfährt, wird sich das bisher übliche Vorgehen mit Sicherheit ändern und die Ultraschalldiagnostik unter Anwendung von Echosignalverstärkern sich zum diagnostischen Verfahren der Wahl entwickeln.

Die Histologie stellt unverändert den Goldstandard in der Diagnostik von Lebertumoren dar. Die Biopsie ist mit Risiken behaftet und kann aufgrund von Treffer- und Interpretationsproblemen ohne eindeutige Aussage sein (SMITH 1991). Schwierigkeiten bereitet die Ähnlichkeit der Zellen mit normalem Gewebe. Zur eindeutigen Diagnose ist der Zellverband notwendig. Voraussetzung ist, dass das Biopat tatsächlich aus dem knotigen Areal mit Bindegewebsanteilen gewonnen wird. Als Möglichkeit bietet es sich an, während einer Laparoskopie oder Laparotomie Gewebe zu entnehmen. Derartige Maßnahmen sollten jedoch nur im Rahmen eines anderweitig geplanten abdominalen Eingriffs in Erwägung gezogen werden.

Zweifellos stellen Patienten mit zufällig entdecktem Leberherd bei bekannter Krebsanamnese eine Herausforderung für den Untersucher dar. In dieser Gruppe wird auch heute oftmals noch die Verdachtsdiagnose selbst bei charakteristischer Befundkonstellation aus dem Wissen um die fatalen Folgen einer Fehldiagnose erst nach dem Einsatz mehrerer diagnostischer Verfahren gestellt. Technologischer Fortschritt und die Entwicklung neuer Kontrastmittel für die Sonographie, CT und MRT berechtigen zur Hoffnung auf eine Verfeinerung der Methoden, um bestehende Unsicherheiten durch eine hohe Sensitivität und Spezifität in der nicht invasiven Diagnostik fokaler nodulärer Hyperplasien zu eliminieren und den Einsatz mehrerer bildgebender Verfahren auf die Sicherung fraglicher Befunde zu beschränken.

WERMKE (2006) und BOOZARI et al. (2007) sind der Meinung, dass es heute durch die Kontrastmittelsonographie mit hoher Sicherheit möglich ist, zwischen gut- und bösartigen Leberherden zu unterscheiden. Sie empfehlen das Verfahren als Methode der Wahl für die Diagnostik gutartiger Neoplasien der Hepar. Die Sensitivität und Spezifität der echosignalverstärkten Sonographie für diese Fragestellung wird mit 92–100% bzw. 89–93% angegeben (HOHMANN et al. 2003; VON HERBAY et al. 2004, HUANG et al. 2005, NICOLAU et al. 2006, WILSON et al. 2006).

4.7 Klinik

Die FNH wird in 35–80% der Fälle als asymptomatischer Zufallsbefund bei der Sonographie oder Computertomographie des Abdomens entdeckt (KREITNER et al. 1987; NGUYEN et al. 1999; MATHIEU et al. 2000, YING-HAO SHEN et al. 2007).

Gelegentlich verursacht eine große FNH unspezifische Abdominalsymptome, wenn sie am Organrand liegt und die Leberkapsel beeinträchtigen oder den Magen bzw. die Gallenblase (Abb. 54, 55) verdrängen (KUDO et al. 1991). Nach MATHIEU (2000) haben 36% der Betroffenen Oberbauchschmerzen. Symptomatische Fälle weisen laut KREITNER et al. und NGUYEN et al. in 50% der Fälle häufiger einen palpablen Tumor als die beschwerdefreien Befundträger auf. Manche unserer Patienten berichteten bei sehr großer FNH im L. hepatis sinister über ein rasch einsetzendes Völlegefühl. In der Regel zeigte das Grauwertbild eine Pelottierung oder Verdrängung des Magens (Abb. 54). Betroffene gaben dann an, kleinere Portionen zu bevorzugen, um sich dem postprandialen Völlegefühl weniger aussetzen zu müssen.

In der SCHADE-Studie (2002) klagten 16% von 161 Fällen mit FNH über Bauchschmerzen. Die dort ausgewerteten Patienten sind in dieser Untersuchung enthalten. Bei nun weit mehr als einer doppelt so hohen Fallzahl bestätigt sich die Beschwerdehäufigkeit in gleicher Größenordnung. Nicht wenige Frauen empfinden einen Druckschmerz in der Rechtsseitenlage, der oft Anlass zum Positionswechsel ist. In beinahe allen Fällen befindet sich dann eine subkapsuläre bzw. exophytisch wachsende FNH in den Segmenten V, VI oder VII.



Abb. 54. Gestielte FNH
Magenverdrängung, Pankreas-Pelottierung

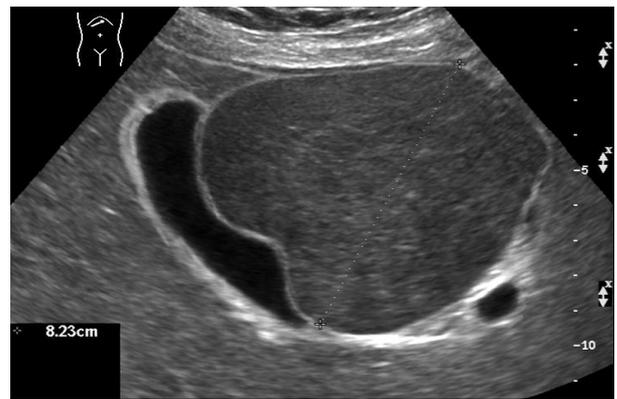


Abb. 55. Gekapselte FNH
Pelottierung der Gallenblase

4.8 Verhalten der FNH im natürlichen Verlauf

Bei Kindern wird die FNH im Alter zwischen 2–5 Jahren diagnostiziert. Sie macht 2% aller pädiatrischen Lebertumore und 0,2% aller kindlichen Neoplasien aus (REYMOND et al. 1995).

OKADA et al. (2005) verfolgten ein Kind mit FNH über 7 Jahre ohne Größenveränderung.

DE LUCA et al. (2006) beschreiben den Verlauf eines 7 Monate alten Jungen, der mit einer Leber Raumforderung auffiel, die innerhalb von 6 Monaten wuchs und schließlich den ganzen linken Lappen ausfüllte.

REYMOND et al. (1995) berichten über 86 Kinder mit FNH. Das Alter lag zwischen 7 Monaten und 16 Jahren; Mädchen waren doppelt so oft betroffen. Die Durchschnittsgröße der FNH lag bei 8,9 cm (4,5–20 cm). 55% der Kinder beklagten Bauchschmerzen. 18 der 86 Kinder wurden operiert, 3 starben an postoperativen Komplikationen! 15 waren danach über eine durchschnittliche Beobachtungszeit von 4,4 Jahren asymptomatisch. Erste Beschreibungen morphologischer Veränderungen einer FNH bei Erwachsenen stammen von der italienischen Arbeitsgruppe DI STASI et al. (1996). Sie verfolgte bei 16 Patienten sonographisch den natürlichen Verlauf über einen mittleren Zeitraum von 33 Monaten. 50% der FNH verkleinerten sich (Abnahme >10% des Ausgangswertes). Ein Wachstum wurde nicht registriert.

Die Ergebnisse der SCHADE-Untersuchung (2002) mit mehr als 6fach so hoher Fallzahl gehen mit der DI STASI-Studie konform: bei 52 Patienten verkleinerten sich die FNH (51%). Bei 32% der übrigen Patienten entsprach der Durchmesser anlässlich der letzten Untersuchung dem Ausgangswert oder lag innerhalb der 10%igen Größenabweichung.

SCHADE interpretierte es als Hinweis der Regressionstendenz einer FNH, dass die Hyperplasien älterer Patienten (>49 Jahre) mit $48,4 \pm 27,3$ mm signifikant kleiner als die der jüngeren Betroffenen waren (<29 Jahre: mittlerer Durchmesser $63,4 \pm 27,0$ mm, $p=0,09$). In 17 Fällen (17%) sind die Hyperplasien im Verlaufszeitraum zwischenzeitlich gewachsen ($22,0 \pm 13\%$, maximal 63% des Ausgangswertes). War danach am Ende des Beobachtungszeitraumes eine Schrumpfung zu verzeichnen, nahm der mittlere Durchmesser um $32,9 \pm 15,6\%$ ab.

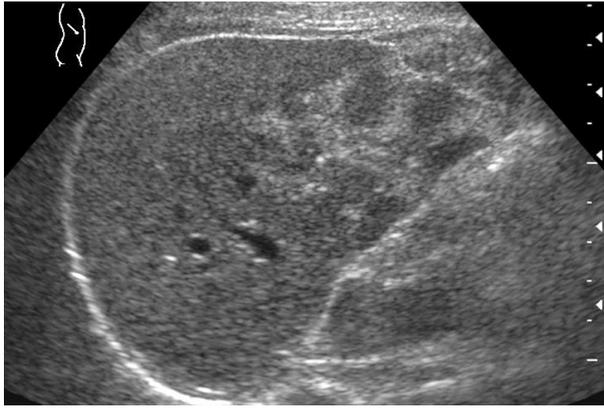


Abb. 56. Ursprünglich 13 cm große FNH
5 cm großes Narbenfeld nach 22 Jahren Verlauf
mit deformiertem kaudalem Leberrand.

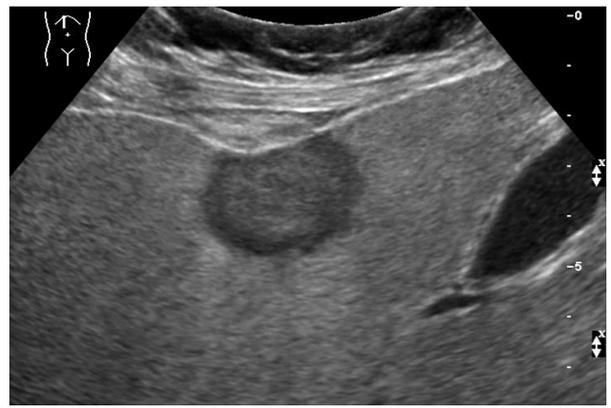


Abb. 57. Ursprünglich 9 cm große FNH
25 mm großer solitärer fibrotischer Knoten mit
Einziehung der Kontur in einer verfetteten Leber

Von 26 Frauen wurde der mittlere Durchmesser über vier Jahre beobachtet. Danach lag er hoch signifikant unter dem des Ausgangswertes ($p < 0,001$). SCHADE stellt zudem fest, dass im Gegensatz zur Untersuchung von DI STASI et al. Hyperplasien < 30 mm Durchmesser eher noch wachsen, als die größeren Gebilde.

WEIMANN et al. (1997) beobachteten 53 FNH über den mittleren Zeitraum von 32 Monaten. Nur bei 3,8% der Fälle nahm der Durchmesser ab, in 9,4% wurde eine Vergrößerung festgestellt.

D' HALLUIN et al. (2001) haben 44 Frauen mit FNH über einen durchschnittlichen Zeitraum von 4 Jahren beobachtet. 37 nahmen „die Pille“ ein, 21 haben sie nach Diagnosestellung abgesetzt.

4 Jahre später zeigte sich, dass die Größe der FNH bei 11 gleich blieb (52%). Bei 3 Frauen war die FNH gewachsen (14%), bei 7 geschrumpft (33%). 6 der Betroffenen wurden im Beobachtungszeitraum schwanger, 6 traten in die Menopause ein. Bei 50% der Schwangeren und 67% der Frauen in der Menopause änderte sich die FNH nicht in ihren Abmessungen, alle anderen blieben etwa gleich groß.

MATHIEU et al. (2000) verfolgten 216 Frauen (mittleres Alter 32 Jahre) mit einer FNH über neun Jahre durch MRT-Untersuchungen. Die Diagnose beruhte in 168 Fällen auf dem MRT-Befund (77,8%). 48 Patienten hatten eine Biopsie (22,2%).

Die Arbeitsgruppe fand keinen Zusammenhang der Kontrazeptiva unterschiedlicher Hormonkonzentration auf die Anzahl, Größe bzw. ein eventuelles Wachstum fokaler nodulärer Hyperplasien. Auch die Schwangerschaft von 12 Studienteilnehmerinnen änderte nichts an den FNH-Ausmaßen. Der sehr geringe Prozentsatz (3 %) an geschrumpften Hyperplasien steht im Gegensatz zu den Resultaten dieser Studie. Als Erklärung drängt sich das mit 32 Jahren deutlich geringere Durchschnittsalter der Fälle bei MATHIEU et al auf, im Vergleich zu 41 Jahren in der

vorliegenden Untersuchung. Wie unsere altersgruppenspezifische Differenzierung zeigt, setzen Schrumpfungsprozesse im Mittel erst zum Ende der dritten Dekade ein. Neben dem höheren Durchschnittsalter können als weitere Ursachen diskrepanter Ergebnisse zur Untersuchung von MATHIEU et al. die längere Beobachtungszeit und die technische Entwicklung der Ultraschallgeräte bzw. Kontrastmittelsonographie von Einfluss sein.

SCHADE (2002) berichtet über 63 Patienten mit kontrastmittelgestützte Verlaufsuntersuchungen im Mittel ein Jahr nach der Erstuntersuchung. Bei 95% waren die erstbeschriebenen Kriterien der Signalanflutung komplett reproduzierbar. In 6% der Fälle verminderte sich an den FNH-Gefäßen die Intensität der Kontrastierung, deren Ursache der Autor in degenerativen Prozessen sieht. Drei der Patientinnen aus der Verlaufsgruppe wurden während des Beobachtungszeitraumes schwanger. Bei zwei von ihnen war nach der Entbindung eine Regression der Tumorgröße zu verzeichnen, in einem Fall war die FNH um einen Zentimeter gewachsen.

Diese Dissertationsschrift umfasst die Daten der bisher größten publizierten Fallzahl an FNH-Patienten, deren Beobachtungszeitraum durchschnittlich knapp 5 Jahre betrug (1–18 Jahre). Sie bestätigt die Resultate der SCHADE-Studie an einem mehr als doppelt so großen Kollektiv und in einer im Mittel 4 Jahre längeren Beobachtungszeit.

In 240 Fällen der insgesamt 403 Patienten wurde das Gebilde im Verlauf kontrolliert (60%). Dabei ist die FNH in 50,4% geschrumpft, bei 48 gewachsen (20%) und bei 71 Patienten unverändert geblieben (29,6%). Sie wurden im Mittel um 44% kleiner (bezogen auf die Ausgangsgröße), wobei kein Geschlechtsunterschied feststellbar ist (Frauen 44%, Männer 43%). Das Durchschnittsalter dieser Gruppe lag bei 41 Jahren (Frauen: 40 Jahre, Männer 52 Jahre). Am Ende der Verlaufskontrollen war die FNH bei 15 Frauen und 2 Männern durch eine Kontrastmittelsonographie gar nicht mehr nachzuweisen (14%).

Der mittlere Durchmesser der Gruppe von Frauen älter als 35 Jahre unserer 403 Patienten mit FNH betrug $51,7\text{mm} \pm 27,3\text{ mm}$. In der Gruppe bis zum 35. Jahr lag er bei $59,6\text{mm} \pm 28,3\text{ mm}$. Auch dieser signifikante Unterschied spricht für die allmähliche Schrumpfung ($p=0,007$).

Bei den gewachsenen Läsionen stieg der Ausgangsdurchmesser um 39%. Die FNH von Männern vergrößerten sich mehr (im Mittel um 69%) als bei den Frauen (im Mittel um 36%).

Berücksichtigt man definierte Altersgruppen, erweist sich eine klinische Beobachtung von WERMKE als bestätigt: im Lebensabschnitt bis zum 30. Lebensjahr verändert sich die fokale noduläre Hyperplasien kaum in ihrer anfänglich diagnostizierten Größe (46,9%). Bei einem Viertel der Fälle wächst sie noch (25%) oder beginnt zu schrumpfen (28,1%). In Altersgruppen über 30 Jahre ist erwartungsgemäß viel eher eine Verkleinerung zu konstatieren (55,7%), als ein weiteres Wachstum (18,9%). 25,4% blieben in der Ausgangsgröße unverändert.

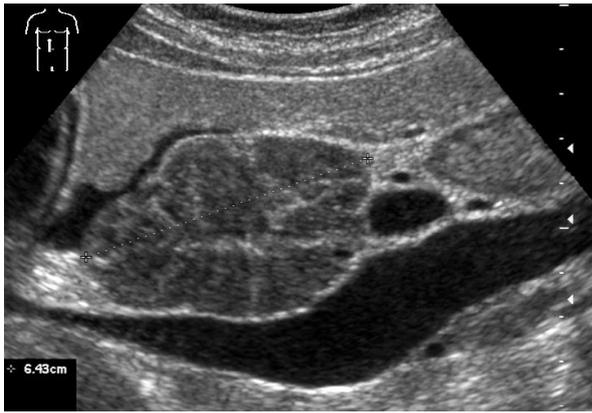


Abb. 58 a–c. Regression einer FNH mit Pelottierung der Hohlvene innerhalb von 15 Jahren

a – Größe 1998: 65 mm (1990: 11 cm)

b – Größe 2000: 26 mm (fibrotischer Knoten)



c – Größe 2005: 11 mm (fibrotischer Knoten)

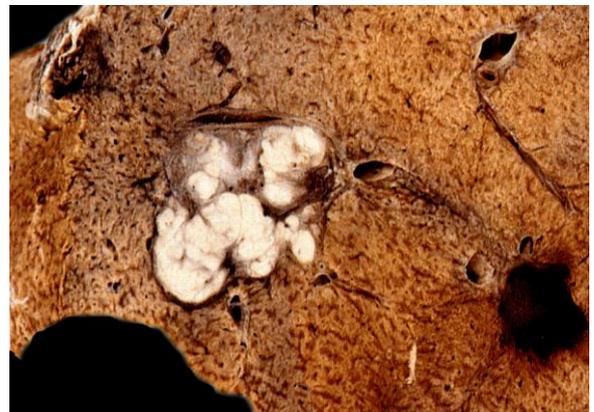


Abb. 59. Makroskopie – geschrumpfte FNH

Im natürlichen Verlauf einer FNH kommen Phasen wechselhafter Größenänderungen vor. So waren bei 29 Patienten mit einer Beobachtungsdauer von 8 Jahren Wachstumstendenzen feststellbar (Dauer ca. 2 Jahre). In dieser Phase vergrößerten sich die Gebilde im Mittel um 50% des ursprünglichen Durchmessers. Dabei handelte es sich ausnahmslos um Fälle, deren ursprüngliche FNH ≤ 3 cm groß war. Diese Läsionen schrumpften später in einem Zeitraum von ca. 3,25 Jahren um durchschnittlich 43% des Maximaldurchmessers.

Bei 13 Frauen trat zwischenzeitlich eine stabile Plateauphase auf, d.h. ein Zeitraum gleich bleibender FNH-Größe, der durchschnittlich 3,3 Jahre anhielt (2–7 Jahre). Solche Plateauphasen kamen sowohl zwischen Wachstums- als auch Schrumpfungsphasen vor.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Ergebnisse dieser Studie bei der Hälfte aller Betroffenen nach Jahren der Beobachtung statistisch signifikant regressive Veränderungen an einer FNH belegen. Abb. 56, 57 (S. 73) und 59 zeigen fokale noduläre Hyperplasien, die sich so stark regressiv verändert haben, dass sie nur noch als fibrotische Knoten nachweisbar waren.

Die Abbildungen 58 a–c (S. 75) und 60 a–f zeigen exemplarisch solche Verläufe innerhalb von 15 bzw. 10 Jahren. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 11 bzw. 5 cm große Läsionen, sind sie ein Jahrzehnt später nur noch als fibrotische Knoten abzugrenzen.

Die Degeneration muss nicht kontinuierlich stattfinden. Intermittierende Wachstumsphasen erschweren insbesondere auch die Interpretation publizierter Ergebnisse über das Verhalten einer fokalen nodulären Hyperplasie in ihrem natürlichen Verlauf.



Abb. 60 a–f. Natürlicher Verlauf einer FNH im Beobachtungszeitraum von 10 Jahren.

a – Grauwertbild 1996

b, c - Arterielle Phase der FNH (2nd harmonic imaging, Levovist[®])



d – Grauwertbild 2006

e – Arterielle Phase (CPS)

f – Narbe (Spätphase)

4.9 Prognose

Die maligne Entartung einer fokalen nodulärer Hyperplasien ist bisher nie beschrieben worden und damit auszuschließen.

Eine Spontanruptur der FNH mit lebensbedrohlicher Ausbildung eines Hämoperitoneums stellt eine Rarität dar, die extrem selten vorkommt (BECKER et al. 1995). Als Risikofaktor wird die pendulierende FNH eingeschätzt, weil theoretisch eine Blutung durch Stieldrehung und Infarzierung auszulösen wäre (SCHILD et al. 1987).

Die im eigenen Patientengut vorhandenen Fälle mit gestielter FNH hatten Parenchymbrücken in einer Breite von mindestens 3 cm (Abb. 54, S. 71); keiner der Betroffenen klagte bisher über klinische Zeichen eines akuten Abdomens.

Nach NIME et al. (1979) stehen dem mikroskopischen Blutungsnachweis bei Adenomen (54% der Fälle) ein Anteil von 6,0% mit intranodalen FNH-Blutungen gegenüber. Somit sollte das Auftreten einer Spontanhämorrhagie Zweifel an der Richtigkeit der Diagnose auslösen – am ehesten handelt es sich dann wohl um ein fehlklassifiziertes Leberzelladenom (CHERQUI et al. 1995). Aus morphologischer Sicht scheint die klassische FNH durch das sehr kräftige Bindegewebsgerüst und auffällig dicke Arterien vor einer Blutung bzw. Ruptur geschützt zu sein (persönliche Mitteilung von WERMKE).

Ganz andere Verhältnisse liegen bei der teleangiektatischen FNH und beim Leberzelladenom vor. Beide besitzen keinen nennenswerten Bindegewebsanteil, ihre Arterien und Venen sind auffällig dünnwandig. BIOULAC-SAGE et al. (2005) beziffern das Blutungsrisiko einer TFNH mit 77% versus 55% beim Adenom, wobei sowohl mikro- als auch makroskopisch Blutungen zu beobachten waren.

Das biopsiebedingte Blutungsrisiko des Adenoms ist vielfach höher einzustufen als das einer klassischen FNH.

Aus dem eigenen Patientengut sind 2 Fälle mit Hämoperitoneum nach FNH-Biopsie bekannt geworden (beides Frauen). Eine 57-jährige hatte einen 15 mm großen Herd subkapsulär im Segment VI (Abb. 61 a, S. 78). Bis zum Ende der kapillären Phase war der Kontrastverlauf typisch für eine FNH (Abb. 61 b, c, S. 78). Während der Portalphase sank aber die intratumorale Signalintensität (Abb. 61 d, S. 78). Der Untersucher hielt das Gebilde dennoch für eine degenerierte FNH, die sich durch die Histologie bestätigte. Die Patientin bestand auf einer Biopsie, weil in der Familie Krebsfälle vorgekommen waren. 3 Stunden post punctio traten Bauchschmerzen auf. Das Grauwertbild offenbarte ein echoreiches subkapsuläres Hämatom (Abb. 61 e, S. 78) und ein Hämoperitoneum mit zapfenförmigen Koagelauflagerungen (Abb. 61 f, S. 78). Die kontrastmittelgestützte Sonographie demaskierte neben einer 4 cm langen Laceration sowohl ein intra- als auch ein subkapsuläres Hämatom (Abb. 61 g, S. 78). Gleichzeitig ließ sich in der Abdominalhöhle ein nicht unbeträchtliches Blutvolumen nachweisen (Abb. 61 h, S. 78). Zum Untersuchungszeitraum war keine aktuelle Blutung darstellbar, weil trotz mehrfacher Kontrastmittelinjektionen nie ein Mikroblassenübertritt in die perihepatische Flüssigkeit vorkam. Der weitere Verlauf erwies sich ohne invasiven Eingriff als unkompliziert.

Im zweiten Fall klagte eine Frau 6 Tage nach FNH-Biopsie über akute Bauchschmerzen während einer „Stretch“-Gymnastik. Sie wurde laparotomiert.

Intraoperativ zeigte sich eine Sickerblutung aus dem Biopsiekanal der Leber neben einem als gering beurteilten Hämoperitoneum. Die Blutung wurde durch Koagulation gestillt.

4.10 Sonographische Erscheinungsbilder fokaler nodulärer Hyperplasien und Empfehlungen für die Diagnostik

Im Grauwertbild ist das charakteristische Zeichen einer FNH der zentrale Narbenstern. Sie ist bei scharfen Konturen überwiegend blumenkohlartig lobuliert. Die Echogenität erscheint inhomogen und je nach Kollagen-, Fett- und Glykogengehalt in Abhängigkeit von der Leberlipidkonzentration variabel. Ein Halo kommt selten vor, ebenso eine Pseudokapsel, Kalzifikationen, Hämorrhagien oder intranodale Aneurysmen.

Die FNH ist in einem Fünftel der Betroffenen mehrzählig angelegt. Sie kann gleichzeitig mit Leberhämangiomen vorkommen.

Der Farb-Doppler lässt regelmäßig die zuführende Arterie erkennen und zeigt einen gefäßreichen Herd. Dessen Arterien besitzen geringe Strömungswiderstände (RI-Werte < 0,5). Hohe enddiastolische Flüsse im Doppler-Spektrum beweisen arteriovenöse Fisteln.

WERMKE (2006) unterscheidet aufgrund des Schnittbildes des Farb- oder Power-Dopplers je nach der Gefäßarchitektur 2 Formen. Der Typ I gehört zur FNH klassischer Art und zeigt eine radspeichenartige Verzweigung, die zentral (Typ Ia) oder exzentrisch liegt (Typ Ib).

Zum Gefäßtyp II gehören homogen strukturierte und oftmals glatt konturierte Hyperplasien. Sie haben kaum dilatierte Arterie. Intranodale arterielle Verzweigungen können mit dem Farb-Doppler nur ausnahmsweise bzw nicht abgegrenzt werden.

Die Untersuchung mit Echosignalverstärkern lässt beim klassischen Typ der FNH regelmäßig eine frühzeitige, zentrifugale Mikroblasenausbreitung innerhalb radspeichenförmig angeordneter Gefäße erkennen. Danach demarkiert sich das tumorartige Gebilde rasch und scharf wegen des geringen Strömungswiderstandes der FNH-Arterien infolge arteriosystemischer Anastomosen. Dieser Zeitpunkt sollte zur Vermessung der Raumforderung gewählt werden.

Bei Läsionen größer 7 cm Durchmesser ist eine Abschattung im distalen Bereich der FNH aufgrund der hohen Mikroblasendichte möglich, die zur inkompletten Kontrastierung der Läsion führt. Das lang anhaltende Signalmaximum während der portalen Phase ist neben der radspeichenartigen Gefäßarchitektur das wichtigste Zeichen im Kontrastverlauf der FNH, weil dadurch maligne Lebertumoren und das Adenom zu differenzieren sind. Die intranodale Intensität sinkt etwa ab 180 Sekunden p.i. in Abhängigkeit von der Insonationsdauer, der Gefäßdichte im Schallfeld, der Strömungsgeschwindigkeit der Mikroblasen und je nach dem Ausmaß degenera-

tiver Gefäßveränderungen der FNH. Je länger kontinuierlich sonographiert wird, desto mehr Mikroblasen zerplatzen. Je geringer die Strömungsgeschwindigkeit in den Blutgefäßen ist, desto länger verweilt der Signalverstärker im Schallfeld. Sicherlich wirkt sich die Tumolvaskularisation auf die Signaldichte aus. In der Beeinflussung der Auswaschphase spielt sie im Vergleich zu den oben genannten Faktoren nur eine untergeordnete Rolle. Aus diagnostischer Sicht ist die Blasendestruktion aufgrund der hohen arteriellen Flussgeschwindigkeit bei geringem mechanischen Index vernachlässigbar. Deshalb ist es ohne es allzu großen Intensitätsverlust möglich, die arterielle und kapilläre Kontrastphase kontinuierlich zu verfolgen, um ein Maximum an Informationen über die Gefäßarchitektur einer Raumforderung zu erzielen.

Die Forderung nach einer generellen histologischen Sicherung der FNH halten manche Autoren nicht mehr für gerechtfertigt (CHERQUI et al. 1995; WERMKE 2006; BOOZARI et al. 2007). Wird eine fokale noduläre Hyperplasie klassischen Typs als asymptomatischer Zufallsbefund unter dem Nachweis der Charakteristika des Grauwertbildes und der Farb-Doppler-Sonographie entdeckt, ist nach unserer Meinung eine histologische Sicherung bei fehlender Tumoranamnese unnötig. Stuft ein erfahrener Untersucher das Kontrastierungsverhalten nach Injektion eines Echo-signalverstärkers als typisch für die klassische Form einer FNH ein, können zusätzliche diagnostische Verfahren einschließlich CT, MRT und Choleszintigraphie entfallen.

Die Indikation zur Computertomographie ist in Anbetracht des Alters der meisten Betroffenen mit einer FNH bei Berücksichtigung der Strahlenbelastung sehr streng zu stellen. Für Verlaufskontrollen sollte sie nicht mehr eingesetzt werden. Bestehen Zweifel an der Diagnose, ist die Histologie anzustreben.

Bei der Anamnese einer bösartigen Neoplasie und zweideutiger Sonographiebefunde sollte ein zweites bildgebendes Verfahren durchgeführt werden, besser sofort die gezielte Biopsie erfolgen. Als ultima ratio bleibt bei anhaltendem Malignitätsverdacht, symptomatischer FNH oder Komplikationen die Laparotomie (PAIN et al. 1991, PERTSCHY et al. 1994, OTT und HOHENBERGER 1998, NUFER et al. 1999; CHARNY et al. 2001; LIN et al. 2004; OKADA et al. 2005; BO YOON CHOI et al. 2005; HUANG et al. 2005; YING-HAO SHEN et al. 2007).

Der natürliche Verlauf der FNH wird durch eine progressive Verödung der Adern beeinflusst. Parallel dazu treten in der Hälfte der Fälle Schrumpfungsprozesse auf, welche die Erkennbarkeit und Abgrenzung im Sonogramm verschlechtern.

Fokale noduläre Hyperplasien entarten nicht, es drohen keine gravierenden Komplikationen. Deshalb ist die Resektion bis auf sehr seltene Ausnahmen nicht zu rechtfertigen.

Als Alternative zur Operation empfehlen GUSSICK et al. (2005) oder VOGL et al. (2006) die angiographische Embolisation der FNH. Die Indikation für die publizierten Fälle vermag WERMKE nicht recht nachzuvollziehen. Als Ausnahmesituation dafür könnte allerdings die kaum beschriebene Ruptur mit Hämoperitoneum gelten.

Nach sicherer Diagnosestellung werden von manchen Arbeitsgruppen regelmäßige, mindestens jährliche Verlaufskontrollen gefordert (DI STASI et al. 1996, NGUYEN et al. 1999, NUFER et al. 1999; LECONTE et al. 2000, CHARNY et al. 2001).

Dieser generellen Empfehlung entbehrt nach WERMKE die rationale medizinische Begründung. Kurze Untersuchungsintervalle und häufig zu hörende Hinweise wie „...wir kontrollieren das kurzfristig, mal sehen, was daraus werden kann...“ hinterlassen Verunsicherung und Angst. Andererseits bezweifelt er aber nicht positive psychologische Auswirkungen langfristiger Kontrollen für viele der Betroffenen.

Basierend auf seinen mehr als 25-jährigen Erfahrungen empfiehlt er derzeitig den meisten Patienten auf Nachfrage Verlaufskontrollen im Abstand von 3 Jahren.

5 Zusammenfassung

Die retrospektive Datenanalyse von 403 Patienten mit 1.232 fundamentalen Sonographien einer oder mehrerer FNH ergibt, dass Frauen von diesem tumorartigen Gebilde 12mal häufiger betroffen sind als Männer und es überwiegend zwischen der 3. – 4. Lebensdekade diagnostiziert wird. Der Durchmesser beträgt zu dieser Zeit 5–6 cm. Es tritt öfter im rechten als im linken Leberlappen auf (54% bzw. 43%) und verursacht bei 15% uncharakteristische Beschwerden. Bei 30% der Patienten sind mehrere Läsionen vorhanden. 98% der FNH haben eine zentrale Narbe, 97% sind blumenkohlartig lobuliert. In 60% tritt das Gebilde echoarm, in jeweils 20% isoechogen oder echoreich auf. Ein echoarmes Erscheinungsbild ist mit einer Leberverfettung assoziiert, die bei 90% der Männer, aber nur bei 27% der Frauen vorhanden ist. In 12% der FNH sind Kalzifikationen anzutreffen. Ein Halo wird bei 7% beobachtet.

Bei 240 Fällen konnte der natürliche Verlauf einer FNH im Beobachtungszeitraum von 1–18 Jahren verfolgt werden (durchschnittlich 4,7 Jahre, darunter 60% im Zeitraum von 6–10 Jahren und 33% innerhalb von 11–18 Jahren). Das Gebilde schrumpfte in der Hälfte der Fälle. Knapp ein Drittel veränderte seine Ausmaße kaum, während die FNH bei 20% größer wurde, (überwiegend bei jüngeren Frauen). Wechselhafte Größenänderungen sind möglich.

Bei 363 Patienten ist prospektiv das Kontrastierungsverhalten und der natürliche Verlauf morphologischer Änderungen einer FNH nach intravenöser Mikroblaseninjektion ermittelt worden (1.057 Kontrastmittelsonographien, davon 829 zu Verlaufskontrollen). Die FNH klassischen Types zeigt in 92% der Fälle eine charakteristische Kontrastierung. Bei 8% weicht die Mikroblasenverteilung davon ab. Die Datenanalyse 193 aufeinander folgender Fälle ergibt, dass die FNH zu 95% als gefäßreicher Herd erscheint, deren zuführende Arterie sich im Zentrum der FNH verzweigt (Gefäßtyp Ia, 85%). 10% der Gebilde besitzen eine exzentrische Aufzweigung (Typ Ib). Der Gefäßtyp II ist selten. Er scheint mit der teleangiektatischen FNH assoziiert zu sein (keine Narbe, mit dem Farb-Doppler kaum erkennbare Arterien).

Die FNH klassischen Types kann mit Hilfe von Echosignalverstärkern sonographisch sicher diagnostiziert werden und bedarf bei unauffälliger Anamnese keiner zusätzlichen Schnittbild-diagnostik. Eine Biopsie ist unnötig, wenn die kontrastmittelspezifischen Kriterien der FNH nachzuweisen sind. Da die Prognose durch eine FNH nicht beeinträchtigt wird, kaum Beschwerden auftreten, Komplikationen extrem selten vorkommen und das tumorartige Gebilde in der Hälfte der Fälle ab dem 40. Lebensjahr schrumpft, ist ein abwartendes Verhalten unter gelegentlichen sonographischen Verlaufskontrollen gerechtfertigt und ausreichend.

6 Literatur

- 1 Albrecht T, Overberg A, Hoffmann C, et al. Characterisation of focal liver lesions with phase inversion ultrasound during the late liver-specific phase of Levovist. *Acad Radiol* 2002; 9: 375
- 2 Bauer A, Solbiati L, Weissman N. Ultrasound imaging with Sonovue: low mechanical index realtime imaging. *Acad Radiol* 2002; 9: 282-4
- 3 Baum J, Holtz F, Bookstein J, Klein E. Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives. *Lancet* 1973; 27: 926-9
- 4 Becker Y, Raiford D, Webb L, Wright J, Chapman W, Pinson C. Rupture and hemorrhage of hepatic focal nodular hyperplasia. *Am Surg* 1995; 11: 210
- 5 Bertolotto M, Dalla, Pama L, Quaia E, et al. Characterisation of unifocal liver lesions with pulse inversion harmonic imaging after Levovist injection: preliminary results. *Eur Radiol* 2000; 10: 1369
- 6 Bioulac- Sage P, Rebouissou S, Sa Cunha A, et al. Clinical, morphologic and molecular features defining so-called teleangiectatic focal nodular hyperplasias of the liver. *Gastroenterology* 2005; 128: 1211-1218
- 7 Blomley M, Sidhu PS, Cosgrove D. Do different types of liver lesions differ in their uptake of microbubble contrast agent SH U 508 A in the liver late phase? Early experience. *Radiology* 2001; 220: 661-667
- 8 Bo Yoon Choi, Nguyen M. The Diagnosis and Management of benign hepatic tumors. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 401-412
- 9 Bojar H, Petzinna D, Brolsch C, Staib W. Steroid receptor status of focal-nodular hyperplasia of the human liver. *Klein Wochenschr* 1984; 62 (10): 446-50

- 10 Boozari B, Lotz M, Galanski M, et al. Bildgebende Diagnostik von Lebertumoren: Aktueller Stand. *Internist* 2007; 48: 8-20
- 11 Butron Vila MM, Haot J, Desmet VJ. Cholestatic features in focal nodular hyperplasia of the liver. *Liver* 1984; 4: 387-95
- 12 Caseiro-Alves F, Zins M, Mahfouz A-E, Rahmouni A, Vilgrain V, Menu Y, Mathieu D. Calcification in focal nodular hyperplasia: a new problem for differentiation from fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Radiology* 1996; 198 (3): 889-92
- 13 Charny C K, Jarnagin WR, Schwartz LH, et al. Management of 155 patients with benign liver tumors. *British Journal of Surgery* 2001; 88: 808-813
- 14 Cherqui D, Rahmouni A, Charlotte F, Boulahdour H, Metreau JM, Meignan M, Fagniez PL, Zafrani ES, Mathieu D, Dhumeaux D. Management of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma in young women: a series of 41 patients with clinical, radiological and pathological correlations. *Hepatology* 1995; 22 (6): 1674-81
- 15 Colle I, Beeck BOD, Hoorens A, et al. Multiple focal nodular hyperplasia. *J Gastroenterol* 1998; 33: 904-8
- 16 Couinaud C: *Le foie. Etudes anatomique et chirurgicales* Paris: Masson et Cie. 1957: 9-33
- 17 De Luca G, Zamparelli M, Fadda C, Martone A. Focal nodular hyperplasia of the liver in infancy: a case report. *Journal of Pediatric Surgery* 2006; 41: 456-457
- 18 D`Halluin V, Vilgrain V, Pelletier G, et al. Natural history of focal nodular hyperplasia. A retrospective study of 44 cases. *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25 (11): 1008-10
- 19 Dill-Macky MJ, Burns PN, Khalili K, et al. Focal hepatic masses: enhancement patterns with SH U 508 A and pulse-inversion US. *Radiology* 2002; 22: 95-102

- 20 Di Stasi M, Caturelli E, De Sio I, Salmi A, Buscarini E, Buscarini L. Natural history of focal nodular hyperplasia of the liver: an Ultrasound study.
J Clin Ultrasound 1996; 24 (7): 345-350
- 21 Dröge C, Löhlein D, Hausamen TU. Akute intrahepatische Blutung bei einem männlichen Patienten mit fokalnodulärer Hyperplasie.
Dtsch Med Wochenschr 1996; 121 (28-29): 902-5
- 22 Edmondson HA. Differential diagnosis of tumors and tumor-like lesions of liver in infancy and childhood. AMA Journal of diseases of children 1955 Jul; 168-85
- 23 Finley AC, Hosey JR, Noone TC, et al. Multiple focal nodular hyperplasia syndrome: diagnosis with dynamic, gadolinium-enhanced MRI.
Magnetic Resonance Imaging 2005 (23); 511-513
- 24 Fischer HP, Lankes G. Morphologic correlation between liver epithelium and mesenchyme allows insight into histogenesis of focal nodular hyperplasia (FNH) of the liver.
Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol 1991; 60 (6): 373-80
- 25 Fukukura Y, Nakashima O, Kusaba A, Kage M, Kojiro M. Angioarchitecture and blood circulation in focal nodular hyperplasia of the liver. J Hepatol 1998; 29 (3): 470-5
- 26 Gaffey MJ, Iezzoni JC, Weiss LM. Clonal analysis of focal nodular hyperplasia of the liver.
Am J Pathol 1996; 148 (4): 1089- 96
- 27 Goldin RD, Rose DS. Focal nodular hyperplasia of the liver associated with intracranial vascular malformations. Gut 1990 May; 31 (5): 554-5
- 28 Golli M, Mathieu D, Anglade MC, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver: value of color Doppler US in association with MR imaging. Radiology 1993; 187 (1): 113-7
- 29 Gussick S D, Quebbeman EJ, Rilling WS. Bland Embolisation of Teleangiectatic Subtype of Hepatic Focal Nodular Hyperplasia. J Vasc Interv Radiol 2005; 16: 1635-1538

- 30 Haber M, Reuben A, Burell M, Oliverio P, Salem RR, West AB. Multiple focal nodular hyperplasia of the liver associated with hemihyperthrophy and vascular malformations. *Gastroenterology* 1995; 108: 1256-1262
- 31 Heinemann LAJ, Weimann A, Gerken G, Thiel C, Schlaud M, DoMinh T. Modern oral contraceptive use and benign liver tumors: the German Benign Liver Tumor Case-Control Study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998; 3 (4): 194-200
- 32 Hilfiker E, Vock P. Bildgebende Verfahren und Feinnadelpunktion bei fokalen Leberläsionen. *Ther Umsch* 1992; 49 (5): 333-7
- 33 Hohmann J, Skrok J, Puls R, et al. Characterization of focal liver lesions with contrast – enhanced low MI real time ultrasound and SonoVue. *Rofo* 2003; 175: 835-843
- 34 Huang J, Li BK, Yuan YF, et al. Clinical analysis of 38 cases of hepatic focal nodular hyperplasia and literature review. *Ai Zheng* 2005; 24 (10): 1241-5
- 35 International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* 1995; 22: 983-93
- 36 Ishak KG, Anthony PP, Sobin LH. Histologic typing of tumors of the liver. Berlin: Springer-Verlag, 1994
- 37 Ishak KG, Goodman ZD, Stocker JT. Tumors of the liver and intrahepatic bile duct. Atlas of tumor pathology. AFIP, Washington/DC (2001)
- 38 Kerlin P, Davis GL, McGill DB, Weiland LH, Adson MA, Sheed II PF. Hepatic adenoma and focal hyperplasia: clinical, pathologic, and radiologic features. *Gastroenterology* 1983; 84: 994-1002
- 39 Knowless DM, Wolff M. Focal nodular hyperplasia of the liver: A clinicopathologic study and review of the literature. *Hum Pathol* 1976; 7: 533-545

- 40 Kondo F. Benign nodular hepatocellular lesions caused by abnormal hepatic circulation: etiological analysis and introduction of a new concept.
J Gastroenterol Hepatol 2001; 16: 1319-1328
- 41 Kondo F, Koshima Y, Ebara M. Nodular lesions with abnormal liver circulation.
Intervirolgy 2004; 47: 277-287
- 42 Kreitner KF, Thelen M, Schild H, Heintz A, Storkel S. Epidemiologische und klinische Aspekte der fokal-nodulären Hyperplasie der Leber. Eine Auswertung von 886 Fällen.
Dtsch Med Wochenschr 1987; 112 (22): 891-6
- 43 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: 377-382
- 44 Kuntz E. Praktische Hapatologie. Johann Ambrosius Barth Verlag ; 1998
- 45 Kurtaran A, Müller C, Novacek G, Kaserer K, Menten M, Raderer M, Pidlich J, Eibenbereger K, Angelbereger P, Virgolini I. Distinction between hepatic focal nodular hyperplasia and malignant liver lesions using technetium-99m-galactosyl neoglycoalbumin.
J Nucl Med 1997; 38 (12): 1912-5
- 46 Lalonde L, Van Beers B, Trigaux JP, Delos M, Melange M, Pringot J. Focal nodular hyperplasia in association with spontaneous intrahepatic portosystemic venous shunt.
Gastrointest Radiol 1992; 17 (2): 154-6
- 47 Leconte I, Van Beers B, Lacrosse M, et al. Focal nodular hyperplasia: Natural course observed with CT and MRI. Journal of Computer assessed Tomography 2000; 24 (1): 61-66
- 48 Lepreux S, Laurent C, Balabaud C, Bioulac-Sage P. FNH-like nodules: Possible precursor lesions in patients with focal nodular hyperplasia (FNH).
Comparative Hepatology 2003; 2: 7

- 49 Lepareux S, Laurent C, Le Bail B, Saric J, et al. Multiple teleangiectatic focal nodular hyperplasia: vascular abnormalities. *Virchows Arch* 2003; 442: 226-230
- 50 Lin C, Geng L, Chen H, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver: a clinical study of 48 patients. *Zhonghua Zhong Nei Za Zhi*.2004; 26 (9): 567-569
- 51 Mathieu D, Zafrani ES, Anglade MC, et al. Association of focal nodular hyperplasia and hepatic hemangioma. *Gastroenterology* 1989; 97: 154-7
- 52 Mathieu D, Kobeiter H, Cherqui D, Rahmouni A, Dhumeaux D. Oral contraceptive intake in women with focal nodular hyperplasia of the liver. *Lancet* 1998; 352 (9141): 1679-80
- 53 Mathieu D, Kobeiter H, Maison P, et al. Oral contraceptive use and focal nodular hyperplasia of the liver. *Gastroenterology* 2000; 118: 560-564
- 54 Mindikoglu A, Regev A, Levi J, et al. Focal nodular hyperplasia in identical twins. *Am J Gastroenterology* 2005; 100: 1616-1619
- 55 Nguyen BN, Flejou JF, Terris B, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1441-1454
- 56 Nicolau C, Vilana R, Catala V, et al. Importance of evaluating all vascular phases on contrast-enhanced sonography in the differentiation of benign from malignant focal liver lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 158-167
- 57 Nime F, Pickren JW, Vana J, Aronoff BL, Baker HW, Murphy GP. The histology of liver tumors in oral contraceptive users observed during a national survey by the American College of Surgeons Commission on Cancer. *Cancer* 1979; 44 (4): 1481-9
- 58 Nufer M, Stuckmann G, Decurtins M. Benigne Tumoren der Leber: Diagnostik und Therapie-eine Übersicht. *Schweizerische medizinische Wochenschrift* 1999; 129 (35): 1257-64

- 59 Okada T, Sasaki F, Kamiyama T, et al. Management and Algorithm for Focal Nodular Hyperplasia of the Liver in Children. *Eur J Pediatr Surg* 2005; 16: 235-240
- 60 Ott R, Hohenberger W. FNH und Leberzelladenom: Operation oder Beobachtung? *Zentralbl Chir* 1998; 123 (2): 145-53
- 61 Pain JA, Gimson AE, Williams R, Howard ER. Focal nodular hyperplasia of the liver: results of treatment and options in management. *Gut* 1991; 32 (5): 524-7
- 62 Paradis V, Laurent A, Flejou JF, Vidaud M, Bedossa P. Evidence for the polyclonal nature of focal nodular hyperplasia of the liver by the study of X-chromosome inactivation. *Hepatology* 1997; 26 (4): 891-5
- 63 Paradis V, Bieche I, Dargere D, et al. A quantitative gene expression study suggest a role for Angiopoietins in focal nodular hyperplasia. *Gastroenterology* 2003; 124: 651-659
- 64 Paradis V, Benzekri A, Dargere D, et al. Teleangiectatic focal nodular hyperplasia. A variant of hepatocellular adenoma. *Gastroenterology* 2004; 126: 1323-1329
- 65 Pertschy J, Ruckert JC, Manger T. Diagnose und chirurgische Therapie benigner Lebertumoren. *Zentralbl Chir* 1994; 119 (7): 495-500
- 66 Petrowsky BM, Cohen HL, Scimeca PH, Belluci E. Prenatal diagnosis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Prenatal Diag* 1994; 14: 406-409
- 67 Pirovino M, Triller J, Steffen R. Die fokale noduläre Hyperplasie der Leber. *Schweiz Med Wochenschr* 1987; 117 (31-32): 1165-73
- 68 Reymond D, Plaschkes J, Ridolfi Lüthy A, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver in children: Review of Follow-Up and Outcome. *Journal of Pediatric Surgery* 1995; 30: 1590-1593
- 69 Russell WE, McGowan JA, Bucher NLR. Biological properties of a hepatocyte growth factor from rat platelets. *Journal of cellular Physiology* 1984; 119: 193-7

70 Schade T. Sonographische Untersuchungen von fokalen nodulären Hyperplasien.
Dissertation, 2002

71 Schild H, Kreitner KF, Thelen M, Gronninger J, Weber M, Borner N, Storkel J, Eissner D.
Fokal-noduläre Hyperplasie der Leber bei 930 Patienten.
Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed 1987; 147 (6): 612-8

72 Shortel CK, Schwartz SI. Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia.
Surg Gynecol Obstet 1991; 173: 426-431

73 Simmonds M. Die knotige Hyperplasie und das Adenom der Leber.
Deutsches Archiv für klinische Medizin 1884; 34: 388-408

74 Smith EH. Complications of percutaneous fine needle Biopsy.
Radiology 1991; 178: 253-8

75 Stocker JT, Ishak KG. Focal nodular hyperplasia of the liver. A study of 21 pediatric cases.
Cancer 1981; 48: 336-345

76 Uggowitzer M, Kugler C, Gröll R, Mischinger HJ, Stacher R, Fickert P, Weiglein A.
Sonographic evaluation of focal nodular hyperplasia (FNH) of the liver with a transpulmonary
galactose-based contrast agent (Levovist). Br J Roentgenol 1998; 71: 1026-1032

77 Uggowitzer MM, Kugler C, Mischinger HJ, Groll R, Ruppert-Kohlmayr A, Preidler KW,
Quehenberger F. Echo-enhanced Doppler sonography of focal nodular hyperplasia of the liver.
J Ultrasound Med 1999; 18 (7): 445-51

78 Uggowitzer M M, Kugler C, Ruppert-Kohlmayr A, Groell R, Raith J, Schreyer H. Aktueller
Stand der bildgebenden Diagnostik der fokalen nodulären Hyperplasie der Leber.
Fortschr Röntgenstr 2000; 172: 727-738

- 79 Van Eycken P, Sciort R, Callea F, Desmet VJ. A cytokeratin-immunohistochemical study of focal nodular hyperplasia of the liver: further evidence that ductular metaplasia of hepatocytes contributes to ductular „proliferation“. *Liver* 1989; 9 (6): 372-7
- 80 Vogl T, Own A, Hammerstingl R, et al. Transarterial embolization as a therapeutic option for focal nodular hyperplasia in four patients. *Eur Radiol* 2006; 16: 670-675
- 81 Von Herbay, Vogt C, Willers R, et al. Real-time imaging with the sonographic contrast agent Sono Vue: differentiation between benign and malignant hepatic lesions. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 1557-1568
- 82 Wanless IR, Mawdsley C, Adams R. On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatology* 1985; 5 (6): 1194-2000
- 83 Wanless IR, Albrecht S, Bilbao S, et al. Multiple focal nodular hyperplasia of the liver associated with vascular malformations of various organs and neoplasia of the brain: a new syndrome. *Mod Pathol* 1989; 2 (5): 456- 62
- 84 Weimann A, Ringe B, Klempnauer J, et al. Benign liver tumors: differential diagnosis and indications for surgery. *World J Surg* 1997; 21 (9): 983-91
- 85 Wermke Th. „Sonographische Untersuchungen von Leberhämangiomen“
Dissertation. 2002;
- 86 Wermke W, Gaßmann B. Tumordiagnostik der Leber mit Echosignalverstärker- Farbatlas. Berlin Springer Verlag, 1998
- 87 Wermke W. Sonographische Differentialdiagnose –Leberkrankheiten. Deutscher Ärzteverlag, 2006
- 88 Wilson SR, Burns PN. An algorithm for the diagnosis of focal liver masses using micro-bubble contrast –enhanced pulse-inversion sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 1401-1412

89 Yi Pan, Zhao –Ming Wang, Ling-Jun Mou, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver: pathological analysis of 11 cases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004; 3 (2): 1999-203

90 Ying-Hao Shen, Jia Fan, Zhi-Quan Wu, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver in 86 patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 52-57

91 Zoller WG, Liess H. Fokale noduläre Hyperplasie. *Dtsch Med Wochenschr* 1994; 119 (15): 570

7 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 Phänomenen 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 gehen weit über den Rahmen einer Dissertation hinaus. Besonderen Dank schulde ich ihm für die klinische Ausbildung und für die Teilnahme an Hunderten von ihm durchgeführter Sonographien.

Herzlich danke ich Herrn Dr. med. Tobias Schade für die Überlassung von ihm ausgewerteten Daten von 166 Patienten mit fokalen nodulären Hyperplasien. Sie sind in meine Fallsammlung integriert worden und haben dazu beigetragen, über Daten eines bisher in der Patientenanzahl einmaligen Kollektivs von Betroffenen mit fokalen nodulären Hyperplasien zu verfügen, die allesamt von Herrn Prof. Dr. W. Wermke untersucht worden waren.

Ich danke Dr. Tobias Schade und Dr. Jürgen Bauditz für viele Hilfestellungen in der Interpretation der Ergebnisse.

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.

Ein ganz herzlicher Dank geht auch an meine Mutter, ohne deren Unterstützung, Kraft und Liebe ich vieles nicht geschafft hätte.

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Patientengut mit einer FNH unter Berücksichtigung der Verlaufskontrollen	19
Tabelle 2	Durchschnittsalter und Geschlechtsverteilung der Patienten mit FNH	20
Tabelle 3	FNH-Durchschnittsgröße der Altersklassen zum Diagnosezeitpunkt	20
Tabelle 4	Lappenbezogene Lokalisation der FNH	21
Tabelle 5	Topographische Verteilung der FNH auf die Lebersegmente	21
Tabelle 6	FNH- Lokalisation bezogen auf die Leberkontur	22
Tabelle 7	Auswirkungen der FNH auf umgebende Organe/Gefäße/Organkontur	22
Tabelle 8	Echogenität der fokalen nodulären Hyperplasie	23
Tabelle 9	Leberverfettung bei Patienten mit fokalen nodulären Hyperplasien	23
Tabelle 10	Konturierung fokaler nodulärer Hyperplasien	24
Tabelle 11	Nachweis einer Narbe bei fokalen nodulären Hyperplasien	24
Tabelle 12	Verkalkungen innerhalb einer fokalen nodulären Hyperplasie	25
Tabelle 13	Verlaufskontrollen bei Patienten mit fokalen nodulären Hyperplasien	25
Tabelle 14	Beobachtungszeiträume der Patienten mit FNH	25
Tabelle 15	Größenverhalten fokal nodulärer Hyperplasien im natürlichen Verlauf	26

Tabelle 16	Prozentuale durchschnittliche Größenänderung der FNH im Vergleich zur Ausgangsgröße	26
Tabelle 17	FNH-Größenänderung nach mindestens 1 Jahr Verlaufskontrolle	27
Tabelle 18	Durchschnittsalter beim Nachweis der Größenreduktion einer FNH	28
Tabelle 19	Größenänderung der FNH von Frauen differenziert nach Altersgruppen im Vergleich zur Ausgangsgröße	29
Tabelle 20	Multiple FNH und andere Leberläsionen	30
Tabelle 21	Diagnostik von Patienten mit FNH und Kontrastmittelsonographie	31
Tabelle 22	Kontrastverhalten fokaler nodulärer Hyperplasien	31
Tabelle 23	Architekturtyp je nach Verzweigung der zuführenden FNH- Arterie	32

9 **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1a-f	Schematische Darstellung der Kontrastierung einer FNH	16
Abb. 2	Gefäßarchitekturtyp Ia	17
Abb. 3	Gefäßarchitekturtyp Ib	17
Abb. 4	Alters-und Geschlechtsverteilung der Fälle mit FNH	19
Abb. 5	Größenverhalten der FNH im natürlichen Verlauf	27
Abb. 6 a, b	Multiple fokale noduläre Hyperplasien	34
Abb. 7	Blasse Schnittfläche einer FNH	34
Abb. 8	Portokavale Anastomose und FNH	34
Abb. 9 a, b	Nachweis einer FNH und zusätzlich eines Leberhämangioms	37
Abb. 10 a, b	Narbensterne der fokalen nodulären Hyperplasie des klassischen Typs	38
Abb. 11	Schema des histologischen Aufbaus einer fokalen nodulären Hyperplasie	39
Abb. 12 a, b	Lichtmikroskopische Bilder fokal nodulärer Hyperplasien	41
Abb. 13	Wandverdickte weitlumige Arterien im Narbengewebe	41
Abb. 14	Arteriovenöse-Fistel mit einer Zentralvene am Rande der FNH	42
Abb. 15	Teleangiektatische FNH: Makroskopischer Aspekt im Leberschnittbild	44
Abb. 16	Teleangiektatische FNH: Lichtmikroskopie	44

Abb. 17	Bis auf die Narbe reflexarme FNH	46
Abb. 18	Echoreiche FNH	46
Abb. 19	Narbenarme FNH in der Fettleber	46
Abb. 20	Narbenreiche FNH in der Fettleber	46
Abb. 21	2cm große FNH, zentrale Narbe	46
Abb. 22	Narbenreiche FNH	46
Abb. 23 a, b	Sternförmige Narben der fokalen nodulären Hyperplasie klassischen Typs	47
Abb. 24	Breites Narbengewebe	48
Abb. 25	Schmales Narbengewebe	48
Abb. 26	Glatt konturierte FNH	49
Abb. 27	Lobulierte klassische FNH	49
Abb. 28 a, b	Lang anhaltende Kontrastierung einer teleangiektatischen FNH	50
Abb. 29	FNH-klassischen Typs: „Halo“-artiger Saum, Pelotierung der Venen	51
Abb. 30	FNH klassischen Typs: unscharf begrenzt, den L.hepaticus dexter ausfüllend	51
Abb. 31 a, b	Kleinere und größere Verkalkungen innerhalb fokaler nodulärer Hyperplasien	52
Abb. 32	a - subkapsuläre FNH, b - exophytische FNH, c - gestielte FNH	54
Abb. 33	Pelotierung der unteren Hohlvene	55

Abb. 34	Stenose der V.hepatica dextra (Hämangiom,FNH)	55
Abb. 35 a, b	Venöse Kollateralen durch FNH-Stenose der V.hepatica dextra	55
Abb. 36 a	Niedriger Strömungswiderstand in einer klassischen FNH	56
b	Niedriger Strömungswiderstand in einer teleangiektatischen FNH	56
Abb. 37 a, b	FNH-Arterien (Power-Doppler) a- Gefäßtyp IA, b – Gefäßtyp I B	58
Abb. 38 a, b	FNH im Power-Angiogramm a - Gefäßtyp IA, b - Gefäßtyp I B	58
Abb. 39 a-f	Kontrastierungsverhalten einer FNH (2 nd harmonic imaging, Levovist®)	62
Abb. 40 a, b	Pulsinversion - früharterielle Kontrastphase großer Arterien einer FNH	63
Abb. 41 a, b	Früharterielle Kontrastphasen großer Arterien einer FNH (CPS)	63
Abb. 42 a-d	Kontrastierungsablauf einer FNH vom klassischen Typ (Gefäßtyp I a)	64
Abb. 43 a, b	Kapilläre Kontrastierungsphasen einer FNH, zentrale Narbe	64
Abb. 44 a, b	„Abschattung“ in kraniodorsalen Lebersegmenten gelegener Hyperplasien	65
Abb. 45	Große FNH	67
Abb. 46	Gekapselte FNH ohne Narbe	67
Abb. 47	FNH mit multiplen Knoten	67
Abb. 48	FNH mit Aneurysma einer Arterie	67
Abb. 49 a-c	Fokale noduläre Hyperplasie mit degenerativen Veränderungen	68

Abb. 50	Hämangiom mit hohem Blutfluss	69
Abb. 51	Leberzelladenom	69
Abb. 52	Leberzellkarzinom	69
Abb. 53	Karzinoidmetastase	69
Abb. 54	Gestielte FNH	71
Abb. 55	Gekapselte FNH	71
Abb. 56	Ursprünglich 13 cm große FNH	73
Abb. 57	Ursprünglich 9 cm großen FNH	73
Abb. 58 a-c	Regression einer FNH mit Pellotierung der Hohlvene innerhalb von 15 Jahren	75
Abb. 59	Makroskopie-geschrumpfte FNH	75
Abb. 60 a-f	Natürlicher Verlauf einer FNH im Beobachtungszeitraum von 10 Jahren	76
Abb. 61 a-h	Blutung nach Schneidebiopsie einer fokalen nodulären Hyperplasie	78

Erklärung

Ich, Kristina Fondis, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:
„Untersuchungen zum Langzeitverlauf von fokalen nodulären Hyperplasien“ selbst verfasst
und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige)
Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift

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