

Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor
Prof. Dr. T. Seufferlein

**Evaluation der Tumorheterogenität bei Patienten
mit hepatisch metastasierten Tumoren unter
Verwendung unterschiedlicher
Ultraschallmodalitäten (B-Bild, Farbdoppler,
Elastographie und kontrastverstärkter Ultraschall)**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Ulm

vorgelegt von
Felix Richard Dobler
geboren in Ellwangen (Jagst)

2017

Amtierender Dekan: Prof. Dr. T. Wirth

1. Berichterstatter: apl. Prof. Dr. W. Kratzer

2. Berichterstatter: PD Dr. T. Gräter

Tag der Promotion: 13.12.2018

Die Widmung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
2 Material und Methoden	7
2.1 Studienaufbau und Patientengut	7
2.1.1 Studienaufbau	7
2.1.2 Patientengut	7
2.2 Aufklärung und Einwilligung der Patienten	9
2.3 Anamneseerhebung und Dokumentation	9
2.3.1 Anamnese- und Studienbogen	9
2.3.2 Anamneseerhebung	9
2.4 Sonografische Untersuchung	11
2.4.1 Sonografisches Instrumentarium	11
2.4.2 B-Bild-Sonografie	11
2.4.3 Doppler-Sonografie	14
2.4.3.1 Farbdopplersonografie	14
2.4.3.2 Powerdopplersonografie	15
2.4.3.3 ADF-Sonografie	16
2.4.3.4 SMI-Dopplersonografie	17
2.4.4 Elastografie	19
2.4.4.1 Strain-Elastografie	19
2.4.4.2 Scherwellenelastografie	20
2.4.5 Kontrastmittel-gestützte Ultraschalluntersuchung	22
2.5 Biopsie und histopathologische Beurteilung	26
2.6 Statistische Auswertung	26
2.7 Ethische Aspekte	27
2.8 Studienort und Studienärzte	27

3	Ergebnisse	28
3.1	Patienteninklusion	28
3.2	Ergebnisse der Anamneseerhebung	28
3.2.1	Allgemeine Anamneseerhebung	28
3.2.2	Tumorbezogene Anamneseerhebung	29
3.3	Ergebnisse der Ultraschalluntersuchungen	29
3.3.1	Ergebnisse der B-Bild-Sonografie	29
3.3.2	Ergebnisse der Dopplersonografie	30
3.3.3	Ergebnisse der Elastografie	37
3.3.4	Ergebnisse des Kontrastmittel-verstärkten Ultraschalls	42
3.4	Ergebnisse der histopathologischen Untersuchungen	45
4	Diskussion	46
4.1	Kurze Zusammenfassung des Ergebnisteils	46
4.2	Generelle Limitationen dieser Studie	46
4.3	Statistische Limitationen	47
4.4	Vergleich von mSMI mit anderen Dopplerverfahren	48
4.5	Vergleich von mSMI mit Elastografie	50
4.6	Vergleich von mSMI mit CEUS	55
4.7	Tumorheterogenität	58
4.8	Schlussfolgerung	59
5	Zusammenfassung	61
6	Literaturverzeichnis	63
7	Danksagung	72
8	Lebenslauf	74

Abkürzungsverzeichnis

ADF	Advanced-Dynamic-Flow
ADFD	Advanced-Dynamic-Flow-Doppler
AEG	Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs
AFP	alpha-Fetoprotein
ARDS	acute respiratory distress syndrome (akutes Atemnotsyndrom)
a.u	arbitrary unit (willkürliche Einheit)
AUC	area under the curve
BBS	B-Bild-Sonografie
BMI	Body-Mass-Index (Quetelet-Kaup-Index)
CEUS	Contrast-enhanced ultrasound (Kontrastmittelverstärkter Ultraschall)
cSMI	Farb-SMI (color-SMI)
CT	Computertomografie
CUP	Cancer of Unknown Primary
DHC	Ductus hepatocholedochus
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
dpi	dots per inch
DVP	Dynamic Vascular Pattern
EFSUMB	European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology
FD	Farbdoppler
FDS	Farbdopplersonografie
FLL	fokale Leberläsion
FNH	fokale noduläre Hyperplasie
GI	General Imaging
HCC	hepatozelluläres Karzinom
JPG	Joint Photographic (Experts) Group (Dateiformat für Grafiken)
MCL	Medioklavikularlinie
MI	mechanischer Index
mSMI	monochromes SMI (monochrome SMI)
MRT	Magnetresonanztomografie
NET	neuroendokriner Tumor
NIH	National Institutes of Health
PD	Powerdoppler

PDS	Powerdopplersonografie
PE	Peak Enhancement
pSWE	point-shear-wave-elastography
ROI	Region Of Interest
RT	rise time (Anstiegszeit)
SE	Strain-Elastografie (Verformungselastografie)
SF ₆	Schwefelhexafluorid
SMI	Superb Microvascular Imaging
SWE	Scherwellenelastografie (shear wave elastography)
TE	transient elastography
TTP	time to peak
US	Ultraschall
VQ	Vaskularisierungsquotient
WiAUC	Wash-in-AUC
WiPI	Wash-in-Perfusion-Index
WiR	Wash-in-Rate
WMA	World Medical Association (Weltärztebund)

Anmerkung: Aus Gründen der Übersichtlichkeit und besseren Lesbarkeit - und **nicht** in diskriminierender Intention - wurde in dieser Doktorarbeit darauf verzichtet, bei allgemeinen Aussagen, die nicht geschlechtsspezifisch sind, stets neben der maskulinen Form von Patient, Studienteilnehmer, et cetera auch das feminine Genus zu verwenden. Es sind dabei jedoch meistens beide Geschlechter gemeint, wobei anderes aus dem Textzusammenhang ersichtlich wird.

1 Einleitung

1.1 Epidemiologische Grundlagen

Nach den kardiovaskulären Erkrankungen sind bösartige Neubildungen die zweithäufigste Todesursache in Deutschland, die 2013 mit fast 250.000 Toten ein Viertel der Sterbefälle verursachten. Hierbei zählen gastrointestinale Malignome zu den häufigsten Entitäten, während die selteneren bösartigen pankreatikobiliären Tumore mit relativen 5-Jahres-Überlebensraten von unter 20% als prognostisch fatal eingestuft werden müssen, was unter anderem durch die erst späte Diagnose und oft damit einhergehender Fernmetastasierung, vor allem in die Leber, verbunden ist. [44,46,52]

1.2 Diagnostische Möglichkeiten der Metastasendetektion

Wird bei einem Malignom des Gastrointestinaltrakts und seiner Anhangsdrüsen nach einer etwaig vorliegenden Fernmetastasierung in die Leber gesucht, so stehen mehrere Verfahren bezüglich der Bildgebung zur Verfügung.

Zu den gängigen Ultraschallverfahren gehören der B-Bild-Ultraschall, die Anwendung der Farb-Doppler-Technik und die Kontrastmittel-verstärkte Sonografie (CEUS). Weiterhin können die Computertomografie (CT) und die Magnetresonanztomografie (MRT) angewandt werden. Ergänzende Informationen zu diesen Methoden können elastografische Ultraschallverfahren wie die Scherwellenelastografie (SWE) oder die Strain-Elastografie (SE) beitragen. Weitere anwendbare Dopplerverfahren neben dem Farbdoppler (FD) sind der Power-Doppler (PD), der Advanced-Dynamic-Flow-Doppler (ADFD) sowie das neue Ultraschallverfahren des Superb-Microvascular-Imaging (SMI), das in einer Schwarz-Weiß-Darstellung als monochromes SMI (mSMI) oder in einer farbigen Darstellung als color-SMI (cSMI) angewandt werden kann und noch hinsichtlich seines Nutzens zur Diagnostik von Lebermetastasen evaluiert werden muss.

1.3 Metastasenuntersuchung mit B-Bild-Sonografie

Die Darstellung von Metastasen in der normalen B-Bild-Sonografie ist bisweilen schwierig, da diese bezüglich ihrer Echogenität differieren und sich somit auch vielfältig darstellen können. Ein häufiges sonografisches Zeichen bei Lebermetastasen ist das Halo-Zeichen. Die Sensitivität des normalen B-Bild-Ultraschalls allein beträgt je nach Studie zwischen 45%

und 80% und ist somit kein ausreichend verlässliches Verfahren, um bei metastasensuskripten Leberraumforderungen sicher eine Aussage über ihre Dignität zuzulassen. [6,42]

1.4 Anwendung von CEUS bei der Untersuchung von Lebermetastasen

CEUS hingegen ist seit einigen Jahren eine etablierte Methode zur Darstellung von Lebermetastasen. [11] Trotz des diagnostischen Potentials und einer Sensitivität von über 95% hat die kontrastverstärkte Sonografie jedoch Limitationen wie potentielle allergische Reaktionen und eine durch den Zerfall des Kontrastmittels bedingte zeitliche Begrenzung. [6,8,55,58] Des Weiteren wird die Aussagekraft von CEUS durch subjektive Einschätzungen der Vaskularisation der untersuchten Läsion begrenzt. Das langfristige Ziel zur Vermeidung dieser Subjektivität sollte des besseren Vergleichs wegen die Quantifizierung der Untersuchungsergebnisse sein.

1.5 Potentielle Quantifizierung von CEUS mit VueBox®

Eine Möglichkeit dieser Quantifizierung stellt das CEUS-Auswertungsprogramm VueBox® (Bracco, Mailand, Italien) dar. Durch die Deskription des Verhaltens der Kontrastmittelaufnahme erlaubt es die zuverlässige Bewertung des perfundierenden Blutvolumens und des Blutflusses. Studien bezüglich dieses Programms dienen dabei dazu, die Ergebnisse untereinander besser vergleichen zu können. Nachteile von VueBox® jedoch sind, dass es artefaktanfällig und schwierig anzuwenden ist. [62]

1.6 Lebermetastasenuntersuchung mit CT

Die Computertomografie stellt ein weiteres wichtiges Verfahren zur Diagnose von Lebermetastasen dar. Sie erlaubt eine hochauflösende Visualisierung des untersuchten Gewebes und ermöglicht durch die Darstellung der venösen und arteriellen Lebergefäße eine gute chirurgische Planung der Resektion der Absiedlungen. Obwohl die Computertomografie eine Sensitivität von 68-85% aufweist, hat sich dennoch gezeigt, dass diese Methode der Darstellung hepatisch metastasierter Primärtumoren bis zu 20% der Raumforderungen übersieht. Außerdem können neben den Folgeschäden der ionisierenden Bestrahlung und den allergischen Reaktionen gegen die iodhaltigen Kontrastmittel auch Nierenschäden bei Patienten mit vorgeschädigten Nieren und eingeschränkter renaler

Filtrationsfunktion auftreten. [6] Diese Gegebenheiten schränken die Anwendung der CT ein. Da „CEUS der CT hinsichtlich der Beurteilung der Tumordignität und Tumordifferenzierung ebenbürtig“ [48, S.384] ist, er aber nicht das Problem der Strahlenbelastung hat, wäre CEUS der CT zu bevorzugen. [48]

1.7 Lebermetastasendetektion mit Magnetresonanztomografie

Eine weitere Alternative zur visuellen Darstellung von Lebermetastasen stellt die Magnetresonanztomografie dar, die jedoch auch einige Limitationen hat. Neben den Problemen der begrenzten Verfügbarkeit und der hohen finanziellen Belastung für das Gesundheitssystem stehen Einschränkungen bezüglich der Patienten. Zum einen sind diejenigen, die irgendeine Art von ferromagnetischen Fremdkörpern in sich tragen, meistens von vornherein von der Untersuchung durch eine MRT ausgeschlossen. Zum anderen ist die enge Röhre der MRT wie bei der CT für klaustrophobe Menschen ungeeignet, auch wenn es offene Geräte gibt. [6] Im Vergleich zur MRT kann der Kontrastmittel-verstärkte Ultraschall als gleichwertig betrachtet werden. [49]

1.8 Elastografische Verfahren

Auch elastografische Ultraschalltechniken wie SWE und SE können Anwendung zur Diagnostik von Lebermetastasen finden. Die Elastografie kann die Dichte der sich in der Leber befindenden Raumforderungen messen und sie dadurch eventuell vom umliegenden Gewebe abgrenzen.

Durch die SWE wird die Ausbreitung der Scherwellen im Lebergewebe und in der zu untersuchenden Raumforderung durch bildliche Darstellung der Geschwindigkeiten sichtbar gemacht. Die SE hingegen misst die Steifigkeit des untersuchten Gewebes, indem sie die in axialer Richtung im Bezug zum Ultraschallstrahl provozierte Verformung der jeweiligen Region errechnet. Diese Deformierung entsteht gewöhnlich durch eine entsprechende mechanische Kompression durch den Ultraschallkopf. Die Werte der Steifigkeitsmessung werden visualisiert und ermöglichen durch den Vergleich der suspekten Region mit der Umgebung eine Aussage über die Elastizitätsdifferenzen. [4,15,38]

Verschiedene Studien ergaben Geschwindigkeiten in Lebermetastasen, die meistens höher waren als in dem sie umgebenden Leberparenchym, was darauf schließen lässt, dass das Metastasengewebe eine größere Dichte aufweist als das um es liegende Gewebe. [4,9,24,39] Die Anwendung elastografischer Ultraschallverfahren ist eingeschränkt bei Patienten mit zu

tief unter der Oberfläche sitzenden Läsionen und mit der Unfähigkeit das Atmen für kurze Zeit anzuhalten. [38]

1.9 Dopplerverfahren

Die Farbdopplersonografie (FDS) ermöglicht als blutflussrichtungsabhängig farbkodiertes Dopplerverfahren die visuelle Darstellung der metastatischen Vaskularisierung. Jedoch kann ein Blutfluss parallel zum Schallkopf mit dieser Methode nicht dargestellt werden.

Der Power-Doppler ist ein amplitudenkodierter Doppler, der die Visualisierung des Blutflusses erlaubt, auch wenn die Schallrichtung des Schallkopfes im Lot zur Blutflussrichtung steht. Das Power-Doppler-Verfahren hat gegenüber dem konventionellen Farbdoppler zudem die Vorteile, dass er eine dreifach höhere Sensitivität bezüglich der Detektion von Blutgefäßen hat, kleinere Gefäße besser darstellen kann und bereits bei niedrigen Fließgeschwindigkeiten reagiert. Nachteilig ist jedoch, dass die Power-Doppler-Sonografie (PDS) anfälliger gegenüber Bewegungsartefakten als der konventionelle Farbdoppler ist und die Blutflussrichtungen nicht beurteilt werden können, sodass beispielsweise arteriovenöse Fisteln nicht detektiert werden können, was die Power-Doppler-Sonografie mehr zu einem zum konventionellen Farbdoppler additiven als zu einem eigenständigen Dopplerverfahren macht. [3]

Die Advanced-Dynamic-Flow-Sonografie (ADFS) ist ein auf der Transmission von breitbandigen Ultraschallfrequenzen aufbauendes Dopplerverfahren, das gegenüber dem konventionellen Farbdoppler eine bessere laterale Gefäßabgrenzung, eine höhere Auflösung sowie eine bessere Sensitivität bezüglich der Detektion von Blutgefäßen aufweist. [21] Die ADF-Doppler-Methode hat außerdem gegenüber der Powerdopplersonografie den Vorteil, dass sie wie bei der Farbdopplermethode auch die Blutflussrichtung visualisieren kann.

1.10 Das neue Dopplerverfahren SMI

Eine weitere Möglichkeit zur dopplersonografischen Darstellung von Lebermetastasen stellt das Superb-Microvascular-Imaging (SMI) dar. Dieses ist eine neue Bildverarbeitungstechnik der Firma Toshiba (Minato, Tokio, Japan), die eine fortgeschrittene Unterdrückung des Rauschens verwendet, um Flusssignale von kleinen gegenüber großen Gefäßen zu extrahieren und diese Information mit hohen Bildfrequenzen darzustellen. SMI kann in zwei Modi angewendet werden: Zum einen als color-SMI (cSMI), einem Farbinformationsmodus, und zum anderen als monochrome-SMI (mSMI), einem Schwarzweißmodus, der die

Empfindlichkeit dieses Verfahrens durch Subtraktion der Hintergrundinformation verbessert. [37] Auch wenn mehrere erste Erfahrungsberichte von den Vorteilen von SMI wie die bildliche Darstellung kleiner Gefäße und deren Fließgeschwindigkeiten, eine hohe Auflösungsqualität, niedrige Bewegungsartefakte sowie hohen Bildfrequenzen zeugen, so fehlt doch eine ausreichende Evaluation des diagnostischen Potentials dieser neuen Ultraschalltechnik. [16,20,25,32] Außerdem fehlt bei diesem neuen Doppler-Modus eine konkrete Auswertemöglichkeit für qualitative und quantitative Aussagen.

1.11 Potentielle Quantifizierung von mSMI mit ImageJ

Zur Behebung des Problems der fehlenden quantitativen Auswertemöglichkeit von mSMI wurde in dieser Studie die quantitative Auswertung mithilfe des Bildanalyseprogramms ImageJ untersucht. ImageJ (Version 1.51, Wayne Rasband, National Institutes of Health (NIH), Bethesda, Maryland, USA) ist ein von den US-amerikanischen Gesundheitsinstituten entwickeltes, frei herunterladbares und gemeinfreies Bildanalyseprogramm (<https://imagej.nih.gov/ij/download.html>). Es wurde bereits weltweit von Klinikern und Wissenschaftlern in einer Vielzahl von Studien als funktionsfähiges Werkzeug für Bildanalysen verwendet. [17,28]

1.12 Studien zu SMI

Superb-Microvascular-Imaging (SMI) wurde bereits bei mehreren Studien angewandt. Xiao et al. verwendeten SMI zur Differenzierung mammärer Läsionen und beschrieben dabei dessen Nützlichkeit. [57] Gabriel et al. verglichen SMI mit CEUS bei der Detektion von Endoleaks und zeigten das Potential des neuen Dopplerverfahrens. [18] Zur Lebersonografie wurde SMI unter anderem von Kuroda et al. zur Visualisierung der hepatischen Gefäßarchitektur bei Hepatitis-C-Patienten verwendet, wobei sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem hepatischen Durchblutungsmuster mittels SMI-Darstellung und dem Grad der Leberfibrose zeigte. [28] Des Weiteren untersuchten Lee et al. und Korneev et al. hepatische Tumoren mithilfe von SMI, wobei sie vor allem bei fokalen-nodulären Hyperplasien (FNHs) und Hämangiomen die große Nützlichkeit im Hinblick auf die Differenzierung von Tumoren unterschiedlicher Dignität feststellen konnten. [26,29]

1.13 Leberbiopsie

Wurde mithilfe eines bildgebenden Verfahrens eine ungeklärte Raumforderung gefunden, so kann diese mit der Durchführung einer Leberbiopsie histopathologisch charakterisiert werden. Mit diesem invasiven Verfahren sind aber auch einige Komplikationen verbunden, die in seltenen Fällen auch zum Tod führen können. Zwar lassen retrospektive Studien vermuten, dass durch die Anwendung feinerer Nadeln die Komplikationsrate bei Biopsien gesenkt werden kann, dennoch bestehen weiterhin die Gefahren, die bei einer normalen Biopsie auch auftreten. Dies wären zum Beispiel leichte bis schwere Schmerzen, vasovagale Reaktionen, eine biliäre Peritonitis, eine Sepsis, die Entstehung eines Hämatothorax und einige andere mitunter lebensbedrohliche Folgeereignisse der Biopsientnahme. Es hat sich gezeigt, dass Nadeln mit größerem Durchmesser mit einem höheren Komplikationsrisiko und einer höheren Letalität verbunden sind. [10,35,45]

Patienten mit Blutungsneigungen, mangelnder Compliance, der Präsenz von Echinokokkuszysten oder von stark vaskularisierten Tumoren, Adipositas permagna, Aszites oder Hämophilie werden abhängig von Untersucher und Lehrmeinung unterschiedlich als Kontraindikation gewichtet. Die Tatsache der eingeschränkten Anwendung der Leberbiopsie und der Komplikationen nach deren Anwendung zeigt, dass dieses invasive Verfahren nur bei sicher begründeten Fällen angewandt werden sollte. [10] Um jedoch eine Leberbiopsie aufgrund eines Verdachts auf eine maligne Raumforderung möglichst sicher nur bei faktisch wirklich existenten Malignomen durchzuführen, ist präbiopsisch eine verlässliche Bildgebung unerlässlich.

1.14 Zielsetzung der Studie

Diese Pilotstudie verfolgt zwei Ziele. Zum einen sollen mSME, CEUS und Histologie unter Einbeziehung von quantitativer Auswertungssoftware wie VueBox® (CEUS) und ImageJ (mSME) bei der Darstellung von Lebermetastasen verglichen werden, um das diagnostische Potential des neuen Dopplerverfahrens zu beurteilen. Und zum anderen soll mit zusätzlicher Hilfe der B-Bild-Sonografie, der Farb-, Power- und ADF-Dopplerverfahren und der elastografischen Methoden SWE und SE die Heterogenität der gastrointestinalen und pankreatikobiliären Lebermetastasen untersucht werden.

2 Material und Methoden

2.1 Studienaufbau und Patientengut

2.1.1 Studienaufbau

Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive, klinische Studie, in die Patienten aufgenommen wurden, die auf Anlass des sie betreuenden Arztes eine CEUS-Untersuchung mit etwaiger folgender Leberbiopsie erhalten sollten, mit deren Hilfe eine fokale Leberläsion (FLL) auf eine eventuell vorliegende Lebermetastase eines Primärtumors des gastrointestinalen und pankreatikobiliären Systems untersucht werden sollte. Dabei haben nicht nur die CEUS-Untersuchung, sondern auch der B-Bild-Ultraschall (B-Bild-US), Dopplerverfahren wie Farbdoppler, Power-Doppler, ADF-Sonografie, cSMI und mSMI und elastografische Ultraschalltechniken, die Scherwellenelastografie und die Strain-Elastografie, Anwendung gefunden. Der Studienzeitraum umfasste die Zeit zwischen dem 5. August 2015 bis zum 8. September 2016.

2.1.2 Patientengut

2.1.2.1 Einschlusskriterien

Diese Studie schloss ausschließlich Patienten ein, die auf ärztlichen Anlass aufgrund einer suspekten FLL mit Hilfe von Kontrastmittel-verstärktem Ultraschall untersucht werden sollten und bei Malignitätsverdacht einer Leberbiopsie unterzogen worden sind. Des Weiteren musste, um die Bedingungen der Auswertung zu erfüllen, ein Primärtumor des Gastrointestinaltrakts oder des pankreatikobiliären Systems vorliegen, der hepatisch metastasiert hatte. Unter Gastrointestinaltrakt wurde der Ösophagus ab dem oberen Ösophagussphinkter, der Magen, das Intestinum tenue und das Intestinum crassum einschließlich Anus bis zum äußeren Anussphinkter verstanden. Das pankreatikobiliäre System umfasste das Pankreas, die Gallenblase sowie alle Gallengänge von ihrem hepatischen Ursprung bis zu ihrer Mündung in die Pars descendens duodeni. Außerdem durfte keines der Ausschlusskriterien vorliegen.

2.1.2.2 Ausschlusskriterien

Schwangere und stillende Frauen, Kinder und Jugendliche unter dem Alter von 18 Jahren und Patienten mit Kontraindikationen wie beispielsweise ein erst kürzlich aufgetretenes akutes Koronarsyndrom, klinisch instabile ischämische Herzerkrankungen, Rechts-Links-Shunts des Herzens, schwere pulmonare Hypertonie, unkontrollierte systemische Hypertonie oder akutes Atemnotsyndrom (acute respiratory distress syndrome, ARDS) wurden nicht zur Studie zugelassen. [8]

2.1.2.3 Stör- und Einflussfaktoren

Die Studie kann durch mehrere Faktoren beeinflusst oder gar gestört werden. Hierzu zählt zum einen die Erfahrung des Untersuchers. [6,23] Des Weiteren können unkooperative Patienten jene Untersuchungen wie beispielsweise die Elastografie erschweren, bei denen die Mitarbeit des zu Untersuchenden sehr relevant ist. [6,23] Die Darstellung der Leber und der metastasensuspekten Raumforderungen hängen zudem von patientenbezogenen Faktoren wie Übergewicht, Adipositas, intestinale Interposition und Meteorismus ab, wobei hier vor allem die durch die beiden ersten genannten Faktoren bedingte Echogenitätserhöhung der Leber zu erwähnen ist, die in den verschiedenen Stufen der Steatosis hepatis die komplette Darstellung der Leber und damit auch der FLLs verhindern kann. [6,23,40,58] Des Weiteren können hochstehende Diaphragmen die komplette Untersuchung der kraniellen hepatischen Anteile, vor allem der Lebersegmente VII und VIII, erschweren oder auch unmöglich machen. [6] Zu berücksichtigen ist bei etwaiger interkostaler Schnittführung auch die mögliche störende Präsenz der Rippen. [38] Ebenso könnte eine Cholestase die hepatische Untersuchung beeinflussen. [34] Und vor allem im Hinblick auf die Kontrastmittel-gestützte Ultraschalluntersuchung hätte eine kurze arteriovenöse Durchflusszeit der Leber die Möglichkeit die Ergebnisse zu verfälschen. [60]

Problematisch bei der Detektion der FLLs sind außerdem zu kleine oder zu tief sitzende Läsionen. [6,38,40,58] Eine der Untersuchungstechnik entsprechende unpassende Atmung während der Untersuchung könnte zudem ebenso die Werte falsifizieren. [38,58] Sonstige krankhafte und unphysiologische Leberveränderungen wurden ebenso berücksichtigt.

2.2 Aufklärung und Einwilligung der Patienten

Der Studienteilnehmer konnte sich nach einer vorhergehenden ausführlichen Aufklärung über die Ziele der Studie, ihren Ablauf und etwaige Komplikationen und Nebenwirkungen der Studienuntersuchung freiwillig für die Teilnahme entscheiden, indem er seine schriftliche Einverständniserklärung gab. Er wurde des Weiteren darauf hingewiesen, dass er bei Ablehnung der Studienteilnahme mit keinerlei negativen diagnostischen oder therapeutischen Konsequenzen oder Benachteiligungen seiner ärztlichen Behandlung zu rechnen hat. Außerdem wurden die Studienteilnehmer explizit darauf hingewiesen, dass sie auch das Recht auf nachträgliche Löschung der erhobenen Daten haben, falls sie sich an einem nach der schriftlichen Einverständniserklärung liegenden Termin noch umentscheiden sollten.

2.3 Anamneseerhebung und Dokumentation

2.3.1 Anamnese- und Studienbogen

Im gemeinsamen Anamnese- und Studienbogen wurden sowohl die wichtigsten und vor allem die studienbezogenen Gesichtspunkte der Anamneseerhebung als auch die nicht visuell erfassbaren Informationen der Ultraschalluntersuchungen dokumentiert.

2.3.2 Anamneseerhebung

2.3.2.1 Anonymisierung der Patienten

Zuerst wurde dem Patienten im Sinne der Anonymisierung für spätere Auswertungen eine Patientennummer zugewiesen.

2.3.2.2 Erhebung der allgemeinen Personendaten

Nach der Zuweisung einer Patientennummer wurde das Alter in Jahren, das Geschlecht, die Größe in Metern [m] und das Körpergewicht in Kilogramm [kg] dokumentiert und später der Body-Mass-Index (BMI, Quetelet-Kaup-Index) berechnet. Danach wurde nach einer derzeitigen Schwangerschaft gefragt. Falls diese verneint wurde, wurde unabhängig vom Alter die Möglichkeit einer Gravidität eruiert. Außerdem wurde explizit nach dem aktuellen

Stillen eines Kindes gefragt.

2.3.2.3 Anamnese der Erkrankungen und Vorerkrankungen

Nachdem die allgemeinen Personendaten erhoben worden waren, wurde nach Erkrankungen und Vorerkrankungen inklusive des Gebrauchs von Medikamenten und Genussmitteln gefragt. Hierunter gehörten ausdrücklich Erkrankungen und Vorerkrankungen des Magen-Darm-Traktes, des pankreatikobiliären Systems, der Leber, des Stoffwechsels, des kardiorespiratorischen Systems, des zentralen und peripheren Nervensystems, des Diaphragmas, des Urogenitaltrakts inklusive Niere, der Milz und des Blutes, des muskuloskelettalen und des endokrinen Systems. Außerdem wurde nach der Kenntnis eines etwaig vorhandenen Meteorismus, nach Allergien, nach Infektionskrankheiten und nach dem Vorhandensein einer B-Symptomatik gefragt. Ausgeschlossen wurden durch direktes Abfragen in dem medizinischen Laien verständlicher Sprache ein ARDS, ein erst kürzlich aufgetretenes akutes Koronarsyndrom, eine klinisch instabile ischämische Herzerkrankung, ein Rechts-Links-Shunt des Herzens, eine schwere pulmonale Hypertonie und eine unkontrollierte systemische Hypertonie. Als letzten Punkt wurde der Patient noch gefragt, ob er über noch sonstige und bisher nicht genannte Erkrankungen zu berichten hat, um möglichst alles Notwendige dokumentiert zu haben.

2.3.2.4 Dokumentation des aktuellen Anlasses der Sonografie

Nach der Anamneseerhebung des Erkrankungsstatus des Patienten wurde der aktuelle Anlass der sonografischen Untersuchung fokussiert. Dieser wurde sowohl vom Patienten erfragt als auch dann mit dem Anforderungsbogen der Ultraschalluntersuchung verglichen. Die Art des Primärtumors und etwaige schon vorausgegangene maligne Erkrankungen und deren Therapie wurden dokumentiert. Außerdem wurde auf die Familienanamnese eingegangen und nach familiären malignen Erkrankungen gefragt und anschließend die Betroffenen mit Verwandtschaftsgrad und ihrer Tumorentität erfasst.

2.4 Sonografische Untersuchung

2.4.1 Sonografisches Instrumentarium

Für die Untersuchungen wurden das Ultraschallgerät Aplio 500 und der Schallkopf 6Cs1 der Firma Toshiba (Minato, Tokio, Japan) verwendet. Der Schallkopf verwendet Schallfrequenzen von 1-6 MHz und hat als Konvexschallkopf zwar eine schlechtere Auflösung wie ein hochfrequenterer Linearschallkopf, ist jedoch durch seine höhere Eindringtiefe wesentlich besser zur sonografischen Untersuchung der Leber geeignet.

2.4.2 B-Bild-Sonografie

2.4.2.1 Grundprinzipien der Sonografie

Bei der Sonografie sendet der durch Wechselspannung angeregte piezoelektrische Kristall im Ultraschallkopf Schallwellen aus, die im untersuchten Gewebe entweder reflektiert, adsorbiert oder gestreut werden. Strukturen, die den Schall gut passieren lassen, werden dunkel, das heißt echoarm, dargestellt und jene, die dem Schall einen hohen Widerstand entgegensetzen, heller, das heißt echoreicher. Ob eine Schallwelle ein Gewebe gut durchdringen kann, hängt unter anderem vom Impedanzunterschied ab, wobei die Impedanz ein Maß für den Schallwellenwiderstand darstellt. Ist diese Differenz der Impedanzen zweier hintereinander liegender Strukturen zu groß, dringt kaum beziehungsweise kein Schall in das schallkopffernere Gewebe über, wobei dessen Rand echoreicher dargestellt wird und dahinter kein Gewebe mehr dargestellt werden kann. Die reflektierten Schallwellen werden wieder vom piezoelektrischen Kristall registriert und anschließend im sogenannten Amplitudenmodus verarbeitet, wobei die Variablen die Amplitude der reflektierten Schallwellen und die Zeit von der Aussendung der Schallwellen bis zu ihrem erneuten Eintritt in den piezoelektrischen Kristall sind. Die dabei verwendete Signalstärke wird dann im Helligkeitsmodus (engl. Brightness Mode/B-Mode), dem B-Bild, als Grauwerte über der Zeit visualisiert, wobei die Zeit ein Maß für die Tiefe des Gewebes ist. Bei der B-Bild-Sonografie werden Ultraschallwellen mit einer Wellenlänge von 1-40 MHz, meistens aber von 2,5-15 MHz, zu diagnostischen Zwecken aus dem Schallkopf in das zu untersuchende Gewebe gesendet.

2.4.2.2 Diagnostische Wertigkeit der B-Bild-Sonografie

Mit Hilfe der B-Bild-Sonografie (BBS) können die als Lebermetastasen verdächtigen Raumforderungen hinsichtlich ihrer Anzahl, ihrer Lokalisation und Größe und ihrer Echogenität und Morphologie beurteilt werden. Die B-Bild-Sonografie hat, insofern sie ohne sonstige Ultraschallmethoden angewandt wird, mit einer Sensitivität von 45-80% keine ausreichend gute Möglichkeit Absiedlungen hepatisch metastasierter Primärtumore zu diagnostizieren. [6,43]

2.4.2.3 Anwendung der B-Bild-Sonografie in der Studie

2.4.2.3.1 B-Bild-Sonografie der Leber und der Gallenwege

Nach ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Einwilligung des Patienten in die Studie und nach gründlicher Anamneseerhebung wurde die Leber B-Bild-sonografisch untersucht. Zuerst wurde die Größe der Leber in der rechten Medioklavikularlinie (MCL) in ihrem kraniokaudalen Durchmesser in Millimetern [mm] erfasst. Eine normal große Leber ist maximal 160 mm groß. Dabei wurde auch der Grad der Hepatomegalie beurteilt. Eine geringgradige Hepatomegalie (Grad I) umfasst die Werte 16 – 18 mm, eine mittelgradige (Grad II) die Werte 18 – 20 mm und eine hochgradige (Grad III) > 20 mm. Danach wurde der Leberwinkel und der Leberrand beurteilt und die Leber bezüglich einer Steatosis hepatis untersucht, wobei etwaig vorhandene fokale Minderverfettungen mit Angabe des Segmentes vermerkt wurden. Der Leberwinkel ist in der Regel spitz ($< 45^\circ$) und der Leberrand sollte glatt sein. Die Steatosis hepatis wird in drei Grade eingeteilt. Grad I bezeichnet eine Leber, deren Parenchym sich im Vergleich mit dem Parenchym einer gesunden Niere echoreicher darstellt. Grad II bezeichnet ein echoreiches Leberparenchym, das nach dorsal an Signalstärke abnimmt und echoärmer zu werden scheint, wobei aber noch der dorsale Leberrand sichtbar ist. Grad III bezeichnete die Maximalform der Leberverfettung, wobei sich der schallkopfnaher Leberanteil hoch hyperechogen darstellt, wobei es dorsal davon zu einer Schallabschwächung kommt, sodass der schallkopferne Leberrand nicht mehr sichtbar ist. Fokale Minderverfettungen treten typischerweise im Gallenblasenbett, den Lebersegmenten IVa und IVb, auf, können aber auch in anderen Segmenten vorkommen. Des Weiteren wurde nach einer möglichen Leberfibrose oder -zirrhose geschaut. Außerdem wurde die Pfortader hinsichtlich ihres Öffnungszustands beurteilt, um sicher zu gehen, dass der Fluss nicht aufgehoben oder gestört ist. Der Öffnungszustand wurde mithilfe des

Farbdopplers überprüft. Der Ductus hepatocholedochus (DHC) wurde unter Berücksichtigung einer möglichen früheren Cholezystektomie als Cholestaseindikator ausgemessen. Ebenso wurde auf intrahepatische Cholestasen geachtet. Die Messung des DHC ist relevant, da eine extrahepatische Cholestase fibroseunabhängig die hepatische Elastizität vermindern kann. [34] Der DHC sollte normalerweise < 7 mm weit sein, wobei er bei Zustand nach erfolgter Cholezystektomie bis < 10 mm weit sein darf, da dann die Gallengänge ein Gallensaftreservoir bilden.

2.4.2.3.2 B-Bild-Sonografie der metastasensuspekten Raumforderung

Nach gründlicher Sonografie der Leber und der Gallenwege wurde zunächst die Anzahl der suspekten Raumforderungen und ihrer Lokalisation festgestellt. Die Lokalisation wurde bezüglich des Lebersegments angegeben. Die Segmente I, II, III, IVa und IVb stellen den linken Leberlappen dar, wobei das Lebersegment I den Lobus caudatus darstellt und die Segmente IVa und IVb den kranialen beziehungsweise kaudalen Anteil des Gallenblasenbetts bezeichnen. Die Segmente V, VI, VII und VIII bilden den rechten Leberlappen. Jeweils eine der hepatischen Raumforderungen wurde unter Berücksichtigung der späteren elastografischen Messung und potentiellen Leberbiopsie als Referenzläsion festgelegt. Außerdem wurden die Größen der Raumforderung in [mm] dokumentiert. Anschließend wurde nur noch die Referenzläsion sonografisch untersucht.

Zunächst wurden die Begrenzung, die Morphologie und die Echogenität der Referenzläsion in Abgrenzung zum umgebenden Leberparenchym beurteilt. Die Begrenzung wurde als scharf oder unscharf beurteilt, wobei eine unscharfe Begrenzung eher ein Malignitätskriterium ist. Bezüglich der Morphologie wurde geschaut, ob die metastasensuspekte Läsion homogen oder heterogen im Sinne der Echogenität ist. Die Echogenität der FLL wurde als echoärmer, isoechogen oder echoreicher im Vergleich zum Leberparenchym angegeben. Anschließend wurde noch auf das Halo-Zeichen, zentrale echoleere Zonen und Verkalkungen geachtet. Das Halo-Zeichen ist ein potentiell die Metastase umgebender echoarmer Randsaum, der vor allem zur Detektion von isoechogenen Lebermetastasen hilfreich ist und zur Abgrenzung von echoreichen, malignen Raumforderungen gegenüber Hämangiomen herangezogen werden kann, da letztere kein Halo-Zeichen aufweisen. Die zentralen echoleeren Zonen können ein Hinweis auf metastasozentrische Nekrosen sein. Die Verkalkungen zeigen sich als echoreiche Tumoranteile mit gegebenenfalls dorsalem Schallschatten.

2.4.2.3.3 Sicherung des sonografischen Bildmaterials

Sämtliches im Rahmen der Ultraschalluntersuchung angefallenes Bildmaterial wurde mithilfe des Bildsicherungsprogramms Viewpoint (GE Healthcare, Chalfont St. Giles, Buckinghamshire, England, Vereinigtes Königreich) gesichert und damit für spätere Analyse- und Bearbeitungsprozesse verfügbar gemacht.

2.4.3 Doppler-Sonografie

2.4.3.1 Farbdopplersonografie

2.4.3.1.1 Erläuterung der Farbdopplersonografie

Die Farbdopplersonografie ermöglicht die Darstellung von im Rahmen ihrer technischen Möglichkeiten detektierbaren Gefäße und somit die Beurteilung der Gefäßversorgung der zu untersuchenden, sich in der Leber befindenden Raumforderung durch mehrfach hintereinander applizierte Ultraschallwellen, deren Echo-Signal sodann detektiert wird. Dieses ermöglicht die Darstellung der Richtung des Blutflusses und dessen Geschwindigkeit im Bezug zum Ultraschallkopf. Laut einer globalen Konvention sollen Blutströme, die in die Richtung des Schallkopfes fließen, in Rottönen wiedergegeben werden, wobei die Sättigung des Rottons von der Geschwindigkeit abhängt, mit der sich das Blut auf den Schallkopf zubewegt. Blut, das sich vom Schallkopf entfernt, soll entsprechend einer weltweiten Übereinkunft in Blautönen angegeben werden, wobei höhere Geschwindigkeiten des Blutflusses mit entsprechend anderen Blautönen dargestellt werden. Ein Blutfluss parallel zum Schallkopf kann mit diesem Verfahren nicht dargestellt werden.

2.4.3.1.2 Untersuchung der FLL mithilfe der Farbdopplersonografie

Die FLL wurde mithilfe der B-Bild-Sonografie fokussiert und unter Vermeidung der Erzeugung von Artefakten farbdopplersonografisch vollständig untersucht. Danach wurde die Vaskularisation der Raumforderung in drei qualitative Abstufungen eingeteilt:

- 0 keine Vaskularisationsvisualisierung sichtbar
- + geringe Vaskularisationsvisualisierung sichtbar
- ++ starke Vaskularisationsvisualisierung sichtbar

2.4.3.2 Powerdopplersonografie

2.4.3.2.1 Erläuterung der Powerdopplersonografie

Das Power-Doppler-Verfahren ist ein amplitudenkodierte Dopplerverfahren. Es visualisiert eher die Signalamplitude als die Geschwindigkeit oder die Richtung des Blutflusses. Dieses Dopplerverfahren ermöglicht die Darstellung des Blutflusses, auch wenn die Schallrichtung des Schallkopfes senkrecht auf der Blutflussrichtung steht, da die Blutflussrichtung und der Winkel zwischen dem Ultraschallstrahl und dem Gefäß weniger wichtig ist als bei der konventionellen Methode. Das Farbsignal beim Powerdoppler wird durch jeden sich bewegenden Partikel, jedoch vor allem durch die in den Blutgefäßen befindlichen Zellen, erzeugt, sodass die Signalstärke mit der Anzahl der sich in Bewegung befindenden Partikel zunimmt. Die Farbsignalerzeugung erfolgt unabhängig von der Geschwindigkeit oder der Richtung der jeweiligen Partikel. Das Signal wird farbkodiert in Orange-Tönen angegeben, wobei diese mit zunehmender Signalintensität heller werden. Des Weiteren wird ein Filter benutzt, um die Signale der sich bewegenden Gefäßwände zu reduzieren, wobei die visualisierte Signalstärke auch von der Dicke der Gefäßwand beeinflusst wird. Das Verhältnis zwischen Signalstärke und Rauschen ist direkt abhängig von der Impulswiederholungsfrequenz, der Empfangsverstärkungseinstellung und der verwendeten Frequenz. Die Powerdopplersonografie hat gegenüber dem konventionellen Farbdopplerverfahren eine dreifach höhere Sensitivität bezüglich der Detektion eines Blutflusses. Besonders nützlich ist sie zudem bei Blutgefäßen mit einem langsamen Blutfluss und bei kleinkalibrigen Gefäßen. Das Power-Doppler-Verfahren gilt als hilfreiches zusätzliches Dopplerverfahren. [3]

2.4.3.2.2 Untersuchung der FLL mithilfe der Powerdopplersonografie

Die FLL wurde mithilfe der B-Bild-Sonografie fokussiert und unter Vermeidung der Erzeugung von Artefakten powerdopplersonografisch vollständig untersucht. Danach wurde die Vaskularisation der Raumforderung in drei qualitative Abstufungen eingeteilt:

- 0 keine Vaskularisationsvisualisierung sichtbar
- + geringe Vaskularisationsvisualisierung sichtbar
- ++ starke Vaskularisationsvisualisierung sichtbar

2.4.3.3 ADF-Sonografie

2.4.3.3.1 Erläuterung der ADF-Sonografie

Die Advanced-Dynamic-Flow-Sonografie ist ebenso eine Methode der Dopplersonografie. Sie verwendet im Gegensatz zum konventionellen farbkodierten Dopplerverfahren eine Transmission von breitbandigen Frequenzen, korrespondierend zur Schallwellen-transmission der B-Bild-Sonografie. Zudem verwendet das ADF-Doppler-Verfahren hohe Bildfrequenzen, was eine mit der B-Bild-Sonografie vergleichbare Bildqualität hervorbringt. Durch Farbkodierung des Signals erhält man schließlich eine richtungsabhängige Visualisierung der Gefäße, die nicht wie beim konventionellen Farbdoppler als Überlagerung erscheint, sondern direkt ins Bild integriert ist. Da die ADF-Dopplersonografie im Vergleich mit dem konventionellen Farbdoppler eine höhere Auflösung, eine bessere laterale Abgrenzung der Gefäße und eine höhere Sensitivität aufweist, gilt er gegenüber der Farbdopplersonografie als überlegen. [21] Bei der ADF-Sonografie werden wie beim konventionellen Farbdopplerverfahren auf den Schallkopf zufließende Blutflüsse als rötlicher und vom Schallkopf sich distanzierende Blutflüsse als bläulicher dargestellt, wobei die Farbsättigung bei zunehmender Signalstärke des Blutflusses abnimmt.

2.4.3.3.2 Untersuchung der FLL mittels ADF-Sonografie

Die FLL wurde mithilfe der B-Bild-Sonografie fokussiert und unter Vermeidung der Erzeugung von Artefakten ADF-sonografisch vollständig untersucht. Danach wurde die Vaskularisation der Raumforderung in drei qualitative Abstufungen eingeteilt:

- 0 keine Vaskularisationsvisualisierung sichtbar
- + geringe Vaskularisationsvisualisierung sichtbar
- ++ starke Vaskularisationsvisualisierung sichtbar

2.4.3.4 SMI-Dopplersonografie

2.4.3.4.1 Erläuterung von SMI

Superb-Microvascular-Imaging (SMI) ist eine neue Bildverarbeitungstechnik der Firma Toshiba (Minato, Tokio, Japan), die eine weiterentwickelte Suppression des Rauschens verwendet, um Blutflusssignale von kleinen gegenüber großen Gefäßen zu extrahieren und diese Information mit hohen Bildwechselfrequenzen darzustellen. SMI kann in zwei Modi angewendet werden: Zum einen als color-SMI (cSMI), einem Farbinformationsmodus, und zum anderen als monochrome-SMI (mSMI), einem Schwarzweißmodus, der die Empfindlichkeit dieser neuen Dopplertechnik durch Subtraktion der Hintergrundinformation verbessert. [37] Auch wenn mehrere erste Erfahrungsberichte von den Vorteilen von SMI wie die Visualisierung kleiner Gefäße und deren Fließgeschwindigkeiten, eine hohe Auflösungsqualität, niedrige Bewegungsartefakte sowie hohen Frame-Raten zeugen, so fehlt doch eine ausreichende Evaluation des diagnostischen Potentials dieser neuen Ultraschalltechnik. [16,20,25,32] Außerdem fehlt bei diesem neuen Doppler-Modus eine konkrete Auswertemöglichkeit für qualitative und quantitative Aussagen.

2.4.3.4.2 Untersuchung der FLL mittels cSMI

Die FLL wurde mithilfe der B-Bild-Sonografie fokussiert und unter Vermeidung der Erzeugung von Artefakten cSMI-sonografisch vollständig untersucht. Danach wurde die Vaskularisation der Raumforderung in drei qualitative Abstufungen eingeteilt:

- 0 keine Vaskularisationsvisualisierung sichtbar
- + geringe Vaskularisationsvisualisierung sichtbar
- ++ starke Vaskularisationsvisualisierung sichtbar

Die cSMI-Dopplersonografie wurde in Rottönen dargestellt, wobei dunklere Farbtöne ein schwächeres und hellere Farbtöne ein stärkeres Flusssignal visuell anzeigten.

2.4.3.4.3 mSMI

2.4.3.4.3.1 Untersuchung der FLL mittels mSMI

Die in der B-Bild-Sonografie detektierte metastasensuspekte FLL wurde zur Vermeidung tiefenabhängiger Signalabschwächungen möglichst oberflächennah fokussiert und mithilfe

des mSMI-Modus untersucht, um ein repräsentatives Bild der Raumforderung abzuspeichern. Des Weiteren wurde darauf geachtet, dass auf dem abzuspeichernden mSMI-Bild auf Läsionshöhe ausreichend Leberparenchym für die nachfolgende Analyse dargestellt war. Zudem wurde wie bei den oben genannten Dopplersonografie-Untersuchungen auch hier die visualisierte Vaskularisierung der Raumforderung in drei Abstufungen eingeteilt:

- 0 keine Vaskularisationsvisualisierung sichtbar
- + geringe Vaskularisationsvisualisierung sichtbar
- ++ starke Vaskularisationsvisualisierung sichtbar

2.4.3.4.3.2 Grauwertanalyse mittels ImageJ

Zur Grauwertanalyse der als Joint-Photographics(-Experts)-Group(JPG)-Dateien mit einer vertikalen und horizontalen Auflösung von 72 dots per inch (dpi) und einer Abmessung von 960 x 720 Pixeln bei einer Bittiefe von 24 abgespeicherten mSMI-Bilder der jeweiligen Leberaumforderung und des sie umgebenden Leberparenchyms wurde das gemeinfreie Bildanalyseprogramm ImageJ (Version 1.51) der NIH (Bethesda, Maryland, USA) verwendet. Vor der Grauwertanalyse mittels ImageJ wurde die Region of Interest (ROI) so über die Raumforderung gesetzt, dass der Großteil der FLL umfasst wurde, wobei darauf geachtet wurde, dass angrenzende Gefäße nicht in die Auswertung miteinbezogen wurden, da diese sonst die Ergebnisse verfälschen hätten können. Nach Positionierung der ROI wurde die Grauwertanalyse sowohl visuell als Histogramm als auch numerisch als arithmetisches Mittel, Standardabweichung, Modus, Minimum, Maximum und Pixelanzahl angegeben. Anschließend wurde eine zweite ROI unter Berücksichtigung der Pixelanzahl der ersten ROI unter Vermeidung der Inklusion von prominenten Gefäßen in das Leberparenchym gesetzt. Um etwaige tiefenabhängige Grauwertveränderungen des Bildes zu berücksichtigen, wurde das zweite Auswertungsareal auf gleiche Höhe wie die erste ROI gesetzt und die Ergebnisse wie oben genannt dargestellt. Bei beiden Lokalisationen wurden jeweils fünf verschiedene Messungen über der betreffenden Stelle durchgeführt und deren Mittelwerte bestimmt, um etwaige Platzierungsfehler auszugleichen. Schließlich wurde aus dem Quotient der Mittelwerte der Grauwertanalyse der Lebermetastase (Dividend) und des Leberparenchyms (Divisor) der Vaskularisierungsquotient (VQ) berechnet. Dieser Terminus wird verwendet, da man davon ausgehen kann, dass die helleren Grauwerte des mSMI mit dem Grad der Vaskularisierung korrelieren und somit die stärker als das Leberparenchym vaskularisierten Lebermetastasen sich im mSMI hyperechogener und in der Grauwertanalyse und im VQ mit höheren Werten darstellen sollten.

2.4.4 Elastografie

2.4.4.1 Strain-Elastografie

2.4.4.1.1 Erläuterung der Strain-Elastografie

Bei der Strain-Elastografie wird durch den über der zu untersuchenden Struktur suprakutan positionierten Ultraschallkopf eine axiale Kraft und damit Druck ausgeübt, wobei das Ultraschallgerät die Steifigkeit des Gewebes registriert und diese nach interner Berechnung visuell darstellt. Damit ist es dem Untersucher möglich, Elastizitätsdifferenzen zwischen verschiedenen Strukturen und auch intrastrukturell zu erkennen.

2.4.4.1.2 Untersuchung der FLL mittels Strain-Elastografie

Zunächst wird die FLL in der B-Bild-Sonografie detektiert und möglichst oberflächennah positioniert, um qualitative und quantitative Verminderungen der elastografischen Gewebselastizitätsmessung, die bei der Untersuchung von zu weit vom Schallkopf entfernter Raumforderungen auftritt, zu vermeiden. Deswegen sollte die FLL bei der Strain-Elastografie möglichst nicht weiter als 5 cm vom Schallkopf entfernt liegen.

Nach bestmöglicher Positionierung wurde die Strain-Elastografie durchgeführt, indem der Untersucher über dem suprakutan über dem zu untersuchenden Lebergewebe positionierten Ultraschallkopf eine axial auf die metastasensuspekte Raumforderung gerichtete mechanische Kraft und damit Druck auf die zu untersuchende Region ausübt. Die anschließende Visualisierung der metastasensuspekten Raumforderung und des sie umgebenden Lebergewebes wurde durch den Untersucher beurteilt. Dabei wurde qualitativ bewertet, ob die FLL im Vergleich zum sie umgebenden Gewebe hypoelastischer (steifer), isoelastisch oder hyperelastisch (weicher) ist und diese Beurteilung dokumentiert.

Der Patient sollte für diese Untersuchung tief inspirieren und diesen Zustand solange aufrechterhalten, bis er entweder selbst zu expirieren entscheidet oder ihn der Untersucher dazu auffordert. Diese Maßnahme war notwendig, um Bewegungsartefakte zu minimieren. [4,15,39]

2.4.4.2 Scherwellenelastografie

2.4.4.2.1 Erklärung der Scherwellenelastografie

Bei der Scherwellenelastografie werden Ultraschallwellen in das zu untersuchende Gewebe gesendet, um die Entstehung von Scherwellen zu provozieren. Diese Wellen breiten sich dann in das umliegende Gewebe aus und können durch weitere Ultraschallwellen detektiert werden. Dabei kann die Geschwindigkeit dieser Scherwellen gemessen werden und damit die Elastizität des untersuchten Gewebes beurteilt werden, da sich Scherwellen in steiferen Gegenständen schneller ausbreiten als in weicheren. [1] Diese Gewebselastizität kann als Scherwellengeschwindigkeit in Metern pro Sekunde (m/s) oder als Youngscher Modul in Kilopascal (kPa) angegeben werden, wobei die dann erhaltenen Werte direkt proportional zur Steifigkeit des gemessenen Gewebes sind. [30]

2.4.4.2.2 Untersuchung der FLL mit Scherwellenelastografie

Zunächst wurde die zu untersuchende Raumforderung in der B-Bild-Sonografie fokussiert. Dabei wurde darauf geachtet, die FLL möglichst schallkopfnah darzustellen, um die qualitative und quantitative Verminderung der elastografischen Gewebselastizitätsmessung, die bei Untersuchung zu weit vom Schallkopf entfernter Raumforderungen auftritt, zu vermeiden. Die metastasensuspekten Tumoren sollten deswegen nach Möglichkeit bei elastografischer Untersuchung maximal fünf Zentimeter (cm) vom Schallkopf entfernt liegen.

Nach Fokussierung und optimaler Positionierung der FLL im B-Bild wurde am Ultraschallgerät das voreingestellte SWE-Abdomen-Programm für die elastografischen Messungen ausgewählt.

Anschließend wurde in einem Vormodus die Qualität der Penetration der Schallwellen durch die zu untersuchende Leberläsion bewertet. Um nachfolgend optimale scherwellenelastografische Werte zu erhalten, ist es nötig, dass die FLL durchdringenden Schallwellen möglichst linear und parallel verlaufen.

Sodann wurde der SWE-Modus aktiviert und die Auswertungs-ROIs ausgewählt. Es wurde eine zirkuläre ROI ausgewählt und als Einheiten der elastografischen Messungen wurde Meter pro Sekunde eingestellt. Hiernach wurden fünf gleich große und nicht überlappende Auswertungs-ROIs gesetzt und die erzielten Werte dokumentiert. Die fünf Messungen wurden dann zum einen zur Beschreibung der Heterogenität des metastasensuspekten

Tumors herangezogen und zum anderen zur Berechnung des durchschnittlichen Scherwellengeschwindigkeitswertes verwendet. Während der Messungen musste der Patient für bestmögliche Werte kurz die Luft anhalten.

2.4.4.2.3 Untersuchung des Leberparenchyms mit Scherwellenelastografie

Nach elastografischer Untersuchung der FLL wurde im selben Schnitt das auf gleicher Höhe mit der zu untersuchenden Raumforderung liegende Leberparenchym in der B-Bild-Sonografie fokussiert. Dies ist nötig, um etwaige tiefenabhängige Änderungen der Gewebselastizitätsmessung möglichst gering zu halten.

Nach Fokussierung und optimaler Positionierung des der FLL auf gleicher Höhe benachbarten Leberparenchyms im B-Bild wurde am Ultraschallgerät das voreingestellte SWE-Abdomen-Programm für die elastografischen Messungen ausgewählt.

Anschließend wurde in einem Vormodus die Qualität der Penetration der Schallwellen durch das zu untersuchende Lebergewebe bewertet. Um nachfolgend optimale scherwellenelastografische Werte zu erhalten, ist es nötig, dass die das hepatische Gewebe durchdringenden Schallwellen möglichst linear und parallel verlaufen.

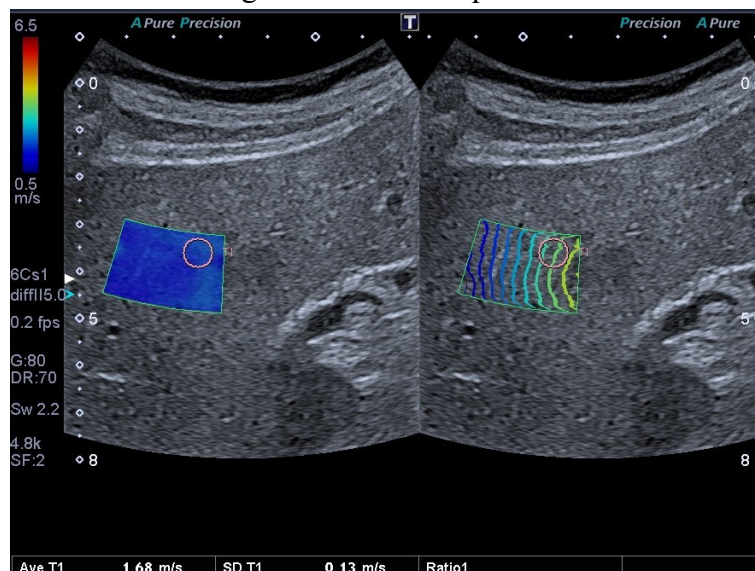


Abbildung 1: Ausmessung der Gewebselastizität der Leber mittels Scherwellenelastografie (SWE) im Dual-Fenster-Modus. Im rechten Fenster Darstellung der parallelen und linearen Scherwellen als optimale Grundlage für die Auswertung. Im linken Fenster Bestimmung der Scherwellengeschwindigkeit mithilfe einer elliptischen Region of Interest (ROI). Je bläulicher die Farbtöne hier sind, desto niedriger ist die SWE-Geschwindigkeit und damit die Steifigkeit des Gewebes. Für rötlichere Töne gilt entsprechend das Gegenteil. Dementsprechend ist links oben im Bild eine Farbskala angegeben. Unten an der Abbildung Angabe der SWE-Geschwindigkeit mit 1,68 Meter pro Sekunde (m/s). Rechts daneben steht die Standardabweichung. Die Skalen am linken und rechten Rand der beiden Fenster geben ein Größenmaß von null bis acht Zentimetern in halben Zentimeterschritten an, wobei die Skala oben Einzentsimeterschritte angibt.

Sodann wurde der SWE-Modus aktiviert und die Auswertungs-ROIs ausgewählt. Es wurde eine zirkuläre ROI eingestellt und als Einheiten der elastografischen Messungen wurde Meter pro Sekunde festgesetzt. Hiernach wurden fünf gleich große und nicht überlappende Auswertungs-ROIs im Bezug zur vorherigen Positionierung bei der FLL-Messung gesetzt und die erzielten Werte dokumentiert. Die fünf Messungen wurden dann zum einen zur Beschreibung der Heterogenität des dem metastasensuspekten Tumor benachbarten Lebergewebes herangezogen und zum anderen zur Berechnung des durchschnittlichen Scherwellengeschwindigkeitswertes verwendet. Während der Messungen musste der Patient für bestmögliche Werte kurz die Luft anhalten.

2.4.4.2.4 Vergleich der scherwellenelastografischen Werte von Läsion und Leber

Die scherwellenelastografischen Werte der FLL und des Leberparenchyms wurden hinsichtlich ihrer Differenz verglichen, um eine Aussage über die Elastizität der metastasensuspekten Raumforderung im Vergleich zum normalen hepatischen Gewebe zu ermöglichen.

2.4.5 Kontrastmittel-gestützte Ultraschalluntersuchung

2.4.5.1 Erklärung von CEUS

Beim Kontrastmittel-verstärktem Ultraschall, dem Contrast-enhanced Ultrasound (CEUS), kann die Leber, vor allem im Bezug zu bestimmten suspekten Parenchymveränderungen, hinsichtlich ihrer einzelnen Durchblutungsphasen untersucht werden. In dieser Studie wurde als Kontrastmittel SonoVue® (Bracco, Mailand, Italien) verwendet, dass aus einer Phospholipidhülle besteht, die das inerte Gas Schwefelhexafluorid (SF_6) umhüllt. Dieses Molekül geht kaum Reaktionen mit anderen chemischen Verbindungen ein und wird deswegen unverändert über die pulmonalen Wege aus dem Körper entfernt. [8] Mit Hilfe von SonoVue® können bei einem niedrigen mechanischen Index (MI) unter 0,08 die arterielle, die portalvenöse und die späte Phase der Leberdurchblutung und der fokalen Leberläsionen untersucht werden. Die arterielle Phase erscheint acht bis dreißig Sekunden nach Kontrastmittelinjektion, die portalvenöse Phase die darauffolgenden neunzig Sekunden und die späte Phase ist zwei bis sechs Minuten nach Injektion von Sonovue® zu sehen. [61] Die Sensitivität der Detektion von Lebermetastasen bei der Anwendung von Kontrastmittel-verstärktem Ultraschall beträgt 87-91%. [8] Hepatische Absiedlungen von gastrointestinalen

und pankreatikobiliären Primärtumoren zeichnen sich vor allem dadurch aus, dass sie hauptsächlich arteriell versorgt werden, wodurch sich in der arteriellen Phase der Leberdurchblutung eine rasche Anflutung des Kontrastmittels und damit verbundene Echogenitätserhöhung zeigt (wash-in), wohingegen sich Lebermetastasen in der portalvenösen und späten Phase vor allem dadurch auszeichnen, dass sie im Vergleich zum sie umgebenden Leberparenchym echoärmer werden, da sich SonoVue® - oder auch andere Kontrastmittel – schnell wieder aus dem Metastasengewebe auswaschen (wash-out).

SonoVue® darf nicht gegeben werden bei einem „neuen akutem Koronarsyndrom oder bei einer klinisch instabilen Herzerkrankung“ [8, S.5] sowie bei „Rechts-zu-Links-Shunt des Herzens, schwerer Lungenhypertonie, einer unkontrollierten systemischen Hypertension und ARDS“ [8, S. 5, 54]. Ebenso sind Zell- und Gewebsschädigungen wie Erythrozyten- und Phagozytenzerstörung, Erhitzung des Gewebes und okuläre sowie cerebrale Schädigungen möglich, deren Wahrscheinlichkeit mit zunehmendem MI ansteigt. [8]

Die CEUS-Untersuchung fand im Rahmen der klinischen Diagnostik im Auftrag des den Patienten betreuenden Arztes statt und war somit keine zusätzliche Belastung für den Patienten. Der Patient wurde vorher mit einem klinikinternen Aufklärungsbogen des Universitätsklinikums Ulm aufgeklärt und hatte bei Unklarheiten die Möglichkeit Rückfragen zu stellen.

2.4.5.2 Untersuchung mit CEUS

Nach der Identifizierung der metastasensuspekten FLL in der B-Bild-Sonografie wurde eine CEUS-Untersuchung mit einem niedrigen Mechanischen Index (MI) unter 0,08 und mit Anzeige im Dual-Fenster-Modus durchgeführt. Dafür wurde SonoVue® (Bracco, Mailand, Italien) als Kontrastmittel verwendet. Das Kontrastmittel wurde von einem Assistenten in einer Menge von 1,6 Millilitern [ml] über einen intravenösen Zugang mit einer 20G-Venenverweilkanüle an der oberen Extremität über einen Zeitraum von zwei Sekunden gegeben, worauf mit zehn Millilitern einer isotonen Natriumchloridlösung nachgespült wurde. Um Bewegungsartefakte zu minimieren, mussten die Patienten in den ersten zwanzig Sekunden der Aufnahme die Luft anhalten und danach möglichst flach atmen, was mit ihnen vorher geübt worden war. Die Videoaufzeichnung der CEUS-Untersuchung startete mit der Bolusinjektion und wurde über mindestens zwei Minuten kontinuierlich unter Fokussierung auf die FLL als Digital-Imaging-and-Communications-in-Medicine(DICOM)-Datei digitalisiert. Die kontinuierliche Aufzeichnung destruiert zwar lokal das Kontrastmittel schneller als in einer konventionellen CEUS-Untersuchung, jedoch ist dies für die optimale

Quantifizierung der Rohdaten mittels VueBox® absolut unabdingbar. Abschließend beurteilte der Untersucher anhand des Vaskularisationsverhaltens der metastasensuspekten Raumforderung die Malignität und damit einhergehende Dringlichkeit der bioptischen Sicherung der FLL.

2.4.5.3 Quantifizierung mit VueBox®

2.4.5.3.1 Allgemeines zu VueBox®

Eine Möglichkeit der Quantifizierung von Kontrastmittel-gestützten Ultraschalluntersuchungen stellt das CEUS-Auswertungsprogramm VueBox® (Bracco, Mailand, Italien) dar. Durch die Deskription des Verhaltens der Kontrastmittelaufnahme erlaubt es die zuverlässige Bewertung des perfundierenden Blutvolumens und des Blutflusses. Studien mit Bezug auf dieses Programm dienen dabei dazu, die Ergebnisse untereinander besser vergleichen zu können. Jedoch ist VueBox® artefaktanfällig und sehr schwierig auszuwerten. [62] VueBox® hat mehrere spezifische Anwendungsgebiete, unter anderem die Perfusionsquantifizierung für die allgemeine Bildgebung, GI-Perfusion (General Imaging Perfusion) Quantification, und die Perfusionsbeurteilung für fokale Leberläsionen, Liver DVP (Dynamic Vascular Pattern).

2.4.5.3.2 Anwendung von VueBox®

2.4.5.3.2.1 Erfassung der Vaskularisationsparameter

Der Kontrastmittel-verstärkte Ultraschall wurden mithilfe des CEUS-Auswertungsprogramms Vuebox® (Version 5.1) quantifiziert. Dabei wurde das Unterprogramm Liver DVP für fokale Leberläsionen verwendet. Nach Laden der DICOM-Datei wurde das Video anonymisiert und optimal hinsichtlich der Unterabtastungsrate, des Ultraschallsystems, des Doppelanzeige-Modus und der Gain-Kompensation eingestellt und kalibriert. Anschließend wurde das Bildmaterial mit dem Clip-Editor-Modul für die Bearbeitung zurechtgeschnitten und ungeeignete Bilder mithilfe der Flash-Bild-Erfassung destruiert. Danach wurde eine das Auswertungsfeld begrenzende Region Of Interest (ROI) gesetzt, um störende visuelle Inhalte wie Texte oder Zahlen zu exkludieren. Dann erfolgte das Setzen der ROI 1 über die Lebermetastase und der ROI 2, der Referenz-ROI, über das Leberparenchym, wobei mithilfe der Bewegungskompensation die bestmögliche

Lokalisation der Lebermetastase in ihrer Auswertungs-ROI sichergestellt wurde. Zuletzt erfolgte dann nach Bestätigung oder Korrektur der Kontrastmittelankunft im Bolusmodell-Modus die Perfusionsdatenverarbeitung mit Erhalt folgender Perfusionsparameter: Das Peak Enhancement (PE), die Wash-in-AUC (WiAUC), die Wash-in-Rate (WiR) und der Wash-in-Perfusion-Index (WiPI). Das PE bezeichnet hierbei die größte Echo-Intensität am höchsten Punkt der Kurve im Perfusionsmodell, das VueBox® zugrunde liegt. Die WiAUC ist die Summe der Amplituden unterhalb der Perfusionsmodellkurve von der Schnittstelle der Tangente der maximalen Steigung der Kontrastmittelanflutung mit der x-Achse am Zeitpunkt TI und dem Endpunkt des time-to-peak-Abschnitts. Die time to peak (TTP) bezeichnet hierbei die Zeit, die von der Gabe des Kontrastmittels bis zum PE vergangen ist. Die WiR ist die maximale Steigung des Perfusionsmodells während der Einwaschphase des Kontrastmittels. Der Wash-in-Perfusion-Index ist das Ergebnis des Quotienten aus WiAUC und Anstiegszeit beziehungsweise rise time (RT), wobei sich die RT als Subtraktion mit TTP als Minuend und TI als Subtrahend errechnet. Die quantitativen Parameter PE, WiAUC, WiR und WiPI werden in Dezibel [dB] und willkürlichen Einheiten, den „arbitrary units“ [a.u.] angegeben. Bei den Vaskularisationsparametern von VueBox® wird eine Fehlertoleranz von $\pm 15 \%$ angegeben. [5]

2.4.5.3.2.2 Messung und Vergleich der Arrival Time

Des Weiteren wurde die Arrival Time (AT), die vom Untersucher bei der CEUS-Untersuchung angegeben wurde, mit derjenigen von VueBox® verglichen. Die AT bezeichnet die Zeit zwischen Kontrastmitteldosis und dem Zeitpunkt, an dem das Kontrastmittel auf dem Bildschirm sichtbar ist. Sie wird in Sekunden [s] gemessen. Eine Differenz von einer Sekunde zwischen den beiden unterschiedlichen AT-Angaben wurde als akzeptabel angesehen.

2.4.5.3.2.3 Darstellung der Vaskularisation von Läsion und Leber

Die Durchblutung der Läsion wird im Unterprogramm Liver DVP außer als Vaskularisationsparameter auch visuell dargestellt. Dabei wird die Signalstärke der Durchblutung über der Zeit aufgezeichnet und als Kurve sichtbar. Diese Signalstärkedarstellung erfolgte sowohl für die FLL als auch das benachbarte Leberparenchym, wobei dann die relative Vaskularisation der Leberläsion im Vergleich zum Leberparenchym beurteilt wurde.

2.5 Biopsie und histopathologische Beurteilung

Die Leberbiopsie fand im Auftrag des betreuenden Arztes des Patienten im Rahmen der klinischen Diagnostik statt und stellte somit keine zusätzliche Belastung durch diese Studie dar. Der Studienteilnehmer wurde über diese Maßnahme von einem Arzt aufgeklärt und gab sein informiertes Einverständnis. Hierbei wurde ein klinikinterner Aufklärungsbogen des Universitätsklinikums Ulm verwendet. Ein erfahrener Arzt entnahm nach Einwilligung des Patienten in diese diagnostische Maßnahme mit Hilfe einer 18G-Cutting-Nadel einen Gewebszylinder mit der Größe von anderthalb bis zwei Zentimetern. Die Biopsatentnahme der verdächtigen Raumforderungen wurde perkutan und transhepatisch durchgeführt. Dabei wurde besonders auf ein hygienisches und komplikationsloses Vorgehen geachtet. Die Leberbiopsie erfolgte unter Ultraschallsicht und wurde aufgezeichnet. Einige Stunden postinterventionell wurde der Patient erneut sonografisch untersucht, um Blutungen und sonstige Komplikationen auszuschließen und somit die Sicherheit des Patienten zu erhöhen. Die gewonnene Probe wurde zur histopathologischen Auswertung dem Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Ulm übergeben.

2.6 Statistische Auswertung

Die Berechnungen bezüglich der statistischen Auswertung wurden mit der Analyse-Software SAS (SAS-Institute, Cary, North Carolina, USA) und des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) durchgeführt. In die endgültige Auswertung wurden ausschließlich Patienten mit histopathologischem Nachweis von gastrointestinalen oder pankreatikobiliären Lebermetastasen inkludiert. Die erhobenen Daten wurden auf Korrelation und Signifikanz unter Berücksichtigung der potentiellen Kovariablen Alter und Body-Mass-Index überprüft und mithilfe des Statistikprogramms ausgewertet. Bei der statistischen Analyse der ImageJ-Ergebnisse wurde der Wilcoxon-Rangsummentest verwendet, da man von nicht-normalverteilten Daten ausging. Das arithmetische Mittel wurde als Lageparameter berechnet und als Streuungsmaße wurden die Standardabweichung sowie das Minimum und das Maximum herangezogen. Des Weiteren wurden von den bei den Untersuchungen gewonnenen Daten der Modus und der Median berechnet.

Die erhobenen Daten wurden auf Korrelation überprüft und mit Hilfe eines Statistikprogramms ausgewertet. Für den Fall, dass die Daten einen zu großen Interquartilabstand zeigten ($\geq 0,3$) oder es im Rahmen der Untersuchung zu vermehrten

Fehlmessungen gekommen war, wurden diese Daten nicht mit in die Studie einbezogen. Superb-Microvascular-Imaging Ergebnisse stehen für die Auswertung zum einen in quantitativer als auch in qualitativer Form vor. Beim Vergleich von zwei qualitativen Merkmalen (z.B. mit B-Bild (Echogenität)) sollte der Mc-Nemar-Test angewendet werden. Beim Vergleich von zwei quantitativen Merkmalen sollte im Falle einer Normalverteilung der T-Test angewendet werden. Im Falle nicht-normalverteilter Daten erfolgte die Auswertung mittels nicht parametrischer Verfahren. Eine entsprechende Prüfung auf Normalverteilung wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test durchgeführt.

2.7 Ethische Aspekte

Die Erlaubnis zur Durchführung dieser Studie wurde bei der Ethikkommission der Universität Ulm beantragt und gegeben (Antragsnummer 83/16). Die World-Medical-Association(WMA)-Deklaration von Helsinki wurde berücksichtigt. [56]

2.8 Studienort und Studienärzte

Diese Pilotstudie wurde im Zentralen Ultraschall des Universitätsklinikums Ulms (Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm, Deutschland), dem gemeinsamen Ultraschallzentrum der Klinik für Innere Medizin I unter ihrem Ärztlichen Direktor Prof. Dr. med. T. T. W. Seufferlein und der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie unter ihrem Ärztlichen Direktor Prof. Dr. med. M. Beer unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. W. Kratzer, durchgeführt.

Sämtliche Ultraschalluntersuchungen wurden von Ärzten mit langjähriger sonografischer Erfahrung durchgeführt, wobei ein Großteil der Untersuchungen durch Herrn Prof. Dr. med. W. Kratzer erfolgte. Des Weiteren untersuchten Herr Dr. med. T. Gräter und Herr Dr. med. M. Hänle in Vertretung des Leiters des Zentralen Ultraschalls.

3 Ergebnisse

3.1 Patienteninklusion

Insgesamt wurden 42 Patienten in die Studie inkludiert. Von diesen waren bei zehn Untersuchungen keine FLL im B-Bild-Ultraschall diagnostizierbar und somit für die Anwendung von mSMI nicht geeignet, wobei bei einem dieser Patienten durch sehr schlechte Schallbedingungen keine vollständige Aussage über das etwaige Vorhandensein einer Lebermetastase getroffen werden konnte. Bei den übrigen 32 Patienten wurden bei elf Untersuchungen die hepatischen Tumoren als benigne und bei den verbleibenden als maligne eingestuft. Von diesen elf Läsionen wurde eine inflammatorisch im Sinne einer fokalen Cholangitis gedeutet. Unter den übrigen zehn Raumforderungen konnten zwei fokalnoduläre Hyperplasien (FNHs) und acht Hämangiome diagnostiziert werden. Von den 21 als maligne eingestuften FLLs konnten 18 punktiert werden, wobei dreizehn dieser Leber Raumforderungen letztendlich bezüglich des Primarius den Einschlusskriterien entsprachen.

3.2 Ergebnisse der Anamneseerhebung

3.2.1 Allgemeine Anamneseerhebung

Unter den dreizehn zur Auswertung herangezogenen Patienten waren sieben Männer und sechs Frauen. Das Durchschnittsalter betrug insgesamt $63,0 \pm 11,8$ Jahre, wobei die Frauen mit $70,8 \pm 12,4$ Jahren durchschnittlich betrachtet älter waren als die Männer mit $56,3 \pm 6,1$ Jahren. Außer drei Patienten waren alle jünger als siebenzig Jahre.

Die Patienten waren im Durchschnitt $1,74 \pm 0,14$ m groß (♀: $1,63 \pm 0,12$ m; ♂: $1,83 \pm 0,08$ m) und $76,2 \pm 17,2$ kg schwer (♀: $67,3 \pm 13,0$ kg; ♂: $83,9 \pm 17,4$ kg), woraus sich ein durchschnittlicher Body-Mass-Index von $25,2 \pm 5,4$ kg/m² ergibt (♀: $25,6 \pm 5,7$; ♂: $25,1 \pm 5,6$). Der geringste BMI war $16,4$ kg/m² der höchste BMI $34,5$ kg/m². Zwei Patienten waren untergewichtig (BMI < $18,5$ kg/m²), vier Patienten waren normalgewichtig (BMI $18,5$ - 25 kg/m²), drei Patienten hatten Übergewicht (BMI 25 - 30 kg/m²) und vier Patienten hatten eine Adipositas ersten Grades (BMI > 30 kg/m²). Die Möglichkeit einer etwaig vorliegenden Gravidität und ein zum Zeitpunkt der Untersuchung vorliegendes Stillen eines Kindes wurden von allen eingeschlossenen Patientinnen negiert.

3.2.2 Tumorbezogene Anamneseerhebung

Zwei der dreizehn Patienten (15,4%; beides Frauen) gaben an, schon einmal ein Malignom gehabt zu haben. Eine Patientin (7,7%) gab an, dass der gleiche Tumor, ein neuroendokriner Tumor, bereits in der Familie vorlag, während drei andere Patienten (zwei Frauen, ein Mann) angaben, dass andere Entitäten als die ihrigen schon familiär aufgetreten waren. Des Weiteren hatten bereits vier Patienten (30,8%; ein Mann und drei Frauen) eine vorangegangene Tumorthherapie.

3.3 Ergebnisse der Ultraschalluntersuchungen

3.3.1 Ergebnisse der B-Bild-Sonografie

3.3.1.1 Allgemeine Ergebnisse der B-Bild-Sonografie

In der B-Bild-Sonografie zeigte sich die Leber bei Messung in der Medioklavikularlinie durchschnittlich $160,8 \pm 37,4$ mm groß. Bei den Frauen betrug dieser Wert $164,5 \pm 51,9$ mm und bei den Männern ergab sich ein Wert von $157,7 \pm 22,8$ mm. Sechs Patienten (46,2%) wiesen eine Hepatomegalie auf, worunter die Hälfte der Lebern Grad I (23,1%; allesamt Männer), eine Grad II (7,7%; ein Mann) und zwei Grad III (15,4%; beides Frauen) entsprachen. Bei zwei Untersuchungen (15,4%) war der kaudale Leberwinkel stumpf und eine der dreizehn (7,7%) untersuchten Lebern hatte einen buckeligen Leberrand. Jeweils bei zwei Patienten lag eine Steatosis hepatis Grad I oder Grad II vor, wobei bei einer der letztgenannten zusätzlich eine fokale Minderverfettung im Gallenblasenbett diagnostiziert werden konnte. Sonografisch war bei keinem der Patienten eine hepatische Fibrose oder Zirrhose sichtbar. Drei (23,1%) Patienten waren cholezystektomiert. Bei allen Untersuchungen zeigte sich ein normalweiter Ductus hepatocholedochus, jedoch hatte ein Patient eine intrahepatische Cholestase.

3.3.1.2 Tumorbezogene Ergebnisse der B-Bild-Sonografie

Sechs Patienten (46,2%) hatten mindestens eine suspekte Raumforderung, bei jeweils zwei (15,4%) waren es mindestens zwei, vier oder fünf und bei einem Patienten (7,7%) waren es mindestens zehn. Die kleinste detektierte Raumforderung war 9 mm groß und die größte suspekte FLL maß 111 mm. Die Referenzläsionen lagen in den Lebersegmenten I (n=1;

7,7%), II (n=3; 23,1%), III (n=1; 7,7%), IVa (n=2; 15,4%), IVb (n=2; 15,4%), V (n=2; 15,4%), VII (n=1; 7,7%) und VIII (n=1; 7,7%). Nur fünf der dreizehn Referenzläsionen (38,5%) waren unscharf begrenzt und sechs (46,2%) hatten ein heterogenes Binnenecho. Sechs der fokussierten Raumforderungen (46,2%) waren echoärmer als das Leberparenchym, zwei (15,4%) waren isoechogen und fünf (38,5%) waren echoreicher. Ein perimetastatisches Halo zeigte sich bei fünf (38,5%) Tumoren. Eine der Referenzläsionen (7,7%) war zentral echoleer und eine andere (7,7%) wies Verkalkungen auf.

3.3.2 Ergebnisse der Dopplersonografie

3.3.2.1 Qualitative Ergebnisse

Der Farbdoppler visualisierte in einem Fall (7,7%) eine geringe Vaskularisierung und in einem anderen Fall (7,7%) eine starke Durchblutung der Lebermetastase (→ Abbildung 2). Die in Abbildung 2 dargestellte Metastase wird folgend auch in den anderen Dopplersonografie-bezogenen Abbildungen dargestellt.

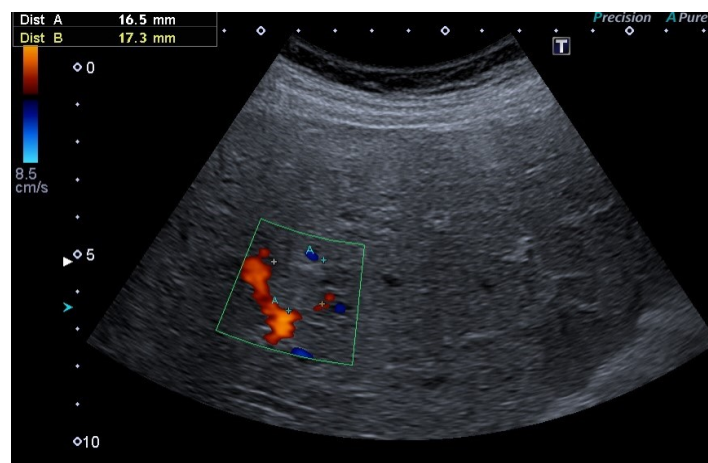


Abbildung 2: Farbdopplersonografische Darstellung und Ausmessung einer Lebermetastase mit deutlich sichtbarer Randvaskularisierung. Rötliche Farbtöne bedeuten, dass sich der Blutfluss zum Schallkopf hinbewegt, und bläuliche Farbtöne, dass sich der Blutfluss vom Schallkopf wegbewegt. Die Lebermetastase ist mit Plus-Zeichen markiert und ausgemessen, wobei die etwa vertikal verlaufende Distanz A mit 16,5 Millimetern (mm) und die etwa horizontal verlaufende Distanz B mit 17,3 Millimetern (mm) gemessen wurde. Die links und oberhalb des sonografischen Bildes dargestellten Zahlenskalen sind in Einzentimeterschritten angegeben.

Der Powerdoppler (→ Abbildung 3) zeigte bei zwei Referenzläsionen (15,4%) ein stark und bei einer (7,7%) nur ein gering durchblutetes Metastasengewebe, wobei im Vergleich zum Farbdoppler eine Läsion (7,7%) unter Verwendung des Powerdopplers ein stärkeres Signal aufwies und sich bei einer Raumforderung (7,7%) eine sichtbare Durchblutung ergab, die sich beim zuerst verwendeten Dopplerverfahren nicht gezeigt hatte.

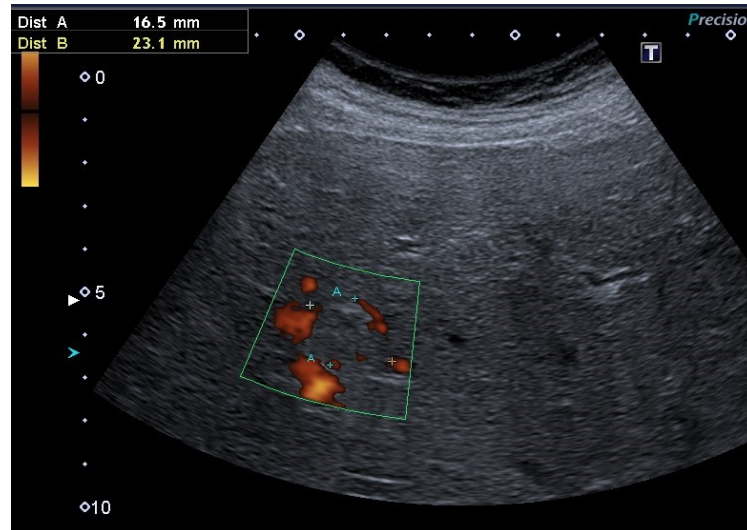


Abbildung 3: Powerdopplersonografische Darstellung und Ausmessung einer Lebermetastase mit deutlich sichtbarer Randvaskularisierung. Dabei wird der Blutfluss bei dieser dopplersonografischen Methode in Orangetönen visualisiert. Die Lebermetastase ist mit Plus-Zeichen markiert und ausgemessen, wobei die etwa vertikal verlaufende Distanz A mit 16,5 Millimetern (mm) und die etwa horizontal verlaufende Distanz B mit 21,3 Millimetern (mm) gemessen wurde. Die links und oberhalb des sonografischen Bildes dargestellten Zahlenskalen sind in Einzentimeterschritten angegeben.

Der ADF-Doppler (→ Abbildung 4) visualisierte bei vier Metastasen (30,8%) ein Perfusionssignal, wobei sich bei einer Metastase (7,7%) gegenüber den beiden vorher angewandten Dopplermethoden das erste Mal ein schwaches Signal zu sehen war, sich aber die beiden (15,4%) starken Durchblutungen des Powerdopplers nur noch schwach zeigten.

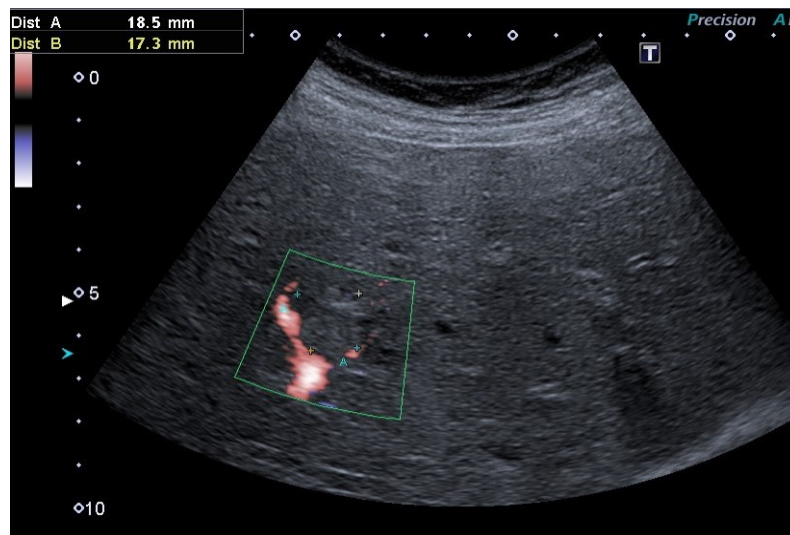


Abbildung 4: Advanced-Dynamic-Flow(ADF)-dopplersonografische Darstellung und Ausmessung einer Lebermetastase mit deutlich sichtbarer Randvaskularisierung. Dabei ist der Blutfluss zum Schallkopf hin in Rottönen und vom Schallkopf weg in Blautönen dargestellt. Die Lebermetastase ist mit Plus-Zeichen markiert und ausgemessen, wobei die etwa horizontal verlaufende Distanz A mit 18,5 Millimetern (mm) und die etwa vertikal verlaufende Distanz B mit 17,3 Millimetern (mm) gemessen wurde. Die links und oberhalb des sonografischen Bildes dargestellten Zahlenskalen sind in Einzentimeterschritten angegeben.

Bei Anwendung des neuen cSMI-Dopplers (→ Abbildung 5) stellte sich ebenfalls bei fünf Referenzläsionen (38,5%) ein Perfusionssignal dar, wobei im Vergleich zum ADF-Doppler zwei (15,4%) eine stärkere Vaskularisierung hatten und sich die Durchblutung bei einer Läsion (7,7%) neu zeigte.

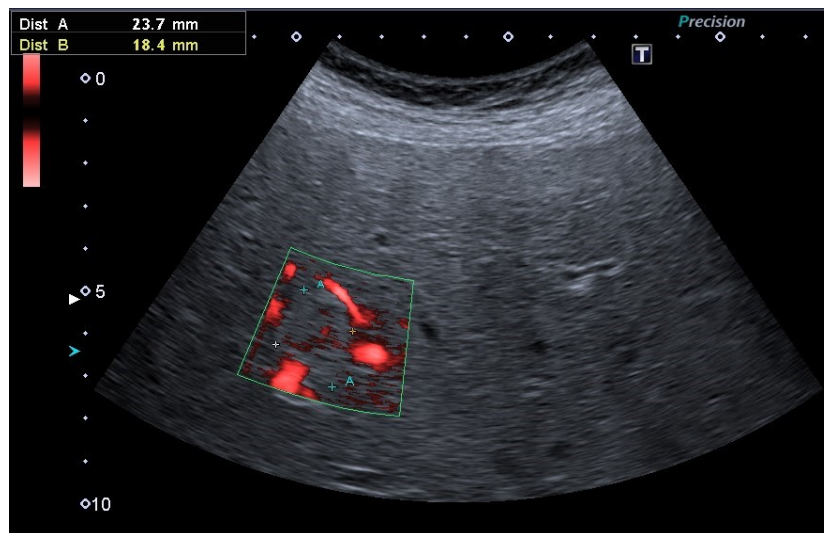


Abbildung 5: Darstellung und Ausmessung einer Lebermetastase mit deutlich sichtbarer Randvaskularisierung mit Hilfe des neuen Dopplerverfahrens color-Superb-Microvascular-Imaging (cSMI). Dabei ist der Blutfluss richtungsunabhängig in Rottönen visualisiert. Die Lebermetastase ist mit Plus-Zeichen markiert und ausgemessen, wobei die etwa vertikal verlaufende Distanz A mit 23,7 Millimetern (mm) und die etwa horizontal verlaufende Distanz B mit 18,4 Millimetern (mm) gemessen wurde. Die links und oberhalb des sonografischen Bildes dargestellten Zahlenskalen sind in Einzentimeterschritten angegeben.

Zuletzt konnte der Untersucher bei der Anwendung von mSMI (→ Abbildung 6) in neun von dreizehn Fällen (69,2%) ein Signal visualisieren, wobei sich gegenüber dem cSMI-Doppler ein Signal verstärkte und sich vier weitere Metastasen darstellten. Vier übrige Metastasen blieben auch mit der Anwendung von mSMI signallos.

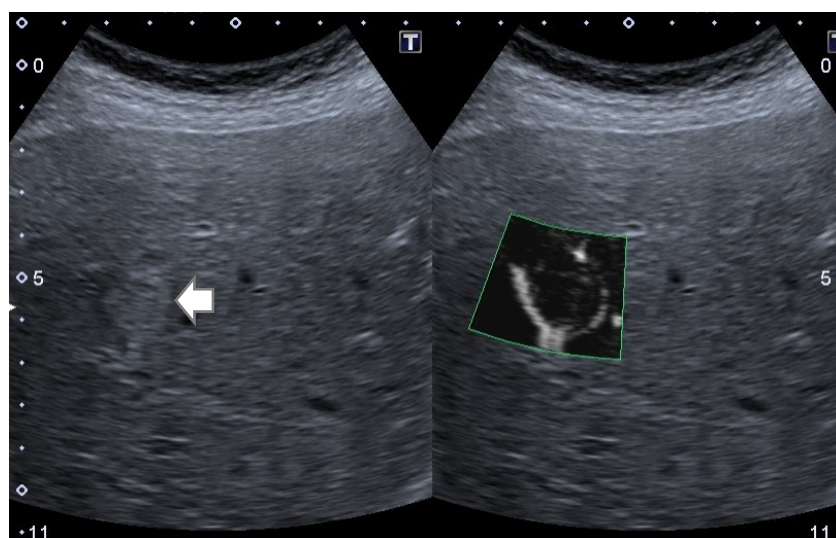


Abbildung 6: Darstellung einer Lebermetastase im Dual-Fenster-Modus als echoreicher Tumor (links des Pfeils) in der B-Bild-Sonografie (links) und als Tumor mit deutlicher Randvaskularisierung in der monochromen-Superb-Microvascular-Imaging(mSMI)-Dopplersonografie (rechts). Dabei wird der Blutfluss mithilfe von mSMI im rechten Fenster in helleren Grautönen dargestellt als die Umgebung. Die links, rechts und oberhalb des sonografischen Bildes dargestellten Zahlenskalen sind in Einzentimeterschritten angegeben.

Der Vergleich der verschiedenen dopplersonografischen Ultraschallmethoden untereinander zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: Ergebnisse der Dopplerverfahrenanwendung bei den dreizehn Referenzmetastasen. LM-Nr.: Lebermetastasennummer. 0: Keine Vaskularisierung sichtbar. +: Geringe Vaskularisierung sichtbar. ++: Starke Vaskularisierung sichtbar. ADF: Advanced Dynamic Flow. cSMI: color Superb-Microvascular-Imaging. mSMI: monochrome Superb-Microvascular-Imaging. LM-Nr. 1 und 10 sind Magenkarzinommetastasen. LM-Nr. 2 und 3 sind Metastasen von Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs. LM-Nr. 4 ist eine Ösophaguskarzinommetastase. LM-Nr. 5,6 und 11 sind Pankreaskarzinommetastasen. LM-Nr. 7, 12 und 13 sind Metastasen von neuroendokrinen Tumoren. LM-Nr. 9 und 10 sind Kolonkarzinommetastasen. (Daten erhoben am Universitätsklinikum Ulm, 2015-2016)

LM-Nr.	Farbdoppler	Powerdoppler	ADF-Doppler	cSMI-Doppler	mSMI-Doppler
1	0	0	0	0	+
2	0	0	0	0	+
3	0	0	0	0	+
4	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0
6	0	0	0	+	++
7	++	++	+	++	++
8	0	+	+	+	+
9	0	0	+	+	+
10	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	+
13	+	++	+	++	++

3.3.2.2 Quantitative Ergebnisse der Auswertung von SMI mittels ImageJ

In der Grauwertanalyse der monochromen SMI-Dopplersonografie mittels ImageJ (→ Abbildung 7) ergab sich beim Vergleich der Grauwertanalyse-Ergebnisse der malignomsuspektem Raumforderung und des benachbarten nicht-malignomsuspektem Lebergewebes ein VQ, der stets über dem Wert von Eins lag ($p=0,0002$) (→ Abbildung 8). Der Mittelwert samt Standardabweichung betrug $1,318 \pm 0,314$ bei einem Minimum von 1,02 und einem Maximum von 1,99.

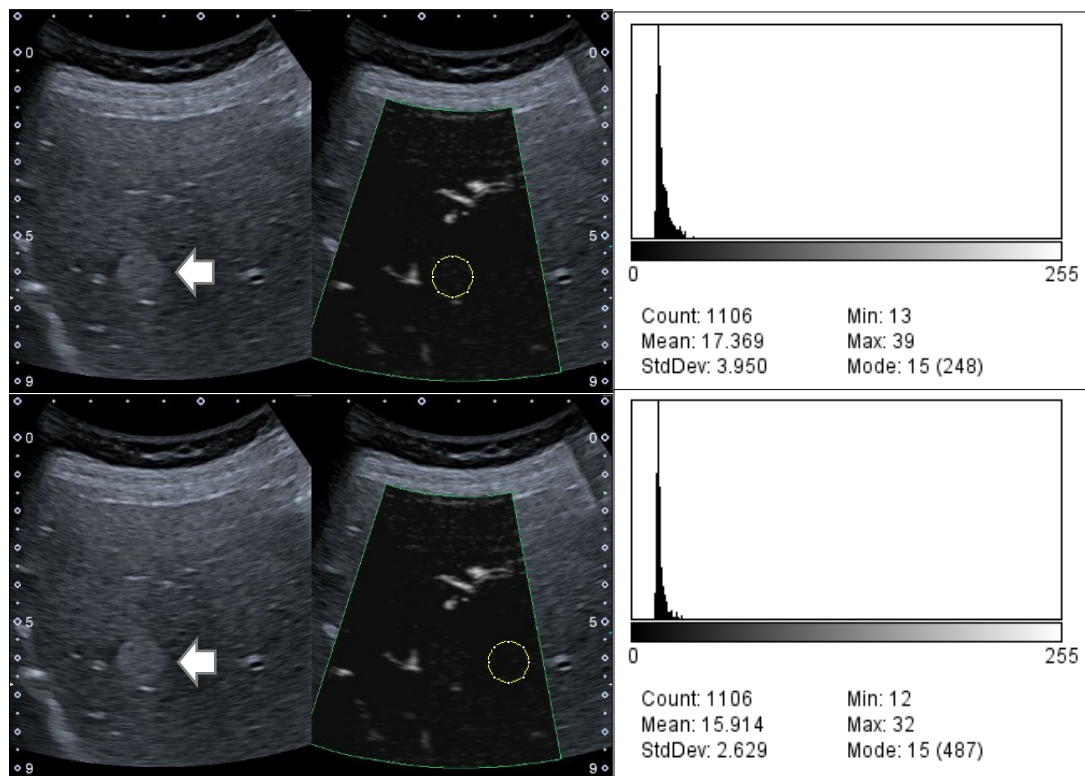


Abbildung 7: Grauwertauswertung des monochrome-Superb-Microvascular-Imaging(mSMI)-Bildes einer Lebermetastase und ihres benachbarten hepatischen Parenchyms mithilfe des Bildanalyseprogramms ImageJ. Die visuelle Darstellung der Grauwertanalyse mittels Histogramm und die numerischen Ergebnisse stehen in den weißen Kästen rechts neben den entsprechenden Bildern. Oben Analyse einer Lebermetastase (links der Pfeile). Unten Analyse des benachbarten Leberparenchyms. Der ausgewertete Bildabschnitt entspricht der Region of Interest (ROI), die hier als gelber Kreis dargestellt ist. Die Grauwerte sind in 256 Stufen von 0, was der Farbe Schwarz entspricht, bis 255, was der Farbe Weiß entspricht, analog der beiden Grauwertskalen auf der rechten Seite definiert, wobei in der Analyse jedem Pixel ein Grauwert zugeordnet wird. Count: Anzahl der ausgewerteten Pixel. Min: Der am ehesten schwarze (und damit dunkelste) Grauwert. Mean: Der durchschnittliche Grauwert. Max: Der am ehesten weiße (und damit hellste) Grauwert. StdDev: Standardabweichung der Grauwerte um den Durchschnittsgrauwert. Mode: Modus. In den Klammern hinter den Modi ist die Anzahl der Pixel angegeben, deren Grauwert mit dem jeweiligen Modus übereinstimmt. (Daten erhoben am Universitätsklinikum Ulm, 2015-2016)

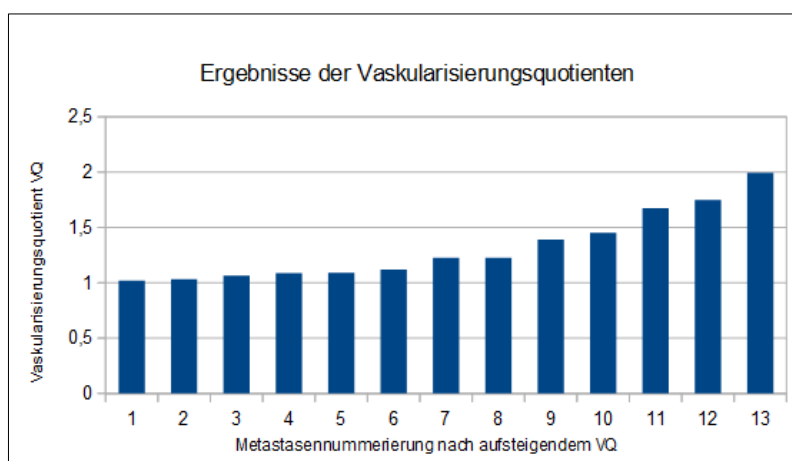


Abbildung 8: Darstellung der nach aufsteigendem Vaskularisierungsquotienten (VQ) angeordneten Lebermetastasen in einem Säulendiagramm. Abszisse: Metastasennummerierung nach aufsteigendem VQ. Ordinate: VQ (einheitenlos). $VQ < 1$ → Leberparenchym ist im monochromen Superb-Micovascular-Imaging(mSMI)-Modus stärker vaskularisiert als die untersuchte Lebermetastase. $VQ = 1$ → Leberparenchym und -metastase sind gleich stark vaskularisiert im mSMI. $VQ > 1$ → Lebermetastase ist bei mSMI-Anwendung stärker vaskularisiert als das Leberparenchym. (Daten erhoben am Universitätsklinikum Ulm, 2015-2016)

3.3.2.3 Korrelationen mit VQ

Bei der Korrelation des Vaskularisierungsquotienten mit dem Alter in Jahren, Körpergröße in Metern, Gewicht in Kilogramm und Quetelet-Index in Kilogramm pro Meter im Quadrat ergaben sich keine statistisch signifikanten Korrelationen (→ Tabelle 2). Für eine geschlechtsbezogene Auswertung waren die Gruppen zu klein.

Tabelle 2: Korrelation und Signifikanz des Vaskularisierungsquotienten (VQ) mit den Variablen Alter, Größe, Gewicht, und Body-Mass-Index (BMI). Angegeben ist die Korrelation und die Signifikanz, die in Klammern unter der Korrelation steht, von VQ zu Alter in Jahren, Größe in Metern, Gewicht in Kilogramm und BMI in Kilogramm pro Körpergröße in Meter im Quadrat. (Daten erhoben am Universitätsklinikum Ulm, 2015-2016)

	Alter	Größe	Gewicht	BMI
VQ	0,27123 (0,3701)	-0,10597 (0,7304)	-0,18323 (0,5490)	-0,03390 (0,9124)

Die Korrelation des Vaskularisierungsquotienten mit den schwellenelastografischen Ergebnissen des Leberparenchyms und des Metastasengewebes ergab ebenso keine statistisch signifikante Korrelation.

Tabelle 3: Korrelation und Signifikanz des Vaskularisierungsquotienten (VQ) mit den Scherwellengeschwindigkeiten der Lebern und der Lebermetastasen. Angegeben ist die Korrelation und die Signifikanz, die in Klammern unter der Korrelation steht, von VQ zu den schwerwellenelastografischen Werten des Leberparenchyms in Metern pro Sekunde und den schwerwellenelastografischen Werten des Lebermetastasengewebes in Metern pro Sekunde. (Daten erhoben am Universitätsklinikum Ulm, 2015-2016)

	SWE Lebern	SWE Lebermetastasen
VQ	-0,26711 (0,4013)	0,03560 (0,9125)

Für die Auswertung der Korrelation zwischen den qualitativen Ergebnissen der Strain-Elastografie und dem VQ waren die Voraussetzungen der Tests nicht erfüllt, sodass keine Korrelation berechnet werden konnte. Gleiches trifft auf die Korrelation mit den Ergebnissen der fünf verschiedenen Dopplermethoden zu.

3.3.3 Ergebnisse der Elastografie

3.3.3.1 Ergebnisse der Strain-Elastografie

Bei der Untersuchung der Lebermetastasen (→ Abbildung 9) stellte sich im Vergleich mit dem umgebenden Leberparenchym das Metastasengewebe in neun von dreizehn Fällen (69,2%) steifer dar. Des Weiteren waren die FLLs in drei Fällen (23,1%) isoelastisch und in einem Fall (7,7%) weicher im Bezug zum nicht-suspekten Lebergewebe. Alle vier Personen, bei denen sich die Metastase nicht steifer als das Leberparenchym darstellte, waren Männer. Die Ösophaguskarzinommetastase stellte sich als einzige maligne hepatische Absiedlung weicher dar als das Leberparenchym. Die Metastasen der Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs (AEGs) und der Pankreaskarzinome zeigten sich entweder isoelastisch oder steifer. Die anderen Metastasenentitäten wurden alle als steifer als das sie umgebende Lebergewebe beurteilt.

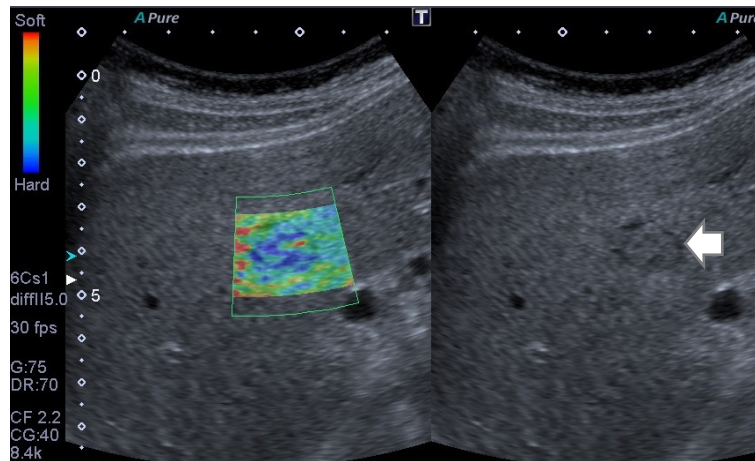


Abbildung 9: Untersuchung einer Lebermetastase mittels Strain-Elastografie im Dual-Fenster-Modus. Links im Bild ist der Strain-Elastografie-Modus zu sehen. Rechts im Bild ist das Kontroll-B-Bild einer bezüglich des Leberparenchyms isoechogenen Lebermetastase mit echoarmen Randsaum zu sehen (Pfeil). Dichteres Gewebe zeigt sich bläulicher und weichere Gewebe werden rötlicher visualisiert. Analog hierzu ist links oben im Bild eine Farbenskala angegeben. Deutlich zu sehen ist, dass die Lebermetastase bläulicher als das sie umgebende Leberparenchym dargestellt wird und somit härter als dieses ist. Die Zahlenskala links dient dem Größenvergleich in Halbzentimeterschritten. Die Zahlenskala oben ist in Einzentimeterschritten angegeben.

3.3.3.2 Ergebnisse der Scherwellenelastografie

3.3.3.2.1 Ergebnisse der Scherwellenelastografie der Lebermetastasen

Das arithmetische Mittel der Scherwellengeschwindigkeit der scherwellenelastografischen Untersuchung der Lebermetastasen (→ Abbildung 10) lag bei $3,249 \pm 1,487$ m/s bei einem Mindestwert von 1,578 m/s und einem Höchstwert von 5,894 m/s. Bei den Männern betrug der Wert $3,48 \pm 1,39$ m/s und bei den Frauen ergab sich ein Wert von $3,02 \pm 1,67$ m/s.

Die Kolonkarzinommetastasen zeigten einen Mittelwert von $4,04 \pm 2,62$ m/s, die Metastasen der NETs einen von $1,99 \pm 0,58$ m/s und die Magenkarzinommetastasen einen von $5,07 \pm 0,99$ m/s. Das arithmetische Mittel von AEG- und Pankreaskarzinommetastasen lag bei $2,53 \pm 1,12$ m/s beziehungsweise $2,91 \pm 1,09$ m/s.

Bei den jünger als 70 Jahre alten Patienten betrug die Scherwellengeschwindigkeit der Lebermetastase $3,38 \pm 1,59$ m/s und bei den älter als 69 Jahre alten Patienten lag sie bei $2,86 \pm 1,34$ m/s.

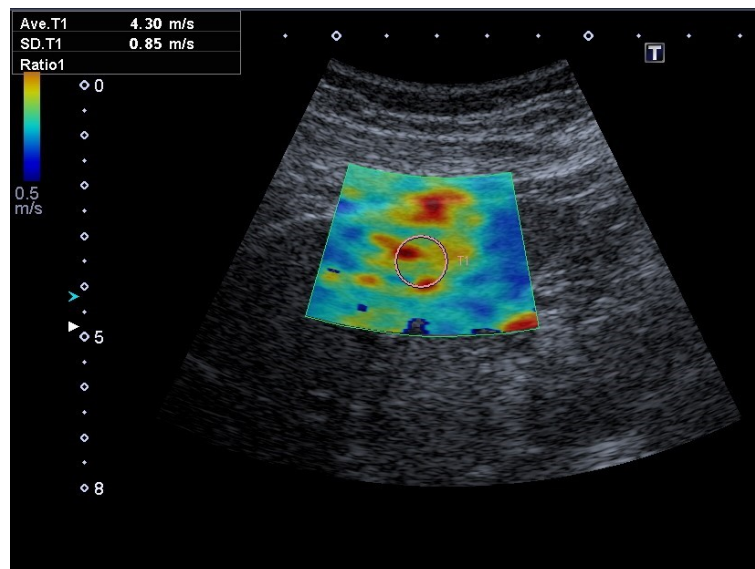


Abbildung 10: Bestimmung der Scherwellengeschwindigkeit bei einer wegen ihrer niedrigen Gewebselastizität und damit einhergehenden höheren Schergeschwindigkeiten elastografisch gut sichtbaren Lebermetastase. Niedrigere Scherwellengeschwindigkeiten (niedrigere Gewebsdichten) werden bläulicher dargestellt und höhere Scherwellengeschwindigkeiten (höhere Gewebsdichten) werden rötlicher dargestellt. Die hier als rosafarbener Kreis dargestellte Region of Interest (ROI) entspricht der Auswertungsregion, wobei links oben die durchschnittliche Scherwellengeschwindigkeit mit 4,30 Metern pro Sekunde (m/s) und die dazugehörige Standardabweichung mit 0,85 Metern pro Sekunde (m/s) angegeben sind. Die Zahlenskala links dient dem Größenvergleich in Halbzentimeterschritten, wobei die Zahlenskala oben in Einzentimeterschritten angegeben ist.

3.3.3.2.2 Ergebnisse der Scherwellenelastografie des Leberparenchyms

Das arithmetische Mittel der Scherwellengeschwindigkeit der scherwellenelastografischen Untersuchung des Leberparenchyms liegt bei $2,576 \pm 0,720$ m/s bei einem Mindestwert von 1,522 m/s und einem Höchstwert von 3,762 m/s. Der Wert bei den Männern betrug $3,01 \pm 0,59$ m/s und bei den Frauen ergab sich ein Wert von $2,14 \pm 0,58$ m/s.

3.3.3.2.3 Vergleich der scherwellenelastografischen Werte

Die durchschnittliche Differenz der Scherwellengeschwindigkeiten der scherwellenelastografischen Untersuchungen von metastasensuspakter Raumforderung als Minuend und hepatischem Parenchym als Dividend betrug $0,67325 \pm 1,35693$ m/s bei einem Mindestwert von -0,96 m/s und einem Höchstwert von 3,446 m/s. Die FLL stellte sich in 58,3% der Fälle steifer dar als das ihr benachbarte Leberparenchym. In den übrigen Fällen war das Lebergewebe weniger elastisch als die metastasensuspakte Raumforderung. Bei den

Frauen war das Metastasengewebe in vier von sechs Fällen (66,7%) steifer und in zwei von sechs Fällen (33,3%) weicher als das benachbarte Lebergewebe. Bei den Männern hingegen war das Metastasengewebe in drei von sieben Fällen (42,9%) steifer und in den anderen Fällen (57,1%) elastischer als das hepatische Parenchym.

Die Kolon- und Magenkarzinommetastasen waren beide steifer als das Leberparenchym. Die Metastasen des AEGs, des Pankreaskarzinoms und der NETs waren sowohl steifer als auch elastischer als das Leberparenchym, wohingegen die hepatische Absiedlung des Ösophaguskarzinoms sich weicher darstellte.

3.3.3.3 Vergleich von Strain- und Scherwellenelastografie

Die Strain-Elastografie und die Scherwellenelastografie ergaben zum Teil gegensätzliche Ergebnisse hinsichtlich der Beurteilung der Elastizität des Lebermetastasengewebes. Dies ist in Abbildung 11 dargestellt.

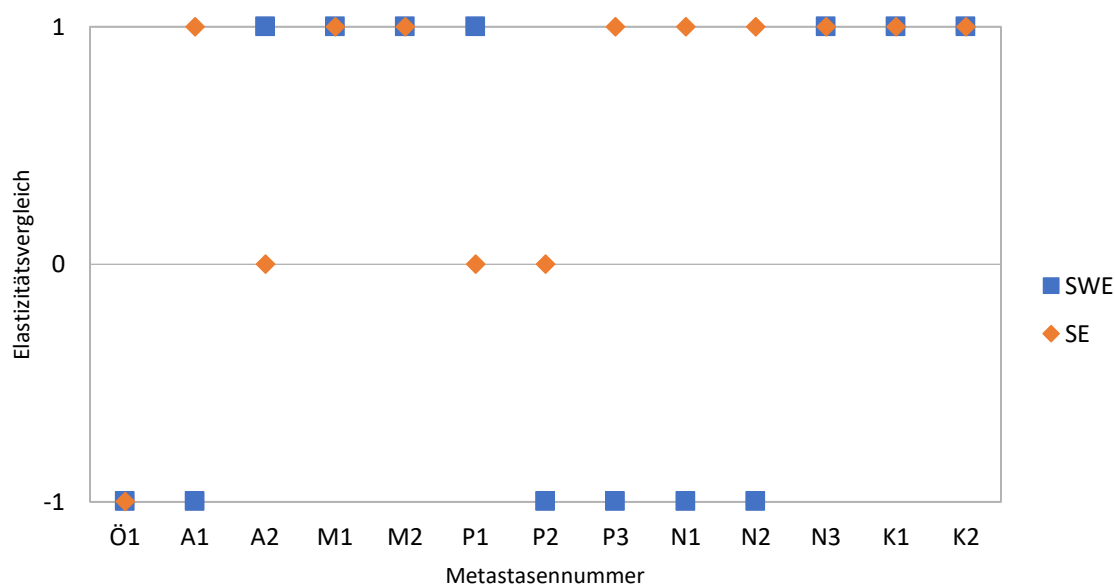


Abbildung 11: Elastizitätsvergleich von Ergebnissen der Scherwellenelastografie (SWE) und der Strain-Elastografie (SE) bei unterschiedlichen Lebermetastasen. Dargestellt ist das Elastizitätsverhältnis von Lebermetastasen, die mit SWE und SE untersucht wurden, im Bezug zum sie umgebenden Leberparenchym. Jeder Metastase ist jeweils ein Wert von SWE (blaues Quadrat) und von SE (rote Raute) zugeordnet. Im Falle, dass beide den gleichen Wert haben, wird dies als rote Raute im blauen Quadrat dargestellt. Auf der x-Achse sind die Metastasen anhand ihrer Entitäten und innerhalb der Entitäten anhand von ordnenden Nummern aufgeteilt. Auf der y-Achse ist angegeben, ob die entsprechende auf der x-Achse erwähnte Metastase steifer (1), weicher (-1) oder isoelastisch (0) bezüglich des Lebergewebes ist. Ö: Metastase eines Ösophaguskarzinoms. A: Metastase eines Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs. M: Metastase eines Magenkarzinoms. P: Metastase eines Pankreaskarzinoms. N: Metastase eines neuroendokrinen Tumors. K: Metastase eines Kolonkarzinoms. (Daten erhoben am Universitätsklinikum Ulm, 2015-2016)

3.3.3.4 Korrelation der elastografischen Werte mit allgemeinen Patientendaten

Die Korrelation der scherwellenelastografischen Geschwindigkeiten des Leberparenchyms und des Metastasengewebes mit dem Alter in Jahren, der Größe in Metern, dem Gewicht in Kilogramm und dem BMI in Kilogramm pro Quadratmeter ergab keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

Tabelle 4: Korrelation und Signifikanz von Scherwellengeschwindigkeiten der Lebern und Lebermetastasen im Bezug zu Alter, Größe, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI). Angegeben ist die Korrelation und die Signifikanz, die in Klammern hinter der Korrelation angegeben wird, der scherwellenelastografischen Werte von Leberparenchym und Lebermetastasengewebe zu Alter in Jahren, Größe in Metern, Gewicht in Kilogramm und BMI in Kilogramm pro Körpergröße in Meter im Quadrat. SWE: Scherwellenelastografie. SWE Leber: SWE-Werte der Leberparenchyme in Metern pro Sekunde (m/s). SWE Met: SWE-Werte der Lebermetastasen in Metern pro Sekunde (m/s). (Daten erhoben am Universitätsklinikum Ulm, 2015-2016)

Elastografie	Alter	Größe	Gewicht	BMI
SWE Leber	-0,46385 (0,1288)	0,49549 (0,1014)	0,53266 (0,0746)	0,11932 (0,7119)
SWE Met	-0,22955 (0,4729)	0,26481 (0,4055)	0,10187 (0,7527)	-0,13438 (0,6771)

Für eine Korrelation der Ergebnisse der Strain-Elastografie mit den allgemeinen Patientendaten waren die Voraussetzungen der Auswertung nicht gegeben. Des Weiteren war für eine Korrelation der elastografischen Messwerte mit den Geschlechtern die für die Analyse notwendige Gruppe zu klein.

3.3.3.5 Korrelation der scherwellenelastografischen Werte untereinander

Bei der Korrelation der scherwellenelastografisch erhobenen Werte des Leberparenchyms und des Metastasengewebes ergaben sich ein Korrelationskoeffizient r von 0,41532, wobei der p -Wert hierfür 0,1794 betrug und es sich hiermit um eine statistisch nicht signifikante Korrelation handelt.

3.3.4 Ergebnisse des Kontrastmittel-verstärkten Ultraschalls

3.3.4.1 Qualitative Beurteilung des Durchblutungsverhaltens

Von 42 in die Pilotstudie eingeschlossenen Patienten konnten 32 mit Hilfe von CEUS untersucht werden. Der jeweilige Untersucher beurteilte die FLLs von 21 der 42 untersuchten Patienten (50%) unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien als malignitätsverdächtig und punktionswürdig (→ Abbildung 12).

Zwei FNHs wurden anhand des Radspeichenphänomens diagnostiziert, welches eine Darstellung der Vaskularisierung der FNH im CEUS in Form von radiär nach außen laufenden Gefäßsträngen im Sinne einer Radspeiche bezeichnet. Acht Hämangiome wurden durch ihr knollenartiges Aussehen im CEUS und das für sie spezifische Irisblendenphänomen, einer von außen nach innen wandernden Kontrastmittelanflutung, diagnostiziert. Die Deutung der elften nicht-malignomsuspekten Läsion als fokale Cholangitis erfolgte unter Rücksprache mit dem Stationsarzt im Rahmen der Grunderkrankung.

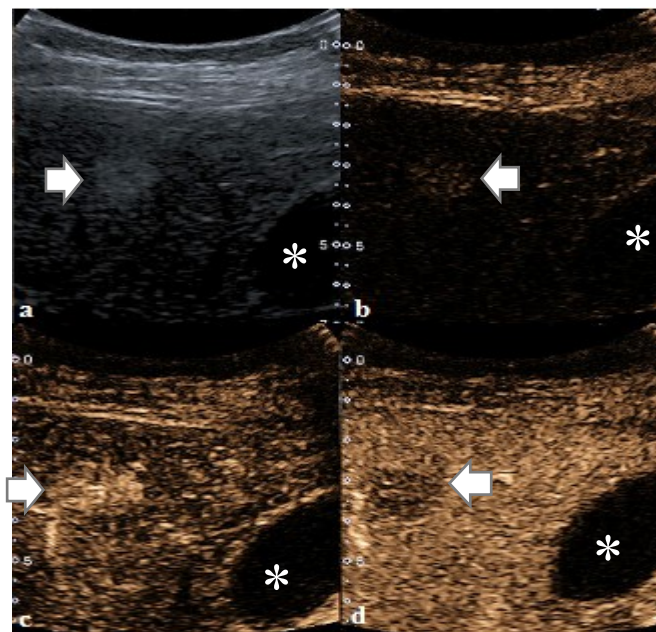


Abbildung 12: Untersuchung einer paracholezystär gelegenen Lebermetastase (Pfeil). a, Darstellung der Lebermetastase mithilfe der B-Bild-Sonografie als echoreicher Tumor neben der echofreien Gallenblase (*) im linken oberen Bildquadranten. b, Lebermetastase im Kontrastmittelultraschall-Modus vor Kontrastmittelgabe. c, Deutlich als Echogenitätserhöhung sichtbares Einwaschen (wash-in) des Kontrastmittels in die fokale Leberläsion, während das restliche Leberparenchym relativ hypoechogen ist. d, Typisches rasches Auswaschen (wash-out) des Kontrastmittels aus der Lebermetastase, das als Echogenitätsabnahme sichtbar ist, während das perimetastatische Leberparenchym noch längere Zeit hyperechogen bleibt. Am Rand der jeweiligen Bildabschnitte sind zum Größenvergleich Zahlenskalen in Halbzentimeterschritten angegeben.

3.3.4.2 Ergebnisse der Vaskularisationsparameter

Bei der Analyse der CEUS-Untersuchungen mithilfe des Quantifizierungsprogramms VueBox® erhielt man Werte für das Peak Enhancement, die Wash-in-Area-under-the-curve, den Wash-in-Perfusion-Index und die Wash-in-Rate im Bezug zum Durchblutungsverhaltens der malignomsuspekten Raumforderung (→ Tabelle 5). Die Korrelationen sind Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 5: Tabelle mit den VueBox®-Ergebnissen der Kontrastmittelultraschall(CEUS)-Untersuchungen. PE: Peak Enhancement; WiAUC: Wash-in-Area-under-the-curve; WiPI: Wash-in-Perfusion-Index; WiR: Wash-in-Rate. dB: Dezibel. a.u: arbitrary unit. (Daten erhoben am Universitätsklinikum Ulm, 2015-2016)

	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
PE in [a.u]	677,40	1557,10	30,13	5695,03
PE in [dB]	22,41	6,50	14,79	37,55
WiAUC in [a.u]	3532,40	4641,46	85,91	14888,37
WiAUC in [dB]	30,59	7,85	19,34	41,73
WiPI in [a.u]	438,63	964,51	19,16	3507,34
WiPI in [dB]	20,73	6,51	12,82	3,45
WiR in [a.u]	18,03	483,90	3,36	1766,45
WiR in [dB]	15,16	7,38	5,26	32,47

Tabelle 6: Tabelle der Korrelation mitsamt p-Wert des Vaskularisierungsquotienten (VQ) mit den Ergebnissen der quantifizierten Kontrastmittelultraschallauswertung. VQ: Vaskularisierungsquotient; PE: Peak Enhancement; WiAUC: Wash-in-Area-under-the-curve; WiPI: Wash-in-Perfusion-Index; WiR: Wash-in-Rate. p-Wert: Signifikanzwert, das heißt Korrelation ist statistisch signifikant, wenn $p < 0,05$. dB: Dezibel. a.u: arbitrary unit (willkürliche Einheit). (Daten erhoben am Universitätsklinikum Ulm, 2015-2016)

Korrelation von VQ mit	Korrelationskoeffizient r	p-Wert
PE in [a.u]	0,72104	0,0054
PE in [dB]	0,65918	0,0141
WiAUC in [a.u]	0,63604	0,0194
WiAUC in [dB]	0,30633	0,3087
WiPI in [a.u]	0,73337	0,0043
WiPI in [dB]	0,65642	0,0194
WiR in [a.u]	0,74304	0,0036
WiR in [dB]	0,82897	0,0005

3.3.4.3 Ergebnisse der Arrival Time von Untersucher und VueBox®

3.3.4.3.1 Ergebnisse der Arrival Time laut Untersucher

Die durchschnittliche Arrival Time (AT) der Lebermetastasen betrug laut Untersucher $14,69 \pm 3,30$ s. Der Mindestwert war 10 s und der Höchstwert 20 s. Bei den Frauen betrug die durchschnittliche AT $12,67 \pm 2,50$ s und bei den Männern ergab sich ein Wert von $16,43 \pm 2,99$ s.

3.3.4.3.2 Ergebnisse der Arrival Time laut VueBox®

Die durchschnittliche AT der metastasensuspekten Leberläsion betrug laut VueBox® $12,03 \pm 3,79$ s bei einem Minimum von 6,6 s und einem Maximum von 17,9 s. Die durchschnittliche AT bei den Frauen betrug $9,87 \pm 3,30$ s und bei den Männern ergab sich ein Wert von $13,89 \pm 3,30$ s.

3.3.4.3.3 Vergleich der Ergebnisse der Arrival Time von Untersucher und VueBox®

Das arithmetische Mittel der Differenzen der beiden unterschiedlichen ATs der FLL betrugen $2,66 \pm 4,22$ s. Der Minuend war die AT laut Untersucher und der Subtrahend die AT laut VueBox®. Von den dreizehn Wertepaaren legte VueBox® den Wert neunmal früher und dreimal später als der Untersucher. Da eine Differenz von 1 s zwischen den beiden AT-Angaben als akzeptabel angenommen wurde, wurde der AT-Differenzwert von -0,9 s weder als früher noch als später eingeordnet. Somit legte das CEUS-Auswertungsprogramm in 75% der Fälle den Zeitpunkt der Kontrastmittelankunft früher als der humane Untersucher und in 25% später. Das Minimum der AT-Differenzen betrug -3,6 s und das Maximum 11,6 s.

3.3.5.3 Beurteilung der relativen Vaskularisation der Läsion

Bei Beurteilung der relativen Durchblutung der Läsion im Vergleich zur Leber zeigte sich, dass in neun von dreizehn Fällen (69,2%) die FLL primär ein stärkeres und sekundär ein schwächeres Vaskularisationssignal hatte als das Leberparenchym, wobei in vier von dreizehn Fällen (30,8%) die Lebermetastase stets ein geringeres Signal im Vergleich zum Leberparenchym aufwies.

3.4 Ergebnisse der histopathologischen Untersuchungen

Unter den achtzehn punktablen Patienten entsprachen dreizehn Biopsate (→ Abbildung 13) histopathologisch einer Metastase eines gastrointestinalen oder pankreatikobiliären Primarius. Darunter waren drei Pankreaskarzinommetastasen, drei Metastasen eines neuroendokrinen Tumors, jeweils zwei Metastasen eines Magen- und eines Kolonkarzinoms und eines Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs sowie eine Ösophaguskarzinommetastase. Die anderen Läsionen entsprachen zum einen einem hepatozellulären Karzinom (HCC), einer Lymphommetastase und einer malignen hepatischen Absiedlung eines Hypopharynxkarzinoms und zum anderen einem Cancer of Unknown Primary (CUP) und einer ergebnislosen Pathologie.



Abbildung 13: B-Bild mit echoarmen, metastasensuspekten Lebertumor und intraläsionaler Biopsienadel (echoreiche, längliche Struktur). Die weiß gepunktete Linie entspricht der Führungslinie des dem Ultraschallkopf aufgesteckten Biopsierschussapparates. Der Pfeil markiert die links von ihm liegende, echoarme Lebermetastase.

4 Diskussion

4.1 Kurze Zusammenfassung des Ergebnisteils

Beide Ziele dieser Dissertation konnten erreicht werden. Zum einen wurden mSMI, CEUS und die Histologie unter Einbeziehung von quantitativer Auswertungssoftware wie VueBox® (CEUS) und ImageJ (mSMI) bei der Darstellung von Lebermetastasen verglichen, wobei das diagnostische Potential des neuen Dopplerverfahrens mSMI aufgezeigt werden konnte.

Und zum anderen wurde additiv mithilfe der B-Bild-Sonografie, der Farb-, Power- und ADF-Dopplerverfahren und der elastografischen Methoden SWE und SE die Heterogenität der gastrointestinalen und pankreatikobiliären Lebermetastasen untersucht und beschrieben. Eine zusätzliche sonografische Klassifikation der Metastasenentitäten war jedoch aufgrund der zu geringen Patientenanzahl nicht möglich.

4.2 Generelle Limitationen dieser Studie

Die dieser Doktorarbeit zugrunde liegende Studie weist mehrere Limitationen auf. Zuerst ist hier die geringe Anzahl von nur dreizehn Patienten zu erwähnen. Zwar war es schon hiermit möglich eine Aussage über die Korrelation der mittels CEUS erhobenen Vaskularisationsparameter und der bei mSMI errechneten Grauwertanalysen oder über die Möglichkeit einer Grauwertanalyse zur Auswertung des Durchblutungsverhaltens von hepatischen Absiedlungen maligner Primärtumore zu machen, jedoch wären die Ergebnisse aussagekräftiger, wenn die Studienpopulation größer gewesen wäre. Dies war jedoch nicht möglich, da nur wenige Patienten den Eingangskriterien für die Studie entsprachen. Das wahrscheinlich limitierendste Kriterium stellte die bereits erfolgte ärztliche Anordnung einer Kontrastmittel-verstärkten Ultraschalluntersuchung dar, da die meisten Patienten mit Lebermetastasen routinemäßig keiner CEUS-Untersuchung unterzogen werden. Dieses CEUS-Kriterium wurde jedoch aufgestellt, um den Patienten eine nicht medizinisch indizierte Kontrastmitteluntersuchung zu ersparen.

Des Weiteren ist zu bedenken, dass die Patienten tagsüber zu unterschiedlichen Zeiten untersucht worden waren. Zwar sollten sowohl die ambulanten als auch die stationären Patienten seit dem Vorabend vor der Ultraschalluntersuchung nüchtern gewesen sein, jedoch ist aufgrund des Untersuchungszeitraums von acht Uhr morgens bis fünf Uhr spätnachmittags die Zeit, in der die Patienten einer katabolischen Ernährungssituation

ausgesetzt waren, ein wesentlicher Faktor, der berücksichtigt werden muss. Es ist letztendlich nicht auszuschließen, dass zum einen die Nüchternperiode und zum anderen der Tageszeitpunkt, vor allem im Hinblick auf die zirkadiane Rhythmik hormoneller Regelkreisläufe, einen Einfluss auf die Vaskularisierung der Leber genommen hat.

Außerdem ist zu berücksichtigen, dass die sonografische Untersuchung der Patienten aufgrund des potentiell kritischen oder sogar lebensbedrohlichen Endbefundes einen von der psychischen Resilienz der entsprechenden Person abhängigen Belastungsfaktor dargestellt hat, der zur Aktivierung stressinduzierter Regelkreise geführt haben könnte, die unter anderem das Ergebnis, hier vor allem auch wieder bezüglich der Leberdurchblutung, beeinflussen hätten können, aber zum einen schwer zu kontrollieren und zum anderen nur durch aufwendige Zusatzuntersuchungen zu messen und zu dokumentieren gewesen wären. Ein weiterer Punkt, der beachtet werden sollte, ist, dass sämtliche Patienten, auch die dreizehn letztendlich ausgewerteten, von drei verschiedenen Ärzten untersucht wurden. Zwar handelt sich bei diesen Untersuchern um sehr erfahrene Ärzte, jedoch ist nicht auszuschließen, dass vor allem die subjektiv bewerteten Anteile der Studie von einem anderen Diagnostiker gleich, ähnlich oder sogar vollkommen anders bewertet worden wären. Für eine bessere Vergleichbarkeit der Untersuchungen und der aus ihnen gewonnenen Daten und eine Vermeidung von potentiell von der Subjektivität dependenten Werten wären nur durch einen einzigen sonografisch kundigen Arzt durchgeführte Ultraschalluntersuchungen nötig gewesen, die jedoch aufgrund organisatorischer Gesichtspunkte und der sonst noch niedriger ausfallenderen Patientenanzahl nicht möglich gewesen waren.

4.3 Statistische Limitationen

Bei der Auswertung der dreizehn untersuchten Lebermetastasen ergab sich das Problem, dass die Patientenanzahl relativ gering war. Infolge dieser niedrigen Patientenanzahl und der damit einhergehenden theoretischen Einteilung in Subgruppen mit noch weniger in die jeweiligen Gruppen Inkludierter war der Wilcoxon-Test nicht anwendbar. Dies begründet, warum im Ergebnisteil keine Subgruppenanalysen beispielsweise bezüglich Geschlecht und Altersintervallen durchgeführt werden konnten. Hierzu wären insgesamt bei weitem mehr Patienten nötig gewesen.

4.4 Vergleich von mSMI mit anderen Dopplerverfahren

4.4.1 Diagnostische Wertigkeit der verschiedenen Dopplerverfahren

Xiao et al. untersuchten 132 Patientinnen mit malignomsuspekten Mammaläsionen mit Farbdopplersonografie, mit CEUS und mit cSMI und mSMI, wobei sich bei der histologischen Untersuchung 58 Läsionen als maligne und 74 als benigne ergaben. Dabei konnten sie zeigen, dass auf Grundlage einer qualitativen Bewertung der intraläsionalen Gefäßmuster mSMI statistisch signifikant sensitiver bezüglich der Detektion von Blutflusssignalen in Brustläsionen gegenüber Farbdoppler ($p < 0,001$) und cSMI ($p < 0,001$) ist. [57] Diese Überlegenheit von mSMI bezüglich der Darstellung von Gefäßen gegenüber anderen Dopplerverfahren konnte in der dieser Doktorarbeit zugrunde liegenden Studie subjektiv und qualitativ bestätigt werden.

Eine höhere diagnostische Empfindlichkeit des cSMI gegenüber FDS und PDS bezüglich der Darstellung des Blutflusses konnten Chen et al. bei der Untersuchung der Vaskularisierung des Nervus medianus bei Patienten mit Karpaltunnelsyndrom aufzeigen. [7] Ähnliches konnte in dieser vorliegenden Doktorarbeit bestätigt werden, bei der der cSMI dem PDS in zwei und dem FDS in sogar drei Fällen überlegen war.

In der Studie von Hotta et al. konnte gezeigt werden, dass ADF die gleichen Ergebnisse bezüglich der Lebertumorvaskularisation erzielen konnte wie eine helikale dynamische CT-Aufnahme. Jedoch verglichen die Autoren die durch die ADF-Sonografie visualisierten Durchblutungsmuster nicht mit anderen Doppler-Ultraschall-Methoden. [22]

Heling et al. hingegen verglichen den Farbdopplerultraschall mit der ADF-Sonografie und demonstrierten, dass die neuere von beiden Ultraschallmethoden eine bessere Vaskularisierung von Gefäßen, vor allem bezüglich Auflösung, Abgrenzung und Sensitivität, als die ältere aufwies und somit als ihr überlegen anzusehen ist. [21] Diese Überlegenheit konnte auch in dieser Studie durch subjektiv-qualitative Bewertung der Durchblutung der Lebermetastasen dargestellt werden, da die ADF-Sonografie gegenüber der konventionellen FDS doppelt so häufig und bei der PDS in einem Fall mehr eine Vaskularisation der untersuchten malignitätsverdächtigen hepatischen Raumforderung aufwies, wohingegen sie der cSMI- und der mSMI-Dopplersonografie mit vier zu fünf beziehungsweise zu neun nur leicht beziehungsweise deutlich unterlegen war.

Des Weiteren konnten Babcock et al. in ihrer Studie eine dreifach höhere Sensitivität des Powerdopplers gegenüber der Farbdopplersonografie bezüglich der Darstellung eines vaskulären Blutflusses, vor allem in kleinen und langsam durchflossenen Gefäßen, aufzeigen.

Jedoch wiesen sie auch darauf hin, dass die PDS durch eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Flash- und Bewegungsartefakten eingeschränkt wird. [3] Auch in dieser Dissertation zugrunde liegenden Studie stellte sich der Powerdoppler mit 50% mehr dargestellten Vaskularisierungen von Lebermetastasen gegenüber der konventionellen FDS als überlegen dar.

4.4.2 Abwägen des Nutzens von mSMI

Ein vor allem zu berücksichtigender Nachteil des neuen Dopplerverfahrens mSMI ist die mangelnde Darstellbarkeit von Blutflussrichtungen. Dies macht es zum einen schwierig venöse von arteriellen Gefäßen zu differenzieren und zum anderen fehlt diese Fähigkeit exempli gratia bei der Diagnostik von arteriovenösen Kurzschlussverbindungen, wie sie hingegen mit dem konventionellen Farbdopplerultraschall möglich ist.

Des Weiteren ist nachteilig, dass mSMI bisher nur an Ultraschallgeräten der Firma Toshiba (Minato, Tokio, Japan) angewendet werden kann.

Vorteilhaft ist jedoch, dass mSMI durch den ihm zugrunde liegenden intelligenten Algorithmus kleinere und feinere Gefäße darstellen kann als es mit konventionellen Dopplern bisher möglich war. [16,20,25,32] Des Weiteren scheint dieses neue Dopplerverfahren auch der quantitativen Auswertung durch Grauwertanalysen mittels Anwendung des Bildanalyseprogramms ImageJ zugänglich zu sein, was zukünftig der Objektivierung von dopplersonografischen Ultraschalluntersuchungen dienlich sein könnte. In der Anwendung und Bedienung ist mSMI nicht komplizierter als ältere und bekanntere Dopplersonografiemethoden und somit im klinischen Alltag zum einen für mit dieser neuen Doppler-Ultraschall-Methode das erste Mal konfrontierten Ärzten jedweden Ausbildungsstandes bei ausreichenden sonografischen Kenntnissen schnell in der Anwendung erlernbar und zum anderen damit auch baldmöglichst für diagnostische Zwecke einsetzbar.

4.5 Vergleich von mSMI mit Elastografie

4.5.1 Vergleich der elastografischen Werte

4.5.1.1 Strain-Elastografie

Onur et al. untersuchten 82 Patienten mit FLLs elastografisch und zeigten, dass mit SE untersuchte maligne Leberläsionen sich statistisch signifikant ($p < 0,0001$) von benignen Raumforderungen wie Hämangiomen und FNHs unterscheiden. Jedoch konnten sie keine statistische Signifikanz bezüglich der unterschiedlichen Metastasenentitäten feststellen. [38] Des Weiteren ist die SE eine elastografische Möglichkeit, um sich schnell einen Überblick über die Gewebselastizität der untersuchten Region zu verschaffen, jedoch zeigte sich, dass der subjektive Eindruck bezüglich der farblich visualisierten Steifigkeit der Lebermetastasen im Vergleich zum normalen benachbarten Lebergewebe zum Teil stark von den schwellenelastografisch gemessenen Scherwellengeschwindigkeiten abweichen kann.

4.5.1.2 Scherwellenelastografie

4.5.1.2.1 Scherwellenelastografie der Lebermetastasen

In der Metaanalyse von Ying et al., die acht Studien auswertete, ergab sich zwar, dass die Elastografie dazu geeignet ist, um maligne Leberläsionen von gutartigen mit einer hohen Sensitivität und Spezifität zu unterscheiden, jedoch gingen die Autoren nicht näher auf die etwaigen unterschiedlichen Scherwellengeschwindigkeiten verschiedener Lebermetastasenentitäten ein. [59]

Kim et al. geben die elastografischen Durchschnittswerte von Metastasen, exklusive diejenigen von Kolonkarzinomen, mit $2,82 \pm 0,96$ m/s an, wobei sie Kolonkarzinommetastasen separat mit $3,70 \pm 0,61$ m/s angeben. [24] Diese Wert decken sich ungefähr mit den Werten dieser Studie. Die beiden Kolonkarzinommetastasen haben ein arithmetisches Mittel von $4,04 \pm 2,62$ m/s, während der Wert für die übrigen elf Metastasen bei $3,09 \pm 1,33$ m/s liegt. Damit kann auch bestätigt werden, dass Lebermetastasen im Vergleich zu den in dieser Studie erhobenen Daten und den Werten des Reviews von Dong et al. tendenziell höhere Scherwellengeschwindigkeiten zeigen als das sie umgebende Leberparenchym. [14] Jedoch ist zu berücksichtigen, dass fünf der dreizehn in dieser Studie untersuchten und ausgewerteten Lebermetastasen weicher als das Leberparenchym sind. Außerdem zeigen

sich die arithmetischen Mittelwerte der unterschiedlichen Metastasenentitäten sehr differenziert, wobei aber aufgrund der geringen Patientenzahl und der zu erwartenden geringen Aussagekraft auf eine Subgruppenanalyse verzichtet wurde.

4.5.1.2.2 Scherwellenelastografie des Leberparenchyms

4.5.1.2.2.1 Problem der unterschiedlich hohen scherwellenelastografischen Mittelwerte

Dong et al. listeten in ihrem Review über scherwellenelastografische Werte des Leberparenchyms ohne Ausnahme arithmetische Mittel in [m/s] auf, die teils deutlich unterhalb des in dieser Studie gemessenen Mittelwerts liegen. [14] Im Folgenden sind die Ergebnisse einiger dieser Studien, die von oben genanntem Review erfasst wurden, exemplarisch aufgeführt.

Popescu et al. untersuchten mit dem Ultraschallgerät Acuson S2000 von Siemens 82 gesunde Menschen, wovon 47 Frauen und 29 Männer waren, mit einem Durchschnittsalter von $34,5 \pm 14,3$ Jahren und brachten für das Leberparenchym einen elastografischen Mittelwert von $1,15 \pm 0,21$ m/s hervor. Sie fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Männern ($1,16 \pm 0,21$ m/s) und Frauen ($1,14 \pm 0,22$ m/s) ($p = 0,67$) sowie unter den verschiedenen Altersgruppen ($p > 0,05$). [41]

Gallotti et al. wendeten bei achtzehn Frauen und siebzehn Männern, also 35 Personen insgesamt, mit einem durchschnittlichen Alter von 34,7 Jahren die Scherwellenelastografie an und erhielten einen mittleren Geschwindigkeitswert von 1,59 m/s bei einem Minimum von 0,76 m/s und einem Maximum von 3,43 m/s. Gallotti et al. verwendeten das Ultraschallgerät Acuson S2000 von Siemens. [19]

In der Studie von Son et al. wurden 108 Probanden, darunter 50 Frauen und 58 Männer, mit einem Durchschnittsalter von $35,5 \pm 11,8$ Jahren mit dem Acuson S2000 von Siemens untersucht. Es ergab sich ein durchschnittlicher Wert von $1,07 \pm 0,11$ m/s bei einem Minimum von 0,79 m/s und einem Maximum von 1,27 m/s. Son et al. konnten hinsichtlich des Alters, des Geschlechts und des BMIs keinen statistisch signifikanten Zusammenhang aufzeigen. [50]

Sporea et al. untersuchten 103 Probanden, bei denen bisher keine Lebererkrankung bekannt war, mit dem iU22 von Philips und erhielten einen Mittelwert von $1,08 \pm 0,12$ m/s für die Scherwellengeschwindigkeit. [51]

Die Diskrepanz zwischen den oben aufgeführten Werten der scherwellenelastografischen Untersuchung und des Leberparenchyms und der in dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie

erhaltenen Werte könnte auf mehrere Gründe zurückzuführen sein. Zum einen wurden verschiedene Ultraschallgeräte mit verschiedenen Schallköpfen angewandt, was die Vergleichbarkeit der hier vorliegenden Daten schwierig macht. Zum anderen schlossen oben genannte Studien ausschließlich Probanden ein, bei denen anamnestisch keine hepatische Erkrankung bestand und beziehungsweise oder der Leberfunktionstest ohne pathologischen Befund ausfiel und beziehungsweise oder die während der Studienteilnahme erfolgte sonografische Untersuchung der Leber keinerlei Anhalt für eine hepatische Pathologie ergab. Die in diesen Studien verwendeten Kohorten stehen damit in einem starken Kontrast zu den teils multimorbiden Patienten mit ihrem teils langjährigen Leidensweg und der vorliegenden hepatischen Metastasierung.

In der Elastografie-Studie von Maaß ergaben sich bei der Untersuchung von zirka dreihundert Probanden mit dem Ultraschallgerät Aplio 500 von Toshiba tiefenabhängige Mittelwerte für die Scherwellengeschwindigkeiten. In drei, fünf und sieben Zentimeter Messtiefe ergaben sich mittlere Scherwellengeschwindigkeiten von $1,82 \pm 0,67$ m/s, $2,02$ m/s bzw. $3,05 \pm 0,78$ m/s, wobei die Spannweite $5,25$ m/s, das Minimum $1,14$ m/s und das Maximum $6,39$ m/s betrug. Des Weiteren berichtet die Arbeit von einer signifikanten Korrelation sowohl vom BMI und der Scherwellengeschwindigkeit als auch vom Alter und der Scherwellengeschwindigkeit, wobei diese nur bei drei und fünf Zentimeter Tiefe bzw. drei Zentimeter Tiefe zu verzeichnen waren. Maaß konnte außerdem zeigen, dass Männer einen statistisch signifikant höheren Wert hatten als Frauen. [31]

Das in dieser Studie erhobene arithmetische Mittel von $2,576 \pm 0,720$ m/s bei einem Mindestwert von $1,522$ m/s und einem Höchstwert von $3,762$ m/s deckt sich ungefähr mit den von Maaß erhobenen Daten und zeigt, dass die durchschnittlichen Werte des Ultraschallgeräts Aplio 500 von Toshiba über den oben genannten Mittelwerten anderer sonografischer Geräte liegen und somit prinzipiell schwierig zu vergleichen sind.

4.5.1.2.2.2 Scherwellenelastografie und Alter

Ein weiterer Grund für das Abweichen der in dieser Studie erhobenen Messergebnisse von jenen, die bei Dong et al. in ihrer Meta-Analyse aufgelistet wurden, könnte auch an dem hohen Durchschnittsalter der Studienteilnehmer von $63,0 \pm 11,8$ Jahren in der dieser Dissertation zugrunde liegenden Studie liegen, da das arithmetische Mittel des Lebensalters in allen anderen Studien niedriger lag. [14] Zwar wurde beispielsweise von Madhok et al. oder von Son et. al. ein statistisch signifikanter Zusammenhang von Alter und Höhe der Scherwellengeschwindigkeiten widerlegt, doch kann es aufgrund einer fehlenden

Studienpräsenz von hochbetagten Menschen zu einer Verzerrung kommen, da sich hepatische Umbauprozesse eventuell erst in höherem Alter bemerkbar machen. [33,50]

4.5.1.2.2.3 Scherwellenelastografie und BMI

Zu berücksichtigen ist sicherlich auch der BMI. In dieser Pilotstudie ergab sich eine negative Korrelation von $r = -0,4639$ bezüglich BMI und Scherwellengeschwindigkeit des Leberparenchyms. Dies würde bedeuten, dass ein höherer BMI mit niedrigeren Messwerten einhergehen würde. Geht man davon aus, dass Personen mit einem höherem BMI auch eine stärkere Leberverfettung aufweisen, wäre diese Korrelation unter Berücksichtigung der laut Schmitt et al. niedrigeren Dichte von Fett- gegenüber Lebergewebe logisch erklärbar, denn die niedrigere Dichte von Fettgewebe bedeutet eine geringere Scherwellengeschwindigkeit von verfetteten Lebern. [47] Zwar lag bei den Patienten der Body-Mass-Index bei $25,2 \pm 5,4$ kg/m² und sieben von ihnen hatten Übergewicht oder Adipositas Grad I, doch zeigten nur jeweils zwei Patienten sonografisch eine Steatosis hepatis Grad I oder II. Nichtsdestotrotz kann der durchschnittlich übernormale BMI der Studienteilnehmer die erhöhten scherwellenelastografischen Werte nicht erklären. Kumar et al. beispielsweise zeigten außerdem, dass die Lebersteifigkeit ab dem Normalgewicht mit zunehmendem BMI zunimmt. [27] Damit wäre zwar erklärt, warum die durchschnittliche SWE-Werte des Leberparenchyms gegenüber den anderen Studien erhöht sind, jedoch bleibt die negative Korrelation zwischen BMI und Scherwellengeschwindigkeit unberücksichtigt. Schließlich muss man auch berücksichtigen, dass alle Studien, die einen statistisch signifikanten Zusammenhang der SWE-Werte mit dem BMI ergeben haben, sich auf die Einheit [kPa] und nicht [m/s] berufen. Son et al. hingegen untersuchten die Scherwellengeschwindigkeit in [m/s], fanden aber keine statistische signifikante Korrelation zum BMI. [50]

4.5.1.2.2.4 Scherwellenelastografie und Begleiterkrankungen

Ein letzter Punkt, der bei der Diskussion um die erhöhten durchschnittlichen SWE-Werte noch zu berücksichtigen ist, ist der, dass sämtliche von Dong et. al. aufgelisteten Studien lebergesunde Personen inkludierten, wobei es sich in dieser Pilotstudie um zum Teil multimorbide Patienten mit fernmetastasierten Karzinomen handelte, deren durchschnittlich höheres Lebensalter und damit potentiell höhere Kumulativdosis hepatotoxischer Reize Einfluss auf die entsprechenden Steifigkeitswerte nehmen könnten. [14]

4.5.1.2.2.5 Abweichungen von den EFSUMB Guidelines und deren Begründung

In den aktuellen Elastografie-Richtlinien der European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) wird für eine Bestimmung der Elastizität des Leberparenchyms der Mittelwert von zehn beziehungsweise mindestens drei separaten elastografischen Messungen bei der Transient Elastography (TE) und der point-SWE (pSWE) beziehungsweise der 2D-SWE gefordert. Dies weist von der dieser Doktorarbeit zugrundeliegenden Studie dahingehend ab, dass bei der Steifigkeitsmessung des Lebergewebes bei der in dieser Studie inkludierten Patienten unter Anwendung von SWE lediglich fünf Messungen erfolgten.

Dabei ist zum einen zu berücksichtigen, dass die Empfehlung für die Durchführung von zehn Messungen auf Studien bezüglich der Detektion von Leberfibrose begründet ist, während in dieser Doktorarbeit die fünffache Messung der Elastizität des Leberparenchyms und das daraus ermittelte arithmetische Mittel ausschließlich der elastografischen Vergleichbarkeit mit den ebenfalls gemessenen Werten der entsprechenden Lebermetastase diene. Nichtsdestotrotz könnte es sein, dass zehn statt fünf Messungen die erhaltenen Mittelwerte verlässlicher hätten machen können, wobei mit eben jener Begründung auch zwanzig, dreißig und so weiter Messungen hätten erfolgen können. Da derzeit hierzu noch Richtlinien fehlen, bleibt die Anzahl der Messungen eine individuelle Entscheidung.

Des Weiteren ist den EFSUMB-Empfehlungen zu entnehmen, dass die Korrelation der histologisch bestätigten Leberfibrose mit den erhaltenen Werten der angewandten Scherwellenelastografie am höchsten ist, wenn die Messungen innerhalb der ersten drei subkapsulären Zentimeter durchgeführt werden. Obwohl die Detektion einer Leberfibrose und der damit einhergehenden Versteifung des hepatischen Gewebes wegen der Vergleichbarkeit mit der Elastizität der malignen Leber Raumforderungen auch für diese Studie von Bedeutung ist, so war es bezüglich des Studienaufbaus jedoch wichtiger, die tiefenabhängige Änderung der elastografisch gemessenen Scherwellengeschwindigkeiten zu berücksichtigen und deswegen die entsprechenden Messungen des Leberparenchyms auf möglichst gleicher Höhe, also dementsprechend in etwa gleich weiter Entfernung vom Ultraschallkopf, bezüglich der Lebermetastase erfolgen zu lassen. [13]

4.5.2 SMI und Elastografie

In der Studie von Arslan et al. wurden verschiedene Ultraschallverfahren bezüglich ihres diagnostischen Potentials zur Beurteilung einer radialen Epicondylitis angewandt. Dabei

zeigten sie, dass SMI und Elastografie, hier explizit die SE, zum einen eine ähnliche Spezifität und Sensitivität bezüglich der Diagnose eines sogenannten Tennisellenbogens aufwiesen, und zum anderen, dass sie der konventionellen Farbdopplersonografie und dem Powerdopplerverfahren überlegen waren. Des Weiteren wiesen sie nach, dass die gemeinsame Anwendung von SE mit der B-Bild-Sonografie hinsichtlich Sensitivität und Genauigkeit sogar noch besser war und nur von der Kombination von SMI und BBS übertroffen wurde. Bei der additiven Anwendung von SE zu den beiden letztgenannten Verfahren konnten die Autoren jedoch kein höheres diagnostisches Potential aufzeigen. Außerdem konnten Arslan et al. eine statistisch signifikante Korrelation ($p < 0,001$) zwischen SE und dem neuen Dopplerverfahren SMI ermitteln. [2]

Vergleicht man nun die Ergebnisse der oben genannten Studie mit den in dieser Dissertation erhobenen Werten, dann zeigt sich, dass es in dieser Arbeit nicht möglich war, eine Korrelation zwischen SMI und den Elastografie-Modalitäten, geschweige denn eine statistisch signifikante, nachzuweisen. Dies könnte zum einen an den unterschiedlichen diagnostischen Zielen, hier die Sonografie von Lebermetastasen und dort die Untersuchung von radialen Epicondylitiden, sein. Zum anderen könnte es auch an der niedrigen Patientenzahl n ($n=13$ versus $n=44$) oder an anderen Faktoren liegen. Bezüglich dessen besteht somit noch künftiger Klärungsbedarf, der in weiteren Studien abgeklärt werden sollte.

4.6 Vergleich von mSMI mit CEUS

4.6.1 Vaskularisation in mSMI und CEUS

Die früharterielle stärkere Durchblutung und das wash-out-Phänomen von hepatischen Absiedlungen maligner Primarien ermöglicht es mithilfe des Kontrastmittel-verstärkten Ultraschalls maligne von benignen fokalen Leberläsionen mit einer hohen Sensitivität und Spezifität zu differenzieren. [57] Geht man nun davon aus, dass Lebermetastasen arteriell stärker durchblutet sind als das benigne Leberparenchym, so folgt daraus, dass ein Areal stärkerer Vaskularisation sich in der monochromen Superb-Microvascular-Imaging-Dopplersonografie, bei der Gefäße in mit Grad der Durchblutung heller werdenden Grautönen dargestellt werden, hyperechogener darstellen sollte. Eben dieses zeigt der VQ an. Ausschließlich bei allen untersuchten und ausgewerteten Patienten zeigte er sich mit einem Wert von über Eins bei einem $p=0,0002$, was darauf schließen lässt, dass die diagnostisch fokussierten Lebermetastasen eine stärkere arterielle Vaskularisation aufwiesen als das sie umgebende Leberparenchym.

Auch die signifikante Korrelation zwischen den Grauwertanalyse-Ergebnissen der SMI-Dopplersonografie-Untersuchungen mithilfe von ImageJ und den Durchblutungsparametern der CEUS-Untersuchung, die man durch die Auswertung mittels VueBox® erhalten hat, lässt den Schluss zu, dass es einen nachweisbaren Zusammenhang zwischen der dargestellten Durchblutung in der neuen Dopplersonografie-Methode und dem Grad der Vaskularisation im Kontrastmittel-verstärkten Ultraschall gibt. Zudem hat sich gezeigt, dass ein höherer VQ mit tendenziell höheren Durchblutungsparametern korreliert, was bedeutet, dass man bei einer qualitativ und quantitativ stärkeren Durchblutung der fokalen Leberläsion im CEUS eine für die Grauwertanalyse hyperechogenere Raumforderung bei der Anwendung von mSMI erkennen müsste.

4.6.2 Limitationen der Studie im Bezug zu mSMI und ImageJ

Eine Limitation dieser Studie ist zum einen die geringe Anzahl der Patienten, die vor allem den einzelnen Entitäten der Lebermetastasen und ihrer Spezialitäten nicht gerecht werden kann. Zum anderen hängt die Grauwertanalyse sehr von den parenchymatösen Gegebenheiten ab, da die Präsenz von größeren Gefäßen und deren Einbezug in die das Auswertungsfeld vorgebende ROI zu höheren Werten führen würde, als wenn man diese nicht mit einbezieht. Die Abhängigkeit der Vaskularisierungsvisualisierung mittels SMI von diesen parenchymatösen Gegebenheiten beschrieben schon Kuroda et al. Diese untersuchten mithilfe von Superb-Microvascular-Imaging die hepatische Gefäßarchitektur von einhundert Patienten mit Hepatitis-C-Infektion und klassifizierten das gewonnene Bildmaterial anhand der vaskulären Muster in fünf Typen. Dabei konnten sie einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) zwischen dem SMI-Durchblutungsmuster und dem Fibrosegrad feststellen. [28] Des Weiteren wurden für die Auswertung lediglich unterschiedliche zweidimensionale mSMI-Bilder der hepatischen Metastasen verwendet, die im Vergleich zu dreidimensionalen Aufnahmen und deren Auswertungen stets nur einen Teil der metastatischen Vaskularisation abbilden können.

Außerdem ist noch zu berücksichtigen, dass die Grauwertanalyse durch ImageJ, und damit einhergehend ihre Ergebnisse, störanfällig bezüglich des Durchblutungszeitpunkts des Leberparenchyms und den Metastasen sein könnte, da neben den bei den generellen Limitationen schon genannten Punkten es auch eine Rolle spielen könnte, ob man das mSMI-Bild, das der Analyse zugänglich gemacht werden soll, in der Systole oder Diastole des Herzens speichert. Inwieweit dies die Resultate beeinflusst, konnte in dieser Dissertation nicht beantwortet werden und wurde bisher auch in keiner Studie veröffentlicht. Inwieweit

eine standardisierte pulssynchrone Bildspeicherung eine Verbesserung der Ergebnisse gebracht hätte, bleibt somit offen. Weitere Studien sind für die Beantwortung dieser Frage vonnöten.

4.6.3 Vergleich der mSMI-Ergebnisse mit bisherigen Studien

Trotz dieser Limitationen konnten die Nützlichkeit und das große Potential dieses neuen Dopplerverfahrens, das schon Gabriel et al. und Xiao et al. beschrieben haben, bestätigt werden. [18,57]

Xiao et al. konnten in ihrer bereits weiter oben erwähnten Studie zu mammären Läsionen zeigen, dass die diagnostische Leistungsfähigkeit des mSMI sich nicht signifikant von CEUS unterscheidet. [57]

Bei Lebertumoren wie FNHs und Hämangiomen wurde in verschiedenen Arbeiten bereits die diagnostische Nützlichkeit von SMI beschrieben [26,29].

Korneev et al. wendeten in ihrer Studie an fünfzig verschiedenen Patienten mit FLLs unterschiedlicher Dignität SMI an, wodurch sie aufzeigen konnten, dass das neue Dopplerverfahren zur Differenzierung maligner von benignen Lebertumoren und damit zur Reduktion unnötiger hepatischer Biopsien geeignet ist. [26]

Des Weiteren untersuchten Lee et al. neunundzwanzig FLLs der Leber, worunter fünfzehn Hämangiome, sieben FNHs und sieben hepatozelluläre Karzinome waren, und kamen zu dem Ergebnis, dass sich die mit mSMI darstellbaren Vaskularisierungsmuster aufgrund ihrer Verschiedenheit zur diagnostischen Einordnung von Lebertumoren eignen. [29]

In der Arbeit von Ohno et al. wurden außerdem einundachtzig SMI-Ultraschalluntersuchungen an Kindern durchgeführt, wodurch die Autoren aufzeigen konnten, dass das neue Dopplerverfahren weniger Bewegungsartefakte aufweist und kleinkalibrige Gefäße besser darstellt, als es mit den bisher vorhandenen Dopplertechniken möglich ist. [37]

Die in den oben genannten Studien erzielten Ergebnisse decken sich mit den in dieser Arbeit erhaltenen Erkenntnisse, vor allem, dass sich zum einen SMI in seinem monochromen Modus in einer bisher so nicht verfügbaren Detailliertheit bezüglich der Visualisierung mikrovaskulärer Strukturen darstellt und zum anderen, dass sich die neue Dopplertechnik zur potentiellen Differenzierung diverser Lebertumore eignet. Jedoch müssen, um der Unterscheidung von hepatischen FLLs gegenüber Lebermetastasen gerecht zu werden, weitere Studien mit ImageJ-quantifizierten mSMI-Auswertungen durchgeführt werden.

4.6.4 Vorteile von mSMI gegenüber CEUS

Die Superb-Microvascular-Imaging-Dopplersonografie hat gegenüber der Untersuchung mittels CEUS mehrere Vorteile. Zum einen benötigt man bei der Anwendung von SMI kein Kontrastmittel. Das derzeit gängige SonoVue® wird zwar allgemein gut vertragen, jedoch besteht das Risiko einer anaphylaktischen oder anderweitig unerwünschten Reaktion. Selbstverständlich muss man sich auch die bei jeder erneuten Anwendung anfallenden Kosten des Kontrastmittels vergegenwärtigen, wohingegen bei der Untersuchung mittels SMI-Dopplersonografie keine zusätzlichen Kosten pro untersuchtem Patienten anfallen. Des Weiteren muss für die Kontrastmittelgabe ein intravenöser Zugang mit all seinen potentiellen Gefahren gelegt werden, was bei SMI nicht erforderlich ist. Und zuletzt ist noch daran zu denken, dass die Kontrastmittel-verstärkte Sonografie mit SonoVue® aufgrund der mit der Zeit fortschreitenden Destruktion der Phospholipidbläschen eine zeitliche Limitierung aufweist, wohingegen die Aussagekraft des SMI nicht temporär bedingt ist. [18]

4.6.5 Abschließende Beurteilung von mSMI versus CEUS

Zur abschließenden Evaluation der Wertigkeit von SMI zur Dignitätsbeurteilung von Leber Raumforderungen sind weitere Studien vonnöten. Auch die Besonderheiten der unterschiedlichen Subgruppen hepatischer Metastasen müssen beachtet werden, da beispielsweise Absiedlungen neuroendokriner Tumoren fast immer hypervaskularisiert sind. [36]

4.7 Tumorheterogenität

Rickes et al. zeigten, dass sonografisch untersuchte Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren statistisch signifikant häufiger hypervaskularisiert sind als jene von Adenokarzinomen. [43] In dieser hier vorliegenden Studie zeigten sich zum Vergleich im mSMI-Modus die NET-Metastasen in allen Fällen mindestens gering vaskularisiert, während sich die übrigen Metastasen nur in fünf von neun Fällen durchblutet zeigten. Bei Verwendung der Farbdopplersonografie zeigten sich sogar zwei Drittel der neuroendokrinen Lebermetastasen vaskularisiert, wohingegen keine der anderen Metastasen eine Durchblutung aufwies. Dieses Verhältnis, dass die hepatischen Absiedlungen maligner neuroendokriner Neoplasien prozentual häufiger und verhältnismäßig stärker durchblutet waren als die anderen untersuchten Leber Raumforderungen, ist auch bei Anwendung aller

anderen in der Studie eingesetzten Dopplersonografiemethoden zu sehen gewesen.

In der Studie von Sun et al. konnte gezeigt werden, dass die gleichzeitige Anwendung von Elastografie, der Bestimmung des alpha-Fetoproteins (AFP) und einer CEUS-Quantifizierung besser zwischen malignen und benignen Leber Raumforderungen unterscheiden konnte als die diagnostische Anwendung zweier oder nur eines der genannten diagnostischen Möglichkeiten. [53] Bisher gibt es seitens der EFSUMB jedoch noch keine Empfehlungen bezüglich der Scherwellenelastografie bei Lebertumoren. [12] In diesem Sinne wäre es auch die Absicht der hier vorliegenden Dissertation durch die Kenntnis des sonografischen Aussehens bösartiger Lebertumore in verschiedenen Ultraschallmethoden und deren Klassifikation zum einen die Dignität der entsprechenden FLL zu beurteilen, aber zum anderen auch eine Aussage über deren histopathologisches Korrelat zu ermöglichen.

4.8 Schlussfolgerung

Um letztendlich das Ergebnis dieser Dissertation schlussfolgernd darstellen zu können, ist es nötig auf zwei Aspekte einzugehen, die schon ihren inhaltlichen Schwerpunkt in dieser Arbeit erhalten haben. Der erste Aspekt ist die durch verschiedene Ultraschallverfahren ermöglichte vielseitige sonografische Deskription der Heterogenität von Lebermetastasen gastrointestinaler oder pankreatikobiliärer Primären. Der zweite Aspekt ist der Vergleich des mit dem Bildanalyseprogramm ImageJ quantifizierten neuen Doppler-Sonografie-Verfahrens Superb-Microvascular-Imaging im monochromen Modus mit den durch VueBox® errechneten Vaskularisationsparametern des Kontrastmittel-verstärkten Ultraschalls.

Im Hinblick auf den ersten Aspekt ergab sich, dass mittels der neun verschiedenen Ultraschallverfahren die morphologische Diversität der untersuchten Lebermetastasen dargestellt werden konnte, wobei zum einen bestimmte Charakteristika verschiedener Metastasenentitäten, die bereits in der internationalen Literatur sonografisch erfasst wurden, bestätigt werden konnten und zum anderen Hinweise auf weitere Klassifizierungsmöglichkeiten aufgezeigt wurden. Jedoch war es aufgrund der niedrigen Patientenanzahl nicht möglich, die Entität der Lebermetastasen anhand deren Visualisierung durch die neun verschiedenen sonografischen Verfahren zu klassifizieren. Hierzu sind wesentlich umfangreichere Studien mit einer größeren Anzahl an Studienteilnehmern vonnöten.

Bezüglich des zweiten Aspekts zeigte sich, dass die Quantifizierung der durch das monochrome Superb-Microvascular-Imaging dargestellten Durchblutung als

Vaskularisierungsquotient es zum einen ermöglichte, eine statistisch signifikante ($p=0,0002$) stärkere Vaskularisierung des Lebermetastasengewebes im Vergleich zum benachbarten Leberparenchym darzustellen, und zum anderen ergab, dass zwischen dem VQ und den Ergebnissen der quantifizierten Gefäß- und Blutflussdarstellungen des Kontrastmittel-gestützten Ultraschalls eine wertebezogene Korrelation von $r = 0,31$ bis $r = 0,83$ besteht. Diese beiden Punkte lassen zuletzt die Schlussfolgerung zu, dass quantifiziertes monochromes Superb-Microvascular-Imaging den Durchblutungszustand von Lebermetastasen hinreichend beurteilen kann und zukünftig bei der Dignitätsbeurteilung von Lebertumoren und einer damit potentiell einhergehenden Reduzierung von unnötigen Leberbiopsien hilfreich sein könnte.

5 Zusammenfassung

Im Zeitraum vom 5. August 2015 bis zum 8. September 2016 wurden in die dieser Dissertation zugrunde liegenden Studie zweiundvierzig Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf eine maligne fokale Leberläsion (FLL) inkludiert, wobei anschließend bei nur dreizehn von ihnen eine sonografisch verwertbare Lebermetastase eines gastrointestinalen oder pankreatikobiliären Malignoms vorlag. Diese wurden bezüglich des Studienziels zum einen dafür herangezogen, um das monochrome Superb Microvascular Imaging (mSMI), ein neues Dopplersonografieverfahren, den Kontrastmittel-verstärkten Ultraschall (CEUS) und die Histologie unter Einbeziehung von quantitativer Auswertungssoftware wie VueBox® (CEUS) und ImageJ (mSMI) bei der Darstellung von Lebermetastasen zu vergleichen, sodass das diagnostische Potential des neuen Dopplerverfahrens beurteilt werden konnte, und zum anderen, um mit zusätzlicher Hilfe der B-Bild-Sonografie, der Farb-, Power- und Advanced-Dynamic-Flow(ADF)-Dopplerverfahren und der elastografischen Methoden Scherwellenelastografie (SWE) und Strain-Elastografie (SE) die Heterogenität der gastrointestinalen und pankreatikobiliären Lebermetastasen zu untersuchen.

Für die sonografischen Untersuchungen wurde das Ultraschallgerät Aplio 500 und der Schallkopf 6Cs1 der Firma Toshiba (Minato, Tokio, Japan) verwendet. Initial wurden die Patienten nach ausführlicher Anamnese mit dem B-Bild-Ultraschall untersucht, um die malignitätsverdächtige Leberraumforderung zu lokalisieren, den zu bewertenden und potentiell bestmöglich zu biopsierenden Tumor auszuwählen und bezüglich B-Bild-sonografischer Gesichtspunkte wie Echogenität und Größe zu beurteilen. Anschließend wurde die Vaskularisierung der entsprechenden Raumforderung mit den dopplersonografischen Verfahren in drei Grade eingeteilt. Dabei wurde zuerst der Farbdopplerultraschall verwendet, dann der Powerdopplerultraschall und die ADF-Dopplersonografie und zuletzt die neuen Verfahren des farbigen Superb-Microvascular-Imaging (cSMI) und des mSMI. Bei mSMI wurden außerdem noch repräsentative Bilder der Vaskularisierung der Metastasen und des benachbarten Leberparenchyms mittels des Grauwertanalyseprogramms ImageJ (Bethesda, Maryland, USA) quantifiziert und die ins Verhältnis gesetzten Grauwerte des mSMI, bei dem hellere Farbtöne einer stärkeren Durchblutung entsprechen, der Lebermetastase und des benachbarten hepatischen Parenchyms als Vaskularisierungsquotient (VQ) ausgedrückt. Nach der Anwendung der Dopplermethoden erfolgten die elastografischen Verfahren SWE und SE, bei denen die malignitätsverdächtige FLL und das benachbarte Parenchym quantitativ als

Scherwellengeschwindigkeit in Metern pro Sekunde beziehungsweise qualitativ als subjektiv-visueller Steifigkeitsvergleich bewertet wurden. Zuletzt wurden mit Hilfe von CEUS die Vaskularisierung der Lebermetastase in Echtzeit untersucht und anschließend der quantitativen Auswertung mittels VueBox® (Bracco, Mailand, Italien) unterzogen, um die erhaltenen Werte mit dem VQ zu vergleichen.

Bezüglich der Ergebnisse zeigte der VQ in allen Fällen ein im Vergleich zum normalen Leberparenchym stärkeres mSMI-Signal ($p=0,0002$). Zwischen dem VQ und den quantifizierten CEUS-Werten besteht eine wertebezogene Korrelation von $r=0,31$ bis $r=0,83$. Der Mittelwert der Scherwellengeschwindigkeiten der SWE-Untersuchung lag bei den Lebermetastasen bei $3,249 \pm 1,487$ m/s bei einem Mindestwert von 1,578 m/s und einem Höchstwert von 5,894 m/s und beim Leberparenchym bei $2,576 \pm 0,720$ m/s bei einem Mindestwert von 1,522 m/s und einem Höchstwert von 3,762 m/s. Aufgrund der zu kleinen Subgruppen war eine statistische Auswertung derselbigen nicht möglich, jedoch zeigten sich tendenziell unterschiedliche Werte bei Betrachtung des Geschlechts, des Alters und der Entität des Primärtumors. Die SE stellte die Lebermetastasen mehrheitlich steifer als das hepatische Gewebe dar, wobei die elastografischen Verfahren aber nur in sechs von dreizehn Fällen miteinander übereinstimmten. Das mSMI zeigte sich im direkten Vergleich mit den anderen angewandten Dopplerverfahren, auch gegenüber dem cSMI, überlegen.

Problematisch in der Studie war vor allem die relativ niedrige Anzahl der Patientinnen und Patienten, die die Klassifikation von verschiedenen Entitäten der Lebermetastasen unmöglich machte. Hierzu sind größere Studie mit einer größeren Anzahl an inkludierten und untersuchten Patienten nötig. Des Weiteren war es schwierig Vergleichswerte für die elastografischen Verfahren zu finden, da die vorhandenen Studien zum Großteil andere Ultraschallgeräte verwendeten. Lediglich mit einer Studie konnte eine Abdeckung der erhaltenen Werte des Leberparenchyms und eine Bestätigung der tendenziell höheren SWE-Werte im Vergleich zu anderen Geräten erreicht werden.

Schlussfolgernd kann zweierlei gesagt werden: Zum einen, dass mithilfe von mSMI quantitativ und dessen Quantifizierung durch ImageJ der Durchblutungszustand von fokalen Leberläsionen beurteilt werden kann, was eventuell zukünftig bei der Dignitätsbeurteilung von Lebertumoren vor der Anwendung von CEUS hilfreich sein wird. Zum anderen, dass es möglich sein könnte, Lebermetastasen durch Anwendung verschiedener Ultraschallverfahren zu klassifizieren, sodass bereits präbiptisch eine Aussage über deren Primärtumor getroffen und so die Anzahl unnötiger Leberbiopsien möglicherweise reduziert werden könnte.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Arda K, Ciledag N, Aribas BK, Aktas E, Köse K: Quantitative assessment of the elasticity values of liver with shear wave ultrasonographic elastography. *Indian J Med Res* 137: 911-915 (2013)
- 2 Arslan S, Karahan AY, Oncu F, Bakdik S, Durmaz MS, Tolu I: Diagnostic Performance of Superb Microvascular Imaging and Other Sonographic Modalities in the Assessment of Lateral Epicondylitis. *J Ultrasound Med* (2017)
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jum.14369/full> (14.11.2017)
- 3 Babcock DS, Patriquin H, LaFortune M, Dauzat M: Power Doppler sonography: basic principles and clinical applications in children. *Pediatr Radiol* 26: 109-115 (1996)
- 4 Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, Cantisani V, Correas JM, D'Onofrio M, Drakonaki EE, Fink M, Friedrich-Rust M, Gilja OH, Havre RF, Jenssen C, Klauser AS, Ohlinger R, Saftoiu A, Schaefer F, Sporea L, Piscaglia F: EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 1: Basic Principles and Technology. *Ultraschall Med* 34: 169-184 (2013)
- 5 Bracco Suisse SA: VueBox™ Quantifizierungs-Toolbox Bedienungsanleitung 2014
<http://www.contrastultrasound-modality.com/sites/default/files/cpn/images/pdf/2016-11-01-5-1-VueBox-DE-Bedienungsanleitung.pdf> (14.11.2017)
- 6 Cantisani V, Grazhdani H, Fioravanti C, Rosignuolo M, Calliada F, Messineo D, Bernieri MG, Redler A, Catalano C, D'Ambrosio F: Liver metastases: Contrast-enhanced ultrasound compared with computed tomography and magnetic resonance. *World J Gastroenterol* 20: 9998-10007 (2014)

- 7 Chen J, Chen L, Wu L, Wang R, Liu JB, Hu B, Jiang LX: Value of superb microvascular imaging sonography in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Medicine (Baltimore)* 96: e6862 (2017)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5457856/pdf/medi-96-e6862.pdf>
(14.11.2017)

- 8 Chung YE, Kim KW: Contrast-enhanced ultrasonography: advance and current status in abdominal imaging. *Ultrasonography* 34: 3-18 (2015)

- 9 Davies G, Koenen M: Acoustic radiation force impulse elastography in distinguishing hepatic haemangiomas from metastases: preliminary observations. *Br J Radiol* 84: 939-943 (2011)

- 10 Denzler UW: Leberbiopsie. In: Riemann JF, Fischbach W, Galle PR, Mössner J (Hrsg) *Gastroenterologie – Das Referenzwerk für Klinik und Praxis*, Bd 2, 1. Aufl, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, S. 1265-1268 (2008)

- 11 Dietrich CF, Kratzer W, Strobel D, Danse E, Fessl R, Bunk A, Vossas U, Hauenstein K, Koch W, Blank W, Oudkerk M, Hahn D, Greis C: Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. *World J. Gastroenterol* 12: 1699-1705 (2006)

- 12 Dietrich CF, Sharma M, Gibson RN, Schreiber-Dietrich D, Jenssen C. Fortuitously discovered liver lesions: *World J Gastroenterol* 19: 3173-3188 (2013)

- 13 Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, Cosgrove D, Ferraioli G, Friedrich-Rust M, Gilja OH, Goertz RS, Karlas T, de Kneegt R, de Ledinghen V, Piscaglia F, Procopet B, Saftoiu A, Sidhu PS, Sporea I, Thiele M: EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Short Version). *Ultraschall in Med* 38: 377-394 (2017)

- 14 Dong Y, Sirli R, Ferraioli G, Sporea I, Chiorean L, Cui X, Fan M, Wang WP, Gilja OH, Sidhu PS, Dietrich CF: Shear wave elastography of the liver – review on normal values. *Z Gastroenterol* 55: 153-166 (2017)

- 15 Ferraioli G, Tinelli C, Malfitano A, Dal Bello B, Filice G, Filice C, Above E, Barbarini G, Brunetti E, Calderon W, Di Gregorio M, Lissandrin R, Ludovisi S, Maiocchi L, Michelone G, Mondelli M, Patruno SFA, Perretti A, Poma G, Sacchi P, Zaramella M, Zicchetti M: Performance of Real-Time Strain Elastography, Transient Elastography, and Aspartate-to-Platelet Ratio Index in the Assessment of Fibrosis in Chronic Hepatitis C. *AJR Am J Roentgenol* 199: 19-25 (2012)
- 16 Fischer T, Schäfer G: SMI – a new technique for the analysis of the microvascular tree in reactive and suspected malignant lymphadenopathy in advanced stages of malignant melanoma. *Toshiba Medical Review* (2014)
<https://medical.toshiba.com/download/aplio-500-wp-smi-lymph-nodes> (14.11.2017)
- 17 Fortin M, Battié MC: Quantitative Paraspinal Muscle Measurements: Inter-Software Reliability an Agreement Using OsiriX and ImageJ. *Phys Ther* 92: 853-864 (2012)
- 18 Gabriel M, Tomczak J, Snoch-Ziółkiewicz M, Dzieciuchowicz Ł, Strauss E, Oszkinis G: Comparison of Superb Micro-Vascular Ultrasound Imaging (SMI) and Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for Detection of Endoleaks After Endovascular Aneurysm Repair (EVAR). *Am J Case Rep* 17: 43-46 (2016)
- 19 Gallotti A, D'Onofrio M, Pozzi Mucelli R: Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) technique in ultrasound with Virtual Touch quantification of the upper abdomen. *Radiol Med* 115: 889-897 (2010)
- 20 Hata J: Seeing the Unseen New Techniques in Vascular Imaging – Superb Microvascular Imaging. *Toshiba Medical Review* (2014)
<https://medical.toshiba.com/download/aplio-500-wp-smi-seeing-the-unseen> (14.11.2017)
- 21 Heling KS, Chaoui R, Bollmann R: Advanced Dynamic Flow - a New Method of Vascular Imaging in Prenatal Medicine. A Pilot Study of its Applicability. *Ultraschall in Med* 25: 280-284 (2004)

- 22 Hotta N, Tagaya T, Maeno T, Ayada M, Sato K, Ishikawa T, Okumura A, Fukuzawa Y, Kukumu S: Advanced dynamic flow imaging with contrast-enhanced ultrasonography for the evaluation of tumor vascularity in liver tumors. *Clin Imaging* 29: 34-41 (2005)
- 23 Jang JY, Kim MY, Jeong SW, Kim TY, Kim SU, Lee SH, Suk KT, Park SY, Woo HY, Kim SG, Heo J, Baik SK, Kim HS, Tak WJ: Current consensus and guidelines of contrast enhanced ultrasound for the characterization of focal liver lesions. *Clin Mol Hepatol* 19: 1-16 (2013)
- 24 Kim JE, Lee JY, Bae KS, Han JK, Choi BI: Acoustic Radiation Force Impulse Elastography for Focal Hepatic Tumors: Usefulness for Differentiating Hemangiomas from Malignant Tumors. *Korean J Radiol* 14: 743-753 (2013)
- 25 Kinkel H: Superb-Microvascular Imaging (SMI) – Erste klinische Erfahrungen. *Toshiba VIP Post* (2014)
<http://www.toshiba-medical.eu/at/wp-content/uploads/sites/15/2016/04/vip-post-2016-innere-medizin.pdf> (14.11.2017)
- 26 Korneev K, Dvornichenko V, Shelekhov A, Senkin Y, Zhdanov A, Kolchina T, Bryukhanov V: Features superb microvascular imaging (SMI) technique in the differential diagnosis of focal liver formations. *Ultraschall in Med* (2016)
<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0036-1587822> (14.11.2017)
- 27 Kumar M, Sharma P, Garg H, Kumar R, Bhatia V, Sarin SK: Transient elastographic evaluation in adult subjects without overt liver disease: influence of alanine aminotransferase levels. *J Gastroenterol Hepatol* 26: 1318–1325 (2011)
- 28 Kuroda H, Abe T, Kakisaka K, Fujiwara Y, Yoshida Y, Miyasaka A, Ishida K, Ishida H, Sugai T, Takikawa Y: Visualizing the hepatic vascular architecture using superb microvascular imaging in patients with hepatitis C virus: A novel technique. *World J Gastroenterol* 22: 6057-6064 (2016)

- 29 Lee DH, Lee JY, Han JK: Superb microvascular imaging technology for ultrasound examinations: Initial experiences for hepatic tumors. *Eur J Radiol* 85: 2090-2095 (2016)
- 30 Logiq E9 Shear Wave Elastography.
www3.gehealthcare.com.sg/en-gb/~media/documents/us-global/products/ultrasound/white%20papers/logiq/gehealthcare-whitepaper_logiq-e9%20shear-wave.pdf (14.11.2017)
- 31 Maaß MS: Shear-Wave-Elastographie Vergleichsstudie an der Leber: Vergleich der Scherwellenelastographie-Messung der Leber zwischen Siemens Acuson S3000 und Toshiba Aplio 500. Med Dissertation, Universität Ulm (2016)
- 32 Machado P, Forsberg F: Initial experience with a novel microvascular flow imaging technique. *Toshiba Medical Review* (2014)
http://www.toshibamedicalsystems.com/library/us/pdf/microvascular_flow_imaging_technique.pdf (14.11.2017)
- 33 Madhok R, Tapasvi C, Prasad U, Gupta AK, Aggarwal A: Acoustic radiation force impulse imaging of the liver: measurement of the normal mean values of the shearing wave velocity in a healthy liver. *J Clin Diagn Res* 7: 39–42 (2013)
- 34 Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, Fonouni H, Mehrabi A, Büchler MW, Seitz HK, Mueller S: Extrahepatic Cholestasis Increases Liver Stiffness (Fibroscan) Irrespective of Fibrosis. *Hepatology* 48: 1718-1723 (2008)
- 35 Mueller M, Kratzer W, Oeztuerk S, Wilhelm M, Mason RA, Mao R, Haenle MM: Percutaneous ultrasonographically guided liver punctures: an analysis of 1961 patients over a period of ten years. *BMC Gastroenterol* 12 (2012)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3552862/pdf/1471-230X-12-173.pdf> (14.11.2017)
- 36 O'Hara SM: Initial Experiences of 3D Superb Micro-Vascular Imaging (SMI) in Pediatric Radiology.
<http://medical.toshiba.com/download/ul-aplio-platinum-cs-3d-smi> (14.11.17)

-
- 37 Ohno Y, Fujimoto T, Shibata Y: A New Era in Diagnostic Ultrasound, Superb Microvascular Imaging: Preliminary Results in Pediatric Hepato-Gastrointestinal Disorders. *Eur J Pediatr Surg* (2016)
<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0036-1593381> (14.11.2017)
- 38 Onur MR, Poyraz AK, Ucak EE, Bozgeyik Z, Özeran IH, Ogur E: Semiquantitative Strain Elastography of Liver Masses. *J Ultrasound Med* 31: 1061-1067 (2012)
- 39 Park H, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Chon CY, Han KH, Kim SU: Characterization of focal liver masses using radiation force impulse elastography. *World J Gastroenterol* 19: 219-226 (2013)
- 40 Piscaglia F, Corradi F, Mancini M, Giangregorio F, Tamberi S, Ugolini G, Cola B, Bazzocchi A, Righini R, Pini P, Fornari F, Bolondi L: Real time contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from gastrointestinal cancer. *BMC Cancer* 7:171 (2007)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2000899/pdf/1471-2407-7-171.pdf> (14.11.2017)
- 41 Popescu A, Sporea I, Şirli R, Bota S, Focşa M, Dănilă M, Nicolîţă D, Martie A, Şendroi M, Juchiş A: The mean values of liver stiffness assessed by Acoustic Radiation Force Impulse elastography in normal subjects. *Med Ultrason* 13: 33-37 (2011)
- 42 Postema M, Gilja O H: Contrast-enhanced and targeted ultrasound. *World J Gastroenterol* 17: 28-41 (2011)
- 43 Rickes S, Ocran KW, Gerstenhauer G, Neye H, Wermke W: Evaluation of Diagnostic Criteria for Liver Metastases of Adenocarcinomas and Neuroendocrine Tumours at Conventional Ultrasound, Unenhanced Power Doppler Sonography and Echo-Enhanced Ultrasound. *Dig Dis* 22: 81-86 (2004)

-
- 44 Robert-Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten.
http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Krebs_gesamt/krebs_gesamt_node.html (14.11.2017)
- 45 Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD: Liver biopsy. *Hepatology* 49: 1017-1044 (2009)
- 46 Schirmacher P, Dienes HP: Pathologie. In: Riemann J F, Fischbach W, Galle PR, Mössner J (Hrsg) *Gastroenterologie – Das Referenzwerk für Klinik und Praxis*, Bd 2, 1. Aufl, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, S. 1204-1236 (2008)
- 47 Schmitt WGH, Hübener KH: Dichtebestimmung normaler und pathologisch veränderter Lebergewebe als Basisuntersuchung zur computertomographischen Densitometrie von Fettlebern. *Rofo* 129: 555-559 (1978)
- 48 Seitz K, Strobel D, Bernatik T, Blank W, Friedrich-Rust M, von Herbay A, Dietrich CF, Strunk H, Kratzer W, Schuler A: Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for the Characterization of Focal Liver Lesions – Prospective Comparison in Clinical Practice: CEUS vs. CT (DEGUM Multicenter Trial) Parts of this Manuscript were presented at the Ultrasound Dreiländertreffen 2008, Davos. *Ultraschall Med* 30: 383-389 (2009)
- 49 Seitz K, Bernatik T, Strobel D, Blank W, Friedrich-Rust M, Strunk H, Greis C, Kratzer W, Schuler A: Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for the Characterization of Focal Liver Lesions in Clinical Practice (DEGUM Multicenter Trial): CEUS vs. MRI – a Prospective Comparison in 269 Patients. *Ultraschall Med* 31: 492-499 (2010)
- 50 Son CY, Kim SU, Han WK, Choi GH, Park H, Yang SC, Choi JS, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Chon CY, Han KH. Normal liver elasticity values using acoustic radiation force impulse imaging: a prospective study in healthy liver and kidney donors. *J Gastroenterol Hepatol* 27: 130-136 (2012)

-
- 51 Sporea I, Bota S, Grădinaru-Tașcău O, Șirli R, Popescu A: Comparative study between two point Shear Wave Elastographic techniques: Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastography and ElastPQ. *Med Ultrason* 16: 309-314 (2014)
- 52 Statistisches Bundesamt: Krebs war 2013 die zweithäufigste Todesursache. Pressemitteilung 34/15 (2015)
https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2015/02/PD15_034_232pdf.pdf?__blob=publicationFile (14.11.2017)
- 53 Sun XL, Yao H, Men Q, Hou KZ, Chen Z, Xu CQ, Liang LW: Combination of acoustic radiation force impulse imaging, serological indexes and contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of liver lesions: *World J Gastroenterol* 23: 5602-5609 (2017)
- 54 The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Public Statement on - SonoVue (Sulphur Hexafluoride) – New contraindication in patients with heart disease. Restriction of use to non-cardiac imaging. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London (2004)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK25502/bin/EAEMP.pdf> (14.11.2017)
- 55 Westwood M, Joore M, Grutters J, Redekop K, Armstrong N, Lee K, Gloy V, Raatz H, Misso K, Severens J, Kleijnen J: Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue® (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *NHS, Health Technol. Assess* (2013)
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0083025/pdf/PubMedHealth_PMH0083025.pdf (14.11.2017)
- 56 World Medical Association: Deklaration von Helsinki – Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. WMA, Fortaleza (2013)
http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/Deklaration_von_Helsinki_2013_DE.pdf (14.11.2017)

-
- 57 Xiao XY, Chen X, Guan XF, Wu H, Qin W, Luo BM. Superb microvascular imaging in diagnosis of breast lesions: a comparative study with contrast-enhanced ultrasonographic microvascular imaging. *Br J Radiol* (2016)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5124819/pdf/bjr.20160546.pdf>
(14.11.2017)
- 58 Xu J F, Liu H Y, Shi Y, Wei Z H, Wu Y: Evaluation of Hepatocellular Carcinoma by Contrast-Enhanced Sonography – Correlation With Pathologic Differentiation. *J Ultrasound Med* 30: 625-633 (2011)
- 59 Ying L, Lin X, Xie ZL, Tang FY, Hu YP, Shi KQ: Clinical utility of acoustic radiation force impulse imaging for identification of malignant liver lesions: a meta-analysis. *Eur Radiol* 22: 2798-2805 (2012)
- 60 Zhang H, He Y, Du L, Wu Y: Shorter Hepatic Transit Time Can Suggest Coming Metastases – Through-Monitoring by Contrast-Enhanced Ultrasonography? *J Ultrasound Med* 29: 719-726 (2010)
- 61 Zheng YL, Yin XY, Xie XY, Xu HX, Xu ZF, Liu GJ, Liang JY, Lu MD: Value of Contrast-Enhanced Ultrasonography in Assessing the Vascularity of Liver Metastases – Comparison With Contrast-Enhanced Computed Tomography. *J Ultrasound Med* 29: 1403-1410 (2010)
- 62 Zink F, Kratzer W, Schmidt S, Oeztuerk S, Mason RA, Porzner M, Klaus J, Haenle MM, Graeter T: Comparison of Two High-End Ultrasound Systems for Contrast-Enhanced Ultrasound Quantification of Mural Microvascularity in Crohn's Disease. *Ultraschall in Med* 37: 74-81 (2016)

7 Danksagung

Der Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Der Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

8 Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.