

**Aus der Klinik und Poliklinik für
Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. Christoph-Thomas Germer**

**Vergleich der Sensitivität prä- und intraoperativer bildgebender
Verfahren bei der Detektion von Lebertumoren unter besonderer
Berücksichtigung der MRT-Diffusionswichtung**

Inaugural - Dissertation

**zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der**

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Carolin Abraham

aus Stuttgart

Würzburg, April 2017

Referent: PD Dr. Ulrich Steger

Koreferent: Prof. Dr. Ralph Kickuth

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 18.05.2018

Die Promovendin ist Ärztin

Für meine Mutter, die ich sehr vermisse

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	I
TABELLENVERZEICHNIS.....	III
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	IV
1. EINLEITUNG	1
1.1 Überblick.....	1
1.2 Die Leber.....	1
1.2.1 Gliederung der Leber.....	1
1.3 Leberfunktion	2
1.4 Benigne und maligne Lebertumoren.....	3
1.4.1 Benigne Lebertumoren	3
1.4.2 Maligne Lebertumoren	4
Lebermetastasen (sekundäre Lebertumoren)	4
Cholangiozelluläres Carcinom (CCC).....	5
Hepatocelluläres Carzinom (HCC)	6
1.5 MR-tomographische Merkmale der Leber und deren Pathologien	9
1.5.1 Geschichte	9
1.5.2 Prinzip der Magnetresonanztomographie	9
1.5.3 Die Leber im MRT	11
1.6 Grundlagen der diffusionsgewichteten MR-Tomographie.....	11
1.6.1 Definition Diffusion, Fick'sches Gesetz.....	11
1.6.2 Isotrope/ anisotrope Diffusion	12
1.6.3 Diffusionsbildgebung der Leber	13
1.7 Zielsetzungen und Fragestellungen.....	13
2. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN.....	14
2.1 Studienplan und Auswahlkriterien	14
2.2 Erfassen der Daten	14
2.2.1 Anzahl der Tumoren	14
2.2.2 Größe der Tumoren	14
2.2.3 Dignität.....	15
2.2.4 Tumorlokalisation.....	15
2.3 Bewertung der Befunde.....	16
2.3.1 Anzahl der Tumoren	16
2.3.2 Größe der Tumoren	16
2.3.3 Dignität.....	16
2.3.4 Tumorlokalisation.....	17
2.4 Statistische Auswertung	17
2.4.1 Anzahl der Tumoren.....	18
2.4.2 Größe der Tumoren	19
2.4.3 Dignität der Tumoren	19

2.4.4 Lokalisation der Tumoren	20
2.4.5 Allgemeine statistische Meßgrößen.....	20
2.5 Geräte	21
3. ERGEBNISSE	22
3.1 Studiendaten	22
3.2 Untersuchungsmethoden im Vergleich	25
3.2.1 Dignität.....	25
3.2.2 Anzahl der Tumoren	27
3.2.3 Größe.....	34
3.2.4 Lokalisation	40
4. BEANTWORTUNG DER FRAGEN.....	43
5. DISKUSSION.....	45
5.1 Tumordignität	45
5.2 Tumoranzahl.....	46
5.2.1 HCC	46
5.3 Tumorgröße	47
5.3.1 Sensitivität der MR-DWI bezüglich Tumorgröße im Vergleich mit MRT und CT	47
5.3.2 Grenzgröße der Tumoren	47
5.3.3 Tumorgröße unter Berücksichtigung des Faktors Zeit.....	47
5.4 Sensitivität der MR-DWI bezüglich Lokalisation im Vergleich mit MRT und CT	49
6. ZUSAMMENFASSUNG.....	51
LITERATURVERZEICHNIS	53
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	62
LEBENS LAUF	64
DANKSAGUNG	65

Tabellenverzeichnis

Tabelle	Seite
Tab. 2.1: Auszug aus der erstellten Excel-Tabelle	15
Tab. 3.1: Verteilung Patientenzahl gesamt	23
Tab. 3.2: Trefferquote für Dignität pro Untersuchungsmethode	25
Tab. 3.3: Bewertung Tumoranzahl.....	27
Tab. 3.4: absolute Abweichung der Tumoranzahl	29
Tab. 3.5: Übersicht über Minimum, Mittelwert, Standardabweichung und Maximum	30
Tab. 3.6: Trefferquote aller Methoden bezüglich HCC	32
Tab. 3.7: Verteilung nicht detektierter Tumoren <1cm bzw. >1cm	33
Tab. 3.8: minimale und maximale Abweichung der TumorGröße vom Endbefund ...	34
Tab. 3.9: Korrelation Tumorgröße in Abhängigkeit von der Zeit	36
Tab. 3.10: Abweichung Tumorgröße Untersuchungsbefund und Endbefund.....	37
Tab. 3.11: Abweichung Tumorgröße in Abhängigkeit von der Zeit.....	39
Tab. 3.12: Ergebnisse Tumorlokalisierung im Vergleich mit dem Endbefund.....	41

Abbildungsverzeichnis

Abbildung	Seite
Abb. 1.1: anatomische und chirurgische Lebergrenzen.....	2
Abb. 1.2: Monosegmentektomie, Bisegmentektomie, Hemihepatektomie, erweiterte Hemihepatektomie	8
Abb. 1.3: Resonanzphänomen	10
Abb. 1.4: HCC im MRT	11
Abb. 2.1: direkter Vergleich der Untersuchungsmethoden mit Endbefund	18
Abb. 3.1: Verteilung des Geschlechtes.....	22
Abb. 3.2: Verteilung detektierter Leberläsionen.....	23
Abb. 3.3: Verteilung der Anzahl an Untersuchungen.....	24
Abb. 3.4: direkter Vergleich Untersuchungsmethode	24
Abb. 3.5: Häufigkeitsdiagramm zur Dignitätsbewertung	26
Abb. 3.6: Häufigkeitsdiagramm zur Bewertung der Tumoranzahl	28
Abb. 3.7: Häufigkeitsdiagramm zur Bewertung der absoluten Abweichung Anzahl ..	30
Abb. 3.8: Boxplot-diagramm: absolute Abweichung detektierte Tumoranzahl	31
Abb. 3.9: Häufigkeitsdiagramm Sensitivität bezüglich HCC	32
Abb. 3.10: Verteilung nicht detektierter Tumoren <1cm bzw. > 1cm	33
Abb. 3.11: Boxplot-diagramm: absolute Abweichung Tumorgröße vom Endbefund	35
Abb. 3.12: Häufigkeitsdiagramm: Prozentuale Differenz der Tumorgröße	40
Abb. 3.13: Häufigkeitsdiagramm: Korrelation Tumorlokalisierung	42

1. Einleitung

1.1 Überblick

Lebertumoren und deren Differentialdiagnosen nehmen im klinischen Alltag eine zentrale Position ein und erfordern eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit. Benigne Leberläsionen kommen mit 20-50% relativ häufig in der Bevölkerung vor. Primäre maligne Lebertumoren entstehen in der Leber selbst und stehen weltweit an 4. Stelle der Tumorerkrankungen. Zu den sekundären Lebertumoren zählen Metastasen anderer Primärkarzinome. Sie machen bis zu 90% der malignen Lebertumore aus. Aufgrund der unspezifischen, blanden klinischen Symptomatik werden maligne Lebertumoren spät diagnostiziert - bei 25-50% der Tumorpatienten bestehen bei Diagnosestellung bereits Lebermetasen [1; 2; 3]. Um dem Patienten eine optimale Therapie anbieten zu können stehen zur Diagnostik eine Kombination von abdominellem Ultraschall, CT Abdomen und MRT zur Verfügung. Aus den Ergebnissen dieser bildgebenden Diagnostik wird eine interdisziplinäre Therapiestrategie erarbeitet. Für den Chirurgen und seine OP-Planung stellen dabei die Tumordignität, die Anzahl der Tumoren, ihre Lokalisation und Größe zentrale Fragen dar, die über die bildgebende Diagnostik beantwortet werden wollen [4]. Primär zur Erkennung cerebraler Ischämien eingesetzt, ist hier zunehmend die MRT Diffusionswichtung als neue diagnostische Methode von Interesse. Grundlegend ist eine verändertes Diffusionsverhalten von Wassermolekülen in verändertem Gewebe. Diese Änderung der Diffusion besteht auch bei Tumorzellen und kann über die MRT Diffusionswichtung sichtbar gemacht werden. Ob diese neue Methode Vorteile bei der Diagnostik von Lebertumoren gegenüber den o.a. etablierten Verfahren bringt ist unklar.

1.2 Die Leber

1.2.1 Gliederung der Leber

Nach Couinaud werden 8 Lebersegmente unterschieden. Die Aufteilung resultiert aus der entsprechend segmentalen Versorgung durch je einen Gallengang, einen Pfortader- und einen Arterienast.

So sind die 4 rechten Segmente an die rechte Leberarterie, den rechten Pfortaderstammast sowie den rechten Ductus hepaticus gekoppelt, die 4 linken Segmente an das linksseitige arterielle, venöse (portale) und Gallengangssystem. Hieraus ergibt sich entsprechend der Versorgungsgebiete chirurgisch (Abb. 1.1:B) ein rechter und ein linker Leberlappen. Dem gegenüber steht die anatomische Teilung durch das Ligamentum falciforme (Abb. 1.1:A).

Diesem zufolge sind der anatomischen linken Leberhälfte die Segmente I-III zuzuordnen, zur chirurgischen linken Leber gehören zusätzlich die Segmente IV a und IV b. Auf der rechten Seite zählen aus chirurgischer Sicht die Segmente V-VIII,

anatomisch rechts des Lig. falciforme noch das komplette Segment IV (bestehend aus IV a und b).

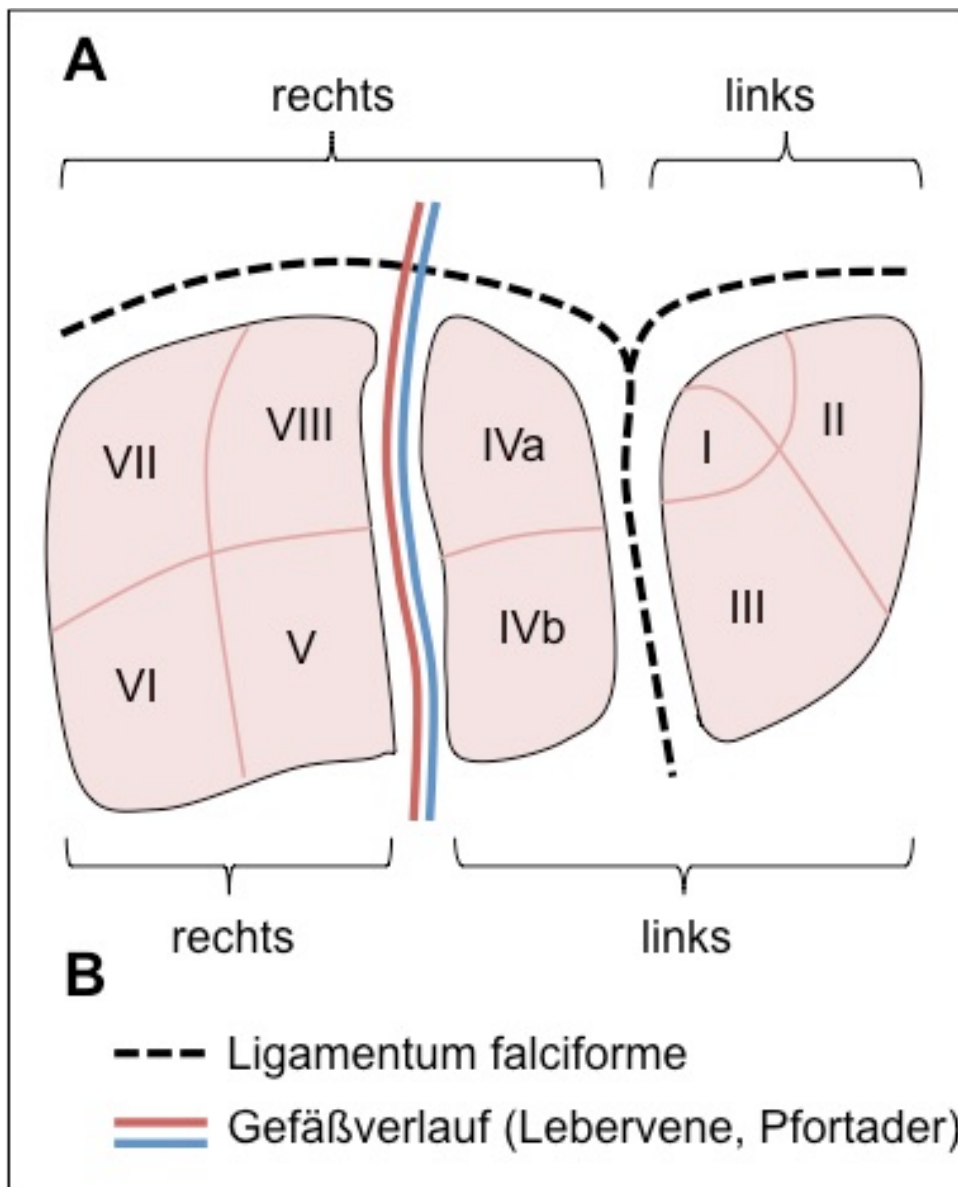


Abb. 1.1: anatomische und chirurgische Lebergrenzen

1.3 Leberfunktion

Als zentrales und wichtigstes Stoffwechselorgan übernimmt die Leber sehr verschiedenartige und komplexe Funktionen: Synthese, Speicherung, Abbau und Entgiftung. Sie spielt daher für den Gesamtorganismus eine unersetzliche Rolle. Der Großteil der metabolischen Prozesse wird von Hepatozyten geleistet.

Als eine der wichtigsten Syntheseleistungen reguliert die Leber über Aufrechterhalten der Glucosehomöostase den Kohlenhydrathaushalt [5].

Im Fett- und Cholesterinstoffwechsel steuert die Leber über eine zentrale Position den Transport und den weiteren Einsatz der im Plasma vorkommenden Lipide [6; 7; 8].

Über den Gallensäurestoffwechsel und die Fähigkeit der Biotransformation trägt die Leber erheblich zu Transport, Umwandlung, Elimination und Ausscheidung von aufgenommenen Substanzen (Entgiftung) bei [5].

Durch Proteolyse schaffen resorbierte Aminosäuren im Hepatozyten die Basis zur Biosynthese einer Vielzahl essentieller Proteine mit unterschiedlichsten Funktionen (Proteinbiosynthese). Der bei den Stoffwechselfvorgängen frei werdende Ammoniak wird im Harnstoffzyklus über die Transformation zu Harnstoff entgiftet, renal ausgeschieden und der Säure-Basen-Haushalt reguliert [9].

In engem Kontext zum Lipidstoffwechsel steht der Metabolismus von Vitaminen und Metallen. Desweiteren nimmt die Leber über entsprechende Rezeptoren Kupfer und Eisen auf und kann ein Vielfaches der täglichen Zufuhr speichern.

Im Vitaminstoffwechsel koordiniert die Leber deren Aufnahme, Modifikation zu Co-Enzymen oder aktiven Produkten. Die Vitamine werden je nach Bedarf gespeichert oder über spezielle in der Leber selbst synthetisierte Carrierproteine im Plasma zu den Zellen transportiert [10; 11; 12; 13; 14].

1.4 Benigne und maligne Lebertumoren

Raumforderungen der Leber können in primäre und sekundäre Tumoren unterteilt werden. Bei den primären Tumoren kann zwischen den benignen und malignen Tumoren unterschieden werden. Sekundäre Tumoren sind Metastasen von Tumoren anderer Organe und per definitionem maligne. Die Therapie ist spezifisch und zeigt je nach Tumor ein unterschiedliches Vorgehen und unterschiedliche Wirkung.

Zu den häufigsten Primärtumoren der Leber zählt das hepatocelluläre Carcinom (HCC). Das intrahepatische Cholangiocarcinom (CCC) ist sehr viel seltener.

Benigne Formen zeigen ein weniger invasives Wachstum bzw. keine Tendenz der Metastasierung. Jedoch sollten auch bei gutartigen Raumforderungen regelmäßige Kontrollen erfolgen um Komplikationen (Einblutung, Verdrängung) zu vermeiden [15].

1.4.1 Benigne Lebertumoren

Zu den häufigsten benignen Lebertumoren zählen kavernöse Hämangiome (CH), fokale noduläre Hyperplasien (FNH) und Adenome.

Bei für gewöhnlich asymptomatischen Verlauf werden sie oft als Zufallsbefund im abdominalen Ultraschall nachgewiesen. Kavernöse Hämangiome sind die häufigsten benignen Lebertumoren und setzen sich aus kommunizierenden, kavernen Gefäßgängen zusammen. Ähnlich der FNH besteht auch bei Adenomen eine direkte Korrelation der Inzidenz mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva. Die in der Schwangerschaft und unter Kontrazeptiva-Einnahme beobachtete Größenprogredienz wird mit der gefäßerweiternden und -proliferativen Wirkung der Östrogene in Verbindung gebracht [16; 17].

Zur weiteren Abklärung benigner Raumforderungen erfolgt in der Regel eine MRT. Eine therapeutische Konsequenz besteht lediglich bei sekundär auftretenden Komplikationen wie Stenosen, Einblutungen und lebensbedrohlichen Hämorrhagien oder portaler Hypertension.

Therapieoptionen sind dann je nach Befund und Lokalisation die arterielle Embolisation, Resektion, Strahlenbehandlung, Steroidtherapie oder Unterbindung der A. hepatica.

1.4.2 Maligne Lebertumoren

Maligne Lebertumoren werden in primäre und sekundäre Formen untergliedert. Zur sekundären Form zählen Lebermetastasen vor allem kolorektaler Tumoren (63%), aber auch Mamma-, Nierenzell-, Magen- oder Pancreascarcinome. Metastasen sind die häufigste Form der malignen Lebertumoren [18; 19].

Als primäre Lebertumoren werden vorrangig das Hepatocelluläre Carcinom (HCC) und das Cholangiocelluläre Carcinom (CCC) bezeichnet. Andere primäre Formen wie Angiosarkome, Hepatoblastome oder Fibrolamelläre Carcinome sind selten.

Lebermetastasen (sekundäre Lebertumoren)

Lebermetastasen sind fünfzig-mal häufiger als primäre maligne Lebertumoren. Die Metastasierung kann über den Pfortaderweg oder über arterielle Streuung erfolgen. Aufgrund der kapillären Filterfunktion der Leber für den gesamten Gastrointestinaltrakt zählen Filiae des Colon-, Pankreas-, Magen- und des Rectum-Ca's zu den häufigsten neben dem hämatogen streuenden Mamma- und Bronchial-Ca.

Auch bei Lebermetastasen bestimmen Ausdehnung und Lokalisation die klinische Symptomatik. Autopsiestudien belegen ein eher multiples Vorliegen von Lebermetastasen. So kommen auf 1 Metastase größer als 1cm beim Colon-Ca 1,6 Metastasen und bei anderen Primärtumoren bis 4 Metastasen kleiner als 1 cm.

In der Diagnostik nehmen Laborparameter eine eher unwesentliche Stellung ein. Enzymaktivitäten zeigten keine ausreichende Spezifität, Tumormarker weisen oft einen hohen Anteil falsch positiver Befunde auf. Die Leberleistung ist regelhaft auch bei verdrängendem Tumorwachstum lang kompensiert, so dass auch diese Parameter nicht zum Nachweis herangezogen werden können.

Wie bei den anderen Lebertumoren bereits aufgeführt, eignen sich bei Metastasen ebenfalls bildgebende Verfahren wie Abdomensonographie, CT und MRT zur Diagnosestellung. Raumforderungen ab 2 cm Größe werden für gewöhnlich erkannt, bei kleineren Läsionen sinkt die Sensitivität.

Wie bei Primärtumoren der Leber gilt auch bei den Lebermetastasen die operative Resektion der Malignome als die einzige kurative Therapie. Aufgrund der zunehmend besseren diagnostischen Möglichkeiten werden Metastasen früher erkannt und entfernt. Obwohl nicht immer kurativ und von Rezidiven gefolgt (50-70%) können diese operativen Resektionen eine deutliche Verlängerung der Überlebenszeit herbeiführen (1-JÜR: 80%; 5-JÜR: 30%). Zu den Erfolgskriterien zählen u.a. Stadium des Primärtumors, Dauer des metastasenfren Intervalls, Anzahl, Größe und Lokalisation der Leberfiliae, Ausmaß der extrahepatischen Metastasierung, Größe des tumorfreien Resektionsrandes und Alter des Patienten [20; 21].

Cholangiozelluläres Carcinom (CCC)

Das CCC ist ein Adenocarcinom ausgehend von den Zellen des Gallengangsepithels und kann sowohl intra- als auch extrahepatisch in den Gallengängen lokalisiert sein. Mit etwa 15% aller maligner Lebertumoren und einer Inzidenz von etwa 0,7 pro 100000 Einwohner ist es im Vergleich zum HCC selten. Der Altersgipfel liegt zwischen der 5. und 7. Lebensdekade, Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Analog zum HCC ist das CCC signifikant häufiger in Asien anzutreffen (96/100K p.a. in Thailand). Dies ist vorrangig durch die höhere HBV Prävalenz aber auch den stärkeren Befall von Leberparasiten begründet. Es besteht jedoch eine wachsende Inzidenz vorrangig der intrahepatischen CCC auch in den westlichen Ländern.

Die Pathogenese des eher langsam wachsenden Adenocarcinoms ist assoziiert mit Karzinogenen (Nitrosamine, Aflatoxine), angeborenen Anomalien der Gallenwege (z.B. Caroli-Syndrom, Choledochuszysten, hepatische Fibrose) und begünstigenden Begleiterkrankungen (z.B. primäre sklerosierende Cholangitis, Colitis ulcerosa, α -Antitrypsinmangel, chronische Hepatitis C Infektion, alkoholische und nicht alkoholische Hepatitis) [18; 22; 23].

Histologisch werden tubuläre und azinäre Typen von gut differenzierten, teils schleimbildenden unterschieden.

Die klinische Symptomatik richtet sich nach der Lokalisation des Tumors-so können hilär wachsende CCC (auch als Klatskin-Tumor bezeichnet) einen Verschlussikterus provozieren. Die Regel sind allerdings eher unspezifische, geringe Beschwerden wie Oberbauchschmerzen, ähnlich dem HCC [24; 25; 26].

Bezüglich der Diagnostik zeigten Studien ähnliche Treffsicherheiten von MRT (82-88%) und CT (75-93% Multislice-CT, KM, 3-D-Rekonstruktionen). Dennoch muss bei der Diagnostik entsprechend der Empfehlungen ein Strategie-Algorithmus angewendet werden. Hierbei kommen in der Regel Kombinationen aus mehreren bildgebenden Mitteln der Diagnostik zum Einsatz. Zu den gängigsten zählen Ultraschall, CT, MRT, MRC(P), ERC(P), PTC. Spezifische morphologische oder laborchemische Marker gibt es bisher beim CCC nicht.

Die einzige kurative Therapie besteht in der kompletten operativen Resektion des Tumors. Aufgrund des langsamen Tumorwachstums und der damit verbundenen nur unspezifischen, geringen oder gar fehlenden klinischen Symptomatik wird die Diagnose bei einem Großteil der Patienten in einem bereits fortgeschrittenen Stadium gestellt. Eine kurative Therapie ist nur noch selten möglich. Monotherapien oder Kombinationstherapien aus Radiotherapie und/ oder Chemotherapien zeigen keine Chance auf Heilung. Adjuvante Chemotherapien oder postoperative Radiotherapien ergeben ebenfalls keine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit.

Aufgrund einer hohen Rezidivrate und zügiger Tumorausbreitung zeigte auch die als ultima ratio durchgeführte Lebertransplantation bei nicht mehr resezierbaren CCC infauste Ergebnisse.

Das Tumorstadium und die Lokalisation und damit das mögliche Resektionsausmaß zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bestimmen die Prognose. Die 5-JÜR liegt bei intrahepatischen CCC bei ca. 40%, bei perihilären Carcinomen ca.15% und bei Choledochustumoren ca. 40% [20; 21].

Hepatocelluläres Carzinom (HCC)

Mit einer Inzidenz von 500.000 bis 1 Million jährlich sowie etwa 6% aller Malignome beim Mann und ca. 3% bei der Frau steht das hepatocelluläre Karzinom (HCC) an 5. Stelle der häufigsten malignen Tumoren und ist die 3. häufigste Todesursache weltweit [27; 28; 29; 30].

Das HCC war das erste Karzinom mit nachgewiesener infektiöser Ätiologie. Ein deutlich erhöhtes Risiko haben Patienten mit chronischer Hepatitis B- oder C-Virusinfektion und äthyltoxischen Leberzirrhosen. Weiter zählen chronischer Alkoholabusus, Diabetes mellitus, hereditäre Hämochromatosen, alpha-1-Antitrypsinmangel, orale Antikonzeptiva und Nikotinkonsum zu den bekanntesten Risikofaktoren [49]. Präventionsmöglichkeiten bestehen primär in der Impfung gegen HBV. Unter sekundärer Prävention versteht man eine dauerhafte Unterdrückung der Viruslast bei HBV durch Nukleosidanaloga bzw. bei HCV durch Interferontherapie.

Wie beim CCC ist die Inzidenz geographisch im weltweiten Vergleich durch starke Unterschiede gekennzeichnet. So zeigt sich in Entwicklungsländern wie Afrika und Asien ein Peak mit ca. 20-28/100.000 Fällen. Industrieländer wie Nordeuropa und Nordamerika weisen statistisch <5/100.000 Fälle auf. Ursächlich sind die primär nach dem 2. Weltkrieg bis in die 70er Jahre stark angestiegenen chronischen HCV-Infektionen [31].

Makroskopisch und histologisch lassen sich verschiedene Karzinomsubtypen klassifizieren, die oft diffus nebeneinander existieren und auch unterschiedliche Differenzierungsgrade aufweisen [31].

Die Metastasierung des HCC erfolgt überwiegend hämatogen nach Infiltration der Äste von Portal- und Lebervenen in die übrige Leber sowie extrahepatisch in Lunge, Skelett, Nebenniere, ZNS und Peritoneum. Regionärer Lymphknotenbefall ist eher selten.

Dem meist primär in der Abdomensonographie geführten Nachweis einer HCC-verdächtigen Raumforderung folgt eine Kaskade der Verfahren zur Diagnosesicherung. Hierbei profitiert man von der in der Regel starken arteriellen Vascularisierung des HCC und kombiniert die sich anschließenden weiteren bildgebenden Techniken mit Kontrastmittel (KM-MRT, -CT, -Sonographie) bzw. bringt Angiographien zum Einsatz. Dabei zeigt sich bei Tumoren >2cm eine Sensitivität und Spezifität von über 90%. Im Rahmen der Diagnostik sollte neben der Diagnosesicherung ebenfalls Tumorstaging, Tumorresektabilität, Kurabilität und individuelle Risikoevaluation zur Festlegung der Therapiestrategien erfasst werden.

Fundierte Tumor-screening-Modelle beinhalten konsequente Verlaufskontrollen der Tumormarker und Abdomensonographien

Eine entsprechende Empfehlung einer solchen Diagnostikabfolge geben die Leitlinien der EASL (European Association of the study of liver) und AASLD (American Association of the study of liver diseases, diagnostischer Algorithmus des HCC).

Zur Stadieneinteilung des HCC können verschiedene Klassifikationssysteme herangezogen werden. Dabei hat sich bisher keine als international einheitlich verwendete durchsetzen können. Es stehen die klassische TNM-Klassifikation, die Okuda-Klassifikation und die Einteilung nach dem in Europa verbreitetem BCLC-

System zur Verfügung [31; 32]. Die beiden letzteren berücksichtigen die zugrunde liegende Leberschädigung und lassen gewisse prognostische Rückschlüsse zu [33]. Die TNM-Klassifikation beschreibt mit "T" den Primärtumor, mit "N" den regionären Lymphknotenstatus und mit "M" inwieweit metastatische Absiedlungen vorliegen [32].

Unter Berücksichtigung onkologischer und funktioneller Aspekte stellt die Operation die bisher effektivste Therapieform des HCC dar, solange das Tumorstadium dies sinnvoll ermöglicht. Desweiteren stehen interventionelle Methoden zur Verfügung. Z. T. können sie in Kombination verwendet werden. Dazu zählen regionale Chemotherapien wie transarterielle Katheterchemoembolisation (TACE), laserinduzierte Thermotherapie (LITT), Radiofrequenzthermoablation (RFTA), perkutane Ethanolinjektion (PEI), systemische Chemotherapien, Strahlentherapie und Hormontherapien. Genterapeutische Ansätze bestehen ebenfalls. Dennoch zeigen alle alternativen Therapieoptionen keinen entscheidenden Vorteil im Vergleich zur operativen Resektion. [34; 35; 36; 37; 38; 39; 40; 41; 42].

Operative Therapie

Im Gegensatz zur Resektion aller anderen parenchymatöser Organe folgt, mit Ausnahme der Leberzirrhose, der Leberresektion eine schrittweise Regeneration des verbliebenen Lebergewebes.

Ziel der operativen Therapie ist die makroskopisch und mikroskopisch sichere vollständige Entfernung des Tumorgewebes (R0-Resektion) mit Vorliegen vascularisierter Randbereiche. Kriterien für die OP-Indikation und des zu erwartenden Benefits sind Alter und Allgemeinzustand des Patienten. Für die Indikationsstellung sowie die OP-Planung müssen des weiteren Ausdehnung und Tumorgroße, Lokalisation insbesondere in Bezug zu großen Gefäßen sowie die IST-Leberleistung berücksichtigt werden [43; 44].

Prinzipiell werden anatomische von nicht anatomischen Resektionsverfahren unterschieden. Allen gemeinsam ist der operative Zugangsweg über einen rechtsseitigen Rippenbogenrandschnitt. Standard jeder Leberresektion ist der intraoperative Ultraschall (IOUS). Dieser macht genauere Aussagen über den zu resezierenden Tumor, dessen Anbindung an intrahepatische Gefäße und potentielle bis dahin unbekannt Tumorbefunde vor der definitiven Tumorsektion möglich.

Die folgende Aufstellung gibt einen Überblick über die wichtigsten Operationsverfahren.

Anatomiegerechte Resektion:

Richtet sich nach anatomischen Landmarken bzw. dem segmentalen Aufbau der Leber, welcher über arterioportale und biliäre sowie venöse Gefäßverläufe determiniert wird. Bei Resektion maligner Tumoren mit notwendigem Sicherheitsabstand von 0,5-1cm Standardverfahren der Wahl.

Segmentresektion/ Segmentektomie:

Es werden entsprechend der entfernten Segmente Mono-, Bi- und Multisegmentektomien unter Nennung der Nummer der entsprechenden Segmente (nach Couinaud) voneinander unterschieden (siehe Abb. 1.2).

Hemihepatektomie:

Mit Entfernung der Segmente V-VIII wird die rechte Hemihepatektomie, durch Resektion der Segmente I-IV die linke Hemihepatektomie definiert (siehe Abb. 1.2). Die Entfernung eines Leberlappens ist notwendig bei ausgedehnten Parenchymeinrissen oder großen malignen oder benignen Tumoren. Die rechte Hemihepatektomie ist mit Entfernung ca. 60% des Leberparenchyms umfangreicher als die linke mit ca. 40%.

Erweiterte Hemihepatektomie:

Zusätzlich zur klassischen Hemihepatektomie werden bei der erweiterten Hemihepatektomie oder auch Trisegmentektomie rechts die Segmente 4a und 4b in die Resektion mit einbezogen (Segmente 4-8). Die erweiterte Hemihepatektomie links beinhaltet die Segmente 1-5+8. (siehe Abb.1.2). Mit ca. 75-80% entferntem Leberparenchym zählt dieser Eingriff zum ausgedehntesten Resektionsverfahren der Leber. Als Zeichen der transitorischen Leberinsuffizienz wird postoperativ in vielen Fällen ein Ikterus beobachtet [45].

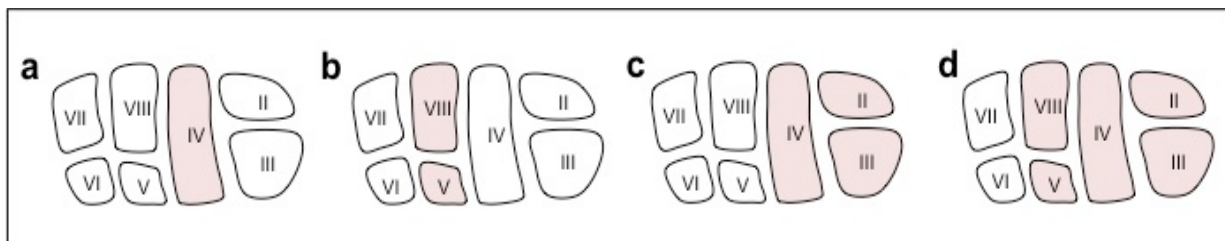


Abb. 1.2: a: Monosegmentektomie 4; b: Bisegmentektomie 5/8; c: Hemihepatektomie links 1-4, d: erweiterte Hemihepatektomie links

Atypische (nicht anatomische) Resektion:

Diese Resektionsform orientiert sich nicht an anatomisch vorgegebenen Landmarken. Sie ist daher Eingriffen zur Entfernung gutartiger Tumoren, diagnostischen Probeexcisionen, Keilresektionen kleiner Tumoren beispielsweise an der Leberoberfläche oder dem Debridement traumatisch bedingter Leberverletzungen vorbehalten [46; 47].

Ohne Zweifel kommt man durch eine Lebertransplantation den onkologischen Zielsetzungen am nächsten. Für Patienten mit HCC im Rahmen einer Leberzirrhose und reduzierter Leberfunktion stellt sie die bessere Alternative zur ausgedehnten, oft schlecht tolerierten Leberresektion dar. Die Ergebnisse sind jedoch desillusionierend: Nach Pichlmayr et al lag die 2-JÜR nach Lebertransplantation zwischen 9 und 18%, nach Jenkins et al nach 1,2 und 3 Jahren bei 49, 37 und 30% [48; 49]. In 32% zeigten sich nach 2 Jahren Tumorrezidive vorrangig im Transplantat oder pulmonal. Die Erklärung scheint in unentdeckten Mikrometastasen zu liegen, die nach der Transplantation durch das Fehlen der hormonalen Hemmung durch den Primärtumor und durch die Immunsuppression im Wachstum stimuliert werden [50].

Die Prognose der am HCC erkrankten Patienten richtet sich nach dem Zeitpunkt der Diagnosestellung bzw. dem Ausbreitungsgrad des Karzinoms. Bei früher Erkennung eines noch kleinen Karzinoms (< 2cm) besteht die Chance einer kurativen Therapie. Wie das CCC ist das HCC ein langsam wachsender Tumor. Die Tumorverdopplungszeit beträgt ca. 100-200 Tage [51]. Dennoch ist die Prognose des HCC als eher schlecht einzustufen. Bei fortgeschrittenem Stadium liegt die

mittlere Überlebenszeit bei kaum mehr als 6 Monaten. Nur etwas mehr als 10% der Patienten mit Okuda II Stadium leben unbehandelt länger als 1 Jahr. Patienten mit kleinen Tumoren überleben nach Child-Pugh-Stadium B/C >30% bzw. im Stadium Child-Pugh A >80% mehr als 2 Jahre. Verließ die operative Therapie erfolgreich beträgt die 5-JÜR 40% [52,53].

Im Rahmen der Diagnostik sollte neben der Diagnosesicherung ebenfalls Tumorstaging, Tumorresektabilität, Kurabilität und individuelle Risikoevaluation zur Festlegung der Therapiestrategien erfasst werden. Fundierte Tumor-screening-Modelle beinhalten konsequente Verlaufskontrollen der Tumormarker und Abdomensonographien.

1.5 MR-tomographische Merkmale der Leber und deren Pathologien

1.5.1 Geschichte

Die MRT wird seit den 1980er Jahren als Standardverfahren in der bildgebenden Diagnostik eingesetzt. Die Voraussetzungen entwickelten Paul C. Lauterbur und Sir Peter Mansfield (USA) ab 1973. Im Jahr 2003 wurde ihnen dafür der Nobelpreis für Medizin verliehen. Durch Weiterentwicklung von Jürgen Hennig und Mitarbeiter aus Freiburg entstand Anfang der 1980er Jahre eine Variante der Spin-Echo MRT. Durch immer bessere, effizientere, schnellere und geräuschärmere Nachfolgemodelle entstand über die letzten Jahrzehnte ein bisher unersetzbares Verfahren.

1.5.2 Prinzip der Magnetresonanztomographie

Die Bildgebung der MRT entsteht durch die elektromagnetischen Wechselwirkungen der Wasserstoffatomkerne des menschlichen Körpers. Atomkerne enthalten Protonen und Neutronen. Ist die Gesamtzahl derer ungerade, entsteht ein Eigendrehimpuls (Kernspin). Positiv geladene Kerne der Wasserstoffatome erzeugen mit dem Eigendrehimpuls ein magnetisches Feld. Durch Anschließen eines externen Magnetfeldes (Spinanregung) platzieren sich die Kerne in paralleler Richtung (z-Achse, Längsmagnetisierung, Longitudinalmagnetisierung) der Feldlinien des externen Magnetfeldes. Dies geschieht mit einer bestimmten Frequenz, der *Larmorfrequenz*. Diese ist proportional zur Magnetfeldstärke und wird mit der *Larmorgleichung* berechnet:

$$f_{Larmor} = \frac{\gamma}{2\pi} \cdot B$$

f Larmor = Larmorfrequenz in Megahertz (MHz)

γ = gyromagnetisches Verhältnis (für jedes Element typische Konstante)

B = Magnetfeldstärke in Tesla (T)

Durch einen Hochfrequenzimpuls kann nun mit einer Frequenz, die der Larmorfrequenz entspricht ein "Umkippen" der Spins aus der z-Achse (Longitudinalmagnetisierung) und Ausrichten in der dazu 90° liegenden xy-Achse (Transversalmagnetisierung) erzielt werden (siehe Abb. 1.3). Bei diesem Vorgang wird durch den Hochfrequenzimpuls Energie auf die Atomkerne übertragen. Dieser Prozess wird auch als Resonanzphänomen bezeichnet und erzeugt in der Empfängerspule eine Wechselspannung mit Larmorfrequenz. Über entsprechende Verstärker entsteht nach Verarbeitung zum Bild das MR-Signal.

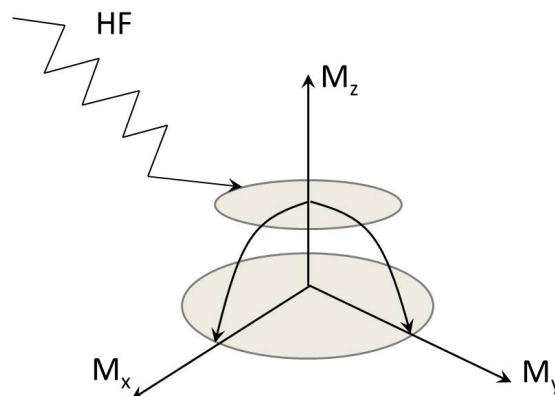


Abb. 1.3: Resonanzphänomen: der Hochfrequenzimpuls (HF-Impuls) bewirkt eine Änderung der Spins aus der Longitudinalmagnetisierung (M_z) in die Transversalmagnetisierung (M_{xy})

Im Verlauf kommt es zur Abnahme der (initial stabilen) transversalen Magnetisierung durch 2 verschiedene Mechanismen (Relaxation):

- a. Longitudinale Relaxation, T1: durch Abgabe der zuvor durch den Hochfrequenzimpuls aufgenommenen Energie der Atomkerne an die Umgebung wird das System instabil und die Spins „kippen zurück“ in die stabile Longitudinalmagnetisierung (M_z). Dann können sie erneut angeregt werden.
- b. Transversale Relaxation, T2: durch Interaktion der in der Transversalebene rotierenden Spins untereinander geht Energie durch „Dephasierung“ der Spins verloren [54; 55]

1.5.3 Die Leber im MRT

Die Relaxationszeit ist abhängig von der Gewebeart (der unterschiedliche Gehalt an Wasserstoffatomen der einzelnen Gewebe) und bildet so die Grundlage für die unterschiedliche Darstellung verschiedener Strukturen und Organe. Dabei stellt sich das Leberparenchym in der T1-Wichtung hell (signalreich), Flüssigkeiten dunkel (signalarm) dar. In der T2-Wichtung verhält sich die Darstellung umgekehrt [54; 55].

Die Abb. 1.4 gibt einen Überblick über die verschiedene Darstellung des HCC in der T1- bzw. T2-gewichteten MRT sowie MRT Diffusionswichtung.

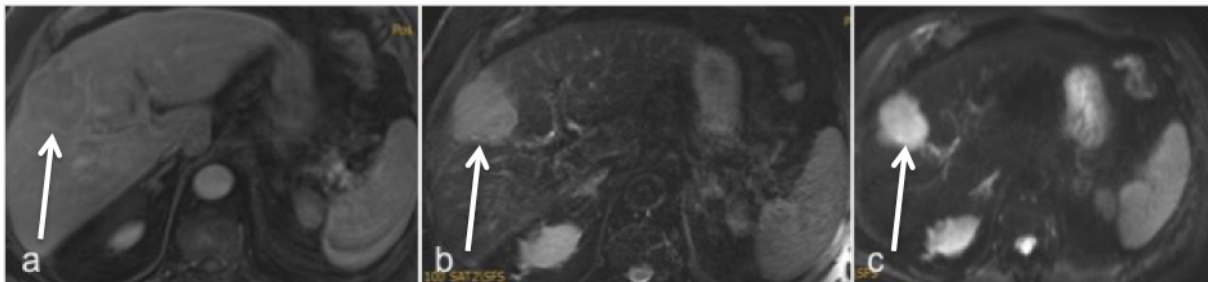


Abb. 1.4: HCC im MRT (Pfeil): a: T1-Wichtung nach Kontrastmittel mit Fettsättigung, b: T2-Wichtung, c: Diffusionswichtung (Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie Universität Würzburg)

Durch Gabe gewebespezifischer Kontrastmittel (Gadolinium- DTPA) lässt sich der Gewebekонтраст weiter steigern. Desweiteren wird mit Kontrastmitteldynamik gearbeitet. Hierbei werden nach intravenöser Kontrastmittelapplikation verschiedene Messungen in bestimmtem zeitlichen Abstand zueinander durchgeführt. Unterschiedliche hämodynamische Eigenschaften erlauben so Rückschlüsse auf bestimmte Leberläsionen. HCC z.B. zeigen typischerweise eine verstärkte arterielle Kontrastmittelaufnahme und ein verspätetes „washout“. Hepatozytenspezifische Kontrastmittel wie z.B. Primovist stellen mehr und mehr Standardverfahren da. Sie markieren normale Leberzellen und stellen damit andersartige Gewebe (Metastasen, Zysten, wenig differenzierte HCC) heraus. Das erhöht sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität.

Zur verbesserten Reproduktion werden standardisierte Bildgebungsprotokolle durchgeführt, die im Allgemeinen T1-Wichtung post-contrast und fettsupprimiert, T2-Wichtung fettsupprimiert und nicht fettsupprimiert und teilweise DWI enthalten.

Aktuell werden verschiedene dieser Verfahren in Kombination eingesetzt um die Sensitivität und Spezifität für fokale Leberläsionen weiter zu steigern [56].

1.6 Grundlagen der diffusionsgewichteten MR-Tomographie

1.6.1 Definition Diffusion, Fick'sches Gesetz

Diffusion bedeutet, entsprechend dem 1. Fick'schen Gesetz, die mikroskopische Molekülbewegung vom Ort hoher Konzentration zum Ort niedriger Konzentration mit dem Ziel, den Konzentrationsausgleich herbeizuführen. Die Diffusionsrate hängt von

der Temperatur und der kinetischen Energie der Moleküle ab und wird durch die thermische Eigenbewegung, der *Brown'schen Molekularbewegung*, bewerkstelligt.

$$J = -D \cdot \nabla_c$$

1. Fick'sches Gesetz:

J= Teilchenstromdichte; D= Diffusionskoeffizient; ∇_c = Konzentrationsgradient

Die diffusionsgewichtete MRT visualisiert die Diffusion der Wassermoleküle im Gewebe. Dazu werden, wie oben beschrieben, die Protonen mittels einem HF-Impuls aus der z-Achse in die xy-Achse versetzt. Durch einen Gradientenpuls kommt es zur Dephasierung der Protonenspins. Durch einen zweiten, 180° HF-Impuls und einen weiteren Gradientenpuls werden die Protonen zurück in die z-Achse rephasiert. Da sich jedoch ein Teil der Moleküle während der Zeit zwischen dem ersten und dem zweiten HF-Impuls (= Diffusionszeit) bewegt hat, sind nicht alle Moleküle von der Rephasierung betroffen. Das Spin-Echo zeigt also einen Signalabfall. Damit ist der Signalabfall umso größer, je mobiler die Wassermoleküle sind. Umgekehrt bedeutet das, je stärker die Signalintensität, umso schwächer die Molekularbewegung.

1.6.2 Isotrope/ anisotrope Diffusion

Ist die Bewegung der Moleküle ohne Behinderung im Raum in alle Richtungen möglich wird der Begriff isotrope oder freie Diffusion verwendet. Sie wird durch den Diffusionskoeffizienten D (auch: Diffusion Coefficient=DC) beschrieben. In Medien, welche durch Strukturen unterteilt oder abgegrenzt werden (Zellwand, Membranen) ist keine freie, sondern eher eine gerichtete Molekularbewegung möglich. Sie wird als anisotrope Diffusion bezeichnet. Um das physikalische Modell der Diffusion auch für anisotrope Bedingungen (im Gewebe) anzuwenden wird der ADC=Apparent Diffusion Coefficient, also „scheinbarer“ Diffusionskoeffizient eingesetzt. In der Praxis werden dazu die Gradientenpulse zügig nacheinander geschaltet, damit möglichst ein großer Teil der Wasserstoffmoleküle nicht zu weit diffundieren kann und damit nicht an biologisch vorgegebene Barrieren stößt. Damit wird eine freie, also isotrope Diffusion simuliert. Für die jeweilig zu untersuchenden Gewebe sind die Diffusionszeiten bekannt und werden entsprechend adaptiert.

Weiterhin gibt der sog. b-Wert die Sensitivität der Diffusionsmessung an und wird von der Diffusionsstärke (Diffusionsgradient G), der Länge des Gradientenpulses (delta) und der Zeit zwischen beiden Gradientenpulsen (Diffusionszeit) bestimmt.

$$b = \gamma^2 \cdot \delta^2 \cdot G^2 \cdot \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \quad [\text{s/mm}^2]$$

b: b-Wert; γ : gyromagnetisches Verhältnis; G: Gradientenstärke; δ : Gradientendauer; Δ : Diffusionszeit

Über diese Parameter kann der b-Wert zusammen mit dem Diffusionskoeffizienten D an die Untersuchung angepasst werden und ergibt bessere Bilderergebnisse. In der Ischämiediagnostik haben sich beispielsweise b-Werte von 1000 s/mm² (bei 1,5 Tesla MR) durchgesetzt [57; 58; 59; 60; 61].

1.6.3 Diffusionsbildgebung der Leber

Fokale Leberläsionen zeigen entweder zell dichteres oder zellärmeres Gewebe als normales Leberparenchym. Bei einer erhöhten Zelldichte ist die Diffusion begrenzt, bei niedriger Zelldichte diffundieren die Moleküle freier. Tumoren und Metastasen zeigen eine kompakte Struktur, die Molekularbewegung ist herabgesetzt. In der MR-DWI ergibt das einen verminderten Signalabfall bzw. ein stärkeres Signal. Daher erscheinen fokale Leberläsionen hyperintens neben unauffälligem Lebergewebe (siehe Abb. 1.4).

Aufgrund der relativ freien Molekularbewegung in Leberzysten kommt es hier in der MR-DWI zu einem entsprechenden Signalabfall. Bei Anwenden eines hohen b-Wertes und einer langen T2-Relaxationszeit steigt die Signalintensität. Dies bedeutet, dass zur Differenzierung und Charakterisierung der Läsionen die MR-DWI gegebenenfalls mit konventionellen Sequenzen und ADC-Bestimmung kombiniert werden muss. Mit der Evaluation des ADC-Wertes können Aussagen über die Dignität der Läsion getroffen werden. Benigne Strukturen zeigten eine ADC-Erhöhung im Vergleich zu Malignomen [55; 62].

1.7 Zielsetzungen und Fragestellungen

Ziel dieser Arbeit war es, die Sensitivität der diffusionsgewichteten MRT im Vergleich zu anderen prä-, intra- und postoperativen Methoden im Rahmen der bildgebenden Diagnostik von Lebertumoren zu positionieren und damit die notwendigen präoperativen Stufen der Diagnostik zu optimieren.

Die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und der Chirurgischen Klinik der Universität Würzburg sollten folgende Fragen beantworten:

1. Wie hoch ist die tatsächliche Treffer- bzw. Fehlerquote der DWI-MRT in Gegenüberstellung mit der CT bzw. MRT ohne DWI in der Gruppe der präop. bildgebenden Verfahren? Welche Unterschiede weist die MR-DWI im Vergleich mit CT und MRT in Bezug auf Dignität, Anzahl, Größe und Lokalisation der Lebertumoren insbesondere des HCC auf?
2. Wie genau ist die MR-DWI bei der Detektion kleiner Lebertumoren (<1cm) im Vergleich mit den anderen beiden Verfahren?
3. Kann durch die erbrachten Ergebnisse auf eines der aufgeführten Verfahren durch die Verwendung der MR-DWI verzichtet werden?
4. Welchen Einfluss hat die Zeit zwischen der Untersuchungsmethode und der OP auf die Richtigkeit der Angaben im Untersuchungsbefund?

2. Patienten, Material und Methoden

2.1 Studienplan und Auswahlkriterien

Um o.g. Fragestellung zu beantworten, wurden bei Patienten, die aufgrund zunächst unklarer Leberraumforderungen zur Diagnostik und Therapie in der chirurgischen Klinik I der Universitätsklinik Würzburg vorgestellt wurden, die Befunde der präoperativen bildgebenden Diagnostik aus CT, MRT und diffusionsgewichteter MRT mit den Befunden der intraoperativen Sonographie und endgültigem histopathologischen Befund verglichen. Die Daten wurden aus den Fällen vom 01.01.2008 bis zum 30.06.2012 retrospektiv gewonnen und analysiert.

Es wurden auch Patienten erfasst, die z.B. bei Rezidiven mehrmals operativ versorgt werden mussten und daher wiederholt der Bildgebung zugeführt wurden.

Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die entweder nicht operiert wurden, deren bildgebende Diagnostik auswärts durchgeführt wurde oder Patienten, deren präoperative Bildgebung mit einem zeitlichen Abstand von mehr als 4 Monaten zur Operation durchgeführt wurde. In diesen Fällen ist davon auszugehen, dass diese Befunde aufgrund einer gewissen Befundprogredienz bzw. -regredienz nicht mehr miteinander verglichen werden können, bzw. Nachteile für die zuerst durchgeführte Methode entstehen.

2.2 Erfassen der Daten

Zur Erfassung der Patientendaten wurden alle Patienten, die im o.g. Zeitraum operiert wurden aufgelistet. Anhand der Liste wurden über das klinikinterne Datenverarbeitungssystem SAP, Novell und der Datenbank der Universitätsklinik Würzburg alle relevanten radiologischen Befunde jedes Patienten (MRT, MRT Diffusionswichtung und CT von Abdomen bzw. Leber), OP-Berichte, pathologische Befunde und Entlassbriefe herausgesucht. Um aus der Menge an Informationen die wichtigsten Punkte herausfiltern zu können, wurden die für den Chirurgen und zur Beantwortung der Fragestellung dieser Arbeit wichtigsten Kriterien definiert:

2.2.1 Anzahl der Tumoren

Mit der Tumoranzahl plant der Chirurg die OP und stellt sicher, alle zu entfernenden Raumforderungen intraoperativ zu detektieren und zu reseziieren.

2.2.2 Größe der Tumoren

Die Tumorgöße definiert zum einen die Resektabilität des Tumors, da das postoperativ bestehende Leberrestgewebe und dessen verbleibende Leberleistung bei der OP-Planung berücksichtigt werden müssen. Zum anderen gibt sie Aufschluss über das Tumorstadium in Abhängigkeit der Tumorart.

Tumore für jede Untersuchung. Hier CT, in den darauffolgenden Spalten auch für MRT, MR-DWI, intraop. Ultraschall, Pathologie

2.3 Bewertung der Befunde

Zur besseren Vergleichbarkeit wurden für jeden einzelnen Patienten alle Befunde genau analysiert. Es wurde darauf geachtet, zeitlich möglichst nah beieinanderliegende Untersuchungen zu bewerten, die auch keinen zu großen Abstand zur Operation aufweisen. Wurde ein Patient mehrmals operiert, wurde innerhalb dieses Patienten eine 2. Sequenz angelegt und alle dazugehörigen Befunde in der entsprechenden Zeile aufgeführt (siehe Auszug Excel-Tabelle, Tab. 10).

Es wurde vor dem Hintergrund der 4 definierten Kriterien eine quantitative Extraktion der Daten vorgenommen.

2.3.1 Anzahl der Tumoren

Die Anzahl der Tumoren wurde je nach der durch die bildgebende Methode definierten Dignität zeilenweise mit der entsprechenden Zahl angegeben. Bsp.: "4" für insgesamt 4 gefundene Raumforderungen mit der gleichen Dignität in der Leber für diese Untersuchungstechnik. Bzw. in mehreren Zeilen untereinander 1,1,1,1 wurden 4 Tumoren verschiedener Dignität angegeben. Wurden im radiologischen Befund "mehrere Tumoren" detektiert, so wurde in der Tabelle ein "n" eingetragen. Diese wurden nicht in die Bewertung miteinbezogen.

2.3.2 Größe der Tumoren

Die Tumormgröße wurde in cm angegeben. In der dazugehörigen Spalte wurde der gefundene Tumor in der entsprechenden Untersuchung mit z.B. "3,5", also mit einer Größe von 3,5 cm angegeben. Wurden Tumoren im radiologischen Befund als "groß" bezeichnet, so wurde von einer Referenzgröße von 12,5 cm ausgegangen. Eine als "klein" beschriebene Raumforderung wurde für die Bewertung als 0,5 cm gemessen. Desweiteren wurden Tumoren, die als "kleiner als x cm" angegeben wurden mit "x-0,5cm" in die Bewertung einbezogen analog wurde mit Angaben "größer x cm" entsprechend "x+0,5cm" umgegangen.

2.3.3 Dignität

Für die bewerteten verschiedenen Dignitäten der Raumforderungen wurde ein Zahlen-Code festgelegt. Dabei waren:

- 0 = Zyste
- 1 = Adenom
- 2 = CCC
- 3 = HCC
- 4 = Lebermetastase ohne genaue Angabe Primärtumor
- 5 = normales Lebergewebe
- 6 = Hämangiom
- 7 = Narbe
- 8 = FNH
- 9 = andere Tumoren
- 10 = Klatskin Tumor

- 11 = Hämatom
- 12 = Abszeß
- 13 = zirrhotischer Knoten
- 14 = Fibrose
- 15 = unklare Raumforderung.

2.3.4 Tumorlokalisation

Die Lokalisation der Tumoren wurde entsprechend der Lebersegmente nach Couinaud ebenfalls in Zahlen angegeben. Die Lokalisierung wird durch den Radiologen bereits in Anlehnung an diese Segmenterteilung beschrieben, so dass beispielweise die Nummer "1" Lebersegment 1 entspricht. Wurde im radiologischen Befund der Tumor z.B. "an der Segmentgrenze 5/6" lokalisiert, wird in der Tabelle 5+6 eingetragen.

Bei einer ungenauen Angabe z.B. "im linken Leberlappen" werden entsprechend der Couinauderteilung alle diese Segmente, also 1,2,3,4a und 4b in der Tabelle aufgeführt.

Dabei muss beachtet werden, dass pro Patient so viele Zeilen in der Tabelle entstehen, wie Tumoren gefunden wurden. Das Ziel war somit jede präoperative Untersuchungsmethode mit dem sog. Endbefund in Bezug auf diese 4 Parameter zu vergleichen. Der Endbefund setzte sich aus Informationen aus dem intraoperativen Ultraschall, dem histopathologischen Befund und dem Entlassbrief zusammen. Da weder der intraoperative Ultraschallbefund noch der Histopathobefund allein dem endgültigen Endbefund entsprechen. Falls zum Beispiel bei intraoperativ diagnostizierter Palliativsituation (z.B. wenn intraoperativ viel mehr Tumoren oder inoperabler Tumorbefund detektiert wurde) kein vollständiges Excidat an die Pathologie ging, konnte diese nicht immer komplett den Endbefund widerspiegeln.

2.4 Statistische Auswertung

Ziel der statistischen Auswertung war es, mit den gewonnenen Daten eine Aussage bezüglich der Trefferquote der Untersuchungsmethoden für die oben definierten 4 Parameter zu erhalten. Insbesondere interessierte dabei, ob bei MRT mit Diffusionswichtung (MR-DWI) Vorteile gegenüber den bereits etablierten Verfahren CT/ MRT bei der Detektion von Lebertumoren bestanden. Dabei konnten jedoch nicht die Verfahren direkt miteinander verglichen werden, da keines definitiv dem sicheren Endbefund entsprach. Stattdessen wurde jedes Verfahren per se einzeln mit dem Endbefund, der letztendlich die medizinisch vollständige Diagnose darstellte, verglichen. Bei der statistischen Erhebung wurden daher erneut die 4 Parameter Anzahl, Größe, Dignität und Lokalisation der Tumoren einzeln pro Untersuchungsmethode betrachtet. Am Ende wurden die Ergebnisse MRT-Endbefund; CT- Endbefund und MR-DWI - Endbefund für jeden einzelnen Parameter gegenübergestellt (siehe Abb. 2.1). Diese ergaben die Sensitivität und Spezifität der Methoden.

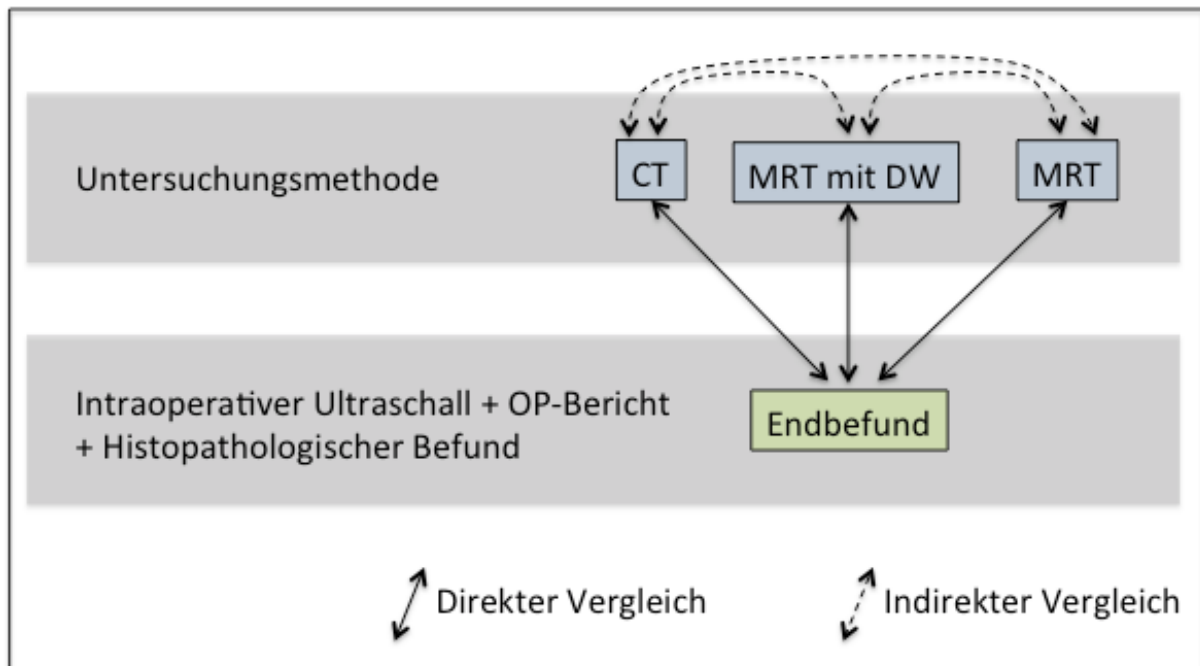


Abb. 2.1: direkter Vergleich der Untersuchungsmethoden mit Endbefund bzgl. jedes Parameters, damit indirekter Vergleich der Untersuchungsmethoden untereinander möglich

2.4.1 Anzahl der Tumoren.

Es wurde die Anzahl der gefunden Tumoren der entsprechenden Untersuchungsmethode mit der Anzahl der Tumoren im realen Endbefund verglichen. Dabei bedeutete eine absolute Abweichung von 0 eine Trefferquote von 100%.

Eine absolute Abweichung von 1 bzw. 2 bedeutete, dass die Methode entweder 1 bzw. 2 Tumoren zu viel oder zu wenig im Vergleich mit dem Endbefund aus intraoperativem Ultraschall und endgültigem histopathologischem Befund abgewichen ist. Mit Abweichungen um 3 oder mehr Tumoren wurde analog verfahren.

Damit konnte letztendlich bestimmt werden, wie nah die Methode in Bezug auf die diagnostizierte Tumoranzahl am Endbefund rangierte. Die Ergebnisse wurden entsprechend in Häufigkeitsdiagrammen für die absolute Abweichung zusammengefasst.

Da hierdurch keine Aussage zur relativen Abweichung, also zur Über- oder Unterdetektionsneigung getroffen werden konnte, wurde dazu separat die relative Abweichung berechnet. Sie zeigt ebenfalls eine Abweichung von 0 als 100% Trefferquote an. Eine "nicht absolute Abweichung" von -1 bedeutet, die Untersuchungsmethode gibt einen Tumor weniger an, als tatsächlich im Endbefund gefunden wurde. Umgekehrt heißt eine "nicht absolute Abweichung" von +1, die Untersuchung diagnostizierte einen Tumor mehr als wirklich vorlag. Analoges besteht für -2 und +2 usw. Auch diese Ergebnisse wurden in Häufigkeitsdiagrammen visualisiert. Dabei zeigt die X-Achse die Abweichung (0; 1; 2; 3 usw.), die Y-Achse die Anzahl der Fälle.

2.4.2 Größe der Tumoren

Es wurde die im radiologischen Befund beschriebene Tumorgöße mit der Tumorgöße des wirklichen Endbefundes verglichen. Dies wurde für jede Untersuchungsmethode durchgeführt. Um den jeweils gleichen Tumor zu beurteilen, wurde hier auch Lokalisation und Dignität falls notwendig herangezogen. So dass z.B. Tumor X in Segment Y im CT mit Tumor X in Segment Y des Endbefundes bezüglich seiner Größe betrachtet wurde.

Dabei wurde ebenfalls die Abweichung der Tumorgöße Methode zu Tumorgöße Endbefund in Häufigkeitsdiagrammen abgebildet.

Es wurden zur besseren Übersicht Gruppen gebildet, die sowohl in die "+ Richtung" als auch in die "- Richtung" die Abweichungen zusammenfassen. Die Abweichung "Größe Untersuchungsmethode" zu "Größe Endbefund" wird in Prozent der tatsächlichen Tumorgöße abgebildet. Die Gruppen wurden wie folgt determiniert:

- 0 - \leq 30% Abweichung
- 30 - \leq 60% Abweichung
- 60 - \leq 90% Abweichung
- >90% Abweichung

der im radiologischen Befund beschriebenen Tumorgöße von Tumorgöße im Endbefund in Prozent.

2.4.3 Dignität der Tumoren

Es wurde die in der Untersuchungsmethode definierte Dignität des Tumors mit der letztendlich im histopathologischen Befund festgelegten Dignität des Tumors verglichen. Auch hierbei wurde soweit möglich die Lokalisation und Größe herangezogen um den jeweils gleichen Tumor hinsichtlich der Dignität zu bewerten. Dabei wurde anhand des bereits beschriebenen Zahlencodes nach Übereinstimmung, also Treffer oder keine Übereinstimmung, kein Treffer gefiltert. Bestimmte also beispielsweise das CT den Tumor als HCC (=3) und der Pathologe ebenfalls als HCC (=3) so bestand eine Übereinstimmung (im Diagramm als "richtig" bezeichnet).

Für den Chirurgen und die OP-Planung ist aber auch schon eine Annäherung der Dignität an die Realität von Bedeutung. Diese bestimmt überhaupt erst die OP-Indikation. Handelt es sich also um einen operationsbedürftigen Befund oder nicht. Daher wurden zur Beurteilung dieser Einschätzung der Dignität Cluster definiert. Diese sind wie folgt:

Methode:		Endbefund:
operationsbedürftiger Befund	->	operationsbedürftiger Befund
kein op. bedürftiger Befund	->	kein op. bedürftiger Befund
operationsbedürftiger Befund	->	kein op. bedürftiger Befund
kein op. bedürftiger Befund	->	operationsbedürftiger Befund

Dabei bedeuten die beiden ersten Cluster eine korrekte Einschätzung der OP-Bedürftigkeit der Dignität. Die beiden letzteren Cluster zeigen eine falsche Einschätzung der OP-Bedürftigkeit der Dignität. Mit diesen 4 Clustergruppen kann die Sensitivität bezüglich der Tumordignität der Methoden genauer definiert werden und liefert insbesondere im Hinblick auf die Entscheidungsfindung operative Therapie versus konservative Therapie eine Charakterisierung.

2.4.4 Lokalisation der Tumoren

Es wurde die in der Untersuchungsmethode angegebene Tumorlokalisierung mit der intraoperativ / im histopathologischen Befund definierten Tumorlokalisierung verglichen. Die Lokalisation wurde durch die Lebersegmente nach Couinaud angegeben. Wurde bei Untersuchungsmethode und Endbefund das gleiche Lebersegment angegeben, so lag eine komplette Übereinstimmung vor. Wurde die Tumorposition z.B. an der Segmentgrenze 5/6 so wurde sowohl Segment 5 als auch 6 als richtig gewertet, da die Segmentgrenzen fließend verlaufen. Das ist auch der Grund, weshalb bei der Beurteilung auch direkte Nachbarsegmente nochmals als besseres Ergebnis gewertet wurden als nicht benachbarte Segmente. So ergaben sich bei der Bewertung folgende Einteilungen:

Methode	Endbefund	Bewertung
Tumor in Segment X	Tumor in Segment X	-> richtig
Tumor in Segment X	Tumor in Segment Y	-> direkt benachbart
Tumor in Segment X	Tumor in Segment Z	-> nicht dir. benachbart

Entsprechend dieser Richtlinien wurde mit dem Programm "SAS Studio" die Auswertung durchgeführt. Diese ist eine serverbasierte Version eines statistischen Rechenprogramms.

2.4.5 Allgemeine statistische Messgrößen

N: Anzahl der Beobachtungen mit Daten (bewertbare Untersuchungen)

Minimum: kleinster Datenwert

Maximum: größter Datenwert

Mean: Mittelwert (Durchschnitt): Ist die Summe aller Werte geteilt durch die Anzahl der Werte

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

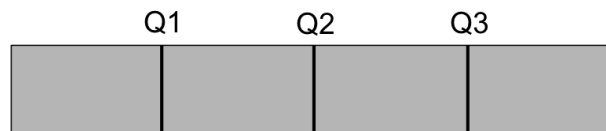
Std.: Standardabweichung; ist die durchschnittliche Entfernung aller gemessenen Ausprägungen eines Merkmals vom Durchschnitt

$$s = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

Boxplot: Fasst verschiedene Streuungs- und Lagemaße in einer Abbildung zusammen. Ein Boxplot vermittelt einen Eindruck darüber, in welchem Bereich die Daten liegen und wie sie sich über diesen Bereich verteilen

Der Mittelwert wird über die Raute dargestellt.

Quartil (lateinisch: Viertel): durch Quartile wird die Menge der Werte der Verteilung in 4 umfangsgleiche Teile zerlegt. Q1 beinhaltet dementsprechend 25%, Q2 50%, Q3 75%.



2.5 Geräte

Alle Untersuchungen erfolgten am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Würzburg. Für die CTs kamen das Somatom Sensation 16 und Somatom Sensation 64 der Firma Siemens Healthineers AG zum Einsatz. Es wurde eine 5/0,6 MD-Dreiphasen-CT-Studie Abdomen/ Becken (arterielle, portalvenöse und parenchymatöse Phase) nach i.v.-Gabe von Kontrastmittel primär axial im Weichteilfenster durchgeführt. Anschließend erfolgte die coronare und sagittale Rekonstruktion. Als Kontrastmittel wurde Gadolinium DTPA verwendet.

Die MRT Diagnostik wurde am MRT 1,5-Tesla Avanto bzw. am 3-Tesla-Skyra der Firma Siemens Healthineers AG durchgeführt. Es werden T1- und T2- Wichtung nativ in axialer und coronarer Ebene, in der DWI mit ADC-Map sowie nach KM-Gabe dynamisch als VIBE und in 2 Ebenen (axial und coronar) nach Kontrastmittel abgearbeitet. Als Kontrastmittel wurde Gadovist bei MRT Abdomen und Primovist bei MRT Leber angewandt.

Die CT- und MRT Befunde wurden durch einen Facharzt für Radiologie erhoben.

3. Ergebnisse

3.1 Studiendaten

Wie bereits im vorhergehenden Kapitel beschrieben, beruhen die Ergebnisse der Arbeit auf Patientendaten der Chirurgischen Klinik I der Universitätsklinik Würzburg. Es wurden dabei insgesamt 280 Patienten untersucht, die im Zeitraum vom 01.01.2008 bis 30.06.2012 bei Verdacht auf einen malignen Lebertumor operativ versorgt wurden. Dabei standen die Ergebnisse der MR-DWI unter besonderem Interesse. Nach Verwendung der im Vorab schon ausgeführten Ein- und Ausschlußkriterien konnten 150 Patienten definitiv bewertet werden. Davon waren 96 (64%) männlich und 54 (36%) weiblich (siehe Abb. 3.1). Das Durchschnittsalter des untersuchten Patientenkollektivs betrug 61,3 Jahre. Der jüngste Patient war 3 Jahre alt, der älteste 85. Bei den insgesamt 150 ausgewerteten Patienten wurden in der Summe 385 Tumoren operativ entfernt, und im abschließenden histopathologischen Befund definitiv bestätigt. In 12 Fällen konnte keine definitive Tumoranzahl angegeben werden. Von den insgesamt 385 Tumoren betrug der Anteil des HCC 57 (14,8 %). Mit 232 operativ entfernten Raumforderungen stellten Metastasen den Großteil der Tumoren (60,3%) (siehe Abb. 3.2). In 6 Fällen konnte die Anzahl der Metastasen nicht genau bestimmt werden.

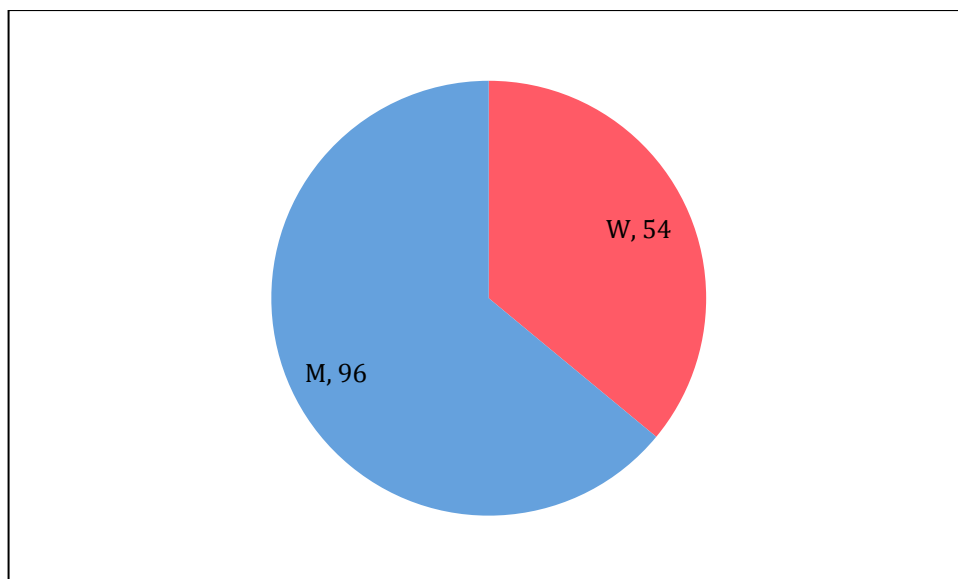


Abb. 3.1: Verteilung des Geschlechtes in der Studie, rot = weibliche Patienten, blau = männliche Patienten

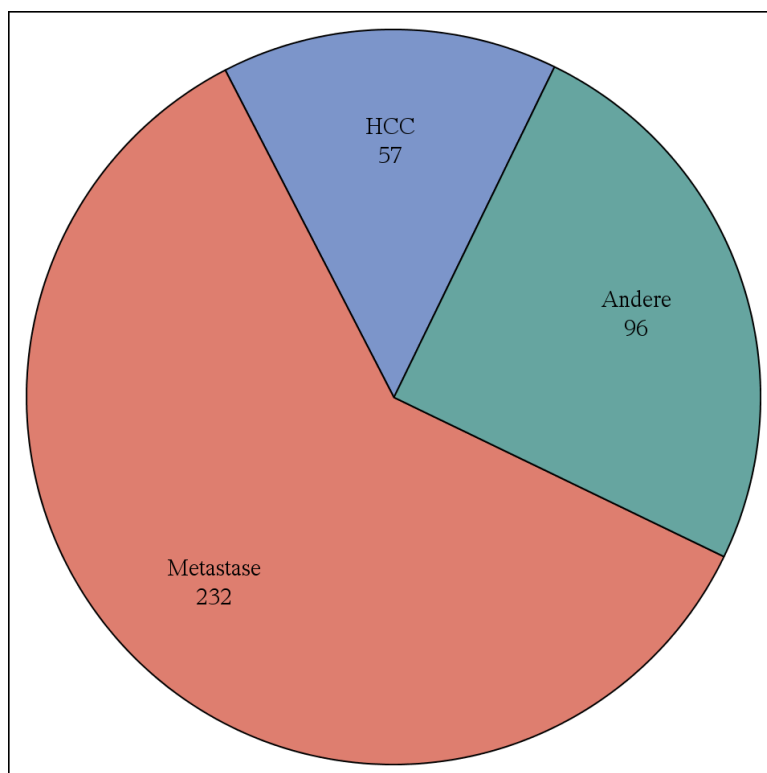


Abb. 3.2: Verteilung detektierter Leberläsionen, 232 Metastasen (60,3%), 57 HCC (14,8%), 96 Tumoren unterschiedlicher Dignität (24,9%)

Eine MRT-Untersuchung lag außerhalb der oben definierten Grenze, da zwischen Untersuchung und Therapie nicht mehr als vier Monate liegen durften. Von insgesamt 91 MR-DWI Untersuchungen konnten 87 der Bewertung zugeführt werden. Bei 4 MR-DWI lag der Untersuchungszeitpunkt nicht innerhalb des definierten Zeitraums. Von insgesamt 115 durchgeführten CT-Untersuchungen wurden 5 nicht bewertet. Siehe Tab. 3.1 und Abb. 3.3.

	Patienten gesamt	bewertete Patienten	nicht bewertete Patienten
CT	120	115	5
MRT	20	19	1
MRT Diff	91	87	4

Tab. 3.1: Verteilung Patientenzahl gesamt, bewertete Patienten und nicht bewertete Patienten pro Untersuchung

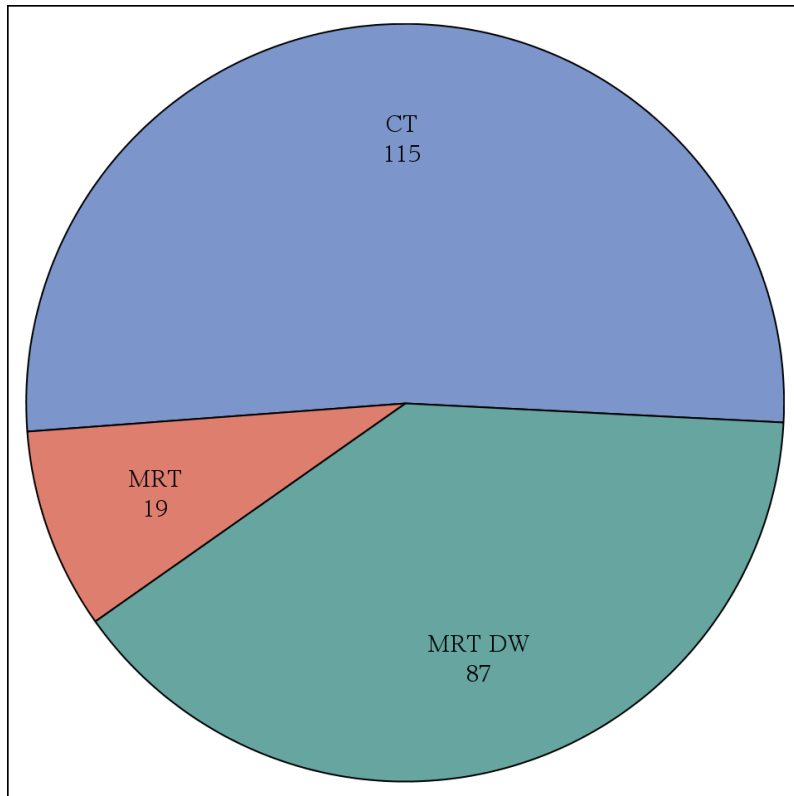


Abb. 3.3: Verteilung der Anzahl an Untersuchungen: 115 bewertete Patienten mit CT Untersuchung, 19 MRT Untersuchungen, 87 MR-DWI

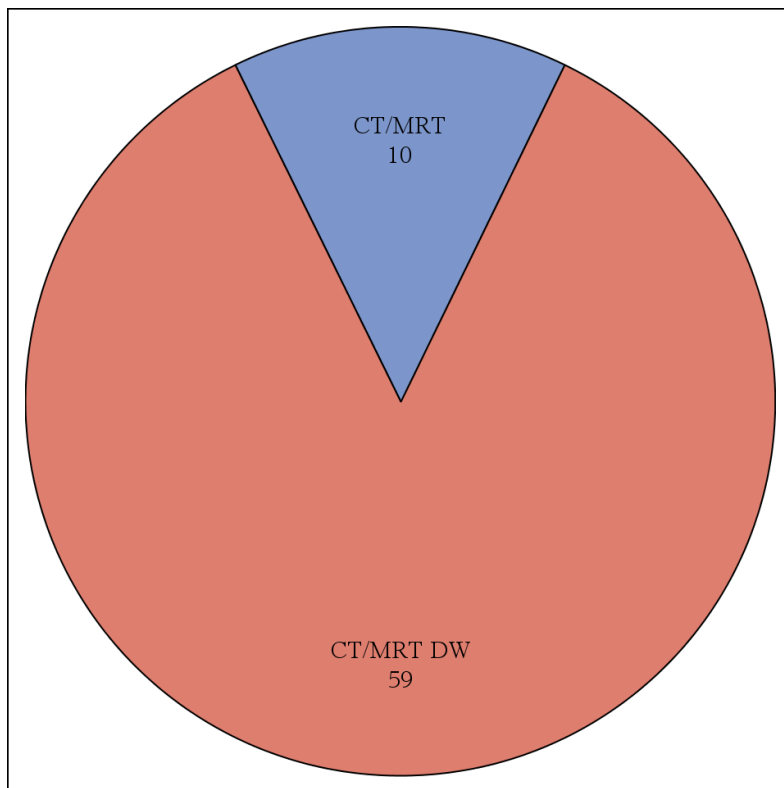


Abb. 3.4: direkter Vergleich Untersuchungsmethode; 10 Patienten mit CT und MRT; 59 Patienten mit CT und MR-DWI

Unter Berücksichtigung aller Einschlusskriterien konnten bei insgesamt 10 Patienten sowohl CT als auch MRT mit dem Endbefund verglichen werden, da beide Untersuchungsmethoden innerhalb der 4-Monats-Grenze durchgeführt wurden. Bei insgesamt 59 Patienten konnten sowohl MR-DWI als auch CT ein Vergleich mit dem Endbefund geführt werden (siehe auch Abb. 3.4).

3.2 Untersuchungsmethoden im Vergleich

3.2.1 Dignität

Die Dignitätskategorie wird in Tab. 3.2 in der linken Spalte aufgeschlüsselt. In den rechten Spalten sind die einzelnen Untersuchungsmethoden aufgeführt. Die Tabelle zeigt die Trefferquote der Untersuchungsmethoden hinsichtlich der Dignität im Vergleich mit dem tatsächlichen Endbefund (histopathologischer Befund).

	Anzahl der Untersuchungen mit CT, für die die Dignität bewertet werden konnte		Anzahl der Untersuchungen mit MRT, für die die Dignität bewertet werden konnte		Anzahl der Untersuchungen mit MRT mit Diffusion, für die die Dignität bewertet werden konnte	
	N=110		N=18		N=88	
Dignitätskategorie	n	%	n	%	n	%
richtig	67	60.91	14	77.78	63	71.59
Untersuchung: muss operiert werden – Endbefund: muss operiert werden	36	32.73	4	22.22	23	26.14
Untersuchung: muss nicht operiert werden – Endbefund: muss nicht operiert werden	1	0.91	0	0	0	0
Untersuchung: muss nicht operiert werden – Endbefund: muss operiert werden	3	2.73	0	0	0	0
Untersuchung: muss operiert werden - Endbefund: muss nicht operiert werden	3	2.73	0	0	2	2.27

Tab. 3.2: Trefferquote für Dignität pro Untersuchungsmethode

In 110 CT Untersuchungen konnte die Dignität bewertet werden. Dabei entsprach in 67 Untersuchungen die Dignität dem Endbefund, dies entspricht 60,91% richtig. In 36 (32,73%) Fällen ergab die CT Untersuchung eine Tumordignität, die eine operative Therapie notwendig macht. Diese konnte auch so im histopathologischen Ergebnis

bestätigt werden. Das ergibt zusammen eine korrekt als zumindest operationsbedürftig gewertete Dignität von 93,64%. Zu 0,91%, in 1 Fall, wurde die Dignität richtig als nicht operationsbedürftig gesehen. In insgesamt 6 Fällen (5,46%) wurde die Dignität falsch eingestuft. Davon in 3 Fällen als nicht operationsbedürftig, es bestand jedoch ein operationsbedürftiger Befund. In den übrigen 3 CT Untersuchungen wurde die Dignität als operationsbedürftiger Befund eingestuft, im histopathologischen Ergebnis jedoch nicht bestätigt.

Es konnten 18 MRT Untersuchungen in die Dignitätsbewertung eingeschlossen werden. Davon zeigten 14 (77,78%) einen korrekten Dignitätsbefund im Vergleich mit dem Endbefund. In 4 (22,22%) Fällen wurde die Dignität richtig als operationsbedürftig gewertet.

Zur Dignitätsbewertung wurden 88 MR-DWI Untersuchungen herangezogen. In 63 MR-DWI Untersuchungen (71,59%) entsprach die angegebene Dignität dem Endbefund. Mit 26,14% wurde die Dignität durch den MR-DWI Befund richtig als operationsbedürftig eingeschätzt (23 Untersuchungen). Damit wurden in 97,73% der Tumor korrekt bzw. als richtig operationsbedürftig gewertet. Nur in 2 Fällen wurde der Tumor als operationsbedürftig beurteilt, der Endbefund bestätigte dies nicht. Alle absoluten Zahlen sind in der Tab. 3.2 dargestellt. Das Häufigkeitsdiagramm, siehe Abb. 3.5 gibt die Ergebnisse graphisch wieder.

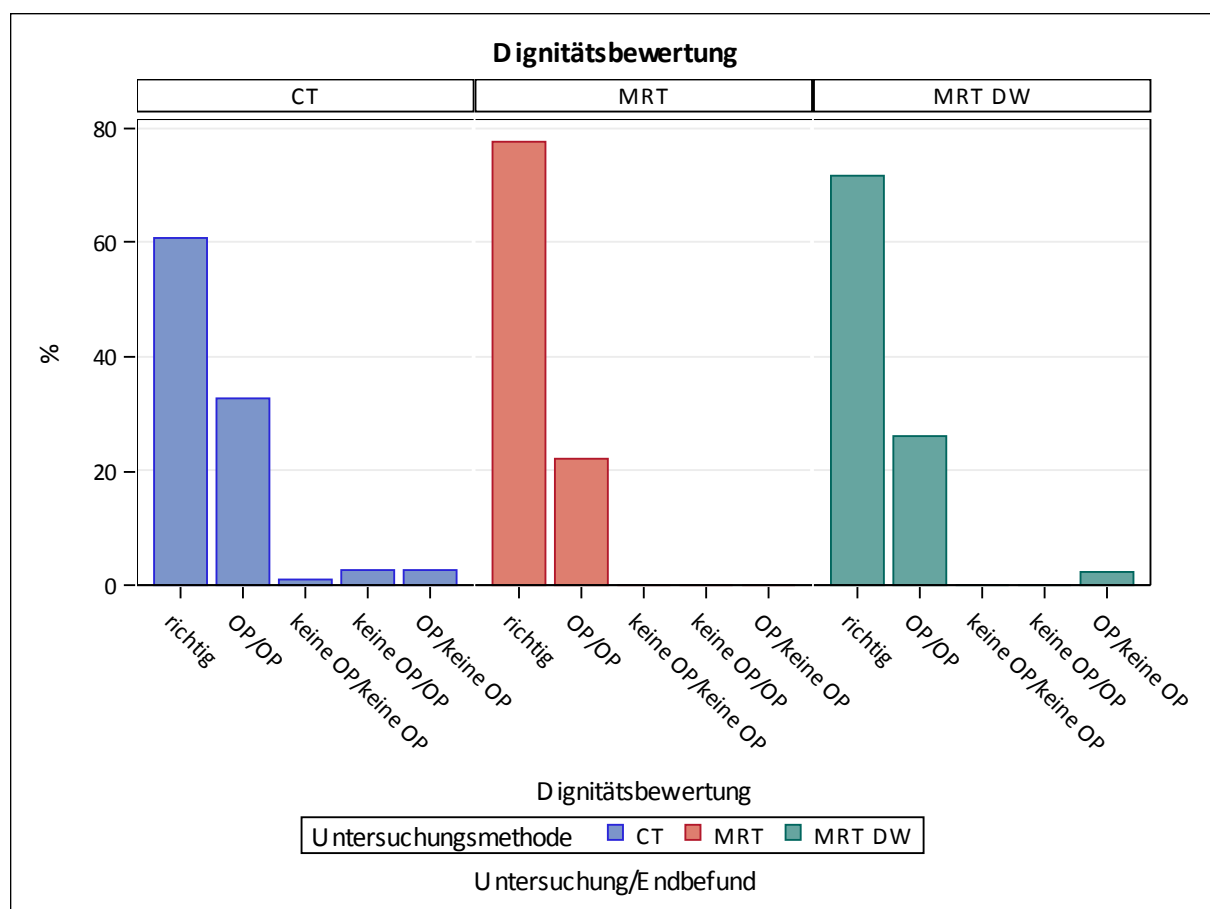


Abb. 3.5: Häufigkeitsdiagramm zur Dignitätsbewertung CT/ MRT/ MR-DW

3.2.2 Anzahl der Tumoren

	Anzahl Untersuchungen mit CT, bei denen die Anzahl der Tumoren bewertet werden konnte		Anzahl Untersuchungen mit MRT, bei denen die Anzahl der Tumoren bewertet werden konnte		Anzahl Untersuchungen mit MRT mit Diffusion, bei denen die Anzahl der Tumoren bewertet werden konnte	
	N=116		N=18		N=88	
Differenz zum Endbefund der Anzahl der detektierten Tumoren bei der Untersuchung	n	%	n	%	n	%
-8	1	0.86	0	0	1	1.14
-6	0	0	1	5.56	0	0
-4	1	0.86	0	0	0	0
-3	2	1.72	0	0	2	2.27
-2	10	8.62	1	5.56	3	3.41
-1	19	16.38	5	27.78	13	14.77
0	55	47.41	5	27.78	49	55.68
1	5	4.31	1	5.56	8	9.09
2	4	3.45	0	0	2	2.27
3	1	0.86	1	5.56	1	1.14
es wurde keine genaue Anzahl der Tumoren angegeben	18	15.52	4	22.22	9	10.23

Tab. 3.3: Bewertung der Anzahl der detektierten Tumoren in der Untersuchung im Vergleich zum Endbefund

Tabelle 3.3 zeigt die Treffgenauigkeit jeder Untersuchungsmethode, bzw. Sensitivität in Bezug auf die Tumoranzahl. Von insgesamt 116 CT-Untersuchungen wurde in 55 Fällen (47,41%) die richtige Tumoranzahl angegeben (Differenz Tumoranzahl zum Endbefund=0). Die Spalte „Differenz zum Endbefund der detektierten Tumore bei der Untersuchung“ zeigt um welche Zahl der CT-Befund von der tatsächlichen Tumoranzahl (im Endbefund) abweicht. Dabei bedeutet „-3“, dass das CT 3 Tumoren weniger detektieren konnte als im Endbefund beschrieben wurden.

Es wurden 18 MRTs zur Beurteilung der Tumoranzahl ausgewertet. Mit einer Trefferquote von 27,78% stimmte die Tumoranzahl im MRT Befund mit dem Endbefund überein. In weiteren 27,78% wurde im MRT ein Tumor weniger diagnostiziert als letztendlich im Endbefund festgestellt wurden.

Bei insgesamt 88 durchgeführten MR-DWI wurde in 49 Fällen (55,68%) die Tumoranzahl richtig bewertet. In 13 Untersuchungen (14,77%) wurde ein Tumor zu wenig erkannt.

Die Zahlen wurden im unten angegebenen Häufigkeitsdiagramm (siehe Abb. 3.6) graphisch zusammengefasst.

Die Befunde der diffusionsgewichteten MRT's zeigten mit 55% die genaueste Korrelation mit den Ergebnissen des Endbefundes. Die CT konnte in 48% der Fälle die korrekte Tumoranzahl bestimmen, während die Standard-MRT in 28% der Fälle die Tumoranzahl richtig bestimmte.

Weiterhin kann abgeleitet werden, dass das CT (blau) tendenziell eher 1-2 Tumoren zu wenig darstellt. Im Gegensatz dazu ist die Verteilung um 0 in Richtung positiv (+) und negativ (-) beim MR-DWI homogener (siehe Abb. 3.6).

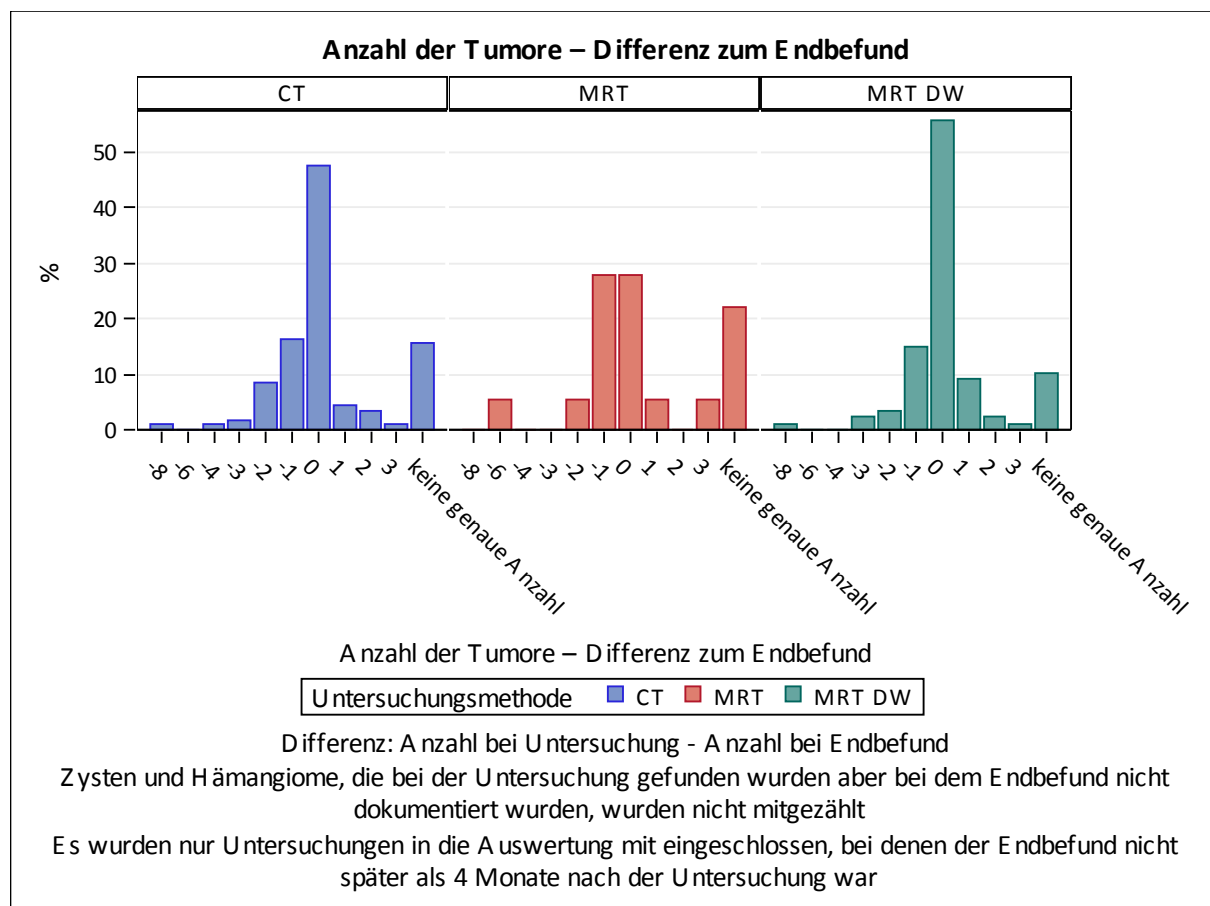


Abb. 3.6: Häufigkeitsdiagramm zur Bewertung der Sensitivität zur Beurteilung der Tumoranzahl im CT (blau), MRT (rot) und MR-DW (grün)

Tabelle 3.4 und Abb. 3.7 geben eine Übersicht über die absolute Abweichung vom Endbefund für jede Methode. Dabei wird nicht in „zu wenig Tumoren angegeben“ bzw. „zu viel Tumoren angegeben“ unterschieden. Der Balken 0 zeigt wiederum die korrekte Angabe der Tumoranzahl. Balken 1 schließt alle Fälle ein, die 1 Tumor in der Zahl vom Endbefund abweichen, unabhängig davon ob 1 Tumor zu viel oder zu wenig detektiert wurde. Gleiches gilt für die übrigen Balken 2-8.

	Anzahl Untersuchungen mit CT, bei denen die Anzahl der Tumoren bewertet werden konnte		Anzahl Untersuchungen mit MRT, bei denen die Anzahl der Tumoren bewertet werden konnte		Anzahl Untersuchungen mit MRT mit Diffusion, bei denen die Anzahl der Tumoren bewertet werden konnte	
	N=116		N=18		N=88	
Absolute Differenz zum Endbefund der Anzahl der detektierten Tumore bei der Untersuchung	n	%	n	%	n	%
0	55	47.41	5	27.78	49	55.68
1	24	20.69	6	33.33	21	23.86
2	14	12.07	1	5.56	5	5.68
3	3	2.59	1	5.56	3	3.41
4	1	0.86	0	0	0	0
6	0	0	1	5.56	0	0
8	1	0.86	0	0	1	1.14
es wurde keine genaue Anzahl der Tumoren angegeben	18	15.52	4	22.22	9	10.23

Tab. 3.4: absolute Abweichung der Anzahl der in der Untersuchung detektierten Tumoren im Vergleich zum Endbefund

Die Tab. 3.5 gibt eine Übersicht über Minimum, Mittelwert, Standardabweichung sowie Median und Maximum. Bei allen 3 Methoden war das Minimum, also die minimalste Abweichung der Tumoranzahl von der tatsächlichen Anzahl 0. Die maximale Abweichung lag bei CT und MR-DWI bei 8 Tumoren Differenz zum Endbefund, bei MRT bei 6 Tumoren. Der Mittelwert der Abweichung der Tumoranzahl betrug bei den CT's 0,74, bei MRT 1,21 und bei MR-DWI 0,61.

Die Standardabweichung ergab 1,17 für CT, 1,63 für MRT und 1,15 für MR-DWI.

Für CT und MR-DWI ergab der Median 0, für MRT 1.

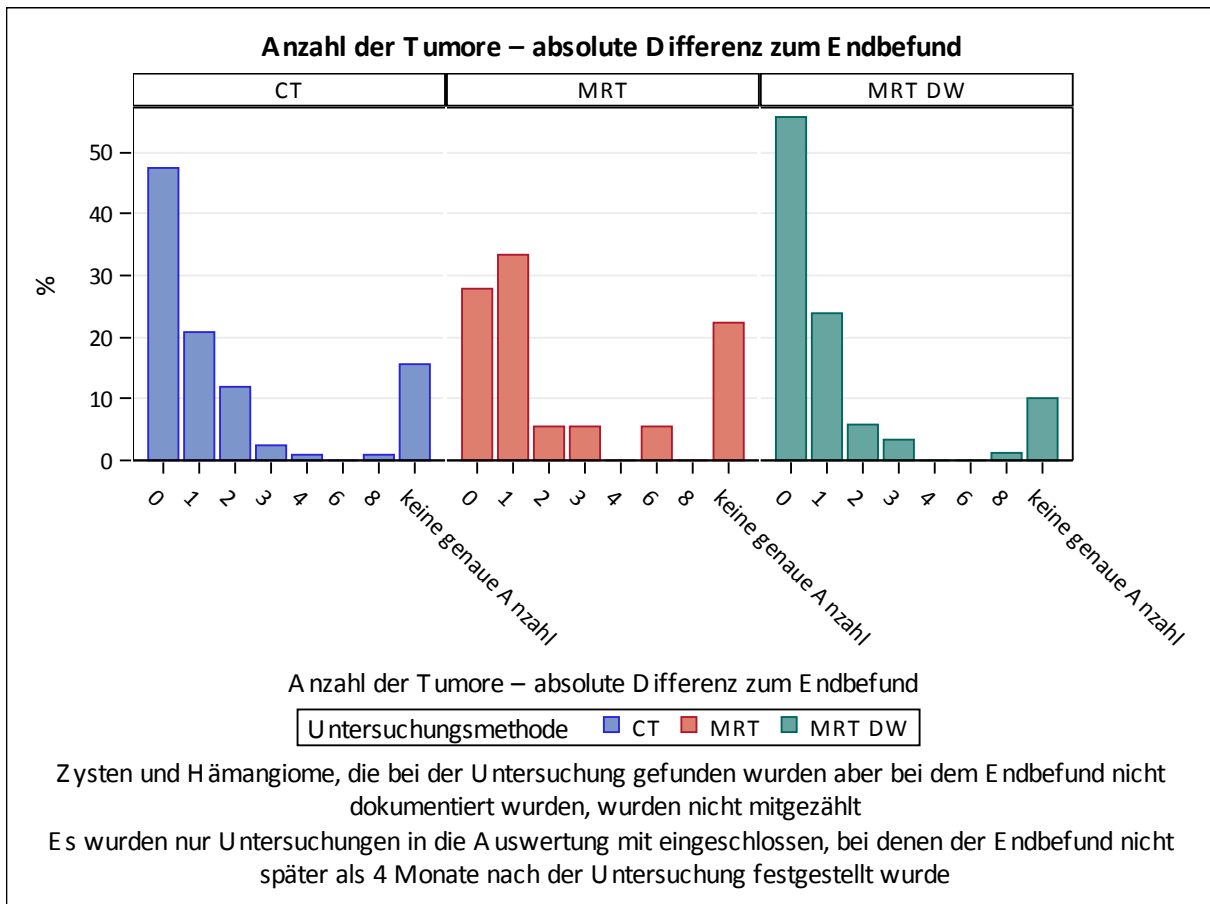


Abb. 3.7: Häufigkeitsdiagramm zur Bewertung der absoluten Abweichung der Anzahl der in der Untersuchung detektierten Tumoren im Vergleich zum Endbefund

Absolute Differenz zum Endbefund der Anzahl der detektierten Tumore mit	N	Minimum	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Maximum
CT	98	0	0.74	1.17	0	8
MRT	14	0	1.21	1.63	1	6
MR-DWI	79	0	0.61	1.15	0	8

Tab. 3.5: Übersicht über Minimum, Mittelwert, Standardabweichung sowie Median und Maximum im Vergleich Untersuchungsmethode-Endbefund bezüglich absolute Differenz Tumoranzahl

Das folgende Boxplot-diagramm (siehe Abb. 3.8) veranschaulicht die absolute Abweichung der Tumoranzahl graphisch. Es zeigt die Verteilung der Daten. Die Raute stellt den Mittelwert dar. Dieser liegt bei der CT mit 0,74 und bei der MR-DW mit 0,61 innerhalb der ersten Hälfte (blaues Feld). Bei der MRT liegt der Mittelwert

mit 1,21 in der zweiten Hälfte. Der Maximum-Wert liegt bei CT und MR-DW bei 8, bei MRT bei 6.

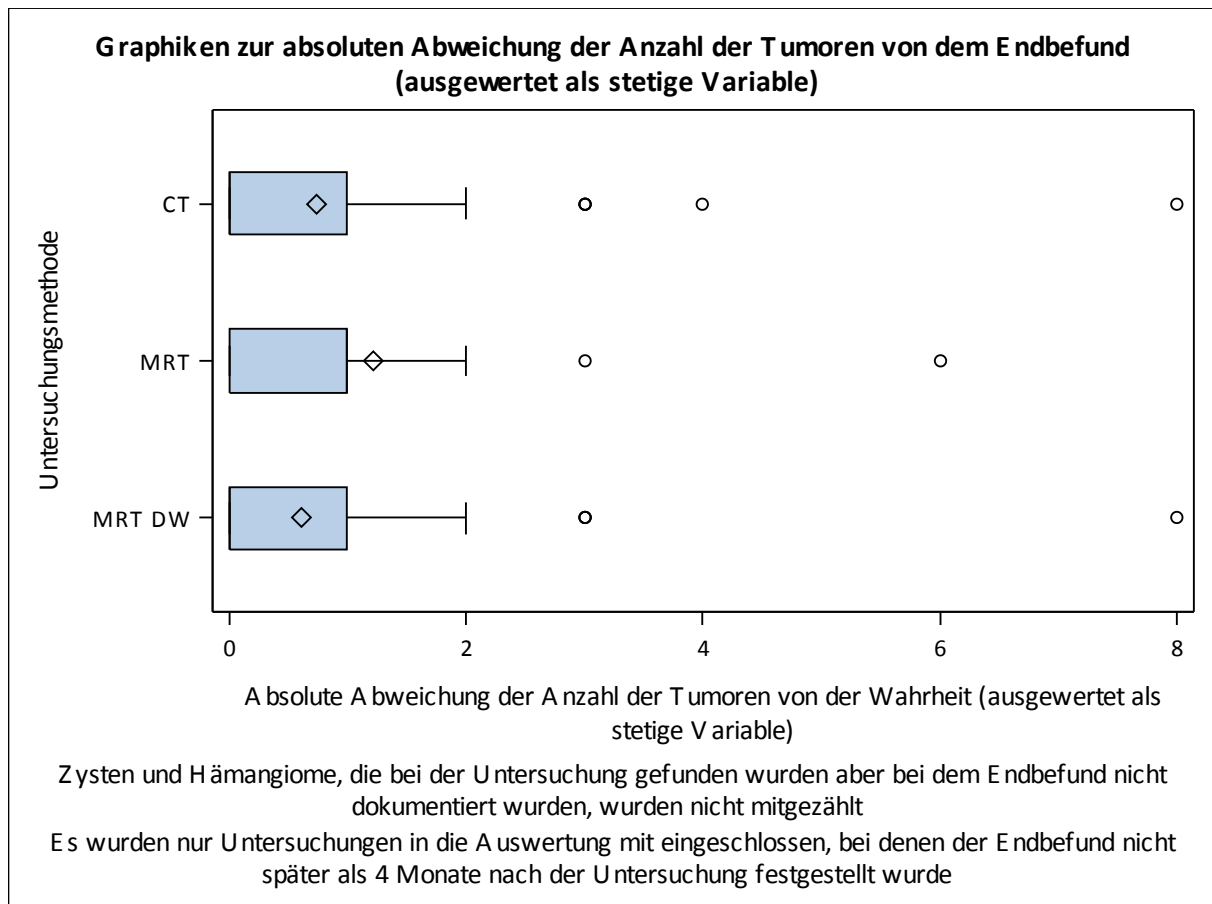


Abb. 3.8: Boxplot-diagramm: Übersicht über absolute Abweichung detektierte Tumoranzahl CT/ MRT/ MR-DW von der Tumoranzahl im Endbefund

Es wurde die Trefferquote aller Methoden unter besonderer Berücksichtigung des HCC bestimmt. Dabei wurden bei CT insgesamt 40 HCC (N=40) im Endbefund diagnostiziert. Davon konnten n=32 im CT festgestellt werden. Das entspricht einer Trefferquote von 80%. Im konventionellen MRT konnten 7 (46,67%) von insgesamt 15 bestehenden HCC präoperativ diagnostiziert werden. Das MR-DWI zeigt mit 93,75% die beste Sensitivität für das HCC (s. Tab. 3.6). Graphisch werden diese Resultate im Häufigkeitsdiagramm (siehe Abb. 3.9) veranschaulicht.

	Anzahl HCCs beim Endbefund (nur Patienten, für die das CT auch bewertet wurde)		Anzahl HCCs beim Endbefund (nur Patienten, für die das MRT auch bewertet wurde)		Anzahl HCCs beim Endbefund (nur Patienten, für die das MR-DWI auch bewertet wurde)	
	N=40		N=15		N=32	
Anzahl aller HCCs bei der Untersuchung	n	%	n	%	n	%
CT	32	80.00
MRT	.	.	7	46.67	.	.
MR-DWI	30	93.75

Tab. 3.6: Trefferquote aller Methoden bezüglich HCC

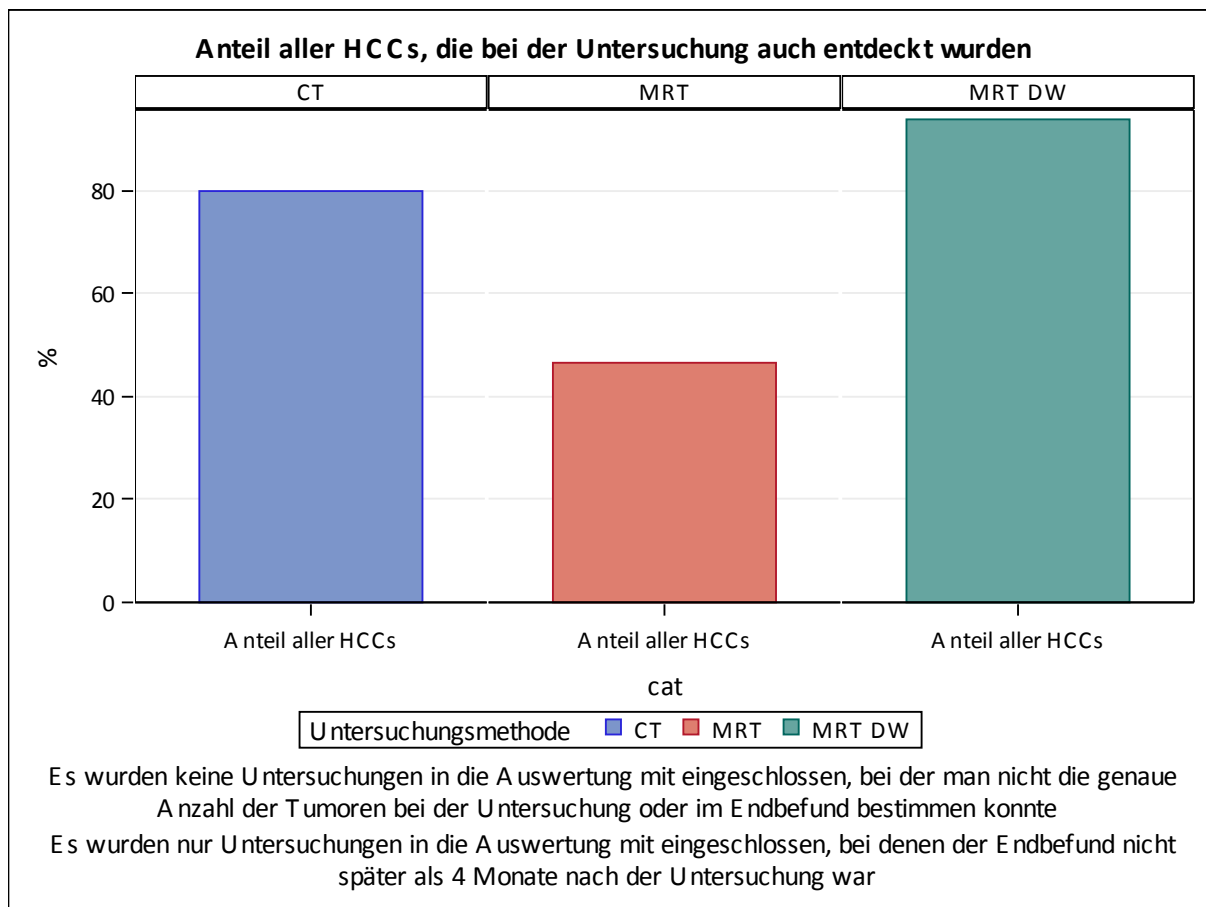


Abb. 3.9: Häufigkeitsdiagramm zur Bewertung der Sensitivität der Untersuchungsmethoden bezüglich HCC

Wie in aktuellen Studien bereits belegt, gab es auch in dieser Arbeit Anhaltspunkte dafür, dass kleine Tumoren (<1cm) in der präoperativen Diagnostik nur bedingt erfasst werden. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit dieser Aspekt nochmals besonders untersucht. Tab. 3.7 zeigt die Ergebnisse. N bezeichnet die Anzahl der Tumoren, die in der jeweiligen Untersuchung nicht erfasst wurden. In 61,4% waren die vom CT nicht erkannten Tumoren <1cm groß, für MRT in 84,6% und für MR-DWI in 78,7%. Im Häufigkeitsdiagramm (Abb. 3.10) werden die Ergebnisse über entsprechende Balken (<1cm, >1cm) je Untersuchungsmethode angegeben.

	Anzahl der Tumoren, die bei den gesamten CTs nicht detektiert wurden		Anzahl der Tumoren, die bei den gesamten MRTs nicht detektiert wurden		Anzahl der Tumoren, die bei den gesamten MR-DWI nicht detektiert wurden	
	N=57		N=13		N=33	
Größe der nicht detektierten Tumoren	n	%	n	%	n	%
<1cm	35	61.40	11	84.62	26	78.79
>1cm	22	38.60	2	15.39	7	21.21

Tab. 3.7: Verteilung nicht detektierter Tumoren <1cm bzw. >1cm je Untersuchungsmethode

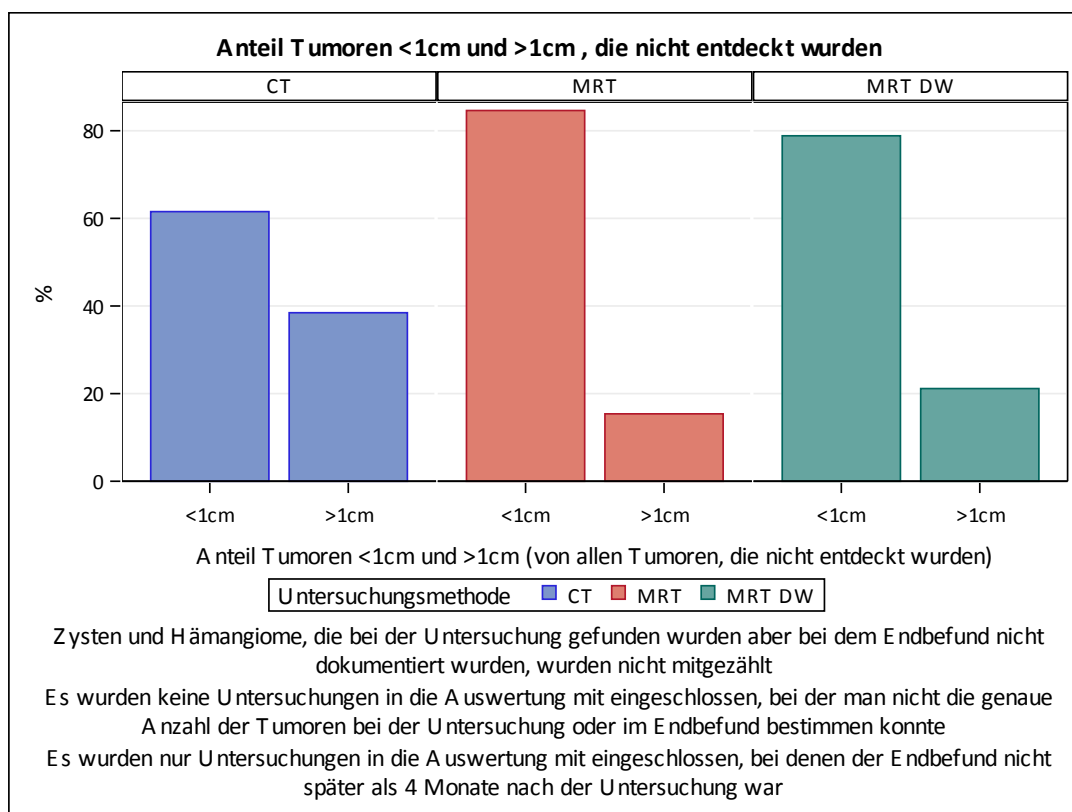


Abb. 3.10: Verteilung nicht detektierter Tumoren <1cm bzw. > 1cm je Untersuchungsmethode (CT blau, MRT rot, MR-DW grün)

3.2.3 Größe

In der folgenden Tabelle (siehe Tab. 3.8) wurden die minimale (Minimum) und maximale (Maximum) Abweichung der im Untersuchungsbefund angegebenen Tumorgöße vom Endbefund dargestellt. Desweiteren wurden pro Untersuchungsmethode Mittelwert, Standardabweichung und Median ermittelt. N zeigt die gesamte Anzahl der bewerteten Untersuchungen je Methode.

Absolute Differenz zwischen Tumorgöße bei der Untersuchung und dem Endbefund	N	Minimum	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Maximum
CT	95	0	1.07	1.6	0.6	8.2
MRT	21	0	0.57	0.75	0.3	2.5
MR-DWI	102	0	0.99	1.89	0.4	12.3

Tab. 3.8: minimale und maximale Abweichung der im Untersuchungsbefund angegebenen Tumorgöße vom Endbefund

Alle 3 Untersuchungsmethoden zeigte eine minimale Abweichung von 0,0 cm in der Tumorgöße verglichen mit dem Endbefund. Die beste Annäherung an die tatsächliche Tumorgöße zeigte das MRT mit einer maximalen Abweichung von 2,5 cm und einer Standardabweichung von 0,75 cm in insgesamt 21 Untersuchungen. Das MR-DWI zeigte in 102 Untersuchungen mit einer maximalen Abweichung von 12,3 cm und einer Standardabweichung von 1,89 cm eine deutlichere Ungenauigkeit in der Beurteilung der Tumorgöße. Etwas genauer als in der MR-DWI aber noch signifikant unter der Standard MRT liegen die Werte der CT. In insgesamt 95 durchgeführten CTs zeigte sich ein Maximum von 8,2 cm und eine Standardabweichung von 1,6 cm zum Endbefund (siehe Tab. 3.8).

Das Boxplot-diagramm (Abb. 3.11) zeigt ebenfalls je Untersuchungsmethode Mittelwert (Raute), maximale Abweichung (Maximum) (MRT: 2,5 cm, MR-DWI 12,3, CT 8,2cm), sowie einzelne Werte (kleine Kreise).

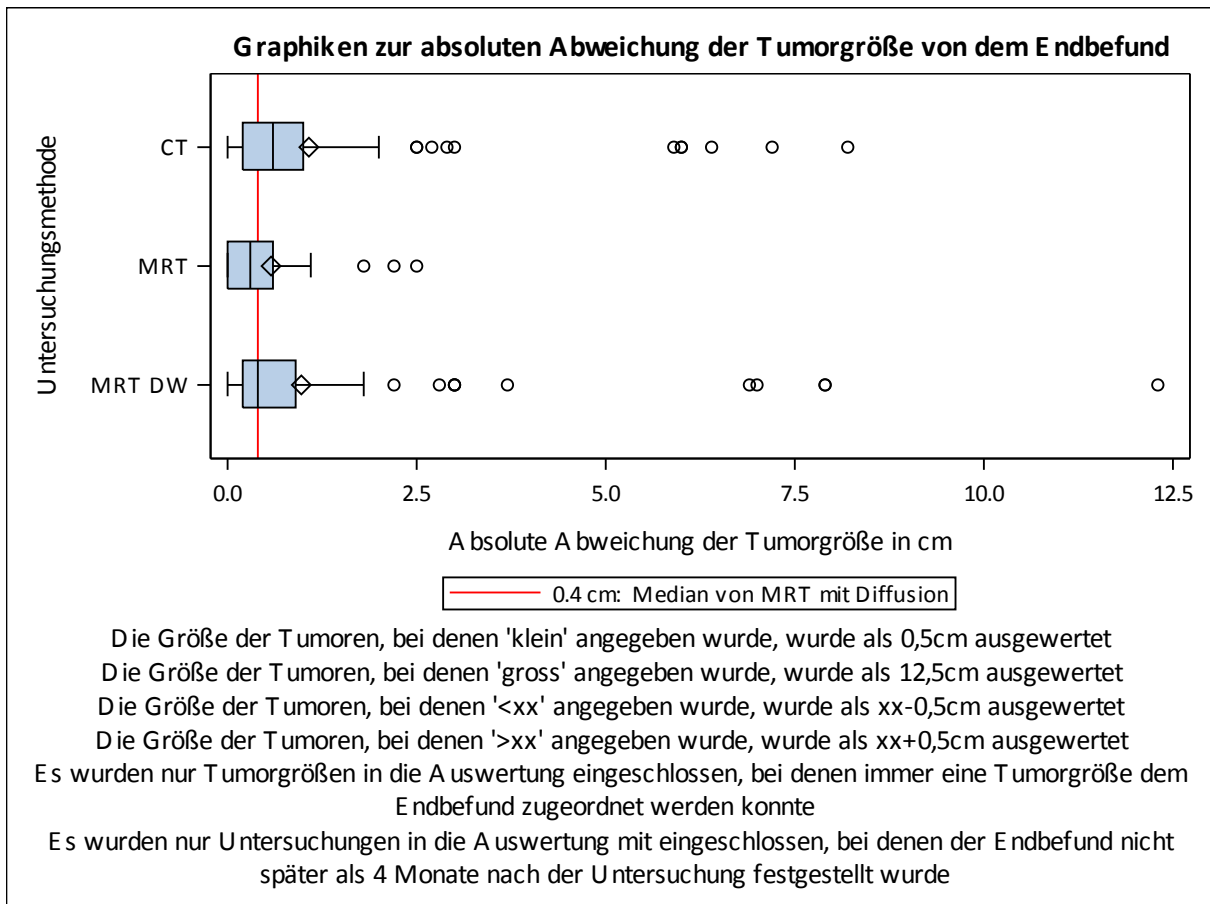


Abb. 3.11: Boxplot-diagramm: absolute Abweichung Tumorgröße vom Endbefund

Die Tumorgröße kann sich im Verlauf der Zeit zwischen dem Untersuchungszeitpunkt und der Operation (entspricht auch der Tumorgröße Endbefund) verändern. Daher wurde in der Tab. 3.9 der Parameter Zeit in die Auswertung miteinbezogen. Es wurde zusätzlich zu den bereits aufgeführten statistischen Größen (zu Tumorgröße) eine Unterteilung der zwischen Untersuchung und Operation stattgehabten Zeitspanne vorgenommen. Diese erlaubt Rückschlüsse darüber, wie genau die diagnostizierte Tumorgröße nach wie viel Zeit noch mit dem definitiven Endbefund korreliert. Es wurden 4 Zeitfenster definiert. Diese sind: 0-30 Tage, 31-60 Tage, 61-90 Tage und > 90 Tage zwischen Zeitpunkt der Untersuchung und Operation. Bei dem Zeitfenster "> 90 Tage" ist zu beachten, dass das Zeitfenster bei 122 Tagen endet, da in die Bewertung nur Daten einbezogen wurden, die innerhalb von 4 Monaten erfasst wurden.

Zeitspanne						
Absolute Differenz zwischen Tumorgroße bei der Untersuchung und dem Endbefund	N	Minimum	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Maximum
0 - 30 Tage
CT	53	0	1.01	1.47	0.6	7.2
MRT	17	0	0.54	0.64	0.3	2.2
MR-DWI	79	0	0.62	0.99	0.3	7
31 - 60 Tage
CT	27	0	0.8	0.71	0.6	2.9
MRT	4	0	0.68	1.22	0.1	2.5
MR-DWI	11	0	0.79	0.72	0.9	2.2
61 - 90 Tage
CT	4	0.1	3.7	4.22	3.25	8.2
MR-DWI	11	0.2	3.85	4.2	1	12.3
> 90 Tage
CT	11	0	1.08	1.77	0.5	6
MR-DWI	1	0.5	0.5	.	0.5	0.5

Tab. 3.9: Korrelation Tumorgroße in Abhängigkeit von der Zeit zwischen Untersuchung und OP unter Angabe von Minimum, Maximum, Mittelwert, Standardabweichung und Median

Im Zeitfenster 0-30 Tage zwischen Untersuchung und Operation korreliert die im MRT beschriebene Tumorgroße mit der Tumorgroße im Endbefund am exaktesten (Standardabweichung = 0,64) im Vergleich zu MR-DW (0,99) und CT (1,47). Die maximale Abweichung der Tumorgroße ist bei der MRT mit 2,2 cm ebenfalls deutlich geringer als bei der MR-DW (7 cm) und der CT (7,2 cm).

Dagegen verschieben sich die Ergebnisse und die Sensitivität im Zeitraum 31-60 Tage zwischen Untersuchung und Operation. MR-DWI und CT zeigen hier mit einer Standardabweichung von 0,72 bzw. 0,71 genauere Werte als die MRT (Standardabweichung 1,22). Für das Intervall 61-90 Tage konnten nur Daten für CT und MR-DW ausgewertet werden. Hier bestehen bei beiden Methoden vergleichsweise große Standardabweichungen (siehe Tab. 3.9 und Boxplotdiagramm Abb. 3.11).

	Anzahl der Tumorgrößen mit CT, bei denen eine Tumorgröße bei dem Endbefund zugeordnet werden konnte		Anzahl der Tumorgrößen mit MRT, bei denen eine Tumorgröße bei dem Endbefund zugeordnet werden konnte		Anzahl der Tumorgrößen mit MRT mit Diffusion, bei denen eine Tumorgröße bei dem Endbefund zugeordnet werden konnte	
	N=95		N=21		N=102	
Prozentuale Abweichung der Tumorgröße von dem Endbefund bei der Untersuchung	n	%	n	%	n	%
-90% - <= -60%	7	7.37	1	4.76	9	8.82
-60% - <= -30%	15	15.79	2	9.52	14	13.73
-30% - <= 0%	46	48.42	13	61.9	44	43.14
0% - <= 30%	12	12.63	2	9.52	25	24.51
30% - <= 60%	4	4.21	0	0	7	6.86
60% - <= 90%	5	5.26	2	9.52	2	1.96
> 90%	6	6.32	1	4.76	1	0.98

Tab. 3.10: Abweichung Tumorgröße Untersuchungsbefund und Tumorgröße Endbefund in Prozent

In der Tab. 3.10 wurden die Abweichungen der im Untersuchungsbefund angegebenen Tumorgröße mit dem Endbefund prozentual aufgeschlüsselt. Die Gruppen wurden wie folgt bestimmt:

90-60% der Tumorgröße kleiner, 60-30% kleiner, 30-0% kleiner, 0-30% größer, 30-60% größer, 60-90% größer und mehr als 90% größer im Untersuchungsbefund diagnostiziert als tatsächlich im Endbefund bestätigt.

N zeigt dabei die gesamte Anzahl der Untersuchungen die pro Methode bewertet wurde. Die Anzahl der Untersuchungen pro "Größengruppe" ist mit "n" angezeigt.

Es zeigt sich bei allen Untersuchungsmethoden die Tendenz zur Unterbewertung der Tumorgröße. Dabei bildet die Gruppe "-30%-0%" den größten Anteil. Im CT wurden 48,42%, im MRT 61,9% und im MR-DWI 43,14% der Tumoren in der Größe -30%-0% Abweichung vom Endbefund bewertet. Im Vergleich zum CT mit 12,63% und dem Standard MRT mit 9,52% bewertet das MR-DWI zu 24,51% die Tumoren 0-30% größer als sie tatsächlich im Endbefund sind. Legt man die Ergebnisse beider Gruppen zusammen, so erhält man mit einer Abweichung von -30%+30% von der realen Tumorgröße für das CT 61,05%, das MRT 71,42% und MR-DWI 67,65%.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die prozentuale Abweichung der Tumorgröße in Abhängigkeit von der Zeit. Es wurden die bereits definierten Gruppen der Zeitspannen (0-30 Tage, 31-60 Tage, 61-90 Tage und >90 Tage) und der

Abweichung von der tatsächlichen Tumorgröße (90-60% der Tumorgröße kleiner, 60-30% kleiner, 30-0% kleiner, 0-30% größer, 30-60% größer, 60-90% größer, > 90% der Tumorgröße größer als der tatsächliche Endbefund) zusammengefügt. Es entstand eine Übersicht, die die Genauigkeit der Größenbestimmung jeder einzelnen Methode (CT, MRT, MR-DWI) in Abhängigkeit von der Zeit widerspiegelt.

	Anzahl der Tumorgrößen mit CT, bei denen eine Tumorgröße bei dem Endbefund zugeordnet werden konnte		Anzahl der Tumorgrößen mit MRT, bei denen eine Tumorgröße bei dem Endbefund zugeordnet werden konnte		Anzahl der Tumorgrößen mit MRT mit Diffusion, bei denen eine Tumorgröße bei dem Endbefund zugeordnet werden konnte	
Zeitspanne	N=95		N=21		N=102	
Prozentuale Abweichung der Tumorgröße von dem Endbefund bei der Untersuchung	n	%	n	%	n	%
0 - 30 Tage
-90% - <= -60%	2	3.77	0	0	6	7.59
-60% - <= -30%	9	16.98	2	11.76	7	8.86
-30% - <= 0%	27	50.94	10	58.82	35	44.3
0% - <= 30%	6	11.32	2	11.76	22	27.85
30% - <= 60%	2	3.77	0	0	6	7.59
60% - <= 90%	4	7.55	2	11.76	2	2.53
> 90%	3	5.66	1	5.88	1	1.27
31 - 60 Tage
-90% - <= -60%	2	7.41	1	25	0	0
-60% - <= -30%	3	11.11	0	0	2	18.18
-30% - <= 0%	14	51.85	3	75	8	72.73
0% - <= 30%	4	14.81	0	0	0	0
30% - <= 60%	2	7.41	0	0	1	9.09
> 90%	2	7.41	0	0	0	0
61 - 90 Tage
-90% - <= -60%	1	25	0	0	3	27.27
-60% - <= -30%	1	25	0	0	5	45.45
0% - <= 30%	2	50	0	0	3	27.27

	Anzahl der Tumorgrößen mit CT, bei denen eine Tumorgröße bei dem Endbefund zugeordnet werden konnte		Anzahl der Tumorgrößen mit MRT, bei denen eine Tumorgröße bei dem Endbefund zugeordnet werden konnte		Anzahl der Tumorgrößen mit MRT mit Diffusion, bei denen eine Tumorgröße bei dem Endbefund zugeordnet werden konnte	
Zeitspanne	N=95		N=21		N=102	
Prozentuale Abweichung der Tumorgröße von dem Endbefund bei der Untersuchung	n	%	n	%	n	%
> 90 Tage
-90% - <= -60%	2	18.18	0	0	0	0
-60% - <= -30%	2	18.18	0	0	0	0
-30% - <= 0%	5	45.45	0	0	1	100
60% - <= 90%	1	9.09	0	0	0	0
> 90%	1	9.09	0	0	0	0

Tab. 3.11: Abweichung Tumorgröße Untersuchungsbefund und Tumorgröße Endbefund in Prozent in Abhängigkeit von der Zeit

Konnte die Untersuchung im Zeitraum 0-30 Tage zur OP durchgeführt werden, zeigte das MR-DWI mit 72,15% im Vergleich mit dem MRT 70,58% und dem CT 62,26% die genaueste Korrelation in der Gruppe -30% bis +30% Abweichung von der Tumorgröße im Endbefund. Fasst man die Ergebnisse dieser beiden Gruppen (-30% bis +30% Abweichung) auch für den Zeitraum 31-60 Tage zwischen Untersuchung und OP zusammen, kann das MRT in 75% der Fälle, das MR-DWI mit 72,73% nur unwesentlich geringer und das CT mit 66,66% die Tumorgröße noch annähernd gut bestimmen (siehe Tab. 3.11).

Visuell veranschaulicht zeigt das folgende Häufigkeitsdiagramm (Abb. 3.12) die gewonnenen Daten. Sowohl in den vorhergehenden Tabellen, als auch im u. a. Diagramm zeigt das MRT die genaueste Korrelation der angegebenen Tumorgröße mit dem tatsächlichen Endbefund. Das MR-DWI zeigt eine weniger genaue Befundung und eine größere Streubreite.

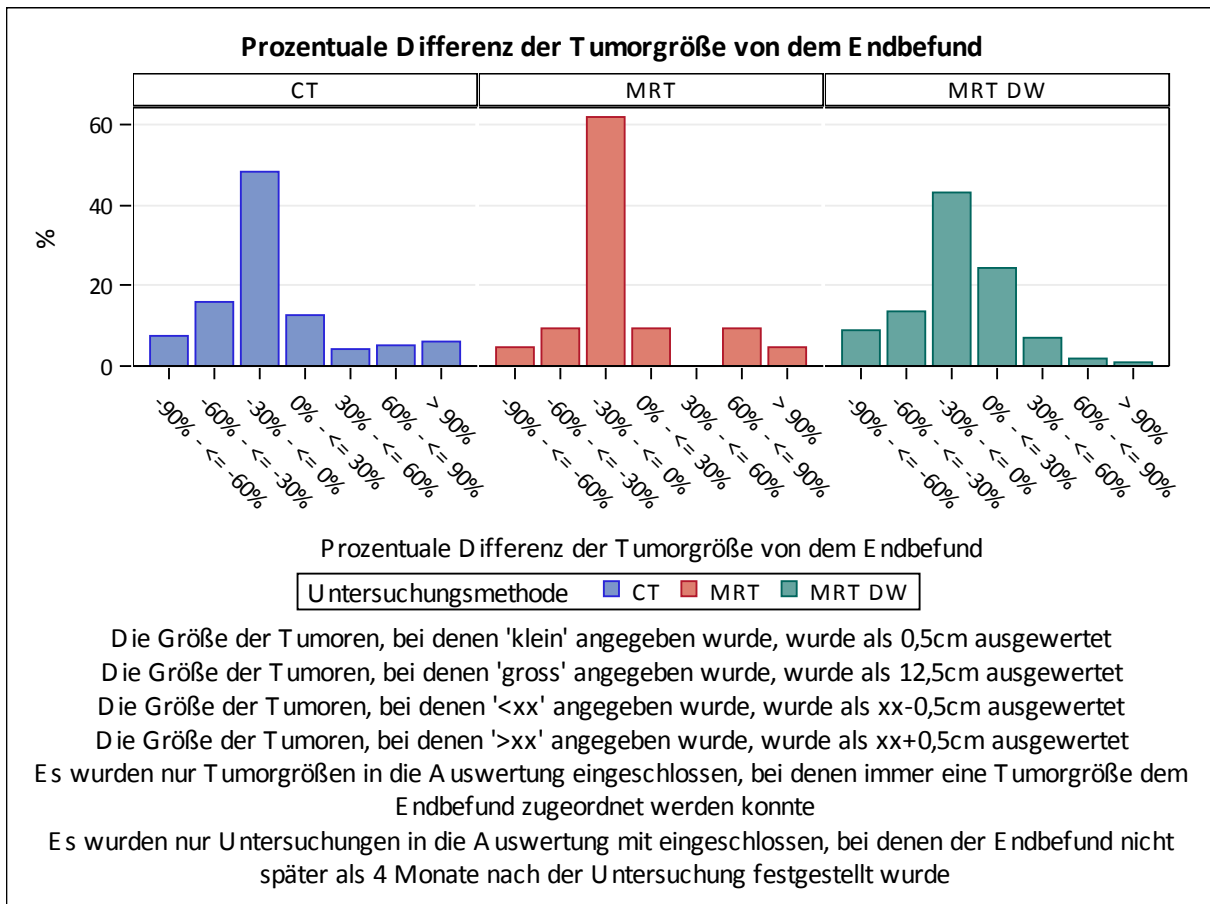


Abb. 3.12: Häufigkeitsdiagramm: Prozentuale Differenz der Tumorgröße Untersuchungsbefund von der Tumorgröße Endbefund

3.2.4 Lokalisation

Es wurde die Segmentangabe im Untersuchungsbericht mit der Segmentangabe im Endbefund (OP-Bericht und histopathologischer Befund) verglichen. Da die Grenzen zwischen den Lebersegmenten fließend sind, kann die Tumorlokalisation von zwei benachbarten Segmenten durchaus richtig sein. Daher wurde auch hier eine Abstufung in der Bewertung vorgenommen.

Die folgende Tabelle (Tab. 3.12) veranschaulicht neben diesen Gruppen die Ergebnisse je Untersuchungsmethode. N ist die gesamte Anzahl der bewerteten Untersuchungen pro Methode. Dabei erreicht das MRT mit den beiden Gruppen "richtige Segmentangabe" und "direkter Segmentnachbar" 100% der Untersuchungen. Das CT zeigt mit 97,97% das richtige Segment oder den direkten Nachbarn an. Beim MR-DWI stellen beide Gruppen 95,67%.

	Anzahl der Lokalisationen mit CT, welche einer Lokalisation bei dem Endbefund zugeordnet werden konnte		Anzahl der Lokalisationen mit MRT, welche einer Lokalisation bei dem Endbefund zugeordnet werden konnte		Anzahl der Lokalisationen mit MRT mit Diffusion, welche einer Lokalisation bei dem Endbefund zugeordnet werden konnten	
	N=197		N=27		N=208	
Bewertung der Lokalisation	n	%	n	%	n	%
richtig	161	81.73	23	85.19	160	76.92
direkter Nachbar	32	16.24	4	14.81	39	18.75
kein direkter Nachbar	4	2.03	0	0	8	3.85
sonstige Lokalisation	0	0	0	0	1	0.48

Tab. 3.12: Ergebnisse der Bewertung der Tumorlokalisierung im Vergleich mit dem Endbefund

Das Häufigkeitsdiagramm (Abb. 3.13) gibt die Ergebnisse graphisch wieder. Das MRT (rot) konnte in der Befundung der Lokalisation entweder den Tumor im richtigen Segment (85,19%) lokalisieren oder zumindest im benachbarten Segment (14,81%). Es folgt das CT (blau) mit 81,73% richtige Tumorlokalisierung und 16,24% benachbartes Lebersegment. MR-DWI zeigt in der Tumorlokalisierung im Vergleich zu CT etwa 5% weniger Korrelation und dem konventionellem MRT gegenüber ca. 8% weniger genaue Angabe der Lokalisation. Als Vergleich wurde immer der intraoperative Befund bzw. der histopathologische Befund herangezogen.

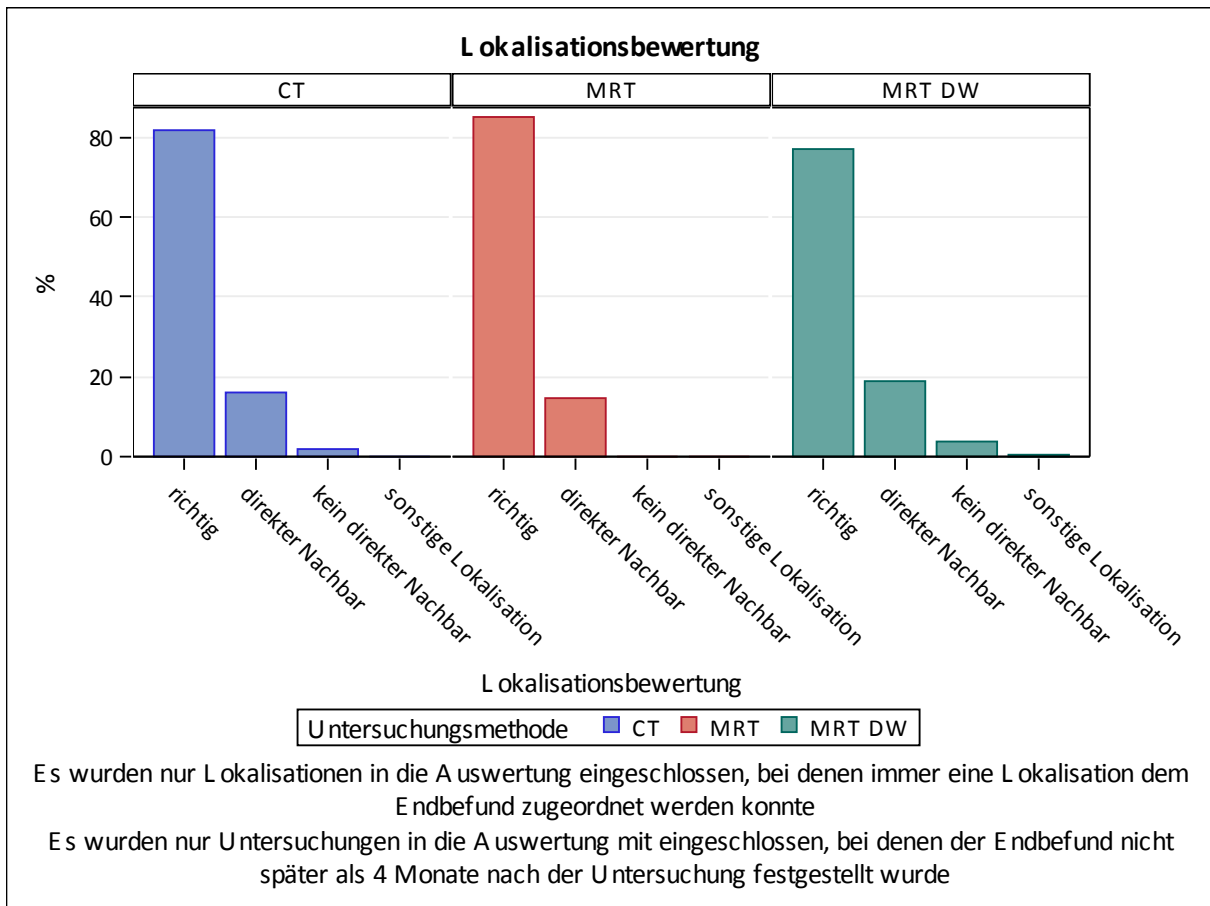


Abb. 3.13: Häufigkeitsdiagramm: Korrelation Tumorlokalisierung im Untersuchungsbefund im Vergleich mit dem Endbefund

4. Beantwortung der Fragen

1. Wie hoch ist die tatsächliche Treffer- bzw. Fehlerquote der DWI-MRT in Gegenüberstellung mit der CT bzw. MRT ohne DWI in der Gruppe der präop. bildgebenden Verfahren? Welche Unterschiede weist die MR-DWI im Vergleich mit CT und MRT in Bezug auf Dignität, Anzahl, Größe und Lokalisation der Lebertumoren, insbesondere des HCC auf?

Die MR-DW zeigte in Bezug auf die Tumordignität (MR-DW: 71,59%; CT: 60,91%; MRT: 77,78% richtig) und die Tumorgröße (MR-DW: 67,65%; CT: 61,05%; MRT: 71,42%) bessere Ergebnisse als die CT und nur geringfügig ungenauere Werte als die konventionelle MRT. Dabei muss die geringe Anzahl der MRT Untersuchungen berücksichtigt werden. Die Tumoranzahl wurde von der MR-DWI mit 55,68% (CT: 47,41; MRT: 27,78%) am besten erfasst, ebenso die Anzahl der detektierten HCC (MR-DW: 93,75%; CT: 46,67%, MRT: 80%). Hier scheint die MR-DW sehr sensitiv zu sein.

Die Tumorlokalisation wurde mit minimaler Differenz zur MRT (100% richtig), und CT (97,97% richtig) am ungenauesten durch die MR-DWI (95,67%) erfasst. Dabei wurde das richtige Segment und das direkt benachbarte Segment zusammen betrachtet, da die Grenzen zwischen den Segmenten fließend sind.

2. Wie genau ist die MR-DWI bei der Detektion kleiner Lebertumoren (<1cm) im Vergleich mit den anderen beiden Verfahren?

Zur Beantwortung dieser Frage wurden pro Untersuchungsmethode alle nicht detektierten Tumoren auf ihre Größe geprüft. Im CT konnten insgesamt 57 Tumoren nicht diagnostiziert werden. Davon waren 35 (61,40%) <1cm. Von 13 nicht erkannten Läsionen im MRT waren 11 (84,62%) <1cm.

In der MR-DWI wurde insgesamt 33 Lebertumoren nicht festgestellt. Davon waren 26 (78,79%) <1cm.

Aufgrund der geringen Gesamtzahl kann nur vermutet werden, dass die Sensitivität der MR-DWI ebenfalls ab einer Tumorgröße <1cm abfällt.

3. Kann durch die erbrachten Ergebnisse auf eines der aufgeführten Verfahren durch die Verwendung der MR-DWI verzichtet werden?

Die MR-DWI ist durchaus ein geeignetes Verfahren zur Diagnostik von Lebertumoren. In 3 von 4 Parametern zeigten sich bessere Ergebnisse als bei der CT und nahezu gleich gute Ergebnisse wie bei der konventionellen MRT. Die guten Ergebnisse der konventionellen MRT müssen jedoch aufgrund der geringen Untersuchungszahl kritisch betrachtet werden. Um definitiv ein Verfahren durch die MR-DWI zu ersetzen, sollten Untersuchungen zur Optimierung der DWI erfolgen. Möglicherweise können bestimmte Fragestellungen in der Diagnostik so besser beantwortet werden.

4. Welchen Einfluss hat die Zeit zwischen der Untersuchungsmethode und der OP auf die Richtigkeit der Angaben im Untersuchungsbefund?

Im Zeitintervall 0-30 Tage zwischen Untersuchung und OP korrelierte die diagnostizierte Tumorgröße mit der tatsächlichen Tumorgröße (Größentoleranz von $\pm 30\%$) beim CT in 62,26%, bei der MRT in 70,58% und bei der MR-DWI in 72,15% der Fälle.

Wurde im Zeitintervall 31-60 Tage nach Untersuchung operiert, wurde die gleiche Annäherung an die intraoperative Tumorgröße beim CT in 66,66%, bei der MRT in 75% und bei der MR-DWI in 72,73% der Fälle erreicht.

Aufgrund dieser Ergebnisse kann gesagt werden, dass die Befunde in Bezug auf die Tumorgröße in beiden Zeitintervallen (0-30 Tage und 31-60 Tage) für jeweils jede Methode ähnlich ausfallen. MR-DWI und die konventionelle MRT zeigen in beiden Zeitintervallen eine vergleichbar gute Korrelation der Tumorgröße mit dem Endbefund, wobei wiederum auf die geringe Anzahl der MRT Untersuchungen hingewiesen werden muss.

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die Krankengeschichten von insgesamt 280 Patienten der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Würzburg analysiert. Diese Patienten waren zwischen dem 01.01.2008 bis zum 30.06.2012 nach der Diagnostizierung eines malignen Lebertumors operiert worden. Präoperativ hatten alle Patienten eine Reihe bildgebender diagnostischer Untersuchungen durchlaufen. Nach Anwendung der eingangs beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien konnten letztlich die Daten von insgesamt 150 Patienten für die Studie verwendet werden. Dabei lag die Verteilung der gewerteten Untersuchungen bei 115 CT Untersuchungen, 19 MRT Untersuchungen, 87 MR-DWI. Die sehr niedrige Anzahl an MRT Untersuchungen hatte verschiedene Gründe. Zum Teil erfolgte das Erst-MRT außerhalb der UKW und ein vergleichbarer schriftlicher Befund war nicht in der Patientenakte hinterlegt. Stellenweise wurden die u. g. Parameter in den erhobenen Befunden nicht vollständig definiert. In anderen Fällen konnten MRT-Befunde ohne DWI nicht mehr zum Vergleich herangezogen werden, da sie außerhalb des Zeitfensters von 4 Monaten präoperativ lagen.

Die zentrale Fragestellung dieser Arbeit befasste sich mit der Sensitivität der MRT Diffusionswichtung (DWI) bezüglich dieser Lebertumoren im Vergleich mit der konventionellen MRT und der CT. Verglichen wurde jeweils das Ergebnis der Untersuchung mit dem Endbefund (OP und histopathologischer Befund). Um die 3 Methoden gut gegeneinander vergleichen zu können wurden 4 Parameter definiert, die für die weitere Behandlungsstrategie von signifikanter Wichtigkeit sind und daher durch die präoperative Diagnostik beantwortet werden sollten:

1. die Tumordignität
2. die Anzahl der Tumoren
3. die Tumorgroße
4. die Tumorlokalisation.

5.1 Tumordignität

Bezüglich der Spezifität für die Tumordignität zeigte die MRT Diffusionswichtung bessere Ergebnisse als die CT aber etwas ungenauere Befunde als die konventionelle MRT. In der MRT Diffusionswichtung wurden in 71,59% der Fälle die Dignität korrekt befundet, im MRT in 77,78% und in der CT in 60,91%. Damit ist die MR-DWI nahezu 10 Prozentpunkte spezifischer als die CT, zu gut 6 Prozentpunkten weniger sensitiv als die konventionelle MRT. Hier muss jedoch beachtet werden, dass aufgrund der geringen Gesamtzahl der MRT Untersuchungen nur eine eingeschränkte Beurteilbarkeit besteht. Möglicherweise hätte eine höhere Anzahl der Untersuchungen mit konventioneller MRT die sehr guten Ergebnisse relativiert. Weiterhin wurden in der vorliegenden Arbeit ausschließlich Patienten mit dem Vorliegen einer Leberläsion betrachtet. Das bedeutet, dass mögliche falsch positive Ergebnisse nicht einfließen können. Das ist der hier verwendeten Methode geschuldet. Um die Sensitivität und Spezifität richtig beurteilen zu können, müssten

prospektive, randomisierte und möglichst doppelt verblindete Studien durchgeführt werden.

In einer Studie von Parikh und Drew et al konnte in Bezug auf die Dignität eine etwas höhere Spezifität von MR-DWI (89,1% korrekt) gegenüber T2-gewichteter MRT (86,1% korrekt) nachgewiesen werden [63].

Eine höhere Sensitivität (0,66 vs. 0,82) und Spezifität (0,90 vs. 0,94) der MR-DWI gegenüber MRT zumindest für Lebermetastasen konnte auch in einer Studie durch Nasu et al nachgewiesen werden [64].

Ein Vergleich der Sensitivität von T2-gewichteter MRT und MR-DWI wurde auch in der Arbeit von Jahic/ Sofic 2016 gestellt. Hier zeigte die MRT ohne DWI eine Trefferquote von 82%, die DWI von 98% in Bezug auf verschiedene fokale benigne und maligne Leberläsionen [65].

In einem Artikel von Naoto et al 2009 wurde gezeigt, dass die MR-DWI für maligne Leberläsionen durch eine höhere Spezifität (55 vs. 49) gekennzeichnet ist als die CT [66]. In dieser Arbeit wurde herausgestellt, dass durch MR-DWI nicht detektierte HCC's direkt subdiaphragmal lokalisiert waren. Es wird ein Zusammenhang zur Störungsanfälligkeit der DWI auf Bewegung gesehen. Weitere Zusammenhänge z.B. zu Größe oder Tumoranzahl wurden nicht hergestellt. Ein Vergleich zum Standard MRT wurde nicht gezogen.

5.2 Tumoranzahl

Bei der Untersuchung der Ergebnisse zur Tumoranzahl wies die MR-DWI die größte Annäherung an die Tumoranzahl des Endbefundes auf. Mit 55,68% stimmte die diagnostizierte Anzahl der Tumoren mit dem Endbefund überein. Das MRT zeigte eine Übereinstimmung in 27,78% und das CT in 47,41% der Fälle. Alle Untersuchungsmethoden zeigen die Tendenz, weniger Läsionen zu detektieren als tatsächlich vorliegen. Im Fall der MR-DWI wurde in 14,77%, beim MRT in 27,78% und beim CT in 16,38% der Untersuchungen eine bestehende Raumforderung nicht detektiert. Hier ist die MR-DWI den anderen beiden Methoden überlegen.

Eine mögliche Ursache dafür stellt die Tumorgöße dar. Verschiedene Studien belegen eine Darstellungsgrenze bei einer Tumorgöße zwischen 1,0-2,0 cm für MRT und CT. Ab 2 cm Tumorgöße besteht für alle Untersuchungsmethoden eine relativ sichere Darstellbarkeit [67]. Die Ursache ist in der meist zirrhotisch veränderten Leberarchitektur zu sehen. Problematisch sind auch Veränderungen aufgrund von vermehrten Fetteinlagerungen, Blutgefäßanomalien usw. Einige Studien wiesen darauf hin, dass Gd-MRT über die höchste Sensitivität zu Erkennung kleiner HCC verfügt [68; 69; 70].

Qian et al und Shimada et al konnten in ihren Arbeiten eine höhere Sensitivität der Gadolinium-EOB-DTPA-MRT für kleine Lebermetastasen (Qian: Metastasen bis 3cm, Shimada: bis 2cm) belegen als die der diffusionsgewichteten MRT [76; 77].

Xu et al kombinierte zur Detektion HCC < 2cm die MR-DWI und Gd-MRT bzw. MRT mit Kontrastmittel und verbesserte durch die MR-DWI damit die Sensitivität von 85% auf 98% bzw. 75% auf 93% [71].

5.2.1 HCC

In der vorliegenden Arbeit wurde innerhalb der detektierten Raumforderungen das HCC gesondert untersucht. Auch innerhalb dieses Clusters zeichnete sich die MR-

DWI durch eine höhere Sensitivität für das HCC aus. Das CT detektierte 32 von insgesamt 40 vorliegenden HCC (80%), im Vergleich dazu wurden 46,67% durch das konventionelle MRT und 93,75% in der MR-DWI nachgewiesen.

5.3 Tumorgroße

5.3.1 Sensitivität der MR-DWI bezüglich Tumorgroße im Vergleich mit MRT und CT

Die Beurteilung der Tumorgroße stellt eine erhebliche Entität eines radiologischen Befundes dar. In dieser Arbeit wurde daher die Annäherung der im Untersuchungsbefund definierten Tumorgroße an die reale Tumorgroße im Endbefund geprüft. Dabei wurden Gruppen gebildet, die eine gewisse prozentuale Abweichung von der originalen Tumorgroße reflektieren.

Die Ergebnisse dieser Erhebung zeigten eine Annäherung an die Tumorgroße von -30% bis +30% Abweichung an die Tumorgroße im Endbefund für CT: 61,05%, MRT 71,42% und MR-DWI 67,65%. Dabei besteht für das MR-DWI die größte Disposition zur Überbewertung der Tumorgroße (34,31%), beim MRT (23,8%) die niedrigste Tendenz, das CT liegt mit 28,42% dazwischen. Möglicherweise zeigt auch das peritumorale Gewebe Diffusionsänderungen, welche als tumorzugehörig interpretiert werden. Trotz der Überbewertung ist die Sensitivität der MR-DWI für den Parameter Tumorgroße zutreffender als die der CT und nur geringfügig ungenauer als bei der MRT. Dabei muss die geringe Gesamtzahl der MRT Untersuchungen und eine mögliche Verschiebung der Realität berücksichtigt werden.

Desweiteren muss miteinkalkuliert werden, dass vom Zeitpunkt der Untersuchung bis zur Operation eine gewisse Zeit vergeht. In dieser Zeit besteht eine mögliche Größenzunahme des Tumors. Dies könnte ein Grund für die tendenzielle Größenunterbewertung der Untersuchungsmethoden darstellen.

5.3.2 Grenzgröße der Tumoren

Desweiteren wurde die Frage nach der Sensitivität der einzelnen Methoden in Abhängigkeit der Tumorgroße gestellt und betrachtet. Dabei wurde analysiert, wie groß der Anteil der nicht detektierten Raumforderungen <1cm bzw. >1cm pro Untersuchungsmethode war. Dieser betrug für nicht diagnostizierte Läsionen <1cm 84,6% beim konventionellen MRT, 78,7% bei der MR-DWI und 61,4% beim CT. Entsprechend der numerischen Ergebnisse scheint die MRT geringfügig zuverlässiger in der Diagnostik von Leberläsionen ab 1cm als die MR-DWI. Dies entspräche auch der o.a. Ergebnisse anderer Studien. Aufgrund der geringen Anzahl der MRT Untersuchungen im Vergleich zu der Anzahl an MR-DWI könnten die Daten beim MRT gewissen Schwankungen sowohl positiv als auch negativ unterlegen sein.

5.3.3 Tumorgroße unter Berücksichtigung des Faktors Zeit

Da die Tumorgroße in Abhängigkeit der Tumorart mit dem Faktor Zeit erheblichen Fluktuationen unterliegen kann, war auch dieser Zusammenhang in der vorliegenden Arbeit von Interesse. Es wurde zusätzlich zu der Einteilung der prozentualen Abweichung der Tumorgroße auch eine Gruppierung mit Zeitintervallen angelegt.

Wurde die Untersuchung und die operative Behandlung innerhalb von 30 Tagen durchgeführt, konnte im MR-DWI mit 72,15% eine Annäherung an den tatsächlichen Tumorumfang von -30% bis +30% erreicht werden. Für das CT lag die Sensitivität unter den gleichen Bedingungen bei 62,26%, für das MRT bei 70,58%. In diesem Zeitraum konnte ebenfalls eine Überbewertung der Raumforderung im MR-DWI in nahezu 28% ermittelt werden.

Betrachtet man das Intervall 31-60 Tage zwischen Untersuchungsbefund und Operation können ähnliche Erkenntnisse gewonnen werden. Das CT kann in 66,66%, das MRT in 75% und das MR-DWI in 72,73% das Ausmaß der detektierten Läsion mit bis zu 30% Abweichung von der tatsächlichen Ausdehnung beschreiben. Somit besteht eine ähnlich genaue Sensitivität von MRT und MR-DWI für die Tumorgöße. Da die Fallzahlen der MRT nicht in der Größenordnung derer von MR-DWI bzw. CT entsprechen, können Fehler entstehen.

In den Zeitspannen 61-90 Tage und > 90 Tage Untersuchung-Operation waren die Patientenzahlen sehr gering. Eine valide Aussage zur Sensitivität bzw. Spezifität kann daher nicht getroffen werden. Der Großteil der Patienten konnte dementsprechend innerhalb von 2 Monaten nach Durchlaufen der Diagnostik der operativen Therapie zugeführt werden.

Obwohl im Vergleich zum Endbefund eine Unterschätzung zu erwarten ist, bedarf es zur Sicherung dieser Aussage weiterer Studien. Dass die Vermutung gerechtfertigt ist, zeigt, dass alle Untersuchungsmethoden - CT, MRT sowie MR-DWI - im Vergleich zum Endbefund aus intraoperativen Befund und histopathologischen Befund zur Unterschätzung zumindest der Tumoranzahl tendieren.

Zum aktuellen Zeitpunkt sind keine Studien bekannt, die die Sensitivität der MRT, CT und MR-DWI bezüglich der tatsächlichen Größe von Leberläsionen vergleichen. Es wurden mehrere Arbeiten veröffentlicht, die die Sensitivität für kleine Leberläsionen (<2cm/<3cm) von MRT, MR-DWI, CT und anderen bildgebenden Verfahren gegenüberstellen. Neuere Untersuchungen befassen sich mit Gadolinium-EOB-DTPA-MRT oder Eisenoxid (Feridex [Fe])-MRT [72; 73; 74].

In einer Studie von De Santis et al wurden kleine HCC bis 3cm in der Abdomensonographie, der MRT, der CT, der DAS und der Lipiodol-CT analysiert. Dabei zeigte die Lipiodol-CT mit 93% Sensitivität die signifikantesten Ergebnisse [75].

Eine ähnliche Arbeit von Golfieri et al zeigte, dass die DC-MRI (double contrast MRI= Kombination aus Gd-MRT und SPIO-MRT) im Vergleich mit Gd-MRT, SPIO-MRT und MD-CT (multidetector-row CT) mit einer Sensitivität von 97,7% und einer Spezifität von 78,9% die genaueste Methode zur Detektion von kleinen HCC's (bis 3cm) ist [68].

Xu et al stellte in einer Analyse MRT mit Kontrastmittel und DWI und MRT mit Kontrastmittel ohne DWI gegenüber. Die Verwendung von DWI zur Kontrastmittel-MRT zeigte sich mit einer Sensitivität von 97,87% signifikant bessere Resultate als Kontrastmittel-MRT ohne DWI (85,11%) bei der Darstellung kleiner HCC bis 2cm [71].

Lee et al konnte 2003 nachweisen, dass die Kombination aus MRT mit Eisenoxid mit 70,6% deutlich sensitiver bei der Detektion von kleinen hypervascularisierten HCC (bis 2cm) ist als die CT (58,1%) [69].

Wie oben bereits erwähnt befassten sich Qian und Shimada mit der Darstellung kleiner Lebermetastasen. Shimada zeigte, dass Metastasen bis 2cm im Gd-MRT

besser detektiert wurden als in der MR-DWI. Qian wies für hepatische Metastasen bis 3cm für die Gd-MRT eine höhere Sensitivität nach (97,4%) als für die MR-DWI (82,1%) [76; 77].

Studien, die ähnlich dieser Arbeit CT, MRT und MR-DWI bezüglich mehrerer Parameter und verschiedener Leberläsionen vergleichen liegen nicht vor.

Problematisch ist bei der Bewertung der Tumorgöße der Aspekt des Untersuchers zu betrachten. Es ist nachvollziehbar, dass die Beurteilung der Tumorgöße von der Erfahrung und Einschätzung des untersuchenden Radiologen abhängt.

Schrumpfungsprozesse des histopathologischen Präparats aufgrund Flüssigkeitsverlust könnten ebenfalls eine Erklärung für die Tendenz zur Überbewertung der Tumorgöße in der bildgebenden Diagnostik sein.

5.4 Sensitivität der MR-DWI bezüglich Lokalisation im Vergleich mit MRT und CT

In den ausgewerteten radiologischen Befunden konnten für das CT 197 lokalisierte Tumore einer Tumorlokalisation im Endbefund zugeordnet werden. Davon wurden 81,73% im richtigen Segment beschrieben. Die genaueste Zuordnung konnte mit 85,19% durch das MRT erfolgen. Die Lokalisation der MR-DWI korrelierte bei insgesamt 208 Läsionen mit 76,92% am wenigsten mit den Angaben im Endbefund. Die Verhältnisse relativieren sich etwas, betrachtet man die Ergebnisse der Gruppen "richtiges Segment" und "direkter Nachbar". Da die Segmentgrenzen fließend sind, muss auch die Angabe des benachbarten Segmentes als Tumorlokalisation im radiologischen Befund kein Fehler sein. Fasst man daher diese beiden Gruppen zusammen, resultieren folgende Befunde: CT: 97,97%, MRT: 100% und MR-DWI: 95,67% mit der Angabe des richtigen Segmentes oder des direkt benachbarten Segmentes. Die MR-DWI zeigt weiterhin die geringste Sensitivität, jedoch ohne eine deutliche Signifikanz. Möglicherweise findet diese Konstellation ebenfalls Begründung in der bereits beschriebenen Empfindlichkeit der DWI gegenüber Bewegungen und resultieren daher gewisse Ungenauigkeiten in der Tumorlokalisation [66].

Untersucherspezifische unterschiedliche Angaben zur Lokalisation in Abhängigkeit der anatomischen Kenntnisse ist ein anderer diskussionsbedürftiger Punkt. Da der radiologische Befund durch den Radiologen erhoben wird, die definitive Aussage über die Lokalisation durch den Operateur erfolgt, ist keine einheitliche Bewertung gegeben.

Desweiteren muss wiederum einschränkend daraufhin gewiesen werden, dass die Anzahl der im MRT ausgewerteten Tumoren mit 27 als vergleichsweise gering anzusehen ist. In der aktuellen Literatur finden sich kaum Arbeiten, die sich konkret mit der Fragestellung der Genauigkeit der Lokalisation von Lebertumoren der bildgebenden Diagnostik vergleichend auseinandersetzen. Schacherer et al konnte ähnlich gute Ergebnisse zur Tumorlokalisation von präoperativ durchgeführten CT und Ultraschall im Vergleich mit dem intraoperativen Befund ermitteln [78].

Ross et al kombinierte kontrastmittelgestützte Sonographie (CEUS= contrast enhanced US) mit CT oder MRT und konnte aufgrund verbesserter Mikrozirkulation und Tumorperfusion die Lokalisation optimieren [79].

In einem Vergleich der Sensitivität zur Tumorlokalisierung entsprechend der auch hier angewendeten Lebersegmente nach Couinaud konnte Bobek-Billewicz in einer Studie mit 92% eine höhere Sensitivität des MRT als des CT (85%) herausstellen [80].

Eine weitere Arbeit von Bruegel et al beschreibt die DWI in der Diagnostik von hepatischen Metastasen sensibler und akkurater als T2-gewichtete MRT. Dabei wird die Lokalisation nicht explizit aufgeführt. Weiterhin wird die MR-DWI für die Erkennung von Leberfiliae <1cm als Diagnostikum favorisiert [81].

6. Zusammenfassung

In dieser Studie wurden 280 Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2008 bis 30.06.2012 am Universitätsklinikum Würzburg aufgrund einer Raumforderung der Leber operiert wurden, analysiert. Davon konnten 150 Patienten mit insgesamt 385 Tumoren bewertet werden. Die zentrale Fragestellung der Arbeit beschäftigte sich damit, die Sensitivität der MR-DWI mit anderen präoperativen bildgebenden Untersuchungsmethoden zu bewerten. Bisherige Studien beschäftigten sich bereits mit dem Vergleich der MR-DWI mit anderen diagnostischen Verfahren. Jedoch wurden dabei nicht konkret die aus Sicht eines Chirurgen wichtigen Punkte detailliert beleuchtet. In dieser Arbeit wurden daher die Ergebnisse der Befunde der MR-DWI, CT und konventionellem MRT dem intraoperativen und histopathologisch gesicherten Endbefund gegenübergestellt und bezüglich der Parameter: Tumordignität, Tumoranzahl, Tumorgroße und Tumorlokalisierung verglichen.

Während die Sensitivität der MR-DWI zur Tumorlokalisierung etwas unter der Sensitivität der CT und MRT lag, konnten für die Parameter Tumoranzahl und Tumordignität bessere Ergebnisse der MR-DWI als für die CT herausgestellt werden. Die Genauigkeit der DWI für diese beiden Punkte liegt nah bei der hohen Sensitivität der MRT. Jedoch müssen die sehr guten Ergebnisse der MRT in dieser Arbeit durch die geringe Anzahl der MRT Untersuchungen relativiert werden. Bezüglich der Tumoranzahl ergibt sich bei der MR-DWI die höchste Sensitivität, gefolgt von MRT und CT.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die MR-DWI wie auch die CT und MRT ein sehr sensitives Verfahren zur Detektion von Leberläsionen darstellt. Dabei müssen gewisse Vor- und Nachteile gegenüber den anderen Methoden abgewogen werden. Eine als ungünstig zu wertende Strahlenexposition besteht nicht, ebenso kein zusätzlicher zeitlicher Aufwand.

In nahezu allen hier untersuchten Bereichen zeigte die MR-DWI vorrangig bessere Resultate als die CT. Im Vergleich mit der MRT konnten geringfügig niedrigere oder ähnlich gute Werte ermittelt werden. In Bezug auf die Tumoranzahl war die MR-DWI das sensitivste Verfahren.

Um die hier erbrachten Ergebnisse zu sichern, sollten zukünftige Studien die Homogenität der Patienten sowie die Anzahl der CT, MRT und MR-DWI Untersuchungen erhöhen. Weiterhin könnten die Geräteeinstellungen bei der MR-DWI an bestimmte Fragestellungen angepasst und so genauere Ergebnisse erzielt werden. Bruegel et al konnte für unterschiedliche Leberläsionen bereits die charakteristischen ADC-Werte ermitteln [62]. In einer weiteren Studie von Kilickesmez wurden ebenfalls maligne und benigne Leberläsionen über die entsprechenden ADC-Werte voneinander abgegrenzt. Daraus ergab sich die Empfehlung, zur Diagnostik von Leberläsionen die konventionelle MRT mit der MR-DWI zu ergänzen [82].

Ein weiterer Ansatzpunkt ist die Reduktion von Störfaktoren für die MR-DWI und damit die Verbesserung der Bildbeurteilung. In einer Arbeit von Yu-Chun wurde beispielsweise die optimale Temperatur für die MR-DWI Schnittbildgebung am Tiermodell angewandt und so auf molekularer Ebene die Artefaktbildung reduziert [83].

Eine Verbesserung konnte auch durch Ergänzung der MR-DWI mit anderen Verfahren nachgewiesen werden. MR-DWI in Verbindung mit Kontrastmittel ergab eine erhöhte Sensitivität für kleine HCC bis 2cm als Kontrastmittel-MRT ohne DWI [71].

Es ist zu erwarten, dass die MR-DWI in Zukunft durch exaktere Einstellungen der b-Werte und ADC-Messungen in Abhängigkeit der zu untersuchenden Organregion, durch Reduktion störender Faktoren oder durch Kombination mit anderen bildgebenden Verfahren zur Optimierung der präoperativen Diagnostik bei Lebertumoren beiträgt.

Literaturverzeichnis

- [1] Karhunen PJ
Benign hepatic tumors and tumor like conditions in men.
J Clin Pathol 39 (2):183-188 (1986)
- [2] Aldrighetti L, Cetta F, Ferla G
Benign Tumors of the liver
Springer Verlag 2015: S.49
- [3] Layer, G., van Kaick, G., Delorme, S.
Radiologische Diagnostik in der Onkologie,
Band 2, Gastrointestinum, Urogenitaltrakt, Retroperitoneum
Springer Verlag 2008, S. 87-88
- [4] Schmidt, Schmidt, Manns
Lebererkrankungen-Diagnostik-Therapie
Ein Zwischenbericht für Klinik und Praxis
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 2000: 1143-1149
- [5] Löffler, Petrides
Biochemie und Pathobiochemie, Springer Verlag Berlin,
Heidelberg, New York 1998, S. 469-480; 1024-1038
- [6] H. D. Bruhn, U. R. Fölsch, H. Schäfer
Labormedizin: Indikationen, Methodik und Laborwerte. Pathophysiologie und
Klinik,
Schattauer Verlag Stuttgart 2008, S. 237
- [7] Nofer JR, Kehrel B, Fobker M, Levkau B, Assmann G, von Eckardstein A.
HDL and arteriosclerosis: beyond reverse cholesterol transport
Arteriosclerosis, 2002, 161(1): 1-16
- [8] Löffler, Petrides
Biochemie und Pathobiochemie
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1998, S. 830-834
- [9] Skidgel RA, Alhenc-Gelas F, Campbell WB
Prologue: kinins and related systems. New life for old discoveries.
Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003 Jun; 284(6):H1886-91.
- [10] De Vos R, Sciote R, van Eyken P, Desmet VJ.
Immunoelectron microscopic localization of hepatic transferrin receptors in
human liver with and without iron overload.
Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol. 1988;55(1):11-7.
- [11] Doerr, Seifert, Uehlinger,
Pathologie der Leber und Gallenwege
Springer Verlag, Band 10, 2. Auflage, S.79-81

- [12] De Silva DM, Askwith CC, Kaplan J
Molecular mechanism of iron uptake
in eucaryotes,
Physiol.Rev. 76:31-47, (1996)
- [13] H. Dancygier
Klinische Hepatologie, Grundlagen, Diagnostik und Therapie hepatobiliärer
Erkrankungen,
Springer Verlag, 1. Auflage (2003), S. 70 ff.
- [14] W. Siegenthaler, H. E. Blum
Klinische Pathophysiologie
Thieme Verlag, 9. Auflage, S. 867-869
- [15] DKG-Deutsche Krebsgesellschaft (Krebsarten von A-Z, Leberkrebs)
www.krebsgesellschaft.de; abgerufen am 04.04.2012
- [16] Gibney RG, Hendin AP, Cooperberg PL.
Sonographically detected hepatic hemangiomas: absence of change over
time.
Department of Radiology, University of British Columbia, Vancouver, Canada
AJR Am J Roentgenol. 1987 Nov;149(5):953-7.
- [17] Larry D. Scott, MD; Allan R. Katz, MD; James H. Duke, MD; Daniel F. Cowan,
MD; Nabil F. Maklad, MD, PhD
Oral Contraceptives, Pregnancy, and Focal Nodular Hyperplasia of the Liver
JAMA. 1984;251(11):1461-1463.
- [18] Spangenberg, Hans C.; Thimme, Robert; Blum, Hubert E.
Der Leberrundherd
cme.aerzteblatt.de/kompakt 2009 (2): 34a
- [19] T. J. Vogl, M. G. Mack, J. O. Balzer
Lebermetastasen: Diagnose-Intervention-Therapie
Springer Verlag, Auflage: Softcover reprint of the original 1st ed. 2002, S.1-5
- [20] Layer, G., van Kaick, G., Delorme, S.
Radiologische Diagnostik in der Onkologie,
Band 2, Gastrointestinaltrakt, Urogenitaltrakt, Retroperitoneum
Springer Verlag 2008, S. 91; S. 129-142
- [21] Schmidt, E., Schmidt, F. W., Manns, M. P.
Lebererkrankungen
Pathophysiologie-Diagnostik-Therapie
Ein Zwischenbericht für Klinik und Praxis
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2000, S. 1198-1203
- [22] M. Gnant, P.M. Schlag
Chirurgische Onkologie-Strategien und Standards für die Praxis
Springer Verlag 2008, S.185-219

- [23] S. A. Khan, M. B. Toledano, S. D. Taylor-Robinson
Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma
HPB (Oxford). 2008; 10(2): 77-82.
- [24] Taguchi, J,
Clinicopathologic study on 26 resected cases of cholangiocarcinoma.
Acta Hepatol Jpn 35, 737-744 (1994)
- [25] Klatskin, G,
Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis.
An unusual tumor with distinctive clinical and pathological features.
Am J Med. 1965 Feb;38:241-56.
- [26] Capizzi PJ, Rosen CB, Nagorney DM,
Intermittent jaundice by tumor emboli from intrahepatic cholangiocarcinoma.
Department of Surgery, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota.
Gastroenterology. 1992 Nov;103(5):1669-73.
- [27] Rustgi VK.
Epidemiology of hepatocellular carcinoma.
Gastroenterol Clin North Am 16, 545-551 (1987)
- [28] Wands JR, Blum HE.
Primary hepatocellular carcinoma.
N Engl J Med 325; 729-731 (1991)
- [29] Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Christensen E,
Burroughs A, et al.
Clinical management on hepatocellular carcinoma.
Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference.
J Hepatol 2001;35: 421-430.
- [30] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P.
Estimating the world cancer
burden: GLOBOCAN 2000. Int J Cancer 2001;94:153-156.
- [31] H. Messmann
Klinische Gastroenterologie
Thieme Verlag 2012, 1. Auflage, S.649-672
- [32] Ch. Wittekind, H.J. Meyer, F. Bootz
TNM Klassifikation maligner Tumoren
Springer Verlag 2004, 6. Auflage, S. 4-7, S. 74-76
- [33] Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J et al.
Design an endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma.
N Engl J Med 2008; 359: 378-390
- [34] Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS

- Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection.
Radiology 1999; 210:655-661.
- [35] Beom Kyung Kima, Kyung Ah Kimc, Jun Yong Parka,
Prospective comparison of prognostic values of modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (mRECIST) with European Association for the Study of the Liver criteria in hepatocellular carcinoma following chemoembolisation
Liver Cirrhosis Clinical Research Center, Seoul, Republic of Korea
European Journal of Cancer, Vol. 49, Issue 4, March 2013, Pages 826–834
- [36] Robert J. Lewandowski, M.D.¹ and Riad Salem, M.D., M.B.A.¹
Yttrium-90 Radioembolization of Hepatocellular Carcinoma and Metastatic Liver
Semin Intervent Radiol. 2006 March; 23(1): 64–72.
- [37] Perrone F, Gallo C, Daniele B, Gaeta GB, Izzo F, Capuano G, Adinolfi LE, Mazzanti R, Farinati F, Elba S, Piai G, Calandra M, Stanzione M, Mattera D, Aiello A, De Sio I, Castiglione F, Russo M, Persico M, Felder M, Manghisi OG, De Maio E, Di Maio M, Pignata S; Cancer of Liver Italian Program (CLIP) Investigators
Tamoxifen in the treatment of hepatocellular carcinoma: 5-year results of the CLIP-1 multicentre randomised controlled trial.
CLIP secretariat, Ufficio Sperimentazioni Cliniche Controllate, Istituto mori, Via Mariano Semmola, Napoli, 80131, Italy.
Current Pharmaceutical Design 2002;8(11):1013-9
- [38] Castells A, Bruix J, Bru C, Ayuso C, Roca M, Boix L, Vilana R, Rodes J.
Treatment of hepatocellular carcinoma with tamoxifen: A double blind placebo-controlled trial in 120 patients.
Gastroenterology 1995; 109: 917-922
- [39] Lai CL, Wu PC, Lok AS, Lin HJ, Ngan H, Lau JY, Chung HT, Mitchell SJ, Corbett TJ, Chow AW, Lin HJ.
Recombinant interferon-alpha in inoperable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial.
Department of Medicine, University of Hong Kong, Pokfulam
Hepatology 1993; 17(3): 389-394
- [40] Miyaguchi S, Watanabe T, Takahashi H, Nakamura M, Saito H, Ishii H.
Interferon therapy for hepatocellular carcinoma patients with low HCV-RNA levels.
Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Otsuka Hospital, Minami-Otsuka 2-8-1, Toshima-ku, Tokyo, Japan.
Hepatogastroenterology. 2002 May-Jun;49(45):724-9.
- [41] H Yoshida, R Tateishi, Y Arakawa, M Sata, S Fujiyama, S Nishiguchi, H Ishibashi, G Yamada, O Yokosuka, Y Shiratori, M Omata
Benefit of interferon therapy in hepatocellular carcinoma prevention for individual patients with chronic hepatitis C
Department of Gastroenterology, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Gut 2004;53:425-430

- [42] Askari F, Wilson J
Provocative gene therapy strategy for the treatment of hepatocellular carcinoma
Hepatology, July 1992, Vol.16, Issue 1, 273–274
- [43] H. Bismuth M.D., D. Houssin M.D., G. Mazmanian M.D.
Postoperative liver insufficiency: Prevention and management
World Journal of Surgery, July 1983, Volume 7, Issue 4, pp 505-510
- [44] Ken Shirabe, MDa, Mitsuo Shimada, MDa, Tomonobu Gion, MDa, Hirofumi Hasegawa, MDa, Kenji Takenaka, MDa, Tohru Utsunomiya, MDa, Keizo Sugimachi
Postoperative liver failure after major hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the modern era with special reference to remnant liver volume
Second Department of Surgery, Kyushu University, Fukuoka, Japan
Journal of the American College of surgeons, march 1999, Volume 188, Issue 3, pp 304–309
- [45] Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ, Schade RR, Shaw BW Jr, Hakala TR, Rosenthal JT, Porter KA.
Evolution of liver transplantation.
Hepatology. 1982 Sep-Oct;2(5):614-36.
- [46] Henne-Bruns, D. MLP,
Duale Reihe Chirurgie
Thieme, Stuttgart, 2003: 523-525
- [47] Neuhaus, Wittekind
Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltrakts II
Springer, Heidelberg, 2007:160-163
- [48] Pichlmayr R, Weimann A, Ringe B.
Indications for liver transplantation in hepatobiliary malignancy.
Hepatology. 1994 Jul;20(1 Pt 2):33S-40S.
- [49] Jenkins RL, Pinson CW, Stone MD
Experience with transplantation in the treatment of liver cancer.
Cancer Chemother Pharmacol. 1989;23 Suppl:S104-9.
- [50] Bronowicki JP, Boudjema K, Chone L, Nisand G, Bazin C, Pflumio F, Uhl G, Wenger JJ, Jaeck D, Boissel P, Bigard MA, Gaucher P, Vetter D, Doffoel M.J
Comparison of resection, liver transplantation and transcatheter oily chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma.
SourceCentre de Chirurgie Viscérale et de Transplantation, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, France.
Hepatol. 1996 Mar;24(3):293-300.

- [51] Okusaka T, Okada S, Ishii H, et al.
Prognosis of hepatocellular carcinoma patients with extrahepatic metastases.
Hepatology 1999, 44: 251-257
- [52] Llovet JM, Brú C, Bruix J.
Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification.
Semin Liver Dis 1999; 19: 329-338
- [53] Llovet JM, Fuster J, Bruix J.
Prognosis of hepatocellular carcinoma.
Hepatology. 2002 Jan-Feb;49(43):7-11
- [54] Weishaupt, D., Köchli, V.D., Marincek, B.
Wie funktioniert MRI?
Springer Verlag, 2009, S.1-7
- [55] Scheffel, H., Alkadhi, H, Boss, A., Merkle, E. M.
Praxisbuch MRT Abdomen und Becken
Springer Verlag, 2012, S. 2-62
- [56] Agnes Watanabe, Miguel Ramalho, Mamdoh AlObaidy, Hye Jin Kim,
Fernanda G Velloni, Richard C Semelka
Magnetic resonance imaging of the cirrhotic liver: An
Update
World J Hepatol 2015 March 27; 7(3): 468-487
- [57] Jakob, P.M, Lövblad, K.O., Weber, J., Laubach, H.J., Remonda, L., Gönner,
F., Heid, O., Mattle, H.P., Schroth, G., Edelman, R.R., Warach, S.
Diffusionsgewichtete Bildgebung beim akuten Hirnschlag.
Nervenarzt 1998; 69: 683-693
- [58] Le Bihan D.
Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging.
Magn Reson Quart 1991; 7: 1-30
- [59] Heiland, S., Sartor, K.
Magnetresonanztomographie beim Schlaganfall-Methodische Grundlagen und
klinische Anwendung
Abteilung für Neuroradiologie, Klinikum der Universität Heidelberg
Fortschr. Röntgenstr. 1999; 171: 3-14
- [60] Joachim Graessner, Dipl. Ing.; Siemens Healthcare, Hamburg, Germany
Diffusion-Weighted Imaging (DWI)
How-I-do-it 1/2011 · www.siemens.com/magnetom-world
- [61] Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M
MR imaging of intravoxel incoherent motions; application to diffusion and
Perfusion in neurologic disorders.
Radiology. 1986; 161: 401-407.

- [62] Bruegel M., Holzapfel K., Gaa J., Woertler K., Waldt S., Kiefer B., Stemmer A., Ganter C., Rummeny E.J.
Characterization of focal liver lesions by ADC measurements using a respiratory triggered diffusion-weighted single-shot echo-planar MR imaging technique.
Eur Radiol. 2008 Mar;18(3):477-85. Epub 2007 Oct 25.
- [63] Parikh T, Drew SJ, Lee VS, Wong S, Hecht EM, Babb JS, Taouli B
Focal liver lesion detection and characterization with diffusion-weighted MR imaging: comparison with standard breath-hold T2-weighted imaging.
Radiology. 2008 Mar;246(3):812-22. doi: 10.1148/radiol.2463070432. Epub 2008 Jan 25.
- [64] Nasu K, Kuroki Y, Nawano S, Kuroki S, Tsukamoto T, Yamamoto S, Motoori K, Ueda T.
Hepatic metastases: diffusion-weighted sensitivity-encoding versus SPIO-enhanced MR imaging.
Radiology. 2006 Apr;239(1):122-30. Epub 2006 Feb 21.
- [65] Elma Jahic, Amela Sofic, Azra Husic Selimovic
DWI/ADC in Differentiation of Benign from Malignant Focal Liver Lesion
Clinic of Radiology, Clinical Center of Sarajevo University, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina, Institute of Gastroenterology, Clinical Center of Sarajevo University, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina
ACTA INFORM MED. 2016 AUG; 24(4): 244-247
Received: MAY 18, 2016 • Accepted: JUN 24, 2016
- [66] Naoto Koike, Akihiro Cho, Katsuhiko Nasu, Kazuhiko Seto, Shigeyuki Nagaya, Yuji Ohshima, and Nobuhiro Ohkohchi
Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of focal hepatic lesions
World J Gastroenterol. 2009 Dec 14; 15(46): 5805–5812.
Published online 2009 Dec 14. doi: 10.3748/wjg.15.5805
- [67] Nils Albiin
MRI of Focal Liver Lesions
Curr Med Imaging Rev. 2012 May; 8(2): 107–116.
Published online 2012 May. doi: 10.2174/157340512800672216;
PMCID: PMC3462338
- [68] Golfieri R, Marini E, Bazzocchi A, et al.
Small (<or=3 cm) hepatocellular carcinoma in cirrhosis: the role of double contrast agents in MR imaging vs. multidetector-row CT.
Radiol Med. 2009;114(8):1239–66.
- [69] Lee MW, Kim YJ, Park HS, et al.
Targeted sonography for small hepatocellular carcinoma discovered by CT or MRI: factors affecting sonographic detection.
AJR Am J Roentgenol. 2010;194(5):W396–400.

- [70] Leoni S, Piscaglia F, Golfieri R, et al.
The impact of vascular and nonvascular findings on the noninvasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma based on the EASL and AASLD criteria.
Am J Gastroenterol. 2010;105(3):599–609.
- [71] Xu PJ, Yan FH, Wang JH, Lin J, Ji Y.
Added value of breathhold diffusion-weighted MRI in detection of small hepatocellular carcinoma lesions compared with dynamic contrast-enhanced MRI alone using receiver operating characteristic curve analysis. *J Magn Reson Imaging.* 2009;29(2):341–9.
- [72] Parikh T, Drew SJ, Lee VS, Wong S, Hecht EM, Babb JS, Taouli B.
Focal liver lesion detection and characterization with diffusion-weighted MR imaging: comparison with standard breath-hold T2-weighted imaging.
Radiology. 2008 Mar;246(3):812-22. doi: 10.1148/radiol.2463070432. Epub 2008 Jan 25.
- [73] Kircher A, Bongartz G, Merkle EM, Zech CJ.
Rational imaging of hepatocellular carcinoma. The challenge of multimodal diagnostic criteria.
Radiologe. 2014 Jul;54(7):664-72. doi: 10.1007/s00117-014-2652-4.
- [74] Lee JM, Kim IH, Kwak HS, Youk JH, Han YM, Kim CS.
Detection of small hypervascular hepatocellular carcinomas in cirrhotic patients: comparison of superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging with dual-phase spiral CT.
Korean J Radiol. 2003 Jan-Mar;4(1):1-8.
- [75] De Santis M, Romagnoli R, Cristani A, Cioni G, Casolo A, Vici FF, Ventura E.
MRI of small hepatocellular carcinoma: comparison with US, CT, DSA, and Lipiodol-CT.
J Comput Assist Tomogr. 1992 Mar-Apr;16(2):189-97.
- [76] Qian HF, Zhu YM, Wu X, Li FQ, Xuan HB, Shen J.
Comparison of enhanced magnetic resonance and diffusion-weighted imaging for detection of hepatic metastases.
Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 2012 Dec;34(6):621-4. doi: 10.3881/j.issn.1000-503X.2012.06.017.
- [77] Shimada K, Isoda H, Hirokawa Y, Arizono S, Shibata T, Togashi K.
Comparison of gadolinium-EOB-DTPA-enhanced and diffusion-weighted liver MRI for detection of small hepatic metastases.
Eur Radiol. 2010;20(11):2690–8.
- [78] Schacherer D1, Decking D, Herold T, Obed A, Schlitt HJ, Gruene S, Schoelmerich J, Schlottmann K.
Localisation of hepatic lesions to liver segments according to sonography (US), computed tomography (CT) and surgery (OP): a comparative study.
Z Gastroenterol. 2010 Feb;48(2):241-5. doi: 10.1055/s-0028-1109711. Epub 2010 Feb 2.

- [79] Ross CJ1, Rennert J, Schacherer D, Girlich C, Hoffstetter P, Heiss P, Jung W, Feuerbach S, Zorger N, Jung EM.
Image fusion with volume navigation of contrast enhanced ultrasound (CEUS) with computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) for post-interventional follow-up after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) of hepatocellular carcinomas (HCC): Preliminary results.
Clin Hemorheol Microcirc. 2010;46(2-3):101-15. doi: 10.3233/CH-2010-1337.
- [80] Bobek-Billewicz B1, Szurowska E, Zapaśnik A, Izycka-Swieszewska E, Gorycki T, Nowakowski M.
Localisation of focal liver lesions to specific hepatic segments--comparison of multiphase spiral CT and MR imaging.
Folia Morphol (Warsz). 2002;61(4):291-7.
- [81] Bruegel M1, Gaa J, Waldt S, Woertler K, Holzapfel K, Kiefer B, Rummeny EJ.
Diagnosis of hepatic metastasis: comparison of respiration-triggered diffusion-weighted echo-planar MRI and five t2-weighted turbo spin-echo sequences.
AJR Am J Roentgenol. 2008 Nov;191(5):1421-9. doi: 10.2214/AJR.07.3279.
- [82] Kilickesmez O1, Bayramoglu S, Inci E, Cimilli T.
Value of apparent diffusion coefficient measurement for discrimination of focal benign and malignant hepatic masses.
J Med Imaging Radiat Oncol. 2009 Feb;53(1):50-5. doi: 10.1111/j.1754-9485.2009.02036
- [83] Yu-Chun Lin, Chun-Chieh Wang, Gigin Lin, Yi-Ping Lin, Yau-Yau Wai, Shu-Hang Ng, Hsiang-Yang Ma, Hsin-Hsin Tsao, Jiun-Jie Wang
A Simple Method to Improve the Quality of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging with Rapid Histologic Correlation in a Murine Model
Molecular Imaging, Volume 14, April 2015, 1535-3508

Abkürzungsverzeichnis

AASL	American Association of the study of Liver diseases
AraM	6-Methoxypurin-Arabinonukleosid
araATP	Adenin-Arabinonukleosidtriphosphat
AFP	Alpha- Fetoprotein
A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ADC	apparent diffusion coefficient
AG	Aktiengesellschaft
ALT	Alanin-Amino-Transferase
AST	Aspartat-Amino-Transferase
atyp.	atypisch
BWK	Brustwirbelkörper
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Ca	Carzinom
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen
CEA	karzinoembryonales Antigen
CCC	Cholangiocelluläres Carzinom
CH	Kavernöses Hämangiom
CHE	Cholecystektomie
CT	Computertomographie
3-D	dreidimensional
DAS	digitale Subtraktionsangiographie
Dir.	direkt
DW/ DWI	Diffusionswichtung
EASL	European Association of the study of liver
ED	Erstdiagnose
engl.	englisch
ERC(P)	Endoskopisch Retrograde Cholangio(pancreatico)graphie
EW	Einwohner
FNH	Fokal noduläre Hyperplasie
Gd-MRT	Gadolinium-Magnetresonanztomographie
Gadolinium-DPTA	Gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid
Gd-EOB-DTPA-MRT	Gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine-pentaacetic acid Magnetresonanztomographie
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GLDH	Glutamat-dehydrogenase
HCC	Hepatocelluläres Carzinom
HE	Hounsfield-Einheit
intraop.	Intraoperativ
IOUS	Intraoperativer Ultraschall

JÜR	Jahresüberlebensrate
KM	Kontrastmittel
LK	Lymphknoten
LL	Leberlappen
Lig./ Ligg.	Ligamentum/ Ligamenta
LITT	Laserinduzierte Thermotherapie
LWK	Lendenwirbelkörper
MRC(P)	Magnetresonanz- Cholangio(pankreatico)graphie
MRT	Magnetresonanztomographie
MR-DWI	Magnetresonanztomographie mit Diffusionswichtung
NN	Nebenniere
o.a.	oben angegeben
o.g.	oben genannt
op.	Operation
p.a.	per annum = pro Jahr
PEI	Perkutane Ethanolinjektion
PTC	Perkutane Transhepatische Cholangiographie
präop.	präoperativ
postop.	postoperativ
RF	Raumforderung
RFTA	Radiofrequenz-Thermoablation
Seg.	Segment
sog.	sogenannt
SPIO-MRT	Superparamagnetic Iron Oxide Magnetresonanztomographie
Std.	Standardabweichung
TACE	Transarterielle Katheterchemoembolisation und
u.	unter anderem
u.a.	unter anderem
US	Ultraschall
usw.	und so weiter
UICC	Union for international cancer control
UKW	Universitätsklinikum Würzburg
V.	Vena
Vv.	Venae
V.a.	Verdacht auf
v.a.	vor allem
VU	Voruntersuchung
Z.n.	Zustand nach
z.T.	zum Teil

Lebenslauf

Name: Carolin Abraham
Geburtsdatum: 19.04.1981
Geburtsort: Oelsnitz/ Vogtland
Nationalität: deutsch
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder

Ausbildung:
1987-1992 Grundschule Oelsnitz
1992-1999 Gymnasium Oelsnitz

Akademische Abschlüsse:
1999 Abitur
2002 Ärztliche Vorprüfung
2003 erstes Staatsexamen Medizin
2005 zweites Staatsexamen Medizin
2006 drittes Staatsexamen Medizin und Approbation

Praktisches Jahr:

10/2005- 02/2006 1. Terial Neurochirurgie, Hospital Clinico Universitario Valladolid, Spanien
02/2006-05/2006 2. Terial Innere Medizin, Hospital Vall d'Hebron, Universitat de Barcelona, Spanien
05/2006-09/2006 3. Terial Chirurgie, Frere Hospital East London, Südafrika

Ärztliche Tätigkeit:

2007-2009 Common trunk Chirurgie Krankenhaus Herrenberg
2010-2012 Weiterbildung Unfallchirurgie Krankenhaus Waiblingen
2012-2014 Weiterbildung Orthopädie Diakonieklinikum Stuttgart
2014 Fachärztin für Unfallchirurgie und Orthopädie
seit 2015 Fachärztin Krankenhaus Herrenberg

Danksagung

Ich danke Herrn PD Dr. Steger sehr herzlich für die Auswahl und Überlassung des Themas sowie für die sehr gute Betreuung und konkrete Hilfestellung zur Verbesserung der Arbeit. Besonders dankbar bin ich, dass Herr PD Dr. Steger die Arbeit auch nach seinem beruflichen Wechsel nach Rheine weiterbetreut hat.

Desweiteren bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Ritter für die Betreuung von radiologischer Seite.

Weiterhin danke ich sehr herzlich meinen guten Freunden Frau Dipl. Statistikerin Mareike Otterbach für ihre wertvolle Expertise bei der statistischen Auswertung und Herrn Dr. med. Tobias Ruf für die anregenden fachlichen Diskussionen und hilfreichen Inputs.

Mein besonderer Dank gilt meinem Mann Dipl. Ing. Dipl. Ing. Ignasi Selga Martí. Er hat mich mit viel Geduld und Unterstützung während der Entstehung dieser Arbeit begleitet und immer wieder motiviert.

„La intenció es el que compta“ - T'estimo!