

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid)

**Die Bedeutung von Laborwerten bei der Differentialdiagnose
sonographisch erkannter, benigner Leberumherde unter
besonderer Berücksichtigung der Fokalen Nodulären
Hyperplasie. Eine retrospektive Studie**

Sophie Roenneberg

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. C. Lersch
2. Univ.-Prof- Dr. R. M. Schmid

Die Dissertation wurde am 16.07.2014 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.04.15 angenommen.

Inhalt

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | Einleitung..... | 6 |
| 1.1 | Hämangiom..... | 7 |
| 1.2 | Fokale Noduläre Hyperplasie..... | 8 |
| 1.3 | Hepatozelluläres Adenom..... | 9 |
| 1.4 | Problematik in der Differentialdiagnose von FNH, HCC bzw. FHCC und LZA sowie Möglichkeiten der Bildgebung..... | 11 |
| 1.4.1 | Sonographie..... | 12 |
| 1.4.2 | Computertomographie..... | 15 |
| 1.4.3 | Magnetresonanztomographie..... | 15 |
| 1.5 | Leberrelevante Laborwerte und ihr Einsatz innerhalb der Diagnostik und Verlaufskontrolle benigner Leberläsionen..... | 17 |
| 1.6 | Zielsetzung und Fragestellung..... | 18 |
| 2 | Patienten, Material und Methoden..... | 20 |
| 2.1 | Studienablauf..... | 20 |
| 2.2 | Datenerhebung..... | 20 |
| 2.2.1 | Retrospektive Erfassung der Patienten mit benignen Leber- rundherden im festgelegten Zeitraum..... | 20 |
| 2.2.2 | Erfassung der Größe der benignen Leber- rundherde anhand von sonographischen Befunden..... | 22 |
| 2.2.3 | Erfassung der Größe der benignen Leber- rundherde anhand von magnetresonanztomographischen Befunden..... | 24 |
| 2.2.4 | Erfassung der leberrelevanten Laborwerte..... | 24 |
| 2.2.5 | Erfassung von Komorbiditäten..... | 25 |
| 2.3 | Daten- und Textverarbeitung sowie Literaturverwaltung..... | 26 |
| 2.4 | Statistik..... | 26 |
| 3 | Ergebnisse..... | 28 |
| 3.1 | Hämangiom..... | 29 |
| 3.1.1 | Alter und Geschlechterverteilung..... | 29 |
| 3.1.2 | Begleiterkrankungen..... | 29 |
| 3.1.3 | Anzahl und Flächeninhalt der HA..... | 30 |
| 3.1.4 | Laborchemische Marker der Leberdiagnostik..... | 31 |
| 3.1.5 | Korrelation zwischen Flächeninhalt der HA und leberrelevanten Laborwerten..... | 32 |
| 3.1.6 | Korrelation zwischen der Größe der HA und leberrelevanten Laborwerten in Abhängigkeit von bestehenden Begleiter- krankungen..... | 33 |
| 3.2 | Fokal Noduläre Hyperplasie..... | 33 |
| 3.2.1 | Alter und Geschlechterverteilung..... | 33 |
| 3.2.2 | Begleiterkrankungen..... | 34 |
| 3.2.3 | Anzahl und Flächeninhalt der FNH..... | 34 |
| 3.2.4 | Laborchemische Marker der Leberdiagnostik..... | 37 |
| 3.2.5 | Korrelation zwischen Flächeninhalt der FNH und leberrelevanten Laborwerten..... | 38 |
| 3.2.6 | Korrelation zwischen Flächeninhalt der FNH und leberrelevanten Laborwerten in Abhängigkeit von bestehenden Begleiter- krankungen..... | 39 |
| 3.3 | Leberzelladenom..... | 41 |

| | | |
|-------|---|----|
| 3.3.1 | Alter und Geschlechterverteilung..... | 41 |
| 3.3.2 | Begleiterkrankungen..... | 41 |
| 3.3.3 | Anzahl und Größe der Leberrundherde..... | 42 |
| 3.3.4 | Laborchemische Marker der Leberdiagnostik..... | 42 |
| 3.3.5 | Korrelation zwischen Flächeninhalt der LZA und leberrelevanten Laborwerten..... | 43 |
| 3.3.6 | Korrelation zwischen Größe des LZA und laborchemischen Markern der Leberdiagnostik in Abhängigkeit von bestehenden Begleiterkrankungen..... | 43 |
| 4 | Diskussion..... | 44 |
| 4.1 | Hämangiom..... | 44 |
| 4.2 | Fokal Noduläre Hyperplasie..... | 47 |
| 4.3 | Leberzelladenom..... | 51 |
| 4.4 | Kritische Beurteilung der eigenen Ergebnisse..... | 52 |
| 5 | Zusammenfassung..... | 58 |
| 6 | Abbildungsverzeichnis..... | 60 |
| 7 | Tabellenverzeichnis..... | 61 |
| 8 | Literaturverzeichnis..... | 63 |
| 9 | Danksagungen..... | 71 |
| 10 | Curriculum Vitae..... | 71 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|--|
| π | Kreiszahl Pi |
| Abb. | Abbildung |
| ALAT | Alanin-Aminotransferase (= GPT) |
| AP | Alkalische Phosphatase |
| ASAT | Aspartat-Aminotransferase (= GOT) |
| bzw. | beziehungsweise |
| CEUS | contrast-enhanced Ultrasound/Ultraschall |
| cm | Zentimeter |
| CT | Computertomographie |
| d | Durchmesser |
| DEGUM | Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin |
| DRG | diagnosis related groups |
| engl. | englisch |
| et al. | Et alii/aliae/alia |
| f/m | female-to-male-ratio |
| FHCC | fibrolamelläres hepatozelluläres Karzinom |
| FNH | Fokal Noduläre Hyperplasie |
| FKDS | Farbkodierte Duplexsonographie |
| Gd | Gadolinium |
| ggf. | gegebenenfalls |
| GGT | Gamma-Glutamyl-Transferase |
| GOT | Glutamat-Oxalat-Transaminase (= ASAT) |
| GPT | Glutamat-Pyruvat-Transaminase (= ALAT) |
| HA | Hämangiom |
| HCC | Hepatozelluläres Karzinom |
| INR | International Normalized Ratio |
| Kk | Korrelationskoeffizient |
| KM | Kontrastmittel |
| LZA | Leberzelladenom |
| MEN | multiple endokrine Neoplasie |

| | |
|-------|---|
| mg | Milligramm |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| NAFLD | Nichtalkoholische Fettleber-Erkrankung |
| r | Radius |
| Rho | Spearman's Rangkoeffizient Rho |
| Sig. | Signifikanz |
| T1 | Spin-Gitter-Relaxation, Längsrelaxation |
| T2 | Spin-Spin-Relaxation, Querrelaxation |
| Tab. | Tabelle |
| TVT | tiefe Beinvenenthrombose |
| U | Unit |
| VEGF | Vaskulärer Endothelialer Growth Faktor |
| Z.n. | Zustand nach |
| 3D | 3-dimensional |

1 Einleitung

Der steigende Einsatz qualitativ hochwertiger Schnittbildverfahren im klinischen Alltag hat im Laufe der letzten Jahrzehnte zu einer höheren Frequenz zufällig entdeckter Leberrundherde geführt (van den Esschert et al., 2010).

Die Einteilung der Leberrundherde erfolgt dabei aufgrund ihres biologischen Verhaltens. Unterschieden wird zwischen benignen Herden wie Zysten, Hämangiomen (HA), Fokal Nodulären Hyperplasien (FNH) und Leberzelladenomen (LZA) auf der einen Seite und malignen Tumoren wie hepatozellulären Karzinomen, cholangiozellulären Karzinomen und Lebermetastasen auf der anderen Seite (Spangenberg, 2007).

Die häufigste aller Leberläsionen ist die Leberzyste mit einer Prävalenz von bis zu 7 % in der Gesamtbevölkerung (Cowles and Mulholland, 2000). Unter den soliden, benignen Tumoren der Leber sind das Hämangiom (HA), die Fokale Noduläre Hyperplasie (FNH) und das Leberzelladenom (LZA) die Verbreitetsten. So fand die Arbeitsgruppe um Kreft bei 20 % der insgesamt 628 Patienten, die im Zeitraum von zwei Jahren am radiologischen Institut Bonn eine magnetresonanztomographische (MRT) Untersuchung der Leber erhielten, eine solide, benigne Leberläsion (Kreft et al., 2001).

Häufigste Form des malignen Lebertumors und fünfthäufigster Tumor weltweit ist das hepatozelluläre Karzinom (HCC) mit einer steigenden Inzidenz von etwa 10 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr in Europa (Venook et al., 2010).

Weil bei sekundären Tumoren der Leber (Metastasen) in der Regel der Primärtumor bekannt ist und primäre Malignome der Leber häufig symptomatisch sind, erlaubt die primäre Bildgebung hier in den meisten Fällen eine Diagnosestellung (Delorme, 2000).

Der Großteil der Leberläsionen wird dahingegen zufällig bei asymptomatischen Patienten entdeckt. Anhand individueller Charakteristika in der

Bildgebung kann eine Identifikation des jeweiligen gutartigen Läsionstyps erfolgen (Blonski and Reddy, 2006).

Unproblematisch ist die Diagnosefindung bei der weit verbreiteten, einfachen Leberzyste, die sich in der Sonographie als scharf begrenzte, glattwandige, echofreie Läsion mit dorsaler Schallverstärkung zeigt und fast immer eindeutig identifizierbar ist. Weit schwieriger ist die Differenzialdiagnose der soliden, benignen Leberläsionen. Im Folgenden werden die drei häufigsten dieser Raumforderungen, das HA, die FNH und das LZA beschrieben.

1.1 Hämangiom

Das kavernöse Hämangiom (HA) ist der verbreitetste aller soliden, benignen Lebertumoren mit einer absoluten Häufigkeit von bis zu 7 % in der Normalbevölkerung (Ito et al., 1996). Betroffen sind meistens Frauen im Alter von 30 bis 50 Jahren (Gungor et al., 2004).

Auch wenn die Entstehungsursache nicht im Detail geklärt ist, konnten mehrere Studien einen Zusammenhang zwischen weiblichen Sexualhormonen, Steroidhormonen und dem Größenwachstum der gutartigen Leberläsion sowie eine Zunahme des Herdumfangs während der Schwangerschaft zeigen (Schwartz and Husser, 1987; Trastek et al., 1983). Östrogenrezeptoren, die von HA ausgebildet werden, sollen an dieser hormonabhängigen Entwicklung ebenso beteiligt sein, wie auch der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (engl. VEGF für vascular endothelial growth factor) (Chatzoulis et al., 2008; Xiao et al., 2004).

Der überwiegende Anteil aller HA zeichnet sich durch einen asymptomatischen Verlauf aus. Es besteht keine Tendenz zu einer malignen Entartung. Ist die Diagnose mit ausreichender Sicherheit gestellt, ist eine Verlaufsbeobachtung in einjährigen Abständen ausreichend, eine Therapie im eigentlichen Sinn ist obsolet. Ausgenommen davon sind extrem große HA, die durch Verdrängung umliegenden Gewebes Komplikationen wie Gallenkoliken, intrahepatischen Ikterus und Magenausgangsstenosen provozieren können und zusätzlich ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen (Tekin A, 2009). Diese komplikationsreichen HA können deshalb eine Indikation zur chirurgischen

Resektion darstellen. Eine mögliche Alternative dazu stellt die arterielle Embolisation unter angiographischer Kontrolle dar (Graham et al., 1993).

1.2 Fokale Noduläre Hyperplasie

Die Fokale Noduläre Hyperplasie (FNH) stellt nach den HA die zweithäufigste der gutartigen, soliden Neoplasien der Leber dar (Wanless et al., 1985). Die International Working Party definiert die FNH als einen Knoten, bestehend aus gutartig erscheinenden Leberzellen, der in ansonsten unauffälligem Leberparenchym in Erscheinung tritt (Party, 1995).

Die Prävalenz der FNH beträgt bis zu 3% (Karhunen, 1986). Die Leberläsion betrifft beide Geschlechter und tritt in allen Altersklassen auf. Über 90% aller Patienten mit FNH sind Frauen im Alter von 20 - 50 Jahren (Bioulac-Sage et al., 2001). Das Verhältnis betroffener Männer zu Frauen wird mit 1:8 bis zu 1:12 angegeben (Luciani et al., 2002; Nguyen et al., 1999).

Die genaue Ursache der FNH ist bis heute nicht hinreichend geklärt. Die Theorie einer ursächlich vaskulären Malformation beschreibt die FNH als Folge einer sich sternförmig aufzweigenden Arterie, die durch die auftretende Hyperperfusion oder aber auch Hypoxie eine Hyperplasie der Hepatozyten provoziert (Wanless et al., 1985). Sato et al. vermuten eine zusätzliche Gefäßneubildung durch den VEGF, der durch den veränderten Sauerstoffpartialdruck innerhalb der Leberläsion aktiviert wird (Sato et al., 2009).

Welche Rolle weibliche Sexualhormone, Östrogene und Progesteron, im Zusammenhang mit dem Auftreten der FNH spielen, konnte bis heute nicht mit endgültiger Sicherheit bestimmt werden. Orale Kontrazeptiva waren lange im Verdacht einen fördernden Effekt auf die Entwicklung einer FNH zu haben, besonders dann, wenn sie über einen längeren Zeitraum eingenommen wurden (Klatskin, 1977; Scalori et al., 2002). Inzwischen vermutet man, dass orale Kontrazeptiva auf die Entstehung der FNH so gut wie keinen Einfluss haben, dass sie aber das Wachstum einer bereits vorhandenen Läsion fördern können (R. Lencioni, 2005).

Der überwiegende Teil der FNH wird zufällig im Rahmen einer abdominellen Bildgebung entdeckt, auch wenn Cherqui et al. milde Symptome wie epigastrische Schmerzen und/oder palpable Abdominaltumoren bei einem Viertel ihres Patientenguts beschreiben (Luciani et al., 2002) (Cherqui et al., 1995). Als Ursache für den uncharakteristischen Bauchschmerz, der in seltenen Fällen im Zusammenhang mit der FNH angegeben wird, vermutet man heute eine Überdehnung der Glisson-Kapsel, der fibrösen Leberkapsel, die durch die meist subkapsulär gelegene Läsion hervorgerufen wird. Ein weiterer Erklärungsversuch ist eine mögliche Verdrängung umliegender Nachbarorgane (Buetow et al., 1996).

Zahlreiche Studien haben sich eine Verlaufsbeobachtung bioptisch gesicherter FNH zum Ziel gesetzt. In keinem Fall hat eine histologisch gesicherte FNH eine Veränderung hin zur Malignität erfahren (Pain et al., 1991; Weimann et al., 1997). In einer Studie aus Taiwan wurden 30 Patienten mit einer FNH über einen Zeitraum von 42 Monaten begleitet. Einundsiebzig Prozent der FNH blieben in ihrer Größe unverändert. Nur 3 % nahmen an Durchmesser zu, während 27 % der FNH im Verlauf der Beobachtungszeit kleiner wurden (Kuo et al., 2009).

Berichte von Blutungen oder Infarzierungen bekannter FNH sind eine extreme Seltenheit (Brunt and Flye, 1991), wobei es sich bei den komplikationsreichen FNH meist um große, exophytisch wachsende und/oder multiple Tumoren handelt (Demarco et al., 2006). Eine operative Intervention in der Behandlung der FNH ist primär nicht indiziert (Mark Feldman, 2003).

Für die Therapie einer FNH wird angesichts der morphologischen Stabilität, der hohen Regressionswahrscheinlichkeit im Alter, einem mangelhaften Transformationspotential hin zu Malignität und des extrem niedrigen Ruptur- und Blutungsrisikos eine Verlaufsbeobachtung, bestehend aus sonographischen bzw. MRT Kontrolluntersuchungen, angestrebt (Nahm et al., 2011).

1.3 Hepatozelluläres Adenom

Das Leberzelladenom (LZA) ist ein seltener, gutartiger Lebertumor, der vor allem bei Frauen im Alter zwischen 20 und 40 Jahren mit einer jährlichen Inzidenz von etwa 3 bis 4 Fällen pro 100.000 in Erscheinung tritt (Rooks et al., 1979).

Der Entwicklung eines LZA geht größtenteils eine Phase dauerhafter Kontrazeption voraus, eine direkte kausale Beziehung zwischen oraler Kontrazeption und Entstehung des LZA konnte bisher aber nicht nachgewiesen werden (Rooks et al., 1979). Weitere Einflussfaktoren sind möglicherweise Glykogenspeicherkrankheiten sowie andere Formen hormoneller Stimulation etwa durch anabolische Steroide, gynäkologische Tumoren und Schwangerschaft (Hussain et al., 2006).

Im Gegensatz zu anderen gutartigen Leberumherden macht sich das LZA bei den Betroffenen häufiger durch unspezifischen Bauchschmerz oder in Form eines tastbaren abdominalen Tumors bemerkbar. Spontan auftretende Hämorrhagien können plötzlich auftretende Schmerzen verursachen. Besonders große Läsionen sind rupturgefährdet und mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden (Barthelmes and Tait, 2005; Cho et al., 2008). Eine weitere ernstzunehmende Komplikation ist das maligne Transformationsrisiko, das von Dokmak et al. mit einer auftretenden Häufigkeit von bis zu 5 % angegeben wird, wobei das Risiko unabhängig scheint vom Absetzen oraler Kontrazeptiva und damit verbundener Größenregression (Dokmak et al., 2009).

In einer multizentrischen Studie unterteilten Zucman-Rossi et al. insgesamt 96 LZA abhängig von genotypischen Merkmalen in drei Gruppen: Häufigster Subtyp war das inflammatorische LZA (50 % der Fälle), 35-40% der LZA zeigten molekularbiologisch eine Mutation im hepatocyte-nuclear-factor-alpha Gen, 10-15 % im beta-Catenin Gen. Ausgehend von dieser Unterteilung beschrieb die französische Arbeitsgruppe eine eindeutige Korrelation zwischen Geno- und Phänotyp sowie ein signifikant erhöhtes malignes Entartungsrisiko in LZA mit genetischer Mutation im beta-Catenin Gen (Zucman-Rossi et al., 2006). Schließlich postulierten Bioulac-Sage und Kollegen einen Algorithmus zur Therapie des LZA: Unabhängig vom Geno- und Phänotyp wird demnach für LZA mit einer Größe über 5 cm eine Resektion empfohlen, bei kleineren LZA erfolgt abhängig vom Genotyp eine individuelle Therapieentscheidung (Bioulac-Sage et al., 2009).

Beim Auftreten von oben angegebenen Komplikationen ist die chirurgische Resektion unabhängig von Größe und Genotyp Therapie der Wahl (Ercolani et al., 2010).

1.4 Problematik in der Differentialdiagnose von FNH, HCC bzw. FHCC und LZA sowie Möglichkeiten der Bildgebung

Während die bildmorphologische Unterscheidung zwischen FNH, LZA und HCC nicht immer eindeutig ist, weist das HA in der bildgebenden Diagnostik meist klare Charakteristika auf. In der B-Bildsonographie zeigt sich das HA als echoreicher, homogener Tumor. Charakteristisch für das HA in der CEUS ist eine zentripetale Kontrastmittel (KM)-Füllung mit globalem Enhancement und verzögerter venöser Phase. Im MRT ist das HA hypointens in T1, stark hyperintens in T2 und zeigt bei KM-Einsatz eine periphere noduläre Anreicherung und zentripetale Füllung.

Im Gegensatz zur meist eindeutigen Darstellung des HA in der bildgebenden Diagnostik sind bei verschiedenen Bildgebungen große Ähnlichkeiten zwischen FNH und LZA bzw. FNH und HCC beschrieben worden (Caseiro-Alves et al., 1996; Vilgrain et al., 1992). Eine Variante des HCC ist das fibrolamelläre hepatozelluläre Karzinom (FHCC). Es tritt im Gegensatz zum HCC in der nicht-zirrhatischen Leber auf und kommt bei jüngeren Männern und Frauen (5 bis 35 Jahre) vor (Spangenberg, 2007). Auch das FHCC weist in der Bildgebung Ähnlichkeiten zur FNH auf.

Die gesicherte Diagnose einer FNH erfordert, abgesehen von jährlichen Kontrolluntersuchungen, keine speziellen Behandlungsmethoden (Nahm et al., 2011).

Im Gegensatz dazu ist die Behandlungsstrategie sowohl bei der Diagnose eines HCC (oder FHCC) als auch im Fall eines LZA oftmals eine chirurgische Resektion, um möglicherweise auftretende Komplikationen zu vermeiden (Rooks et al., 1979).

Ein zuverlässiger Ausschluss der genannten Differentialdiagnosen ist folglich unverzichtbar. Weil jede nicht-invasive der invasiven Diagnostik vorzuziehen ist, ist die sichere Erkennung der gutartigen Leberläsion mittels Bildgebung wichtig.

Ein geeignetes diagnostisches Mittel soll die folgenden Anforderungen erfüllen: Die Methode sollte möglichst ubiquitär verfügbar und jederzeit

reproduzierbar, gleichzeitig aber nicht-invasiv, kostengünstig und untersucherunabhängig sein.

Grundsätzlich stehen zur bildgebenden Diagnostik fokaler Leberläsionen die Ultraschalluntersuchung, die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Computertomographie (CT) zur Verfügung.

1.4.1 Sonographie

Der vermehrte Einsatz moderner Ultraschalltechnik führte in den vergangenen Jahrzehnten zu einer häufigeren Erkennung gutartiger Leberrundherde (van den Esschert et al., 2010).

Für die Primärdiagnostik eignet sich die Sonographie vor allem aufgrund ihrer verbreiteten Verfügbarkeit, der kurzen Untersuchungsdauer und wegen ihres nicht-invasiven Charakters ohne bekannte Nebenwirkungen.

Die Arbeitsgruppe um Geier et al. beschreibt das sonographische Bild einer FNH als vorwiegend echoarme Struktur. Dabei wird die Erscheinung der FNH als sehr variabel und vieldeutiges, untypisches Bild beschrieben (Geier, 2001). Die FNH kann sich im B-Bild sowohl isoechogen, leicht hypo- als auch hyperechogen darstellen (Galanski et al., 2008). Die charakteristische zentrale, fibröse Narbe ist sonographisch nicht immer sichtbar (Nufer et al., 1999).

Dopplersonographisch zeigen sich dagegen häufig radiär verlaufende Arterien mit peripher hohem arteriellen Flussmuster (Nisenbaum and Rowling, 1995), die echoverstärkte Powerdoppler-Sonographie macht in 4/5 aller Fälle eine zentrale, versorgende Arterie sichtbar (Eugene R. Schiff, 1999). Dieses typische arterielle Flussmuster im Zentrum des Tumors und die charakteristische radspeichenartige Gefäßarchitektur wird auch von Golli et al. beschrieben (Golli et al., 1993).

Das LZA stellt sich sonographisch in der Regel als eine echoarme, gut abgrenzbare Raumforderung mit sehr variabler Echogenität dar (Spangenberg et al., 2007).

Ebenfalls echoarm kann das sonographische Bild des HCC im Frühstadium sein. Mit zunehmender Größe kann der Tumor im Ultraschall auch echovermehrt mit echoarmem Randsaum imponieren (Bengsch et al., 2007). In der farbkodierten

Duplexsonographie (FKDS) kann das fortgeschrittene HCC Malignitätszeichen wie Hypervaskularisation und Pfortaderinvasion des Tumors zeigen (Eugene R. Schiff, 1999). Iso- bis hyperechogen tritt das FHCC im Vergleich zum normalen Leberparenchym in Erscheinung. Zusätzlich weist es häufig zystische Veränderungen innerhalb der Läsion auf und imponiert in der Farbdopplersonographie als hypervaskulärer Tumor (Wang et al., 1999).

Der Kontrastmittel-Ultraschall (englisch CEUS für contrast enhanced ultrasound) bietet für die Charakterisierung fokaler Leberläsionen wichtige Zusatzinformationen. Nach intravenöser KM-Applikation stellen sich in der Ultraschalluntersuchung zunächst die Äste der Arteria hepatica dar, bevor kurz darauf auch die Gefäße des Pfortadersystems sichtbar werden. In der (früh)arteriellen Phase zeigt sich bereits die charakteristische Radspeichenstruktur der FNH, bevor in der portalvenösen- und Spätphase die zentrale Narbe zu sehen ist.

Die Mehrzahl der LZA zeigen im CEUS ein homogenes, arterielles Enhancement. Nicht durchblutete Bereiche innerhalb der Läsion können ein Hinweis auf eine Nekrose oder Hämorrhagien sein. Diese avaskulären Gebiete im Parenchym des LZA können mit der zentralen Narbe der FNH verwechselt werden (Spangenberg et al., 2012). Typischerweise zeigt das LZA peritumorale Arterien, von denen ausgehend während der Füllungsphase ein diffuses Enhancement sichtbar wird, während die FNH mit einer zentralen sternförmigen Arterie mit zentrifugaler Füllung imponiert.

Das Muster der KM-Anreicherung des HCC verändert sich im Lauf der Größenprogredienz (Spangenberg et al., 2012). Während das gut differenzierte HCC eine klassische KM-Anreicherung mit arteriellem Enhancement zeigt, ist das Anfluten des KM in einem fortgeschrittenen, schlecht differenzierten HCC kaum mehr sichtbar, während das in der portalvenösen Phase eintretende Wash-out eindeutig ausfällt und als Kriterium eines HCC im Vergleich zu FNH und LZA herangezogen werden kann (Blaschke et al., 2010). Das hypervaskuläre FHCC zeigt eine eindeutige KM-Anreicherung mit starkem, arteriellem Enhancement. Die zentral sichtbare Narbe ist avaskulär und reichert daher kein KM an (McLarney et al., 1999). Nach Dietrich et al. beträgt die Sensitivität von CEUS bezüglich der Detektion und Charakterisierung von Leberherden 93 % (Dietrich et al., 2004). Eine sichere Unterscheidung zwischen benignen und malignen Lebertumoren ist

sogar für Läsionen unter 1 cm Größe möglich (von Herbay et al., 2004). Ähnliche Ergebnisse ergab auch die Studie von Sporea et al., welche die Vorteile des CEUS folgendermaßen beschreibt: CEUS ist eine adäquate Methode zur Charakterisierung fokaler Leberläsionen, die im Vergleich zu KM-gestützter CT oder MRT sehr sicher in ihrer Anwendung ist (keine Strahlung, extrem selten allergische Reaktionen), vom Patienten gut toleriert wird, kostengünstiger ist und oft bereits zum Zeitpunkt der initialen Ultraschalluntersuchung verfügbar ist (Sporea et al., 2011).

Bei der Ultraschalluntersuchung ist eine gewisse Abhängigkeit vom Untersucher und vom Konstitutionstyp des Patienten immer gegeben. Strobel et al. geben folgende Empfehlung zur stufenweisen Abklärung fokaler Leberläsionen: (1) Anamnese und Klinik, (2) native Ultraschalluntersuchung im B-Bild und mit Farbduplex, (3) KM-verstärkte Sonographie und (4) sonographisch gezielte Punktion der Leberläsion (Strobel, 2006). Bei Verdacht auf FNH ist die Punktion meist obsolet. Nur in Ausnahmefällen, bei denen die Bildgebung keine eindeutige Diagnose zulässt, kann die Nadelbiopsie angebracht sein (Fabre et al., 2002). Das angegebene Stufenmodell der Sonographie (gegebenenfalls (ggf.) KM-gesteuert) liefert in 90 % der Fälle ein eindeutiges Ergebnis (Strobel, 2006).

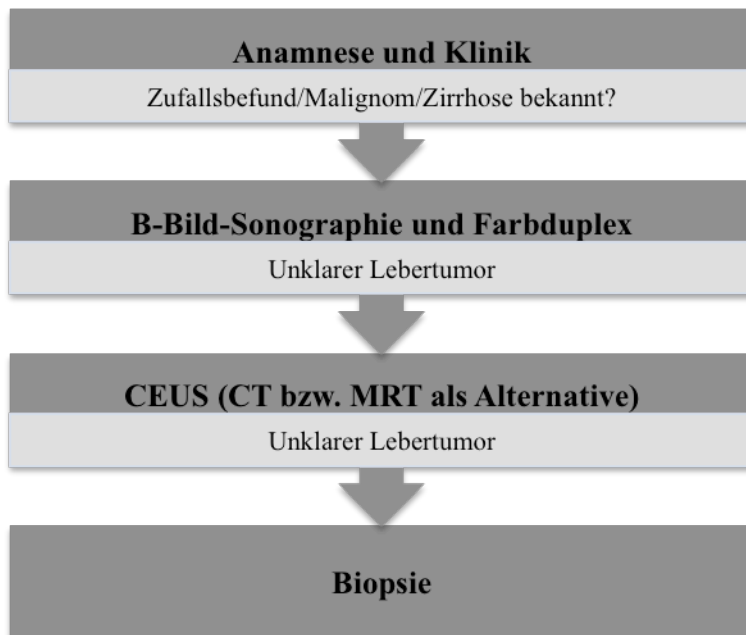


Abb. 1: Diagnostischer Algorithmus für die Abklärung von fokalen Leberläsionen nach Strobel (Strobel, 2006)

1.4.2 Computertomographie

Die Computertomographie (CT) liefert als nicht invasives, schnell verfügbares, diagnostisches Verfahren Schnittbilder von hoher Qualität.

Shirkhoda et al. beschreiben die typische Erscheinung der FNH in der CT als gut umschriebene, iso- bis hypodense Raumforderung, deren Hauptcharakteristikum, die zentrale Narbe, nur in 20 % aller untersuchten Herde sichtbar wird (Shirkhoda et al., 1994).

Eindeutiger diagnostizierbar ist die FNH nach einer Studie von Carlson et al. unter Einsatz eines biphasischen Spiral-CT mit arterieller und venöser Phase (Carlson et al., 2000). Die Aufnahmen erbrachten in 89 % der Fälle ein FNH typisches Bild: Zunächst ein kurzes, massives arterielles Enhancement, gefolgt von einer raschen Abflutung des KM in der späteren portalen Phase, welche die Leberläsion isodens zum umgebenden Gewebe scheinen lässt. Dabei ist eine zentrale, hypodense, irreguläre Zone, die der FNH typischen zentralen Narbe entspricht, in etwa 60 % der CT-Untersuchungen sichtbar (Cherqui et al., 1995).

Sowohl die FNH, als auch das LZA und das HCC zeigen sich in der nativen CT-Untersuchung als hypodense Struktur innerhalb des Leberparenchyms. Unter Zuhilfenahme von KM zur Differenzierung der Läsion zeigen alle drei Raumforderungen eine rasche, starke KM-Anreicherung. Charakteristisch für das LZA ist hierbei das sichtbare hypodense Zentrum, die FNH imponiert dagegen mit einer sternförmigen Narbe im Läsionsinneren (Geier, 2001).

Trotz Fortschritt der Gerätetechnik und ständig verbesserter Qualität der Bildgebung bedarf die CT-gesteuerte Diagnostik benigner Leberläsionen aufgrund der Strahlenbelastung für den Patienten einer kritischen Indikationsüberprüfung.

1.4.3 Magnetresonanztomographie

In der radiologischen Diagnostik gewinnt die Magnetresonanztomographie (MRT) als strahlungsfreie, ebenfalls nicht-invasive Alternative weiter an Bedeutung.

Diagnostische Methode der Wahl zur Differenzierung benigner Lebertumoren ist nach Galanski et al. die KM-gestützte MRT. Sensitivität und Spezifität dieser Untersuchung liegen bei 95 % (Galanski et al., 2008). In der nativen Sequenz

weisen fast alle FNH ein nahezu parenchymäquivalentes Signalverhalten auf. Etwa 30 % der Läsionen zeigen in der T2 Sequenz die charakteristischerweise hyperintense, zentrale Narbe. In der T1-Wichtung ist die zentrale Narbe bei einem Großteil der FNH eher hypointens (Grazioli et al., 2001b; Mortelet et al., 2002). Während der arteriellen Phase der KM-gestützten MRT erscheint die typische FNH als homogene, hyperintense Läsion, in deren Zentrum eine hypointense Narbe sichtbar wird. In der sich anschließenden protalvenösen Phase zeigt sich die Läsion iso- bis leicht hyperintens (Nahm et al., 2011).

Häufig ergibt sich in der MRT-Untersuchung ein atypischer, unklarer Befund (Vilgrain et al., 1992), die typisch zentrale Narbenbildung ist in allenfalls der Hälfte der Fälle nachweisbar (Galanski et al., 2008).

Das Erscheinungsbild eines LZA in der MRT-Untersuchung ist demjenigen der FNH sehr ähnlich. In der nativen Sequenz zeigt sich das LZA iso- bis leicht hypointens, die Kapsel scheint in der T1-Wichtung hypointens, in der T2-Wichtung ist das Signal hyper- oder isointens. Wie auch die FNH zeigt das LZA in der KM-gestützten MRT-Untersuchung eine frühe, starke Anreicherung und wird später als isointense Läsion erkennbar (Geier, 2001). Ebenfalls hypointens in der nativen T1-Wichtung erscheint das HCC, in der T2-Wichtung wird es – wie auch die FNH und das LZA – als hyperintense Läsion sichtbar. Das FHCC verhält sich in der MRT Bildgebung identisch zum HCC (hypointens in der T1-Wichtung und hyperintens in der T2-Wichtung). Zusätzlich erschwert die zentrale Narbe, die in der KM-gesteuerten MRT-Untersuchung frei von KM bleibt die Abgrenzung zur FNH (Wang et al., 1999).

Die MRT ist eine strahlungsfreie Methode, die eine gute Darstellung von Weichteilgeweben ermöglicht. Die, im Gegensatz zur Sonographie, geringere Verfügbarkeit, die Länge und die Bedingungen (Lärm, Enge) des Untersuchungsvorgangs sowie die hohen Kosten und Kontraindikationen, wie Metalle am oder im Körper (Herzschrittmacher, ältere Osteosynthesematerialien) stellen Nachteile dieser diagnostischen Vorgehensweise dar.

1.5 Leberrelevante Laborwerte und ihr Einsatz innerhalb der Diagnostik und Verlaufskontrolle benigner Leberläsionen

Im klinischen Alltag gibt es zahlreiche Indikationen, die eine laborchemische Untersuchung leberspezifischer Enzyme erforderlich machen. Dazu zählt beispielsweise die Abklärung einer Organläsion im Sinne einer Zellschädigung, die sowohl toxisch, infektiös als auch metabolisch bedingt sein kann. Andere Indikationen für laborchemische Untersuchungen sind die Abklärung einer Cholestase, das Abschätzen der Lebersyntheseleistung sowie deren Verlaufskontrolle.

Parameter, die auf eine Leberzellschädigung hinweisen, sind die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und die Glutamat-Oxalat-Transaminase (GOT). Das überwiegend im Zytoplasma lokalisierte Enzym GPT besitzt die höchste spezifische Aktivität in der Leber und hat eine hohe Spezifität für Leberzellschäden. Weniger spezifisch ist das Enzym GOT, das unter anderem auch im Myokard und im Skelettmuskel zu finden ist (Falkner Ch., 2011).

Als Parameter für eine mögliche Cholestase dienen Bilirubin, Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) und die Alkalische Phosphatase (AP). Bilirubin wird in der Leber zum Bilirubindiglukuronid (=direktes Bilirubin) verestert. Ist der Galleabfluss gestört kommt es zur posthepatischen Hyperbilirubinämie. Fällt im Vergleich zur maximalen Aufnahme- oder Konjugationskapazität der Leber zu viel Bilirubin an (beispielsweise aufgrund von Hämolyse oder Leberinsuffizienz), ist vermehrt unkonjugiertes (=indirektes) Bilirubin im Serum nachweisbar. Der im Blut gemessene GGT-Wert entspricht der enzymatischen GGT-Gesamtaktivität und gilt als sensitiver Parameter hepatobiliärer Erkrankungen (Falkner Ch., 2011). Erhöhte GGT-Werte lassen eine Pathologie der Leber und Galle vermuten, da das Enzym in der Regel fest in der Zellmembran des kanalikulären Segmentes integriert ist. Isoenzyme der AP finden sich in Leber, Knochen, Darm und Plazenta. Weil aber Leber- und Knochenisoenzyme den größten Teil zur AP-Gesamtaktivität im Serum beitragen, kann auch dieses Enzym als Parameter für einen Stau von Gallenflüssigkeit genutzt werden (Falkner Ch., 2011).

Einbußen innerhalb der Syntheseleistung der Leber können anhand der Thromboplastinzeit (Quick-Test) erfasst werden. Der Großteil der Gerinnungsfaktoren, die im Rahmen des Tests eine Rolle spielen, wird in der Leber synthetisiert. Auf Grund ihrer relativ kurzen Halbwertszeiten gilt der Quick-Test als empfindlicher Indikator einer akuten Syntheseinsuffizienz. International wird die Thromboplastinzeit nicht mit dem Quick- sondern mit dem INR-Wert (engl. INR für international normalized ratio) angegeben (Falkner Ch., 2011).

Einige Studien konnten einen Zusammenhang zwischen Laborwerten der Leberdiagnostik und dem Auftreten benigner Leberläsionen aufzeigen. So beschreiben Earnest und Kollegen eine Erhöhung der Laborwerte für Bilirubin, AP (10-fach verglichen mit Normwerten) und GOT (2-fach verglichen mit Normwerten) für die meisten der untersuchten Patienten mit einem HA (Earnest and Johnson, 2006). Ein Anstieg der AP um mehr als das Zehnfache gegenüber den Werten der Normalbevölkerung konnte für Patienten mit dem Befund eines LZA gefunden werden (Borentain et al., 2006; Everson, 2008). Arbeitsgruppen um Kovalszky, Weimann, Nguyen und Shen kamen jeweils zu dem Ergebnis, dass der Großteil der Patienten mit FNH eine Erhöhung der GGT um das maximal Dreifache des Normwerts aufweist (Kovalszky et al., 1993; Nguyen et al., 1999; Shen et al., 2007; Weimann et al., 1997). Dietrich fand eine Erhöhung der GGT bei 76% der 424 Patienten mit FNH (Dietrich, 2012).

Bisher haben die Laborwerte der Leberdiagnostik aber keinerlei Wertigkeit im Hinblick auf Diagnosefindung und Verlaufskontrolle der gutartigen Leberläsionen.

1.6 Zielsetzung und Fragestellung

Aufgrund des vermehrten Einsatz qualitativ hochwertiger bildgebender Diagnostik im klinischen Alltag ist die Anzahl zufällig entdeckter, benigner Leberläsionen in den vergangenen Jahrzehnten gestiegen.

Abhängig vom Läsionstyp wird ein unterschiedliches therapeutisches Vorgehen empfohlen. Tendenziell wird bei LZA eher ein operatives Vorgehen, im Fall eines HA und einer FNH eher ein konservatives Vorgehen mit regelmäßigen Kontrolluntersuchungen favorisiert.

Weil die Behandlungsstrategien für die verschiedenen Läsionen so unterschiedlich sind, ist es besonders wichtig die Diagnose der jeweiligen Läsionsart mit größtmöglicher Sicherheit zu stellen und dabei möglichst nicht-invasive diagnostische Methoden heranzuziehen.

Im Falle einer FNH wird abgesehen von regelmäßigen Kontrolluntersuchungen keine weitere Therapieform angestrebt.

Neben der regelmäßig stattfindenden Bildgebung gibt es bisher keinen weiteren etablierten Parameter, der ein Abschätzen des Verlaufs der benignen Leberläsionen erlaubt.

Ziel der gegenwärtigen retrospektiven Auswertung der Sonographiebefunde und der korrelierenden relevanten Laborwerte der Leberdiagnostik war die Klärung folgender Fragen:

- *Sind bei Patienten mit soliden benignen Leber Raumforderungen wie HA, FNH oder LZA pathologisch veränderte Laborwerte zu erheben?*
- *Gibt es Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Leber Raumforderungen bezüglich pathologischer Laborwerte?*
- *Gibt es einen Zusammenhang zwischen Größe der Leber Raumforderungen und den Laborwerten?*
- *Welchen Einfluss haben Begleiterkrankungen auf die ausgewählten Laborwerte und ihre Korrelation zu Größe des Leberumherdes?*

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Studienablauf

Bei der hier vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Auswertung von an Patienten erhobenen, laborchemischen und bildgebenden Befunden. Hierfür liegt ein positives Votum der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar vor (Projektnummer 2735/10 vom 03.03.2010).

2.2 Datenerhebung

Für die retrospektive Erhebung der Daten wurde das computergestützte SAP R/3 System genutzt, in dem alle patientenspezifischen Befunde erfasst werden.

2.2.1 Retrospektive Erfassung der Patienten mit benignen Leberrundherden im festgelegten Zeitraum

Die Auswahl der Patientenkollektive erfolgte durch Eingabe passender Suchbegriffe. Dabei wurden die Begriffe Fokal Noduläre Hyperplasie, FNH, Hämangiom, bzw. Leberhämangiom (für HA) und Leberadenom, bzw. Leberzelladenom und hepatozelluläres Adenom (für LZA) in die Suchmaske des SAP R/3 Systems eingegeben.

Die untersuchten Zeiträume wurden wie folgt festgelegt: Für das Patientenkollektiv der HA wurden aufgrund ihrer Häufigkeit 14 Monate (01.01.2010 bis 10.03.2011), für die Gesamtheit der Patienten mit FNH und LZA sieben Jahre (01.01.2004 bis 10.03.2011) ausgewertet.

Die Namen und Geburtsdaten von 573 untersuchten Patienten wurden so ermittelt. Die jeweils erste Untersuchung eines Patienten wurde anonymisiert in die statistische Auswertung übernommen, Mehrfach- und Kontrolluntersuchungen wurden nicht berücksichtigt.

Befunde bei denen differentialdiagnostisch andere gutartige Lebertumoren aufgeführt wurden, wurden als nicht eindeutig beurteilt und von der statistischen Auswertung ausgeschlossen.

Tabelle 1 zeigt alle Ein- und Ausschlusskriterien.

| Einschlusskriterien | Ausschlusskriterien |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - eindeutig dokumentierte Klassifikation des Leber-rundherdes in der sonographischen oder magnetresonanztomographischen Bildgebung - Leberrelevante Laborwerte mit einer Aktualität von \pm sieben Tagen zur bildgebenden Diagnostik | <ul style="list-style-type: none"> - Mehrfachuntersuchungen (ausgewertet wurde nur die jeweils erste Untersuchung eines Patienten) |

Tab. 1: Ein- und Ausschlusskriterien bei der retrospektiven Erfassung von Patienten mit gutartigen Leber Raumforderungen

2.2.2 Erfassung der Größe der benignen Leberrundherde anhand von sonographischen Befunden

Die Größe der benignen Leberrundherde wurde anhand von sonographischen Befunden erfasst. Alle Untersuchungen wurden mit den Ultraschallgeräten Acuson/Siemens Sequoia 512 und Siemens-Sonoline Elegra durchgeführt.

Die Fläche der oft ovalen, teils polygonalen Leberrundherde wurde stark vereinfacht mit der Formel für Rechtecke $A = a \times b$ berechnet. Dabei wurden die zwei größten angegebenen Durchmesser mit a , bzw. b bezeichnet. Die Flächenberechnung wird veranschaulicht in Abb. 2.

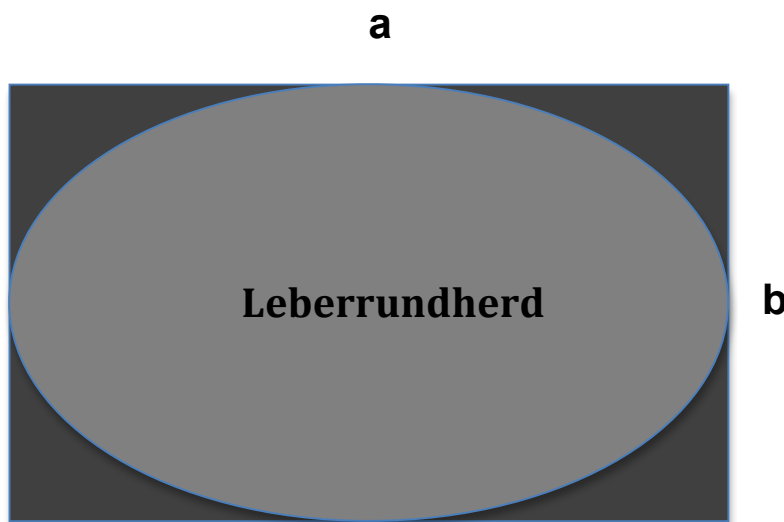


Abb. 2: Berechnung der Fläche der Leberrundherde mittels der Formel für Rechtecke; Zur Vereinfachung der Flächenberechnung wurden die zwei größten gemessenen Durchmesser a , bzw. b multipliziert zum Flächeninhalt $A = a \times b$.

Wies ein Patient mehr als nur einen Leberrundherd derselben Tumorentität auf, ergab sich die Gesamtfläche als Summe der Einzelflächen.

Alle sonographischen Befunde waren von drei Klinikern mit langjähriger Erfahrung in der Oberbauchsonographie erhoben worden. Bei B-Bildsonographisch nicht eindeutigen Befunden wurden CEUS-Untersuchungen, (mit SonoVue® (Bracco Diagnostics, USA, Zulassung 2001)), MRT-Untersuchungen

und in Ausnahmefällen Histologiebefunde zur weiteren Charakterisierung herangezogen.

Alle Raumforderungen durften in einem Beobachtungszeitraum von mindestens 12 Monaten keine Progredienz zeigen.

In Tabelle 2 sind die Kriterien der Sonographie- und MRT-Befundung erfasst, die für die Charakterisierung der Leberrundherde angewendet wurden.

| Methode | HA | FNH | LZA |
|---------------------------|---|---|--|
| B-Bild-Sonographie | Echoreich, homogen (sog. „weißer Tumor“) | Echoarm, variable Echogenität, selten zentrale Narbe | Echoarm, variable Echogenität |
| FKDS | | Radiär angeordnete Gefäße mit zentral hohem arteriellen Fluss | Venöse Flusssignale |
| CEUS | Globulares Enhancement, Schnelle zentripetale KM-Füllung mit verzögerter venöser Phase, venöse Seen (typ. „cotton wool“-Bild) | Zentrifugale Darstellung; Zentrale versorgende Arterie, typische Radspeichen-ähnliche Gefäßstrukturen | Avaskulär mit umschließenden Gefäßen, bzw. hypervaskularisiert mit peripherer Gefäßversorgung |
| MRT nativ | Hypointens in T1, stark hyperintens in T2 | Isointens mit zentraler hypointenser Narbe in T1, leicht hyperintens in T2 | Iso-, bis leicht hyperintens mit hypointenser Kapsel in T1, heterogen hyperintens oder isointens in T2 |
| MRT nativ + KM | Periphere noduläre Anreicherung und zentripetale Füllung | Frühe, starke Anreicherung, hypodense Narbe | Frühe Anreicherung, später isointens |

Tab. 2: Verwendete Kriterien für die Charakterisierung von benignen Leberrundherden in der Sonographie, der farbkodierten Duplexsonographie (FKDS), der kontrastmittel-verstärkten Ultraschalluntersuchung (CEUS), der nativen Magnetresonanztomographie (MRT nativ) und der kontrastmittel-verstärkten Magnetresonanztomographie (MRT nativ + KM) nach Geier (Geier, 2001)

2.2.3 Erfassung der Größe der benignen Leberrundherde anhand von magnetresonanztomographischen Befunden

Bei 24 Patienten wurde neben der Sonographie auch eine MRT-Untersuchung mit dem klinikinternen 1,5-Tesla-Magnetresonanztomographen (Siemens, Erlangen, Deutschland) und Gadolinium-Dimeglumin-Chelat Gd-DTPA (Magnevist®, Schering, Berlin, Deutschland) als KM zur Diagnosebestätigung veranlasst.

Aus den zwei größten der angegebenen Diameter a und b wurde der Flächeninhalt $A = a \times b$ nach der Formel für Rechtecke berechnet. Wies ein Patient mehr als nur einen Leberrundherd derselben Tumorentität auf, so ergab sich die Gesamtfläche als Summe der Einzelflächen.

2.2.4 Erfassung der leberrelevanten Laborwerte

Die Patientenakten wurden nach für die Leberdiagnostik relevanten Laborparametern (AP, GGT, GOT, GPT, Bilirubin, Quick und INR) durchsucht.

Die laboreigenen Normwerte des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums rechts der Isar sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

| Laborwert | Normwert | | Einheit |
|------------------|-----------|-----------|---------|
| | Frauen | Männer | |
| AP | 35-104 | 40-129 | U/l |
| GGT | ≤ 39 | ≤ 66 | U/l |
| GOT | 10-35 | 10-50 | U/l |
| GPT | 10-35 | 10-50 | U/l |
| Bilirubin gesamt | ≤ 1,2 | ≤ 1,2 | mg/dl |
| Quick/TPZ | 70 - 120 | 70 - 120 | %* |
| INR | 0,9 - 1,1 | 0,9 – 1,1 | ** |

Tab. 3: Normwerte des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums rechts der Isar

* Verhältnis der Gerinnungszeit des Patientenplasmas zum Normalplasma

** $INR = [TPZ \text{ Patient (sec.)} / TPZ \text{ Normalplasmapool (sec.)}]^{ISI}$

ISI entspricht am WHO Standard kalibrierter kommerzieller Thromboplastinzeit

2.2.5 Erfassung von Komorbiditäten

Um eine mögliche Beeinflussung der Laborparameter durch Begleiterkrankungen berücksichtigen zu können, wurden die Patientenunterlagen auf Komorbiditäten hin durchsucht.

Die ermittelten Krankheiten wurden anschließend unterteilt in:

- Erkrankungen die einen Einfluss auf laborchemische Veränderungen haben können (Steatosis hepatis Grad II und III, Leberzirrhose, Hepatitis B und C, Nicht-Alkoholische-Fettlebererkrankung (NAFLD), Cholezystitis, Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn, Nierenfunktionsstörungen, entzündliche Erkrankungen) und in
- Erkrankungen, die erfahrungsgemäß keinen wesentlichen Einfluss auf die ermittelten Laborwerte aufweisen (Steatosis hepatis Grad I, Fehlfunktionen der Schilddrüse und zystische Veränderungen in Niere, Ovar und Pankreas).

2.3 Daten- und Textverarbeitung sowie Literaturverwaltung

Für eine statistische Auswertung wurden die Daten (Untersuchungsdatum, Geschlecht, Alter, Geburtsdatum des Patienten, Art des Leberrundherdes, Größe des Leberrundherdes als Flächeninhalt nach der Formel für Rechtecke, leberrelevante Laborparameter) tabellarisch im Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel (Microsoft® Excel® für Mac 2011 Version 14.1.0.) erfasst und anonymisiert.

Die Textverarbeitung erfolgte mit dem Programm Microsoft Word (Microsoft® Word für Mac 2011 Version 14.1.0).

Die für diese Arbeit relevanten Literaturstellen wurden in den Datenbanken PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), UpToDate® (<http://www.uptodate.com>) und google scholar (<http://www.scholar.google.de>) durch die Eingabe folgender Stichwörter gefunden: FNH, focal nodular hyperplasia, hemangioma, hepatocellular hemangioma, hemangioma of the liver, hepatocellular adenoma, liver adenoma, adenoma of the liver, liver enzymes, ggt, gamma-glutamyl-transferase, ap, alkaline phosphatase, transaminases.

Die Literatur dieser Arbeit wurde mit dem Programm Endnote X5 (Thomas Reuters® for Mac 1988-2011) verwaltet.

2.4 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Univ.-Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil, Direktor des Instituts für medizinische Biometrie, Epidemiologie und medizinische Informatik der medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes.

Verwendet wurden hierbei das Programm SPSS (SPSS Inc. Version 19 für Windows), sowie das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft® Excel® für Mac 2011 Version 14.1.0.

Zur Beschreibung des Kollektivs wurden bei quantitativen Größen Mittelwert, Median und Standardabweichung berechnet, bei qualitativen Größen relative- und absolute Häufigkeiten bestimmt.

Von besonderem Interesse für diese Arbeit waren auftretende Korrelationen zwischen Größe der benignen Raumforderungen und den für die Lebererkrankungen relevanten Laborwerten.

Die tabellarisch gelisteten Daten wurden jeweils anhand eines bivariaten, paarweisen Fallausschlusses hinsichtlich ihrer Korrelationen untersucht.

Dabei wurde jeweils der Korrelationskoeffizient (K_k) nach Spearman Rho berechnet.

Alle angegebenen p-Werte – zur Prüfung der Signifikanz von Korrelationen – sind zweiseitig und auf ein lokales Signifikanzniveau von 0,05 bezogen.

Die statistischen Analysen und insbesondere die p-Werte sind explorativ.

3 Ergebnisse

Die computergestützte Datenerhebung mittels SAP R/3 System ergab 573 Untersuchungen mit der Diagnose eines HA, einer FNH oder eines LZA.

Im Zeitraum 01.01.2004 bis 11.03.2011 waren insgesamt 41539 Oberbauchsonografien erfolgt. Davon wurde bei 184 Patienten (0,45 %) eine FNH und bei 20 Patientinnen (0,05%) ein LZA diagnostiziert. Vom 01.01.2010 bis 11.03.2011 fanden insgesamt 7173 Oberbauchsonografien statt, bei 369 (5,14 %) davon zeigte sich das Bild eines HA der Leber.

In die statistische Auswertung gingen entsprechend der Einschlusskriterien die Daten von 160 Patienten ein. Darunter waren 41 Männer (25,6 %) und 119 Frauen (74,4 %). Das Alter der Untersuchten rangierte von 17 bis 79 Jahren, wobei das durchschnittliche Lebensalter rund 46 Jahre betrug. Ein HA wurde bei 89 Patienten diagnostiziert, eine FNH bei 64 Patienten und ein LZA bei sieben Patientinnen.

| Leberrundherd | n-Zahl erfasster Patienten | n-Zahl auswertbarer Patienten | n-Zahl Frauen | n-Zahl Männer |
|----------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|----------------------|----------------------|
| HA | 369 | 89 | 55 | 34 |
| FNH | 184 | 64 | 57 | 7 |
| LZA | 20 | 7 | 7 | 0 |
| Gesamt | 573 | 160 | 119 | 41 |

Tab. 4: Anzahl der nach DRG (diagnosis related group) im SAP R/3 System erfassten sowie der entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien auswertbaren Patienten mit gutartigen Leberrundherden (HA=Hämangiom, FNH=Fokal Noduläre Hyperplasie, LZA=Leberzelladenom)

3.1 Hämangiom

3.1.1 Alter und Geschlechterverteilung

Von 89 Patienten mit einem HA waren 55 weiblich und 34 männlich. Das Durchschnittsalter lag bei $50,4 \pm 13,3$ Jahren. Frauen waren mit durchschnittlich 48,2 Jahren (22-78 Jahre) jünger, als die betroffenen Männer mit durchschnittlich 53,9 Jahren (19-79 Jahre).

3.1.2 Begleiterkrankungen

Vierunddreißig Patienten wiesen neben dem in der bildgebenden Diagnostik beschriebenen HA Komorbiditäten auf.

Elf Patienten hatten Begleiterkrankungen mit einem möglichen Einfluss auf die Leberenzyme. Bei 23 der Patienten hatte die Komorbidität höchstwahrscheinlich keinen Einfluss auf die untersuchten Laborparameter.

Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die Art und Häufigkeit der aufgetretenen Komorbiditäten.

Komorbiditäten mit einem möglichen Einfluss auf**leberrelevante Laborwerte**

| | |
|--------------------------|---|
| Statois hepatis Grad III | 1 |
| Steatois hepatis Grad II | 2 |
| Diabetes mellitus Typ 2 | 1 |
| Leberzirrhose | 1 |
| Hepatitis C | 1 |
| Hepatitis B | 1 |
| NAFLD | 2 |
| Cholezystitis | 1 |
| Cholezystolithiasis | 1 |

Komorbiditäten ohne einen wahrscheinlichen Einfluss auf**leberrelevante Laborwerte**

| | |
|--------------------------------------|---|
| Struma nodosa | 2 |
| Steatois hepatis Grad I | 1 |
| Gallenblasenpolyp | 5 |
| Hepatomegalie unbekannter Ursache | 5 |
| Hyperthyreose | 2 |
| Hypothyreose | 1 |
| MEN I | 1 |
| Familiäre Polyposis | 1 |
| Hydronephrose | 1 |
| Ösophagitis | 1 |
| Nierenzysten | 1 |
| Z.n. tiefer Beinvenenthrombose (TVT) | 1 |
| Hyponatriämie | 1 |

Tab. 5: Komorbiditäten (n=34) mit/ohne einen möglichen Einfluss auf die leberrelevanten Laborwerte bei Patienten mit einem Hämangiom (HA; n=89)

3.1.3 Anzahl und Flächeninhalt der HA

Ein HA wurde bei 53 Patienten (59,6 %), zwei bei 23 Patienten (25,8%) und drei bei 13 Patienten (14,6%) gefunden.

Der Mittelwert des Flächeninhalts der HA wurde in der sonographischen Bildgebung mit 12,8 cm², der Median mit 3,7 cm² berechnet. Das größte der

insgesamt 89 HA hatte einen Flächeninhalt von 219,3 cm², das Kleinste einen von 0,36 cm².

In der MRT-Bildgebung betrug der Mittelwert des Flächeninhalts der HA bei 10 Patienten 7,6 cm², der Median 3,3 cm². Der kleinste aller für das HA gemessenen Flächeninhalte wurde in der KM-gestützten MRT Untersuchung mit 0,5 cm² angegeben, der Größte mit 33 cm².

| | Mittelwert [cm ²] | Median [cm ²] | Standardabweichung [cm ²] | Minimum [cm ²] | Maximum [cm ²] |
|-------------|----------------------------------|------------------------------|--|-------------------------------|-------------------------------|
| Sono | 12,8 | 3,7 | 30,4 | 0,36 | 219,3 |
| MRT | 7,6 | 3,3 | 12,5 | 0,5 | 33,0 |

Tab. 6: Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum der Flächeninhalte der Hämangiome berechnet aus den beiden größten der im sonographischen (n=89) oder magnetresonanztomographischen (n=10) Befund angegebenen Diameter

3.1.4 Laborchemische Marker der Leberdiagnostik

Der Wert für die GOT betrug für die Gesamtheit der Patienten mit HA durchschnittlich 42,4±94,0 U/l. Damit lag der durchschnittliche Wert für Frauen über dem angegebenen Normwert (10-35 U/l), derjenige der Männer im Normbereich (10-50 U/l). Die Mittelwerte für GPT (36,0±36,6 U/l) und GGT (39,6±41,3) waren für Frauen leicht erhöht (Normwert GPT: 10-35 U/l, Normwert GGT: ≤ 39U/l). Für Männer entsprachen sie den Normwerten.

Die durchschnittlichen Werte für Bilirubin (0,7±0,5 mg/dl), AP (76,6±22,8 U/l), Quick-Wert (97,6±21,2 %) und INR (1,1±0,4) lagen für das gesamte Kollektiv der HA Patienten innerhalb des Normbereichs. Die Mittelwerte der laborchemischen Parameter für das Gesamtkollektiv der Patienten mit HA (n=89) gibt Tabelle 7 wieder.

| | Mittelwerte im Gesamtkollektiv der Patienten mit HA (n=89) | Normwerte für Männer (=m) und Frauen (=w) * |
|--------------------------|---|--|
| GOT [U/l] | 42,4±94,0 | 10-50 (=m), 10-35 (=w) |
| GPT [U/l] | 36,0±36,6 | 10-50 (=m), 10-35 (=w) |
| GGT [U/l] | 39,6±41,3 | ≤66 (=m), ≤ 39 (=w) |
| Bilirubin [mg/dl] | 0,7±0,5 | ≤ 1,2 |
| AP [U/l] | 76,6±22,7 | 40-129 (=m), 35-104 (=w) |
| Quick-Wert [%] | 97,6±21,2 | 70 – 120 |
| INR | 1,1±0,4 | 0,9 – 1,1 |

Tab. 7: Mittelwerte von leberrelevanten Laborwerten bei Patienten mit Hämangiomen (HA) sowie geschlechtsspezifische Normwerte

* Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie der TU München

3.1.5 Korrelation zwischen Flächeninhalt der HA und leberrelevanten Laborwerten

Bezogen auf das Gesamtkollektiv der Patienten mit HA war das Ergebnis für die Korrelation zwischen Flächeninhalt der HA und leberrelevanten Laborwerten nicht signifikant.

Ein positiver Trend wurde zwischen dem in der Ultraschalluntersuchung ermittelten Flächeninhalt des HA und den Werten für AP, GPT und INR ermittelt, ein negativer für GGT, GOT, Bilirubin und Quick.

Im Unterschied zu dem durch Ultraschall ermittelten Flächeninhalt ergab sich bei den MRT ermittelten Werten ein negativer Trend für die Werte der AP und der GGT. Der Zusammenhang zwischen Flächeninhalt des HA und den übrigen Laborwerten war hier stets positiv.

3.1.6 Korrelation zwischen der Größe der HA und leberrelevanten Laborwerten in Abhängigkeit von bestehenden Begleiterkrankungen

Bei Patienten mit Begleiterkrankungen, die einen Einfluss auf laborchemische Werte der Leberdiagnostik haben können und bei Patienten mit Begleiterkrankungen, die höchstwahrscheinlich keinen Einfluss auf laborchemische Parameter der Leberdiagnostik haben, wurde keine signifikante Korrelation zwischen Flächeninhalt des HA und Laborwerten ermittelt.

Bei Patienten mit Begleiterkrankungen, die einen Einfluss auf laborchemische Werte der Leberdiagnostik haben können, war der Zusammenhang zwischen Flächeninhalt des HA und GGT, GPT, GOT, Bilirubin sowie INR im Trend positiv, derjenige für AP bzw. Quick-Wert negativ.

Bei Patienten mit Begleiterkrankungen, die wahrscheinlich keinen Einfluss auf laborchemische Parameter der Leberdiagnostik haben, zeigte sich ein negativer Trend für den Zusammenhang zwischen Flächeninhalt des HA und AP, GGT, GPT, GOT, Bilirubin sowie Quick-Wert.

3.2 Fokal Noduläre Hyperplasie

3.2.1 Alter und Geschlechterverteilung

Auf 57 weibliche Patienten mit FNH (89,1 %) kamen sieben männliche Patienten.

Das Durchschnittsalter lag bei $39,1 \pm 13,3$ Jahren. Frauen waren bei Diagnosestellung mit durchschnittlich 38,9 Jahren (17 – 64 Jahre) etwas älter als Männer mit 36,7 Jahren (27-61 Jahre).

3.2.2 Begleiterkrankungen

Begleiterkrankungen wurden bei 37 Patienten beschrieben. Neun Patienten hatten Begleiterkrankungen, die die untersuchten Laborwerte beeinflussen können, 28 Patienten wiesen Begleiterkrankungen ohne einen wahrscheinlichen Einfluss auf die untersuchten Laborparameter auf.

Tabelle 8 gibt eine Übersicht über die Art und Häufigkeit der Komorbiditäten.

| Komorbiditäten mit einem möglichen Einfluss auf leberrelevante Laborwerte | |
|--|----|
| Stosis hepatis Grad III | 2 |
| Steatosis hepatis Grad II | 4 |
| Cholestatische Hepathopathie | 1 |
| Cholezystitis | 1 |
| Hepatomegalie bei Mononukleose | 1 |
| Komorbiditäten ohne einen wahrscheinlichen Einfluss auf leberrelevante Laborwerte | |
| Struma nodosa | 1 |
| Steatosis hepatis Grad I | 12 |
| Gallenblasenpolyp | 2 |
| Uterusmyom | 1 |
| Hepatomegalie unbekannter Ursache | 5 |
| Hyperthyreose | 1 |
| Hypothyreose | 1 |
| Leberzysten | 2 |
| Ovarialzyste | 1 |
| Hypercholesterinämie | 1 |
| Diabetes mellitus Typ 2 | 1 |

Tab. 8: Komorbiditäten (n= 37) mit/ohne einen möglichen Einfluss auf die leberrelevanten Laborparameter bei Patienten mit Fokal Nodulärer Hyperplasie (FNH, n=64)

3.2.3 Anzahl und Flächeninhalt der FNH

In unserem Kollektiv wurden bei 53 Patienten (82,8%) eine, bei neun Patienten (14,1%) zwei und bei zwei Patienten (3,1%) drei FNH gefunden.

Der kleinste aller sonographisch ermittelten Flächeninhalte wurde mit 0,96 cm², der Größte mit 119,6 cm² angegeben. Es ergab sich ein Mittelwert von 31,0 ± 29,7cm², ein Median von 21,5 cm².

Bei elf Patienten wurde zusätzlich eine Vermessung der Leberumherde mittels MRT durchgeführt. Durchschnittlich lag der Flächeninhalt der FNH bei 31,2 cm² ± 27,9 cm², im Median bei 40,0 cm². Die kleinste der mittels MRT vermessenen FNH hatte einen Flächeninhalt von 1,8 cm², die größte FNH war 82,2 cm² groß.

| | Mittelwert [cm ²] | Median [cm ²] | SD des Mittelwerts [cm ²] | Minimum [cm ²] | Maximum [cm ²] |
|-------------|---|-------------------------------------|---|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Sono | 31,0 | 21,5 | 29,7 | 0,96 | 119,6 |
| MRT | 31,2 | 40,0 | 27,9 | 1,8 | 82,2 |

Tab. 9: Mittelwert, Median, Standardabweichung (SD) des Mittelwerts, Minimum und Maximum des Flächeninhalts der Fokal Nodulären Hyperplasie (FNH) berechnet aus den beiden größten der im sonographischen (n=64) und MRT-Befund (n=11) angegebenen Diameter



Abb. 3: B-Bild-Sonogramm einer FNH:
Dargestellt ist ein echoarmer Tumor mit zentraler Narbe und einem Halo

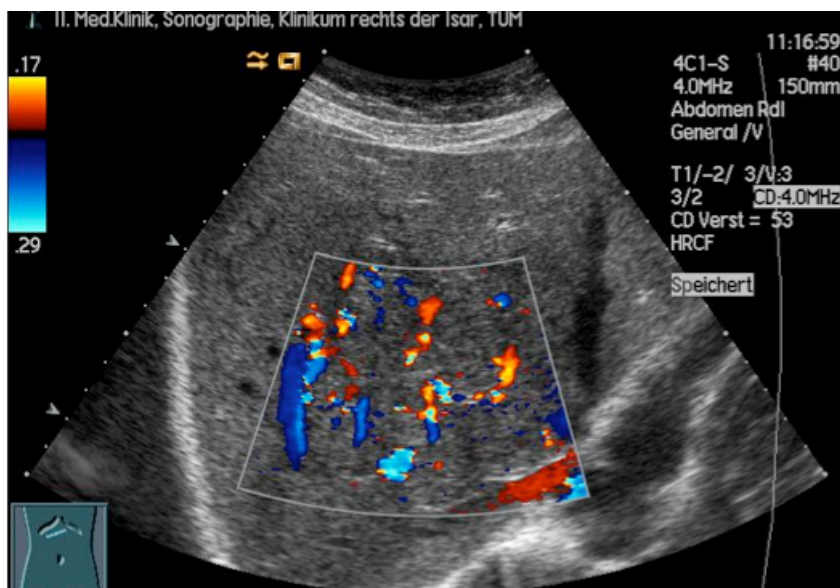


Abb. 4: Farbkodiertes Duplexsonogramm (FKDS) einer FNH:
Dargestellt ist eine zentrale Arterie und ein angedeutet „radspeichen-ähnliches“ Gefäßbild hin zur Peripherie

3.2.4 Laborchemische Marker der Leberdiagnostik

Im Kollektiv der Patienten mit einer FNH war der GGT-Wert im Mittel sowohl für Frauen als auch für Männer eindeutig über dem Normwert erhöht (93,2±104,4 U/l; Normwert Frauen: ≤ 39 U/l, Normwert Männer: ≤ 66 U/l).

Im weiblichen Kollektiv erhöht waren die Mittelwerte der GOT (37,3±34,7 U/l) und GPT (43,1±55,2 U/l). Alle anderen leberrelevanten Laborwerte lagen im Mittel innerhalb des Normbereichs (Bilirubin 0,7±0,5 mg/dl, AP 91,4±59,3 U/l, Quick-Wert 103,7±8,4 %, INR 1,1±0,1). Einzelheiten zu den durchschnittlichen Laborwerten der Patienten mit FNH können Tabelle 10 entnommen werden.

| | Mittelwerte im Gesamtkollektiv der Patienten mit FNH (n=64) | Normwerte für Männer (=m) und Frauen (=w) * |
|--------------------------|--|--|
| GOT [U/l] | 37,3±34,7 | 10-50 (=m), 10-35 (=w) |
| GPT [U/l] | 43,1±55,2 | 10-50 (=m), 10-35 (=w) |
| GGT [U/l] | 93,2±104,4 | ≤66 (=m), ≤ 39 (=w) |
| Bilirubin [mg/dl] | 0,7±0,5 | ≤ 1,2 |
| AP [U/l] | 91,4±59,3 | 30-129 (=m), 35-104 (=w) |
| Quick-Wert [%] | 103,7±8,4 | 70 – 120 |
| INR | 1,0±0,1 | 0,9 – 1,1 |

Tab. 10: Mittelwerte von leberrelevanten Laborwerten bei Patienten mit Fokal Nodulärer Hyperplasie (FNH) sowie geschlechtsspezifische Normwerte

* Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie der TU München

3.2.5 Korrelation zwischen Flächeninhalt der FNH und leberrelevanten Laborwerten

Im Gesamtkollektiv der Patienten mit FNH war die positive Korrelation zwischen Flächeninhalt der FNH (n=64) und GGT-Wert sehr signifikant. Der Spearman-Rho-Korrelationskoeffizient (Kk) betrug 0,412, die Signifikanz betrug 0,003. Die Korrelation war damit auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Ein positiver Trend zeigte sich zwischen Flächeninhalt und AP, Bilirubin und Quick-Wert, ein negativer zwischen Flächeninhalt und GPT, GOT und INR.

Die Korrelation zwischen Flächeninhalt der MRT-vermessenen Rundherde (n=11) und leberrelevanten Laborwerten war nicht signifikant.

Positiv war der Trend zwischen Flächeninhalt der FNH und AP, bzw. INR, negativ derjenige für GGT, GPT, GOT, Bilirubin und Quick-Wert.

| | AP [U/l] | GGT [U/l] | GPT [U/l] | GOT [U/l] | Bilirubin [mg/dl] | Quick [%] | INR |
|-----------------------------------|-------------|--------------------|--------------|--------------|----------------------|--------------|-------|
| Spearman | -,202 | ,412 ^{**} | -,073 | -,081 | ,167 | ,175 | -,226 |
| Rho Kk | | | | | | | |
| Signifikanz (2-seitig) | ,178 | ,003 | ,618 | ,582 | ,274 | ,299 | ,178 |

Tab. 11: Korrelation zwischen sonographisch ermitteltem Flächeninhalt der Fokal Nodulären Hyperplasien (FNH) und leberrelevanten Laborwerten unabhängig von Begleiterkrankungen der Patienten; Angegeben ist der Spearman Rho Korrelationskoeffizient (Kk) sowie die Signifikanz (2-seitig)

^{**} Signifikant auf dem Niveau von 0,01

3.2.6 Korrelation zwischen Flächeninhalt der FNH und leberrelevanten Laborwerten in Abhängigkeit von bestehenden Begleiterkrankungen

Die Korrelation zwischen Flächeninhalt und GGT war im Kollektiv der Patienten, die eine Komorbidität ohne wesentlichen Einfluss auf Leberwerte hatten, signifikant positiv. Der Kk betrug 0,527, die Korrelation war auf dem 0,01 Niveau signifikant.

Ebenfalls signifikant war die Korrelation zwischen FNH-Fläche und AP. Hierbei war das Ergebnis signifikant auf dem 0,05 Niveau. Für die anderen leberrelevanten Laborwerte ergab sich kein eindeutiger Zusammenhang.

Positiv war der Trend für Bilirubin bzw. Quick-Wert, negativ derjenige für GPT, GOT sowie INR.

Es ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen Flächeninhalt und GGT im Kollektiv der FNH Patienten mit Begleiterkrankung, die eine Einflussnahme auf biochemische Marker haben können.

Ein positiver Trend wurde zwischen Flächeninhalt und AP, GPT, GOT sowie Bilirubin berechnet. Signifikant war keine der genannten Korrelationen.

| | AP [U/l] | GGT [U/l] | GPT [U/l] | GOT [U/l] | Bilirubin [mg/dl] | Quick [%] | INR |
|-----------------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|----------------------|--------------|-------|
| Spearman | ,337* | ,527** | -,013 | -,020 | ,144 | ,236 | -,198 |
| Rho Kk | | | | | | | |
| Signifikanz (2-seitig) | ,039 | ,001 | ,934 | ,904 | ,395 | ,208 | ,294 |

Tab. 12: Korrelation sonographisch ermittelter Flächeninhalte der Fokal Nodulären Hyperplasien (FNH) mit leberrelevanten Laborwerten im Kollektiv der Patienten mit Komorbiditäten ohne einen wahrscheinlichen Einfluss auf laborchemische Veränderungen

** Signifikant auf dem Niveau von 0,01

* Signifikant auf dem Niveau von 0,05

Die Abbildungen 6 und 7 zeigen zwei Sonographien (B-Bild-Sonographie und FKDS) der eigenen Patienten mit FNH. Angegeben ist neben der Fläche der FNH auch der zugehörige GGT-Wert.



Abb. 5: Fokal Noduläre Hyperplasie (FNH) mit einer Größe von 64 cm² und einem GGT-Wert von 148 U/l; In der FNH zeigt sich eine Biopsienadel, die bei unklaren bildgebenden Befunden zur Diagnosesicherung eingesetzt wurde.

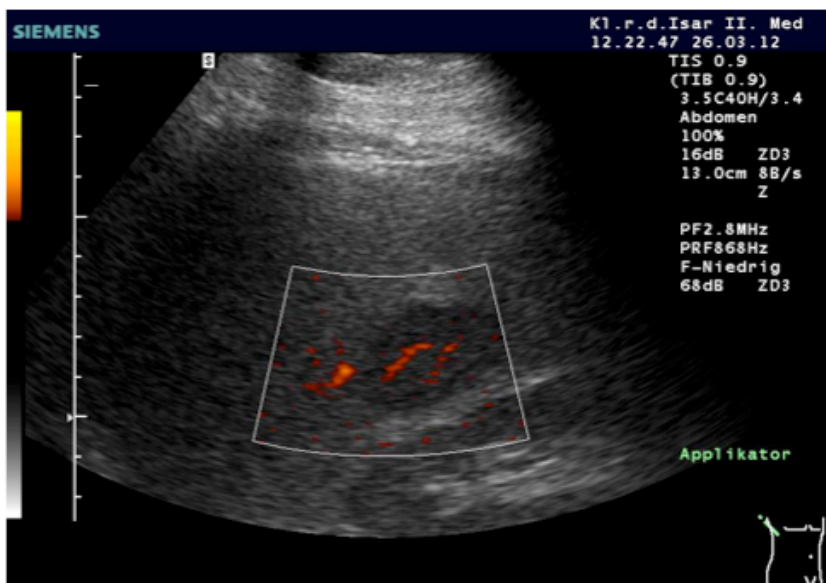


Abb. 6: Fokal Noduläre Hyperplasie (FNH) mit einer Größe von 12 cm² und einem GGT- Wert von 31 U/l

3.3 Leberzelladenom

3.3.1 Alter und Geschlechterverteilung

Ein LZA konnte bei sieben Frauen diagnostiziert werden. Hier lag das Durchschnittsalter bei $42,9 \pm 14,2$ Jahren. Die jüngste Patientin war 31, die älteste der Betroffenen 70 Jahre alt.

3.3.2 Begleiterkrankungen

Eine Patientin wies neben dem Befund eines LZA auch eine Steatosis hepatis Grad II auf, vier weitere Patienten litten an Krankheiten ohne eine wahrscheinliche Einflussnahme auf laborchemische Veränderungen.

Tabelle 13 gibt eine Übersicht über die Art und Häufigkeit der Komorbiditäten, die bei Patienten mit einem LZA erfasst wurden.

| Komorbiditäten mit einem möglichen Einfluss auf leberrelevante Laborwerte | Anzahl der Patienten |
|--|-----------------------------|
| Steatosis hepatis Grad II | 1 |
| Komorbidität ohne einen wahrscheinlichen Einfluss auf leberrelevante Laborwerte | |
| Struma nodosa | 2 |
| Steatosis hepatis Grad I | 1 |
| Gallenblasenpolyp | 1 |

Tab. 13: Komorbiditäten (n=5) mit/ohne einem möglichen Einfluss auf leberrelevante Laborwerte bei Patienten mit Leberzelladenom (LZA; n=7)

3.3.3 Anzahl und Größe der Leberrundherde

Drei Patientinnen hatten einen, eine Patientin zwei und drei Patientinnen drei Rundherde, die in der Ultraschalluntersuchung vermessen wurden.

Der durchschnittliche Flächeninhalt der LZA lag bei $33,1 \pm 41,3 \text{ cm}^2$. Der Median betrug $17,8 \text{ cm}^2$. Das kleinste aller LZA umfasste einen Flächeninhalt von $1,3 \text{ cm}^2$, das Größte $127,5 \text{ cm}^2$.

3.3.4 Laborchemische Marker der Leberdiagnostik

Der Mittelwert der GGT und der AP war im Kollektiv der Patientinnen mit LZA mit $72,8 \pm 75,3 \text{ U/l}$ bzw. $218,0 \pm 313,0 \text{ U/l}$ fast doppelt so groß wie die angegebenen Normwerte (GGT $\leq 39 \text{ U/l}$; AP 35-104 U/l).

Alle anderen Laborparameter lagen durchschnittlich innerhalb des Normbereichs (GOT $29,2 \pm 7,6 \text{ U/l}$, GPT $25,6 \pm 11,1 \text{ U/l}$, Bilirubin $0,4 \pm 0,2 \text{ mg/dl}$, Quick-Wert $107,0 \pm 11,4 \%$, INR $1,0 \pm 0,1$). Einzelheiten zu den durchschnittlichen Laborwerten der Patienten mit LZA können Tabelle 14 entnommen werden.

| | Mittelwerte im Gesamtkollektiv der Patientinnen mit LZA (n=7) | Normwerte für Frauen |
|--------------------------|--|-----------------------------|
| GOT [U/l] | $29,2 \pm 7,6$ | 10-35 |
| GPT [U/l] | $25,6 \pm 11,1$ | 10-35 |
| GGT [U/l] | $72,8 \pm 75,3$ | ≤ 39 |
| Bilirubin [mg/dl] | $0,4 \pm 0,2$ | $\leq 1,2$ |
| AP [U/l] | $218,0 \pm 313,0$ | 35-104 |
| Quick-Wert [%] | $107,0 \pm 11,4$ | 70 – 120 |
| INR | $1,0 \pm 0,1$ | 0,9 – 1,1 |

Tab. 14: Mittelwerte von leberrelevanten Laborwerten bei Patientinnen mit Leberzelladenom (LZA) sowie Normwerte

* Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie der TU München

3.3.5 Korrelation zwischen Flächeninhalt der LZA und leberrelevanten Laborwerten

Es ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen sonographisch erfasstem Flächeninhalt des LZA und leberrelevanten Laborwerten.

Ein positiver Trend wurde für den Zusammenhang zwischen Flächeninhalt des LZA und AP, GGT, GOT bzw. Quick-Wert gezeigt.

3.3.6 Korrelation zwischen Größe des LZA und laborchemischen Markern der Leberdiagnostik in Abhängigkeit von bestehenden Begleiterkrankungen

Eine signifikante Korrelation zwischen dem Flächeninhalt der LZA und leberrelevanten Laborwerten konnte im Kollektiv der Patientinnen mit LZA, die eine Begleiterkrankung ohne einen wahrscheinlichen Einfluss auf leberdiagnostische Laborwerte hatten, nicht gefunden werden.

Positiv war der Trend für GGT, GOT sowie Quick-Wert, negativ derjenige für GPT und INR.

4 Diskussion

4.1 Hämangiom

Im Zeitraum von Januar 2010 bis März 2011 wurden in der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar insgesamt 7173 Oberbauchsonographien durchgeführt und dokumentiert.

Ein HA wurde bei 369 Oberbauchsonographien, also in 5,14 % der Untersuchungen, beschrieben. Nach Ito et al. liegt die absolute Häufigkeit eines HA in der Normalbevölkerung bei bis zu 7 % (Ito et al., 1996).

Das Verhältnis von Frauen zu Männern betrug in der eigenen Auswertung 1,67:1. Ein höheres Verhältnis von 1,96:1 (131 Frauen, 67 Männer) fanden Etemadi et al. in ihrem Kollektiv (Etemadi et al., 2011).

In der eigenen Auswertung waren die Patienten mit HA durchschnittlich $50,4 \pm 13,3$ Jahre alt. In einer von Reddy und Kollegen untersuchten Personengruppe betrug das durchschnittliche Lebensalter der Patienten mit HA 49 Jahre (Reddy et al., 2001).

Im eigenen Kollektiv wurde ein HA bei 53 Patienten (59,6 %), zwei HA bei 23 Patienten (25,8%) und drei HA bei 13 Patienten (14,6%) gefunden. Mehr als ein HA wiesen demnach insgesamt 40,4 % unserer Patienten auf. Die Arbeitsgruppe um Gallix und Aufort gab an, dass 50 % aller untersuchten HA Patienten multiple HA im Leberparenchym aufwiesen (Gallix and Aufort, 2007). Zweiunddreißig der insgesamt 198 (16,2 %) Patienten mit HA, die Etemadi und Kollegen über einen Zeitraum von 10 Jahren beobachteten, wiesen mindestens zwei HA auf (Etemadi et al., 2011).

Die Auswertung der eigenen Daten ergab für den größten Diameter der HA einen Mittelwert von $2,8 \pm 2,6$ cm und entspricht damit weitgehend den Ergebnissen der Arbeitsgruppe um Wen Luo, welche in einer retrospektiven Studie die Daten

von 24 Patienten ausgewertete und den Mittelwert der größten Diameter der HA mit $3,1\pm 1,8$ cm angab.

| Untersuchungs- ergebnisse | Eigene Ergebnisse | Etemadi et al. | Wen Luo et al. |
|--------------------------------------|------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| n-Zahl Patienten | 89 | 198 | 24 |
| UZR [Monate] | 15 | 120 | 10 |
| Ø Alter [Jahre] | 50,4±13,3 | 44,3±10,9 | 58,9±11,2 |
| Ø HA [cm] | 2,8±2,6 | 5,0±4,9 | 3,1±1,8 |
| % ≥ 1 HA | 40,4 | 16,2 | |

Tab. 15: Durchschnittliche Größe und Anzahl von Hämangiomen der Leber im eigenen Patientenkollektiv und in denen anderer Autoren

n-Zahl Patienten (=Anzahl untersuchter Patienten), UZR (=Untersuchungszeitraum in Monaten), Ø Alter (=Durchschnittliches Alter der Patienten in Jahren), Ø HA (=Mittelwert der größten Durchmesser der Hämangiome), % ≥ 1 HA (=Prozentualer Anteil der Patienten mit ≥ 1 Hämangiom)
(Etemadi et al., 2011; Luo et al., 2010)

In unserem Kollektiv der Patienten mit HA betrug der GOT-Wert durchschnittlich $42,4\pm 94,0$ U/l und überschritt damit den festgesetzten Normwert für Frauen (10-35 U/l). Ebenfalls leicht über die Norm erhöht war – bezogen auf das weibliche Kollektiv – der Mittelwert der GPT mit $36,0\pm 36,6$ U/l (Normwert Frauen: 10-35 U/l) und derjenige der GGT mit $39,6\pm 41,3$ U/l (Normwert Frauen ≤ 39 U/l). Im Kollektiv der männlichen Patienten mit HA lagen die angegebenen Werte innerhalb des festgelegten Normbereichs (GOT 10-50 U/l; GPT 10-50 U/l; GGT ≤ 66 U/l). In einer retrospektiven Studie fanden Weimann et al. bei 238 Patienten mit HA, die über einen Zeitraum von 13 Jahren untersucht wurden ausschließlich eine durchschnittliche Erhöhung des mittleren GGT-Wertes von 27 U/l (Weimann et al., 1997). Klinikspezifische Normwerte wurden dabei nicht angegeben. Die Ätiologie dieser GGT-Erhöhung wurde von der Arbeitsgruppe um

Weimann nicht weiter diskutiert. Beschrieben wurde lediglich, dass sowohl Transaminasen, Bilirubin sowie Cholinesterase und Gerinnungszeit bei den untersuchten Patienten mit HA den Normwerten entsprachen (Weimann et al., 1997).

Insgesamt 11 der Patienten mit HA im eigenen Kollektiv hatten zusätzliche Begleiterkrankungen, die eine Erhöhung leberrelevanter Laborwerte verursachen können. Die partiell überdurchschnittliche Erhöhung der Transaminasen (GOT, GPT) kann Folge dieser Begleiterkrankungen sein. Ein detaillierterer Vergleich mit den Ergebnissen der Gruppe um Weimann et al. war nicht möglich, da der Arbeit keine Aussagen bezüglich möglicher Komorbiditäten im Patientenkollektiv entnommen werden konnten.

| | Eigene Ergebnisse | Weimann et al. |
|-------------------------|--------------------------|-----------------------|
| n-Zahl Patienten | 89 | 238 |
| UZR [Monate] | 15 | 156 |
| Ø Alter [Jahre] | 50,4±13,3 | 47,6±8,3 |
| Ø HA [cm] | 2,8±2,6 | 8,3±4,8 |
| Ø GGT [U/l] | 39,6±41,3 | 27 |

Tab. 16: Vergleich der durchschnittlichen Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) - Werte (U/l) und Hämangiomgrößen im eigenen Patientenkollektiv mit denjenigen von Weimann et al.

(Weimann et al., 1997)

n-Zahl Patienten (=Anzahl untersuchter Patienten), UZR (=Untersuchungszeitraum in Monaten), Ø Alter (=Durchschnittliches Alter der Patienten in Jahren), Ø HA (=Mittelwert der größten Durchmesser der Hämangiome), Ø GGT (=Mittelwert der Gamma-Glutamyl-Transferase)

Um die Frage nach einem Zusammenhang zwischen der Größe der Leber Raumforderungen und den Laborwerten beantworten zu können, fanden weitere statistische Auswertungen statt.

Korreliert wurde der Flächeninhalt der sonographisch vermessenen HA mit den Laborwerten des Patienten. In der Literatur konnten dazu keine Angaben gefunden werden. Ein wünschenswerter Vergleich unserer Daten mit denjenigen anderen Arbeiten war nicht möglich.

4.2 Fokal Noduläre Hyperplasie

Von Januar 2004 bis März 2011 wurden in der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar insgesamt 41539 Oberbauchsonografien durchgeführt. Bei 0,45 % der Untersuchungen (n=184) wurde die Diagnose einer FNH gestellt.

Maillette de Buy Wenniger et al. beschrieben in ihrer Übersichtsarbeit die Prävalenz der FNH mit 0,4 % (Maillette de Buy Wenniger et al., 2010) und Wanless fand bei 2500 Autopsie-Untersuchungen in 0,6 % eine FNH (Wanless, 1990). Eine Auswertung der finnischen Arbeitsgruppe um Karhunen, welche auf Autopsie-Untersuchungen von 95 im Jahr 1982 verstorbenen Männern beruht, ergab eine Prävalenz von 3% (Karhunen, 1986).

Das Ergebnis von Karhunen et al. unterscheidet sich sowohl von unserem, als auch von denjenigen der anderen Autoren. Ob sich diese Unterschiede auf das rein männliche Kollektiv zurückführen lassen, bleibt offen.

Von 64 Patienten mit einer FNH waren im eigenen Kollektiv 57 weiblich und 7 männlich. Die female-to-male-ratio (f/m) lag demnach bei 8,1:1 und entspricht weitgehend derjenigen einer Studie von Nguyen und Kollegen, wonach das Verhältnis betroffener Frauen zu Männer mit 150/18 angegeben wurde (f/m =8,3:1) (Nguyen et al., 1999).

In der eigenen Auswertung hatten Patienten mit FNH ein durchschnittliches Alter von $39,1 \pm 13,3$ Jahren. Dieses Ergebnis deckt sich weitgehend mit demjenigen von Reddy und Kollegen, welche das Durchschnittsalter der Patienten mit FNH mit 35 Jahren beschrieben (Reddy et al., 2001).

Im eigenen Kollektiv wurde eine FNH bei 53 Patienten (82,8%), zwei bei neun Patienten (14,1%) und drei bei zwei Patienten (3,1%) gefunden. Der Anteil an Patienten mit mehr als nur einer FNH lag demzufolge bei 17,2 %. Dieser Prozentsatz entspricht weitgehend demjenigen der Studie von Bartolotta et al.,

welche den relativen Anteil von Patienten mit mehr als einer FNH im Leberparenchym mit 21,2 % angaben (Bartolotta et al., 2010). Etwas häufiger (33,3 %) waren multifokale FNH in einer Übersichtsarbeit von Galanski et al. (Galanski et al., 2008).

Die sonographische Vermessung der größten Durchmesser der FNH im eigenen Patientenkollektiv ergab einen Mittelwert von $4,2 \pm 2,2$ cm und liegt damit zwischen den Größenangaben, die vergleichbare Studien beschrieben. Bartolotta und Kollegen untersuchten insgesamt 71 Patienten mit mindestens einer FNH, wobei der durchschnittliche Durchmesser der FNH mit $3,1 \pm 1,7$ cm vermessen wurde (Bartolotta et al., 2010). Weimann et al. diagnostizierten über einen Zeitraum von 13 Jahren bei 150 Patienten eine FNH und gaben den durchschnittlichen Durchmesser der FNH mit $8,0 \pm 3,1$ cm an (Weimann et al., 1997).

| Untersuchungsergebnisse | Eigene Daten | Bartolotta et al. | Weimann et al. |
|--|---------------------|--------------------------|-----------------------|
| Anzahl der Patienten mit FNH [Absolutzahl] | 64 | 71 | 150 |
| Durchschnittliches Alter [Jahre] | $39,1 \pm 13,3$ | 38,9 | $35,3 \pm 9,3$ |
| Mittelwert der größten Durchmesser [cm] | $4,2 \pm 2,2$ | $3,1 \pm 1,7$ | $8,0 \pm 3,4$ |
| Anzahl der Patienten mit ≥ 1 FNH [Absolutzahl und Angabe in %] | 11 (17,2) | 16 (21,1) | |

Tab. 17: Anzahl und Durchschnittsalter der Patienten mit einer oder mehreren Fokal Nodulären Hyperplasien (FNH) und deren Mittelwert der größten Durchmesser

Vergleich der eigenen Daten mit denjenigen anderer Autoren; (Bartolotta et al., 2010; Weimann et al., 1997)

Im Kollektiv der Patienten mit einer FNH war der GGT-Wert im Mittel sowohl für Frauen als auch für Männer eindeutig über dem Normwert erhöht ($93,2 \pm 104,4$ U/l). Insgesamt 28 Patienten (43,8 %) mit FNH zeigten eine Erhöhung der GGT über die von uns festgelegte Norm (Frauen: ≤ 39 U/l, Männer: ≤ 66 U/l). Im weiblichen Kollektiv erhöht waren außerdem die Mittelwerte der GOT ($37,3 \pm 34,7$ U/l) bei 11 und der GPT ($43,1 \pm 55,2$ U/l) bei 17 Patientinnen.

Weimann et al. (Weimann et al., 1997) fanden für ihr Kollektiv der Patienten mit FNH lediglich eine Erhöhung der GGT (Mittel 55 U/l; 13 - 422 U/l).

Auch andere Arbeitsgruppen berichteten von einer überdurchschnittlichen Erhöhung der GGT bei Patienten mit FNH, ohne absolute Mittelwerte zu nennen. So fand sich in einer Arbeit von Nguyen und Kollegen bei 13 % der insgesamt 130 Patienten mit einer FNH und in einer Studie von Shen et al. bei einem Drittel der 86 Patienten erhöhte GGT-Werte (Nguyen et al., 1999; Shen et al., 2007). Im Zeitraum von 1975 bis 1993 diagnostizierten Mangiante und Kollegen an der Universität Verona insgesamt 50 FNH, wobei laut Angaben der Autoren bei 34 % der Patienten die GGT erhöht war (Mangiante et al., 1994).

Eine Erhöhung der Transaminasen (GOT und GPT) im Zusammenhang mit FNH wurde lediglich von Shen und Kollegen – ohne detaillierte Zahlen – angegeben (Shen et al., 2007).

| | Eigene Daten | Nguyen et al. | Shen et al. |
|---|---------------------|----------------------|--------------------|
| Anzahl der Patienten mit FNH | 64 | 130 | 86 |
| Untersuchungszeitraum [Jahre] | 7,25 | 14 | 10 |
| Durchschnittliches Alter der Patienten [Jahre] | 39 | 38 | 37 |
| Anzahl der Patienten mit ≥ 1 FNH (%) | 11 (17,2) | 40 (23,8) | 6 (6,9) |
| Durchschnittliche Größe der FNH [cm] | 4,2 \pm 2,2 | 5,0 | 3,0 |
| Anzahl der Patienten mit erhöhten GGT-Werten (%) | 28 (43,8) | 17 (10,1) | 27 (31,4) |

Tab. 18: Fokale Noduläre Hyperplasie: Vergleich der eigenen Daten mit denjenigen von Shen et al. und Nguyen et al.

(Shen et al., 2007) (Nguyen et al., 1999)

Alter, Anzahl der Patienten mit mindestens einer Fokal Nodulären Hyperplasie (FNH), erhöhte Werte der Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), Größe der FNH.

Die Korrelation zwischen Flächeninhalt der FNH und GGT-Wert erwies sich im eigenen FNH Patientenkollektiv als sehr signifikant ($p < 0,01$), diejenige zwischen Flächeninhalt der FNH und AP als signifikant ($p < 0,05$). Patienten mit Begleiterkrankungen waren in diesem Kollektiv ausgeschlossen.

In einer im Jahr 2011 veröffentlichten Übersichtsarbeit berichteten Nahm und Kollegen, dass kein Zusammenhang zwischen FNH und einer überdurchschnittlichen Laborwerterhöhung zu erwarten ist. Laut Angaben der Autoren sei eine leichte Erhöhung der GGT nur dann zu erwarten, wenn die FNH groß genug wäre, eine intrahepatische Gallengangsobstruktion zu provozieren (Nahm et al., 2011).

Sowohl die AP als auch die GGT sind laborchemische Parameter einer Cholestase. Oft ist bei Auftreten eines Cholestase zusätzlich der Wert für Bilirubin

erhöht. Daher würde man einen Zusammenhang zwischen Flächeninhalt der FNH und leberrelevanten Laborwerten auch für das Bilirubin erwarten, um die Vermutung der Arbeitsgruppe aus Australien zu bestätigen.

Auch in zukünftigen Untersuchungen wird eine Kompression durch den gutartigen Tumor schwerlich auszuschließen sein. Eine endgültige Aussage darüber treffen zu können, ob die signifikant positive Korrelation zwischen Größe der FNH und GGT bzw. AP unabhängig von einer möglichen Cholestase besteht, wird daher schwierig.

4.3 Leberzelladenom

Im Zeitraum von Januar 2004 bis März 2011 erfolgten insgesamt 41539 Oberbauchsonographien. Dabei wurde bei 20 Patientinnen (0,05 %) ein LZA diagnostiziert. Die Prävalenz entspricht damit der Angabe der französischen Arbeitsgruppe um Cherqui et al. (Cherqui, 2008).

In unserem Kollektiv waren nur Frauen von einem LZA betroffen. Auch in einer Studie aus Miami waren sämtliche der insgesamt 25 Patienten mit LZA, die über einen Zeitraum von 14 Jahren beobachtet wurden, weiblich (Reddy et al., 2001).

Das durchschnittliche Alter der Patientinnen mit LZA in unserem Kollektiv war mit $42,9 \pm 14,2$ Jahren höher als das in einem Kollektiv von Reddy und Kollegen (Durchschnitt 33 Jahre) (Reddy et al., 2001).

Bezüglich der Anzahl der LZA innerhalb des Leberparenchyms ergaben sich im eigenen Kollektiv folgende Ergebnisse: Drei Patientinnen hatten eine, eine Patientin zwei und drei Patientinnen drei LZA. Vier der insgesamt sieben Patientinnen unseres Kollektivs (57,1 %) zeigten dementsprechend mindestens zwei Rundherde, was den Angaben einer Übersichtsarbeit von Albiin aus Stockholm entspricht (Albiin, 2012).

Die für die LZA ermittelten Flächen lagen zwischen 1,3 und 127,5 cm². Der durchschnittlich größte vermessene Durchmesser ($5,5 \pm 4,3$ cm) lag in dem Bereich, den Grazioli und Kollegen in ihrer Übersichtsarbeit berichteten (1-15 cm; (Grazioli et al., 2001a)).

Für LZA waren im eigenen Kollektiv zwei der untersuchten laborchemischen Marker erhöht: GGT $72,8 \pm 75,3$ U/l und AP $218,0 \pm 313,0$ U/l. Weimann et al. fanden bei ihren Patienten lediglich einen überdurchschnittlichen GGT-Wert von $57,5$ U/l ($8 - 261$ U/l; ohne Angabe über verwendete Normwerte) (Weimann et al., 1997).

| | Eigene Daten | Weimann et al. |
|---|---------------------|-----------------------|
| Durchschnittsalter der Patienten mit LZA [Jahre] | 42,9±14,2 | 34,0±11,3 |
| Untersuchungszeitraum [Jahre] | 7,25 | 13 |
| Anzahl der Patienten | 7 | 44 |
| Mittelwert der größten Durchmesser der LZA [cm] | 5,5±4,3 | 10,0±4,6 |
| Mittelwert der GGT [U/l] | 72,8±75,3 | 57,5 |

Tab. 19: Leberzelladenom (LZA): Vergleich der eigenen Daten mit denjenigen von Weimann et al. (Weimann et al., 1997)

GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase, eine Angabe über die Standardabweichung vom Mittelwert der GGT fehlt

Im Gegensatz zum Kollektiv der Patienten mit FNH ergab sich in der vorliegenden Studie keine Korrelation zwischen der Größe des LZA und leberrelevanten Laborwerten.

4.4 Kritische Beurteilung der eigenen Ergebnisse

Die vorliegende retrospektive Auswertung von am Patienten erhobenen Befunden weist folgende Limitationen auf:

Zur Erhebung der Daten wurde das computergestützte SAP R/3 System genutzt, in dem alle Sonographie-, MRT- und Laborbefunde erfasst werden. Die Auswahl entsprechender Patientendaten wurde durch Eingabe der Suchbegriffe

Fokal Noduläre Hyperplasie, FNH, Hämangiom (für HA) und Leberzelladenom (für LZA) in die Suchmaske des SAP R/3 Systems vorgenommen. Gutartige Leberumherde (FNH, HA, LZA) wurden daher nur dann erfasst, wenn der jeweilige Untersucher auch die Diagnose eines solchen Tumors gestellt und entsprechend verschlüsselt hatte. Damit ist nicht auszuschließen, dass Patienten mit der tatsächlichen Diagnose HA, FNH oder LZA nicht erfasst wurden, weil der Untersucher beispielsweise den Nebenbefund einer solchen gutartigen Leberumherde nicht entsprechend verschlüsselt hatte.

Auch Befunde, die anders verschlüsselt wurden oder Rechtschreibfehler in der Verschlüsselung enthalten, wurden bei dieser Suche nicht erfasst. Es ist also davon auszugehen, dass in unserer Arbeit nicht alle Patientendaten, die im entsprechenden Zeitraum verschlüsselt wurden, in das ausgewertete Kollektiv aufgenommen werden konnten.

Zusätzlich ist eine gewisse Untersuchervariabilität nicht auszuschließen. Im untersuchten Zeitraum befundeten insgesamt drei Untersucher die sonographischen Bilder. Einer der drei Untersucher ist DEGUM-zertifiziert (Stufe III nach dem Stufenprogramm der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)). Absolute Objektivität und Reliabilität konnten bezüglich der vermessenen Diameter nicht garantiert werden.

Hinzu kommt, dass sämtliche Ultraschalluntersuchungen mit zwei verschiedenen Geräten gemacht wurden. Ein Unterschied in der Messgenauigkeit beider Geräte ist möglich, wurde in der retrospektiven Auswertung jedoch nicht berücksichtigt.

Berücksichtigt werden konnte die Tatsache, dass die leberrelevanten Laborwerte durch eventuelle Begleiterkrankungen der Patienten verfälscht werden können. Deshalb wurden alle drei Kollektive (HA, FNH, LZA) in zwei Untergruppen unterteilt (Krankheiten mit wahrscheinlichem Einfluss auf Laborwerte und Krankheiten ohne wahrscheinlichen Einfluss auf Laborwerte) und getrennt voneinander ausgewertet. Auch hier war die Suche mit dem SAP R/3 System ein limitierender Faktor. Nur im System vermerkte Grund- oder Begleiterkrankungen der Patienten konnten berücksichtigt werden. Wurde eine Begleiterkrankung nicht oder erst nach dem 11.03.2011 im SAP R/3 System erfasst, konnte sie in der Auswertung nicht berücksichtigt werden. Die Untergliederung der Komorbiditäten in zwei Untergruppen geschah nach Rücksprache mit erfahrenen Hepatologen

unserer Klinik. Dementsprechend basierte die Zuteilung nicht auf einem standardisierten Verfahren, sondern auf fachärztlicher Expertise.

Innerhalb der Vergleichsarbeiten anderer Autoren fanden sich meist keine Angaben zu möglichen Komorbiditäten im untersuchten Patientenkollektiv. Weimann et al. berichteten, dass 18 der insgesamt 150 Patienten mit FNH (12,0 %) aufgrund zunächst unklar erhöhter GGT-Werte untersucht und so die FNH entdeckt wurde (Weimann et al., 1997). Inwieweit möglicherweise bestehende Begleiterkrankungen der Patienten für die erhöhten Leberwerte verantwortlich waren, geht aus der Arbeit nicht hervor. Auch Nguyen und Kollegen gaben lediglich eine Erhöhung der GGT bei 17 Patienten mit FNH (13,0%) an, ohne auf mögliche Begleiterkrankungen einzugehen.

Einzig die Arbeitsgruppe um Shen beschreibt bei 18 der insgesamt 86 Patienten (21,0 %) mit einer FNH eine Hepatitis B und bei 4 (4,7 %) eine Hepatitis A in der Vorgeschichte. Allerdings unterschieden die Autoren bei der angegebenen Erhöhung der GGT bei 37 Patienten (31,4 %) nicht zwischen Patienten mit und ohne Begleiterkrankungen, sodass ein Vergleich mit den eigenen Daten nicht stattfinden konnte.

Die vorliegende Arbeit hat – anders als vorangehende Arbeiten - die Korrelation zwischen Größe der FNH und leberrelevanten Laborwerten unter Berücksichtigung von Begleiterkrankungen, die einen Einfluss auf Leberwerte haben können, untersucht. Im Kollektiv der Patienten mit FNH ohne leberrelevante Begleiterkrankungen ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen Flächeninhalt der FNH und GGT-Wert bzw. Flächeninhalt der FNH und AP-Wert.

Als methodischer Fehler kann die grobe Vereinfachung der Größenberechnung des Leberrundherdes mittels Flächeninhalt $A = a \times b$ nach der Formel für Rechtecke gesehen werden. Die ovalen, teils polygonalen Rundherde wurden damit auf eine plane, gleichseitige Fläche reduziert, die aus den beiden größten, angegebenen Diametern berechnet wurde. Andere Arbeiten verwendeten bezüglich Größe eines benignen Leberrundherdes lediglich den größten Durchmesser (Bartolotta et al., 2010; Grazioli et al., 2001a; Luo et al., 2010). Um die Rundherde nicht auf einen Diameter zu beschränken, wurde für unsere Auswertung ein Flächeninhalt zur Größenangabe herangezogen. In einer neuen Auswertung könnte alternativ eine Flächenberechnung mittels der Formel für

Kreise: Kreisfläche $A = \frac{1}{4} (d^2 \cdot \pi)$ (d=Durchmesser), der Formel für Kugeln: Kugelvolumen $V = \frac{4}{3} \pi \cdot r^3$ (r=Radius) oder der Ellipsoid-Volumenformel: $V = \frac{4}{3}\pi \cdot a \cdot b \cdot c$ (a,b,c = Radien in der Breite, Höhe und Tiefe) herangezogen werden, um der Morphologie und Dreidimensionalität eines Leberrundherdes gerecht zu werden.

Sowohl bei der Berechnung des Flächeninhalts als auch bei der Angabe der leberrelevanten Laborwerte für alle 3 untersuchten Kollektive übersteigt die Standardabweichung teilweise den Mittelwert. Ursächlich hierfür können einerseits die Patientendaten mit vereinzelt auftretenden Ausreißern sein, andererseits sind die untersuchten Kollektive möglicherweise nicht ausreichend groß. Aus diesem Grund wurde für die statistische Auswertung der Daten und zur Berechnung der Korrelationen ausschließlich der Spearman Rho Korrelationskoeffizient (Kk) herangezogen. Während der parametrische Korrelationskoeffizient nach Pearson ausschließlich lineare Zusammenhänge zwischen stetigen Merkmalen prüft, untersucht die nichtparametrische Alternative, der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman monotone Beziehungen bei mindestens ordinal-skalierten Merkmalen. Vorteil des Spearman Rho Korrelationskoeffizienten ist zudem seine Robustheit gegenüber Ausreißern und schiefen Verteilungen (du Prel et al., 2010). Dementsprechend konnte die statistische Auswertung durchgeführt werden, ohne dass eine lineare Beziehung zwischen den geprüften Variablen oder die Annahme einer Normalverteilung der Größen Voraussetzung waren.

Letztlich zeigte diese retrospektive Auswertung einen signifikanten Zusammenhang zwischen Flächeninhalt der FNH und Werten für GGT und AP bei Patienten, die keine leberrelevanten Begleiterkrankungen hatten. Für Patienten mit HA und LZA zeigte sich im entsprechenden Kollektiv keine signifikante Korrelation mit Laborwerten. Cherqui et al. beschrieben, dass im Falle einer asymptomatischen FNH theoretisch keinerlei Nachsorge notwendig wäre, dass praktisch aber regelmäßige Verlaufskontrollen mittels Bildgebung empfohlen werden, um die Entwicklung einer FNH besser einschätzen zu können (Cherqui, 2008). Demnach empfahlen die Autoren ein Kontroll-MRT nach Ablauf von 6 und 12 Monaten und anschließend eine jährliche Verlaufsuntersuchung mit Hilfe von Ultraschall oder MRT für einen Zeitraum von drei Jahren (Cherqui, 2008). Für den Patienten bedeutet das eine mindestens jährlich stattfindende Untersuchung

mittels Ultraschall oder MRT. Der diagnostizierende Arzt ist zu regelmäßiger Bildung angehalten, um den Krankheitsverlauf dokumentieren zu können. Obwohl davon ausgegangen werden kann, dass die FNH ein nicht-neoplastischer Tumor ist, der kein malignes Potential aufweist, bringt das beschriebene Verfahren einen enorm hohen Zeit- und Kostenaufwand mit sich (Walther and Jain, 2011). So belaufen sich die Kosten für ein MRT des Abdomens auf mindestens 360,45 Euro (einfacher Satz), ohne Berechnung des ärztlichen Zeitaufwands oder zusätzlicher Auslagen für Hilfsmittel und Verbrauchsmaterialien (Schaefer and Schlemmer, 2006). Eine Sonographieuntersuchung des Abdomens kostet etwa 25,64 Euro (Schlemmer et al., 2005). Die Laborkosten für sämtliche leberrelevante Werte (AP, GPT, GOT, GGT, Bilirubin) betragen 11,65 Euro. Bestimmt man lediglich GGT und AP, kostet das 4,66 Euro (Woitkowiak; and Raska, 2011). Insgesamt ist der Kostenaufwand für jährlich stattfindende Kontrolluntersuchungen einer FNH mittels MRT verglichen mit einer Verlaufskontrolle durch Sonographie und leberrelevante Laborwerte zehnfach erhöht. Vergleicht man die Kosten für MRT mit den Laborkosten, sind diese um das 30-fache erhöht.

| | Minimaler Kostenaufwand [Euro] |
|-------------------------------------|---------------------------------------|
| MRT Abdomen (einfacher Satz) | 314,75 |
| Sonographie Abdomen | 20,65 |
| Leberrelevante Laborwerte | 11,65 |

Tab. 20: Minimaler Kostenaufwand für eine einmalige Untersuchung mittels Magnetresonanztomographie (MRT), Sonographie des Abdomens bzw. für Laborkosten leberrelevanter Laborwerte (Angaben in Euro)

Sollte sich die Korrelation zwischen Größe der FNH und den Laborwerten GGT und AP in einem größeren Patientenkollektiv bestätigen, wären beide Leberwerte zusätzliche Parameter, die ein Abschätzen des Größenverlaufs der FNH grundsätzlich ermöglichen könnten.

Wünschenswert wäre eine prospektive Studie, über einen Zeitraum von mehreren Jahren, mit einem größeren Patientenkollektiv ohne Begleiterkrankungen. Der Größenverlauf der FNH könnte so mit dem Verlauf der Laborwerte verglichen werden. Von Interesse wäre hierbei, ob bei Größenprogression der FNH auch die Werte der GGT und AP ansteigen.

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Auswertung von an Patienten erhobenen laborchemischen und bildgebenden Befunden weisen darauf hin, dass erhöhte GGT- und AP-Werte bei unklaren gutartigen Leberherden die Diagnose einer FNH wahrscheinlicher machen könnten.

Darüber hinaus könnte der Verlauf der GGT- und AP-Werte in Zusammenschau mit einer sonographischen Größenmessung eine Progredienz bzw. Regredienz der Fokalen Nodulären Hyperplasie erhärten.

5 Zusammenfassung

Problemstellung und Zielsetzung: Aufgrund des vermehrten Einsatzes qualitativ hochwertiger bildgebender Verfahren im klinischen Alltag hat die Anzahl zufällig entdeckter, benigner Leberläsionen in den vergangenen Jahrzehnten zugenommen. Unter den soliden, benignen Tumoren der Leber sind das HA, die FNH und das LZA am häufigsten. Je nach Läsionstyp wird ein unterschiedliches therapeutisches Vorgehen empfohlen: Asymptomatische HA werden mit jährlichen Ultraschalluntersuchungen kontrolliert. Aufgrund seiner Rupturgefahr und des Risikos einer malignen Transformation wird die Operationsindikation bei LZA dagegen häufiger gestellt. Für die Therapie einer FNH gibt es derzeit keine generell gültigen Empfehlungen.

Ein die Bildgebungsverfahren ergänzender Parameter könnte die Diagnostik und die Einschätzung des Größenverlaufs der beschriebenen, benignen, soliden Leberumherde erleichtern. Ein solcher Parameter wurde allerdings bisher nicht etabliert. Die gegenwärtige retrospektive Studie sollte daher klären, ob bei Patienten mit soliden, benignen Leberumforderungen ein Zusammenhang zwischen der Art und Größe der Leberumforderungen und leberrelevanten Laborwerten nachgewiesen werden kann.

Methoden: Ausgewertet wurden die zwischen Januar 2004 und März 2011 am Klinikum rechts der Isar durchgeführten Oberbauchsonographien, die zur Diagnose einer FNH oder eines LZA führten sowie sämtliche Befunde der Leber im Zeitraum von 01. Januar 2010 bis 11. März 2011, bei denen ein HA festgestellt wurde. Das Patientenkollektiv wurde durch Eingabe passender Suchbegriffe (FNH, Hämangiom, Leberzelladenom) in das computergestützte SAP R/3 System zusammengestellt (160 Patienten – 89 HA, 64 FNH, 7 LZA). Die Patientenakten wurden nach Geschlecht, Alter, Art und Größe des Leberumherdes und leberrelevanten Laborparametern (AP, GGT, GOT, GPT, Bilirubin, Quick und INR) durchsucht. Die Tumorfläche (A) wurde durch Multiplikation der beiden größten

gemessenen Diameter (a bzw. b) ermittelt ($A = a \times b$). Um unspezifische Einflüsse auf die Laborparameter zu minimieren, wurden die Patientenunterlagen auf Komorbiditäten hin durchsucht. Die ermittelten Krankheiten wurden anschließend unterteilt in Erkrankungen mit einem möglichen Einfluss auf laborchemische Veränderungen und solche ohne einen wahrscheinlichen Einfluss auf leberrelevante Laborwerte. Die Daten wurden jeweils anhand eines bivariaten, paarweisen Fallausschlusses hinsichtlich ihrer Korrelationen untersucht, mit besonderem Fokus auf Korrelationen zwischen Größe der benignen Raumforderung und leberrelevanten Laborwerten.

Ergebnisse: Eine Erhöhung der GGT zeigte sich bei fast allen Patienten mit den genannten benignen Raumforderungen. Die Transaminasen (GPT, GOT) waren nur bei einigen Patientinnen mit HA und FNH, die AP bei wenigen Patientinnen mit LZA über die Norm erhöht. Der Flächeninhalt der FNH und der GGT-Wert korrelierten nach Ausschluss von Komorbiditäten sehr signifikant ($p < 0.01$), der Flächeninhalt der FNH und der AP-Wert signifikant ($p < 0.05$).

Schlussfolgerung: Bei der primären Artdiagnose gutartiger Raumforderungen der Leber können erhöhte GGT- und AP-Werte den Verdacht auf eine FNH bestärken. Obwohl davon auszugehen ist, dass die FNH ein nicht-neoplastischer Tumor ohne Potential zur malignen Entartung ist, bedeuten alle aktuell empfohlenen Verfahren zur Verlaufskontrolle einen hohen Zeit- und Kostenaufwand. Die vorliegenden Untersuchungen deuten an, dass die leberrelevanten Laborwerte GGT und AP als signifikante Prädiktoren für den Flächeninhalt der FNH herangezogen werden können. Sollte sich diese Korrelation in weiteren Untersuchungen bestätigen, ließe sich daraus zusammen mit den sonographischen Verlaufskontrollen ein zeit- und kostengünstiges Verfahren zum Abschätzen des Größenverlaufs der FNH entwickeln. Hierzu sind vor allem prospektive Studien an FNH Patienten ohne Begleiterkrankungen über einen Zeitraum von mehreren Jahren wünschenswert.

6 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Diagnostischer Logarithmus für die Abklärung von fokalen Leberläsionen
- Abb. 2: Berechnung der Fläche der Leberrundherde mittels der Formel für Rechtecke
- Abb. 3: B-Bild-Sonogramm einer FNH
- Abb. 4: Farbkodiertes Duplexsonogramm einer FNH
- Abb. 5: Fokal Noduläre Hyperplasie (FNH) mit einer Größe von 64 cm^2 und einem GGT-Wert von 148 U/l
- Abb. 6: Fokal Noduläre Hyperplasie (FNH) mit einer Größe von 12 cm^2 und einem GGT- Wert von 31 U/l

7 Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: Ein- und Ausschlusskriterien bei der retrospektiven Erfassung von Patienten mit gutartigen Leber Raumforderungen
- Tab. 2: Verwendete Kriterien für die Charakterisierung von benignen Leber rundherden
- Tab. 3: Normwerte des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums rechts der Isar
- Tab. 4: Anzahl der nach DRG (diagnosis related group) im SAP R/3 System erfassten, sowie der entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien auswertbaren Patienten mit gutartigen Leber rundherden
- Tab. 5: Komorbiditäten mit/ohne einen möglichen Einfluss auf die leberrelevanten Laborwerte bei Patienten mit einem Hämangiom
- Tab. 6: Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum der Flächeninhalte der Hämangiome
- Tab. 7: Mittelwerte von leberrelevanten Laborwerten bei Patienten mit Hämangiomen (HA) sowie geschlechtsspezifische Normwerte
- Tab. 8: Komorbiditäten mit/ohne einen möglichen Einfluss auf die leberrelevanten Laborparameter bei Patienten mit Fokal Nodulärer Hyperplasie
- Tab. 9: Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum des Flächeninhalts der Fokal Nodulären Hyperplasie (FNH)
- Tab. 10: Mittelwerte von leberrelevanten Laborwerten bei Patienten mit Fokal Nodulärer Hyperplasie (FNH) sowie geschlechtsspezifische Normwerte
- Tab. 11: Korrelation zwischen sonographisch ermitteltem Flächeninhalt der Fokal Nodulären Hyperplasie (FNH) und leberrelevanten Laborwerten unabhängig von Begleiterkrankungen der Patienten

- Tab. 12: Korrelation sonographisch ermittelter Flächeninhalte der Fokal Nodulären Hyperplasien (FNH) mit leberrelevanten Labor-werten im Kollektiv der Patienten mit Komorbiditäten ohne einen wahrscheinlichen Einfluss auf laborchemische Veränderungen
- Tab. 13: Komorbiditäten mit/ohne einem möglichen Einfluss auf leberrelevante Laborwerte bei Patienten mit Leberzelladenom
- Tab. 14: Mittelwerte von leberrelevanten Laborwerten bei Patientinnen mit Leberzelladenom (LZA) sowie Normwerte
- Tab. 15: Durchschnittliche Größe und Anzahl von Hämangiomen der Leber im eigenen Patientenkollektiv und in denen anderer Autoren
- Tab. 16: Vergleich der durchschnittlichen Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) - Werte und Hämangiomgrößen im eigenen Patientenkollektiv und mit denjenigen von Weimann et al.
- Tab. 17: Anzahl und Durchschnittsalter der Patienten mit einer oder mehreren Fokal Nodulären Hyperplasien (FNH) und deren Mittelwerte der größten Durchmesser
- Tab. 18: Fokale Noduläre Hyperplasie: Vergleich der eigenen Daten mit denjenigen von Shen et al. und Nguyen et al.
- Tab. 19: Leberzelladenom: Vergleich der eigenen Daten mit denjenigen einer Studie von Weimann et al.
- Tab. 20: Minimaler Kostenaufwand für eine einmalige Untersuchung

8 Literaturverzeichnis

Albiin, N., 2012. MRI of Focal Liver Lesions. *Curr Med Imaging Rev* 8, 107-116.

Barthelmes, L., Tait, I.S., 2005. Liver cell adenoma and liver cell adenomatosis. *HPB (Oxford)* 7, 186-196.

Bartolotta, T.V., Taibbi, A., Matranga, D., Malizia, G., Lagalla, R., Midiri, M., 2010. Hepatic focal nodular hyperplasia: contrast-enhanced ultrasound findings with emphasis on lesion size, depth and liver echogenicity. *Eur Radiol* 20, 2248-2256.

Bensch, B., Spangenberg, H.C., Kersting, N., Neumann-Haefelin, C., Panther, E., von Weizsacker, F., Blum, H.E., Pircher, H., Thimme, R., 2007. Analysis of CD127 and KLRG1 expression on hepatitis C virus-specific CD8+ T cells reveals the existence of different memory T-cell subsets in the peripheral blood and liver. *J Virol* 81, 945-953.

Bioulac-Sage, P., Balabaud, C., Wanless, I.R., 2001. Diagnosis of focal nodular hyperplasia: not so easy. *Am J Surg Pathol* 25, 1322-1325.

Bioulac-Sage, P., Laumonier, H., Couchy, G., Le Bail, B., Sa Cunha, A., Rullier, A., Laurent, C., Blanc, J.F., Cubel, G., Trillaud, H., Zucman-Rossi, J., Balabaud, C., Saric, J., 2009. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology* 50, 481-489.

Blaschke, T., Spangenberg, T., Schlupp, P., Dathe, M., Szcymczak, W., Mehnert, W., Korting, H.C., Thalhammer, S., Niehus, H., Schafer-Korting, M., Kramer, K.D., 2010. Interaction of drug-carrier systems with targets--a study using atomic force microscopy. *Pharmazie* 65, 657-664.

Blonski, W., Reddy, K.R., 2006. Evaluation of nonmalignant liver masses. *Curr Gastroenterol Rep* 8, 38-45.

Borentain, P., Gerolami, R., Dodero, F., Chrestian, M.A., Quillichini, F., Ardisson, J., Perrimond, H., Chamlian, A., Gerolami, A., 2006. [High serum alkaline phosphatase level revealing a liver adenoma]. *Gastroenterol Clin Biol* 30, 304-306.

Brunt, E.M., Flye, M.W., 1991. Infarction in focal nodular hyperplasia of the liver. A case report. *American journal of clinical pathology* 95, 503-506.

Buetow, P.C., Pantongrag-Brown, L., Buck, J.L., Ros, P.R., Goodman, Z.D., 1996. Focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 16, 369-388.

Carlson, S.K., Johnson, C.D., Bender, C.E., Welch, T.J., 2000. CT of focal nodular hyperplasia of the liver. *AJR Am J Roentgenol* 174, 705-712.

Caseiro-Alves, F., Zins, M., Mahfouz, A.E., Rahmouni, A., Vilgrain, V., Menu, Y., Mathieu, D., 1996. Calcification in focal nodular hyperplasia: a new problem for differentiation from fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Radiology* 198, 889-892.

Chatzoulis, G., Kaltsas, A., Daliakopoulos, S., Sallam, O., Maria, K., Chatzoulis, K., Pachiadakis, I., 2008. Co-existence of a giant splenic hemangioma and multiple hepatic hemangiomas and the potential association with the use of oral contraceptives: a case report. *J Med Case Reports* 2, 147.

Cherqui, D., 2008. [Clinical management of benign liver cell tumors]. *Gastroenterol Clin Biol* 32, 310-313; quiz 293, 314.

Cherqui, D., Rahmouni, A., Charlotte, F., Boulahdour, H., Metreau, J.M., Meignan, M., Fagniez, P.L., Zafrani, E.S., Mathieu, D., Dhumeaux, D., 1995. Management of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma in young women: a series of 41 patients with clinical, radiological, and pathological correlations. *Hepatology* 22, 1674-1681.

Cho, S.W., Marsh, J.W., Steel, J., Holloway, S.E., Heckman, J.T., Ochoa, E.R., Geller, D.A., Gamblin, T.C., 2008. Surgical management of hepatocellular adenoma: take it or leave it? *Annals of surgical oncology* 15, 2795-2803.

Cowles, R.A., Mulholland, M.W., 2000. Solitary hepatic cysts. *J Am Coll Surg* 191, 311-321.

Delorme, S., 2000. [Radiological diagnosis of the liver]. *Radiologe* 40, 904-915.

Demarco, M.P., Shen, P., Bradley, R.F., Levine, E.A., 2006. Intraoperative hemorrhage in a patient with hepatic focal nodular hyperplasia. *Am Surg* 72, 555-559.

Dietrich, C.F., 2012. Liver tumor characterization--comments and illustrations regarding guidelines. *Ultraschall Med* 33 Suppl 1, S22-30.

Dietrich, C.F., Ignee, A., Trojan, J., Fellbaum, C., Schuessler, G., 2004. Improved characterisation of histologically proven liver tumours by contrast enhanced ultrasonography during the portal venous and specific late phase of SHU 508A. *Gut* 53, 401-405.

Dokmak, S., Paradis, V., Vilgrain, V., Sauvanet, A., Farges, O., Valla, D., Bedossa, P., Belghiti, J., 2009. A single-center surgical experience of 122 patients with single and multiple hepatocellular adenomas. *Gastroenterology* 137, 1698-1705.

du Prel, J.B., Rohrig, B., Hommel, G., Blettner, M., 2010. Choosing statistical tests: part 12 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 107, 343-348.

Earnest, F.t., Johnson, C.D., 2006. Case 96: Hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Radiology* 240, 295-298.

Ercolani, G., Grazi, G.L., Pinna, A.D., 2010. Liver transplantation for benign hepatic tumors: a systematic review. *Dig Surg* 27, 68-75.

Etemadi, A., Golozar, A., Ghassabian, A., Zarei, M., Hashemi Taheri, A.P., Dawsey, S.M., Malekzadeh, R., 2011. Cavernous hemangioma of the liver: factors affecting disease progression in general hepatology practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 23, 354-358.

Eugene R. Schiff, M.F.S., Willis C. Maddrey, 1999. *Schiff's Diseases of the liver*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia.

Everson, G.T., 2008. Polycystic liver disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 4, 179-181.

Fabre, A., Audet, P., Vilgrain, V., Nguyen, B.N., Valla, D., Belghiti, J., Degott, C., 2002. Histologic scoring of liver biopsy in focal nodular hyperplasia with atypical presentation. *Hepatology* 35, 414-420.

Falkner Ch., S.C., Cuenca S., 2011. *Klinisch-chemische Leberdiagnostik. Klinische Chemie Praktikum Kursskript*, 8.

Galanski, M., Jordens, S., Weidemann, J., 2008. [Diagnosis and differential diagnosis of benign liver tumors and tumor-like lesions]. *Chirurg* 79, 707-721.

Gallix, B., Aufort, S., 2007. [Incidentalomas]. *J Radiol* 88, 1048-1060.

Geier, A.G., Carsten; Staatz, Gundula; Nguyen, Huan N.; Matern, Siegfried, 2001. *Moderne Diagnostik benignen und malignen Raumforderungen der Leber*. *Dtsch.Arztebl* 47.

Golli, M., Mathieu, D., Anglade, M.C., Cherqui, D., Vasile, N., Rahmouni, A., 1993. Focal nodular hyperplasia of the liver: value of color Doppler US in association with MR imaging. *Radiology* 187, 113-117.

Graham, E., Cohen, A.W., Soulen, M., Faye, R., 1993. Symptomatic liver hemangioma with intra-tumor hemorrhage treated by angiography and embolization during pregnancy. *Obstetrics and gynecology* 81, 813-816.

Grazioli, L., Federle, M.P., Brancatelli, G., Ichikawa, T., Olivetti, L., Blachar, A., 2001a. Hepatic adenomas: imaging and pathologic findings. *Radiographics* 21, 877-892; discussion 892-874.

Grazioli, L., Morana, G., Federle, M.P., Brancatelli, G., Testoni, M., Kirchin, M.A., Menni, K., Olivetti, L., Nicoli, N., Procacci, C., 2001b. Focal nodular hyperplasia: morphologic and functional information from MR imaging with gadobenate dimeglumine. *Radiology* 221, 731-739.

Gungor, T., Aytan, H., Tapisiz, O.L., Zergeroglu, S., 2004. An unusual case of incidental rupture of liver hemangioma during labor. *Chinese medical journal* 117, 311-313.

Hussain, S.M., van den Bos, I.C., Dwarkasing, R.S., Kuiper, J.W., den Hollander, J., 2006. Hepatocellular adenoma: findings at state-of-the-art magnetic resonance imaging, ultrasound, computed tomography and pathologic analysis. *Eur Radiol* 16, 1873-1886.

Ito, K., Honjo, K., Fujita, T., Awaya, H., Matsumoto, T., Matsunaga, N., Higuchi, M., Kada, T., Mattrey, R.F., 1996. Liver neoplasms: diagnostic pitfalls in cross-sectional imaging. *Radiographics* 16, 273-293.

Karhunen, P.J., 1986. Benign hepatic tumours and tumour like conditions in men. *Journal of clinical pathology* 39, 183-188.

Klatskin, G., 1977. Hepatic tumors: possible relationship to use of oral contraceptives, 1977/08/01 ed.

Kovalszky, I., Schaff, Z., Jeney, A., 1993. Potential markers (enzymes, proteoglycans) for human liver tumors. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 64, 157-163.

Kreft, B., Pauleit, D., Bachmann, R., Conrad, R., Kramer, A., Schild, H.H., 2001. [Incidence and significance of small focal liver lesions in MRI]. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 173, 424-429.

Kuo, Y.H., Wang, J.H., Lu, S.N., Hung, C.H., Wei, Y.C., Hu, T.H., Chen, C.H., Yen, Y.H., Lee, C.M., Eng, H.L., 2009. Natural course of hepatic focal nodular hyperplasia: a long-term follow-up study with sonography. *J Clin Ultrasound* 37, 132-137.

Luciani, A., Kobeiter, H., Maison, P., Cherqui, D., Zafrani, E.S., Dhumeaux, D., Mathieu, D., 2002. Focal nodular hyperplasia of the liver in men: is presentation the same in men and women? *Gut* 50, 877-880.

Luo, W., Numata, K., Morimoto, M., Nozaki, A., Ueda, M., Kondo, M., Morita, S., Tanaka, K., 2010. Differentiation of focal liver lesions using three-dimensional

ultrasonography: retrospective and prospective studies. *World J Gastroenterol* 16, 2109-2119.

Maillette de Buy Wenniger, L., Terpstra, V., Beuers, U., 2010. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: epidemiology and pathology. *Dig Surg* 27, 24-31.

Mangiante, G., Nicoli, N., Marchiori, L., Procacci, C., Giorgetti, Colombari, R., Aurola, P.P., Serio, G., 1994. [The therapeutic strategy in benign liver tumors: a 20-year experience]. *Chir Ital* 46, 50-60.

Mark Feldman, L.S.F., Marvin H. Sleisenger, 2003. *Tumors and cysts of the liver*, 7 ed, Philadelphia.

McLarney, J.K., Rucker, P.T., Bender, G.N., Goodman, Z.D., Kashitani, N., Ros, P.R., 1999. Fibrolamellar carcinoma of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 19, 453-471.

Mortele, K.J., Praet, M., Van Vlierberghe, H., de Hemptinne, B., Zou, K., Ros, P.R., 2002. Focal nodular hyperplasia of the liver: detection and characterization with plain and dynamic-enhanced MRI. *Abdominal imaging* 27, 700-707.

Nahm, C.B., Ng, K., Lockie, P., Samra, J.S., Hugh, T.J., 2011. Focal Nodular Hyperplasia-A Review of Myths and Truths. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*.

Nguyen, B.N., Flejou, J.F., Terris, B., Belghiti, J., Degott, C., 1999. Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. *The American journal of surgical pathology* 23, 1441-1454.

Nisenbaum, H.L., Rowling, S.E., 1995. Ultrasound of focal hepatic lesions. *Seminars in roentgenology* 30, 324-346.

Nufer, M., Stuckmann, G., Decurtins, M., 1999. [Benign liver tumors: diagnosis and therapy--a review]. *Schweizerische medizinische Wochenschrift* 129, 1257-1264.

Pain, J.A., Gimson, A.E., Williams, R., Howard, E.R., 1991. Focal nodular hyperplasia of the liver: results of treatment and options in management. *Gut* 32, 524-527.

Party, I.W., 1995. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* 22, 983-993.

R. Lencioni, D.C., C. Bartolozzi, 2005. *Focal Liver Lesions*, Berlin Heidelberg

Reddy, K.R., Kligerman, S., Levi, J., Livingstone, A., Molina, E., Franceschi, D., Badalamenti, S., Jeffers, L., Tzakis, A., Schiff, E.R., 2001. Benign and solid tumors of the liver: relationship to sex, age, size of tumors, and outcome. *Am Surg* 67, 173-178.

Rooks, J.B., Ory, H.W., Ishak, K.G., Strauss, L.T., Greenspan, J.R., Hill, A.P., Tyler, C.W., Jr., 1979. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *Jama* 242, 644-648.

Sato, Y., Harada, K., Ikeda, H., Fijii, T., Sasaki, M., Zen, Y., Nakanuma, Y., 2009. Hepatic stellate cells are activated around central scars of focal nodular hyperplasia of the liver--a potential mechanism of central scar formation. *Human pathology* 40, 181-188.

Scalori, A., Tavani, A., Gallus, S., La Vecchia, C., Colombo, M., 2002. Oral contraceptives and the risk of focal nodular hyperplasia of the liver: a case-control study. *American journal of obstetrics and gynecology* 186, 195-197.

Schaefer, J.F., Schlemmer, H.P., 2006. Total-body MR-imaging in oncology. *Eur Radiol* 16, 2000-2015.

Schlemmer, H.P., Schafer, J., Pfannenber, C., Radny, P., Korchidi, S., Muller-Horvat, C., Nagele, T., Tomaschko, K., Fenchel, M., Claussen, C.D., 2005. Fast whole-body assessment of metastatic disease using a novel magnetic resonance imaging system: initial experiences. *Invest Radiol* 40, 64-71.

Schwartz, S.I., Husser, W.C., 1987. Cavernous hemangioma of the liver. A single institution report of 16 resections. *Ann Surg* 205, 456-465.

Shen, Y.H., Fan, J., Wu, Z.Q., Ma, Z.C., Zhou, X.D., Zhou, J., Qiu, S.J., Qin, L.X., Ye, Q.H., Sun, H.C., Huang, X.W., Tang, Z.Y., 2007. Focal nodular hyperplasia of the liver in 86 patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 6, 52-57.

Shirkhoda, A., Farah, M.C., Bernacki, E., Madrazo, B., Roberts, J., 1994. Hepatic focal nodular hyperplasia: CT and sonographic spectrum. *Abdominal imaging* 19, 34-38.

Spangenberg, H.C., Mohr, L., Blum, H.E., 2007. [Regional therapy of liver tumors]. *Internist (Berl)* 48, 40-45.

Spangenberg, H.C.T., Robert; Blum, Hubert E., 2007. Der Leberrundherd. *Dtsch. Arztebl* 104(33).

Spangenberg, T., Grahn, H., van der Schalk, H., Kuck, K.H., 2012. [Paraquat poisoning. Case report and overview]. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 107, 270-274.

Sporea, I., Badea, R., Martie, A., Sirli, R., Socaciu, M., Popescu, A., Danila, M., 2011. Contrast enhanced ultrasound for the characterization of focal liver lesions. *Medical ultrasonography* 13, 38-44.

Strobel, D.B., Thomas, 2006. Diagnostik bei fokalen Leberläsionen: Stellenwert der Kontrastmittelsonographie. *Dtsch.Arztebl* 12.

Tekin A, K.S., Esen H, 2009. Giant hepatic hemangioma treated with enucleation after selective portal ven embolization. *Erciyes Medical Journal* 1, 19-23.

Trastek, V.F., van Heerden, J.A., Sheedy, P.F., 2nd, Adson, M.A., 1983. Cavernous hemangiomas of the liver: resect or observe? *Am J Surg* 145, 49-53.

van den Esschert, J.W., van Gulik, T.M., Phoa, S.S., 2010. Imaging modalities for focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *Dig Surg* 27, 46-55.

Venook, A.P., Papandreou, C., Furuse, J., de Guevara, L.L., 2010. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. *Oncologist* 15 Suppl 4, 5-13.

Vilgrain, V., Flejou, J.F., Arrive, L., Belghiti, J., Najmark, D., Menu, Y., Zins, M., Vullierme, M.P., Nahum, H., 1992. Focal nodular hyperplasia of the liver: MR imaging and pathologic correlation in 37 patients. *Radiology* 184, 699-703.

von Herbay, A., Vogt, C., Willers, R., Haussinger, D., 2004. Real-time imaging with the sonographic contrast agent SonoVue: differentiation between benign and malignant hepatic lesions. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 23, 1557-1568.

Walther, Z., Jain, D., 2011. Molecular pathology of hepatic neoplasms: classification and clinical significance. *Patholog Res Int* 2011, 403929.

Wang, M., Cui, Z., Yu, G., 1999. [Imaging findings of fibrolamellar hepatocellular carcinoma]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 21, 128-130.

Wanless, I.R., 1990. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: a report of 64 cases among 2,500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. *Hepatology* 11, 787-797.

Wanless, I.R., Mawdsley, C., Adams, R., 1985. On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatology* 5, 1194-1200.

Weimann, A., Ringe, B., Klempnauer, J., Lamesch, P., Gratz, K.F., Prokop, M., Maschek, H., Tusch, G., Pichlmayr, R., 1997. Benign liver tumors: differential diagnosis and indications for surgery. *World J Surg* 21, 983-990; discussion 990-981.

Woitkowiak, M., Raska, M., 2011. Labor 28 AG - Medizinisches Versorgungszentrum (MVZ) Berlin.

Xiao, X., Liu, J., Sheng, M., 2004. Synergistic effect of estrogen and VEGF on the proliferation of hemangioma vascular endothelial cells. *Journal of pediatric surgery* 39, 1107-1110.

Zucman-Rossi, J., Jeannot, E., Nhieu, J.T., Scoazec, J.Y., Guettier, C., Rebouissou, S., Bacq, Y., Leteurtre, E., Paradis, V., Michalak, S., Wendum, D., Chiche, L., Fabre, M., Mellottee, L., Laurent, C., Partensky, C., Castaing, D., Zafrani, E.S., Laurent-Puig, P., Balabaud, C., Bioulac-Sage, P., 2006. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology* 43, 515-524.

9 Danksagungen

Meine Danksagungen werden aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10 Curriculum Vitae

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