

Leitthema: Hepatozelluläres Karzinom

Radiologe 2014 · 54:664–672
 DOI 10.1007/s00117-014-2652-4
 Online publiziert: 18. Juli 2014
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

A. Kircher · G. Bongartz · E.M. Merkle · C.J. Zech

Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsspital Basel, Basel

Rationale Schnittbildgebung des hepatozellulären Karzinoms

Die Herausforderung multimodaler Diagnosekriterien

Die radiologische Diagnostik des HCC ist heute aus dem diagnostischen „work-up“ der zirrhotischen Leber nicht mehr wegzudenken. Die Multidetektorcomputertomographie (MDCT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) spielen mit akkurater Detektion und differenzierter Charakterisierung des HCC eine entscheidende Rolle. Die rasante Weiterentwicklung der MRT macht dieses Verfahren inzwischen für die Evaluation der zirrhotischen Leber bei sehr hohen HCC-Detektionsraten und verbesserter Differenzierbarkeit der verschiedenen Stadien der Hepatokarzinogenese zur Methode der Wahl.

Computertomographie (CT)

Seit der Einführung der Multidetektor-technologie hat sich die CT erheblich weiterentwickelt. Insbesondere die Abdominaldiagnostik profitiert von den technischen Weiterentwicklungen, die sich neben reduzierter Strahlendosis v. a. in schnellerer Akquisition niederschlagen, wodurch störende Bewegungsartefakte infolge Atmung und Darmperistaltik deutlich reduziert wurden.

Untersuchungstechnik

Entscheidend für eine möglichst sensitive HCC-Detektion ist die adäquate Untersu-

chungstechnik: Als Standard hat sich ein triphasisches Untersuchungsprotokoll der Leber etabliert mit einer nativen, einer spärarteriellen (arteriell-dominanten) sowie einer portal-venösen Kontrastierungsphase. Der Wert einer zusätzlichen spät-venösen Phase (z. B. 5 min nach Injektion des Kontrastmittels) zur Detektion eines pathologischen Tumor-“wash-out“ wurde in der Literatur nachgewiesen [14].

Durch die zunehmende Verkürzung der Akquisitionszeiten für die CT-Untersuchung wird das Kontrastmittel(KM)-timing zu einer Herausforderung, da die optimale Kontrastierungsphase an ein nur sehr schmales Akquisitionszeitfenster angepasst werden muss. Hierfür sind der Einsatz moderner KM-Injektoren und ein Bolustiming zwingend notwendig. Empfohlen wird die Verwendung eines KM mit hoher Jodkonzentration (370 mg Jod/ml), einer Flussrate von 5 ml/s sowie einem Gesamtkontrastmittelvolumen von mindestens 80 ml mit einer resultierenden Gesamtdosis von etwa 30 g Jod. Hierdurch kann die Jodapplikation („iodine delivery rate“) während der arteriellen Kontrastierungsphase angehoben werden bei gleichzeitiger Reduktion der Gesamtjoddosis [3, 40]. Die Verzögerung zwischen dem Erreichen der Triggerschwelle von 100 HU (Hounsfield Units) in der Aorta und dem Starten des Scans beträgt gewöhnlich 15 s für die spärarterielle (oder arteriell-dominan-

te) Phase. Die optimale Schichtdicke der rekonstruierten CT-Bilder liegt zwischen 3 und 5 mm. Bei Absenkung der Schichtdicke <3 mm überwiegt das zunehmende Bildrauschen in vielen Fällen den positiven Effekt der höheren räumlichen Auflösung. Dieses Phänomen ließe sich nur durch inadäquate Erhöhung der Strahlendosis kompensieren.

Diagnosekriterien

Für die Bildgebung des HCC sowie zur Läsionsdifferenzierung in einer zirrhotisch umgebauten Leber ist das wichtigste Diagnosekriterium die Darstellung von Veränderungen der Gefäßversorgung von Leberläsionen auf dem Boden der Neoangiogenese [28]. Ergänzend zum intrahepatischen Staging in Bezug auf Anzahl und Größe der HCC-Läsionen sind weitere Faktoren wie Leberzirrhose und Durchgängigkeit der V. portae von klinischer Relevanz, um die Patienten einer geeigneten Therapie zuordnen zu können. In der kontrastverstärkten CT präsentiert sich ein HCC typischerweise als eine hypervaskularisierte (hyperdense) Läsion in der arteriell-dominanten Phase mit nachfolgendem „wash-out“ (hypodens zum Lebergewebe) in der portalvenösen Phase bei relativ zum Lebergewebe reduzierter portalvenöser Blutversorgung (■ **Abb. 1**). Bei zusätzlicher Akquirierung einer spät-venösen Phase kann das pathologische

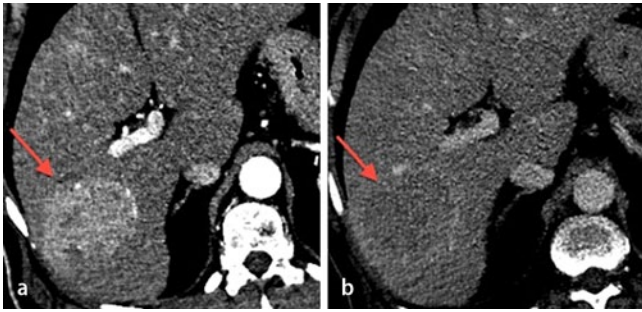


Abb. 1 ▲ CT eines 64-jährigen Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose Stadium Child-Pugh A. Solitäre Läsion (5 cm) in Lebersegment VI mit kräftiger spärarterieller Hypervaskularisation (a) und „wash-out“ in der portalvenösen Phase (b). HCC-typische Kontrastmittelaufnahme der Pseudokapsel in der portalvenösen Phase (b). Biopsische Abklärung mit Nachweis eines mäßig bis wenig differenzierten hepatozellulären Karzinoms (HCC)

„wash-out“ noch deutlicher dargestellt werden [14]. Diese Tatsache ist deswegen von Bedeutung, da nur die koinzidentelle Hypervaskularisation zusammen mit einem „wash-out“ bei einer Läsionsgröße von >1 cm die definitive, nichtinvasive Diagnose eines HCC in der CT oder MRT, entsprechend der 2011 überarbeiteten EASL/AASLD Guidelines (European Association for the Study of the Liver/The American Association for the Study of Liver Diseases) und der aktuell publizierten S3-Leitlinie [6, 10], erlaubt.

In der CT ist die Darstellung dieser vaskulären Veränderungen auch deswegen entscheidend, da keine anderen zuverlässigen Kriterien für die Detektion oder Charakterisierung eines HCC vorliegen. Das Fehlen zusätzlicher bildmorphologischer Kriterien ist die Hauptursache falsch-positiver Befunde (z. B. arteriovenöse Shunts, dysplastische Knoten mit pathologischer Vaskularisation) sowie falsch-negativer Befunde (z. B. gutdifferenziertes HCC ohne arterielle KM-Aufnahme, hypovaskuläres HCC).

Vom radiologisch/pathologischen Aspekt wäre die Differenzierung zwischen Regeneratknoten, low-grade- und high-grade- dysplastischen Knoten sowie gutdifferenziertem HCC sehr erstrebenswert. Diese sogenannte „graue Zone der Hepatokarzinogenese“ bleibt jedoch weiterhin für die radiologische Bildgebung (CT und MRT) weitestgehend unklar und ist teilweise sogar vom pathologischen Aspekt nicht exakt differenzierbar [2]. Mit der kontrastverstärkten CT, welche auf dem Boden von Dichteunterschieden bei

unterschiedlicher vaskulärer Versorgung von Gewebe arbeitet, ist derzeit, ebenso wie mit der alleinigen extrazellulären Kontrastmittel-MRT, ein Beitrag zur Differenzierung dieser unterschiedlichen Entitäten weiterhin nicht möglich [7].

Detektionsrate von HCC-Herden

Die in der Literatur beschriebene Detektionsrate des HCC ist sehr variabel. Eine Studie mit histologischem Vergleich nach Lebertransplantation zeigte eine Sensitivität von 61% bei einer Spezifität von 66% und einem negativen prädiktivem Wert von 30% für die Detektion des HCC im Rahmen eines 3-Phasen-CTs [7]. Eine Subgruppenanalyse in diesem Trial zeigte einen starken Einfluss der Läsionsgröße. Während Läsionen >2 cm eine Detektionsrate von 100% aufwiesen, wurden Läsionen <1 cm nur in 10% der Fälle detektiert [7]. Eine jüngere Studie mit ähnlichem Studiendesign bei Vergleich der CT an einem 16- sowie 64-Zeilen-Gerät mit histologischem Vergleich nach Lebertransplantation zeigte dagegen eine Detektionsrate von 78% für Läsionen <1 cm bei einer Gesamtdetektionsrate von 89% [26]. Kim et al. [21] untersuchten die Gd-EOB-DTPA-MRT bei 1,5 T vs. der 3-Phasen-CT und fanden eine deutlich höhere Sensitivität für die HCC-Detektion von 91,4% in der MRT gegenüber 71,6% der CT.

Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Evaluation der Leberzirrhose stellt für jede Bildgebungsmodalität eine an-

spruchsvolle Aufgabe dar, dies gilt auch für die MRT. Jedoch sind mit der MRT die Diagnosekriterien für die Evaluation fokaler Leberläsionen in der zirrhotischen Leber erweitert, von der Vaskularität über die Zelldichte und Gewebeszusammensetzung unter Berücksichtigung der Präkontrastsequenzen sowie der Diffusionsbildgebung („diffusion-weighted imaging“, DWI), als auch der Integrität der hepatozellulären Funktion und biliären Exkretion mittels hepatobiliärem Kontrastmittel.

Untersuchungstechnik

Die MRT hat sich in der Abdominalbildgebung in Bezug auf Robustheit gegenüber Artefakten, räumlicher Auflösung sowie Untersuchungsgeschwindigkeit dramatisch weiterentwickelt. Dennoch spielt die Kooperabilität des Patienten bei der MRT immer noch eine wesentlich größere Rolle als in der vergleichbaren CT. Der Einsatz von Phased-array-Mehrkanalspulen und schnellen Sequenzen wie Gradient-echo(GRE-) oder Fast-spin-echo(FSE)-Techniken sind jetzt seit vielen Jahren als Standard in der abdominalen Bildgebung etabliert. Die modernen Techniken der parallelen Bildgebung, der Diffusionsbildgebung, der 3-D-GRE mit Interpolation und ultrakurzen Repeatszeiten sowie der atemgetriggerten Navigatorbildgebung wurden erfolgreich eingeführt und finden heute breite Anwendung [37, 47, 49]. Eine Leberuntersuchung enthält gewöhnlich eine

- T1w-2-D-GRE-Sequenz „in-phase“ und „opposed-phase“;
- T2w-single-shot-FSE und/oder T2w-multi-shot-FSE mit Fettsättigung,
- DWI-echoplanar-imaging(EPI)-Sequenz und
- dynamische T1w-3-D-GRE-Sequenz mit Fettsättigung nach KM-Injektion, im Falle der Verwendung eines hepatobiliären KM inklusive der Akquisition einer leberspezifischen Spätphase mittels T1w-3-D-Sequenz.

Die bei der Leber-MRT zum Einsatz kommenden KM sind zum einen extrazelluläre, unspezifische Gadoliniumchelate, zum anderen leberspezifische hepatobiliäre KM mit extrazellulären Eigenschaften. Zur Zeit sind 2 zugelassene hepato-

A. Kircher · G. Bongartz · E.M. Merkle · C.J. Zech

**Rationale Schnittbildgebung des hepatozellulären Karzinoms.
Die Herausforderung multimodaler Diagnosekriterien****Zusammenfassung**

Klinisches/methodisches Problem. CT und MRT bilden den Goldstandard in der bildgebenden Diagnostik des hepatozellulären Karzinoms (HCC). Beide Verfahren erlauben als alleinige Untersuchung bei entsprechendem Kontrastmittelverhalten die Diagnose eines HCC. Eine radiologische Herausforderung stellen immer noch die Detektion von HCC-Läsionen <2 cm, die Abgrenzung prä-maligner und maligner Läsionen von anderen benignen Vorstufen der Hepatokarzinogenese sowie die Dignitätseinschätzung hypovaskulärer Leberläsionen in der zirrhotischen Leber dar.

Leistungsfähigkeit. Beide Untersuchungsmodalitäten erreichen inzwischen für Läsionen >2 cm sehr hohe Detektionsraten zwischen 90 und 100%. Für Läsionen zwischen 1 und 2 cm bestehen Vorteile der MRT mit Sensitivitäten zwischen 80 und 90% gegenüber 60–75% der CT. Die MRT-Diagnostik profitiert neben den multimodalen Diagnosekriterien

zusätzlich vom Einsatz leberspezifischer Kontrastmittel, insbesondere in Kombination mit der Diffusionsbildgebung, wobei sowohl eine Erhöhung der Sensitivität als auch der diagnostischen Genauigkeit für Läsionen <2 cm nachgewiesen werden konnte. Bezüglich der Abgrenzung des HCC von anderen nodulären Herdläsionen der zirrhotischen Leber hat sich gezeigt, dass die gleichzeitig vorliegende arterielle Hypervaskularisation und Hypointensität in der hepatobiliären Phase als spezifisch für das Vorliegen eines HCC einzustufen ist. Zudem ist ein hypointenses Signal in der hepatobiliären Phase mit einem hohen Vorhersagewert von bis zu 100% für das Vorliegen eines High-grade-dysplastischen Knotens oder HCC assoziiert.

Bewertung. Die MRT unter Berücksichtigung von hepatobiliärer und diffusionsgewichteter Bildgebung („diffusion-weighted imaging“, DWI) stellt heutzutage die beste nichtinvasive Bilddiagnostik für die Detek-

tion des HCC sowie zur Charakterisierung von Knoten in der zirrhotischen Leber dar, mit deutlichen Vorteilen gegenüber der CT bei der Detektion kleiner Läsionen <2 cm sowie der Dignitäts- und Prognoseeinschätzung hypovaskulärer Vorstufen im Rahmen der Hepatokarzinogenese.

Empfehlung für die Praxis. Sowohl die MRT als auch die CT ermöglichen einen hohen Standard zur Diagnostik des HCC in der zirrhotischen Leber, mit Vorteilen der MRT bzgl. Detektionsrate und Spezifität. Die CT bietet für den klinischen Alltag eine schnelle, robuste sowie gut verfügbare Modalität mit Vorteilen bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand sowie eingeschränkter Compliance.

Schlüsselwörter

Leberzirrhose · Regeneratknoten · Dignitätseinschätzung · Magnetresonanztomographie (MRT) · Multidetektorcomputertomographie (MDCT)

Rational imaging of hepatocellular carcinoma. The challenge of multimodal diagnostic criteria**Abstract**

Clinical/methodical issue. Both computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) constitute the gold standard in radiological imaging of hepatocellular carcinoma (HCC). In cases of typical contrast behavior each modality as a single dynamic technique allows the diagnosis of HCC. There is still a challenge in detection of small HCCs <2 cm, in differentiating HCC and high-grade dysplasia from other benign liver lesions as well as the evaluation of hypovascular liver lesions in the cirrhotic liver.

Performance. Nowadays, both modalities achieve high detection rates of 90–100% for lesions >2 cm. Regarding lesions between 1 and 2 cm there is a higher sensitivity for MRI ranging between 80 and 90% compared to 60–75% with CT. Besides the multimodal diagnostic criteria, MRI provides significant benefits with the use of hepatobiliary con-

trast. Especially in combination with diffusion-weighted imaging (DWI) increased sensitivity and diagnostic accuracy compared to CT has been described for lesions sized <2 cm. Regarding the differentiation from other hepatic nodules in the cirrhotic liver there is strong evidence that the coexistence of arterial enhancement and hypointensity on hepatobiliary imaging is specific for HCC. Moreover, hypointensity on hepatobiliary imaging is associated with a high positive predictive value (PPV) of up to 100% for the presence of high-grade dysplasia and HCC.

Achievements. The use of MRI including hepatobiliary imaging and DWI has to be regarded as the best non-invasive imaging modality for the detection of HCC and for the characterization of nodules in patients with liver cirrhosis. In comparison to CT there are benefits regarding detection of small lesions

<2 cm and evaluation of hypovascular liver lesions in the context of the hepatocarcinogenesis including prognostic values of pre-malignant lesions.

Practical recommendations. Both MRI and CT provide a high diagnostic performance in evaluation of HCC in liver cirrhosis. With MRI there are considerable advantages regarding the detection rate and specificity. For daily clinical routine, CT offers a fast, reliable and easy available modality with benefits for patients in reduced general state of health and restricted compliance.

Keywords

Liver cirrhosis · Regenerative nodule · Dignity estimation · Magnetic resonance imaging (MRI) · Multidetector computed tomography (MDCT)

biliäre KM auf dem Markt: Gadobensäure-Dimeglumin/Gd-BOPTA (MultiHance®, Bracco Imaging, Mailand, Italien) und Gadoxetalsäure/Gd-EOB-DTPA (Primovist®, Bayer Healthcare AG, Berlin, Deutschland).

Diagnosekriterien**Native Untersuchungssequenzen**

Die native MRT spielt eine wichtige Rolle bei der Charakterisierung verschiedener Gewebekomponenten. Die Signalintensität nodulärer Läsionen in der zirrhotischen Leber kann in nativen T1w- und T2w-Sequenzen variieren (■ Tab. 1).

Kupferablagerungen, Glykogen, intratumorale Einblutungen sowie Fett in einem Knoten führen zu einem hyperintensiven Signal in der nativen T1w-Sequenz. Da das hyperintense Signal sowohl in dys-

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 1 Zusammenfassung typischen und häufigen Signalverhaltens von Regenerat-, dysplastischen Knoten und HCCs

	Regeneratknoten	Dysplastischer Knoten	HCC
<i>Natives MRT</i>			
T1w-2-D-GRE	=	↑	↓ oder ↑
T2w-FSE fs	= oder ↓	= oder ↓	↑
Diffusion (hoher b-Wert)	↓	↓ HGDN ↑	↑
<i>Frühe KM-Dynamik</i>			
Arterielle Phase	Kein Enhancement	Kein Enhancement	Arteriell Enhancement
Portal-/spätvenöse Phase	Kein „wash-out“	Kein „wash-out“	„Wash-out“
<i>Leberspezifische Phase mit hepatobiliärem KM</i>			
Leberspezifische Phase mit hepatobiliärem KM	=	↓ oder ↑ HGDN ↓	↓

Signalverhalten im Vergleich zum Leberparenchym: ↑ hypointens, ↓ hyperintens, = isointens.
 HCC hepatozelluläres Karzinom, GRE Gradientenecho, FSE „fast spin-echo“, fs fettsaturiert, HGDN High-grade-dysplastischer Knoten, KM Kontrastmittel.

plastischen Knoten als auch in ca. 30% der moderat differenzierten HCC auftritt, scheint es unmöglich, die Entität eines Knotens allein auf dem Boden des Signalverhaltens in der T1-Wichtung zu bestimmen [16]. In der T2w-Sequenz ist ein hyperintenses Signal mit Mosaikmuster das HCC-typische Verhalten, welches in 77% der Fälle in einer Läsionsgröße >3 cm vorlag [16]. Somit stellt die Kombination der Signalintensitäten in T1- sowie T2-gewichteten Bildern einen Mosaikstein in der Differenzialdiagnostik hepatobiliärer Knoten der zirrhotischen Leber dar.

Ein in der T1-Wichtung hyperintenser sowie in der T2-Wichtung iso- oder hypointenser Knoten weist darauf hin, dass die Läsion ein hohes Risiko für eine maligne Transformation aufweist (High-grade-dysplastischer Knoten oder frühes gut-differenziertes HCC). Im Gegensatz dazu repräsentieren Knoten mit hyperintensem Signal in der T1w und iso- oder hyperintensem Signal in der T2w gewöhnlich ein eindeutiges HCC [39]. Zudem konnte in einer jüngeren Untersuchung gezeigt werden, dass ein hyperintenses Signal in der T2w bei hypovaskulären, in der hepatobiliären Phase hypointensen Läsionen ein deutlicher unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer im Verlauf dann hypervaskularisierten Läsion im Sinne eines typischen HCC darstellt [15]. Ein isointenser Knoten in der T1w mit hypobis isointensem Signal in der T2w repräsentiert das typische Signalverhalten eines Regeneratknotens [11]. Andere morphologische Eigenschaften des HCC, welche in den Präkontrastsequenzen (aber auch

nach KM-Gabe) dargestellt werden können, beinhalten die Pseudokapsel [9] sowie das Mosaikmuster [32].

Diffusionsbildgebung

Die Diffusionsbildgebung spielte für lange Zeit nur eine untergeordnete Rolle in der abdominalen Bildgebung. Mit der Einführung neuer Scannergenerationen mit homogenerem Magnetfeld und der Einführung der parallelen Bildgebung hat sich die DWI mit echoplanarer Bildgebung jedoch zu einer praktikablen, robusten Technik mit hoher Bildqualität entwickelt [42, 46]. Mit der DWI kann die Detektionsrate fokaler Leberläsionen erhöht werden, insbesondere aufgrund des Black-blood-Effekts bei niedrigen b-Werten, wodurch auch sehr kleine sowie gefäßständige Läsionen einfach und schnell dargestellt werden [46]. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus DWI-Bildgebung plus Gadolinium(Gd)-verstärkten Sequenzen mit hepatobiliärem KM sowohl die Sensitivität als auch die Genauigkeit der Detektion kleiner HCC-Läsionen <2 cm steigern kann [19, 34]. Bezüglich der Spezifität leistet die DWI eine Hilfestellung zur Differenzierung des HCC von benignen Leberläsionen wie Regeneratknoten oder dysplastischen Knoten als auch arteriellen Pseudoläsionen [25, 29, 30]. Erste Daten zeigen darüber hinaus, dass ein hyperintenses Signal in der DWI von hypovaskulären, in der hepatobiliären Phase hypointensen Leberläsionen einen positiven Prädiktor für die Entwicklung eines hypervasku-

lären HCC darstellt [22]. Die Quantifizierung der Diffusionsrestriktion mittels „apparent diffusion coefficient“ (ADC) liefert zusätzliche Informationen zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen [5, 42], und erste Daten zeigen eine mögliche Differenzierbarkeit zwischen dysplastischen Knoten (DN) und HCC mithilfe des ADC [5, 31, 44].

Kontrastmittel-MRT

Die dynamische MRT der Leber mit Gd-haltigen Kontrastmitteln liefert Informationen über Veränderungen der Gefäßversorgung hepatischer Knoten in der zirrhotischen Leber und ist wesentlicher Bestandteil bei der Evaluation von Patienten mit suspeziiertem HCC.

Bezüglich der Diagnosekriterien des HCC gilt für die MRT das analoge Kontrastmittelverhalten wie bereits für die Diagnostik mit der CT beschrieben, und zwar eine hypervaskuläre Läsion in der arteriell-dominanten Phase mit einem pathologischen „wash-out“ in der venösen oder spätvenösen Phase (■ **Abb. 2**). Dünnschichtige, Gd-verstärkte T1w-3-D-GRE-Sequenzen ermöglichen die HCC-Detektion mit einer Sensitivität von 76%, einer Spezifität von 75% und einem negativen Vorhersagewert von 50% [7]. Die Daten von Burrel et al. [7] erscheinen auf den ersten Blick nur mäßig überzeugend; allerdings muss berücksichtigt werden, dass diese auf dem Boden vollständiger Leberexplantation validiert sowie eine große Anzahl kleiner Läsionen berücksichtigt wurden (<2 cm). Insgesamt zeigt die MRT in dieser Studie bzgl. der HCC-Detektion bessere Ergebnisse im direkten Vergleich zur CT (Sensitivität 76% MRT vs. 61% CT).

Für größere HCC-Läsionen mit einem Durchmesser von über 2 cm zeigten MRT und CT jeweils eine Detektionsrate von 100%, zwischen 1 und 2 cm Läsionsgröße eine Detektionsrate von 89 und 65% (p=0,03) sowie für Läsionen unter 1 cm Werte von 34 und 10% (p=0,06). Gestützt werden die Daten durch die Ergebnisse von Lauenstein et al. [24], die mithilfe Gd-verstärkter 3-D-GRE-Sequenzen eine HCC-Detektionsrate von 77,8% ermittelten (>2 cm; 100%; <2 cm 55,6%). In verschiedenen weiteren Trials wurden die

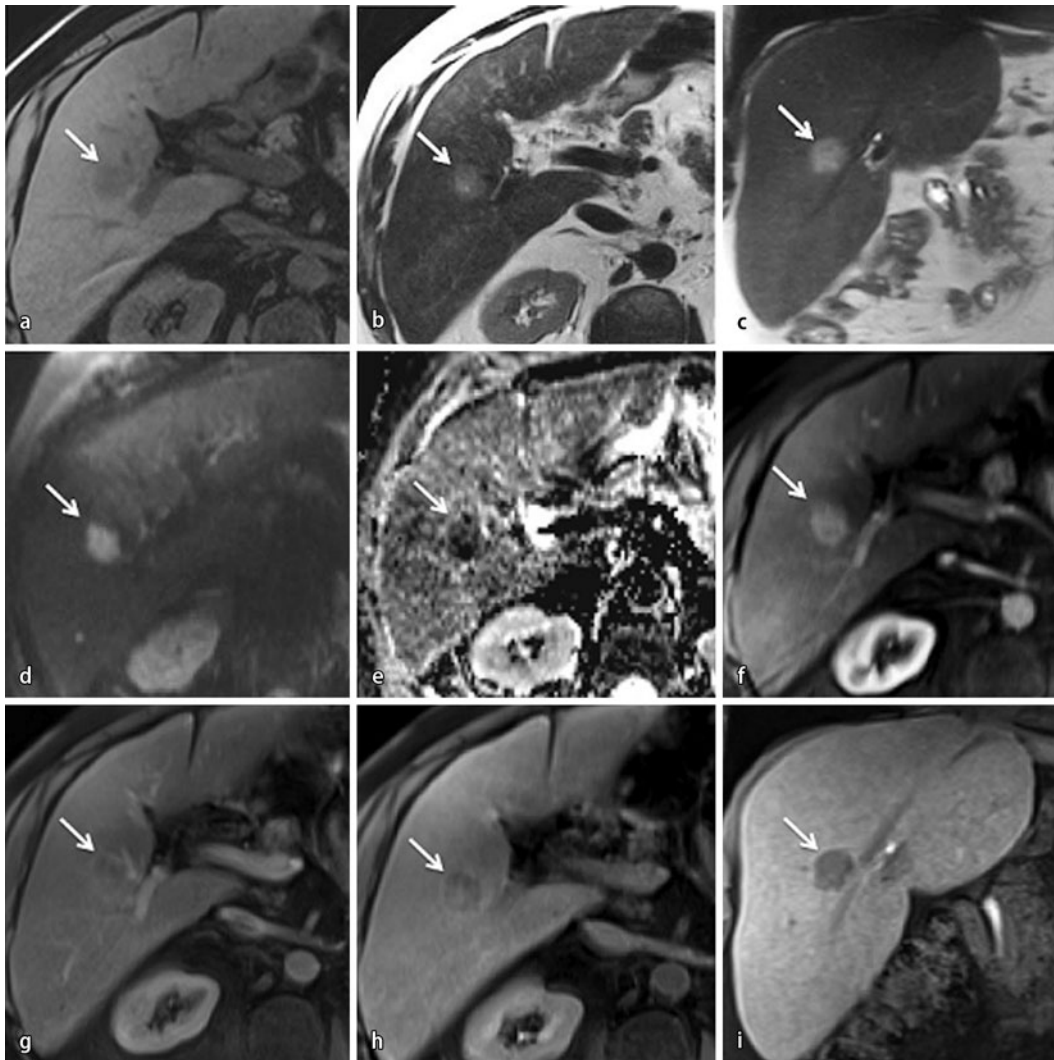


Abb. 2 ◀ MRT eines 66-Jährigen mit chronischer Steatohepatitis unklarer Ätiologie. Leber-MRT mit hepatobiliärem Kontrastmittel (Gd-EOB-DTPA). Typisches Signalverhalten eines histologisch gesicherten, gering differenzier- ten HCC an der Segment- grenze V/VIII, hypointense Darstellung in der T1w-3-D-GRE-Bildgebung nativ (a). Hyperintense Signalgebung in T2-gewichteten Sequenzen (Tra-T2-FSE (b) sowie Cor-T2-singleshot-FSE (c)). Hyperintensität in der DWI (b=50, d) mit Signalabsenkung auf der ADC-Karte als Zeichen erhöhter Zellularität (e). HCC-typische spärarterielle Hypervaskularisation mit partiellem portalvenösem „wash-out“ in den dynamischen T1w-3-D-GRE-fs-Sequenzen post KM (f, g). Fehlender hepatobiliärer Uptake in der leberspezifischen Phase (T1w-3-D-GRE-tra- (h) und -cor-Bildgebung (i), jeweils ca. 20 min nach KM-Applikation). HCC hepatozelluläres Karzinom, GRE Gradientenecho, FSE „fast spin-echo“, DWI „diffusion-weighted imaging“, ADC „apparent diffusion coefficient“ KM Kontrastmittel

Diagnostik mittels Ultraschall, mehrphasischer CT sowie MRT verglichen, wobei sich jeweils die MRT als die überlegene Technik in der HCC-Detektion gezeigt hat [8, 18, 36, 41]. Neben der höheren Detektionsrate stellt es auch die spezifischere Methode dar mit im Vergleich zur CT geringerer Rate falsch-positiver Läsionen bei der Differenzierung zwischen HCC und Regeneratknoten [4, 7]. Erklären lässt sich dieser Sachverhalt durch die zusätzlichen diagnostischen Kriterien, welche die MRT in der Dignitätseinschätzung bietet (z. B. Signalintensität in der T2w- und DWI-Bildgebung). In diesem Zusammenhang sind die Ergebnisse von Holland et al. [12] interessant, die Läsionen analysierten, welche sich nur in arteriell-dominanter Kontrastierungsphase demarkierten (isointens in T2w-Bildern, kein „wash-out“) mit dem Ergebnis, dass 93% der Lä-

sionen in der histologischen Auswertung keine HCC-Läsionen darstellten. Daher müssen hypervaskuläre Herdläsionen der zirrhotischen Leber immer in Zusammenschau des Signalverhaltens in den nativen Untersuchungssequenzen sowie der Auswaschkinetik interpretiert werden.

Stellenwert hepatobiliärer Kontrastmittel

Der Einsatz leberspezifischer Kontrastmittel zielt bzgl. der HCC-Detektion auf die Erhöhung von Sensitivität und Spezifität in der MRT der zirrhotischen Leber. Die hepatobiliären Kontrastmittel werden aktiv mittels eines Transportmechanismus in die Hepatozyten aufgenommen und anschließend via biliärer Exkretion über das Gallengangssystem ausgeschieden. Im derzeitigen klinischen Einsatz befinden

sich 2 hepatobiliäre Kontrastmittel mit jeweils auch extrazellulären Eigenschaften, Gd-BOPTA und Gd-EOB-DTPA. Beide können als Bolus injiziert werden und bieten sowohl eine suffiziente vaskuläre als auch hepatobiliäre Untersuchungsphase [35, 43, 48]. Der Hauptunterschied besteht in der Gadoliniumdosierung (Gd-EOB-DTPA: 0,025 mmol/kgKG im Vergleich zu Gd-BOPTA 0,05 mmol/kgKG) und dem höheren Anteil leberspezifischer Aufnahme von Gd-EOB-DTPA (50 vs. 5%) im Vergleich zu Gd-BOPTA mit der Konsequenz, dass die hepatobiliäre Untersuchungsphase mit Gd-EOB-DTPA nach 20 min, mit Gd-BOPTA etwa nach 1 h erhoben werden kann.

Aufgrund der extrazellulären Eigenschaften sind beide hepatobiliären Kontrastmittel zur Darstellung der Vaskularität intrahepatischer Läsionen geeignet.

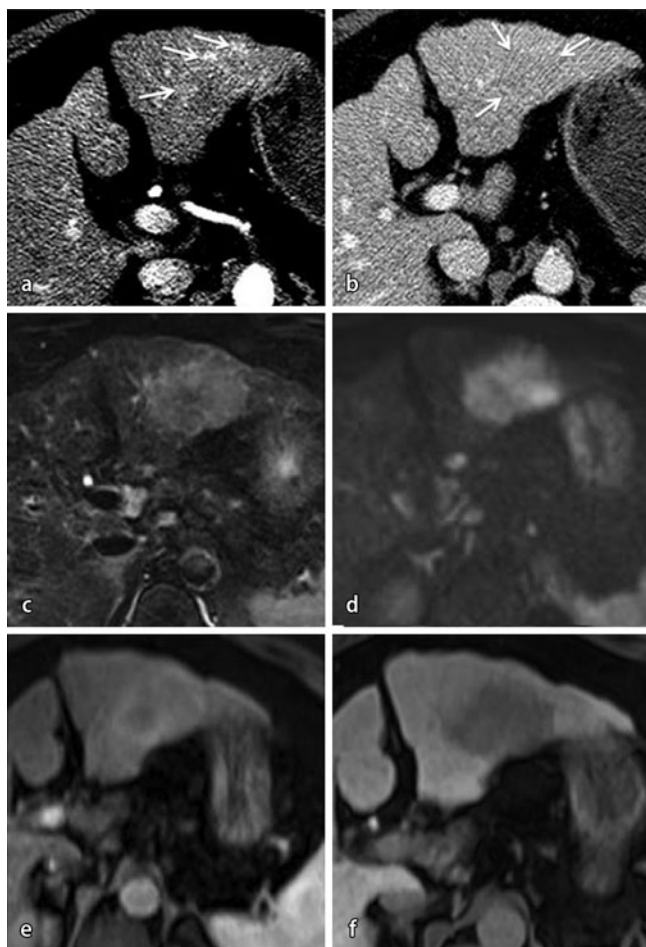


Abb. 3 ▲ Leber-CT (a, b) und MRT (c, d, e, f) eines Patienten mit bioptisch gesichertem HCC im Segment II/III der Leber. CT: zu beachten ist die nur unscharfe Demarkation der Läsion in der arteriellen (a) und portalvenösen (b) Kontrastierungsphase mit angedeutetem randständigem arteriellem KM-Enhancement sowie flauem „wash-out“ portalvenös. MRT: im Vergleich zur CT deutlich bessere Demarkation des Herdbefundes mit hyperintensem Signal in der nativen T2w-fs-Bildgebung (c), Diffusionsrestriktion in der DWI (hoher B-Faktor, d) sowie fehlendem hepatobiliärem Uptake in der leberspezifischen Phase (f) mit hepatobiliärem Kontrastmittel (Gd-EOB-DTPA). Analog der CT nur flaves Enhancement der Läsion in der arteriellen Kontrastierungsphase (in der T1w-3-D-GRE-fs-Sequenz post KM) (e). HCC hepatozelluläres Karzinom, KM Kontrastmittel, fs fettsaturiert, DWI „diffusion-weighted imaging“, GRE Gradientenecho

Bezüglich Gd-EOB-DTPA wurde die frühe dynamische Phase aufgrund der niedrigeren Dosierung des Gadoliniums infrage gestellt, jedoch konnten mehrere Berichte zeigen, dass eine suffiziente arterielle Kontrastierungsphase mit akkurater Darstellung hypervaskulärer Tumoren möglich ist [13, 45]. Aufgrund des geringeren Injektionsvolumens wird allerdings empfohlen, eine Bolustimingtechnik oder eine „Triple-arterial-phase“-Technik für die Gd-EOB-DTPA-verstärkte MRT durchzuführen. Zudem bestehen Vorteile bei einer langsameren Injektions-

rate mit robusterer sowie sogar kräftigerer arterieller Kontrastierung [50].

Der wesentliche Vorteil gegenüber extrazellulären Kontrastmitteln besteht in der Möglichkeit der Akquisition einer hepatobiliären Phase. Das HCC wird hierbei typischerweise als eine hypointense Läsion in späten Kontrastmittelphasen dargestellt (■ Abb. 2 und 3).

Mithilfe der hepatobiliären Spätphase konnte in mehreren früheren Studien eine Steigerung der HCC-Detektionsrate herausgestellt werden. Di Martino et al. [9] berichteten bei einem Vergleich der

HCC-Detektion von Gd-EOB-DTPA-verstärkter MRT gegenüber einer 64-Zeilen-CT bei histologischem Vergleich über eine diagnostische Genauigkeit von 88% bei einer Sensitivität von 85% der MRT gegenüber 74 bzw. 69% der CT. Zudem konnte gezeigt werden, dass die kombinierte Evaluation mittels hepatobiliärer Spätphase und DWI zu einer akkuraten und sensitiven HCC-Detektion kleiner Läsionen <2 cm (inklusive Detektion hypovaskulärer Läsionen) führt, welche der CT überlegen zu sein scheint [33].

Für beide oben diskutierten hepatobiliären Kontrastmittel konnten auch HCC-Fälle mit hyperintensem Signal in der leberspezifischen Phase nachgewiesen werden. Allerdings trifft dies nur für einen geringen Teil der Läsionen zu (<5%) und ist fast ausschließlich auf das gutdifferenzierte HCC beschränkt [20, 27, 38]. Der Nachweis typischer Veränderungen in der Gefäßversorgung hilft im Allgemeinen bei der exakten Charakterisierung dieser Läsionen. Bis heute wurden keine exakten Grenzwerte für den Uptake von Regeneratknoten, dysplastischen Knoten und HCC definiert. Eine exakte Quantifizierung der gestörten hepatobiliären Aufnahme zur Evaluation von Läsionen in der zirrhotischen Leber wurde aber von mehreren Autoren als wünschenswert erachtet [2, 17, 23]. In diesem Zusammenhang wurde hervorgehoben, dass die hepatobiliäre MRT bei der Detektion von in Transformation zum gutdifferenzierten HCC befindlichen Knoten, sogenannter „nodules at risk“ (z. B. High-grade-dysplastische Knoten) noch vor Neovaskularisation und vor Entwicklung eines manifesten HCC wichtige Hilfestellung leistet [2]. Bartolozzi et al. [1] konnten mittels GD-EOB-DTPA-verstärkter MRT der Leber mit histologischem Vergleich explantierter zirrhotischer Lebern nachweisen, dass ein hypointenses Signalverhalten von Leberläsionen in der hepatobiliären Phase einen hochspezifischen Hinweis auf das Vorliegen eines High-grade-dysplastischen Knotens oder eines HCC darstellt. Diese Erkenntnisse implizieren, dass z. B. Knoten mit Eigenschaften einer hochgradigen Dysplasie in den nativen Sequenzen (hyperintens in T1w, iso- oder hyperintens in T2w) sowie mit hypointenser Demarkation in der hepatobi-

lären Phase als prämaligene („nodules at risk“) Läsion eingeordnet werden können, auch ohne Nachweis einer Neovaskularisation. Eine entsprechende Signalkonstellation kann dann in der klinischen Praxis z. B. eine bioptische Abklärung eines entsprechenden Befundes indizieren.

Die Akquisition einer hepatobiliären Untersuchungsphase steigert im Zusammenspiel mit anderen Untersuchungssequenzen somit nicht nur die Detektionsrate des HCC, sondern scheint auch die Differenzierbarkeit zu benignen Vorstufen sowie Pseudoläsionen zu verbessern.

Fazit für die Praxis

- Die Vaskularisation der Läsionen stellt weiterhin das diagnostische Hauptkriterium für die Diagnose des HCC dar. Sowohl die CT als auch die MRT ermöglichen als alleinige Untersuchung aufgrund der technischen sowie methodischen Weiterentwicklung mittlerweile eine relativ hohe diagnostische Sicherheit für Läsionen zwischen 1 und 2 cm Läsionsgröße. Für sehr kleine HCC-Läsionen <1 cm besteht weiterhin ein diagnostisches Problem (sowohl bei der Detektion von kleinen HCC als auch bei der Differenzierung anderer, nichtneoplastischer Knoten).
- Obwohl die CT einen hohen Standard für die Detektion des HCC erreicht hat, muss die MRT bei multiplen zur Verfügung stehenden Diagnosekriterien als die beste nichtinvasive Bild diagnostik für die Detektion des HCC sowie die Charakterisierung von Knoten in der zirrhotischen Leber angesehen werden.
- Die hepatobiliäre Bildgebung mittels leberspezifischer Kontrastmittel in Kombination mit der DWI nimmt bei der Steigerung der Detektionsrate kleiner HCC-Läsionen <2 cm, der Identifikation von High-grade-dysplastischen Knoten in Abgrenzung zu benignen Vorstufen sowie der Dignitätseinschätzung hypovaskulärer Läsionen mittlerweile eine wichtige Rolle ein.
- Für den klinischen Einsatz der besten Untersuchungsmethode ist allerdings

nach wie vor auch die Berücksichtigung der Patientencompliance nötig, da ein Teil der Patienten nicht in der Lage ist, die gegenüber einer CT etwas höheren Ansprüche an die Mitarbeit zu erfüllen.

Korrespondenzadresse



PD Dr. C.J. Zech
Klinik für Radiologie und
Nuklearmedizin,
Universitätsspital Basel,
Petersgraben 4, 4031 Basel,
Schweiz
Christoph.Zech@usb.ch

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C.J. Zech und E.M. Merkle weisen auf folgende Beziehungen hin: C.J. Zech – Advisory Board und Vortragshonorare von Bayer Healthcare; E.M. Merkle – Advisory Board und Vortragshonorare von Bayer Healthcare und Bracco. A. Kircher und G. Bongartz geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Bartolozzi C, Battaglia V, Bargellini I et al (2013) Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of 102 nodules in cirrhosis: correlation with histological findings on explanted livers. *Abdom Imaging* 38:290–296
2. Bartolozzi C, Crocetti L, Lencioni R et al (2007) Biliary and reticuloendothelial impairment in hepatocarcinogenesis: the diagnostic role of tissue-specific MR contrast media. *Eur Radiol* 17:2519–2530
3. Boll DT, Merkle EM (2009) Diffuse liver disease: strategies for hepatic CT and MR imaging. *Radiographics* 29:1591–1614
4. Brancatelli G, Baron RL, Peterson MS et al (2003) Helical CT screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: frequency and causes of false-positive interpretation. *AJR Am J Roentgenol* 180:1007–1014
5. Bruegel M, Holzapfel K, Gaa J et al (2008) Characterization of focal liver lesions by ADC measurements using a respiratory triggered diffusion-weighted single-shot echo-planar MR imaging technique. *Eur Radiol* 18:477–485
6. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver D (2011) Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 53:1020–1022
7. Burrell M, Llovet JM, Ayuso C et al (2003) MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 38:1034–1042

8. De Ledinghen V, Laharie D, Lécésne R et al (2002) Detection of nodules in liver cirrhosis: spiral computed tomography or magnetic resonance imaging? A prospective study of 88 nodules in 34 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 14:159–165
9. Grazioli L, Olivetti L, Fugazzola C et al (1999) The pseudocapsule in hepatocellular carcinoma: correlation between dynamic MR imaging and pathology. *Eur Radiol* 9:62–67
10. Greten TF, Malek NP, Schmidt S et al (2013) Diagnosis of and therapy for hepatocellular carcinoma. *Z Gastroenterol* 51:1269–1326
11. Hanna RF, Aguirre DA, Kased N et al (2008) Cirrhosis-associated hepatocellular nodules: correlation of histopathologic and MR imaging features. *Radiographics* 28:747–769
12. Holland AE, Hecht EM, Hahn WY et al (2005) Importance of small (< or =20-mm) enhancing lesions seen only during the hepatic arterial phase at MR imaging of the cirrhotic liver: evaluation and comparison with whole explanted liver. *Radiology* 237:938–944
13. Huppertz A, Haraida S, Kraus A et al (2005) Enhancement of focal liver lesions at gadoteric acid-enhanced MR imaging: correlation with histopathologic findings and spiral CT – initial observations. *Radiology* 234:468–478
14. Hwang GJ, Kim MJ, Yoo HS et al (1997) Nodular hepatocellular carcinomas: detection with arterial-, portal-, and delayed-phase images at spiral CT. *Radiology* 202:383–388
15. Hyodo T, Murakami T, Imai Y et al (2013) Hypovascular nodules in patients with chronic liver disease: risk factors for development of hypervascular hepatocellular carcinoma. *Radiology* 266:480–490
16. Kadoya M, Matsui O, Takashima T et al (1992) Hepatocellular carcinoma: correlation of MR imaging and histopathologic findings. *Radiology* 183:819–825
17. Kanematsu M, Kondo H, Goshima S et al (2008) Magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 75(Suppl 1):65–71
18. Kang BK, Lim JH, Kim SH et al (2003) Preoperative depiction of hepatocellular carcinoma: ferumoxides-enhanced MR imaging versus triple-phase helical CT. *Radiology* 226:79–85
19. Kim JE, Kim SH, Lee SJ et al (2011) Hypervascular hepatocellular carcinoma 1 cm or smaller in patients with chronic liver disease: characterization with gadoteric acid-enhanced MRI that includes diffusion-weighted imaging. *AJR Am J Roentgenol* 196:W758–W765
20. Kim JJ, Lee JM, Choi JY et al (2008) The value of gadobenate dimeglumine-enhanced delayed phase MR imaging for characterization of hepatocellular nodules in the cirrhotic liver. *Invest Radiol* 43:202–210
21. Kim YK, Kim CS, Han YM et al (2009) Detection of hepatocellular carcinoma: gadoteric acid-enhanced 3-dimensional magnetic resonance imaging versus multi-detector row computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 33:844–850
22. Kim YK, Lee WJ, Park MJ et al (2012) Hypovascular hypointense nodules on hepatobiliary phase gadoteric acid-enhanced MR images in patients with cirrhosis: potential of DW imaging in predicting progression to hypervascular HCC. *Radiology* 265:104–114
23. Kudo M (2008) Hepatocellular carcinoma 2009 and beyond: from the surveillance to molecular targeted therapy. *Oncology* 75(Suppl 1):1–12

24. Lauenstein TC, Salman K, Morreira R et al (2007) Gadolinium-enhanced MRI for tumor surveillance before liver transplantation: center-based experience. *AJR Am J Roentgenol* 189:663–670
25. Lee JY, Kim SH, Jeon YH et al (2010) Ferucarbotran-enhanced magnetic resonance imaging versus gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for the preoperative detection of hepatocellular carcinoma: initial experience. *J Comput Assist Tomogr* 34:127–134
26. Luca A, Caruso S, Milazzo M et al (2010) Multidetector-row computed tomography (MDCT) for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic candidates for liver transplantation: prevalence of radiological vascular patterns and histological correlation with liver explants. *Eur Radiol* 20:898–907
27. Marti-Bonmati L (1997) MR imaging characteristics of hepatic tumors. *Eur Radiol* 7:249–258
28. Matsui O (2004) Imaging of multistep human hepatocarcinogenesis by CT during intra-arterial contrast injection. *Intervirology* 47:271–276
29. Motosugi U, Ichikawa T, Sou H et al (2010) Distinguishing hypervascular pseudolesions of the liver from hypervascular hepatocellular carcinomas with gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Radiology* 256:151–158
30. Muhi A, Ichikawa T, Motosugi U et al (2009) High-b-value diffusion-weighted MR imaging of hepatocellular lesions: estimation of grade of malignancy of hepatocellular carcinoma. *J Magn Reson Imaging* 30:1005–1011
31. Nishie A, Tajima T, Asayama Y et al (2011) Diagnostic performance of apparent diffusion coefficient for predicting histological grade of hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol* 80:e29–e33
32. Onaya H, Itai Y (2000) MR imaging of hepatocellular lesions. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 8:757–768
33. Park MJ, Kim YK, Lee MH et al (2013) Validation of diagnostic criteria using gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted MR imaging for small hepatocellular carcinoma (≤ 2.0 cm) in patients with hepatitis-induced liver cirrhosis. *Acta Radiol* 54:127–136
34. Park MJ, Kim YK, Lee MW et al (2012) Small hepatocellular carcinomas: improved sensitivity by combining gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted MR imaging patterns. *Radiology* 264:761–770
35. Reimer P, Schneider G, Schima W (2004) Hepatobiliary contrast agents for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development and applications. *Eur Radiol* 14:559–578
36. Rode A, Bancel B, Douek P et al (2001) Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver. *J Comput Assist Tomogr* 25:327–336
37. Rofsky NM, Lee VS, Laub G et al (1999) Abdominal MR imaging with a volumetric interpolated breath-hold examination. *Radiology* 212:876–884
38. Saito K, Kotake F, Ito N et al (2005) Gd-EOB-DTPA enhanced MRI for hepatocellular carcinoma: quantitative evaluation of tumor enhancement in hepatobiliary phase. *Magn Reson Med Sci* 4:1–9
39. Shinmura R, Matsui O, Kobayashi S et al (2005) Cirrhotic nodules: association between MR imaging signal intensity and intranodular blood supply. *Radiology* 237:512–519
40. Sofue K, Tsurusaki M, Kawasaki R et al (2011) Evaluation of hypervascular hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver: comparison of different concentrations of contrast material with multi-detector row helical CT – a prospective randomized study. *Eur J Radiol* 80:e237–e242
41. Stoker J, Romijn MG, De Man RA et al (2002) Prospective comparative study of spiral computer tomography and magnetic resonance imaging for detection of hepatocellular carcinoma. *Gut* 51:105–107
42. Taouli B, Vilgrain V, Dumont E et al (2003) Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot echo-planar MR imaging sequences: prospective study in 66 patients. *Radiology* 226:71–78
43. Vogl TJ, Stupavsky A, Pegios W et al (1997) Hepatocellular carcinoma: evaluation with dynamic and static gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging and histopathologic correlation. *Radiology* 205:721–728
44. Xu PJ, Yan FH, Wang JH et al (2010) Contribution of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the characterization of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver. *J Comput Assist Tomogr* 34:506–512
45. Zech CJ, Grazioli L, Breuer J et al (2008) Diagnostic performance and description of morphological features of focal nodular hyperplasia in Gd-EOB-DTPA-enhanced liver magnetic resonance imaging: results of a multicenter trial. *Invest Radiol* 43:504–511
46. Zech CJ, Herrmann KA, Dietrich O et al (2008) Black-blood diffusion-weighted EPI acquisition of the liver with parallel imaging: comparison with a standard T2-weighted sequence for detection of focal liver lesions. *Invest Radiol* 43:261–266
47. Zech CJ, Herrmann KA, Huber A et al (2004) High-resolution MR-imaging of the liver with T2-weighted sequences using integrated parallel imaging: comparison of prospective motion correction and respiratory triggering. *J Magn Reson Imaging* 20:443–450
48. Zech CJ, Herrmann KA, Reiser MF et al (2007) MR imaging in patients with suspected liver metastases: value of liver-specific contrast agent Gd-EOB-DTPA. *Magn Reson Med Sci* 6:43–52
49. Zech CJ, Schoenberg SO, Herrmann KA et al (2004) Modern visualization of the liver with MRT. Current trends and future perspectives. *Radiologe* 44:1160–1169
50. Zech CJ, Vos B, Nordell A et al (2009) Vascular enhancement in early dynamic liver MR imaging in an animal model: comparison of two injection regimen and two different doses Gd-EOB-DTPA (gadoxetic acid) with standard Gd-DTPA. *Invest Radiol* 44:305–310

Landesspezifische HCV-Überlebensraten

Entsprechend der Deutschen S3-Leitlinie sollte allen Patienten mit Leberzirrhose, chronischer Hepatitis B und Fettleberhepatitis eine Früherkennungsuntersuchung angeboten werden, sofern sie einer HCC-Therapie zugeführt werden können. Hintergrund ist, dass die frühzeitige Diagnose eine potentiell kurative Behandlung (Resektion, Lebertransplantation, lokale Ablation [vor allem Radiofrequenzablation]) ermöglicht und damit zur Senkung der krankheitsspezifischen Mortalität beiträgt. Es ist davon auszugehen, dass regionale Unterschiede wie die Ätiologie der Hepatopathie, ethnische Faktoren aber auch die Umsetzung der Überwachungsprogramme den Verlauf und die Prognose der HCC-Erkrankung beeinflussen. Eine aktuelle Untersuchung zeigt eindrucksvoll, wie unterschiedlich die Prognose von HCC-Patienten in verschiedenen Teilen der Welt (Großbritannien, Hongkong, Japan und Spanien) ist. Ausschlaggebend ist dabei das Tumorstadium bei Erstdiagnose, und dies wird maßgeblich von der Verfügbarkeit von Überwachungsprogrammen und der entsprechenden Adhärenz beeinflusst. Fazit: Die Zahlen und Programme aus Japan sollten daher Ansporn und Vorbild sein, die Empfehlung der internationalen Leitlinien konsequent umzusetzen und Risikopatienten alle sechs Monate einem Ultraschall durch einen erfahrenen Untersucher zuzuführen (AFP fakultativ).

Literatur:

- (1) Greten TF et al., DIAGNOSIS OF AND THERAPY FOR HEPATO-CELLULAR CARCINOMA. *Z Gastroenterol.* 2013; 51: 1269–326
- (2) Johnson P et al., AN INTERNATIONAL COLLABORATIVE STUDY ASSESSING THE ROLE OF AETIOLOGY AND STAGE IN SURVIVAL IN HCC – IMPLICATIONS FOR SCREENING. *EASL 2014*, abs. O110.

Quelle:

Diese Informationen wurden von PD Dr. Marcus-Alexander Wörns (Mainz) zusammengestellt; den vollständigen Text und weitere Kongressberichte zu Hepatitis-Infektionen und anderen hepatologischen Erkrankungen finden Sie auf www.hepatitis-akademie.de, dem Fachportal der Hepatitis-Akademie.



Kommentieren Sie diesen Beitrag auf springermedizin.de

► Geben Sie hierzu den Beitragstitel in die Suche ein und nutzen Sie anschließend die Kommentarfunktion am Beitragsende.