

Aus dem Institut für Röntgendiagnostik  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. D. Hahn

Dynamische kontrastmittelunterstützte Ultraschalluntersuchung  
fokaler Leber Raumforderungen.

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
Medizinische Fakultät  
der  
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg  
vorgelegt von  
Detlef Klein  
aus Heidenheim

Würzburg, November 2004

Referent: Professor Dr. med. D. Hahn

Korreferent: Privatdozent Dr. med. R. Jahns

Dekan: Professor Dr. med. G. Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 04.10.2005

Der Promovend ist Arzt

In Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b> .....	1
<b>2.</b>	<b>Physik und Technik der Ultraschallgeräte</b> .....	3
2.1	Applikatorarten .....	6
2.1.1	Linearscanner.....	6
2.1.2	Konvexscanner.....	6
2.1.3	Sektorscanner.....	6
2.2	Signaldarstellung und Bildrekonstruktion .....	7
2.2.1	A-Mode (Amplitudenwiedergabe).....	7
2.2.2	M-Mode (time motion) .....	8
2.2.3	B-Mode („Brightness“-Modulation).....	8
2.2.4	CW-Doppler (continous wave).....	8
2.2.5	PW-Doppler (pulsed wave).....	9
2.2.6	Farbdoppler- und Farbduplexsonographie.....	9
2.2.7	„Power-Mode“.....	10
2.3	Harmonic Imaging .....	11
<b>3.</b>	<b>Ultraschallkontrastmittel</b> .....	15
3.1	Entwicklung der Echosignalverstärker .....	15
3.1.1	Mikrobläschenhaltige Flüssigkeiten .....	16
3.1.2	Gasgefüllte Mikrohohlkugeln .....	17
3.1.3	Mikrobläschenhaltige Suspensionen.....	17
3.2	Diagnostische Einsatzbereiche von Ultraschallkontrastmitteln.....	18
3.2.1	Rechtsherzkontrastmittel.....	18
3.2.2	Transpulmonal stabile Kontrastmittel.....	19
3.2.2.1	Tumordiagnostik (Detektion bzw. Charakterisierung von Leberräumforderungen) .....	20
3.3	Sicherheitsaspekte.....	22

<b>4.</b>	<b>Entwicklung von Software zur Beurteilung der Perfusion von Lebertumoren</b> .....	25
4.1	Auswertung auf einem externen PC .....	25
4.2	Auswertung der Daten durch eine in das Ultraschallgerät integrierte Software.....	27
<b>5.</b>	<b>Definition von Leberräumforderungen in der CT-, MRT-, US-Diagnostik</b> ....	29
5.1	Computertomographie .....	29
5.2	Magnetresonanztomographie (MRT).....	31
5.3	Ultraschallmorphologie fokaler Leberläsionen.....	33
5.3.1	Hämangiom.....	33
5.3.2	Fokal noduläre Hyperplasie (FNH).....	35
5.3.3	Adenom.....	38
5.3.4	Fokale Verfettung und fokale Nichtverfettung .....	40
5.3.5	Hepatozelluläres Karzinom.....	41
5.3.6	Fibrolamelläres Karzinom.....	43
5.3.7	Cholangiozelluläres Karzinom (CCC).....	45
5.3.8	Lebermetastasen.....	45
5.3.9	Lymphome .....	49
<b>6.</b>	<b>Problem und Fragestellung</b> .....	50
<b>7.</b>	<b>Patienten</b> .....	51
7.1	Patienten.....	51
7.2	Patientenvorbereitung und Aufklärung.....	52
<b>8.</b>	<b>Material und Methode</b> .....	53
8.1	Ultraschallgerät und Schallkopf.....	53
8.2	Auswertungssoftware.....	53
8.3	Untersuchungsvorgang .....	53
8.4	Dokumentation.....	54
8.5	Datenbearbeitung .....	55
8.6	Auswertung durch Untersucher .....	56
8.7	Auswertung durch „blinded reader“ .....	57
<b>9.</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	59
9.1	Statistische Auswertung.....	59
9.2	Definition der Leberräumforderungen.....	65

<b>10.</b>	<b>Diskussion</b> .....	66
<b>11.</b>	<b>Limitationen der Studie</b> .....	73
<b>12.</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	74
<b>13.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	75
<b>14.</b>	<b>Anhang</b> .....	82
14.1	Auswertung B-Bild .....	83
14.2	Auswertung B-Bild mit Kontrastmittel.....	84

## 1. Einleitung

Derzeit stellt der Ultraschall das am meisten angewendete bildgebende Verfahren in der Leberdiagnostik dar. Dies begründet sich in einer Reihe von Vorteilen gegenüber den anderen Schnittbildverfahren wie nahezu uneingeschränkte Verfügbarkeit, niedrige Kosten, fehlende Strahlenexposition und gute Patientenakzeptanz.

Zu beurteilen sind an Hand verschiedener Parameter diffuse Hepathopathien wie Steatosis hepatis oder die Leberzirrhose sowie Raumforderungen. Letztere sind sichtbar ab ca. 0,5 cm in Abhängigkeit ihrer Differenz der Echotextur zum normalen Lebergewebe, der Erfahrung des Untersuchers und der Güte des Ultraschallgerätes. Leberaumforderungen werden unterteilt in solide und liquide Raumforderungen und beschrieben nach ihrer Echotextur als echofrei, echoarm, echogleich, echoreich und echokomplex.

Ein typischer Befund einer echofreien Raumforderung stellt die Leberzyste dar. Sie kommt als glatt konturierte, scharf begrenzte Raumforderung zur Darstellung und zeigt als Charakteristikum eine applikatorferne Schallverstärkung sowie einen Schallschatten am Rand. Leberzysten können auch unregelmäßig deformiert sein durch tangierende Gefäße oder Bänder.

So genannte komplizierte Zysten erfüllen nicht alle dieser Kriterien. Zu ihrer Differentialdiagnose müssen der Echinococcus cysticus, Abszesse, das Hämatom bzw. Serom, Tumornekrosen sowie sehr echoarme solide Tumoren wie z.B. Lymphomherde oder Metastasen berücksichtigt werden.

Solitäre echoarme Herde können atypische Zysten, fokale Entzündungen, z.B. durch Pilze, und auch benigne und maligne Neubildungen darstellen. Bei multiplen echoarmen Raumforderungen muss in erster Linie an Lebermetastasen, Lymphombefall, Entzündungsherde oder an ein multilokuläres hepatozelluläres Karzinom gedacht werden.

Raumforderungen, die isoechogen zur Leber sind, werden meist nur an indirekten Zeichen wie Veränderungen der Kontur der Leber, Verlagerung von Gefäßen, Kapselbildung oder atypischen Gefäßen erkannt. Eine typische echogleiche Raumforderung stellt die fokale noduläre Hyperplasie (FNH) dar.

Differentialdiagnostisch kommen kleine hepatozelluläre Karzinome, Adenome, Regeneratknoten bei Leberzirrhose, fokale Minderverfettungen oder akzessorische Leberlappen in Betracht.

Das Spektrum fokaler echoreicher Raumforderungen ist weit gefächert. Es erstreckt sich von fokalen Mehrverfettungen bis zu benignen oder malignen Raumforderungen.

Hierzu zählt als häufigster benigner Lebertumor das kapilläre Hämangiom.

Mit der alleinigen Grauwertdarstellung der Lebertumoren, d.h. insbesondere ohne Berücksichtigung klinischer Daten oder Verlaufsbeurteilungen ist in den wenigsten Fällen eine sichere Artdiagnose möglich.

Auch der Einsatz der farbkodierten Duplexsonographie (FKDS) erlaubt nur selten eine weitere Differenzierung solider Leber Raumforderungen. So zeigt z.B. die fokale noduläre Hyperplasie häufig das sog. Radspeichenphänomen, d.h. radial verlaufende Gefäße mit zentrifugalem Blutfluss. Alle übrigen fokalen Raumforderungen der Leber zeigen allerdings kein für sie pathognomisches Gefäßbild im Rahmen der ohne Verstärkung durch Ultraschallkontrastmittel detektierbaren kleinen Gefäße. D.h. alle Entitäten können gegenüber dem Leberparenchym hyper-, hypovaskularisiert oder keine mittels FKDS detektierbaren Gefäße zeigen.

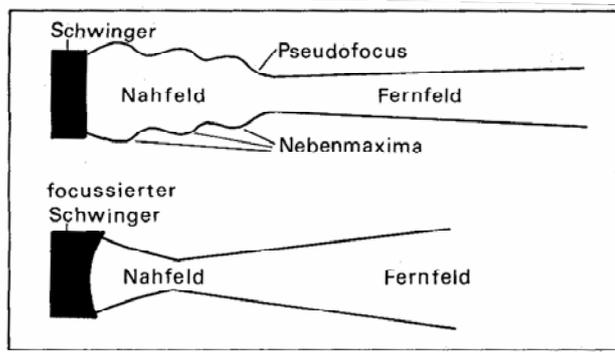
Insgesamt betrachtet ist eine sichere Aussage über die Dignität einer soliden fokalen Leber Raumforderung mit dem Ultraschall im B-Bild und Anwendung der FKDS nur in wenigen Fällen möglich.

Die sicherste, aber invasive Methode zur klinisch notwendigen Abklärung einer Leber Raumforderung ist die perkutane, CT oder Ultraschall gesteuerte Punktion zur Entnahme von Gewebezyllindern.

An weiterer, bildgebender Diagnostik stehen die Spiral-Computertomographie, die Magnetresonanztomographie und nuklearmedizinische Verfahren zur Verfügung. Die intravenöse Applikation von Kontrastmittel bzw. spezifischen Nukliden und die Beurteilung ihrer Kinetik in der Raumforderung im Vergleich zum gesunden Lebergewebe erlauben in den meisten Fällen eine zuverlässigere Aussage zur Dignität. Ziel dieser Arbeit war es, Leber Raumforderungen mittels Ultraschallkontrastmittel zu untersuchen und unter Verwendung quantitativer Parameter eine Methode zu finden, die es erlaubt, auf eine weiterführende Diagnostik zu verzichten.

## 2. Physik und Technik der Ultraschallgeräte

Ultraschall ist die Bezeichnung für mechanische Wellen einer Frequenz von 16000 –  $10^9$  Hz, also jenseits der menschlichen Hörfähigkeit. In der medizinischen Diagnostik verwendet man Frequenzen der Größenordnung von 1 – 10 MHz. Zur Erzeugung des Ultraschalls bedient man sich des umgekehrten piezoelektrischen Effekts (Gebrüder Curie 1888): Polar gebaute Kristalle werden in einem elektrischen Wechselfeld zu trägeheitslos folgenden mechanischen Schwingungen angeregt. Sie geben mechanische Wellen an die Umgebung ab. Der Effekt ist umkehrbar, so dass die Ultraschallschwinger sowohl als Sender als auch als Empfänger benützt werden können [1]. Das Ultraschallfeld beschreibt geometrisch die Ausbreitung der Ultraschallwellen eines Ultraschallsenders (Abb. 1).



**Abb.1:** Vereinfachte zeichnerische Darstellung des Schallfeldes von einem nicht focussierten (oben) und einem focussierten Schwinger (unten).

Die Ausdehnung des Interferenzfeldes wird als Nahfeld bezeichnet und schließt sich direkt dem Schallkopf an, der Übergang vom Nahfeld zum Fernfeld als Focuszone. Die Länge des Nahfeldes ist abhängig vom Verhältnis des Schwingerdurchmessers zur Wellenlänge, der Durchmesser des Nahfeldes hängt bei gegebener Frequenz vom Durchmesser des Ultraschallschwingers ab. Das Nahfeld besitzt besonders in seinem Anfangsteil ein unregelmäßiges Verteilungsmuster mit vielen Nebenkeulen. Hier kommt es zu einer Überlagerung (Interferenz) der Wellen von den unterschiedlichen Stellen der Oberfläche des Transducers. Im Bereich der Focuszone ist die laterale Auflösung am größten.

Bei einer Frequenz von 3,5 MHz beträgt die laterale Diskriminierung (Trennung zweier nebeneinander auf einer Schallkeule liegender Objektpunkte) etwa 2 mm.

Im Bereich des Fernfeldes zeigen die Ultraschallwellen eine Divergenz, die umso geringer ist, je größer das Verhältnis des Schwingerdurchmessers zur Frequenz wird. Das Auflösungsvermögen des Ultraschalls ist definiert als der kleinste Abstand zweier Bildpunkte, die getrennt dargestellt werden können. Man unterscheidet zwischen der axialen Auflösung (in Schallrichtung) und der lateralen Auflösung (quer zur Schallrichtung) (s.o.). Das Auflösungsvermögen in Richtung des Schallkopfes ist von der Dauer des einzelnen Ultraschallimpulses, und damit von der Ultraschallfrequenz abhängig: Die meisten in der Ultraschalldiagnostik verwendeten Ultraschallsender senden keinen Dauerschall, sondern kurze Ultraschallimpulse aus. Die Dauer des einzelnen Ultraschallimpulses, von denen bis zu 1000/sec. abgeschallt werden, ist kurz im Vergleich zu der Sendepause zwischen zwei Impulsen. Bei modernen Geräten lassen sich Impulslängen, die etwa einem 2fachen einer Wellenlänge entsprechen, erreichen. Zwei Punkte lassen sich nur dann trennen, wenn ihr Abstand in Schallrichtung gerade größer ist als eine Impulsdauer. Bei einer Frequenz von 3,5 MHz beträgt die axiale Auflösung etwa 0,5 mm.

Somit ist die Auflösung bei einer kleinen Schallwellenlänge am größten, wobei hier zu beachten ist, dass mit steigender Schallkopffrequenz die Schwächung durch das Gewebe zunimmt, und damit die Eindringtiefe abnimmt. Da jedoch bei der Anwendung des Ultraschalls in der Medizin sowohl eine hohe Auflösung als auch eine große Eindringtiefe erwünscht ist, muss hier ein Kompromiss eingegangen werden.

Die vom Ultraschallschwinger empfangenen Echos sind in der medizinischen Diagnostik die eigentlichen Träger der Information.

Gewertet wird der zeitliche Abstand zwischen Aussendung und Empfang der Echos, sowie die Intensität und eventuell vorhandene Frequenzänderungen. Schließlich können aus der Beurteilung mehrerer, an hintereinander gelegenen Grenzflächen von einem Ultraschallstrahl erzeugten Echos weitere Rückschlüsse auf das beschallte Gewebe getroffen werden, indem seine Durchschalleigenschaften also z.B. das Ausmaß der Schwächung festzustellen sind [2].

Folgende akustischen Eigenschaften des biologischen Gewebes sowie die technische Eigenschaften der verwendeten Geräte sind Voraussetzung um eine Beurteilung der empfangenen Echos möglich zu machen: Die Schallausbreitungsgeschwindigkeit im biologischen Gewebe muss annähernd gleichförmig sein. Diese hängt von der Dichte des Mediums ab. Im Weichteilgewebe bzw. in Flüssigkeit beträgt sie etwa 1500 bis 1600 m/sec, in Luft 331m/sec und im Knochen 3500 m/sec, der Durchschnitt liegt bei  $1550 \text{ m/sec} \pm 100 \text{ m/sec}$  [4].

Die akustischen Eigenschaften verschiedener Gewebe dürfen nur geringfügig differieren, so dass nur ein kleiner Teil des Ultraschalls reflektiert und der größte Teil transmittiert wird. Zusätzlich müssen die aus größerer Entfernung zurückkehrenden Echos verstärkt werden (sog. Tiefenausgleich), um eine homogene Darstellung des untersuchten Gewebes zu erreichen.

## 2.1 Applikatorarten

Folgende Applikatoren stehen in der medizinischen Diagnostik zur Verfügung:

### 2.1.1 Linearscanner

Bei diesem Ultraschallkopf sind bis zu 512 Wandlerelemente in einer Reihe linear angeordnet. Diese Elemente werden elektronisch in Gruppen angesteuert und ermöglichen dadurch eine geometriegenauere Abtastung. Diese Art von Scannern ist besonders geeignet für die Darstellung oberflächlich gelegener Strukturen und zeichnet sich durch eine gleich bleibende Bildqualität bei zunehmender Tiefe aus. Ein Nachteil dieser Schallköpfe ist die relativ große Ankopplungsfläche – häufig nicht den anatomischen Gegebenheiten entsprechend - und die daraus resultierenden „blinden Stellen“ im Untersuchungsgebiet.

### 2.1.2 Konvexscanner

Ein Konvexscanner besitzt ebenso wie ein Linearscanner bis zu 512 Wandlerelemente, die Anordnung erfolgt jedoch auf einer konvex gebogenen Schallkopfoberfläche. Durch die bogenförmige Anordnung der Elemente ist ein solcher Schallkopf ein Kompromiss zwischen den guten Nahfeldeigenschaften eines Linearschallkopfes und dem breiten Abbildungsfeld eines Sektorschallkopfes. Durch diese Eigenschaften eignet sich der Konvexschallkopf besonders für den abdominalen Ultraschall.

### 2.1.3 Sektorscanner

Bei einem Sektorscanner werden die Wandlerelemente durch mechanische Drehung in unterschiedliche Positionen gebracht. Dies führt zu einer radialen Ausbreitung der Ultraschallwellen. Der Vorteil dieser Scanner liegt in der kleinen Ankopplungsfläche; somit können Schallhindernisse wie Rippen oder Darmluft besser umgangen werden. Zusätzlich besitzt ein Sektorscanner einen schmalen Bildausschnitt im Nahbereich und einen großen Bildausschnitt in der Tiefe. Dadurch ist eine Untersuchung großer Organe besser möglich, wobei oberflächlich gelegene Strukturen allerdings schlechter beurteilt werden können.

## 2.2 Signaldarstellung und Bildrekonstruktion

Bevor ein Ultraschallsignal auf einem Monitor wiedergegeben wird, durchläuft es eine Reihe von Prozessen, die eine verbesserte Darstellung ermöglichen.

Die reflektierten Schallwellen werden von den piezoelektrischen Elementen in elektrische Signale umgewandelt. Dabei werden bestimmten Signalhöhen bestimmten Helligkeitswerten zugeordnet.

Die Signalverarbeitung vor dem Einspeichern in den Bildspeicher nennt man pre-processing. Hier können die Signale dynamisch verstärkt und durch spezielle Filter modifiziert werden (z.B. zur besseren Darstellung von Konturen oder zur Glättung des Bildes). Man kann damit eine relativ hohe Verstärkung von schwachen Echos erreichen oder auch schwache Echos unterdrücken, je nach Fragestellung der Untersuchung. Die nachfolgenden Signalverarbeitungsschritte auf dem Weg vom Bildspeicher zum Monitor werden post-processing genannt. Das post-processing kann im Gegensatz zu dem pre-processing auch noch am „eingefrorenen Bild“ Veränderungen vornehmen. Dieses Verfahren eignet sich zum Beispiel dazu, Befunde für Demonstrationszwecke hervorzuheben.

Folgende Signaldarstellungen sind je nach Gerätetyp und Ultraschallkopf möglich:

### 2.2.1 A-Mode (Amplitudenwiedergabe)

Das A-Scan-Verfahren stellt das einfachste eindimensionale Ultraschallverfahren dar. Es erfolgt eine Darstellung der Echosignale in Amplitudenwiedergabe, wie bei Messungen mit dem Oszillographen, d.h. es werden Amplitudenauslenkungen von an Grenzflächen zurückkehrenden Echos entsprechend ihrer Laufzeit als hintereinander geschaltete Amplituden dargestellt.

Die Darstellung im A-Mode ist heute in der abdominellen Diagnostik nicht mehr üblich. Sie wird jedoch als einfach zu handhabende Methode bei der Echoenzephalographie angewendet. Damit kann auf einfache Weise eine Verlaufskontrolle einer Mittellinienverlagerung oder eines subduralen Hämatoms erfolgen.

### 2.2.2 M-Mode (time motion)

Richtet man einen Ultraschallstrahl auf eine sich bewegende Grenzfläche, so kann man den dieser Grenzfläche entsprechenden Bildpunkt (bzw. auch dessen entsprechende Amplitude) aufgrund ihrer Bewegung erkennen und beobachten. Die Darstellung erfolgt als Ort-Zeit-Diagramm, fortlaufend auf einem Streifen. Somit kann man erkennen, ob sich eine reflektierende Grenzfläche, die sich als heller Punkt darstellt, bewegt. Dieses Verfahren findet in erster Linie in der kardiologischen Diagnostik zur Beurteilung der Herzklappentätigkeit seinen Einsatz.

### 2.2.3 B-Mode („Brightness“-Modulation)

Beim B-Mode handelt es sich um das eigentliche bildgebende Verfahren. Hierbei werden reflektierte Ultraschallimpulse entsprechend ihrer Intensitäten in unterschiedlich hellen Bildpunkten auf dem Bildschirm dargestellt. Einem Amplitudenwert von beispielsweise 100 wird dann willkürlich die Farbe weiß zugeordnet, 70 hellgrau, 30 dunkelgrau, und 0 schwarz. Die Schallwellen werden fächerförmig oder parallel in das Gewebe eingestrahlt, nach ihrer Reflexion im Gewebe wieder empfangen und entsprechend ihrem zeitlichen Eintreffen Zeile für Zeile aneinandergereiht. Das Schnittbild ist zweidimensional und wird mit ca. 120 Bildzeilen aufgebaut. Es erfolgt eine elektronische Verarbeitung der unterschiedlichen Echointensitäten zu Bildpunkten unterschiedlicher Dichte, dadurch entstehen Helligkeits- oder Grauwert-Stufen. Das Ergebnis ist ein so genannter Compound-Scan. Das bedeutet, dass das Bild entsteht, indem viele A-Scans zunächst in Grauwerte umgewandelt werden und dann zu einem Schnittbild zusammengesetzt werden.

### 2.2.4 CW-Doppler (continuous wave)

Unter Ausnutzung des Doppler-Effektes ist ebenfalls eine Untersuchung von sich bewegenden Grenzflächen möglich. Der Doppler-Effekt bewirkt eine Zunahme oder Abnahme der Frequenz des ausgesendeten Ultraschallstrahls, wenn er an einer sich bewegenden Grenzfläche reflektiert wird.

Aus der Frequenzänderung kann somit auf Geschwindigkeit und Richtung der sich bewegenden Grenzfläche geschlossen werden. Hierzu werden zwei piezoelektrische Elemente verwendet, eines für die kontinuierliche Aussendung von Schallimpulsen, das zweite für den Empfang der reflektierten Echos.

Die Signale können über einen Lautsprecher direkt hörbar gemacht werden, oder optisch als Frequenzspektren dargestellt werden. Eine Tiefenlokalisierung der reflektierten Echos ist bei diesem Verfahren nicht möglich.

#### 2.2.5 PW-Doppler (pulsed wave)

Im Gegensatz zum CW-Doppler dient beim PW-Doppler ein piezoelektrisches Element gleichzeitig als Sender und Empfänger. Die Registrierung der Echosignale erfolgt über ein vorgegebenes Messfenster und ermöglicht somit eine Tiefenlokalisierung des Messvolumens.

#### 2.2.6 Farbdoppler- und Farbduplexsonographie

Die Farbdoppler- bzw. die Farbduplexsonographie stellt eine Kombination aus einem konventionellem B-Bild und dem CW- bzw. dem PW-Doppler dar. Während das B-Bild Aufschluss über die Anatomie und die Gewebebeschaffenheit im Körper gibt, dient die Doppler-Sonographie zur Untersuchung von Anatomie und Physiologie des Herz- und Gefäßsystems. Hierbei sind die Farbduplex-Technik und das spektrale Doppler-Verfahren zwei Varianten mit sich gegenseitig ergänzendem Informationsgehalt [3]. Ziel der Untersuchung ist es, Flussphänomene zu erfassen, sowie die Blutflussgeschwindigkeiten darzustellen und auszuwerten.

Während die B-Bild-Sonographie auf der Reflexion und Streuung von Ultraschall an den Grenzflächen und Binnenstrukturen der Organe beruht, sind für die Dopplersonographie die Erythrozyten, die sich in den Gefäßen mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten auf den Schallkopf zu bzw. sich von ihm weg bewegen, die eigentlichen Reflektoren. Die von den Erythrozyten gestreuten Echosignale erfahren gegenüber der Frequenz des Sendesignals eine geringfügige Frequenzverschiebung, die von der Größe und der Richtung der Flussgeschwindigkeit abhängt.

Diese Streuechos sind um den Faktor 100 bis 1000 schwächer als die Echos von den Grenzflächen der Gefäße, der Organe, bzw. aus dem Gewebe [3].

Das Farbdoppler- und das Farbduplex-Verfahren unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Ergebnisdarstellung sowie ihrer Interpretation. Beim spektralen Doppler wird das Gefäß von einem Einzelschallstrahl geschnitten und die Flussgeschwindigkeit nur längs dieser Schallstrahlrichtung gemessen, und als Funktion der Zeit dargestellt.

Beim Farbduplex wird der Blutfluss aus einer Vielzahl von Messfenstern, die über das ganze Schnittbild (oder einen Teil davon) verteilt sind, erfasst und im Schnittbild farbkodiert dargestellt.

Somit können bei Ableitung eines Doppler-Spektrums die Flussrichtung, die Geschwindigkeitsverteilung, der zeitliche Verlauf, sowie die höchste und die mittlere Geschwindigkeit des Blutflusses beurteilt werden.

Der Farbduplex-Mode erlaubt eine Aussage über die Flussrichtung, den Strömungsverlauf, mögliche Turbulenzen, sowie die Erkennung von Fluss, bzw. von fehlendem Fluss.

#### 2.2.7 „Power-Mode“

Das „Power-Doppler“-Verfahren stellt eine weitere Möglichkeit dar, den Blutfluss alternativ zur Farbduplexsonographie zu visualisieren.

Hierbei ist zu beachten, dass im „Power-Doppler“ keine Flussgeschwindigkeiten zur Darstellung kommen. Auch die Flussrichtung und Turbulenzen werden nicht angezeigt, wohingegen die Strömungsdynamik (Pulsatilität des Flusses) erkennbar bleibt.

Das Power-Doppler-Bild zeigt eine angiogrammähnliche Darstellung des Blutflusses, die besonders geeignet ist, um die Vaskularität und Perfusion zu beurteilen. Im Gegensatz zur Farbduplexsonographie werden beim „Power-Doppler“ lediglich die Amplituden des Doppler-Signals, nicht aber die zugehörige Doppler-Frequenz zur Darstellung benutzt. Dies hat den Vorteil, dass die Änderung der Geschwindigkeit und der Strömungsrichtung nicht berücksichtigt werden müssen und so eine nahezu winkelunabhängige Darstellung des Blutflusses möglich ist.

Der wichtigste Vorzug des Power-Dopplers ist die höhere Empfindlichkeit beim Nachweis von Blutfluss. Dies wird erreicht durch eine hohe Zahl von Abtastungen, eine Verlängerung der Abtastfolge über mehrere Bildfolgen sowie die Wahl einer höheren Verstärkung, die beim Farbdoppler die Signale im Farbrauschen untergehen lassen würde. Der größte Nachteil des Power-Dopplers ist die hohe Anfälligkeit auf Bewegung des Schallkopfes oder der Organe, so dass leicht Artefakte entstehen.

### 2.3 Harmonic Imaging

Der Begriff „harmonic imaging“ rührt von dem physikalischen Phänomen her, dass eine reflektierte Schallwelle nicht nur aus ihrer eigentlichen Grundfrequenz besteht, sondern Ober- und Untertonschwingungen beigemischt sind, die dem Vielfachen der Grundfrequenz entsprechen. Dieses Phänomen ist in der Musik schon lange bekannt: Instrumente erhalten durch die Obertöne ihren charakteristischen Klang, der dem Hörer das Erkennen des Instruments ermöglicht, und den Ton von der reinen Sinusschwingung unterscheidet.

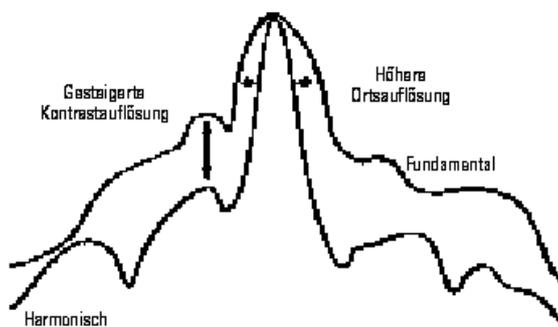
In der Ultraschalldiagnostik wurde der Effekt des harmonic imaging zuerst bei der Verwendung von Ultraschallkontrastmitteln beobachtet [5,6].

Bei den aus kleinen Gasbläschen, bestehenden Ultraschallkontrastmitteln führt der Ultraschall zu einer Schwingung und Verformung der Bläschen. Das reflektierte Echo besteht nicht nur aus der Sendefrequenz (Fundamentalfrequenz) sondern auch aus den zusätzlichen Frequenzen, die durch die Schwingung der Kontrastmittelbläschen bzw. der Größenänderung der Kontrastmittelbläschen hervorgeht.

Der Effekt der nichtlinearen Reflexion ist nicht nur bei der Verwendung von Echosignalverstärkern vorhanden, er ist auch im Körpergewebe zu beobachten, ohne dass Kontrastmittel eingesetzt werden müssen.

Ultraschallwellen bestehen physikalisch gesehen aus Druckwellen, die das Körpergewebe durchdringen. Das Gewebe wird dadurch komprimiert und entspannt. Dabei kommt es zu einer Verzerrung der Ultraschallwellen. Bei der Komprimierung des Gewebes erhöht sich die Schallgeschwindigkeit, und die Spitze der Druckwelle wird nach vorne gezogen. Wird das Gewebe entspannt, verringert sich die Schallgeschwindigkeit, und das Tal der Druckwelle bewegt sich langsamer.

Diese Verzerrung der Wellenform ist die Ursache für die Entstehung der harmonischen Schwingungen im biologischen Gewebe. Der harmonische Effekt wächst mit zunehmender Eindringtiefe so lange, bis die Absorption im Gewebe überwiegt. Diese harmonischen Signale weisen weniger Artefakte durch so genannte Nebenkeulen auf, die im konventionellen Ultraschall ein wesentlicher Faktor für Bildartefakte sind (Abb.2).



**Abb. 2:** Schematische Darstellung der Unterschiede im fundamentalen und harmonischen Signal.

Beide Kurven sind graphisch auf die gleiche Maximalamplitude angehoben (das harmonische Signal besitzt eine geringere Amplitude)

Das fundamentale Signal (obere Kurve) ist breitbandiger und zeigt eine größere Amplitude der Nebenkeulen.

Des Weiteren ist das harmonische-Signal schmalbandiger (narrow band), und bewirkt daher eine höhere Ortsauflösung. Da diese Echos erst in der Tiefe des Gewebes entstehen, sind sie unbeeinflusst von Artefakten wie z.B. die Streuung des Ultraschalls in der Haut sowie in den tieferen Hautschichten und anderen Gewebestrukturen (Fett).

Das im Gewebe entstehende harmonische Signal ist jedoch deutlich schwächer als das Signal der Fundamentalfrequenz; ein akzeptables B-Bild lässt sich durch Filterung und der damit verbundenen Unterdrückung des Fundamentalsignals nicht erzielen.

Diese Beobachtung führte zur Markteinführung des second harmonic imaging in Kombination mit Echosignalverstärkern im Power-Doppler-Modus.

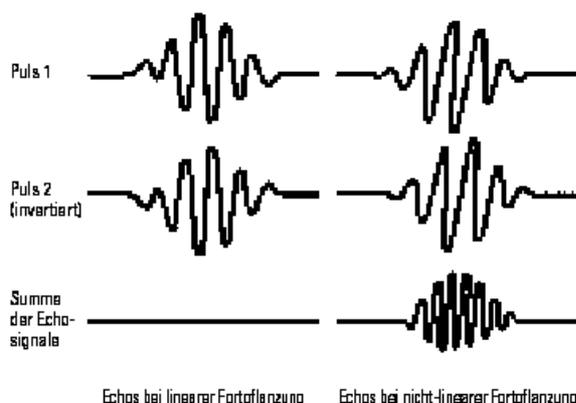
Die sehr empfindliche Detektion von Blutflussignalen im Power-Mode wird besonders durch starke Eigenbewegungen der dargestellten Strukturen, oder der Nachbarorgane beeinflusst und als Flussignal interpretiert.

Ebenso führt bei der Verwendung von Echosignalverstärkern der verstärkende Effekt des Kontrastmittels zu weiteren Artefakten (sog. Blooming).

Deshalb wird bei diesem Verfahren nur noch das harmonische Signal des Ultraschallkontrastmittels zum Aufbau des Power-Doppler-Bildes benutzt, die Fundamentalfrequenz des Doppler-Signals wird mittels Hochpassfilters oder schmalen Bandpassfilters unterdrückt. Hierzu muss eine schmale Sendefrequenzbandbreite gewählt werden. Dies reduziert die räumliche Auflösung. Die Verwendung eines Hochpassfilters oder eines schmalen Bandpassfilters ist notwendig, um die starken fundamentalen Echoanteile von den harmonischen Anteilen unterscheiden zu können. Die Überlappung der Fundamentalfrequenz mit dem harmonischen Signal führt zu einer reduzierten Kontrastauflösung [7].

Um die harmonischen Signale auch für das B-Bild ohne Echosignalverstärker nutzbar zu machen, verwenden Ultraschallgeräte der neuesten Generation die sog. Phasen- oder Pulsinversionstechnik (Abb. 3).

Zunächst wird ein Echoimpuls gesendet, und das empfangene Signal gespeichert, danach wird ein um  $180^\circ$  phasenverschobener Puls gesendet. Als Resultat der Phasenverschiebung um  $180^\circ$  werden die fundamentalen und die ungeraden harmonischen Signalanteile unterdrückt, die geraden harmonischen Signalanteile werden deutlich verstärkt.



**Abb. 3:** Phaseninversionstechnik: wird ein Puls (Puls1) gesendet und unverändert empfangen, so löscht ein um  $180^\circ$  phasenverschobener Impuls (Impuls2) diesen aus. Die im Gewebe generierten harmonischen Signale erfahren eine Verzerrung (Pulswellen auf der rechten Seite der Abbildung), das Summensignal der Wellenzüge ist nicht Null und wird zum Bildaufbau herangezogen.

Das Summensignal ist nicht Null und kann ohne Filtertechniken (und damit ohne Kompromisse in der Auflösung) zum Bildaufbau benutzt werden.

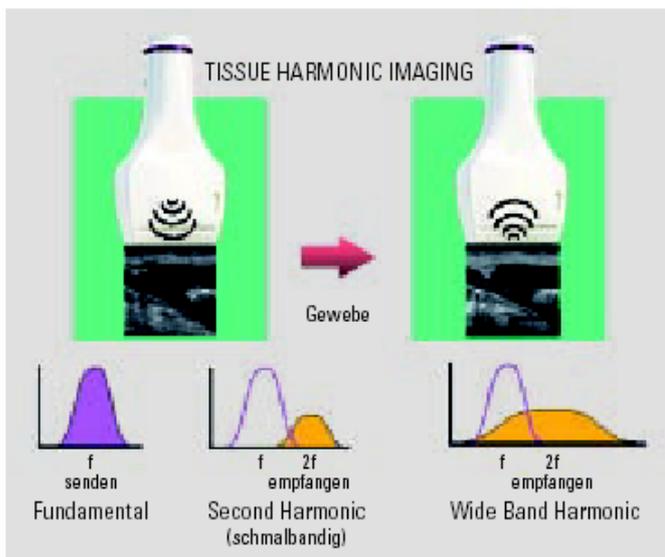
Diese Methode der Verarbeitung der harmonischen Signale kommt beim „Tissue Harmonic Imaging“ (THI) zum Einsatz (Abb. 4). THI bietet dem Untersucher eine bessere Bildqualität, besonders eine bessere Darstellung des Kontrastes.

Nahfeldartefakte werden deutlich reduziert.

In verschiedenen klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass THI im Vergleich zum konventionellen B-Bild eine bessere Organdiagnostik ermöglicht [5,19].

Im Gegensatz zum THI werden beim Contrast Harmonic Imaging (CHI) nicht die harmonischen Signale, die beim Durchdringen von Gewebe entstehen benutzt, sondern die von den Ultraschallkontrastmittelbläschen reflektierten Echos.

Zusätzlich zur Phaseninversionstechnik wird beim CHI das so genannte Wide Band Harmonic Imaging eingesetzt. Mit dieser Methode wird die volle Bandbreite des Schallkopfs ausgenutzt, um alle Echsignale zu erhalten, und zwar dynamisch optimiert, um die beste Bildqualität in jeder Bildtiefe zu erreichen [7].



**Abb.4:** Fundamentale und harmonische Bildgebung.

Links: Fundamentale Bildgebung (Sendefrequenz = Empfangsfrequenz)

Mitte: THI (Sendefrequenz  $f$  – Empfangsfrequenz  $2f$ )

Rechts: CHI (Sendefrequenz  $f$  – Empfang aller Frequenzen)

Ein Grund für die höhere Leistung des zeitbasierten CHI (im Gegensatz zu den frequenzbasierten Techniken) liegt darin, dass sich die reflektierten Signalkomponenten im Spektrum nicht gegenseitig überlappen. Es sind also keine schmalbandigen Empfangsfilter zur Abtrennung der Grundfrequenzen von den harmonischen Frequenzen notwendig [8].

Besonders wichtig ist die Möglichkeit, zur Erzielung einer hohen Ortsauflösung dynamische Breitbandempfangsfilter verwenden zu können. Diese dynamischen Filter sind auf eine hohe Flussempfindlichkeit und Ortsauflösung sowie auf die Unterdrückung von Artefakten wie z.B. Blooming optimiert. Dies führt zu einer kontraststarken Abbildung des Blutflusses und der Gewebestruktur mit hoher Ortsauflösung.

### **3. Ultraschallkontrastmittel**

#### 3.1 Entwicklung der Echosignalverstärker

Die Wurzeln klinischer Anwendungen von Ultraschallkontrastmitteln liegen bereits in der Echokardiographie der 60er Jahre, als Gramiak und Shah nach Injektion von Indocyangrün-Farbstoff bzw. Salzlösung eine Ultraschallsignalverstärkung bei der M-Mode Untersuchung der Aortenklappe erkannten [9].

Die Ursache für die Signalverstärkung blieb bis in die 80er Jahre ungeklärt, bis die Arbeitsgruppe um Meltzer zeigen konnte, dass der Kontrasteffekt auf der Anwesenheit von Mikrobläschen beruht [10].

Alle zurzeit bekannten industriellen Echokontrastmittelentwicklungen basieren auf Mikrobläschen. Wegen ihrer speziellen akustischen Eigenschaften spielen Mikrobläschen für Ultraschallkontrastmittel eine ähnlich wichtige Rolle wie Jod für Röntgenkontrastmittel oder Gadolinium für Magnetresonanzkontrastmittel.

Grundsätzlich lassen sich die zurzeit bekannten echogenen Kontrastmittel in drei physikalisch verschiedene Typen einteilen, die jeweils verschiedene Prinzipien der Mikrobläschenstabilisierung repräsentieren:

- mikrobläschenhaltige Flüssigkeiten
- gasgefüllte Mikrohohlkugeln
- mikrobläschenhaltige Suspensionen

### 3.1.1 Mikrobläschenhaltige Flüssigkeiten

Wie oben beschrieben bestanden die ersten Echosignalverstärker aus selbst hergestellten agitierten oder aufgeschäumten Injektionslösungen, um echogene Effekte während echocardiographischer Untersuchungen zu erzeugen. Nach der Entdeckung des Effekts 1968 wurden verschiedene Injektionslösungen als Trägermedien untersucht, um die Reproduzierbarkeit des Kontrasteffektes und die in-vivo Lebensdauer zu erhöhen. Auch wurden verschiedene Präparationstechniken untersucht (Schütteln, Aufschäumen). Zwar wurde in mehreren Arbeiten die Überlegenheit der Sonication-Methode (Anwendung von starken Ultraschallfeldern zur Erzeugung von Mikrobläschen) bezüglich Bläschengröße und Intensität des Kontrastmitteleffekts gezeigt, jedoch gelang es nicht, Mikrobläschen in einem rein flüssigen Trägermedium so reproduzierbar zu erzeugen und so weit zu stabilisieren, dass man von einem dosierbaren Kontrastmittel sprechen konnte. Weiterhin konnte keine ausreichend gute in-vivo Stabilisierung erreicht werden, um Kontrasteffekte nach Lungenkapillarpassage in diagnostisch relevantem Ausmaß zu erreichen. Die Anwendung dieses Typs von Kontrastmitteln blieb deshalb auf venöse Gefäße, rechtes Herz und Körperhöhlen beschränkt (Rechtsherzkontrastmittel).

### 3.1.2 Gasgefüllte Mikrohohlkugeln

Mit Hilfe einer speziellen Sonication-Methode und der Verwendung von Humanalbumin als Trägerlösung konnten Mikrokugeln hergestellt werden, die nach intravenöser Injektion die Lungenkapillarpassage überdauern, und Linksherzkontrasteffekte erzeugten. Neben publizierten Eigenherstellungen wird dieser Typ Kontrastmittel von der industriellen Entwicklung Albunex<sup>®</sup> (Molecular Biosystems, San Diego) repräsentiert.

### 3.1.3 Mikrobläschenhaltige Suspensionen

Diese Suspensionen aus speziell hergestellten Galactosemikropartikeln stellen die Basis für die ersten industriellen Entwicklungen von Echokontrastmitteln dar.

Seit der Markteinführung 1992 stand Echovist<sup>®</sup> (Schering AG, Berlin) als erstes auf diesem Prinzip beruhendes Kontrastmittel zur Verfügung. Ein in einem speziellen Produktionsprozess hergestelltes Galactose-Mikropartikel-Granulat wurde kurz vor der Anwendung durch Aufschütteln in Galactoselösung suspendiert. Echovist<sup>®</sup> löst sich nach Verlassen des rechten Herzens infolge der Vermischung und Verteilung im Blutserum auf, bevor das linke Herz erreicht wird (Rechtsherzkontrastmittel).

1995 wurde ein Derivat von Echovist<sup>®</sup> auf dem deutschen Markt zugelassen. Levovist<sup>®</sup>, ebenfalls ein Produkt der Firma Schering, zeichnete sich durch eine längere in-vivo Lebensdauer, und durch die Fähigkeit, die Lungenstrombahn unbehindert zu passieren aus (Bläschengröße  $\leq 8\mu\text{m}$ ).

Im Unterschied zu Echovist<sup>®</sup> ist im Granulat Palmitinsäure enthalten, die sich als dünner Mantel um die Mikrobläschen schließt. Dieser Palmitinsäuremantel ermöglicht die Lungenpassage der Bläschen sowie eine weitgehende Stabilisierung im Gefäßbett. Perfluorhaltige Echosignalverstärker enthalten statt Luft Perfluorgas in ihren Bläschen. Der Vorteil gegenüber Luft liegt in der höheren Dichte und Kompressibilität dieser Verbindungen und somit in einer besseren akustischen Impedanz.

Eine Übersicht über die derzeit erhältlichen, bzw. sich in Erprobung befindlichen Kontrastmittel gibt Tabelle 1 [3,6,11].

**Tab. 1:** Echosignalverstärker Übersicht (Stand 03/2003)

Name	Hersteller	Beschreibung	Status	Verfügbarkeit
Albunex <sup>®</sup>	MBI/Mallinckrodt	Sonicated albumin/air	Zugelassen	USA/Europa
Levovist <sup>®</sup>	Schering AG	Lipid/air	Zugelassen in Europa	Europa/Japan
Echogen <sup>™</sup>	Sonus/Abbot	Surfactant/dodecafluorpentane	Zugelassen in Europa	
SonoVue <sup>™</sup>	Bracco	Phospholipid/Sulphur hexafluorid	Phase II/III	Europa
Optison <sup>®</sup>	MBI/Mallinckrodt	Cross-linked human serum albumin/perfluoropropane	Zugelassen	USA/Europa
Quantison <sup>™</sup>	Quadrant Ltd.	Spray-dried albumin/air	Phase II Europa	
Definity <sup>™</sup>	Dupont Merck/ImaRx	Liposome/perfluoropropane	?	
Sonazoid <sup>™</sup>	Nycomed	Lipid/perfluorocarbon	Phase II Europa	
Imagent <sup>®</sup>	Alliance/Schering	Surfactant/perfluorohexane-air	Phase III USA	
Bisphere <sup>®</sup>	Point Biomedical	Polymer bilayer/air	Phase I	
AI-700	Acusphere Inc.	Polymer/perfluorocarbon	Phase I USA	

## 3.2 Diagnostische Einsatzbereiche von Ultraschallkontrastmitteln

### 3.2.1. Rechtsherzkontrastmittel

#### Kontrastechographie des rechten Herzens

Die Kontrastechocardiographie des rechten Herzens eignet sich insbesondere zur Diagnostik von Shunts auf Vorhof- oder Ventrikel Ebene sowie zum Nachweis einer Klappeninsuffizienz. Darüber hinaus wird durch die echogene Kontrastierung der rechten Herzhöhle die Endocardabgrenzung verbessert.

Gerade die im Normalfall nicht zu erwartende Lungenpassage der Rechtsherzkontrastmittel ist für die Diagnostik kleiner Shunts, insbesondere auch eines offenen Foramen ovale, von Vorteil, da bereits geringe Kontrastmittelübertritte vom rechten zum linken Ventrikel erkennbar sind.

### Hysterosalpingokontrastsonographie (HyCoSy)

Durch den Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln in Kombination mit transvaginaler Untersuchungstechnik war es möglich, eine sonographische Alternativmethode zur Röntgenhysterosalpingographie zu entwickeln. Neben der Diagnostik von Uterusanomalien lässt sich durch transcervicale Applikation und Pertubation von Echovist<sup>®</sup> sonographisch eine freie Eileiterpassage nachweisen.

Klinische Studien ergaben für die Erkennung durchgängige Eileiter in der HyCoSy im Vergleich zur konventionellen Diagnostik (Laparoskopie, Röntgenhysterosalpingographie) eine Spezifität von 100% und eine Sensitivität von 88% [12].

### 3.2.2. Transpulmonal stabile Kontrastmittel

#### Kontrastechocardiographie des linken Herzens

Der Einsatzbereich von Echokontrastmitteln im linken Herzen umfasst alle Fragen der anatomischen Abgrenzung von blutgefülltem Cavum und myocardialen Strukturen, sowie der Identifizierung hämodynamischer Phänomene. Indikationen zur Verwendung von Kontrastmitteln sind somit die Abklärung pathologischer Veränderungen wie Tumoren, intracardiale Thromben, sowie Septumdefekt und Bewegungsstörungen im Rahmen coronarer Herzerkrankungen.

#### Kontrastverstärkte Dopplersonographie

Für eine verlässliche Beurteilung der Geschwindigkeit von Doppler-Untersuchungen wird eine ausreichende Signalstärke und somit ein optimales Signal-Rausch-Verhältnis benötigt, das durch Ultraschallkontrastmittel erzielt werden kann.

Ultraschallkontrastmittel können in der transkraniellen Dopplersonographie eingesetzt werden, um den durch die Knochenbarriere bedingten Signalverlust auszugleichen. So ist nach Applikation des Kontrastmittels eine komplette Darstellung der großen intrazerebralen Gefäße möglich. Durch die bessere Darstellbarkeit langsamer Flüsse können kavernöse Hämangiome, sowie intracerebrale Tumoren leichter erkannt werden.

### 3.2.2.1 Tumordiagnostik (Detektion bzw. Charakterisierung von Leber Raumforderungen)

Wichtigster Beweggrund, die Tumolvaskularisation zu erfassen, bzw. besser sichtbar zu machen, ist die Vorstellung, die Detektion und Definition von Tumoren zu verbessern. Die konventionelle Sonographie wird dabei ergänzt durch die Farbdoppler/-Duplexsonographie sowie durch den Power-Mode und durch die Verwendung von Ultraschallkontrastmitteln.

#### Charakterisierung von Leber Raumforderungen

In den letzten Jahren wurden verschiedene Ansätze im Bereich der Leberdiagnostik verfolgt, Tumoren mittels Ultraschallkontrastmittel näher zu definieren, bzw. deren Vorhandensein auszuschließen.

Folgende Ansätze wurden verfolgt: Die Arbeitsgruppen um Hosten und Strobel konnten im Vergleich zwischen nativer und signalverstärkter Farbduplexsonographie zeigen, dass in der signalverstärkten Farbduplexsonographie deutlich mehr Gefäße zur Darstellung kommen, und dass dadurch eine bessere Zuordnung der Raumforderungen zu einer Entität möglich ist [13]. Strobel et al konnte zeigen, dass die signalverstärkte Farbduplexsonographie der nativen Farbduplexsonographie deutlich überlegen ist. In dem von ihr untersuchten Patientengut konnte sie mittels Ultraschallkontrastmittel eine richtige Diagnose in 82% der untersuchten Patienten stellen, hingegen nur in 57% in der nativen Ultraschalluntersuchung [21].

Einen ähnlichen Ansatz verfolgte die Arbeitsgruppe um Strunk. Unter Zuhilfenahme des Power-Dopplers und Ultraschallkontrastmitteln im Vergleich zum nativen Ultraschall konnten sie zeigen, dass nach Kontrastmittelgabe ebenfalls mehr Tumorgefäße nachzuweisen waren, wobei eine sichere Zuordnung der Dignität, wie bei der Arbeitsgruppe um Hosten und Strobel nicht möglich war [14].

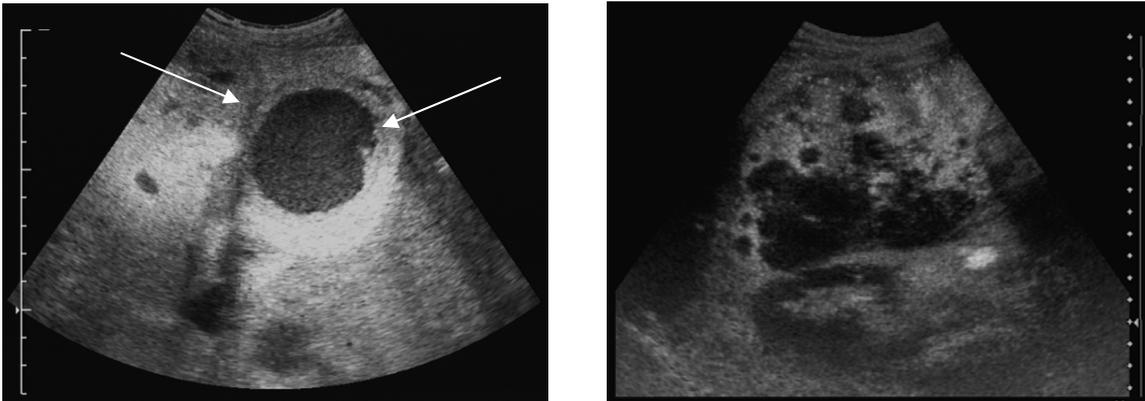
Ein weiterer Ansatz, fokale Leber Raumforderungen näher zu definieren, ist die Beurteilung des Kontrastmittelverhaltens über einen längeren Zeitraum, ähnlich der dynamischen Computertomographie.

Tanaka et al konnte in seiner Studie für die von ihm untersuchten Entitäten spezifische Perfusionsmuster nachweisen. Hierzu beobachtete er nach einem vorgegeben Protokoll das Kontrastmittelverhalten der Leber Raumforderungen und traf nach abschließender Auswertung auf einem externen Computersystem eine Diagnose, die mit den histologischen Ergebnissen korreliert wurde. Bei den hepatozellulären Karzinomen (HCC) stimmten seine Ergebnisse bezüglich der Sensitivität mit 92% überein, bei den cholangiozellulären Karzinomen (CCC) erreichte er 90% Übereinstimmung. Die Diagnose eines Hämangioms wurde mit einer Sensitivität von 60% richtig gestellt [20].

#### Detektion von Leber Raumforderungen

Levovist<sup>®</sup> reichert sich nach der Blutpool-Phase, welche ca. 2-5 Minuten andauert, im gesunden Leberparenchym an, in Metastasen hingegen nicht.

Diesen Effekt nutzten verschiedene Arbeitsgruppen (Albrecht, Harvey, Jang, Kim, Blomley) aus, indem sie mit einem hohen mechanischen Index (= Schalldruck) die Kontrastmittelbläschen zerstörten und so zwischen gesundem Lebergewebe und Metastasen unterscheiden konnten. Diese Methode wurde als SAE (stimulierte akustische Emission) bezeichnet (Abb. 5).



**Abb. 5:** Links: Metastase eines neuroendokrinen Tumors im linken Leberlappen (die Raumforderung erscheint als echoarmer „Defekt“ (Pfeile), wobei die nichtbetroffenen Leberabschnitte „echoreich“ durch das Kontrastmittel erscheinen).

Rechts: Diffuse Metastasierung eines CCC, mit Nachweis einer großen zentralen Raumforderung, sowie verstreut liegender Metastasen.

Albrecht et al konnte in seiner Studie zeigen, dass die durchschnittliche Sensitivität in der Detektion von Metastasen bei den von ihm untersuchten Patienten von 63% auf 91% gesteigert werden konnte. Alle anderen Arbeitsgruppen zeigten, dass diese Methode der fundamentalen B-Bild Sonographie sowie dem THI überlegen ist [15-19].

### 3.3 Sicherheitsaspekte

Im Zusammenhang mit Ultraschallkontrastmitteln gibt es drei mögliche Risiken: das toxikologische Risiko, das embolische Risiko und die Erzeugung von Bioeffekten durch Ultraschall induzierte Kavitation.

Ultraschallkontrastmittel bestehen aus Luft oder einem inerten Gas, sowie einer Hülle aus nicht-toxischem Material. Sie enthalten keinerlei Bestandteile mit toxischem Potential und werden zudem nur in sehr geringen Mengen verabreicht. Es sind derzeit keinen toxischen Wirkungen bekannt. Aus dem klinischen Einsatz sind ebenfalls keine Nebenwirkungen von klinischer Bedeutung bekannt.

Die bisher aufgetretenen Symptome (Atemfrequenzanstieg, Husten, Dyspnoe, passageres neurologisches Defizit (<15 min.), Augenflimmern, Sehfeldausfall, Kopfschmerzen, Geschmacksstörung auf der Zunge, Hörstörungen, Übelkeit, Brechreiz, Angstgefühl)

sind alle von geringer Intensität und nur kurzer Dauer. Bleibende Schäden oder ernsthafte Beeinträchtigungen aufgrund der Gabe von Ultraschallkontrastmitteln sind nicht bekannt.

Das embolische Risiko ist ebenfalls vernachlässigbar, da die kommerziellen Ultraschallkontrastmittel aus Mikrobläschen mit einer standardisierten Größenverteilung bestehen und frei kapillargängig sind. In den funktionellen Studien am Herz und Gehirn wurden keinerlei Anzeichen für eine induzierte Ischämie gefunden. Selbst im hoch sensitiven EEG zeigten sich unter Kontrastmittel und Beschallung nur eine leichte Wachreaktion (bedingt durch die hörbaren Pulstöne des Schallkopfs) und keinerlei pathologische Veränderungen. Eine Bewertung des Europäischen Komitees für die Sicherheit von medizinischem Ultraschall (ECMUS) kommt zu dem Schluss, dass das toxische und embolische Potential von Ultraschallkontrastmitteln ohne klinische Bedeutung ist.

Ein potentiell Risiko von Ultraschallkontrastmitteln stellt die Ultraschall-induzierte Kavitation dar. In der Unterdruckphase der Schallwelle kann die Flüssigkeit des Blutes von der Grenzfläche des Mikrobläschens weggezogen werden, so dass ein freier Gasraum entsteht. In der darauf folgenden Überdruckphase kollabiert dieser freie Gasraum, wobei eine sehr große Energiemenge auf einer kleinen Fläche frei wird, was zu einer starken Temperaturerhöhung führt.

Dies kann zur Bildung von freien Radikalen, elektromagnetischer Strahlung (Sonolumineszenz) und zur Lyse angrenzender Zellen führen.

Die Induktion solcher Bioeffekte konnten in mehreren in vitro Experimenten nachgewiesen werden, allerdings unter Bedingungen, welche nicht der in vivo Situation entsprechen. So wurden sehr hohe Kontrastmittelkonzentrationen (> 0,2%), sehr lange Sendepulsdauern (> 2µs), sehr hohe Schallenergien (MI >1,9) und/oder unphysiologisch niedrige Hämatokritwerte verwendet. Bei klinisch relevanten Werten dieser Parameter sind bisher keine signifikanten Bioeffekte gefunden worden.

Es wurden zahlreiche Experimente durchgeführt, um solche Bioeffekte auch in vivo nachzuweisen. In den meisten Fällen konnte keine Kavitation gefunden werden, selbst nicht nach Injektion von luftbläschenhaltiger Kochsalzlösung. Endothelschäden wurden keine festgestellt. Freie Radikale entstehen nur im Blut und nicht (wie bei Röntgenstrahlung) im Gewebe. Dort überleben sie nur wenige Millisekunden und werden von den Blutbestandteilen abgefangen. In einem Experiment mit Mäusen wurde eine geringgradige Hämolyse festgestellt, die aber  $< 4\%$  betrug und klinisch praktisch ohne Bedeutung war. Bei klinisch relevanten Schalldrücken (0,6-1,6 MPa) werden die Mikrobläschen vergleichsweise langsam zerstört (im Bereich von 1 ms) und erst bei multiplen Pulsen mit hoher Intensität treten Kavitationseffekte auf. Für das Auftreten solcher Bioeffekte gibt es einen deutlichen Schwellenwert bei der Schallenergie. Dies hat zur Einführung von Parametern und Obergrenzen für die abgestrahlte Energie des Ultraschallgerätes geführt. Der bekannteste ist der mechanische Index (MI = Schalldruck). Die Sicherheit des kontrastverstärkten Ultraschalls wurde auch in den klinischen Studien, welche zur Zulassung dieser Kontrastmittel durchgeführt wurden, belegt. Dabei konnte keine signifikante Veränderung der Blut- und Laborwerte nach der kontrastverstärkten Untersuchung festgestellt werden.

Eine kritische Bewertung der verfügbaren Ergebnisse durch das Europäische Komitee für die Sicherheit des medizinischen Ultraschalls (ECMUS) ergab, dass es zwar möglich scheint, dass Mikrobläschen oder nicht entgaste Kochsalzlösungen die Wahrscheinlichkeit für Ultraschall-induzierte Kavitation erhöhen, dass aber die klinische Bedeutung dieses Effektes gering ist. Es wird aber empfohlen, innerhalb eines Tages nach Gabe eines Ultraschallkontrastmittels keine Behandlung mit energiereichem therapeutischem Ultraschall und keine Lithotripsie durchzuführen [22].

#### 4. Entwicklung von Software zur Beurteilung der Perfusion von Lebertumoren.

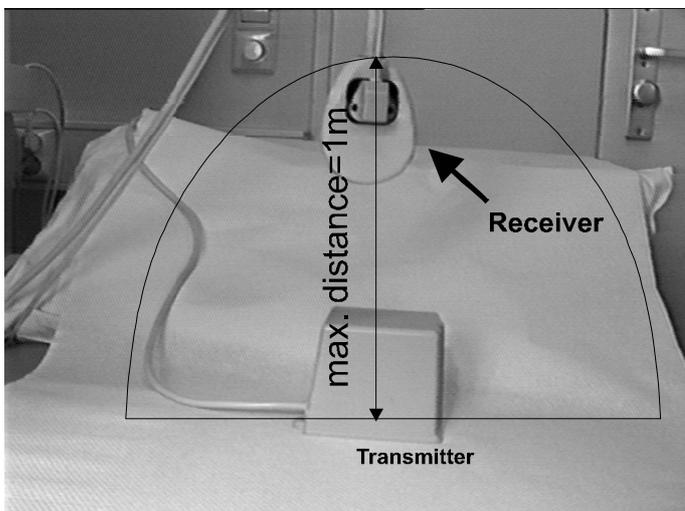
Für die quantitative Auswertung der Kontrastmittelaufnahme von Lebertumoren stehen zurzeit 2 verschiedene Ansätze zur Verfügung:

1. Auswertung der Daten auf einem externen PC
2. Auswertung der Daten durch eine in das Ultraschallgerät integrierte Software

##### 4.1 Auswertung auf einem externen PC

Hierzu werden die Ultraschallbilder auf einen externen PC übertragen und mittels eines sog. Framegrabbers digitalisiert. Für die Auswertung stehen speziell für diesen Zweck entwickelte Software-Lösungen verschiedener Anbieter, sowie kommerziell erhältliche Programme zu Verfügung (z.B. Adobe Photoshop).

Das in unserer Studie verwendete Programm der Firma EchoTech 3D Imaging Systems GmbH, Halbergmoos wurde ursprünglich entwickelt, um Ultraschallbilder dreidimensional darzustellen. Hierzu wurde ein sog. 3D-Freihandsystem benutzt. Mithilfe eines Feldsenders (Elektromagnet), der ein wechselndes sphärisches, elektromagnetisches Feld mit einer Stärke bis zu einem Fünffachen des Erdmagnetfeldes generiert, und einem Feldempfänger (Positionssensor), der am Ultraschallkopf montiert wurde, ist es möglich, 3D-Datensätze zu erstellen (Abb. 6).



**Abb.6:** Der Empfänger des elektromagnetischen Sensor Systems ist an der Sonde befestigt. Die Sonde kann in einem Umkreis von 1m Radius um den Sender frei bewegt werden.

Für die dreidimensionale Datenerstellung kann die Ultraschallsonde frei in einem Umkreis von 1m um den Sender bewegt werden. Simultan zur Positionsberechnung werden die Bilder des Ultraschallgerätes mittels Video-Datenkabel auf einen externen Computer übertragen, und dort zur weiteren Nachbearbeitung gespeichert.

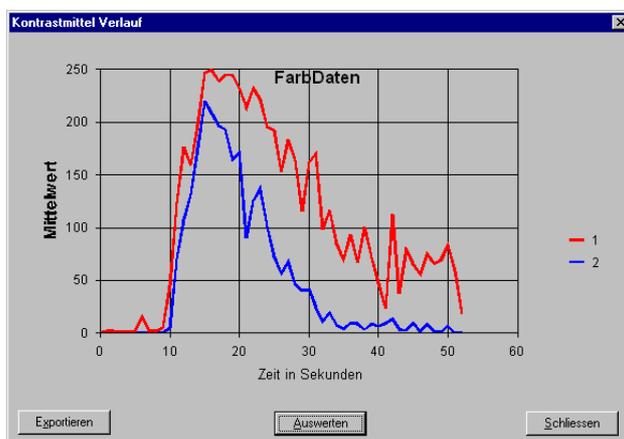
In einem nachfolgenden Schritt werden die so erhaltenen Ultraschallbilder anhand der Positionsdaten in ein isotropisches rechteckiges Koordinatensystem umgewandelt. Nach diesem Prozess stehen nun alle Visualisierungs- und Bildbearbeitungsmerkmale wie bei der CT und MRT zur Verfügung [23].

Ein Unterprogramm dieser Software stellt QuantiCon<sup>®</sup> dar. Mit Hilfe dieser Software ist es möglich, das Kontrastmittelverhalten von Leber Raumforderungen über einen längeren Zeitraum zu beobachten und auszuwerten.

Vor dem Beginn der Datenaufnahme können die Größe des aufzunehmenden Bildes, sowie die Bildwiederholungsfrequenz festgelegt werden. Es entstehen Datenblöcke von aneinander gereihten Ultraschallbildern, die bei der Auswertung der Kontrastmittelstudie Bild für Bild betrachtet werden können.

Die für die Auswertung nötigen ROI's (regions of interest) sind frei wählbar oder, um eine definierte Größe beizubehalten, speicherbar. Ebenso ist die Form frei wählbar. Neben einer Ellipse und einem Rechteck kann auch eine Freihandlinie zur Markierung genutzt werden. Jede ROI kann für jedes Einzelbild neu definiert und die Lage der ROI korrigiert werden.

Zusätzlich besteht die Möglichkeit, Einzelbilder komplett aus der Auswertung zu entfernen. Nachdem alle ROI's positioniert wurden und alle nicht zur Auswertung benötigten Bilder gelöscht wurden, erfolgte die graphische Ausgabe (Abb.7).



**Abb.7:** Graphische Ausgabe einer KM-Studie.

Des Weiteren kann festgelegt werden, ob Farbdaten (z.B. Farbdoppler) oder Graudaten (B-Bild) zur Auswertung benutzt werden sollen.

Auf der X-Achse wird die Zeit in Sekunden aufgetragen, auf der Y-Achse der Mittelwert der Graudaten. Dieser Mittelwert wird für jedes Bild neu berechnet und setzt sich aus der Helligkeit der Pixel geteilt durch die Anzahl der Pixel zusammen.

Zusätzlich können die entstandenen Daten als Tabelle zur weiteren Auswertung exportiert werden.

#### 4.2. Auswertung der Daten durch eine in das Ultraschallgerät integrierte Software

Die in das Ultraschallgerät Sonoline Elegra<sup>®</sup> der Firma Siemens AG (Erlangen) integrierte Auswertungssoftware Axius<sup>™</sup> ACQ stellt eine Möglichkeit dar, das Kontrastmittelverhalten ohne einen externen Computer darzustellen.

Die Software beinhaltet ein ausführliches Menü, in dem sich neben dem Speichern und Laden von Studien verschiedene Einstellungsparameter wie z.B. die Bildwiederholungsrate einstellen lassen.

Nachdem alle Einstellungen vorgenommen wurden, konnte die Untersuchung durch drücken der „SET-Taste“ und gleichzeitiges drücken der „F7-Taste“ (Stoppuhr) gestartet werden. Die Untersuchung kann jederzeit durch Drücken der „Freeze-Taste“ unterbrochen werden, und durch erneutes Drücken fortgesetzt werden. Nach Erreichen der maximalen Anzahl der Bilder stoppt die Software die Untersuchung automatisch und das Auswertemenü erscheint.

In diesem Untermenü lassen sich die Größen der ROI's bearbeiten, und deren Position innerhalb der Serie verschieben. Zusätzlich stehen Werkzeuge zur graphischen Auswertung der Studie zur Verfügung, z.B. Darstellung der Maximal bzw. Minimalwerte.

Nachdem die ROI's standardmäßig positioniert wurden (ROI 1 = Zentrum der Raumforderung, ROI 2 = Raumforderung gesamt, ROI 3 = Leberparenchym, sowie weitere ROI's je nach Schnittführung in die Lebergefäße (z.B. Lebervene, Pfortaderast)) erfolgte die Korrektur der Atempausen.

Hierzu wurden mittels des Cine-wheels der Beginn der Atempause gesucht und alle Einzelbilder bis zum Ende der Atempause gelöscht. Anschließend erfolgte die erneute Berechnung der ROI's sowie das Speichern der Einzelauswertung mittels personal access communications system (PACS).

Folgende Parameter werden durch die Auswertesoftware berechnet:

- Arrival Time: Zeit nach Injektion des Kontrastmittels bis 10% der Baseline (= durchschnittliche Intensitäten vom Beginn der Untersuchung, bis zum ersten Kurvenanstieg) überschritten wurden.
- Time to peak: Zeit nach Kontrastmittelgabe bis zum Erreichen des Kontrastmittelpeaks.
- Peak Enhance: Peak Intensität in Bezug zur Baseline ( $20\log(\text{peak Intensität}/\text{Baseline Intensität})$ ).
- Area Under the curve: Summe aller Intensitäten nach Kontrastmittelgabe bis zum Ende der Untersuchung.
- Mean Transit Time (MTT): Zeit von der Gabe des Kontrastmittels bis zum ersten Anstieg der Kontrastmittelkurve.

Alle Parameter wurden anhand von geglätteten Intensitäts-Kurven berechnet und wurden für jede ROI einzeln berechnet. Mit der Option Smooth Curve lässt sich die Kurvenglättung ein und ausschalten. Ihre Berechnung beruht auf einem rekursiven Filter und wird als weiße Linie innerhalb der Intensitäts-Kurve dargestellt. Mittels der Smoothing Option lässt sich der Grad der Glättung bestimmen [24].

## 5. Definition von Leber Raumforderungen in der CT-, MRT-, US-Diagnostik.

### 5.1 Computertomographie

Der CT-Nachweis von Lebertumoren wird nativ von der Dichtedifferenz zwischen Tumor- und Lebergewebe bestimmt. Eine verminderte Eiweißkonzentration, erhöhter Wassergehalt, mukoide oder fettige Degenerationen, sowie Nekrosen führen im Nativscan zur Dichteabsenkung gegen das eiweißreiche Lebergewebe. Das gleiche Phänomen ist auch bei einer vermehrten Tumolvaskularisation zu beobachten. Nach intravenöser KM-Gabe kommt es zu einer Dichteanhebung, die bei der ersten arteriovenösen Passage den intravasalen Raum repräsentiert. Die besondere Gefäßversorgung der Leber führt jedoch zu zeitlich versetzten Kontrastierungen. 12-15s p.i. erfolgt die arterielle Anflutung über die A. hepatica, der sich nach 40-60s p.i. die portale Kontrastierung über die V. portae anschließt. Der Leber wird ca. 25% des Blutvolumens über die Leberarterie und ca. 75% über die Pfortader zugeführt. Entsprechend verläuft die Kontrastierung über diese beiden Gefäßsysteme. Diagnostisch bedeutsam ist, dass Tumoren nahezu ausnahmslos von Ästen der A. hepatica versorgt werden, und damit in der portalvenösen Phase hypodens zum Leberparenchym erscheinen. Anhand ihrer Vaskularisation im Vergleich zu den nicht veränderbaren Ästen der A. hepatica lassen sich Leber Raumforderungen in hyper-, iso- und hypovaskuläre Raumforderungen einteilen [25].

**Tab. 2:** CT-Morphologie der benignen Raumforderungen (Wegener et al).

	Nativ	nach KM
Adenom	selten isodens, meist hypodens mit scharfer Abgrenzung gegen die Umgebung. Häufig Nachweis von Nekrosearealen, Einblutungen	vitales Adenomgewebe hypervaskularisiert und somit nach Bolusgabe hyperdens
FNH	selten isodens, meist hypodens mit scharfer Abgrenzung gegen die Umgebung; evtl. gestielte Form	kräftige, kurzzeitige homogene Kontrastierung, die innerhalb einer Minute deutlich abfällt; evtl. Darstellung einer zentrifugalen Kontrastierung
Hämangiom	scharf abgegrenzte, hypodense, fast isodense Raumforderung mit gleichförmiger Gewebedichte	früharteriell hyperdens am Rand; portalvenös hyperdens; Parenchymphase isodens; Irisblenden-Phänomen

**Tab. 3:** CT-Morphologie der malignen/entzündlichen Raumforderungen (Wegener et al).

	Nativ	nach KM
HCC 1. multizentrische Form 2. solitäre große RF (20-40%) 3. diffuser Befall (selten)	meist hypo- oder isodense Raumforderung, mit scharfer Abgrenzung gegenüber dem übrigen Lebergewebe.	nach 1 min ringförmiges Enhancement mit kapselartiger Grenze
CCC	Erweiterung der Gallengänge als diagnostische führende Zeichen. Evtl. Nachweis des Tumors als mäßige hypodense Struktur.	bei peripherem Sitz Demarkierung des Tumors als hypodense Struktur.
Fibrolamelläres HCC	hypodens, scharf vom Lebergewebe abgesetzt; evtl. mit zentralen Verkalkungen	unterschiedlich starkes Enhancement mit zentralen strangförmigen Strukturen (hyperdens oder hypodens)
Metastasen	häufig unscharf begrenzte Raumforderungen unterschiedlicher Hypodensität	unterschiedlich, je nach Primarius evtl. hypodens/hyperdens
Lymphom Primärer Lymphombefall selten, meist sekundärer Lymphombefall	feinknotiger Befall schwer fassbar. Größere Herde isodens/hypodens evtl. mit Organverformung	Tumorbezirke demarkieren sich als rundlich, scharf begrenzte Hypodensitäten; Gefäßarchitektur oft erhalten.
Abszesse	unterschiedlich hypodens; multiple Mikroabszesse bei immunsupprimierten Patienten meist durch Pilze bedingt (Candida)	Zentral keine KM-Aufnahme; periphere KM-Aufnahme nur bei Granulationswall; ggf. Nachweis einer Septierung

## 5.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die native sowie die kontrastverstärkte MRT-Untersuchung der Leber stellt eine weitere Möglichkeit dar, Leberraumforderungen nachzuweisen, sowie sie zu definieren. Durch die technische Weiterentwicklung der letzten Jahre stehen heute Sequenzen mit kürzeren Aufnahmezeiten, eine Reduzierung der Bewegungsartefakte, sowie gewebespezifische Kontrastmittel zur Verfügung.

Tabelle 4 und 5 geben einen Überblick über die Änderungen der Signalintensität fokaler Leberraumforderungen [26,52,53].

**Tab. 4:** MR-Morphologie der benignen Raumforderungen

Sequenz	FNH	Adenom	Hämangiom
T2-nativ	iso- bis leicht hyperintens Nidus: hyperintens	heterogenes Signal durch Blut, Nekrose, Kalk	hyperintens, Fibroseareale: hypointens
T1-nativ	iso- bis leicht hyperintens Nidus: hyperintens	heterogenes Signal durch Blut, Nekrose, Kalk; Pseudokapsel: hypointens	hypointens/isodens
T1 Anflutungsphase (Gadolinium)	leicht hyperintens bei Hypervaskularisation	leicht hypervaskularisiert meist iso- bis hypointens	KM-Aufnahme von außen nach innen (Iris-Blenden Phänomen)
T1 Akkumulationsphase (Gadolinium)	leicht hyperintens (abhängig vom Grad der Vaskularisation)	iso- hyperintens	homogen, hyperintens

**Tab. 5:** MR-Morphologie der malignen Raumforderungen

Sequenz	HCC	CCC	Lebermetastasen	
T2-nativ	Hyper- bis isointens, inhomogenes Muster, zentrale Nekrose. Kapsel: hyperintens	hyperintens, inhomogen	oftmals leicht hyperintens	
T1-nativ	iso- bis hypointens, zentral inhomogen	hypointens, inhomogen	oft hypointens	
T1 Anflutungs- Phase (Gadolinium)	meist hypervaskularisiert, anfänglich hyperintens mit anschließendem Wash-Out-Effekt	Rim-Enhancement: periphere Hypervaskularisati on (hyperintens), zentral hypointens	<b>hypovaskulär</b> Rim- Enhancement: periphere Hypervasku- larisation Wash-Out- Effekt, ansonsten hypointens	<b>hypervaskulär</b> mäßig bis stark hyperintens
T1 Akkumulations- phase (Gadolinium)	leicht hyper- bis isointens	meist iso- bis hypointens, peripheres Rim- Enhancement	meist iso- bis hyperintens mit peripherem Rim-Enhancement	

## 5.3 Ultraschallmorphologie fokaler Leber Raumforderungen

### 5.3.1 Hämangiom

Das Hämangiom ist der häufigste benigne Tumor der Leber. Nach Sektionsstatistiken kommt es in bis zu 7% aller Patienten vor. Klinische Beschwerden treten nur sehr selten auf, nur bei sehr großen Hämangiomen. Eine Therapie ist nicht erforderlich.

Histologisch bestehen sie aus verschiedenen großen vaskulären Hohlräumen, die durch eine Endothelschicht ausgekleidet sind. Häufig enthalten diese thrombotisches Material.

Arten:

- kapilläres Hämangiom
- kavernoöses Hämangiom

B-Bild:

Die typischen morphologischen Zeichen des Hämangioms sind:

- echoreiche Struktur (echoarm ca. 20%)
- homogenes Binnenmuster, (meistens, je nach Größe)
- runde oder ovaläre Form
- glatte Begrenzung
- Schallverstärkung, (paradoxe)

Farbduplex-Sonographie:

Obwohl Hämangiome sehr gefäßreiche Raumforderungen sind, wird mit der konventionellen Farbdopplersonographie auch mit hochwertigen Geräten kein Blutfluss in den Hämangiomen detektiert. Dies liegt daran, dass die Blutflussgeschwindigkeit im Hämangiom selbst für hochwertige Farbdopplergeräte zu gering ist.

Verhalten unter Kontrastmittelinjektion (Bolus):

#### Arterielle Phase

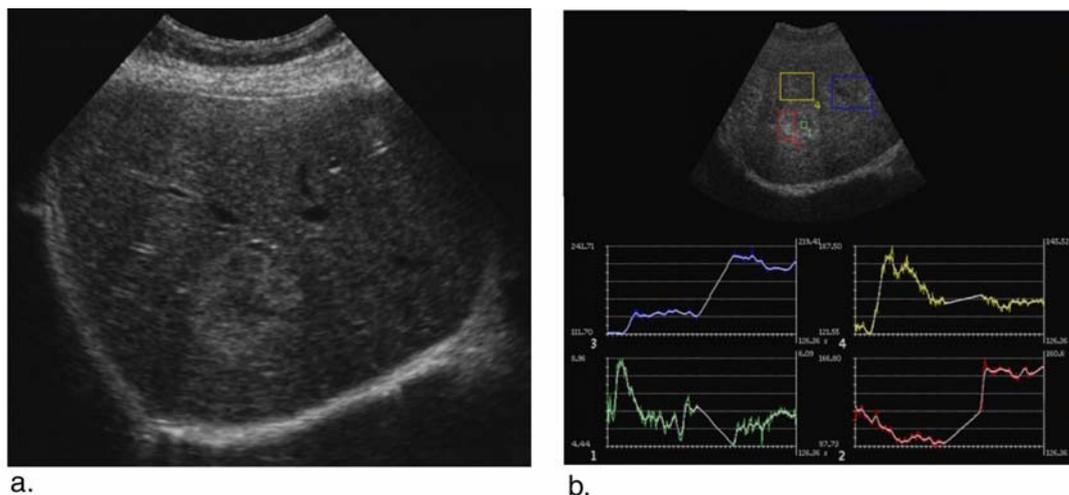
- kapilläres und kavernoöses Hämangiom:
  - punktförmiges peritumorales Enhancement („blood pools“)
  - Konfluieren einzelner blood pools
  - Hyperintens zur Leber
  - Kontrastierung der zuführenden Arterie(n)
  - meist noch keine peritumorale Signale
- high-flow Hämangiom:
  - zentripetale Kontrastierung („Irisblendenphänomen“)
  - scharfe Tumorabgrenzung
  - oft schon peri- und intratumorale Signale

#### Portalvenöse Phase

- kapilläres und kavernoöses Hämangiom
  - zentripetale Ausbreitung („Irisblende“) mit Konfluieren fleckförmiger Signale zu „Kontrastseen“, wobei sich degenerative Hämangiomabschnitte durch fehlenden Kontrast vom homogen angefärbten Lebergewebe abgrenzen
  - Verschwimmen der Tumorgrenzen im Bereich kontrastierter Hämangiome (in Anteilen mit degenerativen Veränderungen oder geringen Strömungsgeschwindigkeiten bleibt dieses Verhalten aus)
  - das Hämangiom erreicht die höchste Signalintensität
- high-flow Hämangiom:
  - Kontrastierung oft schon abnehmend

#### Spätphase

- kapilläres und kavernoöses Hämangiom:
  - die intra- und peritumorale Signalintensität nimmt ab (bei langer Einschalldauer im Lebergewebe früher als im Hämangiom)



**Abb. 8:** Hämangiom im rechten Leberlappen bei einer 47 Jahre alten Frau. (a) Im B-Bild Nachweis einer ca. 6 cm großen echoreichen Raumforderung mit zentral echoarmen Anteilen. Die Auswertung der Kontrastmittelstudie zeigt eine periphere Kontrastmittelaufnahme in der Spätphase mit zentripedaler Perfusion der Raumforderung (b). Die Auswertung der einzelnen ROI's ergab keine signifikante Kontrastmittelaufnahme im Zentrum der Raumforderung (ROI 1). ROI 2 zeigt die Perfusion der gesamten Läsion mit einer späten Kontrastmittelaufnahme zeitgleich mit der Kontrastierung der Lebervenen. ROI 4 zeigt die Kontrastierung der Leberarterien.

### 5.3.2 Fokal noduläre Hyperplasie (FNH)

Die FNH ist nach den Hämangiomen der zweithäufigste gutartige Lebertumor. Klinische Beschwerden treten erst auf, wenn durch Größenwachstum Schmerzen oder andere Phänomene durch Kompression auftreten, z.B. Ikterus oder portale Hypertension. Die Pathogenese der FNH ist unklar. Einige Autoren diskutieren eine hyperplastische Reaktion auf eine präexistente arterielle Missbildung. Für diese vaskuläre Hypothese spricht unter anderem der konstante Befund einer sich sternförmig aufzweigenden Arterie ohne begleitende portale Strukturen (Vene, Gallengang) und das Vorliegen anderer vaskulärer und neuroendokriner Anomalien. In 20-30 % kommt es zu einem multizentrischen Auftreten. Das weibliche Geschlecht ist deutlich bevorzugt.

Histologisch erkennt man neben normalen Hepatozyten Bindegewebssepten und zahlreiche Gallengänge, gelegentlich Zeichen der Cholestase und entzündliche Infiltrate.

B-Bild:

Die typischen morphologischen Zeichen der FNH sind:

- echogleich zum umgebenden Lebergewebe (echoarm bei Patienten mit Fettleber)
- evtl. Nachweis des typischen Radspeichenmusters durch eine zentrale Arterie mit radiären bindegewebigen Septen
- größere Tumoren sind je nach Narbenausmaß und Vaskularisation inhomogen
- Verkalkungen sind möglich, aber selten
- Einblutungen sind rar

Farbduplex-Sonographie:

Die FNH ist typischerweise ein hypervaskularisierter Tumor. Bei einer Vielzahl von Patienten kann bereits im nativen Farbduplex-Modus eine Mehrdurchblutung im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe und ein Radspeichenmuster nachgewiesen werden.

Verhalten unter Kontrastmittelinjektion (Bolus):

Arterielle Phase

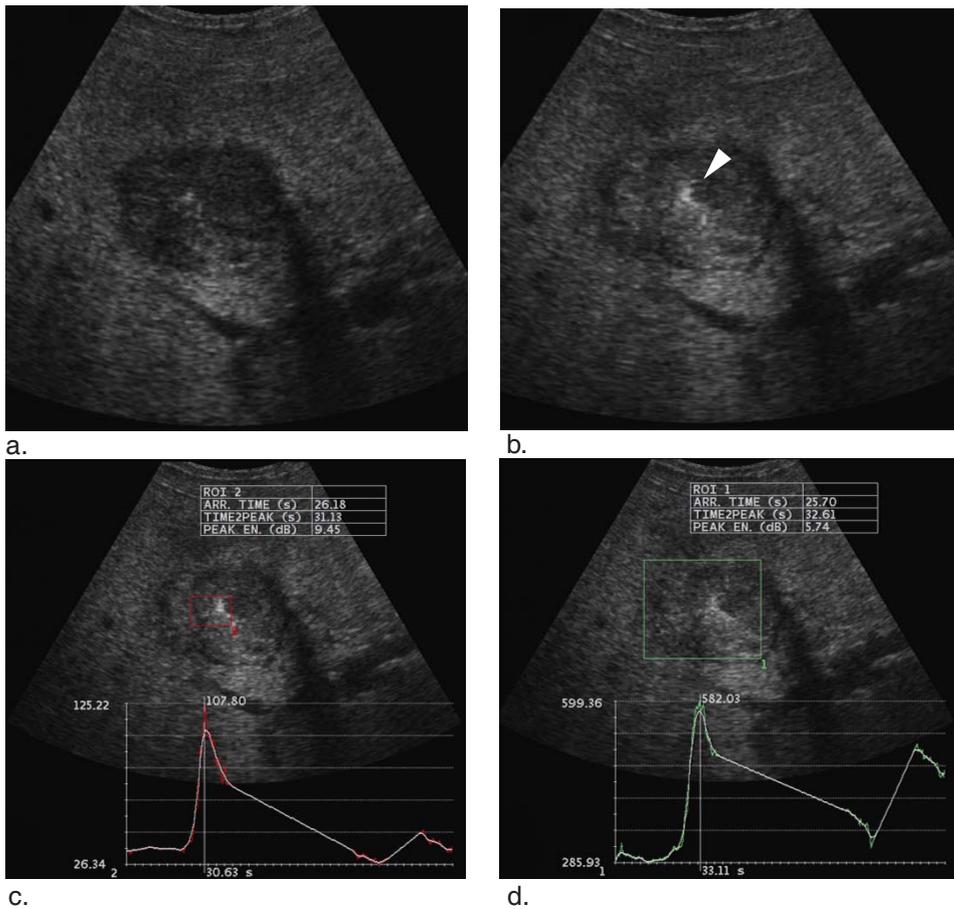
- oft Kontrastierung eines zentralen Tumorgefäßes
- „radspeichenartiges“ oder „netzförmiges“ Tumorgefäßbild mit überwiegend zentrifugaler Kontrastierung
- wegen niedrigem Strömungswiderstand kommt es zur raschen Kontrastierung der zuführenden Arterie(n) und ihrer korbartigen Verzweigungen
- homogene Kontrastierung
- ausgeprägt hyperintens zu Leber

### Portalvenöse Phase

- der Tumor erreicht seine höchste Signalintensität (die FNH besitzt im Unterschied zu allen anderen Lebertumoren auch Portalvenen)
- die zuvor scharfen Tumorgrenzen verschwimmen
- die zentrale Narbe und andere Anteile mit degenerativen Veränderungen treten als weniger signalintensive Areale oder „Kontrastdefekte“ in Erscheinung

### Spätphase

- die intra- und peritumoralen Signalintensitäten nehmen ab
- intratumorale arterielle Signale bleiben mit geringer Intensität oft länger nachweisbar



**Abb. 9:** Histologisch gesicherte fokale noduläre Hyperplasie (FNH) bei einem 86-jährigen männlichen Patienten. Die B-Mode-Untersuchung zeigt eine Steatosis hepatis mit Nachweis einer echoarmen Raumforderung im rechten Leberlappen direkt neben einem Pfortaderast (a). (b) Arterielle Phase 30 sec nach Kontrastmittelgabe. Der Pfeil zeigt die zentrale Narbe mit Nachweis zentraler früharterieller Kontrastmittelaufnahme. Kein Nachweis einer Kontrastmittelaufnahme in der Peripherie der Läsion. Die Auswertung ergab eine für eine FNH typische zentrifugale Kontrastmittelaufnahme bei einem Maximum nach 30 sec (c) sowie eine Kontrastmittelaufnahme der gesamten Raumforderung nach 33 sec (d)

### 5.3.3 Adenom

Das Adenom tritt meist bei Frauen im Alter zwischen 15 und 45 Jahren auf, die orale Antikonzeptiva einnehmen. Nach Absetzen der Hormonbehandlung kommt es häufig zur Regression der Adenome, während bei Fortsetzung der Medikation und während der Schwangerschaft eine Zunahme der Größe beobachtet wird.

Histopathologisch besteht das Adenom aus pleomorphen Leberzellen, Gallenwege und andere portale Strukturen fehlen. Die Bedeutung des Adenoms liegt vor allem in seiner Tendenz zu Blutungen (spontan, oder nach Bagatelltraumen) und in der Möglichkeit der malignen Entartung (Adenom-Karzinom-Sequenz).

B-Bild:

- häufig echoarm (fehlende zentrale Narben), abhängig vom Fett- und Glykogengehalt und von degenerativen Veränderungen
- echoarm bei Leberparenchymverfettung, Einblutungen
- echoreich bei Verkalkungen, hohem Glykogengehalt
- echoarmer Randsaum selten, erst bei größeren Tumoren durch Verdrängung von Lebergefäßen

Farbduplex-Sonographie:

Das Adenom weist wie die FNH eine arterielle Hypervaskularisation auf und zeigt venöse Gefäße im Tumorrinneren. Die arteriellen Gefäße befinden sich am Rand des Adenoms. Dieses Gefäßmuster kann jedoch auch bei den verschiedensten Metastasen auftreten und ist daher nicht pathognomonisch.

Verhalten unter Kontrastmittelinjektion (Bolus):

Arterielle Phase

- ausgehend von der zentralen Tumorarterie fast ausschließlich zentrifugale Kontrastierung, wobei im Vergleich zur FNH eher weniger und oft kaliberschwache Adenomgefäße sichtbar werden
- Anfärbung der zuführenden Arterie oft bis in das Zentrum des Adenoms
- hyperintens zur Leber, geringer als die FNH

Portalvenöse Phase

- die Adenomgrenzen verschwimmen im Kontrastbild des Lebergewebes

## Spätphase

- die intra- und peritumoralen Signalintensitäten nehmen ab
- vom Adenom ausgehende arterielle Signale können mit geringer Intensität noch länger zu sehen sein

### 5.3.4 Fokale Verfettung und fokale Nichtverfettung

Das Ultraschallbild einer Fettleber ist durch eine Größenzunahme der Leber mit abgerundeter Form und Zunahme der Intensität der Echogenität mit Schallabschwächung sowie mit Nachweis von Arealen unterschiedlicher Echogenität charakterisiert. Diese Areale schwächerer Echogenität finden sich vor allem im Lobus quadratus, periportal sowie im Gallenblasenbett (>90% bei Patienten mit Fettleber). Die Areale schwächerer Echogenität entsprechen normalem Lebergewebe, das aufgrund seiner unterschiedlichen Blutversorgung keine Fettinfiltration zeigt.

#### B-Bild:

- Fokale Minderverfettung
  - häufigster Sitz ist der Lobus quadratus, periportal sowie das Gallenblasenbett
  - glatt begrenzt
  - echoarm gegenüber der Fettleber
- Fokale Mehrverfettung
  - echoreiche Areale mit scharfer Begrenzung bei Patienten ohne Fettleber
  - Ausdehnung periportal, sowie entlang des Lig. falciforme

#### Farbduplex-Sonographie:

Farbduplexsonographisch verhält sich sowohl die fokale Minderverfettung als auch die fokale Mehrverfettung unauffällig, weder eine Mehr- noch Minderdurchblutung ist erkennbar, da es sich im Prinzip um normales Lebergewebe handelt. Nach Kontrastmittelgabe sind die Bereiche fokaler Mehr- oder Minderverfettung in allen Phasen isoechogen zum normalen Lebergewebe.

### 5.3.5 Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Das hepatozelluläre Karzinom ist der häufigste primär maligne Lebertumor. Weltweit sind 6,2 % aller Malignome beim Mann HCC's. In Deutschland tritt es fast ausnahmslos (90%) in einer zirrhotisch veränderten Leber auf.

Die klinischen Symptome sind, wie bei fast allen Lebertumoren, variabel und uncharakteristisch.

Bei der Bildgebung ist eine Differenzierung von Regeneratknoten in der Zirrhoseleber von großer Bedeutung. Diese kann z.B. mittels MRT und leberspezifischen Kontrastmittel (Endorem<sup>®</sup>) durchgeführt werden. Kleine und hochdifferenzierte HCC's können dieser Methode allerdings entgehen.

B-Bild:

- Echogenität abhängig von Fettgehalt, Degeneration (Einblutung, Vernarbung, Nekrose) und vermutlich vom Differenzierungsgrad
- Kontur überwiegend unscharf, unregelmäßig
- echoarmer Randsaum bei größeren Tumoren (>2cm)
- uni- oder multilokuläres Vorkommen

Farbduplex-Sonographie:

Die Mehrzahl der HCC's ist schon im nativen Farbdoppler deutlich hyperpervaskularisiert. In solchen Fällen ist eine Verwechslung mit anderen hyperpervaskularisierten Lebertumoren möglich, die jedoch in einer Leberzirrhose selten sind. Das Gefäßmuster im HCC ist chaotisch und nicht so regelrecht angeordnet wie bei der FNH.

Selten besitzen HCC's eine einzelne zuführende Arterie. Oft finden sich mehrere ringförmig am Rand angeordnete Gefäße. Häufig gelingt der Nachweis arteriovenöser Shunts im und/oder am Rand eines HCC mit hohem diastolischem Fluss auf arterieller Seite und pulsatilem Spektrum auf venöser Seite. Bei einem arteriovenösen Shunt zu einer Portalvene tritt darin ein retrograder Blutfluss auf.

Verhalten unter Kontrastmittelinjektion (Bolus):

#### Arterielle Phase

- Kontrastierung eines chaotisch anmutenden Tumorgefäßnetzes, wobei arteriovenöse Shunts als besonders schnell und signalintensiv kontrastierte Areale im oder am Rande des HCC auftreten.
- charakteristisch für das gefäßreiche HCC ist ein frühes ringförmiges Enhancement am Tumorrand
- das HCC erreicht in der Regel seine höchste Signalintensität
- Einblutungen oder Nekrosen bleiben von der Kontrastierung ausgespart
- unterscheidet sich in dieser Phase nicht von einem Adenoms oder einer FNH

#### Portalvenöse Phase

- Abfall der intratumoralen Signaldichte (fehlende Portalvenen)
- die Tumorgrenzen gefäßreicher Karzinome verschwimmen im Kontrastbild des Lebergewebes

#### Spätphase

- die intra- und peritumoralen Signalintensitäten nehmen ab
- Tumorgefäßsignale (arteriovenöse Shunts) können mit abnehmender Intensität noch länger zu sehen sein

### 5.3.6 Fibrolamelläres Karzinom

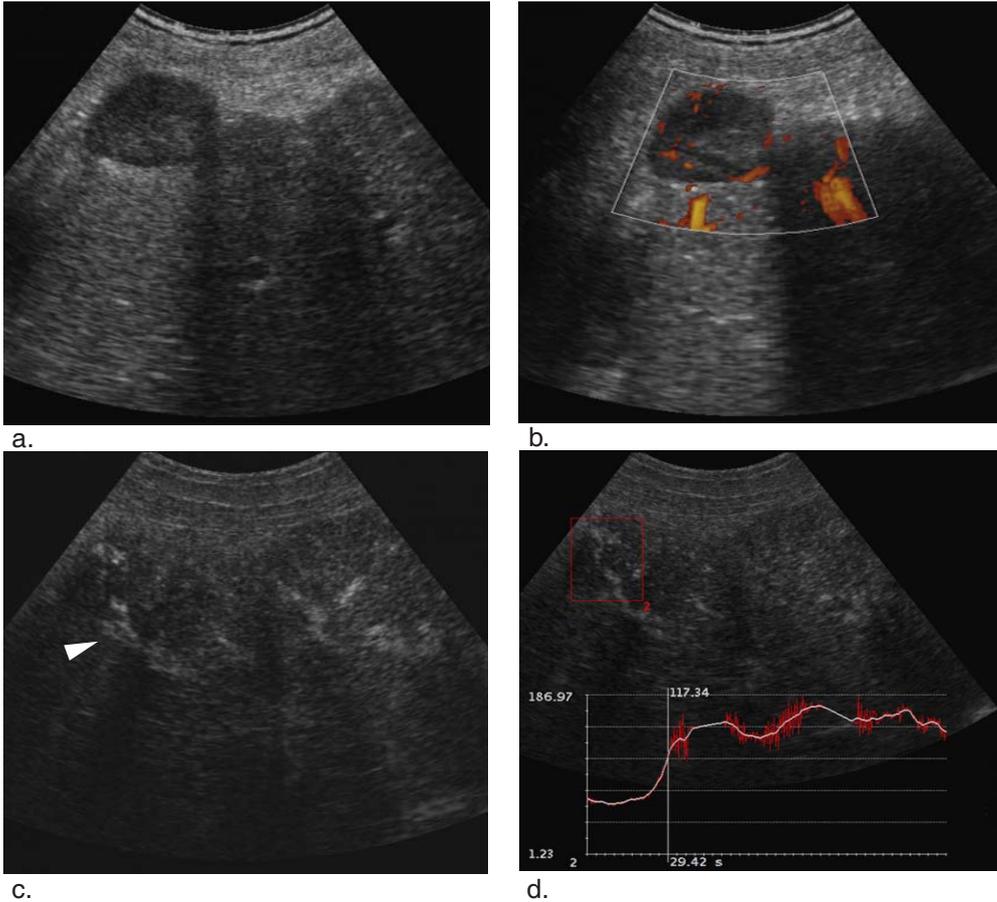
Das fibrolamelläre Karzinom ist eine Sonderform des hepatozellulären Karzinoms und kommt bevorzugt in nicht zirrhotisch umgebauten Lebern und bei jüngeren Patienten vor. Die Früherkennung und exakte Diagnostik ist wichtig, da der Tumor eine bessere Prognose hat als das HCC.

B-Bild:

Das fibrolamelläre Karzinom hat keinerlei spezifisches sonographisches Bild. Es kann als solider Tumor jeder Echogenität auftreten. Von großer Bedeutung ist die Tendenz des fibrolamellären Karzinoms zur Ausbildung bindegewebiger Septen und einer zentralen Narbe. Dadurch kann der Tumor einer FNH ähneln.

Farbduplex-Sonographie:

Typische morphologische Merkmale sind weder im B-Bild noch in der Farbduplexsonographie in größeren Serien nachgewiesen worden.



**Abb. 10:** Hepatozelluläres Karzinom bei einem 67 jährigen männlichen Patienten mit bekannter Leberzirrhose und Hepatitis C. (a) Die B-Mode Untersuchung zeigt eine echoarme, inhomogene Raumforderung im rechten Leberlappen subkapsulär. (b) Die Power-Mode Untersuchung zeigt vor Kontrastmittelgabe irreguläre Tumorgefäße in der Peripherie der Raumforderung. (c) 35 sec nach Kontrastmittelgabe zeigen sich in der Peripherie irreguläre Tumorgefäße (Pfeil). (d) Die Kontrastmittelunterstützte Auswertung zeigt arteriell versorgte irreguläre Tumorgefäße.

### 5.3.7 Cholangiozelluläres Karzinom (CCC)

Cholangiozelluläre Karzinome können entlang der Gallenwege als sog. Klatskin-Tumor vorkommen (hiläres CCC). Sie können jedoch auch als primär solide Tumore in der Leber imponieren (peripheres CCC).

Hiläre Tumore und CCC im Choledochus manifestieren sich klinisch durch Cholestase und Ikterus, periphere CCC's sind häufig Zufallsbefunde oder werden bei der Durchuntersuchung wegen unspezifischer Symptome entdeckt.

B-Bild:

Beim hilären Typ erkennt man nur bei guten Untersuchungsbedingungen eine von der Wand der Gallengänge ausgehende, echoarme Raumforderung, die in die Umgebung infiltriert. Für den peripheren Typ gibt es keine typischen Merkmale. Im Ultraschall stellt sich eine solide Raumforderung dar, die jegliche Echogenität besitzen kann.

Farbduplex-Sonographie:

Bisher existieren keine Daten aus größeren Serien, lediglich Einzelfallberichte, die farbduplexsonographisch hypovaskularisierte Raumforderungen nachweisen konnten.

### 5.3.8 Lebermetastasen

Die Leber ist das parenchymatöse Organ, das am häufigsten von (leberfremden) metastatischen Absiedlungen befallen wird. Die Besonderheiten des Pfortadersystems begünstigen eine hämatogene Metastasierung in die Leber.

Grundsätzlich können alle malignen Erkrankungen zu einer Metastasierung in der Leber führen, insbesondere Malignome des Gastrointestinaltraktes (50% aller Malignome) und Karzinome der Lunge und der Mamma (in absteigender Häufigkeit: kolorektales Karzinom, kleinzelliges Bronchialkarzinom, Magen- und Pankreaskarzinom, Mammakarzinom). Lebermetastasen können in allen Leberbereichen umschrieben oder diffus auftreten und sind nicht selten die primäre klinische Manifestation eines extrahepatischen Tumors.

B-Bild:

Das Echomuster der Lebermetastasen ist variabel. Es ist von der Größe der Metastase und der Art des Primärtumors, den biologischen Eigenschaften (Grading), sowie sekundär degenerativen Veränderungen (z.B. Einblutung, Nekrose, Fibrose, Narbenbildung, Verkalkung) abhängig. Zentrale Nekrosen imponieren als stärker echoarmes Gebilde in einer echoreichen Metastase („bull’s eye“). Ein echoarmer Randsaum („Halo“) und somit eine unscharfe Begrenzung ist oft schon ab einem Durchmesser von 5mm vorhanden. Aufgrund der Echogenität ist in der Regel kein sicherer Rückschluss auf den zugrunde liegenden Primärtumor möglich.

Die äußere Begrenzung ist variabel und kann in Abhängigkeit von der Größe und den biologischen Eigenschaften des Tumors scharf oder unscharf, regelmäßig oder unregelmäßig begrenzt sein. Das „Halo“-Zeichen ist häufig bei Metastasen zu sehen und wird durch peritumoröse Gefäße und Entzündungszeichen erklärt.

Farbduplex-Sonographie:

Metastasen sind in der Regel gefäßarm und zeigen als wesentliches Charakteristikum eine vorwiegend arterielle (und keine portalvenöse) Durchblutung. Ähnlich wie die Echogenität ist die Vaskularisation abhängig von der Größe, dem biologischen Verhalten und der Art des Primärtumors. Häufig zeigt sich eine irreguläre Vaskularisation mit Gefäßabbrüchen und peripher gelegener arterio(porto-)venöser Shuntbildung. Metastasen neuroendokriner Tumoren (aber z.B. auch Metastasen von Nierenzellkarzinomen) können gefäßreicher als andere Metastasen sein (Abb. 11).

Verhalten unter Kontrastmittelinjektion (Bolus):

#### Arterielle Phase

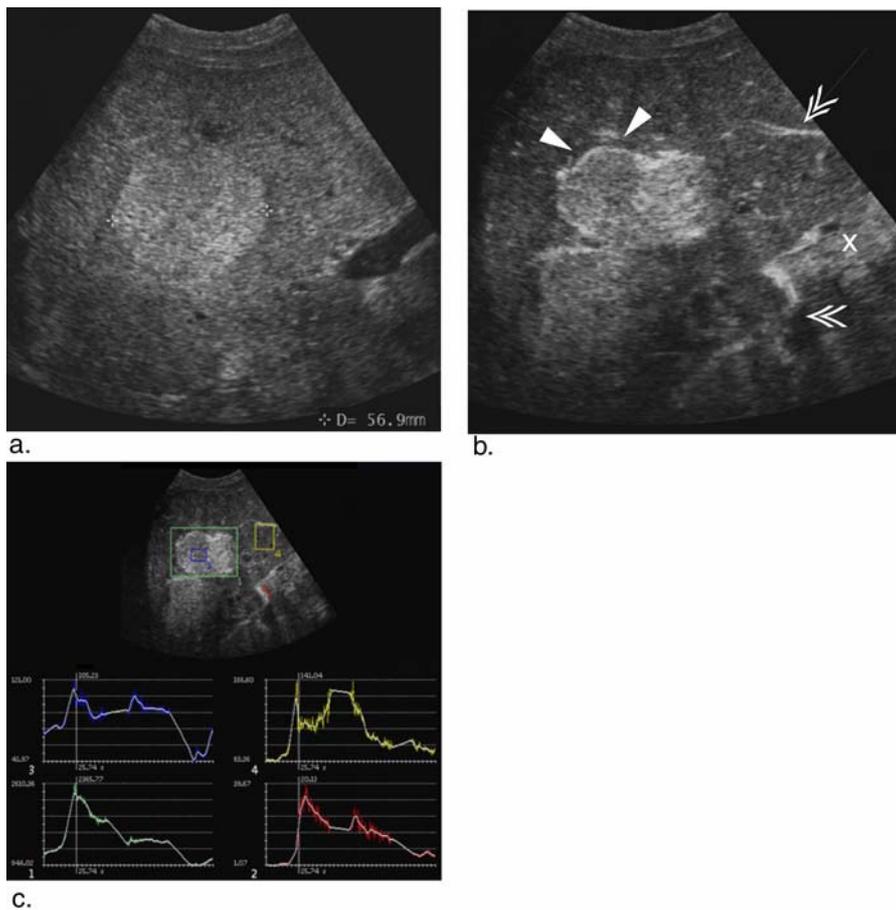
- bei gefäßreichen Metastasen beginnt die Signalverstärkung am Tumorrand, sog. „Rim-Zeichen“
- gefäßarme Filiae fallen noch nicht durch eine Kontrastierung auf
- beginnt oft am Metastasenrand, selten mit kompletter zentripetaler Ausbreitung
- in gefäßreichen Herden färbt sich ein chaotisches Gefäßbild an
- bei gefäßarmen Metastasen treten nur vereinzelte punktförmige peri- oder intratumorale Signale auf
- zunehmende Kontrastierung, manchmal bei gefäßreichen Metastasen auch flächig auftretende Signalverstärkung mit oft unscharfem Rand
- gefäßreiche Filiae erreichen in der Regel ihr Signalmaximum
- gefäßarme Metastasen zeigen auch in dieser Phase wenige Signale

#### Portalvenöse Phase

- nun demaskieren sich gefäßarme Metastasen
- infolge fehlender portaler Durchblutung fallen schon sehr kleine Herde ( $\varnothing < 5\text{mm}$ ) innerhalb der nun signalintensiven Leber als „ausgestanzte Kontrastdefekte“ auf
- die Grenzen gefäßreicher Herde verschwimmen zunächst im Kontrastbild des Lebergewebes; danach setzt meist ein rascher Abfall der intratumoralen Signalintensität ein (fehlende Portalvenen)

#### Spätphase

- Metastasen können je nach Einschalldauer als scharf abgrenzbares Areal mit „negativen Kontrast“ auffallen



**Abb. 11:** 44 Jahre alter Patient mit einer Metastase eines neuroendokrinen Tumors bei unbekanntem Primarius. (a) Die Untersuchung ohne Kontrastmittel zeigt eine 6 cm große echoreiche Läsion im rechten Leberlappen. (b) Während der arteriellen Phase (25 sec nach Injektion des Kontrastmittels ) zeigt sich eine periphere arterielle Versorgung des Tumors (einfache Pfeilspitzen; doppelte Pfeilspitzen = Leberarterien; X = Pfortader)

Die quantitative Auswertung der Raumforderung (Vergleich Zentrum der Raumforderung, gesamte Raumforderung mit der Leberarterie) ergab eine hypervaskularisierte Raumforderung mit arterieller Versorgung.

### 5.3.9 Lymphome

Echomuster, diffuse Infiltration:

Im Unterschied zu der häufigen diffusen Infiltration der Leber durch extranodale Hodgkin- und insbesondere Non-Hodgkin-Lymphome (ca. 50%) lassen sich sonographisch nur relativ selten umschriebene Veränderungen abgrenzen (<10%). Auch wenn häufig eine Hepatomegalie beobachtet werden kann, ist dieses Zeichen unspezifisch und schwierig zu definieren.

Eine relative Verminderung der Echogenität des Leberparenchyms und ein unregelmäßiges Echomuster können Hinweise für eine diffuse Infiltration sein, die in der Regel nur durch eine Punktion und eine histologische Untersuchung des Gewebes eindeutig zu identifizieren ist.

Echomuster, umschriebene Lymphome:

Umschriebene Lymphome können die Leber kleinknotig, großknotig und flächenförmig infiltrieren. In Abhängigkeit von der Wachstumsgeschwindigkeit stellen sich Lymphominfiltrationen der Leber schwächer echogen dar als das umgebende Lebergewebe, und können in Einzelfällen echofrei imponieren. Charakteristischerweise findet sich dann auch hinter der Raumforderung eine Schallverstärkung.

Gefäßinfiltration:

Im Unterschied zu der relativ häufigen Gefäßinfiltration von HCC's führen Lymphome meistens zu einer Ummauerung von Blutgefäßen bzw. zu einer Gefäßverlagerung ohne wesentliche Obstruktion des Lumens („Sandwichzeichen“).

Farbduplex-Sonographie:

Die Vaskularisation umschriebener Lymphome ist meistens geringer als im Bereich des gesunden Lebergewebes. Typisch sind Gefäßabbrüche und arteriovenöse Kurzschlüsse.

Verhalten unter Kontrastmittelinjektion:

Charakteristisch für Lymphome ist die verminderte Signaldarstellung in der portalvenösen Phase im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe, da Portalvenen im Lymphombereich fehlen [22,28].

## 6. Problem und Fragestellung

Der Ultraschall des Abdomens bzw. der Leber ist meistens das erste bildgebende Verfahren in der diagnostischen Abfolge bei klinischem Verdacht auf eine Lebererkrankung oder einen Lebertumor.

Aufgrund der Kriterien im B-Bild alleine lassen sich nur sehr wenige Raumforderungen als benigne oder maligne einordnen. Auch mittels Farbdoppler-Sonographie oder unter Verwendung des Power-Dopplers ist eine Dignitätszuordnung oft nicht möglich. Dies hat meist eine weiterführende, zum Teil invasive Diagnostik zur Folge.

Ziel dieser Studie ist:

- Leberräumforderungen mittels Ultraschallkontrastmittel zu untersuchen und so anhand ihrer Vaskularisation bzw. ihres Perfusionsverhaltens eine Unterscheidung in benigne bzw. maligne zu treffen
- charakteristische Perfusionsmuster den einzelnen Entitäten zuzuordnen
- evtl. eine histologische Zuordnung zu treffen
- die Verwendung quantitativer Parameter (Zeitachse; Intensitätsanstieg), um eine Reproduzierbarkeit zu gewährleisten
- die Auswertung durch verschiedene Auswerter zu gewährleisten, um subjektive Fehler auszuschließen
- eine Methode zu finden, die es erlaubt, auf eine weiterführende Diagnostik zu verzichten

Bisherige Studien beschränkten sich bislang zum einen auf den Nachweis von Leberräumforderungen, und zum anderen auf die Beurteilung ihres Perfusionsverhaltens ohne zu Hilfenahme quantitativer Parameter.

## 7. Patienten

### 7.1. Patienten

Es wurden 39 Patienten untersucht, darunter 14 Frauen und 25 Männer im Alter von 21 bis 86 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 56,19 Jahre (+/- 18,3).

Insgesamt kamen 42 Raumforderungen zur Auswertung. 2 Patienten besaßen 2 Raumforderungen, ein weiterer Patient wurde in 2 verschiedenen Zeiträumen untersucht.

Die durchschnittliche Größe der Raumforderungen betrug 4,6 cm (+/- 2,98), die kleinste Raumforderung war 1cm groß, die GröÙte 15,5 cm.

Folgende Entitäten konnten bioptisch / chirurgisch bzw. durch US-Langzeitkontrollen nachgewiesen werden:

Fokal noduläre Hyperplasie (FNH):	9
Hämangiom:	2
Adenom:	2
Metastasen:	16
Hepatozelluläres Karzinom (HCC):	11
Cholangiozelluläres Karzinom (CCC):	1
Lymphom:	1

Bei den Metastasen handelte es sich um folgende Primärtumoren:

Colon-Karzinom:	8
Rektum-Karzinom:	1
Magen-Karzinom:	1
Malignes Melanom:	2
Pankreas-Karzinom:	1
Bronchial-Karzinom:	1
Neuroendokrines-Karzinom:	1

## 7.2. Patientenvorbereitung und Aufklärung

Jeder Patient wurde in einem persönlichen Gespräch vor der Untersuchung über die möglichen Risiken und Nebenwirkungen des Ultraschallkontrastmittels aufgeklärt.

Auf einem anhand der Packungsbeilage erstellten Aufklärungsbogen wurden der Patientennamen, Alter und Geschlecht notiert.

Folgende Punkte wurden vor der Verabreichung des Kontrastmittels abgeklärt. Besteht bei dem Patienten ein(e):

- Störungen des Galactosestoffwechsel (Galaktoseämie)
- Schwere Herzinsuffizienz (NYHA III und IV)
- Z.n. Herzinfarkt < 14 Tage
- Schwangerschaft
- Diabetes mellitus

Zusätzlich wurde der Patient über die möglichen Nebenwirkungen des Kontrastmittels aufgeklärt:

- Wärme- und Kältegefühl bzw. Schmerzen im Bereich der Injektionsstelle kurz nach Gabe des Kontrastmittels.
- In Einzelfällen kann es zu Geschmacksempfindungen, Luftnot, Änderung von Blutdruck und Puls, Übelkeit und Erbrechen, sowie Kopfschmerz, Schwindel und Hauterscheinungen kommen.

Am Ende erfolgte die schriftliche Einverständniserklärung des Patienten zur Durchführung der Untersuchung.

## **8. Material und Methode**

### **8.1 Verwendetes Ultraschallgerät und Schallkopf**

Die Untersuchung der Leberräumforderungen wurden mittels des Ultraschallgerätes Sonoline Elegra<sup>®</sup> Advanced der Firma Siemens AG, Erlangen durchgeführt. Das Ultraschallgerät verfügt über einen hochleistungsfähigen Prozessor zur Bildbearbeitung (Crescendo<sup>™</sup> Multi-Dimensional Image Processor) der bis zu 100 Milliarden Rechenvorgänge ermöglicht.

Bei den Untersuchungen wurde ein 3.5C40H High-Density Convex-Breitbandschallkopf (B-Mode Frequenzbereich: 2,0 – 5,0 MHz; Doppler-Frequenzen: 2,0 – 4,0 MHz) mit einem Krümmungsradius von 40 mm verwendet.

### **8.2 Auswertungssoftware**

Zur Auswertung der Leberräumforderungen stand uns die Auswertungssoftware Axius<sup>™</sup> ACQ , sowie das auf einen externen PC installierte Programm der Firma EchoTech (QuantiCon<sup>®</sup>) zur Verfügung. Jede Raumforderung wurde nach einem standardisierten Schema auf beiden Systemen ausgewertet und die Ergebnisse wurden anschließend verglichen.

### **8.3 Untersuchungsvorgang**

Zu Beginn der Untersuchung wurde jedem Patienten eine flexible Verweilkanüle (min. 19-20G) in eine Cubitalvene eingebracht. Ein zusätzlicher 3-Wege-Hahn ermöglichte das rasche Spülen des Systems nach erfolgter Kontrastmittelgabe.

Anschließend wurde die Leberräumforderung im B-Bild-Modus untersucht und vermessen. Zusätzlich wurden einige der Raumforderungen im FKDS-Mode sowie im Power-Mode dargestellt.

Nach dem Aufruf der Axius™ ACQ - Software wurde ein niedriger mechanischer Index gewählt (zwischen 0,3 und 0,5), um das Kontrastmittel nicht zu zerstören sowie die Bildwiederholungsrate auf 2 Bilder/sec eingestellt. Die Verstärkung wurde so gewählt, dass ein möglichst dunkles B-Bild entsteht, um den Kontrastmitteleffekt besser sichtbar zu machen.

Bei allen Leberraumforderungen wurde darauf geachtet, dass ein Portalgefäß oder eine Lebervene mit im Bildformat dokumentiert wurde, um in der späteren Auswertung die arterielle, venöse oder portalvenöse Phase zu erkennen.

Nach der Injektion des Kontrastmittels, und anschließender Spülung mit 10ml NaCl 0,9%, erfolgte das simultane Starten der Axius™ ACQ - Software und QuantiCon®. Alle Untersuchungen wurden in Inspirationslage durchgeführt. Durch die lange Dokumentationszeit (127 sec) bedingt, wurden mit dem Patienten Atemunterbrechungen vereinbart.

#### 8.4 Dokumentation

Die Untersuchungen wurden parallel auf der Festplatte des EchoTech®-Computers, sowie auf der Festplatte des Ultraschallgerätes gespeichert. Der zusätzliche Export der Daten auf MOD (magnetical optical disk) war aufgrund der geringen Speicherkapazitäten des Ultraschallgerätes notwendig. Alle Untersuchungen konnten beliebig oft in beide Systeme geladen, und ggf. neu ausgewertet werden.

Die endgültige Dokumentation der ausgewerteten Studien, sowie die B-Bild-Dokumentation erfolgten mittels personal access communications system (PACS), einem für die Ultraschalldiagnostik entwickelten digitalen Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem [35].

## 8.5 Datenbearbeitung

Die Auswertung der Untersuchung erfolgte auf beiden Systemen nach einem standardisierten Schema.

Es wurden zwischen 3 und 5 ROI's zur Auswertung herangezogen. Die erste ROI wurde zentral innerhalb der Raumforderung positioniert (ROI 1), die zweite umfasste die gesamte Raumforderung (ROI 2) und die dritte ROI das Leberparenchym (ROI 3), wobei hier darauf geachtet wurde, dass sich keine größeren Lebergefäße innerhalb der ROI befanden. Zusätzlich wurden je nach Schnittführung weitere ROI in die Lebergefäße eingebracht (z.B. Lebervene, Pfortaderast, Leberarterie).

Danach wurde die Untersuchung Bild für Bild bearbeitet, d.h. durch inkonstante Atemlage bedingte Verschiebungen der Raumforderungen innerhalb eines Bildes wurden durch manuelle Neupositionierung der ROI ausgeglichen. Ebenso wurden die Atempausen aus der Auswertung gelöscht.

Anhand der mit dargestellten Lebergefäße konnten die verschiedenen Phasen der Perfusion der Raumforderung ermittelt werden. Es wurde unterschieden in: arterielle, portal-venöse und späte bzw. venöse Perfusion.

Durch den Vergleich zwischen ROI 2 und ROI 3 konnte die Mehr- oder, Minderperfusion der Raumforderung gegenüber dem Leberparenchym ermittelt werden. Die Axius™ ACQ - Software bietet für diesen Vergleich das so genannte „Peak-Enhancement“ an. Die Ausgabe dieses Wertes erfolgte in dB und zeigt die maximale Kontrastmittelverstärkung an. Ein direkter Vergleich wie bei der Axius™ ACQ - Software ist bei QuaniCon® nicht möglich. Hier wurden die beiden Kurvenmaxima gegeneinander in Relation gesetzt und der höchste Anstieg ermittelt. Mit Hilfe des Cine-Loops bzw. durch den Vergleich zwischen ROI 1 und ROI 2 konnte die Flussrichtung des Kontrastmittels innerhalb einer Raumforderung beurteilt werden.

Zeigte die ROI 1 einen früheren Kontrastmittelanstieg als die ROI 2, so wurde die Flussrichtung als zentrifugal bewertet, der umgekehrte Fall als zentripetal.

Des Weiteren wurde die Kontrastmittelaufnahme der Raumforderung anhand des Cine-Loops betrachtet.

Die Kontrastmittelverteilung in den Raumforderungen wurde eingeteilt in „periphere Kontrastmittelaufnahme“ (Kontrastmittelaufnahme nur am Rand der Raumforderung), sowie in „komplette Kontrastmittelaufnahme“ (homogene Kontrastmittelaufnahme der gesamten Raumforderung).

Alle Ergebnisse wurden auf einem Auswertebogen dokumentiert (siehe Anhang).

## 8.6 Auswertung durch Untersucher

Alle Raumforderungen wurden zunächst durch den durchführenden Untersucher ausgewertet und die Ergebnisse auf die für die „blinded reader“ vorgesehen Protokolle übertragen. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 6.

**Tab. 6:** Perfusionsverhalten der einzelnen Entitäten

Kontrastmittelaufnahme / Perfusionsverhalten	Diagnose							Gesamt
	FNH (n=9)	HEM (n=2)	ADE (n=2)	HCC (n=11)	CCC (n=1)	MET (n=16)	LYM (n=1)	
								42
arteriell	9	0	2	6	1	10	1	29
portalvenös	0	0	0	5	0	6	0	11
parenchymal	0	2	0	0	0	0	0	2
hypervascular	8	0	1	6	0	11	1	27
isovascular	0	0	0	0	0	1	0	1
hypovascular	1	2	1	5	1	4	0	14
zentrifugal	7	0	0	1	0	0	0	8
zentripetal	2	2	2	10	1	16	1	34
peripher	0	2	0	6	0	8	0	16
homogen	9	0	2	5	1	8	1	26

(FNH= focal noduläre Hyperplasie; HEM= Hämangiom; ADE= Adenom; HCC= hepatozelluläres Karzinom; CCC= cholangiocelluläres Karzinom; MET= Metastase; LYM= Lymphom)

## 8.7 Auswertung durch „blinded reader“

Zusätzlich zu der Auswertung durch den Untersucher wurden alle Patienten von 4 im Ultraschall erfahrenen Radiologen ausgewertet.

Diese Auswertung erfolgte in 2 Phasen. In der 1. Phase erhielten die Auswerter eine CD-ROM mit B-Bildern von 42 Leber Raumforderungen und einen Auswertebogen (siehe Anhang), die sie hinsichtlich folgender Kriterien beurteilen sollten:

1. Ist eine Beurteilung der Dignität anhand des B-Bildes möglich?

Hierzu konnten die Auswerter zwischen folgenden Aussagen wählen:

- sicher benigne
- wahrscheinlich benigne
- nicht entscheidbar
- wahrscheinlich maligne
- sicher maligne

2. Ist eine Artdiagnose der Raumforderung anhand des B-Bildes möglich?

Hierzu konnten folgende Entitäten gewählt werden:

- Hämangiom
- HCC
- FNH
- Adenom
- Metastase
- Lymphom
- fokale Mehrverfettung
- fokale Minderverfettung
- andere
- nicht entscheidbar

Nach einer 2-wöchigen Pause erhielten die gleichen Auswerter eine erneute CD-ROM mit denselben Patienten in geänderter Reihenfolge. In dieser Auswertung ging es nun um die Beurteilung des B-Bildes und um das Kontrastmittelverhalten der Raumforderungen.

Folgende Angaben über das Kontrastmittelverhalten wurden hinzugefügt:

1. Wie verhält sich die Raumforderung im Vergleich zum Leberparenchym.

- hypovascular
- isovascular
- hypervascular

2. Versorgungstyp der Raumforderung.

- arteriell
- portalvenös
- venös

3. Perfusionsmuster der Raumforderung.

- zentripetal
- zentrifugal

4. Kontrastmittelaufnahme der Raumforderung.

- komplett
- peripher

## 9. Ergebnisse

### 9.1 Statistische Auswertung

Der Vergleich zwischen den beiden Auswertungen erfolgte mittels ROC-Analyse (Receiver-Operator-Characteristics). Dieses Auswerteverfahren ermöglicht eine Einschätzung der diagnostischen Leistungen bildgebender Verfahren unter Berücksichtigung der individuellen Entscheidungsschwelle der Betrachter, die wesentlich das Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität eines Verfahrens bestimmen [27].

Zu diesem Zweck mussten die 4 Auswerter anhand einer Konfidenzskala entscheiden, wie die Raumforderung hinsichtlich ihrer Malignität bzw. ihrer Benignität zu beurteilen ist.

Folgende Antworten standen zur Verfügung: sicher maligne; wahrscheinlich maligne; nicht entscheidbar; wahrscheinlich benigne und sicher benigne.

Die Aufaddierung der richtig-positiven und falsch-positiven Entscheidungen für die ansteigenden Konfidenzstufen ergibt bei Einschluss des Nullpunktes die ROC-Kurve, sowie die Fläche unter dieser Kurve, mit der sich die diagnostische Leistung quantifizieren lässt (Abb.12) [27].

Zwischen den Auswertungen lag ein 2-wöchiges Intervall, um einen systematischen Lerneffekt so klein wie möglich zu halten. Zusätzlich wurden die Patientenbilder in der Reihenfolge vertauscht.

42 Leber Raumforderungen sollten beurteilt werden (29 maligne und 13 benigne).

**Abb.12:** ROC-Kurve

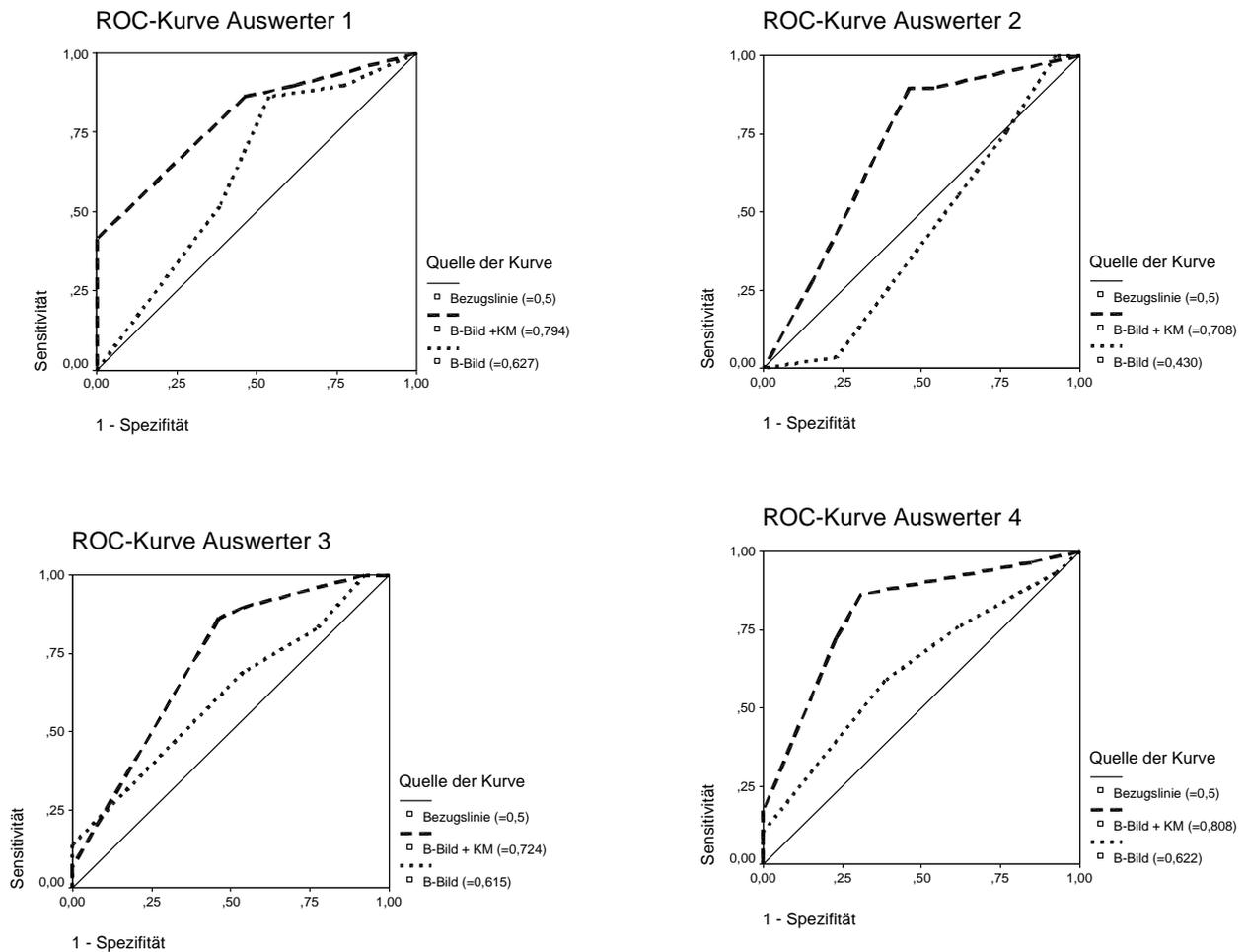


## Ergebnisse der ROC-Analyse:

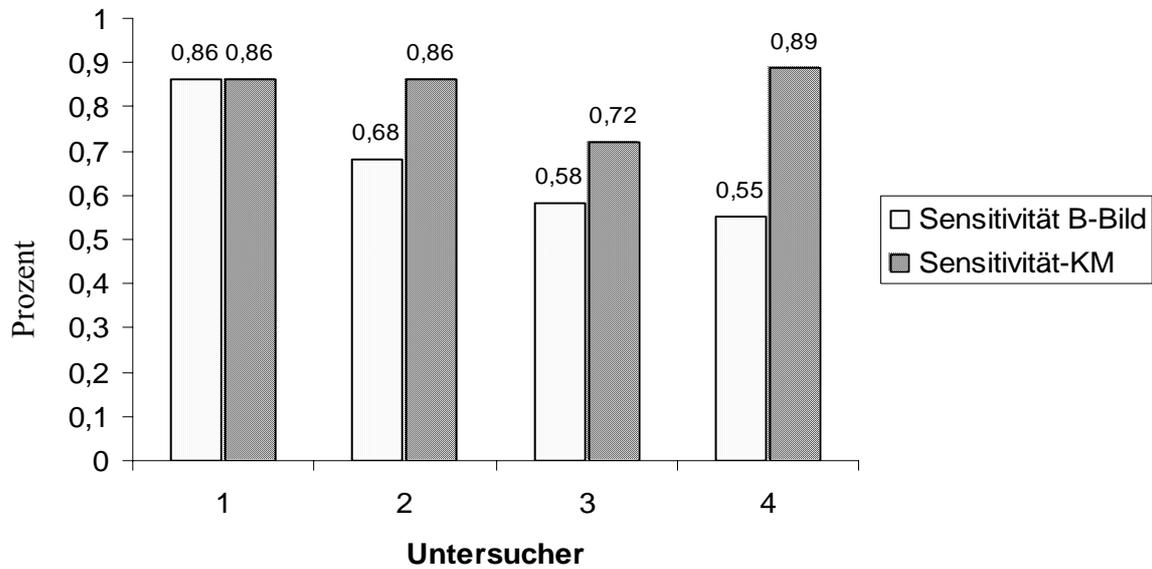
Die ROC-Analysen zeigen, dass sich alle Ergebnisse vor Kontrastmittelgabe im Bereich der Ratewahrscheinlichkeit oder darunter liegen (dünne Winkelhalbierende = 0,5). Die durchschnittliche Fläche unter der ROC-Kurve betrug 0,573.

Nach Kontrastmittelgabe verbesserten sich alle Untersucher. Die durchschnittliche Fläche unter der ROC-Kurve betrug nun 0,758 (Abb. 13).

**Abb.:13** ROC-Analyse der 4 Auswerter

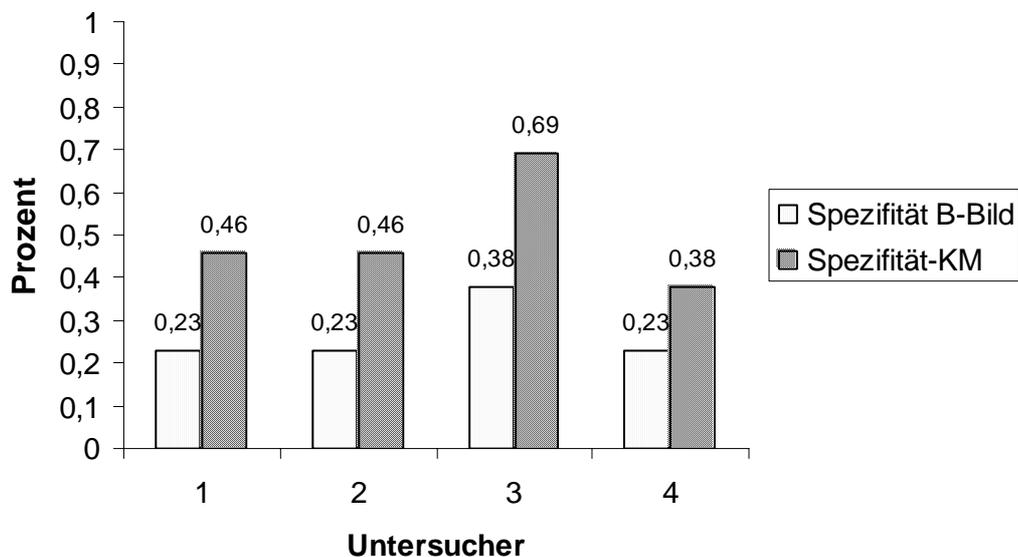


**Tab. 7:** Sensitivität vor und nach Kontrastmittelgabe.

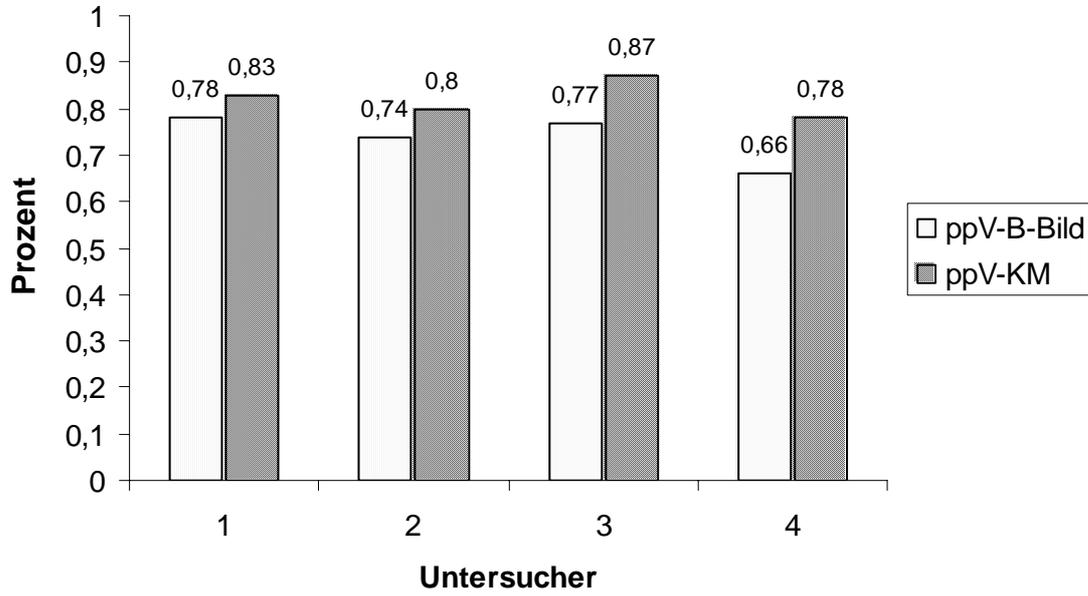


Wie Tabelle 7 zeigt, steigt die Sensitivität nach Kontrastmittelgabe deutlich an. Lediglich Auswerter 1 zeigte vor und nach Kontrastmittelgabe das gleiche Ergebnis. Die durchschnittliche Sensitivität lag vor Kontrastmittelgabe bei 66% nach Kontrastmittelgabe bei 83%. Ebenso zeigt die Spezifität nach Kontrastmittelgabe eine deutliche Zunahme (Tab. 8). Die durchschnittliche Spezifität lag vor Kontrastmittelgabe bei 26% nach Kontrastmittelgabe bei 49%

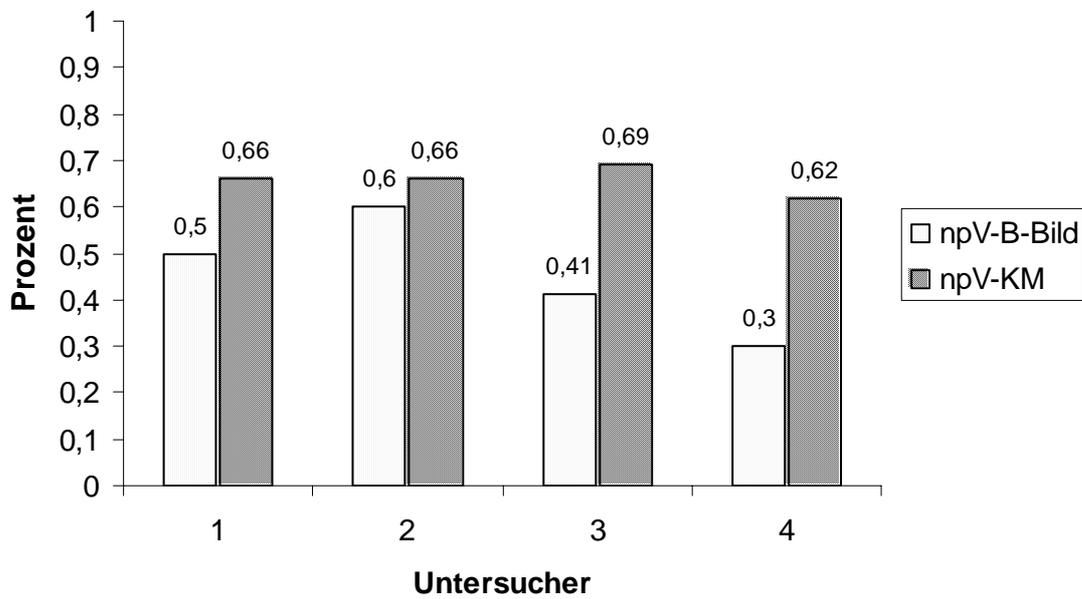
**Tab. 8:** Spezifität vor und nach Kontrastmittelgabe.



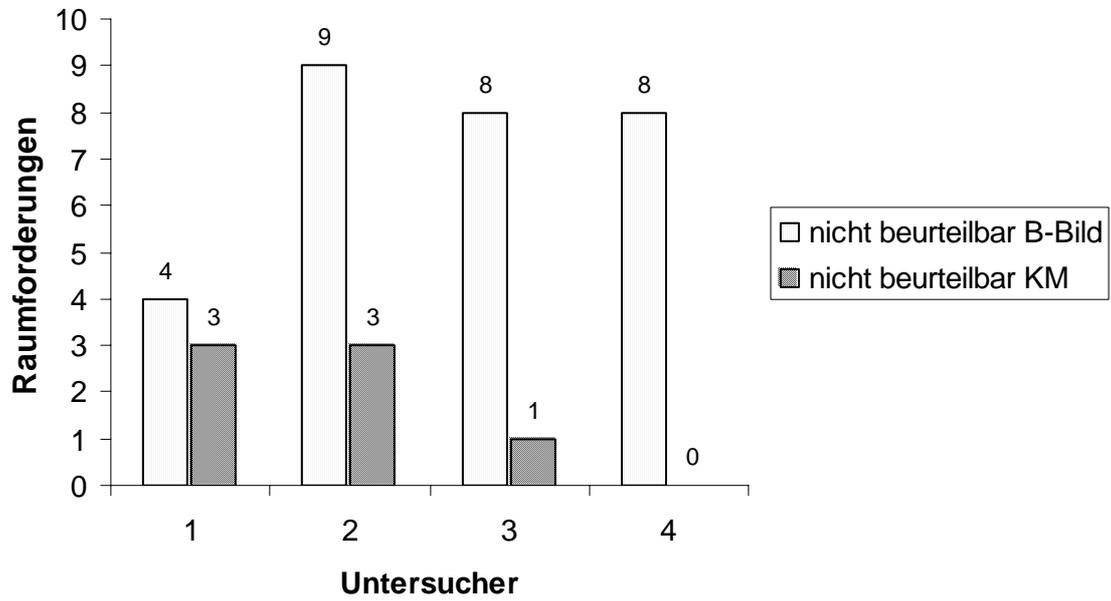
**Tab. 9:** Positiver prädiktiver Wert vor und nach Kontrastmittelgabe



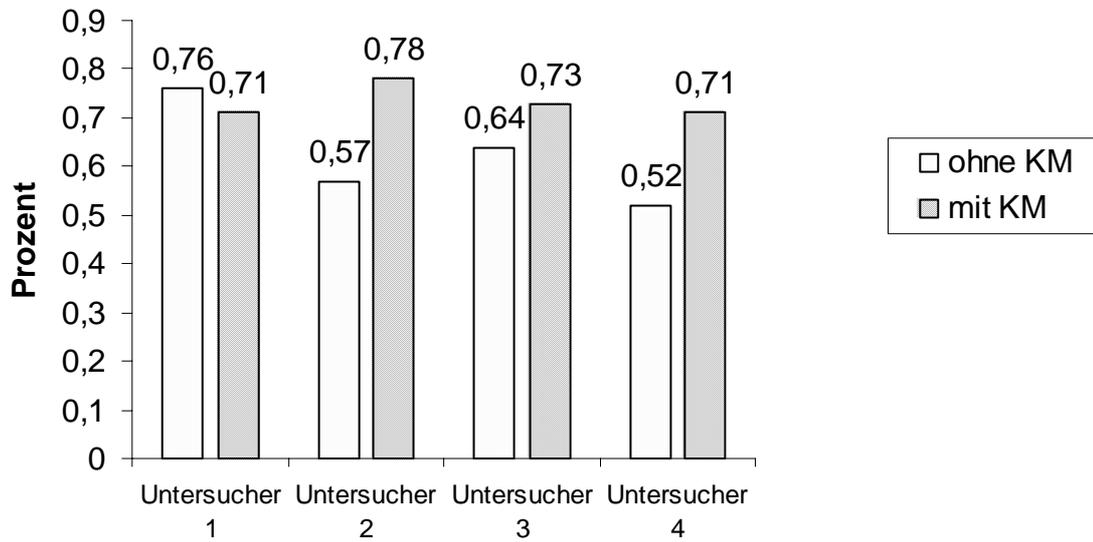
**Tab. 10:** Negativer prädiktiver Wert vor und nach Kontrastmittelgabe.



**Tab. 11:** Nicht beurteilbare Raumforderungen vor und nach Kontrastmittelgabe.



**Tab. 12:** Gesamtgenauigkeit (overall accuracy) der Untersucher vor und nach Kontrastmittelgabe



Die Auswertungen des positiven bzw. des negativen prädiktiven Wertes (Tab. 9 und 10) zeigten ebenfalls eine Verbesserung. Der durchschnittliche positive prädiktive Wert konnte von 73% auf 82% gesteigert werden, der negative prädiktive Wert von 45% auf 65%.

Zusätzlich reduzierte die Kontrastmittelgabe den Anteil an nicht beurteilbaren Raumforderungen (Tab. 11). Durchschnittlich konnten vor Kontrastmittelgabe 17% der Raumforderungen nicht beurteilt werden, nach Kontrastmittelgabe 4%.

Auswerter 4 konnte sogar alle Raumforderungen hinsichtlich ihrer Dignität beurteilen. Die Berechnung der Gesamtgenauigkeit (overall accuracy) der einzelnen Auswerter zeigte ebenso einen durchschnittlichen Anstieg von 62% ohne Kontrastmittel auf 73% nach Kontrastmittelgabe (Tab. 12).

Die Interobserver-Reliabilität wurde anhand der Kappa-Statistik untersucht. Sie zeigte eine Zunahme von 54% auf 65% nach der Verwendung des Ultraschallkontrastmittels.

## 9.2 Definition der Leberräumforderungen

Zusätzlich zur Beurteilung der Dignität sollten die Auswerter eine mögliche Diagnose stellen. Hierzu waren Diagnosevorschläge auf dem Auswertebogen angegeben. Neben den tatsächlichen Diagnosen wurden auch Diagnosen angeboten, die in unserem Kollektiv nicht vorkamen (fokale Mehrverfettung; fokale Minderverfettung; andere Lebererkrankung und nicht entscheidbar).

Tabelle 13 zeigt die Verteilung der Diagnosen vor und nach Kontrastmittelgabe.

**Tab. 13:** Verteilung der Diagnosen vor und nach Kontrastmittelgabe

	B-Bild	KM	B-Bild	KM	B-Bild	KM	B-Bild	KM
	Auswerter 1		Auswerter 2		Auswerter 3		Auswerter 4	
FNH (n=9)	2/9 (22%)	3/9 (33%)	1/9 (11%)	5/9 (55%)	1/9 (22%)	4/9 (44%)	1/9 (11%)	6/9 (66%)
HÄM (n=2)	1/2 (50%)	1/2 (50%)	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2 (50%)	2/2 (100%)
Adenom (n=2)	0/2	0/2	0/2	1/2 (50%)	0/2	0/2	0/2	0/2
HCC/CCC n=12)	6/12 (50%)	6/12 (50%)	6/12 (50%)	4/12 (33%)	2/12 (16%)	1/12 (8%)	5/12 (41%)	4/12 (33%)
Metastase n=16)	8/16 (50%)	8/16 (50%)	7/16 (43%)	11/16 (68%)	9/16 (56%)	8/16 (50%)	6/16 (37%)	8/16 (50%)
Lymphom (n=1)	0/1	0/1	0/1	1/1 (100%)	0/1	0/1	0/1	0/1

Von allen Auswertern wurde das Feld „nicht entscheidbar“ vor Kontrastmittelgabe 29Mal angekreuzt, nach Kontrastmittelgabe 7Mal. Die am häufigsten nicht zu definierende Raumforderung vor Kontrastmittelgabe stellte die Gruppe der Metastasen dar (12/29 =41%), gefolgt von der Gruppe der FNH's (7/29 =24%). Alle anderen Entitäten waren gleichmäßig verteilt.

Die am häufigsten falsch positiv gewertete Raumforderung stellte ebenfalls die Gruppe der Metastasen dar (36/75 =48%), die Gruppe der HCC/CCC wurde mit 17% (13/75) falsch bewertet.

Nach Kontrastmittelgabe war keine Bevorzugung einer Entität feststellbar. Falsch positiv wurden am häufigsten die Gruppe der Metastasen mit 36/88 (=40%) und die Gruppe der HCC/CCC mit 29/88 (=32%) bewertet, gefolgt von der Gruppe der Hämangiome mit 10/88 (=11%).

## **10. Diskussion**

In der vorliegenden Studie sollte überprüft werden, wie sich die Verwendung eines Ultraschallkontrastmittels in Bezug auf die Charakterisierung fokaler Leberraumforderungen auswirkt. Die Ergebnisse der Auswertung der unverstärkten B-Bilder der einzelnen Raumforderungen zeigten wie erwartet ein unzureichendes Ergebnis. Unter Verwendung eines Ultraschallkontrastmittels, sowie durch die Benutzung quantitativer Parameter zeigte sich eine deutliche Verbesserung des Ergebnisses. Darüber hinaus gelang es die einzelnen Raumforderungen besser zu charakterisieren.

In der klinischen Routine steht an erster Stelle die Durchführung eines Ultraschalls des Abdomens, zum Ausschluss oder zum Nachweis einer malignen Raumforderung der Leber. Abhängig vom verwendeten Ultraschallgerät, sowie der Erfahrung des Untersuchers lassen sich hierbei bereits Raumforderungen bis zu einer Größe von 1cm nachweisen. Wird bei einer solchen Routine-Untersuchung eine nicht näher definierbare Leberraumforderung festgestellt, so wird in den meisten Fällen ein triphasisches CT, bzw. ein MRT der Leber zur weiteren Abklärung durchgeführt. Durch diese weiterführenden bildgebenden Verfahren ist eine bessere Charakterisierung bezüglich der Morphologie, des Signalverhaltens, sowie der Kontrastmittelaufnahme der Raumforderungen möglich. Gegebenenfalls erfolgt in einem weiteren Schritt die perkutane, CT- oder Ultraschall-gesteuerte Punktion zur Entnahme von Gewebezylindern zur Sicherung der Diagnose.

Mehrere Arbeitsgruppen zeigten, dass mittels triphasischen CT eine Differenzierung von Leberraumforderungen möglich ist.

Untersuchungen der Arbeitsgruppe um van Leeuwen zeigten, dass sich ein großer Teil der benignen Veränderungen mit dieser Methode zu charakterisieren sind.

In ihrer Studie untersuchte die Arbeitsgruppe 94 Patienten mit 326 Leber Raumforderungen. Von den 326 Raumforderungen fanden sich 117 benigne Veränderungen, davon 59 Hämangiome, 51 Zysten und 7 FNH's. In dieser Studie konnten (51/59) Hämangiomen identifiziert werden =86%, sowie 100% der Zysten (51/51) und 71% der FNH's (5/7). Die verbliebenen 209 Raumforderungen wurden als maligne eingestuft, wobei eine Zuordnung zu einem Primärtumor nicht möglich war [29].

Die Arbeitsgruppe um Nino-Murcia beurteilte 100 Leber Raumforderungen in der Computertomographie anhand ihres Kontrastmittelverhaltens in der arteriellen Phase. Hierbei wurde versucht, den einzelnen Entitäten ein charakteristisches Perfusionsmuster zuzuordnen. Eine Einteilung erfolgte in homogene KM-Aufnahme, irreguläre Gefäße innerhalb der Raumforderung, periphere KM-Aufnahme, komplette ringförmige KM-Aufnahme, inkomplette ringförmige KM-Aufnahme und keine KM-Aufnahme. Anhand dieser Einteilung war es möglich 92/100 Raumforderungen zu charakterisieren. Für die einzelnen Entitäten konnten folgende Sensitivitäten bzw. Spezifitäten berechnet werden (Tab. 14) [36].

**Tab. 14:** KM-Verhalten von Leber Raumforderungen in der arteriellen Phase (Nino-Murcia et al)

Diagnose	KM-Verhalten	Sensitivität	Spezifität
HCC	homogene KM-Aufnahme	41% (13/31)	86% (59/69)
HCC	irreguläre Gefäße innerhalb der Raumforderung,	29% (9/13)	98% (68/69)
Hämangiom	periphere KM-Aufnahme	67% (6/9)	99% (90/91)
FNH	homogene KM-Aufnahme	100% (5/5)	81% (77/95)
Metastase	komplette ringförmige KM-Aufnahme	75% (40/53)	80% (38/47)
Metastase	inkomplette ringförmige KM-Aufnahme	2% (1/53)	96% (45/47)
Metastase	keine KM-Aufnahme	11% (6/53)	96% (45/47)

Eine weitere Möglichkeit, fokale Leber Raumforderungen mittels CT zu beurteilen ist die Durchführung einer dynamischen CT-Densitometrie. Hierunter versteht man die Erstellung zeitlicher Densitometriekurven vor und nach intravenöser Bolusinjektion von nierengängigem Kontrastmittel.

Hierbei konnten die verschiedenen Arbeitsgruppen einzelnen Entitäten ein charakteristisches Perfusionsmuster zuordnen. So zeigte die Gruppe der FNH's eine deutliche Kontrastanhebung in der früharteriellen Phase (10-30 sec p.i.).

Währenddessen die Gruppe der Hämangiome eine kontinuierliche zentripetale Dichtezunahme der einzelnen Raumforderungen mit einem Maximum zwischen der 8. und 10. min zeigte. Auf der Seite der malignen Raumforderungen zeigten die HCC's ein kurzes, minimales Enhancement nach ca. 15 sec [30-34].

Untersuchungen der Arbeitsgruppe um von Zwicker, Araki, Majewski und Mühler konnten folgende Perfusionsverhalten fokaler Leber Raumforderungen feststellen.

Für die Gruppe der FNH's wurden folgende Charakteristika beschrieben:

- Nachweis eines zentralen Narbensterns (nativ oder nach Kontrastmittelgabe) [31].
- Schnelles Enhancement mit anschließendem schnellem Kontrastabfall zwischen 10 und 30 sec nach Kontrastmittelgabe [30,31].

Die Hämangiome zeigten folgendes Verhalten:

- Nachweis blutpoolartiger Strukturen [31].
- Irisblendenphänomen [31].
- Isodensität in den Spätaufnahmen [31].
- Zentripetale Dichtezunahme mit einem Maximum zwischen der 8. und 10. Minute [30,32].

Für die hepatozellulären Adenome fand sich folgendes Verhalten:

- Schnelles Kontrastmittelenhancement mit anschließendem langsamem Kontrastabfall, bei homogener Raumforderung [31].
- Fehlendes Enhancement und inhomogene Raumforderung [31].
- Nativ-Halo um den Tumor [31].
- Hyperdense Einblutung [31]

Die Gruppe der HCC's wurden folgendermaßen charakterisiert:

- Frühes arterielles Kontrastmittelenhancement mit Dichteabfall in der portalvenösen sowie in der Parenchymphase [34].

Zusätzlich zur CT-Untersuchung steht die MRT als weiteres, nicht invasives Verfahren zur Beurteilung der Leber zur Verfügung. In den letzten Jahren hat es große Anstrengungen gegeben, geeignete MRT-Kontrastmittel zu entwickeln, die zum Ziel haben, den Kontrast zwischen gesundem Lebergewebe und der zu beurteilenden Raumforderung zu erhöhen. Darüber hinaus wurden schnellere Sequenzen entwickelt, die es nun ermöglichen, fokale Leber Raumforderungen nachzuweisen und zu charakterisieren. In einer Multizenterstudie konnte die Arbeitsgruppe um Grimm sogar zeigen, dass die kontrastverstärkte MRT-Untersuchung der Leber dem CT bezüglich der Detektion überlegen ist. Reimer et al konnte dies in seiner Untersuchung ebenfalls nachweisen, wobei in dieser Studie zusätzlich eine deutlich verbesserte Aussage in Bezug auf die Dignität der einzelnen Raumforderungen getroffen werden konnte. In dieser Studie konnten 69,5% der Raumforderungen mittels Spiral-CT charakterisiert werden und 85,3% mittels MRT vor und nach Kontrastmittelgabe [37,38].

Aufseiten der Ultraschalldiagnostik wurden zahlreiche Versuche unternommen, fokale Leber Raumforderungen näher zu definieren bzw. sie zu detektieren.

Mit der Einführung des FKDS und des Power-Modes wurde versucht, den einzelnen Entitäten ein charakteristisches Vaskularisationsmuster zuzuordnen [39-42]. Diese Studien konnten zeigen, dass sowohl der Power-Mode als auch die FKDS Untersuchung der Raumforderung wichtige Informationen über die Raumforderung beinhalten kann. Tanaka et al beschreibt in seiner Studie z.B. die „korbartige“ Vaskularisation im Randbereich einzelner HCC's als pathognomonisch für diese Entität. Ebenso konnten die Arbeitsgruppen um Wang bzw. Leach das typische Radspeichenphänomen der FNH's nachweisen.

Obwohl die Ultraschalltechnologie ständig Fortschritte macht, bleibt der Farbdoppler limitiert durch seine ungenügende Sensitivität in der Detektion langsamer Blutflüsse.

Dieser Mangel an Sensitivität konnte durch den Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln ausgeglichen werden. Strobel et al beschreibt eine Zunahme der sichtbaren Gefäße von 35% auf 71% nach der Verwendung eines Kontrastverstärkers.

Ziel dieser Studie war es, einer Entität ein spezifisches Perfusionsverhalten zuzuordnen, um so eine Einteilung in benigne und maligne zu treffen. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass es möglich ist, anhand des Perfusionsmusters und der klinischen Daten, zwischen einer FNH und einer malignen Raumforderung zu unterscheiden. Unter Einbeziehung aller Modalitäten (konventionelle B-Bild-Sonographie, FKDS und kontrastverstärktem FKDS) war die Arbeitsgruppe in der Lage in 79% eine korrekte Diagnose zu stellen (n=105 Raumforderungen).

Bezüglich der Detektion konnten große Erfolge zum einen durch eine verbesserte Ultraschalltechnologie erzielt werden, zum anderen unter zu Hilfenahme von Ultraschallkontrastmittel. Durch die Einführung des Tissue Harmonic Imagings (THI) ist es möglich einen höheren Kontrast sowie eine bessere Bildqualität des konventionellen B-Bildes zu erreichen, und damit den Ultraschall noch sensitiver bezüglich der Detektion von Leber Raumforderungen zu machen.

Unter Verwendung eines Ultraschallkontrastmittels und durch die Ausnutzung spezieller Eigenschaften von Levovist<sup>®</sup>, welches sich in der Spätphase der Leber anreichert, konnte die Arbeitsgruppe um Albrecht zeigen, dass die kontrastverstärkte Sonographie der Leber unter Ausnutzung des so genannten „SAE-Effektes“ deutlich mehr Raumforderungen nachzuweisen sind als in der nativen B-Bild Sonographie [15].

Bereits 1994 stellte die Arbeitsgruppe um Veltri fest, dass bestimmten Raumforderungen ein charakteristisches Perfusionsverhalten zuzuordnen ist. Als Kontrastmittel verwendete diese Arbeitsgruppe Kohlendioxid, das über eine Arterie verabreicht wurde.

Sie definierten eine hypervaskuläre, das Kontrastmittel in der arteriellen Phase komplett und zentripetal aufnehmende Raumforderung als HCC, eine Raumforderung die in der arteriellen Phase hypervaskulär, zentrifugal und eine komplette Kontrastmittelaufnahmen zeigte, als FNH.

Raumforderungen die, das Kontrastmittel nur in der Peripherie aufnahmen und einen verlängerten Kontrastmitteleffekt zeigten, (sog. „pooling“) als Hämangiom.

Metastasenverdacht bestand bei Raumforderungen, die eine reine periphere Kontrastmittelaufnahme zeigten, sowohl in der arteriellen als auch in der venösen Phase [33].

Durch die Weiterentwicklung der Ultraschalltechnologie, mit der Möglichkeit, die schwachen harmonischen Frequenzen der Kontrastmittelbläschen darzustellen (Contrast Harmonic Imaging) ist es heutzutage möglich, auch geringe Flüsse innerhalb einer Raumforderung darzustellen.

Unter Verwendung dieser neuen Technologie konnte die Arbeitsgruppe um Tanaka allein anhand der Beurteilung des Perfusionsmusters der einzelnen Raumforderungen Sensitivitäten von über 90% erreichen. Sie verwendeten eine von Nino-Murcia et al für die CT-Diagnostik vorgeschlagene Klassifikation für die Charakterisierung von Leber Raumforderungen. [36,20]. Jedoch wurden bei dieser Studie, wie bei den anderen auch, die einzelnen Raumforderungen rein subjektiv betrachtet, d.h. es wurden keine quantitativen Parameter zur Beurteilung der Perfusion verwendet.

Versuche, quantitative Parameter zu erhalten, wurden von der Arbeitsgruppe um Ramnarine unternommen. Sie digitalisierten die gewonnenen Daten auf einem externen PC und werteten ihre Studie mit dem kommerziell erhältlichen Programm Adobe Photoshop 4 aus. Die Arbeitsgruppe zeigte, dass bei den Hämangiomen unter Verwendung des Power-Modes ein flacher Signalanstieg über die gesamte Untersuchungszeit nachweisbar war, während die von ihnen untersuchten Metastasen einen gegenüber dem Leberparenchym deutlich verstärkten Signalanstieg nach 10-15 sec zeigten [43].

Das Kontrastmittelverhalten der von uns untersuchten Raumforderungen zeigte zum einen eine Übereinstimmung mit den in der CT-Diagnostik beschriebenen Perfusionsmustern, zum anderen mit den in der Literatur beschriebenen Perfusionsverhalten bei Gabe eines Ultraschallkontrastmittels [28, 21, 43-49].

So ergab die quantitative Auswertung der FNH's ein typisches früharterielles KM-Enhancement mit homogener Kontrastierung der gesamten Raumforderung. Durch die quantitative Auswertung lies sich der zentrifugale Fluss des Kontrastmittels visualisieren, und damit die Unterscheidung in benigne oder maligne verifizieren. Obwohl wir in unsere Studie nur 2 Hämangiome untersuchen konnten, ließ sich hier ebenfalls ein charakteristisches KM-Verhalten nachweisen.

Beide Hämangiome zeigten eine periphere, zentripetale KM-Aufnahme mit einem deutlichem „pooling“ des Kontrastmittels im Randbereich der Raumforderungen. Bei der Gruppe der HCC's ließ sich kein typisches Perfusionsmuster feststellen. Wie schon in der Literatur beschrieben [50-51] zeigte die Mehrheit der Raumforderungen eine arterielle Perfusion (6/11) mit einer maximalen KM-Aufnahme in der arteriellen bzw. portalvenösen Phase.

Bei der Entität der Metastasen ließ sich ebenfalls kein typisches Perfusionsmuster zuordnen. Lediglich die Metastase eines neuroendokrinen Tumors zeigte eine für diese Art der Metastasen typisch ausgeprägte Hyperperfusion gegenüber dem gesunden Leberparenchym.

Insgesamt konnte in unserer Studie gezeigt werden, dass sich durch den Einsatz eines Ultraschallkontrastmittels eine Steigerung der Sensitivität, Spezifität, der Gesamtgenauigkeit, der Interobserver Variabilität, sowie des positiven und negativen Vorhersagewertes erzielt werden konnte (Tab. 8-11). Auch die Beurteilbarkeit der einzelnen Raumforderungen durch die verschiedenen Auswerter konnte gesteigert werden (Tab. 12).

## 11. Limitationen der Studie

Die Auswertung der untersucherabhängigen Variabilität von Ultraschalluntersuchungen ist durch die Dynamik des Verfahrens eingeschränkt möglich. Idealerweise sollte jeder Patient von allen Auswertern untersucht werden. Dies ist im klinischen Alltag nur schwer durchzuführen.

In der vorliegenden Studie mussten die Auswerter anhand von statischen B-Bildern, sowie der Auswertung des Perfusionsverhaltens der einzelnen Raumforderungen eine Aussage über die Dignität des vorliegenden Prozesses treffen.

Für zukünftige Studien sollten die Ergebnisse z.B. anhand von Filmsequenzen mit und ohne Ultraschallkontrastmittel präsentiert werden.

Zusätzliche Einschränkungen dieser Studie fanden sich bei Raumforderungen die weit applikatorfern lagen, sowie bei Patienten mit Steatosis hepatis. In diesen Fällen musste die Signalintensität erhöht werden, um ein ausreichendes Signal zu erhalten. Als Folge traten „SAE“-Effekte auf.

Eine weitere Einschränkung ist das für diese Studie benutzte Kontrastmittel, welches als einziges zugelassenes Kontrastmittel mit transpulmonaler Stabilität zu Beginn der Studie zur Verfügung stand.

Derzeit finden sich weitere Ultraschallkontrastmittel, welche eine bessere Verstärkung durch die Verwendung inerter Gase ermöglichen.

Insgesamt ließ sich aber zeigen, dass die Verwendung eines Ultraschallkontrastmittels, die Definition von Leberräumforderungen gegenüber der nativen B-Bild Sonographie deutlich verbessern lässt.

In Zukunft könnte die quantitative, kontrastverstärkte Untersuchung von Leberräumforderungen eine zusätzliche Untersuchung mittels MRT oder CT unnötig machen.

## 12. Zusammenfassung

In dieser Studie wurden Leberräumforderungen mittels Ultraschallkontrastmittel untersucht. Dabei wurde versucht, anhand einer quantitativen Auswertung eine verbesserte Aussage über ihre Dignität zu treffen. Durch die Verwendung eines standardisierten Auswerteverfahrens war eine Reproduzierbarkeit gewährleistet. Zusätzlich wurde die Studie durch verschiedene Untersucher ausgewertet um subjektive Fehler auszuschließen.

42 Leberräumforderungen wurden mittels Contrast Harmonic Imaging (CHI) über einen Zeitraum von 2 min nach einer Bolusinjektion von 10 ml Levovist® untersucht. Die Kontrastmittelaufnahme und der Zeitpunkt der maximalen Kontrastmittelaufnahme wurde mittels einer Auswertungssoftware quantifiziert. Die Charakterisierung der Raumforderungen erfolgte vor und nach Kontrastmittelgabe durch vier unabhängige Auswerter, ohne Angaben von klinischen Daten oder dem histologischen Ergebnis. Das Diagnosekriterium „maligne“ wurde mittels ROC-Analyse ausgewertet. Zusätzlich wurde die Gesamtgenauigkeit (overall accuracy) der einzelnen Auswerter, die durchschnittliche Sensitivität, Spezifität, der positive und negative Vorhersagewert berechnet. Die Interobserver-Reliabilität wurde anhand der Kappa-Statistik untersucht. Bei allen statistischen Auswertungen konnte eine deutliche Verbesserung nach Kontrastmittelgabe erzielt werden.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass es durch den Einsatz eines Ultraschallkontrastmittels und der quantitativen Auswertung des Perfusionsverhaltens der einzelnen Raumforderungen möglich ist, die Sensitivität bezüglich eines malignen oder benignen Prozesses zu erhöhen.

Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass diese Methode dem konventionellen Ultraschall überlegen ist.

Daher ist zu erwarten, dass mit Verwendung von Ultraschallkontrastmitteln der nächsten Generation eine verbesserte Aussage über die Dignität von Leberräumforderungen zu treffen ist.

### 13. Literaturverzeichnis

1. Lutz, H.: Ultraschalldiagnostik (B-scan) in der Inneren Medizin.  
Springer-Verlag; Berlin, Heidelberg, New York (1978) : 3-13
2. Schmidt G. (Hrsg.): Checkliste Sonographie  
Georg Thieme Verlag; Stuttgart, New York (1999): 1-9
3. Bogdahn U., Becker G., Schlachetzki F. (Hrsg.): Echosignalverstärker und  
transkranielle Farbduplex-Sonographie.  
Blackwell Wissenschafts-Verlag; Berlin, Wien 1998
4. Delorme S., Debus J.: Ultraschalldiagnostik-Verstehen, Lernen und Anwenden.  
Hippokrates Verlag Stuttgart (1998): 35-67
5. Becker D., Strobel D., Hahn E.G.: Tissue Harmonic Imaging und Contrast  
Harmonic Imaging – Verbesserung der Diagnose von Lebermetastasen.  
Internist (2000) 41: 17-23
6. Becher H., Burns P.N.: Handbook of Contrast Echocardiography.  
Springer-Verlag; Berlin, Heidelberg, New York (2000): 20-40
7. Haerten R., Lowery C., Becker M., Rosenthal S., Sauerbrei E.: Ensemble™  
Tissue Harmonic Imaging – Technologie und klinischer Nutzen.  
Electromedica (1999) 67: 56-62 Heft 1
8. Becker D., Jenett M., von Behren P., Norka V., Lowery C.: Ensemble™ Contrast  
Imaging in der Ultraschall-Diagnostik – Technologie und klinische Anwendung.  
Electromedica (1999) 67: 111-115 Heft 2

9. Schlieff R., Bauer A.: Ultraschallkontrastmittel – Neue Perspektiven in der Ultraschalldiagnostik.  
Radiologe (1996) 36: 51-57
10. Schlieff R.: Developments in Echo-Enhancing Agents.  
Clinical Radiology (1996) 51, Suppl. 1: 5-7
11. Frinking P., Bouakaz A., Kirkhorn J., Folkert J., Jong N.: Ultrasound Contrast Imaging: Current and new potential methods.  
Ultrasound in Med. & Biol., Vol26, No.6 (2000): 965-975
12. Pickuth D.: Sonographie systematisch.  
Uni-Med-Verlag, Bremen (2002)
13. Hosten N., Steger W., Bechstein W.O., Zendel W.J., Venz S., Lemke A.J., Weber S., Vogl T.J., Felix R.: Vaskularisationsmuster in fokalen Leberläsionen: Vergleich der nativen und signalverstärkten amplitudenmodulierten Farbduplexsonographie.  
Fortschr. Röntgenstr. (1997) 166,6: 507-513
14. Strunk H., Stuckmann G., Fröhlich E., Textor J., Wilhelm K., Nortling N., Remig J.: Native und signalverstärkte Power-Doppler-Sonographie zur Charakterisierung von Leberherden.  
Fortschr. Röntgenstr. (1998) 168,4: 344-351
15. Albrecht T., Hoffmann C., Schmitz S., Schettler S., Germer C., Wolf K.-J.: Phase-Inversion Sonography During the Liver-Specific Late Phase of Contrast Enhancement: Improved Detection of Liver Metastases.  
AJR (2001) 176: 1191-1198

16. Blomley M., Albrecht T., Cosgrove D., Jayaram V., Butler-Barnes J., Eckersley R.: Stimulated acoustic emission in liver parenchyma with Levovist.  
Lancet (1998) 351: 568
17. Harvey C., Blomley M., Eckersley R., Heckemann R., Butler-Barnes J., Cosgrove D.: Pulse-inversion mode imaging of liver specific microbubbles: improved detection of sub centimetre metastases.  
Lancet (2000) 355: 807-808
18. Kim T., Choi B., Hong H., Choi B-Y., Han J.: Improved imaging of hepatic metastases with delayed pulse inversion harmonic imaging using a contrast agent SH U 508 A : Preliminary study.  
Ultrasound in Med. & Biol. (2000) 26, 9: 1439-1444
19. Jang H., Lim H., Lee W., Kim S., Kim K., Kim E.: Ultrasonographic Evaluation of Focal Hepatic Lesions: Comparison of Pulse Inversion Harmonic, Tissue Harmonic, and Conventional Imaging Techniques.  
J Ultrasound Med (2000) 19: 293-299
20. Tanaka S., Ioka T., Oshikawa O., Hamada Y., Yoshioka F.: Dynamic Sonography of Hepatic Tumors.  
AJR (2001) 177: 799-805
21. Strobel D., Krodel U., Martus P., Hahn E., Becker D.: Clinical Evaluation of Contrast-Enhanced Color Doppler Sonography in the Differential Diagnosis of Liver Tumors. J Clin Ultrasound (2000) 28: 1-13
22. Dietrich Ch., Becker D.: Signalverstärkte Farbdopplersonographie des Abdomens. Lindauer Druckerei Eschbauer GmbH&Co Lindau (2002)

23. Wlczek P.: Produktbeschreibung Firma EchoTech, München (1999)
24. Produktbeschreibung Firma Siemens AG, Erlangen (2002)
25. Wegener O. : Ganzkörpercomputertomographie. Blackwell Wissenschaft, Berlin (1992); 245-265
26. Reimer P., Parizel P., Stichnoth F. (Hrsg.) MR Clinical Imaging. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York (1999)
27. Oestmann J.-W., Galanski M.: ROC: Methodik zum Vergleich der diagnostischen Leistung bildgebender Verfahren. Fortschr. Röntgenstr. (1989) 151,1: 89-92
28. Wermke W., Gassmann B.: Tumordiagnostik der Leber mit Echosignalverstärker. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1998)
29. van Leeuwen M., Noordzij J., Feldberg M.,: Focal Liver Lesions: Characterization with Triphasic Spiral CT Radiology (1996) 201: 327-336
30. Majewski A., Hendrickx Ph., Brölsch Ch., Wiese H.: Computertomographische Densitometrie primärer Lebertumoren. Fortschr. Röntgenstr. (1983) 138: 8-14
31. Mühler A., Lünig M.: Frequenzanalyse und Wertbestimmung von Kriterien der dynamischen CT und Test zur CT-Diagnostik von Leber Raumforderungen. Fortschr. Röntgenstr. (1990) 153,6: 637-644

32. Araki T., Yuji I., Shigeru F., Akira T.: Dynamic CT Densitometry of Hepatic Tumors.  
AJR (1980) 135: 1037-1043
33. Veltri A., Capello S., Faissola B., Spalluto F., Farinet S., Grosso M.: Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasound with Carbon Dioxide Microbubbles as Adjunct to Arteriography of Liver Tumors  
Cardiovasc Intervent Radiol (1994) 17: 133-137
34. von Zwicker C., Langer M., Astinet F., Langer R., Ulrich V., Felix R.: Differenzierung maligner Lebertumoren mit schneller dynamischer CT.  
Fortschr. Röntgenstr. (1990) 152,3: 293-302
35. Beissert M., Jenett M, Hahn D.: Einsatz eines PACS zur Ultraschallvernetzung  
Fortschr. Röntgenstr. (1997)167,6: 649-651
36. Nino-Murcia M., Olcott EW.: Focal liver lesions: pattern based classification scheme for enhancement at arterial phase CT.  
Radiology (2000) 215: 746-751
37. Reimer P., Jähne N., Fiebich M.: Hepatic Lesion Detection and Characterization: Value of Nonenhanced MR Imaging, supermagnetic Iron Oxide-enhanced MR Imaging, and Spiral CT-ROC Analysis.  
Radiology (2000) 217: 152-158
38. Grimm J., Müller-Hülsbeck S., Blume J.: Vergleich von Doppel-Spiral-CT und MnDPDP-verstärkter MRT zur Erfassung und Charakterisierung von Leberläsionen.  
Fortschr. Röntgenstr. (2001) 173: 266-272

39. Bartolozzi C., Lencioni R.: Differentiation of hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia of the liver: comparison of power Doppler imaging and conventional color Doppler sonography.  
Eur Radiol (1997) 7: 1410-1415
40. Wang LY., Wang JH.: Hepatic focal nodular hyperplasia: findings on color Doppler ultrasound.  
Abdom Imaging (1997) 22: 178-81
41. Learch TJ., Ralls PW.: Hepatic focal nodular hyperplasia: findings with color Doppler sonography.  
J Ultrasound Med (1993) 12: 541-4
42. Gaiani S., Casali A.: Assessment of vascular patterns of small liver mass lesions: value and limitation of the different Doppler ultrasound modalities.  
Am J Gastroenterol (2000) 12: 3537-3546
43. Ramnarine K., Kyriakopoulou K.: Improved characterisation of focal liver tumours: dynamic power Doppler imaging using NC100100 echo-enhancer.  
Eur J Ultrasound (2000) 11: 95-104
44. Pennisi F., Farina R.: Hepatic focal lesions: role of color Doppler ultrasonography with contrast media. Radiol Med (1998) 96: 579-87
45. Maresca G., Barbaro B.: Color Doppler ultrasonography in the differential diagnosis of focal hepatic lesions. The SH U 508 A (Levovist) experience.  
Radiol Med (1994) 5: 41-9
46. Uggowitz M., Kugler C.: Sonographic evaluation of focal nodular hyperplasias (FNH) of the liver with a transpulmonary galactose-based contrast agent (Levovist).  
Br J Radiol (1998) 71: 1026-1032

47. Blomley MJK., Sidhu PS.: Do different types of liver lesions differ in their uptake of the microbubble contrast agent SHU-508 A in the late liver phase? Early experience. *Radiology* (2001) 220: 661-667
48. Dill-Macky M., Burns P.: Focal hepatic masses: enhancement patterns with SHU-508 A and Pulse-Inversion US. *Radiology* (2002) 222: 95-102
49. Wilson SR., Burns PN.: Harmonic hepatic ultrasound with microbubble contrast agent: initial experience showing improved characterization of hemangioma, hepatocellular carcinoma and metastasis. *Radiology* (2000) 215: 153-161
50. Maruyama M., Matsutani S.: Enhanced color flow images in small hepatocellular carcinoma. *Abdom Imaging* (2000) 25: 164-171
51. Tanaka S., Kitamura T.: Effectiveness of galactose-based intravenous contrast medium on color Doppler sonography of deeply located hepatocellular carcinoma. *Ultrasound Med Biol* (1995) 21: 157
52. King L., Burkill G.: MnDPDP enhanced Magnetic Resonance Imaging of Focal Liver Lesions. *Clin Radiol* (2002) 57: 1047-1057
53. de Beeck B., Luybaert R.: Benign liver lesions: differentiation by magnetic resonance. *Eur J Radiol* (1999) 32: 52-60

## 14. Anhang

### 14.1 Auswertung B-Bild

#### **Patient 1**

Methode: Sonoline Elegra, 3,5C40H, Einstellungsparameter siehe B-Bild  
nur solide Raumforderungen (keine Zysten)

Untersuchungszeitraum: 2000-2001

#### 1.) Beurteilung der Dignität:

- sicher benigne
- wahrscheinlich benigne
- nicht entscheidbar
- wahrscheinlich maligne
- sicher maligne

#### 2.) Diagnose:

- Hämangiom
- HCC
- FNH
- Adenom
- Metastase
- Lymphom
- fokale Mehrverfettung
- fokale Minderverfettung
- andere
- nicht entscheidbar

## 14.2 Auswertung B-Bild mit Kontrastmittel

### Ziel:

- 1.) Definition von soliden Leber Raumforderungen mittels Ultraschallkontrastmittel.
- 2.) Ist eine Verbesserung der Aussage zur Dignität und „Diagnose“ gegenüber B-Bild nativ durch Ultraschallkontrastmittel möglich ?.

### Material und Methode:

- 39 Patienten; 42 Leber Raumforderungen
- Sonoline-Elegra; ECI; Software Time-Intensity
- Levovist i.v.; 10ml; 300 bzw. 400 mg/ml
- Datenaquisition über 135 sec.; Start zeitgleich mit Bolusinjektion in Inspirationslage; durchschnittlich 2 kurzen Atemunterbrechungen. (siehe AVI-Beispiel auf CD-ROM)

### Auswertung:

- 3-5 ROI's (siehe Beispiel auf CD-ROM).
- 1. ROI Raumforderung zentral; 2. ROI Raumforderung komplett; 3. Leber normal, ohne größere Gefäße; 4-5. ROI Lebergefäße.
- Wash-In: arteriell, portal-venös, venös (individuell durch dargestellte Lebergefäße)
- Hyper-, iso-, hypovascular (Vergleich ROI Raumforderung komplett und ROI Leber normal, durch sog. Peak-Enhancement).
- Flußrichtung: zentripetal; zentrifugal (ROI Raumforderung zentral im Vergleich mit ROI Raumforderung komplett, bzw. Cine-Loop.)
- Kontrastmittelaufnahme der Raumforderung: komplett oder peripher (nach Cine-loop)
- Wash-Out 25%: Zeitpunkt Kontrastmittel-Maximum minus 25% des Kontrastmittel-Maximums. (Nicht für alle Patienten bestimmbar.)

Bitte diesmal um Beurteilung von Dignität und „Diagnose“ anhand des B-Bildes und des Kontrastmittelverhaltens der Raumforderung.

## Patient 1

Raumforderung im Vergleich zur Leber			Wash-In		
hypovascular	isovascular	hypervascular	arteriell	portalvenös	venös
X			X		

Flussrichtung des KM		KM-Aufnahme der Raumforderung		Wash-Out 25%
zentripetal	zentrifugal	komplett	peripher	sec.
X			X	5

### 3.) Beurteilung der Dignität:

- sicher benigne
- wahrscheinlich benigne
- nicht entscheidbar
- wahrscheinlich maligne
- sicher maligne

### 4.) Diagnose:

- Hämangiom
- HCC/CCC
- FNH
- Adenom
- Metastase
- Lymphom
- fokale Mehrverfettung
- fokale Minderverfettung
- andere
- nicht entscheidbar

## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. D. Hahn, Direktor des Instituts für Röntgendiagnostik, danke ich für die Übernahme des Referates.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. R. Jahns danke ich für die Übernahme des Koreferates, sowie für seine langjährige Freundschaft und Unterstützung während der Studienphase.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. M. Jenett für die Auswahl und Überlassung des Themas und seine stets engagierte Betreuung und den unermüdlichen Einsatz mit vielen wertvollen Anregungen und Hilfestellung für den Fortgang der Arbeit.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. M. Beisert danke ich ebenfalls für seine tatkräftige Unterstützung und stete Hilfsbereitschaft sowie die kollegiale Zusammenarbeit während der Studienphase.

Schließlich möchte ich mich an dieser Stelle herzlich bei allen Mitarbeiter/-innen des Instituts für Röntgendiagnostik der Universitätsklinik Würzburg und der Medizinischen Poliklinik bedanken, die mir während der gesamten Zeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name: Klein  
Vorname: Detlef  
Geburtsdatum: 08.05.1970  
Geburtsort: Heidenheim/Brenz

### Schulbildung:

1976-1981 Grund- und Hauptschule in Königsbronn  
1981-1991 Werkgymnasium, Heidenheim

### Zivildienst:

1991-1992 Bayerisches Rotes Kreuz, Miesbach

### Hochschullausbildung:

1993 Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians Universität München  
1993-2000 Medizinstudium an der Bayerischen Julius-Maximilians Universität Würzburg  
1996 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
1999 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
2000 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

### Berufliche Tätigkeit:

2000-2002 Arzt im Praktikum – Institut für Röntgendiagnostik der Universität Würzburg (Direktor: Prof. Dr. med. D. Hahn)  
2002-2005 Assistenzarzt - Institut für Röntgendiagnostik der Universität Würzburg (Direktor: Prof. Dr. med. D. Hahn)

Würzburg, den 01.04.05