

Aus dem Institut für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Das neue Ultraschallkontrastmittel Sonazoid in der Diagnostik
und Charakterisierung von fokalen Leberläsionen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr.med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Benedikt Trumpp

aus München

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. T. Albrecht
2. Priv.-Doz. Dr. med. T. Fischer
3. Priv.-Doz. Dr. med. K. Seitz

Datum der Promotion: 29.01.2010

Danksagung

Meinem Betreuer, Prof. Dr. Thomas Albrecht, bin ich zu großem Dank verpflichtet - für die Überlassung des Themas, die Erfahrungen, welche ich machen durfte und die kritischen Anmerkungen, welche mich in der selbstständigen Arbeit förderten.

Herrn Prof. Dr. Dr. K.-J. Wolf danke ich für die Schaffung der Voraussetzungen zur Durchführung dieser Arbeit.

Ein großer Dank gilt Dr. B. Muan von Nycomed Imaging AS bzw. E. Leen, Prof. D. Cosgrove und L. Needleman für die Überlassung der Studien-Daten, ohne welche diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.

Ich danke Herrn Dr. Chr. Hoffmann für die praktische Unterstützung.

Weiterhin möchte ich mich bei Stephan für die Unterstützung bei statistischen Fragen bedanken.

Besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. P. Bannholzer für die Hilfe bei Fragen der theoretischen Umsetzung.

Ich möchte mich auch sehr bei meinen Freunden Elisabeth und Maria Danninger für Ihre Unterstützung bedanken.

Dankbar bin ich meinen Eltern für ihre Geduld, ihre Unterstützung und das uneingeschränkte Vertrauen – Vielen Dank! Ich bin froh Euch als Eltern zu haben.

Inhalt

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	- 6 -
I EINLEITUNG	- 7 -
I.1 KONTRASTMITTELUNTERSTÜTZTE SONOGRAPHIE	- 7 -
I.1.1 <i>Geschichte</i>	- 7 -
I.1.2 <i>Theoretische Grundlagen</i>	- 8 -
I.1.2.1 <i>Wirkungsprinzip</i>	- 8 -
I.1.2.2 <i>Kontrastmittelspezifisches Ultraschallbildgebungsverfahren</i>	- 10 -
I.1.2.3 <i>Kontrastmittelkinetik/ -dynamik</i>	- 11 -
I.2 FRAGESTELLUNG	- 12 -
I.2.1 <i>Ziel der Studie</i>	- 12 -
II PATIENTEN, MATERIAL UND METHODIK	- 13 -
II.1 PATIENTEN	- 13 -
II.1.1 <i>Einschlusskriterien</i>	- 13 -
II.1.2 <i>Ausschlusskriterien</i>	- 14 -
II.1.3 <i>Demographische Daten</i>	- 15 -
II.2 MATERIAL.....	- 16 -
II.2.1 <i>Substanzbeschreibung: Das Ultraschallkontrastmittel Sonazoid®</i>	- 16 -
II.2.1.1 <i>Zusammensetzung</i>	- 16 -
II.2.1.2 <i>Präparation</i>	- 16 -
II.2.1.3 <i>Anwendung</i>	- 16 -
II.2.1.4 <i>Eigenschaften</i>	- 17 -
II.2.1.5 <i>Nebenwirkungen</i>	- 17 -
II.2.2 <i>Technische Daten</i>	- 17 -
II.2.2.1 <i>Verwendete Geräte</i>	- 17 -
II.2.2.2 <i>Geräteeinstellungen</i>	- 17 -
II.3 METHODIK.....	- 18 -
II.3.1 <i>Voraussetzung</i>	- 18 -
II.3.2 <i>Studie</i>	- 19 -
II.3.3 <i>Ablauf der Studie</i>	- 20 -
II.3.4 <i>Bildgebung</i>	- 23 -
II.3.5 <i>Dokumentation</i>	- 23 -
II.3.5.1 <i>Datenträger</i>	- 23 -
II.3.5.2 <i>Zeichnungen</i>	- 23 -
II.3.6 <i>Diagnostik</i>	- 25 -
II.3.7 <i>Datenanalyse</i>	- 26 -
III ERGEBNISSE	- 27 -
III.1 ERGEBNISSE DER VASKULÄREN PHASE.....	- 27 -
III.1.1 <i>Vaskularisation der Läsionen</i>	- 27 -

III.1.2 Vaskularisation und Art der Läsionen.....	- 28 -
III.2 ERGEBNISSE DER SPÄTPHASE.....	- 29 -
III.2.1 Kontrastmittelaufnahme der Läsionen.....	- 29 -
III.2.2 Kontrastmittelaufnahme und Dignität	- 32 -
III.2.3 Abgrenzbarkeit der Läsionen.....	- 33 -
III.2.4 Echogenität der Läsionen.....	- 35 -
III.2.5 Echogenität und Dignität.....	- 36 -
III.3 SENSITIVITÄT UND SPEZIFITÄT	- 38 -
III.3.1 Sensitivität – alle Läsionen	- 38 -
III.3.2 Sensitivität – maligne Läsionen	- 39 -
III.3.3 Spezifität – maligne Läsionen.....	- 41 -
III.4 BEURTEILUNG UND EINSCHÄTZUNG	- 42 -
III.5 WEITERE ERGEBNISSE.....	- 44 -
III.5.1 Technische Parameter.....	- 44 -
III.5.2 Nebenwirkungen.....	- 44 -
III.5.3 Laborparameter	- 45 -
III.5.4 Körperlicher Status	- 46 -
IV DISKUSSION.....	- 47 -
IV.1 SONAZOID®	- 47 -
IV.2 VERGLEICH MIT FÜR DIE LEBERDIAGNOSTIK ZUGELASSENEN USKM: LEVOVIST® UND SONVUE®	- 48 -
IV.3 DARSTELLUNG DER VASKULARISATION.....	- 50 -
IV.4 KM-AUFNAHME IN DER SPÄTPHASE.....	- 51 -
IV.5 ABGRENZBARKEIT	- 52 -
IV.6 ECHOGENITÄT	- 52 -
IV.7 SENSITIVITÄT	- 54 -
IV.8 SPEZIFITÄT	- 55 -
IV.9 MECHANISCHER INDEX	- 56 -
IV.10 NEBENWIRKUNGEN.....	- 57 -
IV.11 LIMITATIONEN DER STUDIE.....	- 58 -
IV.11.1 Erfahrung der Untersucher und Standardisierung	- 58 -
IV.11.2 Differenzierung der Phasen nach KM-Gabe	- 59 -
IV.11.3 Fehlender Goldstandard.....	- 59 -
IV.12 RESÜMEE	- 60 -
V ZUSAMMENFASSUNG	- 61 -
LITERATURVERZEICHNIS.....	- 64 -

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
FNH	follikuläre noduläre Hyperplasie
ges.	gesamt
h	Stunde
HCC	hepatozelluläres Karzinom
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KM	Kontrastmittel
KO	Körperoberfläche
m ²	Quadratmeter
Mb	Mikrobläschen
MHz	Megahertz
MI	mechanischer Index
min	Minute
ml	Milliliter
n	Zahl an ...
PI	<i>Pulse Inversion</i> (Puls-Inversion) oder <i>Phase Inversion</i> (Phasen-Inversion)
PII	<i>Pulse Inversion Imaging</i> (Puls-Inversions-Verfahren)
RES	retikuloendotheliales System
s	Sekunde
SA	Standardabweichung
SAE	stimulierte akustische Emission
Tab	Tabelle
US	Ultraschall
vask.	vaskularisiert
z.B.	zum Beispiel

I Einleitung

Die Sonographie nimmt innerhalb der Gruppe der bildgebenden Verfahren zur Diagnostik fokaler Leberläsionen eine besondere Stellung ein. Diese beruht auf der guten Verfügbarkeit, der geringen Invasivität und der damit verbundenen hohen Akzeptanz bei den Patienten und nicht zuletzt auf den niedrigen Kosten^{1,2}. Durch technische Neuerungen und die Einführung von Ultraschall-Kontrastmitteln (US-KM) wurde der Nachweis und die Differenzierung von fokalen Leberläsionen durch die Sonographie in den letzten Jahren und Jahrzehnten deutlich aussagekräftiger³.

I.1 Kontrastmittelunterstützte Sonographie

I.1.1 Geschichte

Die Möglichkeit, Mikrobläschen zur Verstärkung der Schallantwort in der Ultraschalldiagnostik zu nutzen, wurde in den 1960er Jahren von dem Kardiologen Dr. Charles Joyner entdeckt^{4,5}. Während einer Echokardiographie im M-Mode beobachtete der Kardiologe, als er unter Gabe von Indozyanin-Grün und mit Hilfe des Fickschen Prinzips den kardialen Auswurf messen wollte, eine vorübergehende Schallverstärkung nach jeder erneuten Injektion. Als Ursache wurden kleinste Luftbläschen erkannt, die mit der injizierten Substanz verabreicht wurden. Gramiak und Shah beschrieben die „Kontrast-Echographie“ erstmals als diagnostisches Hilfsmittel⁶.

In den 1980er Jahren konnten Feinstein et al. die zunächst sehr labilen Bläschen durch die Verwendung von Albumin in der Hülle stabilisieren^{7,8}. Hieraus entstand der erste pharmazeutische Echosignalverstärker: Albunex[®] von Molecular Biosystems, USA^{9,10}.

Seither sind verschiedene Hersteller mit der Entwicklung von US-KM beschäftigt. Die KM der so genannten „ersten Generation“ sind mit Luft gefüllt, wie Albunex[®], Echovist[®] und Levovist[®]. Levovist[®] von Schering (Berlin, Deutschland), eine Suspension aus

Galaktosemikrokristallen, Palmitinsäure (0,1 %) und Wasser, stellt das wohl besterforschte US-KM dar. Es ist seit 1995 in Deutschland zugelassen.

Eine neuere, zweite Generation von Mikrobläschen beinhaltet schwer wasserlösliche Gase (meist Perfluorverbindungen), wie Optison[®] (General Electric, Amersham, UK), SonoVue[®] (Bracco SPA, Mailand, Italien) oder auch das in dieser Studie verwendete Sonazoid[®] (General Electric). Diese haben den Vorteil, sich langsamer im Blut aufzulösen und dadurch eine höhere Halbwertszeit in der Blutbahn zu erreichen, und ermöglichen somit eine längere, dynamische Untersuchungszeit^{11,12,13}.

In einer alternativen Einteilung der „KM-Jahrgänge“ stellen Echovist[®] und seine Vorläufer die Gruppe der ersten Generation, Levovist[®] und Albunex[®] unter Verwendung von Proteinen zur Stabilisierung der Hülle die zweite Generation. In der dritten Generation werden zusätzlich schwer-wasserlösliche Gase eingesetzt¹⁴. In dieser Studie teilen wir die Kontrastmittel in zwei Generationen auf.

Einige KM besitzen eine gewisse gewebespezifische Affinität. Für Sonazoid[®] ist eine solche für das Retikuloendotheliale System (RES) von Leber und Milz beschrieben. Das gleiche Verhalten gilt auch für Levovist^{®15}. Die Bläschen werden von den Kupfferzellen des RES aufgenommen und verstärken nach Abklingen der Blutpoolphase nur mehr leber- bzw. milzeigenes Gewebe.

I.1.2 Theoretische Grundlagen

I.1.2.1 Wirkungsprinzip

Das den US-KM zugrunde liegende Wirkungsprinzip ist komplex. Das Grundprinzip der Schallverstärkung besteht in der hohen Reflexivität der Mikrobläschen. Durch die verwendeten Gase (Luft, Perfluorgase) kommt es zu einem hohen Impedanzsprung zwischen Gas und Blut bzw. Gas und Gewebe, und somit zu einer Erhöhung der Reflexivität, das heißt Abgrenzbarkeit der Bläschen vom umgebenden Gewebe¹⁶. Die alleinige Reflexion des Sendesignals spielt vor allem bei sehr geringem Schalldruck eine Rolle.

Aufgrund der Elastizität der Mikrobläschen werden diese vom Schalldruck komprimiert, und dehnen sich reflektorisch wieder aus. Mit zunehmendem Schalldruck entsteht so eine, dem Bläschen eigene, oszillierende Signalantwort. Deren Schwingungen zeigen

die ausgeprägte Tendenz, sich der Resonanzfrequenz der Mikrobläschen anzugleichen. Diese Resonanzfrequenz ist (annähernd) indirekt proportional zu ihrer Größe. Glücklicherweise liegt die Frequenz, bei der es zur Resonanzschwingung kommt, zwischen 1-20 MHz, was der Frequenzspanne entspricht, mit der in der medizinischen Sonographie diagnostiziert wird^{17,18}.

Mit steigendem Schalldruck (mechanischer Index, MI, Größe zur Beschreibung des Schalldruckes) auf die Bläschen entstehen zunehmend nichtlineare Ober- und Untertöne, welche sich aus dem Umstand ergeben, dass die Kompression der Bläschen geringer ausfällt als die Expansion. Bei weiterer Steigerung des MI kommt es zur „Resonanzkatastrophe“, das bedeutet die Mikrobläschen halten den starken Druckschwankungen nicht mehr Stand und werden zerstört¹⁹. Bei der Zerstörung der Mikrobläschen entsteht ein intensives nichtlineares, breitbandiges Signal, die sogenannte stimulierte akustische Emission (SAE), welche wiederum für die Bildgebung des KM genutzt werden kann. Die verschiedenen KM zeigen in Abhängigkeit von ihrem Aufbau unterschiedliche Schwellenwerte für ihre Zerstörung. Diese für normales Gewebe untypischen Schallantworten (harmonische Resonanz und SAE) können sehr effizient mit Hilfe von speziellen Verfahren, wie z.B. *Wideband-Harmonic*-, *Harmonic-Power-Doppler*-, oder *SAE-Imaging* für die Bildgebung genutzt werden²⁰. Durch die beschriebenen Interaktionen der Mikrobläschen mit den Schallwellen kann die Intensität des zurückgeworfenen akustischen Signals um mehrere Zehnerpotenzen gesteigert werden²¹.

Manche KM zeigen eine Leber-Milz-spezifische Spätphase (Beispiele: Levovist[®], Sonavist[®], Sonazoid[®], BR14[®]). Sie ergibt sich durch endozytotische Aufnahme der Mikrobläschen in Zellen des Retikuloendothelialen Systems (RES). So kann leberfremdes von normalem Lebergewebe unterschieden werden. Strukturen ohne Zellen des RES, wie z.B. Metastasen, zeigen in dieser Spätphase keine KM-Aufnahme mehr, während die Mikrobläschen im normalen Lebergewebe kumulieren^{22,23,24}.

I.1.2.2 Kontrastmittelspezifisches Ultraschallbildgebungsverfahren

Die oben genannten Eigenschaften der US-KM stellen die Voraussetzung für Verfahren dar, die die linearen und nichtlinearen Schallantworten der Mikrobläschen für die Bildgebung nutzen.

In dieser Studie erfolgte die native US-Untersuchung in B-Bilddarstellung. In den Untersuchungen mit KM wurde das Verfahren der Phasen-/Puls-Inversion angewandt.

Die Phasen- oder Puls-Inversion (PI) wurde 1997 von D. Hope Simpson und P. Burns entwickelt^{25,26}. Bei diesem Verfahren wird die Eigenschaft von Mikrobläschen genutzt, nichtlineare US-Signale zu reflektieren. Diese Fähigkeit unterscheidet das KM deutlich vom umgebenden Gewebe. Das Prinzip der PI beruht auf der Aussendung zweier unmittelbar aufeinander folgender und um 180° phasenverschobener (d.h. invertierter) US-Signale, deren Echoantwort miteinander in Summation dargestellt werden. Treffen die beiden Pulse auf einen linearen Reflektor (z.B. Gewebe), kommt es zu einer vollständigen Auflösung des Signals, da sich die beiden Echoantworten, phaseninvertiert, nivellieren. Bei den nichtlinearen Reflektoren, wie den Mikrobläschen, entstehen aufgrund der unterschiedlichen Echoantworten nicht spiegelverkehrte Antworten, und es ergibt sich in der Summation der beiden Signale ein neues Signal. Dieses Signal ist um so stärker je mehr sich die beiden Antworten unterscheiden, was sich in der Helligkeit des dargestellten Objektes im Graubild widerspiegelt^{27,28}. Auch ist die räumliche Auflösung unter KM-Anwendung besser, da eine höhere Frequenz bei der Diagnostik verwendet werden kann (s.o.).

Verschiedene Studien haben eine signifikante Verbesserung der Darstellung und eine erhöhte Sensitivität im Bezug auf die Detektion von fokalen Leberläsionen mit Hilfe der PI gegenüber der konventionellen Sonographie aufzeigen können^{29,30}.

I.1.2.3 Kontrastmittelkinetik/ -dynamik

Nach den Richtlinien des europäischen Verbandes der Gesellschaften für US in Medizin und Biologie (*European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology*, EFSUMB) werden drei vaskuläre Untersuchungsphasen nach KM-Applikation unterschieden. Diese unterteilen sich in eine arterielle, eine portalvenöse und eine Spätphase. Die arterielle Phase beginnt 10-20 s nach KM-Applikation mit der Anflutung des KM und endet 25-35 s danach. Die portalvenöse Phase, welche die Verteilung der Bläschen in den Gefäßen darstellt, dauert von der 30.-45. Sekunde bis zur 120. Sekunde. Im Anschluß spricht man von der Spätphase³¹. In der Spätphase kann man das gewebespezifische Verhalten bzw. die Umverteilung -bei Sonazoid®: aus dem Blutpool in die Zellen des RES- der Mikrobläschen darstellen. Aufgrund des divergierenden, von der Morphologie abhängigen Verhaltens der Mikrobläschen kann man die unterschiedlichen Gewebe besser voneinander abgrenzen³². So zeigen Läsionen häufig ihnen eigene Muster in den verschiedenen Untersuchungsphasen. Hämangiome stellen sich zum Beispiel kurz nach KM-Gabe häufig durch das sogenannte „Irisblenden-Phänomen“ (zentripetale Auffüllung der Läsion mit KM) dar³³. Fokalnoduläre Hyperplasien demaskieren sich mitunter durch ein sogenanntes „Radspeichen-Phänomen“ (zentrifugale KM-Verteilung bei sternförmiger arterieller Versorgung) in der arteriellen Phase³⁴. Adenome zeigen dagegen oft eine von der Peripherie der Läsion ausgehende, verzweigte arterielle Versorgung³⁵. Und Metastasen fallen in der Spätphase durch komplette KM-Aussparung auf^{36,37}. Das hepatozelluläre Karzinom stellt sich ebenfalls in der Mehrzahl der Fälle hypoechogen in der Spätphase dar, 30-35 % verbleiben aber isoechogen³⁸.

I.2 Fragestellung

Vor Einführung der US-KM lagen die Sensitivität und die Spezifität der Sonographie bei der Diagnostik von fokalen Leberläsionen deutlich unter dem Niveau der alternativen Schnittbildverfahren CT und MRT³⁹. Durch das Verhalten der KM-Mikrobläschen (s.o.) konnte die Sonographie gegenüber den anderen Schnittbildverfahren aufholen⁴⁰.

I.2.1 Ziel der Studie

In dieser Phase-2-Studie wurde das neue US-KM Sonazoid[®] erstmals zur Diagnostik fokaler Leberläsionen eingesetzt. Sonazoid[®] verbindet eine sehr intensive, harmonische Echoantwort (d.h. eine kräftige Signalverstärkung im Bild) mit einer ausgeprägten Leberspezifität – zwei Eigenschaften, die dieses KM als besonders geeignet für die Darstellung der Leber erscheinen lassen, und die die älteren KM in dieser Kombination nicht aufweisen.

Ziel dieser Untersuchung war die Bewertung des US-KM Sonazoid[®] bei der sonographischen Detektion und Artdiagnose von fokalen Leberläsionen hinsichtlich ihrer Malignität. Entscheidend war dabei die Frage nach dem dynamischen Verhalten des KM in der vaskulären Phase und in der Spätphase nach KM-Applikation, und ob sich daraus ein diagnostischer Vorteil bei der Detektion und Charakterisierung maligner fokaler Leberläsionen gegenüber der herkömmlichen Sonographie ergibt. Dafür wurde die herkömmliche mit der kombinierten (konventionell und KM-unterstützt) US-Untersuchung verglichen. Als Referenzverfahren dienten entweder ein KM-verstärktes biphasisches Spiralcomputertomogramm oder eine gadoliniumverstärkte, dynamische Magnetresonanztomographie.

II Patienten, Material und Methodik

II.1 Patienten

An der Studie haben insgesamt 56 Patienten beiderlei Geschlechts teilgenommen. Voraussetzung war, dass die Patienten die Einschlusskriterien erfüllten bzw. die Ausschlusskriterien nicht zutrafen.

II.1.1 Einschlusskriterien

Der/die PatientIn musste:

1. bekannte fokale, solide Leberläsionen haben.
2. 18 Jahre oder älter sein.
3. innerhalb des vorangegangenen Monats mit einem Kontrastmittel (KM)-verstärkten biphasischen Spiralcomputertomogramm oder einem gadoliniumverstärkten dynamischen Magnetresonanztomogramm als Bezugsstandard untersucht worden sein. Bei Patienten mit gesicherter benigner Lebererläsion reichte ein bis zu einem Jahr altes, dynamisches CT/MRT mit klarer Diagnose.
4. zustimmen für weitere Untersuchungen, im Anschluss an die letzte geplante Aufzeichnung, wiederzukommen.
5. Die Einverständniserklärung gelesen und unterschrieben haben.

II.1.2 Ausschlußkriterien

Der/die PatientIn durfte nicht:

1. schwanger sein oder stillen.
2. innerhalb von 30 Tagen vor und 24 Stunden nach der KM-Untersuchung ein in der Forschung befindliches Medikament einnehmen.
3. innerhalb von 12 Stunden vor und 24 Stunden nach der Untersuchung einer anderen KM-Untersuchung jeder Art unterzogen werden.
4. keine bekannte anaphylaktische Überempfindlichkeit gegenüber Eiern oder Eiprodukten haben.
5. in einer klinisch lebensbedrohenden Verfassung sein (z.B. mit einer geringeren Lebenserwartung als einem Monat), die anderer Art als die Indikation zu dieser Studie war, oder eine Anamnese mit schwerwiegender Erkrankung, instabile, klinische Bedingungen, Traumen, chirurgischen Eingriffen oder anderen Gründen haben, die nach dem Urteil des Untersuchers den Patienten als ungeeignet erscheinen lassen.

Nach Auswertung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten lediglich 48 von ursprünglich 56 Patienten vollständig in die Studienergebnisse eingebracht werden. Das lag vor allem an einem später hinzugefügten Ausschlusskriterium, wonach nur Patienten mit 15 fokalen Leberläsionen oder weniger in den Referenz-Untersuchungen in die Ergebnisse eingingen. Diese Maßnahme wurde aufgrund der schwierigen Übertragung bzw. Zuordnung der einzelnen Läsionen zwischen CT/MRT und Ultraschalluntersuchung getroffen. Somit konnten sechs Patienten, die mehr als 15 Leberläsionen hatten, nicht vollständig ausgewertet werden. Bei zwei Patienten waren die erhobenen Daten lückenhaft.

II.1.3 Demographische Daten

Es nahmen Patienten im Alter zwischen 31 und 76 Jahre teil. Das mittlere Alter lag bei $58,5 \pm 10,9$ Jahren. Es wurden 32 Männer und 24 Frauen untersucht.

Tab. 1: Demographische Daten

DEMOGRAPHISCHE PARAMETER	
Alter (in Jahren)	
Mittelwert	58.5
Standardabweichung	10.9
min-max	31-76
Geschlecht, n (%)	
männlich	32 (57)
weiblich	24 (43)
Gewicht (in kg)	
Mittelwert	76.9
Standardabweichung	17.9
min-max	48-152
Größe (in cm)	
Mittelwert	168.9
Standardabweichung	10.2
min-max	135-196
Bodymass Index (in kg/m² KO)	
Mittelwert	27.2
Standardabweichung	6.5
min-max	18-57

II.2 Material

II.2.1 Substanzbeschreibung: Das Ultraschallkontrastmittel Sonazoid®

II.2.1.1 Zusammensetzung

Sonazoid® ist eine lipidstabilisierte Suspension aus Perfluorbutan-Mikrobläschen in destilliertem Wasser. Die Mikrobläschen haben im Durchschnitt eine Größe zwischen 2.4 und 3.5 μm^{41} .

II.2.1.2 Präparation

Zur Injektion muß Sonazoid®-Pulver in destilliertem Wasser gelöst werden. Die Wasserzugabe sollte behutsam erfolgen, und die Suspension anschließend etwa 2 min vorsichtig geschüttelt werden, um die entstehenden Mikrobläschen nicht zu zerstören. Die fertige Suspension ist acht Stunden verwendbar und muß nach längerem Stehen (vor Licht geschützt) vor Gebrauch nochmals aufgeschüttelt werden.

II.2.1.3 Anwendung

Die verwendete Menge des KM betrug bei der ersten Injektion zu Beginn der Studie 0,15 μl Mikrobläschen/ kg Körpergewicht (KG). Die Dosis für eine optionale zweite Injektion, konnte von den verantwortlichen Ärzten bis maximal 0,15 μl Mikrobläschen/ kg KG selbst bestimmt werden. Voraussetzung dafür war lediglich das Untersuchen der Zielläsion in der vaskulären Phase der ersten Injektion, und die Einhaltung eines zeitlichen Abstands von 30 min zwischen den beiden Applikationen. Nach dem dritten Patienten in der laufenden Studie wurde die Dosis der ersten Injektion von 0,15 μl / kg KG, auf wählbar 0,03 oder 0,07 μl reduziert. In diesen Fällen wurden bei der zweiten Injektion 0,15 μl / kg KG verwendet. Diese Änderung erfolgte, da unter der ersten Dosierung eine zweite Injektion aufgrund der persistierenden Mikrobläschen an Aussagekraft einbüßte. Ein weiterer Grund lag in der bei hoher Dosis sehr intensiven Schallantwort. Alle KM-Gaben mußten mit einer Geschwindigkeit von 1ml/ s appliziert werden und es wurde immer mit 10 ml 0,9%iger NaCl-Lösung nachgespült.

II.2.1.4 Eigenschaften

Aufgrund ihrer Größe gelangen die Sonazoid[®]-Mikrobläschen nicht durch das Endothel, weshalb sie Blutpoolmarker sind. Sonazoid[®] wird durch die Zellen des Retikuloendothelialen Systems (RES) phagozytotisch aufgenommen. Die hohe Stabilität der Mikrobläschen erlaubt es, bei niedrigen mechanischen Indizes (MI) von ca. 0,3 länger als 15 min kontinuierlich zu untersuchen, ohne dass es zu einem wesentlichen Abfall der Signalantwort in der darzustellenden Region kommt^{42,43}.

II.2.1.5 Nebenwirkungen

Bis dato sind nicht viele Nebenwirkungen für Sonazoid[®] bekannt. In den vorangegangenen Studien an insgesamt 1289 gesunden Probanden und Patienten, kam es bei 4% der Probanden zu Kopfschmerz und bei jeweils 2% zu Angina pectoris-Symptomatik, Bauchschmerzen, Übelkeit oder Diarrhoe. Die Intensität wurde jeweils als gering bis mäßig ausgeprägt empfunden. Aufgrund der Bestandteile von Sonazoid[®] sollte vor einer Applikation eine Überempfindlichkeit gegenüber Eiprodukten erfragt werden.

II.2.2 Technische Daten

II.2.2.1 Verwendete Geräte

Ultraschallgeräte: Siemens Elegra Sonoline,
Acuson Sequoia,
ATL 5000

Schallkopf: 3,5 MHz Curved-Array-Schallkopf

II.2.2.2 Geräteeinstellungen

Entsprechend den Untersuchungsmodalitäten (mit und ohne KM) wurden die Geräteeinstellungen angepaßt.

Baseline: *Fundamental, Tissue harmonic, Power Doppler*. Individuell optimierte Einstellung.

KM-PI-Modus: MI 0,3-0,5. Nach 15 min Steigerung des MI auf bis 1,5 möglich.

[Mechanischer Index (MI) = Größe zur Quantifizierung des Schalldruckes]

Tab. 2: Geräteeinstellung

	B-Mode	PI	KM-PI 0-1 min	KM-PI 5-10 min	KM-PI > 15 min
Frequenz (MHz)	3,4-5,1	1,9-2,3	2,0-2,5	2,0-2,5	2,0-2,5
MI	< 0,4-0,8	0,9-1,6	0,2-0,5	0,3-0,5	0,3-1,5
Bildrate (1/s)	15-33	9-17	15-20	15-20	15-20

Die in Tabelle 2 dargestellten Zahlen dokumentieren die Daten von 11 Patienten, und dienen der Orientierung. Bei Darstellung mit Mikrobläschen war ein niedrigerer MI nötig, als in der unverstärkten Sonographie.

II.3 Methodik

II.3.1 Voraussetzung

In einer vorangegangenen Phase-1-Studie an gesunden Freiwilligen in Japan wurden verschiedene Dosen (von 0.03 bis 0.75 µl Mikrobläschen/ kg KG) entweder als Einzeldosen oder in drei Dosen mit fünfminütigen Abständen verabreicht. Dabei zeigte sich eine gute Darstellbarkeit der Leber mit einer Dosis von 0.15 µl Mikrobläschen/ kg KG sowohl in der vaskulären als auch in der verzögerten Phase. Nebenwirkungen traten keine auf. In einer vorangegangenen Phase-2-Studie (PBI 009) erhielten Patienten mit bekannten oder vermuteten fokalen Leberläsionen Dosen bis 0.5 µl/ kg KG. Dieser Studie nach ist Sonazoid® zur Detektion von fokalen Leberläsionen geeignet. Bis zu der vorliegenden Studie wurden insgesamt 1289 Erwachsene in Phase 1-3 Studien untersucht⁴⁴, vorwiegend mit kardiologischen Fragestellungen. Bei all diesen Studien wurde die Verwendung von Sonazoid® bei Dosen bis 2,7 µl/ kg KG als unbedenklich eingestuft (Nycomed-Amersham). Auf diesen Erfahrungen basierend

wurde die Entscheidung getroffen, eine Phase-2-Studie an Patienten mit bekannten fokalen Leberläsionen durchzuführen.

II.3.2 Studie

Die Studie mit der Bezeichnung PBI 010 erstreckte sich über den Zeitraum November 1999 bis März 2000. Die Studie war eine Phase-2-Multicenter-Studie, zur klinischen Prüfung von Sonazoid® (NC 100100) im Auftrag von Nycomed-Amersham Imaging mit Beteiligung folgender Zentren:

Tab. 3: Beteiligte Zentren

Prüfzentrum	Leitung/Untersuchung
001	Edward Leen MD Glasgow Royal Infirmary Radiology Department Alexandra Parade Glasgow G31 2ER, UK
002	Prof. David Cosgrove MD Hammersmith Hospital Radiology Department Du Cane Road London W12 0NN, UK
003	Thomas Albrecht MD Universitäts-Klinikum-Benjamin-Franklin Hindenburgdamm 30 12200 Berlin, Deutschland
004	Laurence Needleman MD Thomas Jefferson University Hospital Division of Ultrasound Department of Radiology 132 South 10 th Street Philadelphia, PA 19107-5244, USA

II.3.3 Ablauf der Studie

Tab. 4: Studienablauf

<p style="text-align: center;">Vorgehen vor der Gabe des Kontrastmittels</p> <p style="text-align: center;">Blutentnahme (Serologie und Hämatologie), Bestimmung der Vital Parameter, EKG, eingeschränkte körperliche Untersuchung, nichtverstärkte fundamental B-Mode und PI Scans der ganzen Leber, nicht-verstärkter PD Scan der <i>lesion(s) of interest</i></p> <p style="text-align: center;">Vorgehen und Darstellung nach Gabe des Kontrastmittels</p> <p style="text-align: center;">Darstellung mit Sonazoid in der vaskulären Phase (Beginn: 0-2 min nach Injektion) PI Sonographie der <i>lesion of interest</i> (1 min) und nach Wunsch der ganzen Leber</p> <p style="text-align: center;">Darstellung mit Sonazoid in der Spätphase (Beginn: 5-10 min nach Injektion) PI Sonographie der ganzen Leber</p> <p style="text-align: center;">Optionale Darstellung mit Sonazoid in der verzögerten Phase (Beginn: ca. 15 min nach Injektion) PI Sonographie der ganzen Leber die Ergebnisse gingen nicht in die Studie ein wenn angezeigt: Colour Doppler Untersuchung der Läsion</p> <p style="text-align: center;">Optionale zweite Gabe des Kontrastmittels Darstellung mit Sonazoid® in der vaskulären Phase -nötig, falls nicht schon nach der ersten Gabe erfolgt</p> <p style="text-align: center;">Follow-up 1 h nach der ersten Injektion Dokumentation möglicher Nebenwirkungen, Bestimmung der Vital Parameter, EKG, eingeschränkte körperliche Untersuchung 2-3 h nach der ersten Injektion Blutentnahme (Serologie und Hämatologie) 24 Std. nach der Injektion Erfragung und Dokumentation möglicher Nebenwirkungen (auch telefonisch)</p>

Der Ablauf der Studie war unterteilt in vier Schritte:

1. Schritt:

Zunächst wurde der Patient eine Stunde vor Applikation des KM körperlich untersucht. Weiter wurden die Vitalparameter gemessen, Blut für die Laborparameter abgenommen, ein Elektrokardiogramm geschrieben, sowie Krankengeschichte, Medikation und demographische Daten dokumentiert.

Die zu untersuchenden Läsionen aus den Referenzuntersuchungen wurden in eine „Leberkarte“ eingezeichnet und tabellarisch nach Anzahl, Art, Ort, und Größe beurteilt.

2. Schritt:

In einem zweiten Schritt wurden die Patienten ohne KM sonographisch voruntersucht, um einen späteren Vergleich mit den KM-unterstützten Ultraschalluntersuchungen zu ermöglichen. Die Läsionen wurden ebenfalls in eine Leberkarte übertragen. Hier wurde mit B-Bild-Technik und Power Doppler Imaging gearbeitet.

3. Schritt:

Anschließend erfolgten die Untersuchungen nach KM-Applikation. Zwei Applikationen in unterschiedlichen KM-Dosen waren möglich.

Tab. 5: Dosisgruppen

Sonazoid in µl Mikrobläschen / kg KG							
Gesamtdosis-Gruppen	0.15	0.18		0.22		0.30	
Injektion	1.(n=3)	1.(n=13) a 0.03	2.(n=13) a 0.15	1.(n=16) a 0.07	2.(n=16) a 0.15	1.(n=24) a 0.15	2.(n=24) a 0.15
Dosis-Parameter							
Mittelwert	0.146	0.029	0.142	0.071	0.152	0.143	0.123
SA*	0.004	0.005	0.028	0.005	0.003	0.022	0.037
Min.	0.14	0.01	0.05	0.05	0.15	0.07	0.05
Max.	0.15	0.03	0.15	0.08	0.16	0.16	0.16

* Standardabweichung

n Anzahl der Patienten

Tabelle 5 zeigt die Dosisgruppen und deren Parameter in der Übersicht. Die Gruppen ergeben sich aus der Summe der applizierten Dosen. Alle 56 Patienten erhielten eine erste und 53 auch eine zweite Injektion. Auf diese folgte jeweils eine

Ultraschalluntersuchung in der Früh- oder vaskulären Phase und in der Spätphase. Die Läsionen wurden ebenfalls auf „Leberkarten“ eingezeichnet und anschließend bewertet.

4. Schritt:

Eine Stunde nach Applikation des KM wurden die Patienten nach den gleichen Parametern wie in der „Baseline“-Untersuchung untersucht, um mögliche Veränderungen feststellen zu können. In einem 24-Stunden-„Follow-up“ wurden die Patienten mündlich zu eventuell neu aufgetretenen Symptomen befragt, und diese gegebenenfalls festgehalten. Alle Daten und Ergebnisse wurden in einer standardisierten „Case Report Form“ aufgenommen.

Tab. 6: Untersuchungsverlauf

Parameter	Screening	Vor der Injektion		Injektion	Nach der Injektion		
		Einschluss -4Std.	Baseline -1-0Std.		1Std.	2Std.	24Std.
CT- oder MRT- Untersuchung	X						
Aufklärung und Einschlusskriterien	X						
nüchtern		↔					
Demographische Informationen			X				
Krankengeschichte			X				
bestehende Medikation		↔					
Körperliche Untersuchung			X		X		
Vitalzeichen			X		X		
Elektrokardiogramm			X		X		
Blutabnahme			X			X	
Registrierung von Symptomen			X				X
Dokumentation von evtl NW					X		X
native Ultraschalluntersuchung			X				
KM-Ultraschalluntersuchung				↔			

II.3.4 Bildgebung

Die Primäruntersuchung erfolgte durch B-Bild- und farbcodierte Duplex-Sonographie. Die KM-gestützten Ultraschalluntersuchungen in Pulsinversionstechnik.

II.3.5 Dokumentation

II.3.5.1 Datenträger

Die Ultraschalluntersuchungen wurden in allen Phasen der Studie mit dem in das Gerät integrierten VHS-Videosystem aufgezeichnet. Einzelne Läsionen konnten zum weiteren Vergleich auf ZIP-Diskette gespeichert oder per Photoausdruck festgehalten werden.

II.3.5.2 Zeichnungen

Die im Fokus liegenden Läsionen wurden in Leberkarten eingezeichnet, um die folgenden Untersuchungsmethoden miteinander vergleichen zu können:

- a) Referenzuntersuchungen (CT und MRT)
- b) native B-Modus-Ultraschalluntersuchungen
- c) KM-verstärkte PI Ultraschalluntersuchungen in der vaskulären Phase
- d) KM-verstärkte PI-Untersuchungen, in der Spätphase nach der ersten Injektion
- e) KM-verstärkte PI-Untersuchungen in der Spätphase nach der zweiten Injektion

Auf der Leberkarte wurde die Leber den Schnittbildebene von CT und MRT entsprechend in sechs axialen Schichtbildern illustriert (siehe Abb. 1). Diese Schichten waren entsprechend der Einteilung nach Couinaud in die acht Leber-Segmente unterteilt, und orientierend mit den großen Gefäßen und der Galle dargestellt.

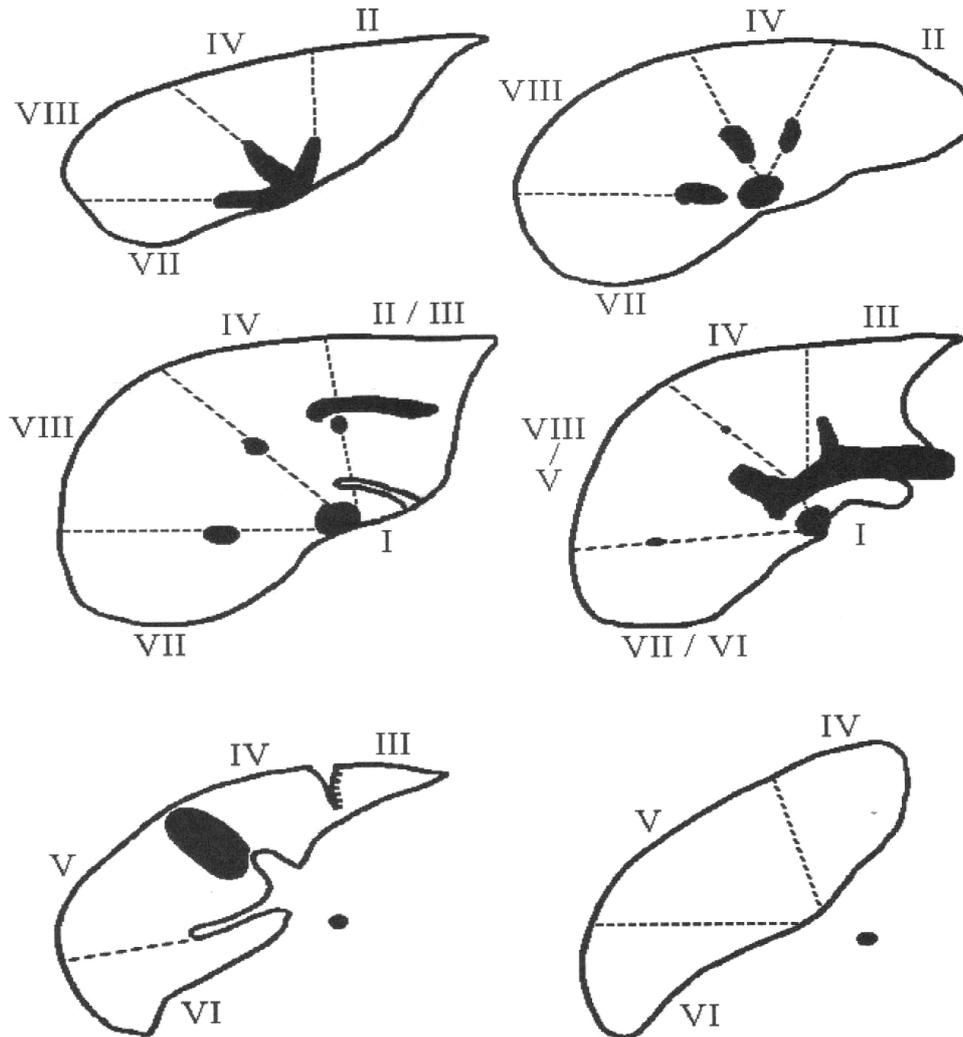


Abb. 1: Leberkarte nach Couinaud

II.3.6 Diagnostik

Ein wesentliches Kriterium zur Unterscheidung der Läsionen war deren Versorgung mit Gefäßen, die Vaskularisation. Wie bereits erwähnt wurden die Vaskularisation und deren Architektur in verschiedenen Phasen nach KM-Gabe eingeschätzt. Der Untersuchungsablauf nach KM-Gabe wurde in der vorliegenden Studie in zwei Phasen unterteilt: eine vaskuläre Phase bis 2 min nach Mikrobläscheninjektion und eine Spätphase ab der 5 bis zur 10 min.

Die vaskulären Phasen (arteriell und venös) stellen die Zeitdauer dar, in der sich das KM über die Blutbahn in den Gefäßen verteilt. In der vaskulären Phase ist die Darstellung der Gefäße nach Grad, Art (arteriell oder venös) und Architektur der zu untersuchenden Läsion ausschlaggebend für die Diagnosestellung.

In der Spätphase kommt es zu einer Umverteilung des KM in die Lebersinusoiden durch endozytotische Aufnahme in die Zellen des RES. Um dies bei der Diagnosestellung nutzen zu können, wird die zu diagnostizierende Region in den 5-10 min nach KM-Gabe untersucht. In dieser Phase hebt sich leberfremdes von lebereigenem Gewebe durch KM-Aussparungen ab⁴⁵.

Um diesem Prozeß der Umverteilung genügend Zeit zu lassen und gleichzeitig den Abbau der Mikrobläschen nicht allzu weit fortschreiten zu lassen, wurde diese Phase auf 5-10 min nach Applikation des KM Sonazoid[®] eingeschränkt.

II.3.7 Datenanalyse

Die in der Sonographie erzielten Ergebnisse wurden mit Referenzuntersuchungen, entweder mit einem KM-verstärktem biphasischem Spiralcomputertomogramm oder einem gadoliniumverstärktem dynamischem Magnetresonanztomogramm, verglichen. Die Sensitivität berechnet sich aus der Zahl der in den Ultraschalluntersuchungen gefundenen bzw. diagnostizierten Läsionen, die auch in den Referenzuntersuchungen verifiziert werden konnten, zu der Gesamtzahl der in den Referenzuntersuchungen gefundenen Läsionen. Hier unterscheiden wir zwischen der Gesamtzahl aller Läsionen und der Zahl der unterschiedlichen Läsionentypen. Darüber hinaus beschreiben die falschpositiven Läsionen diejenigen Läsionen, die in der KM-Ultraschalldiagnostik, nicht aber in den Referenzverfahren, aufgezeigt werden konnten.

Die Spezifität konnte in dieser Studie, entsprechend den Einschlußkriterien, wonach bei den Patienten Läsionen vorbekannt waren, nur im Bezug auf die Malignität berechnet werden, und ergibt sich aus der Zahl der richtig gutartig befundenen im Vergleich zu allen (auch der fälschlicherweise) gutartig diagnostizierten Läsionen. Zur Einschätzung der statistischen Signifikanz wurde der parametrische t-Test eingesetzt.

Zur Veranschaulichung:

	Läsion bösartig	Läsion gutartig
Test positiv	richtig positiv (a)	falsch positiv (b)
Test negativ	falsch negativ (c)	richtig negativ (d)

Sensitivität = $a / (a+c)$, d.h. die Wahrscheinlichkeit, dass die Läsion bzw. die Malignität erkannt wird

Spezifität = $d / (b+d)$, d.h. die Wahrscheinlichkeit, dass es eine gutartige Läsion als solche erkannt wird.

III Ergebnisse

III.1 Ergebnisse der vaskulären Phase

Dieser Abschnitt beinhaltet die Ergebnisse, die sich in der Zeit bis 2 min nach Kontrastmittel (KM)-Applikation ergaben.

III.1.1 Vaskularisation der Läsionen

Nach KM-Gabe ist eine Unterteilung der Läsionen in vaskularisierte oder in solche Läsionen, bei denen die Vaskularisation nicht erkennbar ist, möglich. Weiterhin kann die als vaskularisiert beurteilte Läsion mit dem umgebendem Leberparenchym verglichen und als mehr oder minderperfundierte unterschieden werden, wie in Tabelle 7 dargestellt:

Tab. 7: Vaskularisation aller Läsionen

Kontrastmittel- Applikation	Zahl der untersuchten Läsionen	Ist die Läsion vaskularisiert? n (%)		Wenn ja: mehr oder weniger, als das umgebende Leber- Parenchym, n (%)	
		ja	nein	hypovaskulär	hypervaskulär
		Doppler ø KM	52*	29 ^a (55,77)	22 ^a (42,31)
1. Injektion	46	38 (82,61)	8 (17,39)	7 ^c (18,42)	28 ^c (73,68)
2. Injektion	45	39 (86,67)	6 (13,33)	6 ^d (15,38)	31 ^d (79,49)

* Bei einigen Patienten wurden 2 Läsionen untersucht

- a) Eine Läsion wurde nicht bzgl. ihrer Vaskularisation beurteilt
- b) Eine Läsion wurde nicht bzgl. ihrer Vaskularisation zugeordnet
- c) Drei Läsionen wurden nicht bzgl. ihrer Vaskularisation zugeordnet
- d) Zwei Läsionen wurden nicht bzgl. ihrer Vaskularisation zugeordnet

In der Ultraschalldarstellung ohne KM wurden 56 % der Läsionen als in ihrer Vaskularisation abweichend vom umgebenden Leberparenchym eingeschätzt. Davon wurden 59 % als hypovaskulär und 38% als hypervaskulär gegenüber dem Lebergewebe befundet. Nach der ersten Gabe von Sonazoid® waren bei 83 % der Läsionen und nach der zweiten Gabe bei 87 % der Läsionen eine Vaskularisation erkennbar. Die Vaskularisation war mit KM signifikant ($p < 0,01$) besser darstellbar.

Nach den Sonazoid®-Gaben erschienen 74 % nach der ersten bzw. 80 % nach der zweiten KM-Applikation hypervaskulär gegenüber nur 38% der Läsionen, die ohne Kontrastmittel sonographiert wurden.

III.1.2 Vaskularisation und Art der Läsionen

Die Läsionen wurden folgenden Gruppen zugeordnet und ihre Vaskularisation im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe beschrieben:

a) Hepatozelluläre Karzinome (HCCs)

In der nativen sonographischen Untersuchung wurden 13 HCC diagnostiziert und als gemischt hyper- und hypovaskulär beschrieben. Nach dem Einsatz von Sonazoid® wurde in der vaskulären Phase eine weitere Läsion als HCC eingestuft. Von diesen 14 Läsionen wurden schließlich 13 als hypervaskulär erkannt.

b) Metastasen

Die metastatischen Veränderungen zeigten bezüglich der Vaskularisation weder in der nativen, noch in der vaskulären Phase nach KM-Gabe eine eindeutige Tendenz. Die als vaskularisiert beschriebenen Metastasen erschienen uneinheitlich hyper- (56%) oder hypovaskulär (44%).

c) Hämangiome

Hämangiome konnten in den nativen B-Bild-Darstellungen nicht eindeutig bzgl. ihrer Vaskularisation zugeordnet werden. In der Kontrastmittel-verstärkten Darstellung stellte sich in allen diagnostizierten Fällen eine Hypervaskularisation dar.

d) andere Läsionen

In den unverstärkten sonographischen Darstellungen wurden zwölf Läsionen als „Andere“ eingestuft. Davon bildeten die follikulären nodulären Hyperplasien (FNH), die sich in dieser Phase einheitlich hypervaskulär darstellten, den größten Anteil. Weiter bestand diese Gruppe aus fokalen Minderverfettungen und nicht identifizierbaren Herden.

III.2 Ergebnisse der Spätphase

Dieser Abschnitt beinhaltet die Ergebnisse, die sich in der Ultraschalldiagnostik 5-10 min nach KM-Applikation ergaben.

III.2.1 Kontrastmittelaufnahme der Läsionen

Die Kontrastmittelaufnahme und -speicherung der einzelnen Läsionen wurde in der Spätphase beurteilt.

Tab. 8: Kontrastmittelaufnahme aller Läsionen

Art der Läsion	Injektion	Zahl der erkannten Läsionen n	Zahl der Läsionen n (%)		
			keine KM-Aufnahme	wenig KM-Aufnahme	mehr KM-Aufnahme
HCC	1	13	7 (53,85)	5 (38,46)	1 (7,69)
	2	15	9 (60,00)	5 (33,33)	1 (6,67)
Metastasen	1	78	69 (88,46)	7 (8,97)	2 (2,56)
	2	63	56 (88,89)	6 (9,52)	1 (1,59)
Hämangiome	1	12	2 (16,67)	1 (8,33)	9 (75,00)
	2	11	2 (18,18)	1 (9,09)	8 (72,73)
Andere	1	10	4 (40,00)	2 (20,00)	4 (40,00)
	2	10	4 (40,00)	0 (0,00)	6 (60,00)
Alle Läsionen	1	113 ^a	82 (72,57)	15 (13,27)	16 (14,16)
	2	99 ^b	71 (71,72)	12 (12,12)	16 (16,16)

a) 14 Läsionen wurden nicht bzgl. ihrer KM-Aufnahme beurteilt;

b) 31 Läsionen wurden nicht bzgl. ihrer KM-Aufnahme beurteilt;

Anhand Tabelle 8 wird zunächst deutlich, dass in allen unterschiedenen Läsionengruppen keine wesentliche Abhängigkeit der KM-Aufnahme von der Anzahl der Kontrastmittelgaben besteht.

Die große Mehrheit aller hier untersuchten Läsionen zeigt keine KM-Aufnahme.

Von den untersuchten Läsionen war bei Hämangiomen die KM-Aufnahme am deutlichsten (75 bzw. 73 %). Bei Metastasen und HCC hat jeweils nur eine Läsion (nach der 2. KM-Applikation) das Kontrastmittel gut aufgenommen. Das entspricht bei Metastasen 2 % und bei hepatozellulären Karzinomen 7 % der Läsionen.

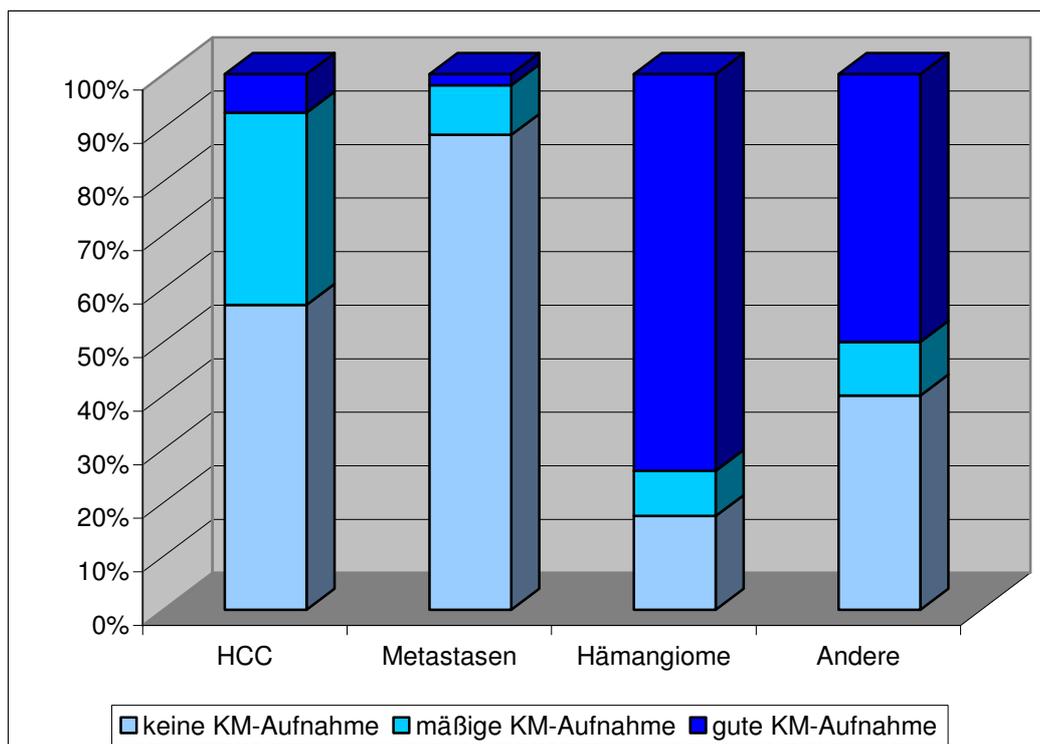


Abb. 2: Anzahl der Läsionen und Kontrastmittelaufnahme

Dementsprechend nahmen Metastasen in der großen Mehrzahl der Fälle kein (88 bzw. 89 %) oder nur mäßig Kontrastmittel (9 bzw. 10 %) auf. Zwei Metastasen bzw. nur eine

Metastase reicherten KM an. Auch in der Gruppe der HCC kommt es lediglich bei einer Läsion zu einer KM-Anreicherung (8 bzw. 7 %). Die inhomogene Gruppe der „anderen“ Läsionen zeigt keine klare Tendenz.

In Abbildung 3 sind die unterschiedliche Darstellung und die KM-Anreicherung bei der Sonazoid[®]-unterstützten Untersuchung eines Hämangioms dargestellt.

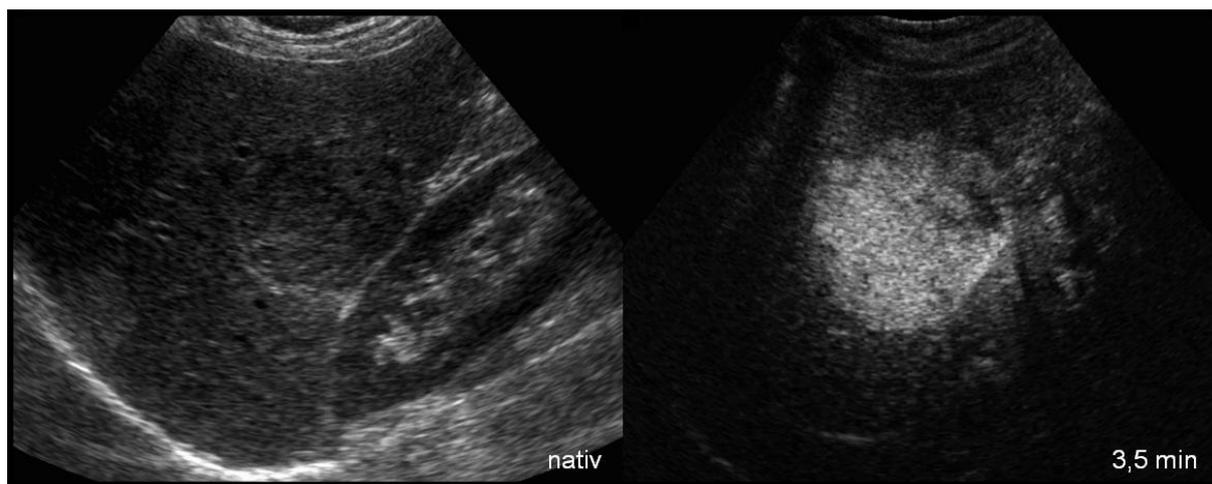


Abb. 3: Hämangiom vor und nach KM-Applikation

III.2.2 Kontrastmittelaufnahme und Dignität

Maligne Läsionen zeigten eine, dem Verhalten der gutartigen Läsionen entgegengesetzte, Tendenz bei der Aufnahme von Sonazoid®.

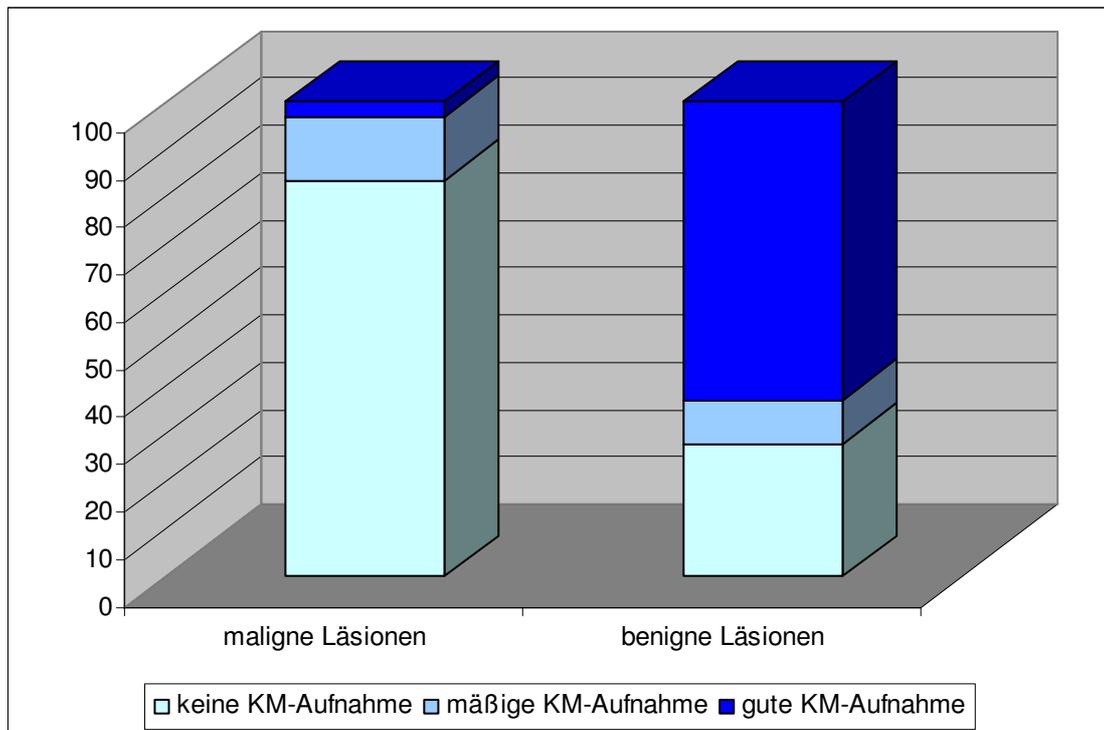


Abb. 4: KM-Aufnahme und Dignität

Aus dem Diagramm in Abbild 2 ist die Divergenz zwischen malignen und benignen Läsionen in ihrem Verhalten, KM in der Spätphase zu speichern, ersichtlich. Maligne Läsionen zeigen in der vorliegenden Studie in 97 % der Fälle eine geringe oder keine KM-Aufnahme. Dem gegenüber gilt dies bei benignen Läsionen in 37 % der Fälle. Bösartige Läsionen sparen signifikant ($p < 0,01$) öfter KM aus als Gutartige.

III.2.3 Abgrenzbarkeit der Läsionen

Die Läsionen wurden bezüglich ihrer Abgrenzbarkeit vom übrigen Lebergewebe in den verschiedenen Ultraschalluntersuchungen beurteilt (Tab. 5, Abb. 5).

Tab. 9: Abgrenzbarkeit aller Läsionen

Untersuchungsform	Zahl der erkannten Läsionen [*] n	Zahl der Läsionen n (%)	
		gut abgrenzbar	nicht gut abgrenzbar
B-Bild	99**	57 (57.58)	42 (42,42)
PI + Inj.1	117	104 (88.89)	13 (11.11)
PI + Inj.2	104	95 (91.35)	9 (8.65)

* Es wurden nicht alle Läsionen bzgl. ihrer Abgrenzbarkeit beurteilt

** Eine Läsion konnte nicht eindeutig zugeteilt werden

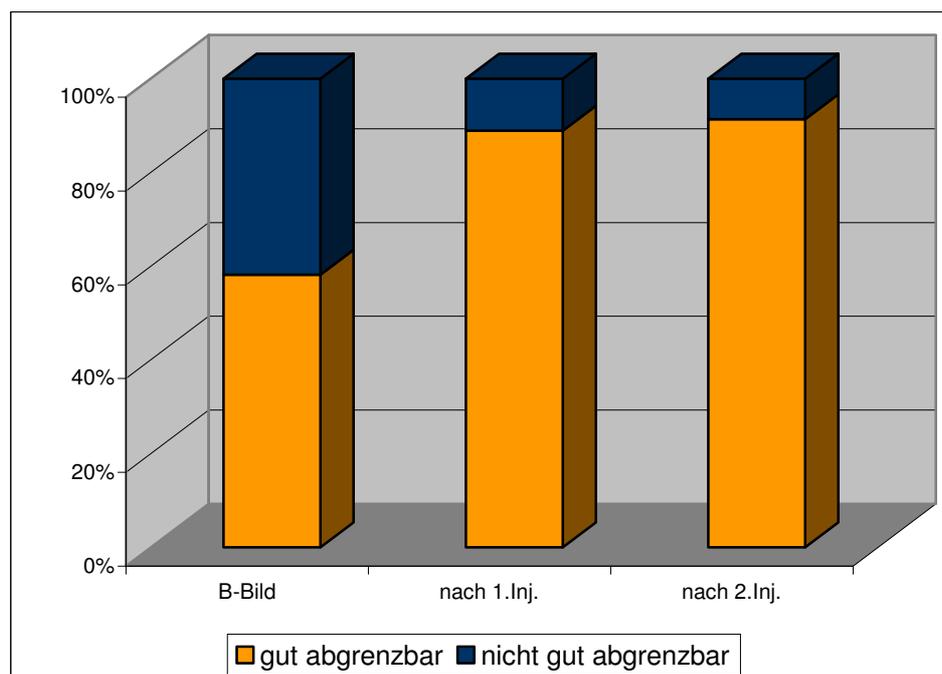


Abb. 5: Abgrenzbarkeit aller Läsionen

In der nativen Ultraschalluntersuchung wurden 58 % aller Läsionen als gut abgrenzbar eingeschätzt. Nach KM-Gabe stieg dieser Wert auf 89 % nach der ersten Sonazoid[®]-Applikation, bzw. auf 91 % nach der zweiten Applikation.

Die Abgrenzbarkeit aller Läsionen unter Verwendung von Sonazoid® stieg signifikant ($p < 0,01$).

Tab. 10: Abgrenzbarkeit und Art der Läsionen

Art der Läsionen	Referenz-Verfahren	Zahl der Läsionen n (%)					
		nativ		PI+Inj. 1		PI+Inj. 2	
		Abgrenzbarkeit					
		gut	nicht gut	gut	nicht gut	gut	nicht gut
HCC	18	6 (50,00)	6 (50,00)	11 (84,62)	2 (15,38)	14 (93,33)	1 (6,67)
Metastasen	91	34 (56,67)	26 (43,33)	67 (91,78)	6 (8,22)	54 (93,10)	4 (6,90)
Hämangiome	22	11 (68,75)	5 (31,13)	17 (89,47)	2 (10,53)	17 (89,47)	2 (10,53)
Andere	16	6 (60,00)	4 (40,00)	9 (75,00)	3 (25,00)	10 (83,33)	2 (16,67)
Gesamt	147	57 (57,16)	41 (41,84)	104 (88,89)	13 (11,11)	95 (91,35)	9 (8,65)
		99**		117*		104*	

* Es wurden nicht alle Läsionen bzgl. ihrer Abgrenzbarkeit beurteilt

** Eine Läsion konnte nicht eindeutig zugeteilt werden

Die Läsionenarten zeigten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich ihrer Abgrenzbarkeit in den verglichenen Ultraschalluntersuchungen ($p > 0,05$). Die Prozentzahl der gut abgrenzbaren HCC stieg von 50 % auf 85 (1. Injektion) bzw. 93 % (2. Injektion), der Metastasen von 57 % auf 92 bzw. 93 %, der Hämangiome von 69 auf je 89 % und in der Gruppe der übrigen Läsionen von 60 % auf 75 bzw. 83 %.

Bezogen auf die Dignität konnte keine klare Tendenz zur Unterscheidbarkeit von malignen und benignen Läsionen festgestellt werden.

III.2.4 Echogenität der Läsionen

Die Echogenität einer Läsion beschreibt deren Schallantwort im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe.

Tab. 11: Echogenität und Art aller Läsionen

Art der Läsion	Unter-suchung	Zahl der Läsionen*	Zahl der Läsionen in den verschiedenen Kategorien n (%)				
			echofrei	hypo-echogen	iso-echogen	hetero-echogen	hyper-echogen
HCC	B-Bild	12	0 (0,00)	6 (50,00)	0 (0,00)	4 (33,33)	2 (16,67)
	PI + Inj.1	13	1 (7,69)	9 (69,23)	0 (0,00)	3 (23,08)	0 (0,00)
	PI + Inj.2	15	1 (6,67)	11(73,33)	0 (0,00)	3 (20,00)	0 (0,00)
	Referenz	18					
Metas-tasen	B-Bild	55	2 (3,64)	39 (70,91)	0 (0,00)	6 (10,91)	7 (12,73)
	PI + Inj.1	68	2 (2,94)	60 (88,24)	2 (2,94)	3 (4,41)	1 (1,47)
	PI + Inj.2	56	0 (0,00)	52 (92,86)	1 (1,78)	2 (3,57)	1 (1,78)
	Referenz	91					
Häm-angiome	B-Bild	16	0 (0,00)	2 (12,50)	0 (0,00)	1 (6,25)	13 (81,25)
	PI + Inj.1	19	0 (0,00)	9 (47,37)	2 (10,53)	4 (21,05)	4 (21,05)
	PI + Inj.2	19	0 (0,00)	12 (63,16)	2 (10,53)	2 (10,53)	3 (15,79)
	Referenz	22					
Andere	B-Bild	11	2 (18,18)	3 (27,27)	1 (9,09)	3 (27,27)	2 (18,18)
	PI + Inj.1	12	5 (41,67)	3 (25,00)	0 (0,00)	3 (25,00)	1 (8,33)
	PI + Inj.2	12	5 (41,67)	3 (25,00)	1 (8,33)	2 (16,66)	1 (8,33)
	Referenz	16					
Alle Läsionen	B-Bild	94	4 (4,26)	40 (42,55)	1 (1,06)	14 (14,89)	24 (25,53)
	PI + Inj.1	112	8 (7,14)	81 (72,32)	4 (3,57)	13 (11,61)	7 (6,25)
	PI + Inj.2	102	6 (5,88)	78 (76,47)	4 (3,92)	9 (8,82)	5 (4,90)
	Referenz	147					

* nicht alle Läsionen wurden hinsichtlich Ihrer Echogenität beurteilt

Bei allen Läsionen nimmt die Echogenität im Vergleich zum umgebenden gesunden Leberparenchym ab

Aus Tabelle 11 werden die unterschiedlichen Verhaltensmuster der Läsionenarten im Hinblick auf die Echogenität 5-10 min nach KM-Gabe deutlich.

III.2.5 Echogenität und Dignität

Tab. 12: Echogenität und Dignität der Läsionen

Malignität der Läsion	Untersuchung	Zahl der Läsionen*	Zahl der Läsionen in den verschiedenen Kategorien n (%)				
			echofrei	hypo-echogen	iso-echogen	hetero-echogen	hyper-echogen
maligne	B-Bild	66	2 (3,03)	45 (68,18)	0 (0,00)	10 (15,15)	9 (13,64)
	PI + Inj.1	81	3 (3,70)	69 (85,19)	2 (2,47)	6 (7,41)	1 (1,23)
	PI + Inj.2	71	1 (1,41)	63 (88,73)	1 (1,41)	5 (7,04)	1 (1,41)
	Referenz	109					
benigne	B-Bild	27	2 (7,41)	5 (18,52)	1 (3,70)	4 (14,81)	15 (55,56)
	PI + Inj.1	31	5 (16,13)	12 (38,71)	2 (6,45)	7 (22,58)	5 (16,13)
	PI + Inj.2	31	5 (16,13)	15 (48,39)	3 (9,68)	4 (12,90)	4 (12,90)
	Referenz	48					

* nicht alle Läsionen wurden ihrer Echogenität beurteilt.

Anhand der Tabellen (Tab. 11 und 12) und der Diagramme (Abb. 6 und 7) werden die unterschiedlichen Tendenzen bös- und gutartiger Läsionen offensichtlich.

Von den gutartigen Läsionen erschienen 55 % (64 %) nach KM-Gabe echofrei oder hypoechogen. In der Nativ-US-Diagnostik betrug der Anteil noch 26 %

Bei den bösartigen Läsionen stieg dieser Anteil von 71 % auf 89 % (90 %). Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen malignen und benignen Läsionen ($p < 0,01$)

Stellten sich vor KM-Gabe noch 14 % der malignen Herde mit einer stärkeren Schallantwort als das umgebende Leberparenchym dar, so sank dieser Anteil nach KM-Gabe auf 1 % (1 %).

Ist eine Läsion in der B-Bilduntersuchung echodichter als das Leberparenchym, handelt es sich in 20 % aller Fälle um eine bösartige Läsion. Nach KM-Gabe sinkt dieser Anteil auf 6 % nach der ersten, bzw. auf 7 % nach der zweiten Sonazoid®-Applikation. Es besteht eine Signifikanz ($p < 0,05$).

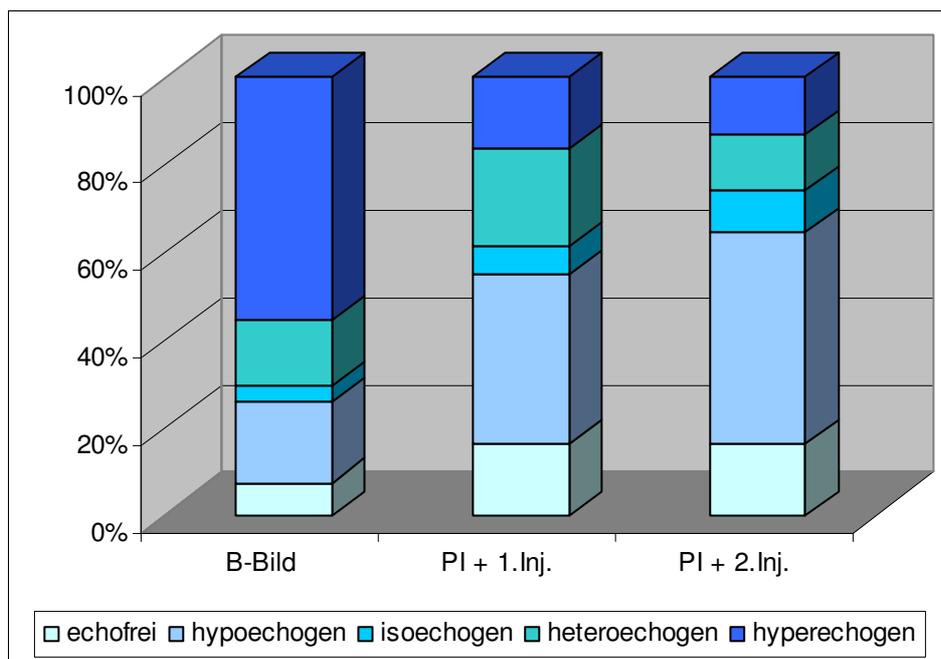


Abb. 6: Echogenität von gutartigen Läsionen

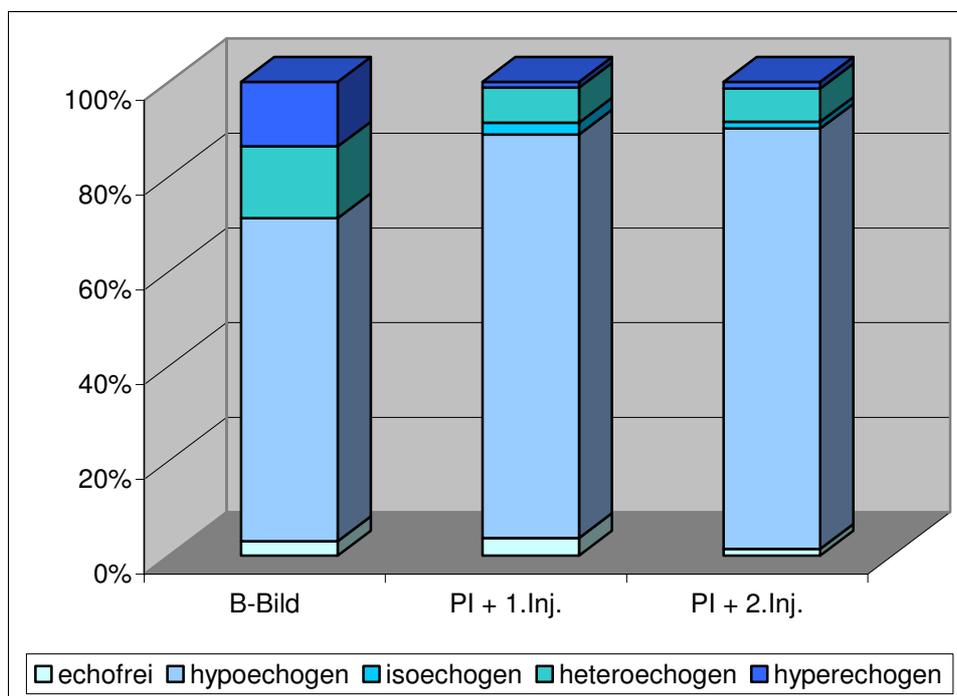


Abb. 7: Echogenität von bösartigen Läsionen

III.3 Sensitivität und Spezifität

III.3.1 Sensitivität – alle Läsionen

Verglichen wurden sämtliche in unverstärkten und verstärkten Ultraschalluntersuchungen gefundenen Läsionen, die in den Referenzuntersuchungen ebenfalls beschrieben waren.

Tab. 13: Richtig diagnostizierte Läsionen

Anzahl und Art der Läsionen in der Referenzuntersuchung		Zahl der Läsionen n (%)		
		nativ	nativ und verstärkt Injektion 1	nativ und verstärkt Injektion 2
HCC	18	12 (66,67)	15 (83,33)	16 (88,89)
Metastasen	91	66 (72,53)	81 (89,01)	82 (90,11)
Hämangiome	22	16 (72,73)	19 (86,36)	20 (90,91)
Andere	16	11 (68,75)	12 (75,00)	12 (75,00)
Gesamt	147	105 (71,43)	127 (86,39)	130 (88,44)

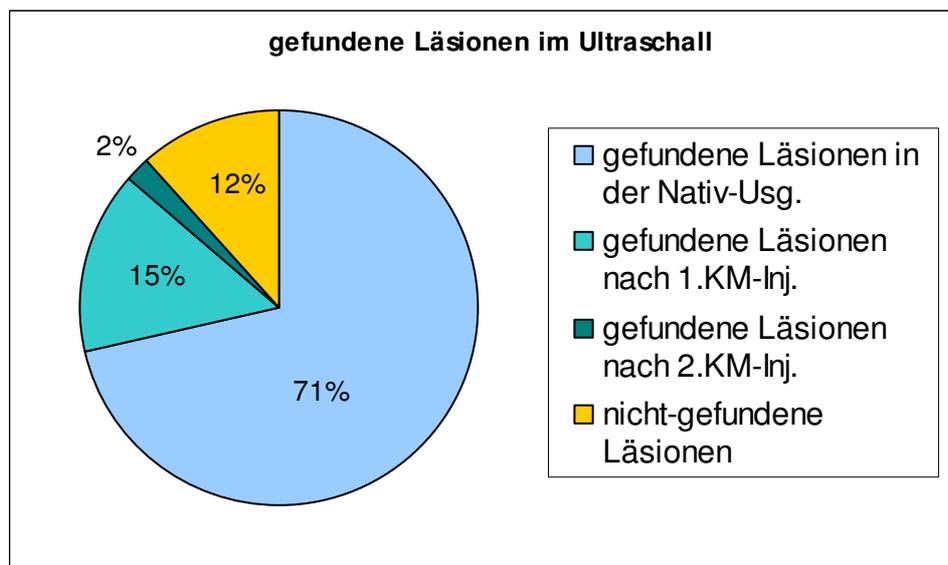


Abb. 8: Anzahl der richtig diagnostizierten Läsionen

In der nicht verstärkten Ultraschalluntersuchung konnten 105 von 147 durch die Referenzuntersuchungen verifizierte Läsionen nachgewiesen werden. Dem gegenüber konnten nach der ersten Gabe des Kontrastmittel zusätzlich 22 (von 147 Läsionen \triangleq 15 %) und nach der zweiten Gabe zusätzlich 25 (\triangleq 17 %) Läsionen gefunden werden.

Die Sensitivität der Ultraschalldiagnostik stieg damit signifikant ($p < 0,01$) von 71 % auf 86 % nach erster und auf 88 % nach zweiter Kontrastmittel-Applikation.

III.3.2 Sensitivität – maligne Läsionen

Folgende Läsionen stellten sich in den Ultraschalluntersuchungen nicht maligne dar, obwohl sie in den Referenzuntersuchungen als bösartig bewertet wurden. Es handelt sich um falschnegative Läsionen.

Tab. 14: Falsch benigne Läsionen

Ultraschall- untersuchung	Zahl der bewerteten Patienten	Zahl der falsch negativen Läsionen n (im Mittel)			
		Gesamtzahl	HCC	Metastasen	Andere
nativ	48	42	6 (0,16)	25 (0,52)	11 (0,23)
nach 1.Injektion	48	20	3 (0,06)	10 (0,21)	7 (0,16)
nach 2.Injektion	45	17	2 (0,04)	9 (0,20)	6 (0,13)

Tabelle 14 veranschaulicht die Anhebung der Sensitivität bei der Differenzierung von malignen und benignen Läsionen nach Kontrastmittel-Verwendung. Dabei ist der Unterschied am deutlichsten bei der Betrachtung der Metastasen. Es fanden sich nach der ersten Kontrastmittel-Gabe 15 (von 91 Läsionen \triangleq 16 %), nach der zweiten KM-Gabe 16 (\triangleq 18 %) zusätzlich richtig gefundene und diagnostizierte Metastasen. Bezogen auf die durchschnittliche Zahl von Metastasen pro Patient ergibt sich daraus ein Zuwachs von 3,3 Läsionen pro Patient bei der nativen Ultraschalluntersuchung auf 4,0 Läsionen pro Patient nach der ersten bzw. 4,1 Läsionen pro Patient nach der zweiten Injektion. Die Sensitivität für Metastasen steigt von 73 % auf 89 % nach der ersten und auf 90 % nach der zweiten KM-Untersuchung. Für HCC steigt die Sensitivität von 67 % auf 83 bzw. 89 % (je $p < 0,01$). Für die Sensitivität in der Detektion

von allen malignen Läsionen ergab sich dementsprechend ein Zuwachs von 72 % in der nativen Ultraschalluntersuchung auf 88 % nach der ersten und 90 % nach der zweiten KM-Anwendung.

Abbildung 9 zeigt eine Metastase in der nativen B-Bild-Darstellung und in der Spätphase nach Sonazoid®-Applikation

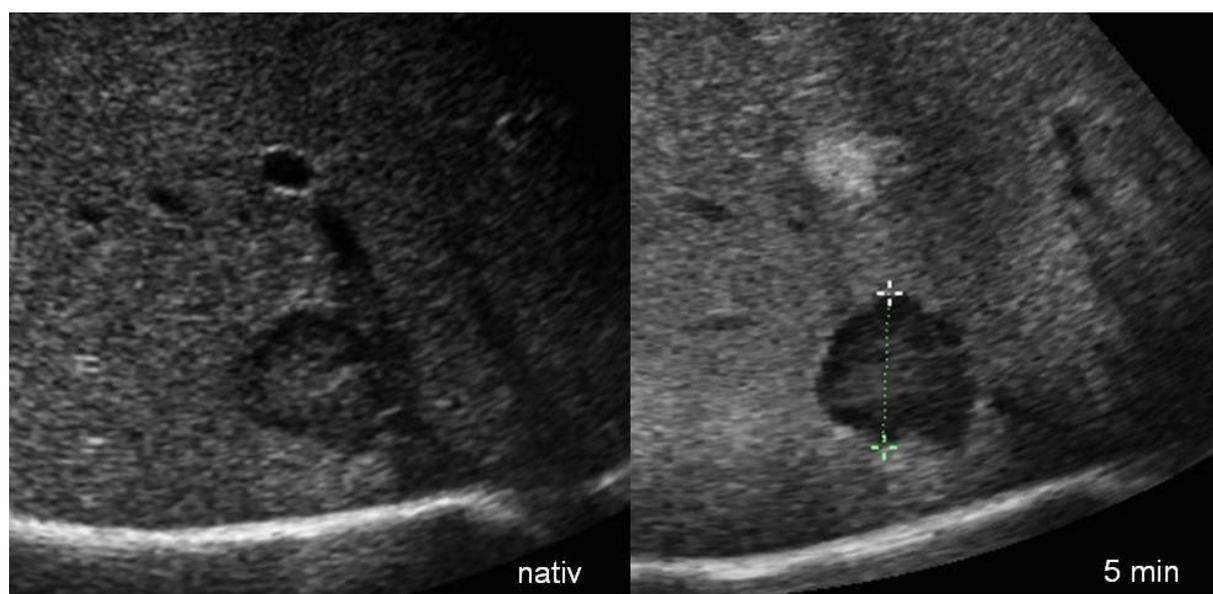


Abb. 9: Metastase vor und nach KM-Applikation

III.3.3 Spezifität – maligne Läsionen

Im Vergleich mit den Ergebnissen aus den Referenzuntersuchungen ergeben sich folgende Zahlen für die in den Ultraschalluntersuchungen falschpositiv diagnostizierten Läsionen:

Tab. 15: Falsch maligne Läsionen

Ultraschall- untersuchung	Zahl der bewerteten Patienten	Zahl der falsch positiven Läsionen n (im Mittel)			
		Gesamtzahl	HCC	Metastasen	Andere
nativ	48	6 (0,13)	1 (0,02)	2 (0,04)	3 (0,06)
nach 1.Injektion	48	17 (0,35)	2 (0,04)	10 (0,21)	5 (0,10)
nach 2.Injektion	45	24 (0,53)	2 (0,07)	15 (0,3)	7 (0,13)

Aus Tabelle 15 wird ersichtlich, dass die Zahl der falschpositiv diagnostizierten Läsionen unter der Verwendung des KM steigt.

Die Spezifität bei der Diagnose von malignen Läsionen mit KM sinkt dementsprechend signifikant von 90 % in der nativen Untersuchung auf 72 % nach der 1.Injektion und 65 % nach der 2.Injektion ($p < 0,01$).

In der konventionellen B-Modus Untersuchung wurden im Schnitt 0,13 Läsionen pro Patient gefunden, die in den Referenzverfahren nicht verifiziert werden konnten. Unter Verwendung von Sonazoid® stieg diese Zahl auf 0,35 nach der ersten und auf 0,53 Läsionen pro Patient nach der zweiten Applikation.

III.4 Beurteilung und Einschätzung

Es wurde eingeschätzt, inwieweit mehr Informationen über Zahl der Läsionen und deren Charakteristika mit Hilfe von Sonazoid® im Vergleich zur nativen Ultraschalluntersuchung gewonnen werden konnten. Außerdem wurde der klinische Nutzen bezüglich der Läsionenabbildung zur Diagnosestellung bewertet werden.

Tab. 16: Mehrinformationen durch KM

Injektion	Zahl der untersuchten Patienten	Ergaben sich mehr Informationen mit dem Kontrastmittel n (%)	
		ja	nein
1	48	48 (100,0)	0 (0,0)
2	45	44 (97,8)	1 (2,2)

Tab. 17: Anzahl, Charakteristika und Zufriedenheit

Injektion	Zahl der Patienten	Mehr Läsionen gesehen? n (%)		Charakteristika der Läsionen besser gesehen?		Ergab sich eine höhere Zufriedenheit mit der Erscheinung?	
		Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
1	48	19 (39.58)	29 (60,42)	44 (91,67)	4 (8.33)	22 (45.83)	26 (54.16)
2	45 ^a	21 (46.67)	23 (51,11)	40 (88,89)	4 (8.89)	22 (48.89)	22 (48.89)

a) eine Läsion wurde nicht bzgl. Qualität des Einflusses des KM beurteilt

Wie in Tabelle 10 ersichtlich lieferte die Verwendung von Sonazoid® bei der Diagnostik von fokalen Leberläsionen bei allen Patienten mehr Informationen als die native Variante. Einzige Ausnahme: In einem Fall ergab sich durch die zweite KM-Injektion kein Mehrwert an Information. Bei fast 40 % aller Patienten fanden sich mehr Läsionen gegenüber der Ultraschalluntersuchung ohne Kontrastmittel, nach der zweiten Gabe von Sonazoid® sogar in 47 %, wie in Tabelle 11 beschrieben. Die Charakteristika der Läsionen stellten sich in gut 90 % besser dar und in knapp der Hälfte der Fälle waren die Läsionen klarer zu sehen.

In den unverstärkten Ultraschalluntersuchungen wurden elf Läsionen der Gruppe „Andere“ zugeordnet, darunter waren acht unbekannte Läsionen, zwei FNH und eine fokale Minderverfettung. Nach der ersten Untersuchung mit Sonazoid® konnten drei dieser Läsionen den Metastasen, eine den HCC, eine den Hämangiomen und zwei den FNH zugeordnet werden.

Tab. 18: Qualität und Quantität für die Diagnostik

Injektion	Zahl der Patienten	Änderte sich die Information über die Läsionen in Qualität und Quantität unter KM-Anwendung? (%)		Ergab sich aus diesen Informationen mit KM ein klinischer Nutzen für die Diagnosestellung?	
		Ja	Nein	im Mittel (SA)	min-max ^a
1	46	43 (93,48)	3 (6,52)	+0,6 (0,18)	-1 - +1
2	42	39 (92,86)	3 (7,14)	+0,76 (0,09)	+0,22 - +1

a) -1: deutlich niedrigerer Nutzen - 0: unverändert - +1: deutlich höherer Nutzen

Bei der großen Mehrzahl der Patienten konnten mehr Informationen über die untersuchten Läsionen in Qualität und Quantität erzielt werden. Aus Tabelle 12 ist die deutlich positive Einschätzung der erhaltenen Informationen für den klinischen Nutzen von Sonazoid® in der Ultraschalluntersuchung von fokalen Leberläsionen ersichtlich.

III.5 Weitere Ergebnisse

III.5.1 Technische Parameter

Zur weiteren Einschätzung und Vergleichbarkeit wurde der zur jeweiligen Untersuchung optimale, mechanische Index (MI) evaluiert. Diese Beurteilung geschah 5-15 min nach Kontrastmittel-Applikation.

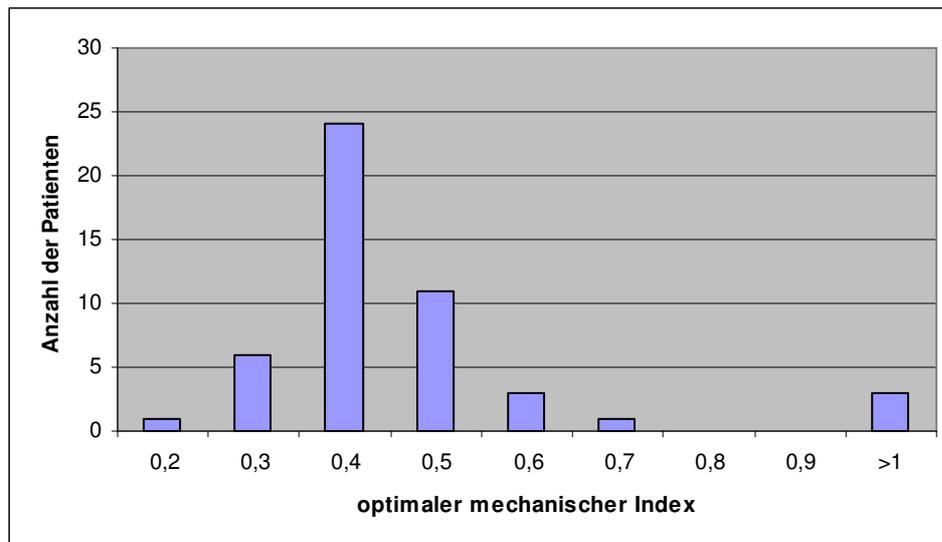


Abb. 10: Beurteilung des optimalen mechanischen Index

Der mittlere MI betrug in den KM-Untersuchungen 0,47. Der optimale MI lag bei 0,43. Hierbei wurden drei Ausreißer mit einem MI >1,3 nicht berücksichtigt. Die Bläschen waren in allen Fällen länger als 15 min nachweisbar.

III.5.2 Nebenwirkungen

Bei drei von 56 Probanden traten unerwünschte Symptome auf. (siehe Tabelle III-7.2). Zahl und Verschiedenartigkeit der aufgetretenen, unerwünschten Symptome beschreiben keine Tendenz bzgl. der Art oder Lokalisation von Nebenwirkungen.

Tab. 19: Übersicht über die drei dokumentierten Nebenwirkungen

WHO Body System Adverse Events	Dauer der unerwünschten Symptome	Intensität der unerwünschten Symptome	Besteht ein Zusammenhang mit dem KM?	Persistenz
Störungen des zentralen und peripheren Nervensystems				
1x Kopfschmerz	10 min.	gering	Unbekannt	keine
Störungen des gastrointestinalen Systems				
1x Diarrhoe	2 Std.	gering	unwahrscheinlich	keine
Störungen der Haut und Hautanhangsgebilde				
1x Dermatitis	3 Std. 30 min.	gering	unwahrscheinlich	keine

Alle drei Symptome traten innerhalb von zwei Stunden nach der ersten KM-Gabe auf und verschwanden innerhalb von vier Stunden wieder.

III.5.3 Laborparameter

Die Laborparameter wurden im Rahmen der Baseline-Untersuchung und der Follow-up-Untersuchung abgenommen. Insgesamt wurden nur geringe Veränderungen der Serumparameter zwischen der Ausgangs- und der Nachfolgeuntersuchung festgestellt. Der Harnstoff nahm im Mittel von 5,78 $\mu\text{mol/l}$ auf 5,67 $\mu\text{mol/l}$ ab, bei einem Normalbereich von: 2,1-8,9 $\mu\text{mol/l}$.

Das Kalzium nahm im Mittel um 0,031 $\mu\text{mol/l}$ bei einem Ausgangswert von 2,365 $\mu\text{mol/l}$ (SA: 0,167 $\mu\text{mol/l}$). Der Normalbereich lag für Kalzium zwischen 2,07 und 2,54 $\mu\text{mol/l}$.

Auch die Kreatinkinase fiel im Durchschnitt von 78,1 U/l um 4,5 U/l auf 73,6 U/l (SA= 44,62 U/l). Der Normalbereich liegt bei 35-232 U/l.

Das Gesamtprotein fiel, bei einem Referenzwert von 60-85 g/l, um 1,3 g/l bei einem Wert von 71,2 g/l (SA=6,2 g/l) in der Grunduntersuchung. Diese Veränderungen befanden sich alle im Normbereich. In ihrer Gesamtheit wurden diese Veränderungen als klinisch nicht relevant eingeschätzt.

Schwankungen bei den Blutzuckerwerten wurden auf die Tatsache zurückgeführt, dass es keine Einschränkungen bzgl. der Nahrungsaufnahme vor oder während der Durchführung der Studie gab. Aus diesen Zahlen ließen sich also weder ein Trend, noch eine klinische Relevanz ersehen.

III.5.4 Körperlicher Status

Die Patienten wurden vor und eine Stunde nach KM-Applikation körperlich untersucht:

a) Vitalfunktionen

Es gab eine signifikante ($p=0,05$) Veränderung der mittleren Herzfrequenz um 1,4 Schläge pro Minute von einem Ausgangswert von 73,5 Schlägen pro Minute. Da sich aus den geringen Fallzahlen und ihrer Verteilung keine Tendenz ersehen ließ, wurden die dargestellten Veränderungen als nicht relevant gewertet. Genauso wenig zeigten sich bei den anderen Vitalfunktionen klinisch wichtige Tendenzen nach KM-Gabe.

b) Elektrokardiogramm

Es wurde jeweils in der Grund- und in der nach einer Stunde folgenden Nachuntersuchung von jedem Patienten ein EKG mit zwölf Ableitungen erstellt. Von Interesse waren dabei mögliche Veränderungen nach der KM-Applikation.

Es ergaben sich im Vergleich zwischen den Untersuchungen keine klinisch relevanten Veränderungen der PR-, ORS-, QT-, RR- und QT- Intervalle. Von Zentrum Nr. 001 (Glasgow Royal Infirmary) wurden keine Daten bzgl. des EKG zur Verfügung gestellt.

c) Körperliche Symptomatik

Es zeigten sich keine nennenswerten Veränderungen in den körperlichen Untersuchungen und im 24-Stunden-Follow-up.

IV Diskussion

Ziel der Studie war es, den Nutzen des Kontrastmittels Sonazoid[®] in der klinischen Ultraschalldiagnostik fokaler Leberläsionen in Detektion, Charakterisierung und Dignitätsbestimmung zu evaluieren. Dafür wurde das Verhalten des Kontrastmittels (KM) in bekannten Leberläsionen, sowohl in der vaskulären Früh- (bis 1 min post KM-Applikation) als auch in der leberspezifischen Spätphase (5-10 min post KM-Applikation), analysiert. Referenzuntersuchungen waren entweder ein KM-verstärktes, biphasisches Spiralcomputertomogramm oder ein gadolinium-verstärktes, dynamisches Magnetresonanztomogramm.

IV.1 Sonazoid[®]

Sonazoid[®] ist ein leberspezifisches Ultraschallkontrastmittel der zweiten Generation. Die Mikrobläschen sind mit Perfluorcarbon-Gas gefüllt. Ihr mittlerer Durchmesser beträgt 2,4-3,5 μm , wodurch sie die Kapillaren leicht passieren können⁴⁶. Dank ihrer relativ hohen Stabilität, widerstehen die Mikrobläschen höheren Schallintensitäten. Sie überstehen die Lungen-Passage und sogar die Phagozytose durch die Kupffer-Zellen des RES. Sonazoid[®] besitzt die hervorzuhebende Eigenschaft, diese Aufnahme in die Gewebsmastzellen zu überstehen. Dadurch ergeben sich neue Möglichkeiten zur Differenzierung von lebereigenem und leberfremdem Gewebe. In Metastasen und HCCs⁴⁷, in welchen weniger oder keine Zellen des RES vorkommen, wird entsprechend der geringeren Anzahl an Kupffer-Zellen weniger Kontrastmittel phagozytiert bzw. gespeichert. Außer für Sonazoid ist diese Eigenschaft einer leberspezifischen oder postvaskulären Phase nur bei Levovist[®] (s.u.) bekannt⁴⁸. Sonazoid[®] ist bislang nur in Japan für die klinische Diagnostik zugelassen.

IV.2 Vergleich mit für die Leberdiagnostik zugelassenen USKM: Levovist[®] und SonVue[®]

Levovist[®] ist ein erste Generation-USKM und seit 1995 in Deutschland zur sonographischen Diagnostik der Leber zugelassen. Im Vergleich zu Levovist[®] besteht der Vorteil von Sonazoid[®] vor allem in der Möglichkeit der kontinuierlichen Untersuchung bei niedrigem MI durch höhere Stabilität. Die mehrfache Beschallung der Mikrobläschen ist bei Levovist[®] nicht möglich, da die Bläschen schon bei niedrigem Druck von ca. 20 db bzw. einem MI von ca. 0,2 zerplatzen. Aus demselben Grund geht ein Teil des Echtzeitcharakters bei Beschallung mit höherem Schalldruck verloren, da die Verwendung eines *Cine-Loop*-Modus oder eine niedrige Bildrate zur Wiederauffüllung mit Mikrobläschen der zu untersuchenden Region nötig ist⁴⁹. Bei Untersuchung mit niedrigem MI sinkt die Eindringtiefe. Die Sonazoid[®]-Mikrobläschen werden erst bei einem MI > 1,3 (s.o.) zerstört⁵⁰, was den Untersuchungsablauf erleichtert.

Beide KM besitzen die Fähigkeit, dass sie von Leber- und Milz-Zellen des RES (in der Leber: Kupferzellen) aufgenommen werden, woraus eine weitere Untersuchungsphase abgeleitet wird: die leberspezifische Spätphase^{51,52}. Es ergeben sich hier weitere Charakteristika zur Unterscheidung von fokalen Leberläsionen: die Speicherung von Kontrastmittel in dieser Phase und somit die Unterscheidung von lebereigenem, mit einer höheren Zahl an Kupferzellen, und leberfremdem Gewebe, mit einer geringen Anzahl an Zellen des RES⁵³ im zu untersuchenden Gewebe.

SonoVue[®] ist wie Sonazoid[®] ein KM der zweiten Generation, mit welchem ebenfalls eine Echtzeituntersuchung mit einem niedrigen MI aufgrund der erhöhten Stabilität der Mikrobläschen möglich ist. SonoVue[®] ist seit März 2001 in Deutschland für die Untersuchung von Herz, Leber und Brust zugelassen. Im Gegensatz zu Levovist[®] und Sonazoid[®] ist für dieses jedoch keine leberspezifische Spätphase beschrieben.

Kyosuke Yanagisawa et al. stellten in einer Studie 2007 diesen diagnostisch wichtigen Unterschied der hier verglichenen US-KM deutlich dar, Sie beschrieben die in vitro Aufnahme von US-KM in die Kupfer-Zellen, sowie die fehlende leberspezifische Spätphase nach Elimination dieser RES-Zellen des RES in vivo. Sonazoid[®] wird nach dieser Studie zu 99% durch die Kupferzellen (in vitro), Levovist[®] zu 47 % aufgenommen, wohingegen dies bei SonoVue[®] lediglich 7,4 % sind. So waren, nach

Elimination der Kupfferzellen in vivo, deutliche Qualitätsunterschiede in der Bildgebung während der postvaskulären Spätphase, unter Anwendung von Sonazoid[®] und Levovist[®] zu erkennen. Dies war bei SonoVue[®] nicht der Fall⁵⁴. Studien, inwieweit dieser theoretische Nachteil von SonoVue[®] gegenüber Levovist[®] bzw. Sonazoid[®] in der klinischen Diagnostik eine Rolle spielt, fehlen bislang.

SonoVue[®] dient in der weiteren Diskussion zum Vergleich als Vertreter eines in Deutschland zugelassenen zweite Generations-KM. Levovist[®] wird aufgrund seines ähnlichen Verhaltens, bei reduzierter Stabilität, und aufgrund seines langen Einsatzes bzw. Zulassung in der Klinik und der damit großen beschriebenen, klinischen Erfahrungen ebenfalls in die weitere Diskussion miteinbezogen.

Entscheidend für die erleichterte Artbestimmung eines Leberherdes in der klinischen Diagnosestellung, ist die Hervorhebung der Charakteristika des zu untersuchenden Herdes. Eine fokale Leberläsion kann nach ihrer Vaskularisation, der Architektur, der Abgrenzbarkeit zum umgebenden Gewebe und anhand der KM-Dynamik in den verschiedenen Phasen nach KM-Applikation beurteilt werden.

IV.3 Darstellung der Vaskularisation

Die Beurteilbarkeit der Vaskularisation einer Läsion trägt, nach Jang et al. (2003), wesentlich zu deren Identifizierung bei⁵⁵. Um die Vaskularisation einer Läsion in der nativen Ultraschalluntersuchung beurteilen zu können, wurde ein konventioneller Farbdoppler verwendet. Hierunter stellten sich etwas mehr als die Hälfte der Läsionen (56 %) vaskularisiert dar. Nach der ersten KM-Injektion ist bei 83 % aller untersuchten Läsionen eine Vaskularisation feststellbar, nach der zweiten KM-Injektion beträgt der Anteil 87 %. Unter Verwendung von Sonazoid[®] läßt sich die Vaskularisation einer fokalen Leberläsion somit signifikant leichter erkennen ($p < 0,01$). Die Zahl der sich hypervaskulär darstellenden Läsionen steigt entsprechend an. Dieses Ergebnis wird durch eine Studie mit 22 Patienten von Ramnarine et al, in welcher Hämangiome und Metastasen der Leber mit Sonazoid[®] untersucht werden, bestätigt. Auch hier konnte die Vaskularisation der fokalen Leberläsionen unter Verwendung von Sonazoid[®] deutlicher dargestellt werden. Dies ist durch die Tatsache erklärbar, dass die Mikrobläschen aufgrund ihrer Signalantwort und ihrer Eigenschaft als reine Gefäßmarker auch Gefäße bis $\geq 40 \mu\text{m}$ darstellen können⁵⁶.

USKM ermöglichen es auch, einen langsameren Blutfluß in Geweben zu beschreiben⁵⁷. Sie sind der konventionellen Doppler-Darstellung diesbezüglich deutlich überlegen⁵⁸. Mit der Einführung spezieller Techniken, wie zum Beispiel des in dieser Studie eingesetzten „Pulse Inversion Imaging“⁵⁹ oder des „Cadence contrast pulse sequencing“^{60,61}, zur Detektion der Mikrobläschen konnte die Effektivität der KM noch einmal gesteigert werden⁶². In einer neueren Studie⁶³ von M. D’Onofrio et al. in der 88 echoarme Läsionen kontrastmittelunterstützt, (SonoVue[®]) sonographisch untersucht wurden, konnte die Vaskularisation von kleinen, hypervaskulären Leberläsionen deutlicher, als in den hier verwendeten Referenz-Untersuchungen CT und MRT dargestellt werden.

Mehrere Arbeiten^{64,65,66,67,68} beschreiben differenzierte, für die einzelnen Läsionsarten typische Gefäßdarstellungen in den unterschiedlichen Phasen nach KM-Applikation und somit eine leichtere Unterscheidung der Läsionenart. In der vorliegenden Studie wurden keine klaren Tendenzen der Vaskularisationsmuster festgestellt. Das resultiert aus der Tatsache, dass nicht zwischen arterieller und portal venöser Phase unterschieden wurde (Siehe unten unter „Limitationen“).

IV.4 KM-Aufnahme in der Spätphase

Zur Unterscheidung der Läsionenarten wurde das jeweilige Verhalten der Läsionen in der Spätphase untersucht. Während sich in der Einschätzung der Vaskularisation keine klare Tendenz zur Differenzierung der verschiedenen Läsionentypen oder deren Dignität zeigte, besteht ein klarer Unterschied bei der KM-Aufnahme in der Spätphase. So steigt die Wahrscheinlichkeit deutlich, dass es sich bei KM-Aussparung, in dieser Phase der Untersuchung, um eine maligne Läsion handelt. Maligne Läsionen speichern signifikant ($p < 0,05$) weniger KM/ Sonazoid[®] als benigne Läsionen (s.III.2.2).

In der vorliegenden Arbeit nahmen Metastasen in 97 % (97 %, 2. Injektion) der Fälle kein (88 % bzw. 89 %) oder nur mäßig (9 % bzw. 11 %) KM auf. Die hepatozellulären Karzinome zeigten in 92 % (93 %) der Fälle keine (54 % bzw. 60 %) oder eine nur mäßige (38 % bzw. 33 %) Sonazoid[®]-Aufnahme. Bei den gutartigen Läsionen stellte sich ein annähernd komplementäres Verhalten dar. So war bei 75 % (73 %) der Hämangiome eine gute und bei 8 % (9 %) eine mäßige KM-Aufnahme feststellbar. Bezüglich der Unterscheidbarkeit maligner und benigner Läsionen ergab sich folgendes: In 90 % (92 %) aller Fälle handelt es sich bei KM-Aussparung oder mäßiger KM-Aufnahme nach den hier erzielten Ergebnissen um eine maligne Läsion. Beurteilt man allein diejenigen Läsionen mit kompletter KM-Aussparung so steigt diese Wahrscheinlichkeit weiter auf 93 % (92 %)* an. Der Anteil der gutartigen Läsionen an den Herden mit guter KM-Aufnahme beträgt demgegenüber 82 % (88 %).

In einer Multicenter-studie 2000 von Albrecht et al. an 52 Probanden mit fokalen Leberläsionen stellt sich die gute Differenzierbarkeit zwischen leberfremdem und lebereigenem Gewebe mit Sonazoid[®] dar. In dieser vergleichbaren Arbeit nahmen 100 % der FNH und 73 % der Hämangiome das Kontrastmittel gut auf, während bei 93 % der Metastasen und 78 % der HCC keine Kontrastmittelaufnahme in der Spätphase zeigten⁶⁹. Diese Beobachtung stimmt auch mit verwandten Studien, z.B. von H. A. Rabenandrasana und Kollegen 2004 i⁷⁰, unter Verwendung von Levovist[®] überein⁷¹.

* Diese Zahlen berücksichtigen lediglich die Läsionenverteilung in dieser Studie.

IV.5 Abgrenzbarkeit

Die Zahl aller als gut umschriebenen Läsionen stieg von 58 %, im nativen Ultraschallverfahren, auf 89 % (91 %) nach Anwendung von Sonazoid[®]. Dies ist vor allem auf die, mit dem umgebenden Leberparenchym, divergierende KM-Dynamik der einzelnen Läsionen zurückzuführen. Alle Läsionenarten waren in der Sonazoid[®]-Sonographie signifikant ($p < 0,01$) besser darstellbar als in der Nativ-Untersuchung. Ein wesentlicher Unterschied zwischen benignen und malignen Läsionen war diesbezüglich nicht feststellbar.

Die malignen Läsionen sind unter anderem aufgrund Ihrer KM-Aussparung in der Spätphase signifikant besser abgrenzbar als in der nativen Untersuchung. Die gleichen Beobachtungen beschreibt M. Kudo in einer Arbeit mit Sonazoid[®] 2007⁷². M. Dill-Macky, P. Burns und Kollegen beschreiben in einer Arbeit 2002 zur Diagnostik von 58 fokalen Leberläsionen unter Anwendung von Levovist[®],⁷³ neben weiteren Arbeiten⁷⁴, ebenfalls diese diagnostische Besonderheit.

IV.6 Echogenität

Ergänzend zur Beurteilung der KM-Aufnahme wurde die Schallantwort der Leberläsionen im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe in der leberspezifischen Spätphase eingeschätzt.

Insgesamt verlieren alle Läsionenarten an Echogenität. Dieses Verhalten ist auf eine im Vergleich zum gesunden echoreichen Leberparenchym geringere Anzahl an Zellen des RES zurückzuführen. Eine gute KM-Aufnahme der Läsionen bedingt also nicht zwingend eine hohe Echogenität, welche im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe steht.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,01$) zwischen gut- und bösartigen Läsionen. Neun von zehn (89 bzw. 90 %) aller untersuchten bösartigen Läsionen erscheinen echoärmer als das umgebende Lebergewebe. Demgegenüber stellen sich gutartige Läsionen in lediglich der Hälfte (55 bzw. 64 %) der Fälle echoarm oder echofrei dar. Das uneinheitliche Verhalten der gutartigen Läsionen ergibt sich aus deren Varianz der Anzahl an RES-Zellen oder deren Funktionalität⁷⁵.

Aus dieser Studie (III.2.3) ergibt sich für eine mögliche klinische Anwendung folgende Schlußfolgerung: Erscheint eine Läsion in der Spätphase nach Sonazoid®-Gabe echoärmer als das umgebende Lebergewebe, beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass es sich um eine bösartige Läsion handelt, 62 % (58 %). Bei Läsionen, die nach KM-Gabe echodichter als das Leberparenchym erscheinen, handelt es sich lediglich in 6 % (7 %) aller Fälle um eine maligne Läsion. H. Celik et al. (2005) beschreiben unter Verwendung von Levovist eine ebensolche Tendenz⁷⁶. Diese wird auch für Sonazoid® von z.B. M. Kudo⁷⁷ oder J. Hohmann und Kollegen⁷⁸ beschrieben.

Anmerkung: Bei einer zirrhotischen Leber kann aufgrund der Parenchymschädigung die normale hyperechogene Darstellung des Leberparenchyms unter Verwendung von US-KM ausbleiben und die Differenzierung maligner Läsionen erschweren⁷⁹.

Wesentlich für die Aussage eines diagnostischen Verfahrens sind schließlich Sensitivität und Spezifität bzw. die Wahrscheinlichkeiten mit denen - wie in dieser Arbeit - Läsionen gefunden und erkannt werden.

Die Sensitivität stellt die Wahrscheinlichkeit dar, mit der die Läsionen richtig - entsprechend der Fragestellung - gefunden bzw. als maligne befundet werden. Die Spezifität beschreibt die Wahrscheinlichkeit mit der Läsionen richtig negativ bzw. benigne diagnostiziert werden.

IV.7 Sensitivität

In der vorliegenden Arbeit wird gezeigt, dass die Sensitivität unter Anwendung von Sonazoid[®] in Bezug auf die Diagnostik aller Läsionen signifikant ($p < 0,01$) von 71 % in der nativen Ultraschall-Untersuchung auf 86 % bzw. 88 % nach KM-Anwendung steigt. In einer anderen Studie mit 22 Patienten mit fokalen Leberläsionen von Ramnarine et al.⁸⁰ wird eine Erhöhung der Sensitivität unter Verwendung von Sonazoid[®] von 53 % auf 86 % in beschrieben.

Dieses Ergebnis zeigt eine deutliche Annäherung bei der Detektion von fokalen Leberläsionen an die Sensitivität von CT und MRT auf. Diese Schlußfolgerung wird durch Harvey et al. (2001)⁸¹ in einer Übersichtsarbeit bestätigt.

Unter Verwendung von Sonazoid[®] konnte die Sensitivität hinsichtlich der Detektion von malignen Läsionen von 72 % in der nativen Ultraschalluntersuchung auf knapp 90 % angehoben werden. Diese Sensitivitäts-Werte werden durch Studien mit den oben genannten, vergleichbaren KM Levovist[®] und SonoVue[®] bestätigt: Mit Levovist[®] werden entsprechend ähnliche Werte bei der Diagnostik von fokalen Leberläsionen beobachtet. So stieg bei einer Studie mit 128 Patienten von Albrecht und Kollegen die Sensitivität in der Detektion von Metastasen von 71 % auf 88 % und die Spezifität von 59 % auf 88 % gegenüber der konventionellen Sonographie⁸². In einer anderen Studie von Karabacakoglu et al. an 45 Patienten mit 57 untersuchten Lebertumoren stieg die Sensitivität auf 85,7 % und die Spezifität auf 81,8 % unter der Verwendung von USKM⁸³.

In einer weiteren Untersuchung an 40 Patienten mit bekannten Lebermetastasen von Albrecht und Kollegen stieg die Sensitivität unter Verwendung von SonoVue[®] von 69 % in der Baseline-Untersuchung signifikant auf 90 % nach KM-Gabe⁸⁴.

Von 63 % in der Nativ- auf 91 % nach KM stieg die Sensitivität bei der Detektion von Lebermetastasen in einer Studie von T.Albrecht und Kollegen 2001 mit Levovist^{®85}.

Hinsichtlich der Frage nach dem klinischen Nutzen der KM unterstützten- und im speziellen der Sonazoid[®]-KM-Sonographie und der Diagnostik bzw. Unterscheidung der Dignität von fokalen Leberläsionen wird somit ein wesentliches Kriterium erfüllt.

IV.8 Spezifität

In der vorliegenden Studie sinkt bei der sonographischen Diagnostik von malignen Läsionen unter der Verwendung von KM die Spezifität (72 % nach der 1. Injektion auf 65 % nach der 2. Injektion) gegenüber der Nativuntersuchung (90 %) deutlich. Dieser Umstand läßt sich auf die Zahl der falsch positiven Läsionen zurückführen. Diese sind definiert als diejenigen Läsionen, welche in den Ultraschalluntersuchungen, nicht aber in den Referenzuntersuchungen maligne diagnostiziert wurden. Ihre Zahl steigt mit der Anwendung von Sonazoid® (von drei malignen Läsionen in der nativen Ultraschalluntersuchung auf zwölf bzw. 18 nach KM-Gabe). Hier bieten sich zwei verschiedene Erklärungsmodelle für die Ergebnisinterpretation an.

Geht man davon aus, dass die falsch positiven Läsionen tatsächlich keine malignen Läsionen darstellen, da sie nicht in den Referenzuntersuchungen als solche gesehen werden, so sind die falsch positiven Läsionen entweder als Artefakte zu interpretieren, oder es handelt sich um benigne Läsionen, die fälschlicherweise als maligne eingeschätzt wurden. Für letztere Annahme kämen z.B. Gallengangshämartome in Frage, die relativ häufig sind, der konventionellen Bildgebung aufgrund sich verschiedentlich darstellender Modalitäten jedoch häufig entgehen⁸⁶.

Eine zweite Erklärung wäre, dass es sich zumindest bei einem Teil der falsch positiven in Wirklichkeit um richtig positive d.h. maligne Läsionen handelt, welche in den Referenzuntersuchungen nicht dargestellt werden konnten. Damit würde die Spezifität deutlich steigen.

Hier kommt eine wichtige Limitation dieser Studie zum tragen, nämlich das Fehlen eines definitiven Goldstandards. Forsberg und Kollegen⁸⁷ fanden in einer Studie, in welcher sie die Detektion von Lebertumoren bei Hasen unter Verwendung von Sonazoid® untersuchten, eine Spezifität von 100 %.

Die Sonographie unter Anwendung von KM der so genannten zweiten Generation (wie Sonazoid®) wird in neueren Übersichtsarbeiten von D. Cosgrove und M. Bertolotto (beide 2006) als gleichwertige Alternative zu CT und MRT beschrieben^{88,89}, wonach KM-unterstützte Sonographie in mehr als 90 % aller Fälle eine Differenzierung von malignen und benignen Läsionen⁹⁰ ermöglicht. In einer Arbeit von Bleuzen und Kollegen, in welcher 276 Läsionen mit einem zweite Generations-KM (SonoVue®) untersucht wurden, konnten 96 % aller Läsionen korrekt charakterisiert werden⁹¹.

T. Albrecht, M.J.K. Blomley und Kollegen konnten 2003 in einer Studie zur Darstellung von Lebermetastasen die Spezifität von 60 % in der Nativ-Sonographie auf 88 % mit Levovist® steigern⁹².

Für die zweite Erklärung sprechen, neben den genannten exemplarischen Ergebnissen, nicht zuletzt, die in dieser Arbeit beschriebenen zusätzlichen Informationen und die differenziertere Darstellbarkeit der bekannten Charakteristika einer Läsion unter der Anwendung von Sonazoid®.

IV.9 Mechanischer Index

Bei dem in unserer Studie angewandten *Pulse/ Phase Inversion Harmonic Imaging* genügte ein niedriger mechanischer Index (MI) zur Darstellung der Bläschen. Der MI ist ein wesentlicher Faktor hinsichtlich der Haltbarkeit der Mikrobläschen während der Diagnostik. Je niedriger der MI und somit der Schalldruck, desto länger bleiben die Mikrobläschen stabil⁹³.

In dieser Studie ergab sich ein optimaler MI von im Mittel 0,43. Der optimale MI-Wert bezieht sich hierbei auf die Darstellungsqualität der zu untersuchenden Region. Die drei Ausreißer, bei deren Erfassung ein MI von deutlich über eins notwendig war, werden bei der Berechnung des Mittel-Wertes nicht berücksichtigt. Erfolgt also in der Praxis mit dem genannten Wert keine zufriedenstellende Bildgebung, so muß der MI höher (>1,0) eingestellt werden. Zum Vergleich: In ähnlich konzipierten Studien mit dem instabileren (s.o.) Levovist® wurden mittlere MI um die 1,0 (0,8-1,2) mit einem Maximum zwischen 1,3 bzw. 1,7 verwendet^{94,95,96}. Bei SonoVue®, welches wie Sonazoid® ein KM der zweiten Generation, oder auch ein sogenanntes „low MI“-KM ist, werden MI <0,3⁹⁷ bzw. um die 0,1⁹⁸ zur Diagnostik von fokalen Leberläsionen eingesetzt.

Der zur Diagnostik nötige MI ist nicht allein vom Aufbau des Kontrastmittels abhängig. Mit zunehmender Zahl von Mikrobläschen steigt in Abhängigkeit von der Zeit, der zur Zerstörung der Bläschen, nötige MI. Es muss also bei einer hohen Kontrastmittelkonzentration der MI angehoben werden um die Bläschen in Schwingung zu bringen, da die Bläschen sich gegenseitig stabilisieren und somit nicht so leicht zerstört werden⁹⁹. Eine weitere Abschwächung der Schallantwort und damit des MI

ergibt sich laut Sontum et al. (1999) durch eine Volumenzunahme der Bläschen aufgrund der abnehmenden Oberflächenspannung¹⁰⁰.

Nach Forsberg et al. (2005) ist die Haltbarkeit der Bläschen aber nicht allein durch deren Anzahl, Aufbau und den MI definiert¹⁰¹. Faktoren wie Frequenz und Art des Schallkopfes kommen hinzu. Eine exakte Aussage über die von den technischen Einstellungen abhängige Haltbarkeit von Sonazoid® ist, aufgrund der Komplexität der Faktoren somit bislang nicht möglich¹⁰².

Ultraschall-KM bieten nach Spinazzi (2001) bei unwesentlichen Nebenwirkungen die Möglichkeit mehrere Male hintereinander¹⁰³ oder nach Kuntz-Hehner et al. (2003) kontinuierlich zu applizieren¹⁰⁴. Dieses Potential beeinflusst ebenfalls die Ermittlung des optimalen MI.

Um einen optimalen MI zu evaluieren müssen aufgrund der multiplen Einflußgrößen weitere Studien folgen. In der vorliegenden Studie waren die Mikrobläschen unter dem Mittel von 0,43 jeweils länger als 15 min nachweisbar.

IV.10 Nebenwirkungen

Bei drei Patienten traten Nebenwirkungen auf. Nach Einschätzung der beteiligten Ärzte und unter Berücksichtigung vorangegangener Studien bestand in zwei Fällen, in denen in einem Fall Diarrhoe und im anderen Fall eine unklare Dermatitis beschrieben wurden, kein Zusammenhang mit der KM-Applikation. Im dritten Fall wurden Kopfschmerzen beschrieben. Hier konnte ein Zusammenhang mit der KM-Gabe nicht sicher ausgeschlossen werden. Hinsichtlich der gewonnenen Labor- und Vitalparameter wurden in keinem Fall wesentliche Veränderungen nach KM-Gabe festgestellt.

Sonazoid® ist, nach unseren Ergebnissen sehr gut verträglich. Für Patienten mit einer bekannten Eierüberempfindlichkeit besteht eine Kontraindikation. Die gute Verträglichkeit von Sonazoid® wird durch andere Studien und insbesondere durch eine Arbeit 2003 von G. M. Kindsberg und Kollegen, welche den Abbau des KM nach Aufnahme durch die Zellen des RES beschreibt bestätigt¹⁰⁵. Die Hüllen der Mikrobläschen werden in den Kupfferzellen abgebaut, die Gase des KM über die Lunge abgeatmet. Die Funktion der Kupfferzellen wird durch die Aufnahme nicht

eingeschränkt, da die Phagozytose-Kapazität der RES-Zellen um ein Vielfaches höher ist, als es die zur Diagnose nötigen Dosen erfordern¹⁰⁶.

IV.11 Limitationen der Studie

IV.11.1 Erfahrung der Untersucher und Standardisierung

Eine Einschränkung der Studie besteht darin, dass die untersuchenden Ärzte zwar alle erfahren in der Abdomensonographie waren, aber nicht in der Anwendung des neuen, zu beurteilenden Kontrastmittels. Es ist also anzunehmen, dass nicht die optimalen Untersuchungsmodalitäten, wie z.B. MI-Wert, Kontrastmittel-Dosierung, u.ä., gegeben waren. Hieraus wäre die Schlussfolgerung zu ziehen, dass unter optimierten Bedingungen noch eine Verbesserung der Ergebnisse erzielt werden könnte.

Eine weitere Einschränkung besteht in der Vergleichbarkeit der Ergebnisse insbesondere mit anderen Studien. Viele Faktoren, einschließlich Aufbau des KM, optimaler MI (s.o.), sowie die Subjektivität des untersuchenden Arztes in der Beurteilung der erzielten Sonogramme liefern keine eindeutigen Parameter. Die *European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology* (EFSUMB) versucht diese Abhängigkeiten zu reduzieren und stellt Richtlinien zur Diagnostik und Bestimmung der Malignität von fokalen Leberläsionen auf, die eine Objektivierung und damit Vergleichbarkeit zum Ziel haben¹⁰⁷. Diese Richtlinien sind erst nach Durchführung der vorgelegten Studie erschienen. Die bereits in der Einleitung beschriebene Einteilung der Phasen nach Kontrastmittelgabe ist aber mit den hier verwendeten Zeiten vergleichbar. Auch in dieser Studie endet die vaskuläre Phase 2 min post injectionem. Die Untersuchung in der Spätphase beginnt in dieser Arbeit nach 5 min und liegt damit im, von der EFSUMB festgelegten Zeitfenster (später als 2 min nach KM-Applikation).

IV.11.2 Differenzierung der Phasen nach KM-Gabe

Die Studie hätte wohl an Aussagekraft gewonnen, wäre die besondere Eigenschaft der Kontrastmittelsonographie mehrere Phasen der KM-Darstellung nach Applikation zu unterscheiden und somit die Läsionen genauer differenzieren zu können, mehr genutzt worden. In dieser Studie unterscheiden wir nicht zwischen arterieller und portal-venöser Phase. Es wird lediglich eine vaskuläre Phase ausgewertet. Somit fällt die Möglichkeit weg, die Vaskularisation der Läsionen in arterielle bzw. venöse, und somit den herdspezifischen Gefäßaufbau, zu unterscheiden. Um diese Phasen unterscheiden zu können ist ein Kontrastmittel nötig, welches nicht mit der ersten Beschallung zerfällt, will man spätere Phasen untersuchen. Diese Eigenschaft ist Sonazoid[®] zu eigen.

Der Vergleich der sich darstellenden Läsionscharakteristika in den verschiedenen Phasen nach KM-Gabe ergibt neue Hinweise auf die Art bzw. Dignität einer Läsion.

In der Zusammenschau von arterieller Phase würde bei Feststellung einer Hypervaskularität einer Läsion, wie z.B. bei FNH, HCC und Hämangiom beschrieben, KM-Aussparung und „ringförmiger Erscheinung“ in der leberspezifischen Spätphase, wie sie bei Levovist[®] und Sonazoid[®] bekannt ist, -nach Maruyama und Kollegen in einer Studie (2006) mit Levovist[®]- z.B. auf ein HCC schließen lassen¹⁰⁸.

Es wären differenziertere Ergebnisse mit einer höheren Wahrscheinlichkeit die Läsionen richtig zu diagnostizieren denkbar.

IV.11.3 Fehlender Goldstandard

Der Goldstandard zur Detektion und Differenzierung fokaler Leberläsionen: der histologische Nachweis bzw. die intraoperative Sonographie stand in dieser Studie in den meisten Fällen nicht zur Verifizierung der Ergebnisse zur Verfügung. Als Referenzverfahren dienten deshalb entweder ein KM-verstärktes biphasisches Spiralcomputertomogramm oder eine gadoliniumverstärkte, dynamische Magnetresonanztomographie. Da diese beiden Verfahren bzgl. der Detektion und Charakterisierung von Leberläsionen selber gewisse Lücken aufweisen, sind sie als Referenzstandard zwar für derartige Studien etabliert, können aber nicht als Goldstandard angesehen werden. Dies gilt insbesondere für in der KM-verstärkten Sonographie zusätzlich gefundene Läsionen, welche in den Referenzverfahren nicht

gesehen wurden (s.o.). Eine genauere Evaluation konnte aufgrund des fehlenden Goldstandards nicht erfolgen.

IV.12 Resümee

Die vorliegende Arbeit konnte darstellen und belegen, dass die Verwendung des US-KM Sonazoid® die Sensitivität bei der sonographischen Detektion von fokalen Leberläsionen, gegenüber der konventionellen Sonographie, signifikant hebt. Während in der vaskulären Phase keine wesentlichen Informationen zur Differenzierung der fokalen Leberläsionen gewonnen werden konnten, wurde die Charakterisierung und Bestimmung der Dignität der Leberherde in der Spätphase aufgrund der KM-Kinetik und der damit verbundenen besseren Abgrenzbarkeit, deutlich erleichtert und verbessert. Maligne Läsionen zeigten in der Spätphase eine klare Tendenz zur Kontrastmittelaussparung, während gutartige Läsionen dazu neigten, das KM zu speichern. Die Verwendung von Sonazoid® in der Ultraschalldiagnostik erscheint daher sinnvoll für die Detektion und Charakterisierung von fokalen Leberläsionen.

Unter Berücksichtigung der genannten Limitationen und der relativ geringen Patientenzahl in unserer multizentrischen Studie sind trotz klarem Ergebnis weitere Studien zur vollständigeren Einschätzung des klinischen Nutzens von Sonazoid® für die sonographische Diagnostik fokaler Leberläsionen wünschenswert.

V Zusammenfassung

Zielsetzung

Ziel dieser Multicenter, Phase II-Studie war es, den Nutzen des neuen Ultraschall-Kontrastmittels (KM) Sonazoid® in der klinischen Ultraschalldiagnostik fokaler Leberläsionen zu evaluieren.

Material und Methoden

In vier Zentren wurden 56 Patienten mit bekannten Leberherden mit dem US-KM Sonazoid® untersucht. In einer vaskulären Früh- (bis eine Minute nach KM-Applikation) und in einer Spätphase (5-10 min nach KM-Applikation) wurde das Verhalten von Sonazoid® in Bezug auf die Bildgebung der fokalen Leberläsionen analysiert. Die Daten wurden mit den Ergebnissen aus einer vorangegangenen klassischen B-Bild-Untersuchung verglichen. Als Referenz-Untersuchungen wurden entweder ein KM-verstärktes, biphasisches Spiral-Computertomogramm oder ein gadolinium-verstärktes, dynamisches Magnetresonanztomogramm herangezogen.

In der vaskulären Phase wurde die Vaskularisation der Läsionen, in der Spätphase die KM-Aufnahme, die Abgrenzbarkeit und die Echogenität der Läsionen gegenüber dem umgebenden Leberparenchym evaluiert und der B-Bild-Sonographie gegenübergestellt. Die Ergebnisse wurden den Referenzverfahren verglichen und Sensitivität und Spezifität, unter Verwendung von Sonazoid®, bei der sonographischen Diagnostik von fokalen Leberläsionen und ihrer Malignität errechnet. Nebenwirkungen wurden ebenfalls untersucht.

Ergebnisse

Unter Verwendung von Sonazoid® konnte in 83 % nach der ersten KM-Injektion und in 87 % aller untersuchten Läsionen nach der zweiten KM-Injektion eine Vaskularisation dargestellt werden. In der nativen Ultraschall-Diagnostik war dies nur in gut der Hälfte (56 %) der Läsionen möglich. Mit Sonazoid® läßt sich die Vaskularisation einer fokalen Leberläsion signifikant leichter erkennen ($p < 0,01$).

In dieser Arbeit konnte dargestellt werden, dass eine Dignitätsbestimmung aufgrund der unterschiedlichen Sonazoid[®]-Aufnahme in der Spätphase von benignen und malignen Läsionen erleichtert wird. In 90 % (92 %) aller Fälle handelt es sich bei einer KM-Aussparung oder mäßiger KM-Aufnahme um eine maligne Läsion. Bei Läsionen mit kompletter KM-Aussparung steigt diese Wahrscheinlichkeit weiter auf 93 % (92 %)*. Maligne Läsionen speichern signifikant ($p < 0,05$) weniger KM/ Sonazoid[®] als benigne Läsionen

Der Anteil der gut vom Leberparenchym abgrenzbaren Läsionen steigt unter Anwendung von Sonazoid[®] von 58 %, im nativen Ultraschall-verfahren, auf 89 % (91 %) in der Spätphase. Alle Läsionenarten waren in dieser Phase signifikant ($p < 0,01$) besser abgrenzbar als in der nativen Untersuchung. Ein Unterschied zwischen malignen und benignen Läsionen bestand diesbezüglich nicht.

Echogenität: Alle Läsionen stellten sich in der Spätphase nach KM weniger echogen als das umgebende Leberparenchym dar.

Aufgrund der signifikant ($p < 0,01$) unterschiedlichen Sonazoid[®]-Anreicherung in der Spätphase können maligne und benigne Läsionen leichter unterschieden werden; Erscheint eine Läsion in der Spätphase nach Sonazoid[®]-Gabe echoärmer als das umgebende Lebergewebe, beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass es sich um eine bösartige Läsion handelt, 62 % (58 %).

Die Anwendung von Sonazoid[®] erhöhte die Sensitivität der Sonographie bei der Detektion von fokalen Leberläsionen signifikant ($p < 0,01$). Mit Sonazoid[®] konnten 86 % (1. KM-Applikation) bzw. 88 % (2. KM-Applikation) aller Leberherde gefunden werden. In der nativen Ultraschalluntersuchung betrug der Anteil 71 %.

Bei der Detektion von malignen Läsionen betrug die Sensitivität 88 % nach der ersten und 90 % nach der zweiten KM-sonographischen Untersuchung.

* Diese Zahlen berücksichtigen lediglich die Läsionenverteilung in dieser Studie.

Die Spezifität zur Diagnostik von malignen fokalen Leberläsionen sank von 90 % in der nativen US-Untersuchung auf 72 % nach der ersten bzw. auf 65 % nach der zweiten KM-Applikation, deutlich. Nach Anwendung von Sonazoid[®] wurden zusätzliche Läsionen als bösartig interpretiert, die in der Referenzuntersuchung nicht nachweisbar oder benigne diagnostiziert waren. Somit stieg die Zahl der falsch positiven Läsionen.

Sonazoid[®] ist ein nebenwirkungsarmes US-KM. Lediglich in einem Fall wurde Kopfschmerz, als nicht-spezifische Nebenwirkung des beschriebenen Untersuchungsverfahrens dokumentiert.

Schlussfolgerung

Benigne und maligne Leberläsionen zeigen in der KM-verstärkten Sonographie mit Sonazoid[®] ein deutlich unterschiedliches KM-Verhalten, insbesondere in der leberspezifischen Spätphase. Daraus ergibt sich eine verbesserte Charakterisierung und eine leichtere Bestimmung der Dignität fokaler Leberläsionen. Darüberhinaus lassen sich unter Verwendung von Sonazoid[®] maligne Leberläsionen deutlich leichter vom umgebenden Leberparenchym abgrenzen als in der nativen Ultraschalldiagnostik und deren Detektion verbessert sich signifikant.

Literaturverzeichnis

¹ **Gebel, M.; Caselitz, M.; Manns, M.P.**

Sonographische Diagnostik von Raumforderungen der Leber
Der Internist 38: 901-907 (1997)

² **Leen, E.; Moug, S.J.; Horgan, P.**

Potential impact and utilization of ultrasound contrast media
European Radiology 14: 16-24 (2004)

³ **Bleuzen, A.; Tranquart, F.**

Incidental liver lesions: diagnostic value of cadence contrast pulse sequencing
European Radiology 14: 53-62 (2004)

⁴ **Joyner, C.R.J.; Reid, J.M.; et al.**

Reflected ultrasound in the assessment of mitral valve disease
Circulation 27: 503-511 (1963)

⁵ **Joyner, C.R.J.; Reid, J.M.**

Applications of ultrasound in cardiology and cardiovascular physiology
Prog Cardiovasc Dis 5: 482-497 (1963).

⁶ **Gramiak, R.; Shah, P.M.**

Echocardiography of the aortic root
Investigative Radiology 3: 356-366 (1968)

⁷ **Feinstein, F.B.**

A new method of producing echo contrast agents capable of capillary transit
Circulation 68(Suppl.II): 11-282 (1983)

⁸ **Feinstein, F.B.**

Microsphere dynamics visualized in the intact capillary circulation
Journal of the American College of Cardiology 4(3): 595-609 (1984)

⁹ **Feinstein, F.B.**

Safety and efficacy of a new transpulmonary ultrasound contrast agent
Journal of the American College of Cardiology 16: 316-324 (1990)

¹⁰ **Feinstein, F.B.**

Albunex: Physical and Biochemical Characterization of Albunex, a new ultrasound contrast agent consisting of air-filled albumin microspheres suspended in solution of human albumin
Biotechnology 19: 307-320 (1994)

¹¹ **Albrecht, T.;**

The past, the present, the future. A clinical overview
La Radiologia Medica 95: 6-12 (1998)

-
- ¹² **Harvey, C.J.; Blomley, M.J.K.; et al.**
Developments in ultrasound contrast media
European Radiology 11: 675-689 (2001)
- ¹³ **Dietrich, C.F.; Becker, D.;**
Signalverstärkte Dopplersonographie des Abdomens
Schnetztor-Verlag, Konstanz GmbH (2002)
- ¹⁴ **Sidhu, P.S.**
Physiological concepts of contrast-enhanced ultrasonography
Contrast-Enhanced General Purpose Ultrasound: 9-15 (2005)
- ¹⁵ **Albrecht, T.; Hoffmann, C.W.; Wolf, K-J.**
Sonographie von Lebermetastasen mit leberspezifischem Kontrastmittel
Radiologie 41: 8-15 (2001)
- ¹⁶ **Calliada, F.; Campani, R.; et al.**
Ultrasound contrast agents Basic principles
European Journal of Radiology 27: 157-160 (1998)
- ¹⁷ **Burns, P.N.; Powers, J.E.; et al.**
Harmonic Imaging; Principles and Preliminary Results
Angiology 47: 7 (1996)
- ¹⁸ **Burns, P.N.; Wilson, S.R.; et al.**
Pulse Inversion Imaging of Liver Blood Flow: Improved Method for Characterizing focal Masses with Microbubble Contrast
Investigative Radiology 35(1): 58-71(2000)
- ¹⁹ **Burns, P.N., Powers, J.E.; et al.**
Harmonic Imaging: Principles and Preliminary Results
Journal of Vascular Disease 47(7): 63-74 (1996)
- ²⁰ **Dietrich, C.F.; Becker, D.;**
Signalverstärkte Dopplersonographie des Abdomens
Konstanz, Schnetztor-Verlag GmbH (2002)
- ²¹ **Albrecht, T.; Hoffmann, C.W.; et al.**
B-mode enhancement at phase-inversion US with air-based microbubble contrast agent: initial experience in humans
Radiology 216(1): 273-8 (2000)
- ²² **Albrecht, T.**
Detection of liver metastases in cancer patients using Sonovue-enhanced ultrasonography
Contrast-Enhanced General Purpose Ultrasound: 31-37 (2005)
- ²³ **Harvey, C.J.; Blomley, M.J.K.; et al.**
Developments in ultrasound contrast media
European Radiology 11: 675-689 (2001)

-
- ²⁴ **Dietrich, C.F.**
Contrast Harmonic Imaging
Clinical News_(2003)
- ²⁵ **Hope Simpson, D.; Burns, P.N.;**
Pulse Inversion Doppler: A new Method for Detecting Nonlinear Echoes from Microbubble Contrast Agents
IEEE Ultrasound Symposium: 159-162 (1997)
- ²⁶ **Hope Simpson, D.; Burns, P.N.;**
Perfusion Imaging with Pulse Inversion Doppler and Microbubble Contrast Agents: In Vivo Studies of the Myocardium
IEEE Ultrasound Symposium_(1998)
- ²⁷ **Bauer, A.; Hauff, P.; et al.**
Wideband harmonic imaging: a novel contrast ultrasound imaging technique
European Radiology 9 (Suppl.3): 364-367 (1999)
- ²⁸ **Dietrich, C.F.**
Contrast Harmonic Imaging
Clinical News_(2003)
- ²⁹ **Jang, H.-J.; Lim, H.K.; et al.**
Ultrasonographic Evaluation of Focal Hepatic Lesions: Comparison of Pulse Inversion Harmonic, Tissue Harmonic, and Conventional Imaging Techniques
Journal of Ultrasound in Medicine 19: 293-299 (2000)
- ³⁰ **Konopke, R.; Kersting, S.; Saeger, H.-D.; et al.**
Kontrastmittelsonographie in der Detektion von Leber Raumforderungen – Vergleich zum intraoperativen Befund
European Journal of Ultrasound 26: 107-113 (2005)
- ³¹ **Albrecht, T.; Blomley, M.; et al.**
EFSUMB Guidelines for the Use of Contrast Agents in Ultrasound
Ultraschall in der Medizin -European Journal of Ultrasound 25: 249-256 (2004, Aug)
- ³² **Jang, H.J.; Lim, H.K.; et al.**
Focal hepatic lesions: evaluation with contrast-enhanced gray-scale harmonic US
Korean Journal of Radiology. 4(2): 91-100 (2003, Apr-Jun)
- ³³ **Dietrich, C.F.; Becker, D.;**
Signalverstärkte Dopplersonographie des Abdomens
Schnetztor-Verlag, Konstanz GmbH (2002)
- ³⁴ **Leen, E. and McArdle, C.S.**
Ultrasound Contrast Agents in Liver Imaging
Clinical Radiology 51(Suppl. 1): 35-39 (1996)
- ³⁵ **Lee, H.**

Contrast-enhanced ultrasonography of benign tumors

Contrast-Enhanced General Purpose Ultrasound_(Bracco Education): 16-22 (2005)

³⁶ **Gebel, M.; Caselitz, M.; et al.**

Sonographische Diagnostik von Raumforderungen der Leber

Der Internist 38: 901-907 (1997)

³⁷ **Albrecht, T.**

Detection of liver metastases in cancer patients using Sonovue-enhanced ultrasonography

Contrast-Enhanced General Purpose Ultrasound: 31-37 (2005)

³⁸ **Nicolau, C.**

Contrast-enhanced ultrasonography in cirrhotic patients: detection and characterization of hepatocellular carcinoma

Contrast-Enhanced General Purpose Ultrasound: 23-30 (2005)

³⁹ **Clarke, M.**

Surgery 106: 849-855 (1989, Nov.)

⁴⁰ **Wen, Y.L.; Kudo, M.; Zheng, R.Q.; et al**

Characterization of hepatic tumors: value of contrast-enhanced coded phase-inversion harmonic angio

American Journal of Roentgenology 182: 1019-26 (2004)

⁴¹ **Forsberg, F.; Piccoli, C.W.; Liu, J.B.; et al**

Hepatic Tumor Detection: MR Imaging and Conventional US versus Pulse-Inversion Harmonic UsS of NC 100100 during ist Reticuloendothelial System-Specific Phase

Radiology 222: 824-829 (2002)

⁴² **Leen, E.; Ramnarine, K.V.; et al**

Improved characterization of focal tumours: dynamic Doppler imaging using NC 100100: a new liver specific echoenhancer

Radiology 209: 293 (1998)

⁴³ **Marelli, C.**

Preliminary experience with NC 100100, a new ultrasound contrast agent for intravenous injection

European Radiology 9 Suppl.3: 343-346 (1999):

⁴⁴ Amersham-Nycomed

Clinical Study Report (2001)

⁴⁵ **Albrecht, T.; Hoffmann, C.W.; Wolf, K.-J.**

Sonographie von Lebermetastasen mit leberspezifischem Kontrastmittel

Radiologie 41: 8-15 (2001)

⁴⁶ **Forsberg, F.; Piccoli, C.W.; Liu, J.b.; et al**

Hepatic Tumor Detection: MR Imaging and Conventional US versus Pulse-Inversion Harmonic US of NC100100 during ist Reticuloendothelial System Specific-Phase

Radiology 222: 824-829 (2002)

⁴⁷ **Bauer, A.; Solbiati, L.**

Contrast Enhanced Ultrasound of Liver Diseases

Springer - Ultrasound Contrast Agents (2003)

⁴⁸ **Kyosuke, Y.; Fuminori, M.; Taeko, M.; et al.**

Phagocytosis of Ultrasound Contrast Agent Microbubbles by Kupffer Cells

Ultrasound in Medicine & Biology 33, No. 2: 318–325, (2007)

⁴⁹ **Albrecht, T.; Blomley, M.J.; Heckemann, R.A.; et al**

Stimulated acoustic emissions with the ultrasound contrast medium levovist: a clinically useful contrast effect with liver-specific properties

Röntgen Fortschritt 172,1: 61-67 (2000)

⁵⁰ **Forsberg, F.; Shi, W. T. Merritt, C. R. B.; et al.,**

On the Usefulness of the Mechanical Index Displayed on Clinical Ultrasound Scanners for Predicting Contrast Microbubble Destruction

Journal of Ultrasound in Medicine 24: 443–450 (2005)

⁵¹ **Forsberg, F.; Liu, J.B.; Merton, D.A.; et al**

Gray Scale Second Harmonic Imaging of Acoustic Emission Signals Improves Detection of Liver Tumors in Rabbit

Journal of Ultrasound in Medicine 19: 557-563 (2000)

⁵² **Needleman, L.; Leen, E.; Kyriakopoulou, K.; et al**

NC 100100, a new liver specific contrast agent for fundamental and harmonic imaging of hepatic lesions

Radiology 209: 189-196 (2000)

⁵³ **Blomley, M.J.; Albrecht, T.; Cosgrove, D.O.; et al**

Improved imaging of liver metastases with stimulated acoustic emission in the late phase of enhancement with the US contrast agent SH U 508A: early experience.

Radiology 210: 409–16 (1999)

⁵⁴ **Kyosuke, Y.; Fuminori, M.; Taeko, M.; et al.**

Phagocytosis of Ultrasound Contrast Agent Microbubbles by Kupffer Cells

Ultrasound in Medicine & Biology 33, No. 2: 318–325, (2007)

⁵⁵ **Jang, H.-J.; Lim, H.-K.; Lee, W.J.; et al**

Focal Hepatic Lesions: Evaluation with Contrast-Enhanced Gray-Scale Harmonic US

Korean Journal of Radiology 4: 91-100 (2003)

⁵⁶ **Harvey, C.J.; Blomley, M.J.K.; et al.**

Developments in ultrasound contrast media

European Radiology 11: 675-689 (2001)

⁵⁷ **Burns, P.N.; Powers, J.E.; Hope Simpson, D.; et al**

Harmonic Imaging: Principles and Preliminary Results

Journal of Vascular Disease 47: 63-74 (1996)

⁵⁸ **Jang, H.-J.; Lim, H.-K.; Lee, W.J.; et al**

Focal Hepatic Lesions: Evaluation with Contrast-Enhanced Gray-Scale Harmonic US

Korean Journal of Radiology 4: 91-100 (2003)

⁵⁹ **Leen, E.**

The role of contrast enhanced ultrasound in the characterisation of focal liver lesions

European Journal of Radiology 11: E27-E34 (2001)

⁶⁰ **Albrecht, T.; Hohmann, J.; Oldenburg, A.; et al**

Detection and characterization of liver metastases

European Radiology 14: 25-33 (2004)

⁶¹ **Cosgrove, D.**

Editorial

European Radiology 14: 1-10 (2004)

⁶² **Burns, P.N.; Wilson, S.R.; Hope Simpson, D.**

Pulse Inversion Imaging of Liver Blood Flow: Improved Method for Characterizing Focal Lesions with Microbubble Contrast

Investigative Radiology 35: 58-71 (2000)

⁶³ **D'Onofrio, M.; Rozzangio, U.; Masinielli, B.M.; et al.**

Hypoechoic Focal Liver Lesions: Characterization with Contrast Enhanced Ultrasonography

Journal of Clinical Ultrasound 33; 4: 164-172 (2005)

⁶⁴ **Hosten, N.; Puls, R.; Lemke, A.-J.; et al**

Contrast-Enhanced Power Doppler Sonography Improved Detection of Characteristic Flow Patterns in Focal Liver Lesions

Journal of Clinical Ultrasound 27, 3: 107-105 (1999)

⁶⁵ **Gebel, M.**

Gastroenterologische und hepatologische Sonographie

Blackwell-Wissenschaft (1999)

⁶⁶ **Dietrich, C.F.; Becker, D.**

Signalverstärkte Dopplersonographie des Abdomens

Conscientia diagnostica, Schnetztor-Verlag (2002)

⁶⁷ **Solbiati, L.; Martegani, A.; Leen, E.; et al**

Contrast-Enhanced Ultrasound of Liver Diseases

Springer 64: (2003)

⁶⁸ **Jang, H.-J.; Lim, H.-K.; Lee, W.J.; et al**

Focal Hepatic Lesions: Evaluation with Contrast-Enhanced Gray-Scale Harmonic US

Korean Journal of Radiology 4, 2: 91-100 (2003)

⁶⁹ **Albrecht T, Blomley M, Goldberg B, et al.**

Detection of focal liver lesion with the new RES-specific echo contrast agent NC100100: results of an explorative multicenter study.

Ultraschall Med; 21 (Suppl.1): 24 (2000)

⁷⁰ **Rabenandrasana, H.A. ; Furukawa, A. ; Furuichi, K.; et al.**

Comparison between tissue harmonic imaging and liver-specific late-phase contrast-enhanced pulse-inversion imaging in the detection of hepatocellular carcinoma and liver metastasis

Radiation Medicine 22; 2: 90-97 (2004)

⁷¹ **Yücel, C. ; Özdemir, H. ; Gürel, S. ; et al.**

Detection and differential diagnosis of hepatic masses using pulse inversion harmonic imaging during the liver-specific late phase of contrast enhancement of Levovist

Department of Radiology, Gazi University School of Medicine, Ankara; (2001)

⁷² **Kudo, M.**

New sonographic techniques for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma

Hepatology Research; 37 (Suppl. 2): S193–S199 (2007)

⁷³ **Dill-Macky, M.J. ; Burns, P.N. ; Khalili, K. ; et al.**

Focal Hepatic Masses: Enhancement Patterns with SH U 508A and Pulse Inversion US

Radiology 222: 95-102 (2002)

⁷⁴ **Dietrich, C.F.; Becker, D.;**

Signalverstärkte Dopplersonographie des Abdomens

Schnetztor-Verlag, Konstanz GmbH (2002)

⁷⁵ **Anthony P.P.**

Tumours and tumour-like lesions of the liver and biliary tract; aetiology, epidemiology and pathology

Pathology of the liver. London: Churchill Livingstone: 711 (2002).

⁷⁶ **Celik, H.; Özdemir, H.; Yücel, C.; et al.**

Characterization of Hyperechoic focal Liver Lesions – Quantitative Evaluation With Pulse Inversion Harmonic Imaging in the Late Phase of Levovist

Journal of Ultrasound in Medicine 24: 39-47 (2005)

⁷⁷ **Masatoshi, K.**

New sonographic techniques for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma

Hepatology Research 37 (Suppl. 2): 193-199 (2007)

⁷⁸ **Hohmann, J.; Albrecht, T.; Hoffmann, C.W.; Wolf, K.-J.**

Ultrasonographic detection of focal liver lesions: increased sensitivity and specificity with microbubble contrast agents

European Journal of Radiology 46: 147-/159 (2003)

⁷⁹ **Anthony P.P.**

Tumours and tumour-like lesions of the liver and biliary tract; aetiology, epidemiology and pathology

Pathology of the liver. London: Churchill Livingstone: 711 (2002).

⁸⁰ **Ramnarine, K.V.; Kyriakopoulou, K.; Gordon, P.; et al.**

Improved characterization of focal liver tumors: dynamic power doppler imaging using NC 100 100 (Sonazoid®) echo-enhancer

European Journal of Ultrasound 11; 2: 95-104 (2000)

-
- ⁸¹ **Harvey, C.J.; Blomley, M.J.K.; Eckersley, R.J.; Cosgrove, D.O.**
Developments in ultrasound contrast media
European Radiology 11: 675-689 (2001)
- ⁸² **Albrecht, T.; Hoffmann, C.W.; Wolf, K-J.**
Sonographie von Lebermetastasen mit leberspezifischem Kontrastmittel
Radiologie 41: 8-15 (2001)
- ⁸³ **Karabacakoglu, A.; Krakose, S.; et al**
Contrast media-enhanced power Doppler sonography for evaluation of hemangiomas and malignant tumors in the liver
Journal of Gastroenterology and Hepatology 18,1: 92-94 (2003)
- ⁸⁴ **Albrecht, T., Hohmann, J.; Oldenburg, A.; et al**
Detection and characterization of liver metastases
European Radiology 14: 25-33 (2004)
- ⁸⁵ **Albrecht, T.; Hoffmann, C.W.; Schmitz, S.A.; et al**
Phase-inversion sonography during the liver-specific late phase of contrast enhancement: improved detection of liver metastases.
American Journal of Roentgenology 176: 1191-1198 (2001)
- ⁸⁶ **Karhunen, P.J.;**
Benign hepatic tumours and tumour like conditions in men.
Journal of Clinical Pathology 39(2): p. 183-8 (1986)
- ⁸⁷ **Forsberg, F.; Piccoli, C.W.; Liu, J.b.; et al**
Hepatic Tumor Detection: MR Imaging and Conventional US versus Pulse-Inversion Harmonic US of NC100100 during ist Reticuloendothelial System Specific-Phase
Radiology 222: 824-829 (2002)
- ⁸⁸ **Bertolotto, M., Vincenzo Bartolotta, T.; et al**
Contrast Enhanced Ultrasonography for Focal liver Characterization: Clinical Perspective
Current Medical Imaging Reviews 2: 373-383 (2006)
- ⁸⁹ **Cosgrove, D.**
Ultrasound contrast agents: An overview
European Journal of Radiology 60: 324-330 (2006)
- ⁹⁰ **Strang, A.; Keles, H.; von Seydewitz, C.; et al**
Kontrastmittel in der Abdomensonographie: aktueller Stand und Perspektiven
Deutsche medizinische Wochenschrift 131: 1813-1818 (2006)
- ⁹¹ **Bleuzen, A. and Tranquart, F.**
Incidental liver lesions: diagnostic value of cadence contrast pulse sequencing
European Radiology 14; Suppl.8: 53-62 (2004)
- ⁹² **Albrecht, T.; Blomley, M.J.K.; Burns, P.N.; et al,**

Improved detection of hepatic metastases with pulse inversion ultrasonography during the liver-specific phase of SHU 508A: multicenter study.

Radiology 227: 361-370 (2003)

⁹³ **Klibanov, A.L.; Ferrara, K.W.; Hughes, M.S.; et al**

Direct Video-Microscopic Observation of the Dynamic Effects of Medical Ultrasound on Ultrasound Contrast Microspheres

Investigative Radiology 33, 12: 863-870 (1998)

⁹⁴ **Dill-Macky, M.J. ; Burns, P.N. ; Khalili, K. ; et al.**

Focal Hepatic Masses: Enhancement Patterns with SH U 508A and Pulse Inversion US

Radiology 222: 95-102 (2002)

⁹⁵ **Albrecht, T.; Hoffmann, C.W.; Wolf, K-J.**

Sonographie von Lebermetastasen mit leberspezifischem Kontrastmittel

Radiologie 41: 8-15 (2001)

⁹⁶ **Migaleddu, V.; Virgilio, G.; Turilli, D.; et al**

Characterization of focal liver lesions in real time using harmonic imaging with high mechanical index and contrast agent levovist

American Journal of Radiology 182, 6:1505-1512 (2004)

⁹⁷ **Christoph F. Dietrich**

Characterisation of focal liver lesions with contrast enhanced ultrasonography

European Journal of Radiology 51S: 9 -17 (2004)

⁹⁸ **Skovgaard Larsen, L.P.; Rosenkilde, M.; Christensen, et al.**

The value of contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from colorectal cancer: A prospective double-blinded study

European Journal of Radiology 62: 302–307 (2007)

⁹⁹ **Schneider, M.**

Bubbles and microcirculatory disorders

European Radiology 11: E1-E6 (2001)

¹⁰⁰ **Sontum, P.C.; Ostensen, J.; Dyrstad, K.; et al**

Acoustic properties of NC 100100 and their relation with the microbubble size

Investigative Radiology 4: 268-275 (1999)

¹⁰¹ **Forsberg, F.; Shi, W.T.; Merritt, C.R.; et al**

On the usefulness of the mechanical index displayed on clinical ultrasound scanners for predicting contrast microbubble destruction

Journal of Ultrasound in Medicine 24, 4: 443-450 (2005)

¹⁰² **Forsberg, F.; Shi, W.T.; Merritt, C.R.; et al**

On the usefulness of the mechanical index displayed on clinical ultrasound scanners for predicting contrast microbubble destruction

Journal of Ultrasound in Medicine 24, 4: 443-450 (2005)

¹⁰³ **Spinazzi, A.**

Emerging clinical applications for contrast-enhanced ultrasonography

European Radiology 11: E7-E12 (2001)

¹⁰⁴ **Kuntz-Hehner, S.; Goenechea, J.; Pohl, C.; et al**

Continuous-Infusion Contrast-enhanced US: In Vitro Studies of Infusion Techniques with the Ability of liver to Phagocytose or Degrade Albumin Microspheres

Cell Tissue Res 312: 49-54 (2003)

¹⁰⁵ **Kindberg, G.M.; Tolleshaug, H.; et al**

Hepatic clearance of Soanoid perfluorbutane microbubbles by Kupffer cells does not reduce the ability of liver to phagocytose or degrade albumin microspheres

Cell Tissue Res 312: 49-54 (2003)

¹⁰⁶ **Forsberg, F.; Piccoli, C.W.; Liu, J.b.; et al**

Hepatic Tumor Detection: MR Imaging and Conventional US versus Pulse-Inversion Harmonic US of NC100100 during its Reticuloendothelial System Specific-Phase

Radiology 222: 824-829 (2002)

¹⁰⁷ **Albrecht, T.; Blomley, M., Bolondi, L.; et al**

EFSUMB Guidelines for the Use of Contrast Agents in Ultrasound

Ultraschall in der Medizin – European Journal of Ultrasound 25: 249-256 (2004)

¹⁰⁸ **Maruyama, H.; Matsutani, S.; Kondo, F.; et al.**

Ring-shaped appearance in liver-specific image with Levovist: a characteristic enhancement pattern for hypervascular benign nodule in the liver of heavy drinkers

Liver International 26: 688–694 (2006)

Erklärung

„Ich, Benedikt Trumpp, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Das neue Ultraschallkontrastmittel Sonazoid® in der Diagnostik und Charakterisierung von fokalen Leberläsionen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum 12.12.2008

Unterschrift

CURRICULUM VITAE:

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