

2. METHODIK

2.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von 2000 bis 2004 wurden Patienten mit Verdacht auf sekundäre Raumforderungen der Leber sowie Personen unter der Diagnose Pankreastumor im konventionellen Ultraschall in der Ultraschallabteilung der Medizinischen Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der Humboldt Universität Berlin (Campus Charite Mitte) sonographiert.

Die Beurteilung der B-Bild-Sonographie erfolgte retrospektiv. Hierbei wurden von 170 Patienten mit Leberfiliae eines neuroendokrinen Tumors (n = 41) oder Adenokarzinoms (n = 47) beziehungsweise mit der Diagnose neuroendokriner Pankreastumor (n = 19) oder duktales Pankreaskarzinom (n = 47) alle Sonogramme durchgesehen.

16 Patienten mussten ausgeschlossen werden, da keine histologische Diagnosesicherung vorlag. Somit waren letztlich 154 Personen einer Analyse zugänglich.

Die Untersuchung mit Echosignalverstärkern erfolgte prospektiv. Weiterhin konnten Patienten mit Leberfiliae neuroendokriner Tumoren sonographisch im Verlauf vor und nach Therapie kontrolliert werden.

2.2 Diagnosesicherung

Die Diagnose „neuroendokriner Tumor“ basierte auf folgenden Untersuchungen:

- Histologie,
- immunhistochemisch mittels Serotoninbestimmung im Serum und 5-Hydroxyindolessigsäurenachweis (5 HIAA) im Urin,
- Octreotideszintigraphie,
- kontrastmittelgestützte Computertomographie, Magnetresonanztomographie oder Angiographie in Kombination mit der vom untersuchenden Arzt dieser Studie sonographisch gestellten Diagnose.

Die Diagnose „Adenokarzinom des Pankreas“ bzw. „Leberfiliae eines Adenokarzinoms“ wurde

- bei allen Patienten histologisch gesichert und
- zusätzlich unterzogen sie sich einem bildgebenden Verfahren:
 - Computertomographie oder
 - Magnetresonanztomographie oder
 - Octreotideszintigraphie oder
 - endoskopisch retrograde Cholezystopankreatikographie.

2.3 Untersucher

Alle Patienten sind vom gleichen Arzt, der über eine 25jährige Sonographieerfahrung verfügt, untersucht worden. Somit ist eine einheitliche Beschreibung morphologischer und hämodynamischer Kriterien garantiert.

2.4 Untersuchungstechnik, Ablauf und Geräteeinstellung

Begonnen wurde mit der Ultraschalluntersuchung im B-Bild. Danach erfolgte die Untersuchung mit der fundamentalen und der echosignalverstärkten Power-Doppler-Sonographie (Levovist®, Sonovue®).

Für die signalverstärkte Power-Doppler-Sonographie wurde ein Ultraschallgerät vom Typ HDI 3000 bzw. HDI 5000 (Advanced Technology Laboratories, USA) mit einer von W. Wermke und dem Physiker B. Gaßmann (Helios-Klinikum Berlin-Buch) und Ingenieuren der Firma ATL entwickelten Forschungssoftware im 2nd Harmonic Modus bzw. Pulsinversionsmodus unter Zuschaltung des Power-Dopplers verwendet [Wermke und Gaßmann 1998].

Zur Gewährleistung einer optimalen Bildqualität wurden am Ultraschallgerät folgende Parametereinstellungen gewählt:

- *niedrige Pulsrepetitionfrequenz (PRF)*, um eine Zerstörung der Mikroblasen durch die Ultraschallwellen zu verhindern („bubble nose“),
- *reduzierte Sendeleistung*, um das Platzen der Mikroblasen zu verringern und die Detektion der harmonischen Frequenzantwort des Gerätesignalverstärkers zu erhöhen. Es muss jedoch darauf geachtet werden, dass die Sendeleistung

noch hoch genug ist, um in den Kapillaren stimulierte akustische Emissionen (ASAE) entstehen zu lassen,

- *reduzierte Energie pro Puls*, TI-Werte liegen im 2nd Harmonic Mode stark unterhalb der Werte des Fundamentalmodus (thermischer Index ist das Verhältnis des zeitlichen Schallenergiemittelwertes im Fokuspunkt zur Energie, die nötig ist, die dortige Gewebstemperatur um 1 °C zu erhöhen),
- *reduzierte Verstärkerleistung*, um „blooming“ zu verhindern (damit sind artifiziell verbreitert erscheinende Gefäßdurchmesser gemeint),
- *angehobene Persistenz*, um ein Nachleuchten der ASAE aus den Kapillaren zu ermöglichen,
- *angehobene Priorität*,
- *herabgesetzter Wandfilter*.

2.5 Sonomorphologische Befunde

2.5.1 Fundamentales B-Bild

Alle untersuchten Tumoren wurden nach sonographischen Kriterien begutachtet.

Damit eine statistische Auswertung möglich war, wurden die in der sonographischen Befundbeschreibung verwendeten termini technici standardisiert.

2.5.1.1 Lokalisation

Die *Lokalisation* der Tumoren erfolgte sonographisch nach Lebersegmenten, im Pankreas wurden sie dem Caput, Corpus oder der Cauda zugeordnet.

2.5.1.2 Tumorgroße

Die *Tumorgroße* wurde hinsichtlich des maximal angegebenen Durchmessers ausgewertet.

2.5.1.3 Echogenität

Mittels Unterteilung in drei Kategorien ließ sich die *Echogenität* bezogen zum umliegenden Leber- oder Pankreasgewebe wie folgt beschreiben:

- echoreich,
- echoarm,
- komplex strukturiert.

2.5.1.4 Homogenität

Die Merkmale der *Homogenität* eines Tumors konnten in

- homogen und
- inhomogen eingeteilt werden.

Alle Befunde, die jedoch nicht zweifelsfrei eine homogene Struktur des Tumors beschrieben, wurden als inhomogen bewertet.

2.5.1.5 Kontur

Die *Kontur* beschreibenden Begriffe waren

- glatt oder
- unregelmäßig.

2.5.1.6 Abgrenzbarkeit

Die *Abgrenzbarkeit* eines Tumors in Bezug zum umliegenden Gewebe wurde in

- scharf und
- unscharf eingeteilt.

2.5.1.7 Halozeichen

Das *Halozeichen* bezeichnet einen peritumoralen echoarmen Randsaum.

2.5.2 Dopplerverfahren

Mittels pw-Doppler, Farb-Doppler sowie fundamentaler Power-Doppler-Sonographie wurde sowohl mit der Detektion nach Gefäßsignalen im Randbereich des Tumors als auch im Tumor begonnen.

Mit niedrigem Wandfilter und geringer Pulsrepetitionsfrequenz (PRF) begann die Suche nach venösen Gefäßen. Dabei wurden nur Messungen mit eindeutig reproduzierbaren Spektralkurven venöser Gefäße in die Datenerfassung aufgenommen.

Unter kontinuierlicher Anhebung der PRF wurde die Suche nach arteriellen Gefäßen fortgesetzt.

Bei der Aufzeichnung des Doppler-Flussspektrums wurde eine Standardeinstellung gewählt:

- Transducer-Frequenz 2,5 MHz - 12 MHz,
- Wandfilter 25 Hz - 225 Hz,
- Winkel 0° - 40°.

2.5.3 Signalverstärkte Power-Doppler-Sonographie im 2nd Harmonic- Imaging Modus

Zunächst wurde dem Patienten der Signalverstärker Levovist® (300 mg/ml Schering AG, Deutschland) in einer Menge von 2,5 g bei einem Körpergewicht ≤ 75 kg und von 4 g bei einem Gewicht > 75 kg als Bolus intravenös injiziert.

Die gesamte Kontrastmitteluntersuchung wurde auf einem BETACAM-Corder aufgezeichnet. Die geräteinterne Uhr diente dabei der zeitlichen Zuordnung des Signalablaufes. Die Signalanalyse begann mit der Bolusapplikation von Levovist® und dauerte ca. 4 min.

Um die Zerstörung intravasaler Mikroblasen zu verringern, wurde das Doppler-Fenster so klein gewählt, dass der ganze Tumor und ein peritumoraler Saum normalen Leber- oder Pankreasgewebes von maximal 2 cm Breite vom Dopplerstrahl erfasst wurden.

Des Weiteren wurde im getriggerten Sendemodus untersucht.

In den ersten 20 Sekunden nach Bolusgabe wurde die Tumorregion permanent beschallt, um die arterielle Phase visuell vollständig verfolgen zu können. Während dieser Zeit konnte die Blasenzerstörung im Schallfeld aufgrund des geringen Gefäßquerschnittes und der relativ hohen arteriellen Strömungsgeschwindigkeit vernachlässigt werden. In der nachfolgenden kapillären und portalvenösen Phase betragen die Einschallzeiträume maximal 2 - 3 Sekunden mit etwa 10 Sekunden langen Sendepausen, da die Mikroblasen wegen der sinkenden Strömungsgeschwindigkeit länger im Schallfeld verweilten und dann explosionsartig zerstört wurden.

Der gesamte Beurteilungszeitraum der Kontrastmitteluntersuchung endete nach der 180. Sekunde post injectionem.

Das Verhalten der Leberherde wurde innerhalb der verschiedenen Phasen der Leberdurchblutung beurteilt [Wermke und Gaßmann 1998]:

- früharterielle Phase (8 s - 14 s p.i.),
- arterielle Phase (15 s - 20 s p.i.),
- kapilläre Phase (21 s - 35 s p.i.),
- portalvenöse Phase (36 s - 90 s p.i.),
- späte Phase (> 90 s p.i.).

Zweit- oder Mehrfachinjektionen wurden vorgenommen, wenn ein unsicheres oder fraglich reproduzierbares Kontrastergebnis vorlag, technische Probleme mit der Geräteeinstellung oder unzureichende Tumorfokussierung im Schallfeld wegen Veratmung auftraten.

2.5.4 Pulsinversionssonographie mit Sonovue®

Bei dem Kontrastverstärker Sonovue® (Altana Pharma) handelt es sich um ein „blood pool“ Kontrastmittel, das aus Mikrobläschen (\varnothing 2,5 μ m) besteht, die mit einer Phospholipidhülle eingeschlossenes gasförmiges Schwefelhexafluorid enthalten.

Alle Pulsinversionsuntersuchungen erfolgten mit einem mechanischen Index (MI) < 0,2. Dadurch kam es nur zu einer geringen Zerstörung der Mikroblasen, und eine Darstellung der Tumoren war über einen Zeitraum von mehreren Minuten möglich.

2.5.4.1 Leber

2,4 ml Sonovue®-Suspension wurden als Standarddosierung für Leberuntersuchungen intravenös injiziert. Nach der Gabe erfolgte die Untersuchung mit der PI-Technik über 5 min. Wie beim 2nd Harmonic Imaging ist der Signalverlauf durch eine

- früharterielle Phase (8 s - 14 s p.i.),
- arterielle Phase (15 s - 20 s p.i.),
- kapilläre Phase (21 s - 35 s p.i.),
- portalvenöse Phase (36 s - 90 s p.i.),
- späte Phase (> 90 s p.i.) gekennzeichnet.

2.5.4.2 Pankreas

Für Pankreasuntersuchungen wurden 1,5 ml Sonovue® appliziert.

Die Untersuchungsdauer betrug 2 Minuten, wobei die entscheidenden Befunde innerhalb der ersten 30 Sekunden zu beobachten waren.

Die Einteilung erfolgte in:

- arterielle (bis 30 s p.i.) und
- Parenchymphase (> 30 s).

2.6 Statistik

Die Datensammlung der Untersuchungen dieser Studie wurde mit einem Personal Computer und dem Programm Access® vorgenommen. Auswertungen und statistische Berechnungen wurden mit dem Programm SPSS® (Version 9.09) durchgeführt. Zur Textverarbeitung wurde das Softwarepaket Microsoft Office von der Microsoft Corporation genutzt.

Die sonomorphologische Beurteilung neuroendokriner Tumoren im B-Bild erfolgte retrospektiv. Hierzu wurden alle Sonogramme von 154 Patienten durchgesehen, welche über die elektronische Datenarchivierung der Ultraschallabteilung in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie jederzeit abrufbar sind. Nur eindeutig schriftlich oder aus den beiliegenden Bildern sicher zu beurteilenden morphologischen Charakteristika wurden statistisch ausgewertet.

Die Untersuchung mit Echosignalverstärkern wurde prospektiv durchgeführt. Die Merkmalsverteilung wurde mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson untersucht. Für die statistischen Untersuchungen galt als Signifikanzniveau $p < 0,05$.