

Pressekonferenz der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)

Genaueste Diagnostik bei geringem Risiko – Wie unterscheidet Kontrastultraschall zwischen „Gut und Böse“?

Termin: Mittwoch, den 29. Oktober 2008, 11.00 bis 12.00 Uhr

Ort: Tagungszentrum im Haus der Bundespressekonferenz, Raum IV
Schiffbauerdamm 40, 10117 Berlin

Themen und Referenten

Kontrastsonografie – Ein neues diagnostisches Verfahren stellt sich vor

Dr. med. Hans-Peter Weskott

Vorstandsmitglied der DEGUM, Leiter Zentrale Sonografie Abteilung, Klinikum Siloah,
Klinikum Region Hannover

Brauchen wir trotz CT, MR und PET die kontrastverstärkte Sonografie?

Professor Dr. med. Thomas Albrecht

Leitender Oberarzt an der Klinik und Hochschulambulanz für Radiologie und
Nuklearmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin,
Freie Universität Berlin und Humboldt-Universität zu Berlin

Leberkrebs sicher erkennen durch Kontrastultraschall – eine bundesweite Studie der DEGUM

Privatdozentin Dr. med. Deike Strobel

Stellvertretende Leiterin der Sektion Innere Medizin der DEGUM, Leitung des Schwerpunkts
Hepatology, Medizinische Klinik I, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen

Unnötige Operationen vermeiden –

Wie hilft Kontrastsonografie Chirurgen und Patienten?

Dr. med. Stephan Kersting

Bereichsleiter Pankreastransplantation in der Abteilung für Viszeral-, Thorax und
Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

Empfehlungen für den Einsatz der Kontrastsonografie: Leitlinien des Dachverbandes der Europäischen Ultraschallgesellschaften

Dr. med. Hans-Peter Weskott

Ihr Kontakt für Rückfragen:

DEGUM-Pressestelle

Anna Julia Voormann

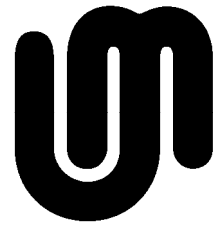
Postfach 30 11 20

70451 Stuttgart

Tel.: 0711 8931-552

Fax: 0711 8931-167

E-Mail: voormann@medizinkommunikation.org



Pressekonferenz der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)

Genaueste Diagnostik bei geringem Risiko – Wie unterscheidet Kontrastultraschall zwischen „Gut und Böse“?

Termin: Mittwoch, den 29. Oktober 2008, 11.00 bis 12.00 Uhr

Ort: Tagungszentrum im Haus der Bundespressekonferenz, Raum IV

Schiffbauerdamm 40, 10117 Berlin

Inhalt

Pressemitteilungen:

**Kontrastmittelultraschall ermöglicht sichere Diagnosen
Unnötige Operationen vermeiden**

**Gasbläschen im Blut sorgen für besseres Bild
Leberkrebs sicher diagnostizieren durch Kontrastultraschall**

**Leitlinien erweitern Einsatz von Ultraschall mit
Kontrastmitteln: Kontrastultraschall bei immer mehr
Krankheiten empfohlen**

Redemanuskripte

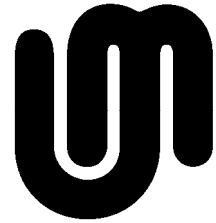
Curriculum Vitae der Referenten

Bestellformular für Fotos

*Falls Sie das Material in digitaler Form wünschen, stellen wir Ihnen dies gerne zur Verfügung.
Bitte kontaktieren Sie uns per E-Mail unter: giesselmann@medizinkommunikation.org.*

Ihr Kontakt für Rückfragen:

DEGUM-Pressestelle
Anna Julia Voormann
Postfach 30 11 20
70451 Stuttgart
Tel.: 0711 8931-552
Fax: 0711 8931-167
E-Mail: voormann@medizinkommunikation.org



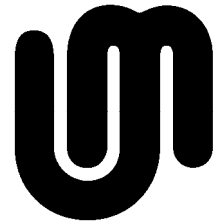
Kontrastmittelultraschall ermöglicht sichere Diagnosen Unnötige Operationen vermeiden

Berlin, 29. Oktober 2008 – Ultraschalluntersuchungen mit Kontrastmitteln ermöglichen – etwa bei Lebermetastasen – bereits im Vorfeld einer Operation eine weitaus genauere Beurteilung der Veränderungen als bisher. Vielen Patienten blieben durch diese zusätzlichen Informationen unnötige Eingriffe erspart. Die Vorteile der kontrastmittelgestützten Sonografie diskutieren Experten der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) heute in Berlin.

Diagnosen vor einem operativen Eingriff unterscheiden sich häufig von dem, was Ärzte während einer Operation vorfinden. Mitunter stellen sie erst nach dem Schnitt in die Bauchdecke fest, dass es sich um einen Tumor handelt, der sich operativ nicht entfernen lässt. „Befunde stellen sich oft auch erst dann als gutartig heraus, wenn der Arzt nach einer Operation das entfernte Tumorgewebe untersucht“, sagt Dr. med. Stephan Kersting, Chirurg und Ausbilder der Sektion Chirurgie der DEGUM. In diesen beiden Fällen wäre eine Operation nicht zwingend notwendig gewesen. Eine Ultraschalluntersuchung mit Kontrastmittel könne dazu beitragen, über Sinn und Unsinn einer Operation schon im Vorfeld abschließend zu entscheiden.

Bei Lebertumoren, wie beispielsweise der fokal nodulären Hyperplasie (FNH), bietet die Kontrastsonografie eine nahezu 100-prozentige Unterscheidung zwischen gut- und bösartigen Gewebsveränderungen. Der Arzt spritzt dafür kleinste Mengen eines gashaltigen Kontrastmittels in eine Vene des Patienten. Im Ultraschallfeld beginnen diese zu schwingen und machen am Bildschirm die Durchblutung des Gewebes sichtbar. An typischen Durchblutungsmustern kann der Arzt erkennen, um welche Art von Tumor es sich handelt und von welchem Gewebe gestreute Tumoren eventuell stammen.

In mehreren Studien gelang es der wissenschaftlichen Arbeitsgruppe um Kersting, mithilfe der Kontrastsonografie exaktere Diagnosen als bisher zu stellen. Unter anderem verglichen die Forscher dafür die Daten von 48 Patienten mit Lebermetastasen bösartiger Dickdarntumoren nach einer Chemotherapie. „Insbesondere bei diesen Patienten



erschweren die durch Medikamente stark veränderten Leberzellen eine sichere Diagnose“, so Kersting, der Chirurg an der Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum in Dresden ist. Im Vergleich zum Ultraschall ohne Kontrastmittel halbierte sich die Zahl der Fälle, bei denen die Ärzte während anschließenden Operationen ihre Strategie ändern mussten.

„Die Vorteile des kontrastmittelverstärkten Ultraschalls sind auf viele Organe übertragbar“, sagt Kersting. Nicht nur im Vorfeld eines operativen Eingriffs – auch währenddessen verbessert das bildgebende Verfahren die Diagnose. „Die Entscheidung für oder gegen eine Operation wird dem Arzt mithilfe dieser Technik erheblich erleichtert.“

Ihr Kontakt für Rückfragen:

DEGUM-Pressestelle

Anna Julia Voormann

Postfach 30 11 20

70451 Stuttgart

Tel.: 0711 8931-552

Fax: 0711 8931-167

E-Mail: voormann@medizinkommunikation.org



Gasbläschen im Blut sorgen für besseres Bild Leberkrebs sicher diagnostizieren durch Kontrastultraschall

Berlin, 29. Oktober 2008 – Diagnostischer Ultraschall mithilfe von Kontrastmittel hilft Ärzten dabei, gutartige Geschwulste von bösartigen Tumoren in der Leber zu unterscheiden. Dem Patienten bleiben dadurch belastende Untersuchungen erspart. Dies belegt eine bundesweite Studie. Experten der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) diskutieren die Ergebnisse und weitere Anwendungsgebiete des Kontrastmittelultraschalls heute in Berlin.

Für Patienten bleibt es eine Ultraschalluntersuchung wie bisher: Mit dem Schallkopf fährt der untersuchende Arzt den Körper im Bereich der Leber ab, um das Gewebe am Bildschirm darzustellen. Der einzige Unterschied: Der Arzt leitet zu Beginn wenige Milliliter eines gashaltigen Kontrastmittels in eine Vene im Arm des Patienten. Die Gasbläschen sind etwa halb so groß wie rote Blutkörperchen. Deshalb gelangen sie selbst in die kleinsten Gefäße. Die Mikrobläschen reflektieren die Ultraschallwellen. „Bereits wenige Sekunden nach der Injektion können wir beobachten, wie das Kontrastmittel in den Leberarterien anflutet“, sagt DEGUM-Vorstandsmitglied Dr. med. Hans-Peter Weskott vom Klinikum Siloah, Klinikum Region Hannover. In den folgenden fünf Minuten erkennt der Arzt an charakteristischen Durchblutungsmustern, ob es sich um einen gut- oder bösartigen Tumor handelt.

Die Treffsicherheit der Kontrastmittelsonografie an der Leber beträgt mehr als 90 Prozent, erläutert Privatdozentin Dr. Deike Strobel von der Universität Erlangen. Sie ist Erstautorin einer Studie, welche die DEGUM in 14 Kliniken an 1349 Patienten durchgeführt hat: Nach der Ultraschalluntersuchung nahmen die Ärzte entweder eine Gewebeprobe aus der Leber oder führten eine Computertomografie (CT) beziehungsweise eine Magnetresonanztomografie (MRT) durch. Auf diese Nachuntersuchungen könne Dank Kontrastultraschall in Zukunft in vielen Fällen verzichtet werden, sagt Dr. Strobel. Patienten wären auf diese Weise keiner Strahlung ausgesetzt, hohe Kosten würden ebenfalls vermieden. Voraussetzung für das Gelingen der Untersuchung sei allerdings ein hohes Ausbildungsniveau der Ärzte. Dr. Strobel: „Die



Kontrastmittelsonografie ist keine Anfänger-Untersuchung“. Alle an der Studie beteiligten Mediziner verfügten über ein DEGUM-Zertifikat der Stufe 2 oder 3: Sie mussten nachweisen, zuvor bereits 6 000 beziehungsweise 10 000 Ultraschalluntersuchungen vorgenommen zu haben.

„Das Kontrastmittel ist in klinischen Studien getestet und hat sich als gut verträglich und sehr sicher erwiesen“, sagt Internist Weskott. Die Kontrastmittelsonografie markiert einen neuen Meilenstein in der Entwicklung der Sonografie. Sie erfordert Ultraschallgeräte mit hoher Auflösung und maximaler Empfindlichkeit. Diese stehen bisher nur an wenigen Kliniken zur Verfügung. Die DEGUM setzt sich dafür ein, dass die Methode in den nächsten Jahren verstärkt zum Einsatz kommt. Kosten- und Zeiteinsparungen, die sich aus dem Verzicht auf CT, MRT und Biopsie ergeben, sollten Kassen und Kliniken von der Wirtschaftlichkeit der Kontrastmittelsonografie überzeugen, hofft Dr. Weskott.

Ihr Kontakt für Rückfragen:

DEGUM-Pressestelle
Anna Julia Voormann
Postfach 30 11 20
70451 Stuttgart
Tel.: 0711 8931–552
Fax: 0711 8931–167
E-Mail: voormann@medizinkommunikation.org

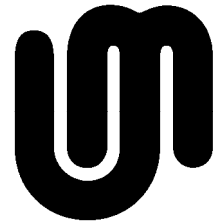


Leitlinien erweitern Einsatz von Ultraschall mit Kontrastmitteln Kontrastultraschall bei immer mehr Krankheiten empfohlen

Berlin, 29. Oktober 2008 – Neue stabile Kontrastmittel erweitern das Spektrum von Ultraschall in der Medizin immer mehr. Sie verbessern zum Beispiel die Diagnostik von Tumoren und Infarkten. Um die Kontrastsonografie verstärkt dem Patienten zugute kommen zu lassen, hat der europäische Dachverband der nationalen Ultraschallgesellschaften die Leitlinien für die Behandlung erweitert. Bei welchen Krankheiten Ärzte die Kontrastmittelsonografie jetzt zusätzlich nutzen können, erörtern Experten der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) heute in Berlin.

Ultraschallbilder erscheinen mithilfe der Kontrast erzeugenden Gasbläschen noch genauer als bisher: „Kontrastmittel verzeichnen beim Ultraschall den größten diagnostischen Fortschritt der letzten Jahre“, sagt Dr. med. Hans-Peter Weskott, Mitglied des Vorstandes der DEGUM. Die Bedeutung der Kontrastsonografie für die Bildgebung ließe sich auch am außergewöhnlich hohen Interesse der Ärzte an den Guidelines ermesen. Unter allen Publikationen zum Thema Ultraschall werden diese weltweit am häufigsten zitiert. Denn die neuen Anwendungsgebiete sind breit gefächert: Der klinische Nutzen ist unter anderem für verschiedene Erkrankungen von Leber, Niere und Bauchspeicheldrüse belegt.

Deshalb sei es wichtig, die neuen Leitlinien zur Diagnostik mit Ultraschallkontrastmitteln zeitnah in die Praxis umzusetzen, sagt Dr. Weskott. Zu den neuen Anwendungsbereichen zählt beispielsweise auch, bösartiges von gutartigem Tumorgewebe zu unterscheiden: Das Verfahren überwindet die bisher eher geringe Treffsicherheit der Sonografie bei Tumoren der Leber. „Ein wesentlicher Vorteil besteht zudem in der erhöhten diagnostischen Zuverlässigkeit in der Nachsorge bösartiger Erkrankungen der Leber“, erläutert der Internist vom Klinikum Siloah, Klinikum Region Hannover.



Ein mittels Kontrastultraschall gut zu diagnostizierendes Krankheitsbild stellen auch Gefäßverengungen und -verschlüsse dar: „Infarkte von Niere und Milz zeigen unter kontrastverstärktem Ultraschall typische Aussparungen in der Durchblutung des Gewebes“, sagt Weskott. Bei eingeschränkter Nierenfunktion könnten Ärzte daher in Zukunft die sehr aussagekräftige Kontrastsonografie einsetzen. Denn gerade hier müsse auf Computertomografien verzichtet werden und Magnetresonanztomografie sei nur eingeschränkt einsetzbar. „In Anbetracht der möglichen Gefahren von ionisierenden Strahlen, sollte die schonende kontrastverstärkte Sonografie immer in die Diagnose einbezogen werden“, sagt der Ultraschallexperte. Dies schont vor allem auch jüngere Patienten, bei denen mehrere Nachuntersuchungen zu erwarten sind. Von der verbesserten Darstellung profitieren auch Schlaganfallpatienten: Bei akutem Schlaganfall lassen sich die Gefäße der Hirnbasis im kontrastverstärkten Ultraschall um bis zu 35 Prozent besser darstellen.

Für das Jahr 2010 planen die Experten, die Leitlinien für den Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln erneut zu aktualisieren. „Dann werden voraussichtlich auch Tumoren der Geschlechtsorgane, die Diagnostik bei rheumatischen Erkrankungen sowie die Überprüfung der Therapieeffizienz bei verschiedenen Krankheitsbildern auf der Liste stehen“, schätzt Dr. Weskott.

Ihr Kontakt für Rückfragen:

DEGUM-Pressestelle
Anna Julia Voormann
Postfach 30 11 20
70451 Stuttgart
Tel.: 0711 8931-552
Fax: 0711 8931-167
E-Mail: voormann@medizinkommunikation.org

Kontrastmittelsonografie – Ein neues Verfahren stellt sich vor

Dr. med. Hans-Peter Weskott, Vorstandsmitglied der DEGUM, Leiter Zentrale Sonografie Abteilung, Klinikum Siloah, Klinikum Region Hannover

Die Sonografie stellt seit über 40 Jahren das meist erste bildgebende diagnostische Verfahren in der Praxis und Klinik dar. Sie ist risikofrei und ortsunabhängig einsetzbar und entscheidet oft über den weiteren Weg der Diagnostik bzw. Therapie.

Die Ultraschalldiagnostik beruht auf der Darstellung der akustischen Gewebeeigenschaften: Die reflektierten Schallwellen (Echos) werden vom Gerät wieder aufgenommen und entsprechend ihrer Echointensität als Bildpunkte auf dem Monitor abgebildet. So können Organe, Gefäße und Weichteilgewebe in ihrer typischen Form und ihrem charakteristischen Reflexverhalten abgebildet werden.

Der Blutfluss kann mit einer speziellen Ultraschalltechnik (Doppler-Sonografie, benannt nach Johann Christian Doppler, österreichischer Physiker) dargestellt werden: So erscheint fließendes Blut in den Gefäßen als rotes oder blaues Farbband; die Strömung des Blutes kann hörbar gemacht und die Flussgeschwindigkeit gemessen werden. Krankheiten, die zu einer Änderung des Blutflusses führen, können so besser eingeschätzt werden.

Der Nachteil der konventionellen Ultraschalltechniken besteht in der geringeren Empfindlichkeit bei der Detektion von zum Beispiel umschriebenen Leberherden. Im Vergleich zur CT und MRT, die fast regelmäßig Kontrastmittel einsetzen, hat der unverstärkte Ultraschall hinsichtlich der Charakterisierung von Tumoren eine geringere Treffsicherheit. Auch der Einsatz der Doppler-Sonografie bringt meist keine Verbesserung in der Zuordnung von Lebertumoren, da ihre Gefäße meist sehr klein sind und ihr Blutfluss durch die Doppler-Sonografie nicht ausreichend dargestellt werden kann. Damit ist die Differenzierung zwischen bösartig und gutartig nicht immer möglich.

Seit Einführung stabiler Kontrastmittel im Jahr 2001 wird diese Untersuchungstechnik zunehmend und mit großem diagnostischen Gewinn eingesetzt. So wurden bereits im Jahr 2004 Empfehlungen des Europäischen Dachverbandes der nationalen Ultraschallgesellschaften für den Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln publiziert, zunächst nur für die Leberdiagnostik, im update 2008 auch für andere Organe.

Ultraschallkontrastmittel bestehen aus kleinsten Gasbläschen (inertes Schwefelhexafluorid, Größe: etwa 1/4 bis 1/3 eines roten Blutkörperchens), die von einer Phospholipidhülle umgeben sind. Diese hat mehrere Funktionen: Sie verhindert zum einen das Zusammenfließen der Bläschen und gibt ihnen zum zweiten die nötige Flexibilität im Schallfeld: So werden die Bläschen nicht zerstört, sondern nur in eine Resonanzschwingung versetzt, indem sie sehr rasch ihr Volumen ändern. Durch diese Vibration werden die Bläschen selber zu Schallquellen, die sogenannte harmonische Frequenzen

abgeben (wie die Schwingungen zum Beispiel einer Gitarrensaite zur Abgabe von harmonischen Frequenzen = Obertonreihe führen.)

Ultraschallkontrastmittel werden in eine periphere Vene gespritzt, von wo aus das Kontrastmittel nach Herz- und Lungenpassage über die arteriellen Gefäße in die Organe gelangt. Ultraschallkontrastmittel bleiben stets in den Gefäßen und werden somit auch nicht über die Nieren ausgeschieden. Ihr Abbau erfolgt progressiv, die größte Kontrastmittelmenge ist bereist nach circa zehn bis 15 Minuten abgebaut: Die Hüllsubstanz besteht aus physiologischem Material und wird in der Leber abgebaut, das inerte und geruchslose Gas über die Lunge abgeatmet. Die Gesamtmenge an Gas bei einer Untersuchung entspricht etwa 0,02 ml. Da das Kontrastmittel kein Jod enthält, können außer Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auch Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen mit dieser Technik untersucht werden. Die rasche Eliminierung des Kontrastmittels gestattet Wiederholungsuntersuchungen in kurzen Zeitabständen (Monitoring von Interventionen und anderen medikamentösen Therapien) – was sicherlich ein Vorteil gegenüber CT- und MR-Kontrastmitteln ist. Mit der Kontrastsonografie gelingt es erstmals, mittels Ultraschall das feine Netzwerk von Gewebsgefäßen vor allem im Tumorgewebe darzustellen und vitales von nicht vitalem Gewebe zu unterscheiden.

Zur Erzeugung der kontrastverstärkten Bilder muss das Ultraschallgerät in der Lage sein, sowohl die für die Bläschen geeigneten Frequenzen abzugeben als auch die harmonischen Echofrequenzen nach dem Empfang analysieren zu können. Die Intensität der Signale dieser harmonischen Frequenzen spiegelt sich in der Helligkeit der Bildpunkte wider.

Im Unterschied zu CT und MRT ist die Bildwiederholungsrate im Ultraschall mit zehn bis 15 Bildern sehr schnell (sogenannte Real time- oder Echtzeitverfahren). Damit können rasche Veränderungen in der Kontrastmittelanflutung sichtbar gemacht werden, was diagnostisch durchaus relevant sein kann.

Die Ultraschallkontrastmittel stellen den größten diagnostischen Fortschritt in der Sonografie der letzten Jahre dar. Es nutzt die Vorteile der Kontrastmittelgabe – wie in der CT, MRT – mit der hohen Zeitauflösung der Real time-Charakter der Sonografie. Ultraschallkontrastmittel erreichen nach intravenöser Gabe alle Organe und Gewebe. Daher wird diese Untersuchungstechnik außer bei Lebererkrankungen auch in der Diagnostik anderer Organerkrankungen eingesetzt. Der klinische Nutzen kann bei bestimmten Erkrankungen bereits als erwiesen angesehen werden: So zeigen Infarkte der Nieren oder Milz typische Aussparungen in der Gewebsdurchblutung.

In Anbetracht der derzeitigen Diskussion über ionisierende Strahlung und deren biologische Wirkungen sollte bei der Wahl des diagnostischen Verfahrens die kontrastverstärkte Sonografie für die Diagnose und das Therapiemonitoring mit in die Überlegung einbezogen werden.

Literatur

Burns P. *Contrast ultrasound technology*. In: Solbiati L (Hrsg). *Contrast enhanced ultrasound of liver diseases*. Springer: Milan, 2003: 1–18

Cosgrove D. *Ultrasound contrast agents: An overview*. European Journal of Radiology 60 (2006) 324–330

Quaia E, Calliada F, Bertolotto M, Rossi S, Garioni L, Rosa L, Pozzi-Mucelli R. *Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence*. Radiology 2004 Aug; 32(2): 420-30

Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. *Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a metaanalysis*. Radiology. 2002 Sep; 224(3): 748-56

Bolondi L, Correas JM, Lencioni R, Weskott HP, Piscaglia F. *New perspectives for the use of contrast-enhanced liver ultrasound in clinical practice*. Dig Liver Dis. 2007 Feb; 39(2): 187-95

Piscaglia F, Bolondi L. *The safety of Sonovue in abdominal applications: Retrospective analysis of 23188 investigations*. Ultrasound in Med. & Biol., Vol. 32, No. 9, pp. 1369–1375, 2006

Jakobsen JA, Oyen R, Thomsen HS, Morcos SK. *Safety of ultrasound contrast agents*. Eur Radiol (2005) 15: 941–945

Kusnetzky LL, Khalid A, Khumri TM, Tabitha G. Moe, Philip G. *Acute mortality in hospitalized patients undergoing echocardiography with and without an ultrasound contrast agent: Results in 18,671 Consecutive Studies*. J. Am. Coll. Cardiol. published online Mar 25, 2008

Brenner DJ, Hall EJ. *Computed Tomography – An increasing source of radiation exposure*. N Engl J Med 2007; 357: 2277-84

(Es gilt das gesprochene Wort!)
Berlin, Oktober 2008

Warum wir trotz CT und MRT die kontrastmittelverstärkte Sonografie brauchen

Professor Dr. med. Thomas Albrecht, Leitender Oberarzt an der Klinik und Hochschulambulanz für Radiologie und Nuklearmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin und Humboldt-Universität zu Berlin

CT und MRT sind hoch leistungsfähige Schnittbildverfahren, mit denen es möglich ist, Erkrankungen des gesamten Körpers mit sehr hoher Genauigkeit bildlich darzustellen und dadurch zu diagnostizieren. Beide Verfahren werden ständig weiterentwickelt und sind eine entscheidende Stütze für Diagnostik, Therapieplanung und Therapiekontrolle, insbesondere bei Tumorpatienten, aber auch bei zahlreichen anderen Erkrankungen. Es gibt in der modernen Medizin nur noch sehr wenige Krankheitsbilder, bei denen nicht zu irgendeinem Zeitpunkt im Verlaufe der Erkrankung eine CT- oder MRT-Untersuchung erforderlich und hilfreich ist. CT und MRT sind somit nicht nur ein wichtiger Bestandteil, sondern eine Voraussetzung für moderne Medizin.

Die Sonografie andererseits ist zumindest in Deutschland das wohl am häufigsten eingesetzte bildgebende Verfahren in der Medizin. Sie hat den großen Vorteil, dass sie relativ kostengünstig ist, eine sehr weite Verbreitung hat und als mobile Methode jederzeit auch direkt am Patientenbett durchgeführt werden kann. Auch die Sonografie ist fester Bestandteil der modernen Medizin und für die Beantwortung vieler Fragestellungen ein verlässliches Routineverfahren. Dennoch ist die Sonografie insgesamt der MRT und der CT deutlich unterlegen, da sie viele Körperregionen nicht oder nur unzureichend erfassen kann. So sind zum Beispiel alle Strukturen, die sich hinter Knochen oder Luft (zum Beispiel im Darm oder in der Lunge) verbergen, mittels Ultraschall prinzipiell nicht einsehbar. Darüber hinaus hatte der Ultraschall bis in die jüngere Vergangenheit gegenüber der CT und der MRT den entscheidenden Nachteil, dass für sie kein Kontrastmittel zur Verfügung stand. Kontrastmittel sind Substanzen, die intravenös gespritzt werden und es erlauben, bestimmte Strukturen und insbesondere krankhafte Prozesse im Bild hervorzuheben. Sie sind entscheidender Bestandteil der modernen radiologischen Diagnostik mit CT und MRT.

Die Tatsache, dass derartige Kontrastmittel mittlerweile auch für den Ultraschall zur Verfügung stehen, hat diesem Verfahren einen deutlichen Schub nach vorne verliehen. Mithilfe der Ultraschallkontrastmittel lässt sich eine Reihe von sonografisch gut zugänglichen Organen, wie insbesondere die Leber, die Milz, die Nieren oder auch große Gefäße in vorher ungeahnter Qualität darstellen. Die Verfügbarkeit von Ultraschallkontrastmitteln hat dafür gesorgt, dass der Ultraschall in diesen Bereichen nicht mehr nur die erste Screeningmethode darstellt, sondern eine Methode, mit der Krankheiten sicher und präzise diagnostiziert bzw. ausgeschlossen werden können. Durch den Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln können somit in vielen Fällen kostenintensivere Folgeuntersuchungen wie CT, MRT oder auch die Gewebeprobeentnahme vermieden werden. Somit entlastet diese neue Methode nicht nur die Kassen des Gesundheitssystems; auch für den Patienten hat es wesentliche

Vorteile, da Wartezeiten und die damit verbundene Ungewissheit und der Aufwand weiterer Untersuchungen entfallen.

Insgesamt handelt es sich bei der kontrastverstärkten Sonografie also um eine Methode, die das Spektrum und die Genauigkeit der Sonografie erweitert und somit in einer Reihe von Fällen weitere Untersuchungen ersparen kann. Umgekehrt bleibt der extrem hohe Stellenwert von CT und MRT in der modernen Medizin bestehen. Nicht zuletzt sind kontrastverstärkte Sonografie, CT und MRT komplementäre Verfahren, die bei sinnvoller Kombination für Patienten und Ärzte das optimale Ergebnis erzielen.

(Es gilt das gesprochene Wort!)
Berlin, Oktober 2008

Contrast-enhanced Ultrasound for the Characterization of Focal Liver Lesions – Diagnostic Accuracy in Clinical Practice¹ (DEGUM multicenter trial)

Kontrastmittelsonografie bei B-Bild-morphologisch unklaren Leberräumforderungen – Diagnostische Treffsicherheit im klinischen Alltag (DEGUM-Multicenter – Studie)

Authors

D. Strobel¹, K. Seitz², W. Blank³, A. Schuler⁴, C. Dietrich⁵, A. von Herbay⁶, M. Friedrich-Rust⁷, G. Kunze⁸, D. Becker⁹, U. Will¹⁰, W. Kratzer¹¹, F. W. Albert¹², C. Pachmann¹³, K. Dirks¹⁴, H. Strunk¹⁵, C. Greis¹⁶, T. Bernatik¹

Affiliations

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

Key words

- abdomen
- tumor liver
- contrast-enhanced ultrasound

Zusammenfassung

Ziel: Ziel der Studie war, den diagnostischen Stellenwert der Kontrastmittelsonografie in der Differenzialdiagnose von Leberläsionen im klinischen Alltag in einem multizentrischen Ansatz zu evaluieren.

Material und Methoden: 1349 Patienten (Männer n=677, Frauen n=672) mit einem im B-Bild und Farb-Doppler unklaren Lebertumor wurden von Mai 2004 – Dezember 2006 in 24 Krankenhäusern mit Kontrastmittelsonografie nach einem standardisierten Protokoll (Pulsinversionstechnik, mechanischer Index <0,4) untersucht. Tumortypische Vaskularisationsmuster und das Kontrastmittelenhancement der Lebertumoren wurden während der arteriellen Phase, portalvenösen Phase und Spätphase (>2 Minuten nach intravenöser Bolusinjektion) nach einem standardisierten Protokoll dokumentiert und analysiert. Basierend auf tumortypischen Vaskularisationsmustern erfolgte eine Differenzierung in maligne und benigne Leberläsionen. Wenn möglich, wurde eine spezifische Tumordiagnose gestellt. Die Ergebnisse der Kontrastmittelsonografie wurden mit der korrekten Enddiagnose (basierend zu 75% auf histologisch gesicherten Befunden bzw. in den übrigen Fällen mit CT oder MRI) verglichen.

Ergebnisse: Basierend auf dem Goldstandard wurden 573 benigne Leberräumforderungen (Hämangiome n=242, fokale noduläre Hyperplasien n=170, Leberzelladenome n=19, andere benigne Läsionen n=142) und 755 maligne Leberräumforderungen (Metastasen n=383, hepatozelluläre Karzinome n=279, andere maligne Läsionen n=93) eingeschlossen. Die diagnostische Treffsicherheit der Kontrastmittelsonografie lag im Vergleich zur korrekten Enddiagnose bei 90,3%. Die Kontrastmittelsonografie erkannte korrekt 723/755 maligne Läsionen (Sensitivität 95,8%) und 476/573 benigne Läsionen (Spezifität 83,1%). Die

Abstract

Purpose: To evaluate the diagnostic benefit of contrast-enhanced ultrasound for the differential diagnosis of liver tumors in clinical practice.

Materials and Methods: From May 2004 to December 2006 1349 patients (male 677, female 672) with a hepatic tumor lacking a definite diagnosis based on B-mode ultrasound and power Doppler ultrasound were examined at 14 hospitals by contrast-enhanced ultrasound using a standardized protocol (pulse/phase inversion imaging, mechanical index <0.4). The Tumor status was assessed based on the vascularity pattern and contrast enhancement seen in focal lesions during the arterial, portal, and late phase. The diagnosis established after contrast-enhanced ultrasound was compared to histology (>75% cases) or in some cases to CT or MRI.

Results: The final diagnosis of hepatic tumors included 573 benign hepatic tumors (hemangiomas n=242, focal nodular hyperplasia n=170, hepatocellular adenoma n=19, other benign lesions n=142) and 755 malignant hepatic tumors (metastases n=383, hepatocellular carcinoma n=279, other malignant lesions n=93). The overall diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound in comparison to the correct final diagnosis based on the combined gold standard was 90.3%. Contrast-enhanced ultrasound was able to correctly assess 723/755 malignant lesions (sensitivity 95.8%) and 476/573 benign lesions (specificity 83.1%). The positive predictive value of contrast-enhanced ultrasound for the diagnosis of a malignant tumor was 95.4% and the negative predictive value of contrast-enhanced ultrasound was 95.7%.

Conclusion: Contrast-enhanced ultrasound clearly improves the differential diagnosis of he-

¹ Parts of this manuscript were presented at the ultrasound Dreiländertreffen 2007, Leipzig.

received 1.7.2008

accepted 28.8.2008

Bibliography

DOI 10.1055/s-2008-1027806

Published online 2008

Ultraschall in Med 2008; 29: 499–505 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0172-4614

Correspondence

Deike Strobel

Internal medicine I, University of Erlangen
Ulmenweg 18
91058 Erlangen
Tel.: ++49/91 31/8 53 50 00
Fax: ++49/91 31/8 53 52 52
deike.strobel@uk-erlangen.de

positive Voraussagekraft für das Vorliegen eines malignen Tumors lag bei 95,4%, die negative Voraussagekraft für das Vorliegen eines malignen Tumors lag bei 95,7%.

Schlussfolgerung: Die Kontrastmittelsonografie zeigt auch in einem multizentrischen Ansatz an einer großen Anzahl von Lebertumoren eine sehr hohe diagnostische Treffsicherheit in der Differenzierung von Leber Raumforderungen, die im B-Bild und im Farb-Doppler unklar sind. Diese im B-Bild und Farb-Doppler unklaren Leberläsionen können in > 90% korrekt in der Kontrastmittelsonografie differenziert werden. Somit können durch den Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln im klinischen Alltag strahlenbelastende Computertomografien, teure MRI-Untersuchungen und invasive Biopsien deutlich reduziert werden.

Introduction

B-mode ultrasound is the most frequently used imaging technique for a number of abdominal disorders because of its relatively low cost, noninvasiveness, and broad availability. The incidental finding of a liver lesion that needs to be characterized is one of the most common clinical issues, and the prevalence of benign liver lesions in the general population is high [1, 2]. Unenhanced ultrasound (US) of the liver provides good spatial resolution and inherent soft-tissue contrast and is sufficient for characterizing many liver lesions. Typical morphological B-scan features allow focal lesions such as cysts, hyperreflexive hemangiomas in a nonsteatotic liver, or typically localized focal fat accumulations or fatty sparing to be specifically diagnosed by conventional ultrasound without further diagnostic procedures [3–5]. Unfortunately in daily practice many lesions do not fulfill these diagnostic B-scan criteria. In these lesions it is impossible to differentiate benign from malignant lesions. In hypervascular hepatic tumors such as focal nodular hyperplasia or hepatocellular carcinoma, power or color Doppler imaging of liver lesions has revealed characteristic vascular patterns suggesting a tentative tumor diagnosis. However, these techniques are limited with respect to the visualization of small and fine tumor vessels and their high susceptibility to motion artifacts [6–8]. Therefore, the detection of a solid focal liver lesion with basic ultrasound frequently necessitates further investigation (e.g. computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) with intravascular administered contrast agents or biopsy).

Microbubble contrast agents and contrast-specific ultrasound techniques now offer the potential to show enhancement of liver lesions in sonography just as in contrast-enhanced CT and MR imaging [9–11]. Contrast agents in ultrasound are gas-filled microbubbles which are administered in very small volumes (bolus 0.1–4.8 ml) intravenously. The microbubbles remain intravascular for several minutes and do not diffuse into the interstitium [12]. Contrast-specific ultrasound techniques use the nonlinear acoustic effects of microbubbles and provide high resolution images of tissue vascularization. Liver tumors show characteristic and specific vascular patterns during different phases of liver perfusion, from the early arterial phase to the portal-venous phase. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) is the only imaging modality that allows visualization of those vascular patterns in real time [13–16]. There is increasing consensus that contrast agents improve the ability of ultrasound to characterize focal liver lesions in comparison to unenhanced ultrasound. Several studies have shown a

diagnostic benefit of using CEUS. Most were single center studies with a limited number of patients [17–20] or focused on certain tumor entities [21–24]. Multicenter studies focusing on the diagnostic accuracy of CEUS are very limited and did not include large numbers of patients [25–26]. In this paper we report the results of a prospective multicenter study initiated by the German Society for Ultrasound in Medicine (DEGUM). The aim was to evaluate the diagnostic value of CEUS for the differentiation of focal liver lesions in clinical practice.

Material and Methods

Study population

This prospective study received approval from the institutional ethical review board. All patients gave written informed consent. Consecutive patients with a solid liver tumor visible during routine ultrasound were recruited for CEUS at the time of their ultrasound examination. Patients with liver lesions diagnosed from characteristic B-mode echomorphology, such as patients with cysts or typical hemangiomas (in a nonsteatotic liver), were not included in the study. Malignant liver tumors with tumor infiltration in hepatic vessels were also not included. Patients who were critically ill or had severe pulmonary hypertension or unstable angina were excluded, as were pregnant and nursing women. Between 2004 and December 2006 1349 patients (677 men and 672 women; mean age 59.8 years; range 12–91 years) were recruited at fourteen ultrasound centers at four university hospitals and ten non-university hospitals. In the majority of patients (n=841; 62.3%) the focal liver lesion was an incidental finding. In 234 patients (17.3%) an underlying liver cirrhosis and in 364 patients (27.0%) an extrahepatic malignancy was known.

Ultrasound technique

The following Ultrasound systems were used: Elegra and Sequoia (CPS and CCI) (Siemens Medical Solutions), HDI 5000 (Philips Medical Systems); EUB 8500, 6500 and 6000+ (Hitachi); Aplio (Toshiba); LOGIQ 9 (GE Healthcare); SSD-6500 (Aloka). Ultrasound was performed by physicians with more than five years' experience with liver ultrasound and at least two years' experience with contrast-enhanced liver ultrasound. The ultrasound examination was performed according to the following standardized protocol, assessed at a consensus meeting.

Baseline ultrasound

Each patient underwent a complete examination of the liver in fundamental B-mode. The echo pattern of the liver was graded

as follows: normal echo pattern, increased liver echogenicity suggestive of fatty liver, or irregular echo pattern and irregular liver surface (liver cirrhosis image). To provide a baseline reference of the liver tumor, the location according to the Couinaud classification [27], size and echogenicity of the tumor were assessed. The Description of the tumor was based on the echogenicity of the lesion in comparison to the surrounding liver tissue (hypoechoic, isoechoic, hyperechoic), echo texture (homogeneous, inhomogeneous), margins (well-defined, regularly defined), and a hypoechoic tumor boundary (“halo sign”). In addition, color and power Doppler images were used to assess tumor vascularity. The pulse repetition frequency, gain and wall filter of color and power Doppler ultrasound were adjusted appropriately. Tumor vascularity was defined as hypervascular, isovascular or hypovascular compared to the surrounding liver parenchyma.

Contrast-enhanced ultrasound

Ultrasound contrast agents are not nephrotoxic or cardiotoxic and the incidence of hypersensitivity or allergic events appears lower than in the case of current X-ray or MR contrast agents [28]. A second-generation blood pool agent, BR 1 (SonoVue), consisting of phospholipid-stabilized shell microbubbles filled with sulfur hexafluoride gas was used in this study. This agent

is isotonic to human plasma and devoid of antigenic potential [29]. An intravenous bolus of 1.2 to 4.8 ml SonoVue (BR1; Bracco, Milan, Italy) was injected in a cubital vein using an at least 20G needle followed by a 10 ml saline flush. The dose of contrast agent depended on the specific contrast software in the ultrasound units used in each center. In addition the volume of contrast agent was able to be adjusted by the clinician performing the ultrasound. In deeply situated small liver lesions or in the presence of a fatty or cirrhotic liver, a double dose or second bolus of contrast agent could be injected for sufficient contrast enhancement in the lesion and liver parenchyma. The bolus injection was followed by immediate scanning of the focal lesion for up to five minutes using specific contrast software (phase or pulse inversion imaging) with a mechanical index <0.4.

Liver tumor characterization

Liver tumor characterization was based on: a) real-time assessment of contrast enhancement of the focal lesion (hypo-enhanced, iso-enhanced, hyper-enhanced) in comparison to the surrounding liver parenchyma during the arterial phase (5–25 sec), portal-venous phase (25–60 sec), and late phase (>120 sec after contrast injection), b) location of the initial contrast enhancement in the lesion (center, periphery), and

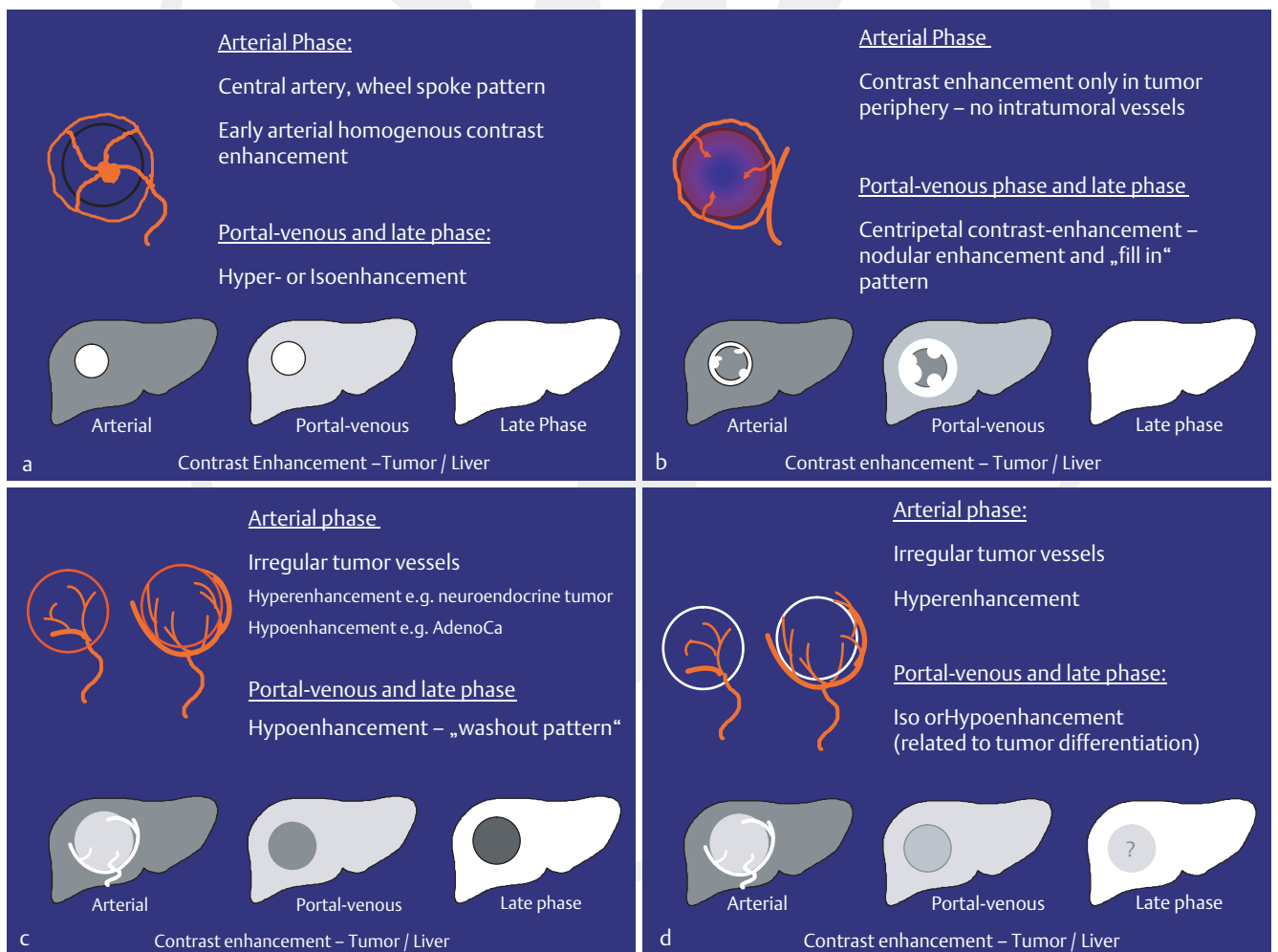


Fig. 1 Typical vessel architecture and contrast enhancement pattern. **a** Focal nodular hyperplasia, **b** hemangioma, **c** metastatic liver lesion, **d** hepatocellular carcinoma.

Abb. 1 Typische Gefäßarchitektur und Kontrastmittelspeicherung. **a** Fokale noduläre Hyperplasie, **b** Hämangiom, **c** Metastase, **d** Hepatozelluläres Karzinom.

This is a copy of the author's personal reprint

c) specific vascularization pattern (wheel spoke pattern, irregular arteries, nodular enhancement, rim sign) in the arterial and portal-venous phases (fill-in pattern, wash-out pattern) [8, 14, 28]. The following criteria were used for the differential diagnosis of liver tumors (● Fig. 1). Focal nodular hyperplasia: An initial radial centrifugal vascularity in the early arterial phases (wheel spoke pattern) followed by sudden complete contrast enhancement of the lesion in the arterial phase and iso- or hyperenhancement of the lesion in the portal-venous and late phase was defined as characteristic of focal nodular hyperplasia. Hemangioma: An initial solitary circular vascularity pattern (without any central intratumoral vascularity) in the arterial phase followed by a nodular fill-in pattern during the portal-venous phase was defined as typical of hemangioma. Metastasis: An irregular chaotic intratumoral vascularity with or without a circular vascularity pattern in the arterial phase followed by a wash-out (hypo-enhancement of the tumor) in the late phase was considered suspicious for malignancy (e.g. metastasis in a noncirrhotic liver). Hepatocellular carcinoma: An irregular chaotic intratumoral vascularity and hyperenhancement in the arterial phase followed by iso- or hypo-enhancement in the late phase was considered suspicious for hepatocellular carcinoma in a cirrhotic liver. If no tumor-specific vascularity pattern in the arterial or portal-venous phase could be noted, contrast enhancement in the late phase was used to classify the lesion: an iso-enhanced lesion in the late phase was classified as benign, a hypo-enhanced lesion in the late phase with enhancement in the arterial and/or portal-venous phase was classified as malignant. In patients with multiple liver lesions, each lesion was analyzed separately with one bolus injection of contrast medium per lesion. Tumors were diagnosed at the time of the ultrasound exam. All ultrasound examinations were digitally stored as images or clips in the patient documentation system of each ultrasound unit.

Tumor diagnosis reference (gold standard)

The majority of tumors were histologically confirmed (histology n = 1006; cytology n = 19). Final diagnosis was based on all available imaging and clinical data, including histology and follow-up information. Final diagnosis without histological/cytological confirmation was made in patients with clear diagnosis of hemangioma or FNH at CEUS, in whom a biopsy was not ethically justified. In these cases imaging modalities (CT and/or MRI) and follow-up were judged as the reference standard. All CT examinations employed a commercially available multi-detector CT scanner (Siemens Somatom Sensation, Somatom Emotion; Toshiba, Asteion/VR). MRI examinations employed a 1.5 T imaging system (Siemens Magnetom Avanto, Magnetum Symphony, Sonata; Philips Intera).

Statistics

Data relating to the patient characteristics, ultrasound system and ultrasound examinations were analyzed using online data forms, which were part of the study protocol and were completed by each examiner. The accuracy of CEUS for the characterization of focal liver lesions was assessed in terms of lesion status and specific lesion type. The Tumor status was assessed as benign, indeterminate or malignant. The Sensitivity was calculated as the percentage of true positive malignancies divided by the number of malignant lesions based on the final diagnosis.

The Specificity was calculated as the number of true negative malignancies (i.e. classification as benign) divided by the number of benign lesions based on the final reference diagnosis. Indeterminate classifications were rated as false classifications in both calculations. The Accuracy was calculated as the sum of true negatives and true positives divided by the total number of patients. The positive predictive value was calculated as the number of true positive malignancies divided by all positive classifications from CEUS. The negative predictive value was defined as the number of true negatives (i.e. classification as benign) divided by all negative classifications from CEUS.

Preparation of the online data forms, quality control of the enormous amount of data, calculation and statistical analysis were performed by an independent statistics institute, the Medidata Group, Konstanz, Germany. The work of Medidata Group was financially supported by Bracco Research Pharma, Konstanz, Germany. The authors had exclusive control of the data and information presented in the manuscript. There was no other financial support.

Results



A total of 1349 liver lesions from the fourteen ultrasound departments (4 university hospitals, 10 non-university hospitals) were included in the study. Baseline characteristics of the patients are given in ● Table 1.

Baseline ultrasound

Fundamental B-mode showed a normal echo pattern of the liver parenchyma in 702 patients (52.0%); a hyperechogenic texture (fatty liver image) was found in 329 patients (24.4%); an inhomogeneous echo pattern was seen in 410 patients (30.4%); 261 patients showed echomorphological signs of liver cirrhosis (19.3%). Focal liver lesions were located throughout all segments of the liver. The mean size of the 1349 liver lesions was 41.6 ± 28.6 mm with a range of 1 – 210 mm. Of the 1349 liver lesions, 811 were hypoechoic (60.1%) in comparison to the surrounding liver parenchyma, 339 were hyperechoic (25.1%) and 199 were isoechoic (14.8%). In comparison to the surrounding liver parenchyma 648 lesions were hypovascular, 288 isovascular and 279 hypervascular. Assessment of tumor vascularization

Table 1 Baseline characteristics of the patients.

Characteristic	Value ¹
Age – years	59.8 ± 14.6 (range 12 – 91)
Sex	
– male – number (%)	677 (50.2)
– female – number (%)	672 (49.8)
Weight – kg	72.3 ± 12.45 (range 39 – 148)
Body mass index – kg/m ²	25.0 ± 3.56 (15.1 – 46.7)
Underlying liver disease – number (%)	
Liver cirrhosis	234 (17.3%)
Extrahepatic malignancy	364 (27.0%)
Liver tumor as incidental finding	841 (62.3%)

¹ Plus-minus values are means ± SD.

via power Doppler ultrasound was prevented by motion artifacts in 134 liver lesions (9.9%).

Contrast-enhanced ultrasound

CEUS was able to be assessed with sufficient diagnostic quality in 1280/1349 patients (94.9%). In 69 patients (5.1%) the quality of CEUS was reduced due to technical or patient-related factors: In 38 patients limited penetration of the contrast signal and attenuation due to adiposity, steatosis of the liver, calcifications in the lesions or air interference were observed. In 18 patients lesions showed inhomogeneous or incomplete contrast enhancement. In 8 patients the location of the lesions was limiting. Real-time assessment of the successive vascular phases of liver perfusion revealed the following tumor contrast enhancement in comparison to the surrounding liver parenchyma: arterial phase: 885/1349 liver lesions were hyperenhanced (65.6%), 364/1349 were iso-enhanced (26.9%), 94/1349 were hypo-enhanced (6.9%); portal-venous phase: 356/1349 were hyperenhanced (26.39%), 571/1349 were iso-enhanced (42.3%), 414/1349 were hypo-enhanced (30.7%); late phase: no lesion was hyperenhanced, 493/1349 liver lesions were iso-enhanced (36.5%), 829/1349 were hypo-enhanced (61.4%).

Diagnostic accuracy

21 of the total 1349 lesions studied (0.2%) were unclear even in the combined gold standard (histology and/or CT and/or MRI). Of the remaining 1328, 573 were benign and 755 malignant in the final diagnosis. Histological confirmation was available in 1006/1349 liver lesions (74.6%), CT in 269/1349 liver lesions (19.9%), and MRI in 269/1349 liver lesions (19.9%). The overall diagnostic accuracy of CEUS in comparison to the correct final diagnosis based on the combined gold standard was 90.3%. Only 92 out of 1349 lesions (all lesions unclear in B-mode and power Doppler) remained unclear after contrast-enhanced ultrasound (6.8%).

Differentiation of malignant and benign liver lesions

In the differentiation of malignant and benign liver lesions, CEUS correctly identified 723/755 malignant and 476/573 benign liver lesions, resulting in a sensitivity of 95.8% and a specificity of 83.1%. Counting the 69 patients, in whom the quality of CEUS was insufficient, as false negative, the sensitivity of CEUS was 87.7%. The positive predictive value of CEUS for the classification of malignant lesions was 95.4% ($n = 723/820$) and the negative predictive value was 95.9% ($n = 476/508$) (Table 2). In terms of the clinical background, 841 liver lesions were found as incidental findings (benign lesions $n = 414$, malignant lesions $n = 410$). In 364 patients the liver lesions were found on the basis of a known extrahepatic malignancy (benign liver lesions $n = 106$, malignant liver lesions $n = 255$). In patients with an underlying liver cirrhosis 233 liver lesions were studied (benign lesions $n = 32$, malignant lesions $n = 198$).

Discussion

Several studies have recently demonstrated that the diagnostic performance and reliability of liver lesion characterization can be improved by real-time CEUS. On the basis of tumor contrast enhancement in the arterial, portal-venous, and late phases, typical vascularization patterns have been described which can be assessed in a dynamic real-time exam beginning with contrast injection and lasting up to 5 minutes. In the arterial phase, typical vascularization patterns such as wheel-spoke pattern in FNH, a nodular peripheral enhancement pattern in hemangiomas or an irregular hypervascularity in hepatocellular carcinoma and in hypervascular metastases (e.g. neuroendocrine tumors) have been described. In tumor entities such as hypovascular metastases (e.g. metastases of gastrointestinal adenocarcinoma) or in some cholangiocellular carcinomas, the contrast enhancement in the arterial phase may be weak, but still visible. However, the differentiation of a liver lesion is not based on the arterial phase alone [15]. If contrast enhancement of a liver lesion in the arterial phase is followed by wash-out of contrast and marked hypo-enhancement in the portal or late phase, this pattern is considered typical of a malignant liver lesion. If contrast enhancement in the arterial phase is followed by iso- or hyperenhancement of liver lesions in the portal and late (late) phase, this pattern is considered typical of a benign liver lesion, except in cirrhotic patients. In liver cirrhosis HCC are characterized by hyperenhancement in the arterial phase followed by iso- or hypo-enhancement in the late phase [23].

Based on these well described enhancement patterns, several studies showed improved differential diagnosis using CEUS in comparison to conventional ultrasound (B-scan and color/power Doppler). Most of these studies are single center studies or focus on the characterization of contrast enhancement patterns in certain tumor entities using CT or MRI techniques and in some cases histology as a reference. To date, Multicenter studies focusing on the diagnostic accuracy of CEUS have included only small numbers of patients [25, 26]. Therefore, the clinical benefit of CEUS in everyday routine differentiation of liver lesions is not yet well defined.

This study was designed to evaluate the diagnostic value of CEUS in a multicenter trial including university and non-university hospitals, using a reasonably high diagnostic reference standard, which should be histology in most cases. Indeed, more than 75% of the liver lesions in our study had a confirmed histological diagnosis. In contrast to other studies, we included only liver lesions that were unclear based on sonomorphological criteria in B-scan and color or power Doppler ultrasound performed by sonographically experienced clinicians. In the current clinical algorithm, patients lacking a definite tumor diagnosis with sonography are referred for contrast-enhanced imaging techniques such as CT or MRI or have to undergo an invasive procedure such as tumor biopsy. With

Table 2 Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for tumor differentiation.

CEUS	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Diagnostic accuracy
All lesions ($n = 1328$)	95.8% ($n = 723/755$)	83.1% ($n = 476/573$)	95.4% ($n = 723/820$)	95.9% ($n = 476/508$)	90.3% ($n = 1199/1328$)
Lesions > 2 cm ($n = 999$)	96.5% ($n = 571/592$)	86% ($n = 350/407$)	96.5% ($n = 571/592$)	96.4% ($n = 350/363$)	92.2% ($n = 921/999$)
Lesions ≤ 2 cm ($n = 329$)	93.3% ($n = 152/163$)	75.9% ($n = 126/166$)	91.5% ($n = 152/166$)	94.7% ($n = 126/133$)	84.5% ($n = 278/329$)

the development of ultrasound contrast agents, we are now able to differentiate liver lesions not only by echomorphology in B-mode and macrovascularization in Doppler mode, but also by assessing lesion microvascularization using ultrasound. The clinical background of the 1349 patients included in this study reflects the reality in most hospitals, where liver tumors are frequently detected as incidental findings (62.3%). However, patients with a known extrahepatic malignancy (27% of patients in our study) and patients with underlying liver cirrhosis (17%) were also included. As usual in clinical practice in Germany, the ultrasound exam was performed with knowledge of the clinical background of the patient and the tumor diagnosis was assessed at the time of CEUS by the clinician performing the exam. Regardless of the patient's clinical background and the provisional tumor diagnosis made by the clinicians, the most important question for CEUS was to clarify whether the lesion was malignant or benign. In our study more than 90% of the 1349 lesions lacking a definite diagnosis in B-mode and Doppler techniques were able to be correctly diagnosed by CEUS with a high predictive value for malignant lesions (PPV > 95%), indicating the high diagnostic value of this new imaging technique. Furthermore, in comparison to the surrounding liver parenchyma the enhancement pattern of liver lesions during the 3 phases of liver perfusion provides a specific criterion for differentiation of malignant and benign liver lesions with a sensitivity of 95.8% and a specificity of 83.1%.

Despite the very high diagnostic accuracy of CEUS in this study (90.3%) there are limitations. CEUS has the same limitations as all ultrasound techniques in patients with extreme meteorism or obesity, and therefore is not suitable for all patients. However, other imaging techniques such as CT or MRI have their own limitations associated with radiation or patient-related factors such as allergies, renal insufficiency, claustrophobia, extreme obesity or interference with metal foreign material [30–33]. Ultrasound contrast agents are safe, well-tolerated and have very few contraindications [34, 35]. Ultrasound is an imaging method that depends on the experience of the examiner (as is true for all diagnostic and especially imaging procedures). Our multicenter trial included ultrasound physicians who had a high level of experience with ultrasound imaging. According to the qualification certificates of the German Society for Ultrasound in Medicine (DEGUM), all participants in the study had a level II or III qualification (more than 6000 or 10000 ultrasound exams) and had worked with ultrasound contrast agents in the liver for more than two years. It is therefore not possible to transfer these results to the broad range of ultrasound diagnostics throughout the country. Training is clearly needed to learn this excellent technique. Furthermore, the use of CEUS is currently limited to a modern high-end ultrasound machines, which are still unavailable at some hospitals due to price. Another limitation of the study may be that there was no blinded review of the images. However, the study was designed to reflect the diagnostic algorithm in clinical reality, where the ultrasound diagnosis of a tumor is made at the time of examination by the physician in knowledge of the clinical context of the patient.

In view of the high accuracy of CEUS, we would like to suggest the immediate use of CEUS in the diagnostic algorithm for focal liver lesions lacking a definite diagnosis in B-mode and Doppler ultrasound. The immediate use of contrast-enhanced ultrasound shortens the waiting time for patients who are terrified by the diagnosis of an undefined liver tumor. In the case of

a confident diagnosis of a benign liver lesion in CEUS, further imaging procedures or biopsy can be avoided. Due to the high number of incidental benign findings in the liver, the use of computed tomography, which exposes the patient to radiation [36], and of costly procedures such as MRI can be reduced by the availability of CEUS in clinical practice. In the case of a malignant tumor diagnosis in CEUS, further imaging will be needed for tumor staging and treatment decisions in many patients. Tumor biopsy remains the method of choice whenever tumor status based on imaging modalities is unclear.

Abbreviations



US = ultrasound, CEUS = contrast-enhanced ultrasound, CT = computed tomography, MRI = magnetic resonance imaging, FNH = focal nodular hyperplasia, HCC = hepatocellular carcinoma.

Conflict of interest: No conflicts of interest exist.

Affiliations

- ¹ Internal medicine I, University of Erlangen
- ² Internal medicine, KKH Sigmaringen
- ³ Internal medicine, KH Reutlingen
- ⁴ Internal medicine, KH Geislingen
- ⁵ Internal medicine, KH Caritas Bad Mergentheim
- ⁶ Internal medicine, University of Tübingen
- ⁷ Internal medicine, University Homburg/Saar
- ⁸ Internal medicine, KH Villingen-Schwenningen
- ⁹ Internal medicine, KH Rendsburg-Eckernförde
- ¹⁰ Internal medicine, Klinikum Gera
- ¹¹ Internal medicine, University of Ulm
- ¹² Internal medicine, KH Kaiserslautern
- ¹³ Internal medicine, Israelitisches Krankenhaus Hamburg
- ¹⁴ Internal medicine, KH Bayreuth
- ¹⁵ Radiology, University of Bonn
- ¹⁶ Research Center, Bracco

References

- 1 Edmondson H, Craig J. Neoplasms of the liver. In: Schiff L (ed). Diseases of the liver. Philadelphia: Lippincott, 1997, 1987; 8th ed: 1109
- 2 Karhunen PJ. Benign hepatic tumors and tumour like conditions in men. J Clin Pathol 1986; 39: 183–188
- 3 Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW et al. Diagnostic ultrasound. 2005; 3rd ed
- 4 Seitz K, Schuler A, Rettenmaier G. Klinische Sonographie und sonographische Differenzialdiagnose. 2007; 2nd ed
- 5 Cosgrove D, Dewbury K, Wilde P. Clinical Ultrasound: a comprehensive text. 1992
- 6 Reinhold C, Hammers L, Taylor CR et al. Characterization of local hepatic lesions with duplex ultrasound: findings in 198 patients. Am J Roentgenol 1995; 164: 1131–1135
- 7 Lee MG, Auh YH, Cho KS et al. Color Doppler flow imaging of hepatocellular carcinomas: comparison with metastatic tumors and hemangiomas by three step grading color hues. Clin Imaging 1996; 20: 199–203
- 8 Strobel D, Raeker S, Martus P et al. Phase inversion harmonic imaging versus contrast-enhanced power Doppler ultrasound for the characterization of focal liver lesions. Int J Colorectal Dis 2003; 18: 63–72
- 9 Burns P, Wilson S. Focal liver masses: Enhancement patterns on contrast-enhanced images – concordance of US scans with CT scans and MR images. Radiology 2007; 242: 162–174
- 10 Catala V, Nicolau C, Vilana R et al. Characterization of focal liver lesions: comparative study of contrast-enhanced ultrasound versus spiral computed tomography. Eur Radiol 2007; 17: 1066–1073
- 11 Liu GJ, Xu HX, Lu MD et al. Enhancement pattern of hepatocellular carcinoma: comparison of real-time contrast-enhanced ultrasound and contrast-enhanced computed tomography. Clin Imaging 2006; 30: 315–321
- 12 Greis C. Technology overview: SonoVue (Bracco, Milan). Eur Radiol 2004; 14: P11–P15

- 13 Celli N, Gaiani S, Piscaglia F et al. Characterization of liver lesions by real-time contrast-enhanced ultrasonography. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 3–14
- 14 von Herbay A, Vogt C, Willers R et al. Real-time imaging with the sonographic contrast agent SonoVue: differentiation between benign and malignant hepatic lesions. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 1557–1568
- 15 Nicolau C, Vilana R, Catalá V et al. Importance of evaluating all vascular phases on contrast-enhanced sonography in the differentiation of benign from malignant focal liver lesions. *Am J Roentgenol* 2006; 186: 158–167
- 16 Ricci P, Laghi A, Cantisani V et al. Contrast-enhanced sonography with SonoVue: enhancement patterns of benign focal liver lesions and correlation with dynamic gadobenate dimeglumine-enhanced MRI. *Am J Roentgenol* 2005; 184: 821–827
- 17 Bleuzen A, Huang C, Olar M et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound in focal lesions of the liver using cadence contrast pulse sequencing. *Ultraschall in Med* 2006; 27: 40–48
- 18 Xu HX, Liu GJ, Lu MD et al. Characterization of small focal liver lesions using real-time contrast-enhanced sonography: diagnostic performance analysis in 200 patients. *J Ultrasound Med* 2006; 25: 349–361
- 19 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. *Am J Roentgenol* 2004; 182: 1505–1512
- 20 Wen YL, Kudo M, Zheng RQ et al. Characterization of hepatic tumors: value of contrast-enhanced coded phase-inversion harmonic angio. *Am J Roentgenol* 2004; 182: 1019–1026
- 21 Dietrich CF, Mertens JC, Braden B et al. Contrast-enhanced ultrasound of histologically proven liver hemangiomas. *Hepatology* 2007; 45: 1139–1145
- 22 Dietrich CF, Schuessler G, Trojan J et al. Differentiation of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma by contrast-enhanced ultrasound. *Br J Radiol* 2005; 78: 704–707
- 23 Strobel D, Kleinecke C, Häsler J et al. Contrast-enhanced sonography for the characterisation of hepatocellular carcinomas – correlation with histological differentiation. *Ultraschall in Med* 2005; 26: 270–276
- 24 Mörk H, Ignee A, Schuessler G et al. Analysis of neuroendocrine tumour metastases in the liver using contrast enhanced ultrasonography. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 652–662
- 25 Leen E, Ceccotti P, Kalogeropoulou C et al. Prospective multicenter trial evaluating a novel method of characterizing focal liver lesions using contrast-enhanced sonography. *Am J Roentgenol* 2006; 186: 1551–1559
- 26 Quaia E, Stacul F, Gaiani S et al. Comparison of diagnostic performance of unenhanced vs. SonoVue – enhanced ultrasonography in focal liver lesions characterization. The experience of three Italian centers. *Radiol Med* 2004; 108: 71–81
- 27 Couinaud C. Segmental and lobar left hepatectomies, studies on anatomical conditions. *J Chir* 1952; 68: 697–715
- 28 EFSUMB Study Group. Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. *Ultraschall in Med* 2004; 25: 249–256
- 29 Schneider M, Arditi M, Barrau MB et al. BR1: a new ultrasonographic contrast agent based on sulfur hexafluoride-filled microbubbles. *Invest Radiol* 1995; 30: 451–457
- 30 Thomsen HS, Morcos SK. Radiographic contrast media. *BJU Int* 2000; 86: 1–10
- 31 US Food and Drug Administration. Gadolinium-containing contrast agents for magnetic resonance imaging (MRI): Omniscan, OptiMARK, Magnevist, ProHance, and MultiHance. FDA Alert, 2006
- 32 Dillman JR, Ellis JH, Cohan RH et al. Frequency and severity of acute allergic-like reactions to gadolinium-containing i.v. contrast media in children and adults. *Am J Roentgenol* 2007; 189: 1533–1538
- 33 Li A, Wong CS, Wong MK et al. Acute adverse reactions to magnetic resonance contrast media – gadolinium chelates. *Br J Radiol* 2006; 79: 368–371
- 34 Piscaglia F, Bolondi L Italian Society for Ultrasound in Medicine and Biology (SIUMB) Study Group on Ultrasound Contrast Agents. The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23 188 investigations. *Ultrasound Med Biol* 2006; 32: 1369–1375
- 35 Jakobsen JA, Oyen R, Thomsen HS et al. Safety of ultrasound contrast agents. *Eur Radiol* 2005; 15: 941–945
- 36 Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography – an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2277–2284

Unnötige Operationen vermeiden – Wie hilft Kontrastsonografie Chirurgen und Patienten?

Dr. med. Stephan Kersting, Bereichsleiter Pankreastransplantation in der Abteilung für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Cars Gustav Carus, Technische Universität Dresden

Bildgebende Verfahren stellen einen wesentlichen Baustein in der präoperativen Entscheidungskaskade dar. Sie entscheiden über Sinn und Unsinn einer Operation oder aber auch über das Ausmaß eines operativen Eingriffs.

Bis vor wenigen Jahren stützte sich die Indikation zu operativen Eingriffen auf folgende wesentliche Verfahren: Sonografie, Computertomografie und Magnetresonanztomografie. Aber immer wieder zeigen sich erhebliche Differenzen aus den Ergebnissen der präoperativen Diagnostik und dem intraoperativen Befund.

- Dies betrifft sowohl die Beurteilung der Befunde hinsichtlich der Bestimmung: gutartig/bösartig als auch die Anzahl der gefundenen Raumforderungen.
- Für die Leber beispielsweise ergeben sich bei bis circa 40 Prozent der Patienten Abweichungen im Vergleich zum intraoperativen Befund, an dem sich alle Untersuchungsverfahren hinsichtlich ihrer Treffsicherheit messen lassen müssen [Bipat et al. 2005].
- Durch die hohe diagnostische Fehlerquote wird bei bis zu 15 Prozent der Patienten mit bösartigen Befunden erst intraoperativ ein nicht entfernbarer Tumorbefund diagnostiziert [Zacherl et al. 2002]. Diese Patienten wurden also vergeblich dem Risiko eines operativen Eingriffs unterzogen. Andererseits kommt es aber auch nicht selten vor, dass der geplante Umfang eines operativen Eingriffs deutlich erweitert werden muss.
- Schließlich kann die histologische Aufarbeitung des entfernten Tumorgewebes einen gutartigen Befund ergeben, welcher nicht zwingend eine Operation erfordert hätte.

Der Einsatz der Kontrastmittelsonografie (contrast-enhanced ultrasound = CEUS) reduziert die Zahl an explorativen Laparotomien und die Ergebnisse dieser Untersuchungsmethode bestätigen sich im Vergleich zur Sonografie ohne Kontrastmittel in einer deutlich höheren Zahl der Fälle auch intraoperativ.

Bezogen auf die Leber bringt die CEUS dem Patienten, der zu einer Operation vorgestellt wird, folgende Vorteile:

- deutlich bessere Differenzierung benigne-maligne Befunde
erreicht bei einigen benignen Befunden, wie beispielsweise der FNH, nahezu 100 Prozent diagnostische Sicherheit und erspart dem Patienten einen unnötigen operativen Eingriff [Lanka et al. 2007]
- deutlich verbesserte Detektion von Raumforderungen in der Leber.
Ergebnisse der CEUS sind in aktuellen Studien mit denen der MRT und Spiral-CT vergleichbar [Dietrich et al. 2007]

CEUS hat besondere Vorteile:

- nach Chemotherapie, wo Raumforderungen der Leber infolge chemotherapiebedingter struktureller Veränderungen im Leberparenchym schlechter gesehen werden können;
→ eigene aktuelle Untersuchung an 48 Patienten: Sensitivität steigt von 60 Prozent auf knapp 85 Prozent nach Gabe von Kontrastmittel. Ausgehend vom nicht kontrastmittelverstärkten Ultraschall halbierte sich die Rate der Patienten, bei denen intraoperativ eine Änderung der Operationsstrategie notwendig war. [Konopke et al. in press]
- oberflächlich gelegene und/oder kleine Raumforderungen unter einem cm; hier haben alle Untersuchungsverfahren Probleme der Detektion; auch hier erhöht der Kontrastmitteleinsatz die Aussagekraft der Sonografie hinsichtlich des Nachweises [Konopke et al. 2007]

Perspektive:

- intraoperativer Einsatz der CEUS führt zur verbesserten Detektion von miliaren Raumforderungen der Leber
→ Erste Arbeiten von Torzelli 2005 und Lee 2006 zeigten bereits, dass durch den intraoperativen Kontrastmitteleinsatz im Rahmen der routinemäßigen Ultraschalluntersuchung die Detektionsrate von Metastasen während der Operation um bis zu 20 Prozent gesteigert werden kann [Lee et al. 2006; Torzilli et al. 2005]. Das führt zu einer höheren Rate an kurativ operierten Patienten, da nun auch intraoperativ bislang nicht nachweisbare Rundherde in der Leber mit reseziert werden

Weitere Vorteile des intraoperativen Kontrastmitteleinsatzes könnten sein:

- Nochmalige Verbesserung der Detektion von Raumforderungen nach Chemotherapie
- Verbesserte Einschätzung der Resektabilität von Befunden nahe großer Gefäße, welche die Möglichkeit einer operativen Entfernung limitieren.

Ein zunehmender Einsatz von US KM ist auch bei Erkrankungen des Pankreas zu beobachten. Die hierbei gewonnenen Informationen haben Einfluss auf das chirurgische Patientenmanagement:

- So erlaubt der kontrastmittelverstärkte Ultraschall insbesondere gegenüber dem CT einen verbesserten Nachweis kleiner Pankreastumoren unter zwei cm. Unter anderem in einer Untersuchung aus dem Jahr 2004 wurde ein Anstieg der Nachweisrate von 68 Prozent mit CT auf 95 Prozent mit kontrastmittelunterstütztem Ultraschall nachgewiesen [Kitano et al. 2004]. Damit erhöht sich im Fall eines Malignoms die Chance, in einem früheren Tumorstadium zu operieren und damit die Prognose des Patienten unmittelbar zu verbessern
- CEUS erlaubt Differenzierung von benignen und malignen Tumoren, welche in einzelnen Studien in fast 90 Prozent der Fälle gelang [Rickes et al. 2002]. Das schließt auch die bislang äußerst schwierige Abgrenzung der chronischen Pankreatitis, vom Pankreaskarzinom ein. Diese hat letztlich unmittelbaren Einfluss auf die Indikation zu einer Operation, weil entgegen dem Pankreaskarzinom nicht jede chronische Pankreatitis einer operativen Intervention bedarf.
→ hier müssen aber noch weitere Studien abgewartet werden

Insgesamt ist der Vorteil des kontrastmittelverstärkten Ultraschalls hinsichtlich verbesserter Differenzierung pathologischer Veränderungen und einer verbesserten Detektion mittlerweile auf nahezu jedes Organ übertragbar und hat, wenn es sich um potenziell operationspflichtige Befunde handelt, auch immer unmittelbaren Einfluss auf die chirurgische Entscheidungsfindung!

Literatur:

Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, Pijl ME, Bossuyt PM, Zwinderman AH, Stoker J. *Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis-meta-analysis Radiology*. 2005; 237: 123-31

Zacherl J, Scheuba C, Imhof M, Zacherl M, Längle F, Pokieser P, Wrba F, Wenzl E, Mühlbacher F, Jakesz R, Steininger R. *Current value of intraoperative sonography during surgery for hepatic neoplasms*. *World J Surg*. 2002; 26: 550-4

Lanka B, Jang HJ, Kim TK et al. *Impact of contrast-enhanced ultrasonography in a tertiary clinical practice*. *J Ultrasound Med* 2007; 26: 1703-1714

Dietrich CF, Kratzer W, Strobe D, Danse E, Fessler R, Bunk A, Vossas U, Hauenstein K, Koch W, Blank W, Oudkerk M, Hahn D, Greis C *Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI*. *World J Gastroenterol*. 2006; 21: 1699-705

Konopke R, Bunk A, Kersting S. *Contrast enhanced ultrasonography in patients with colorectal liver metastases after chemotherapy*. *Ultraschall in Med*. 2008: In press

Konopke R, Kersting S, Bergert H, Bloomenthal A, Gastmeier J, Saeger HD, Bunk A. *Contrast-enhanced ultrasonography to detect liver metastases: a prospective trial to compare transcutaneous unenhanced and contrast-enhanced ultrasonography in patients undergoing laparotomy*. *Int J Colorectal Dis*. 2007; 22:201-7

Leen E, Ceccotti P, Moug SJ, Glen P, MacQuarrie J, Angerson WJ, Albrecht T, Hohmann J, Oldenburg A, Ritz JP, Horgan PG. *Potential value of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during partial hepatectomy for metastases: an essential investigation before resection?* *Ann Surg*. 2006 Feb; 243(2): 236-40

Torzilli G, Del Fabbro D, Palmisano A, Donadon M, Bianchi P, Roncalli M, Balzarini L, Montorsi M. *Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during hepatectomies for colorectal cancer liver metastases*. *J Gastrointest Surg*. 2005 Nov;9(8): 1148-53; discussion 1153-4.

Kitano M, Kudo M, Maekawa K, Suetomi Y, Sakamoto H, Fukuta N, Nakaoka R, Kawasaki T., *Dynamic imaging of pancreatic diseases by contrast enhanced coded phase inversion harmonic ultrasonography*. *Gut*. 2004; 53: 854-9

Rickes S, Unkrodt K, Neye H, Ocran KW, Wermke W. *Differentiation of pancreatic tumours by conventional ultrasound, unenhanced and echo-enhanced power Doppler sonography*. *Scand J Gastroenterol*. 2002; 37: 1313-20

(Es gilt das gesprochene Wort!)
Berlin, Oktober 2008

Leitlinien des Dachverbandes der Europäischen Ultraschallgesellschaften

Dr. med. Hans-Peter Weskott, Vorstandsmitglied der DEGUM, Leiter Zentrale Sonografie Abteilung, Klinikum Siloah, Klinikum Region Hannover

Die Arbeitsgruppe Ultraschall Kontrastmittel der EFSUMB (Study Group der European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology) hat erstmals im Jahr 2004 Richtlinien für den Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln publiziert und diese im Januar 2008 aktualisiert und das Indikationsspektrum erweitert.

Die Bedeutung der Kontrastsonografie für die Bildgebung lässt sich an dem Umstand ablesen, dass diese Guidelines unter allen Ultraschall-Publikationen weltweit am häufigsten zitiert wurden.

Übersetzungen liegen mittlerweile in Französisch, Chinesisch und Deutsch vor.

Der klinische Nutzen kann für folgende Organe und Erkrankungen als erwiesen angesehen werden.

Die bedeutsamsten sind:

1.) Lebererkrankungen

- a.) Detektion von umschriebenen Leberherden. Die Basissonografie ist der kontrastverstärkten Sonografie deutlich unterlegen
- b.) Charakterisierung von Leberherden. Ohne Ultraschallkontrastmittel ist die Basissonografie unzuverlässig bei der Zuordnung von Leberherden
- c.) Verlaufsbeobachtung unter bzw. nach Therapie (interventionell, chirurgisch oder unter Chemotherapie). Unter Chemotherapie ändern sich die akustischen Eigenschaften der Leber, dadurch wird die Leberdiagnostik weiter erschwert; erst der Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln macht dieses Verfahren wieder diagnostisch sicher.

2.) Nierenerkrankungen

- a.) Komplexe zystische Nierenherde, bei denen eine sichere Abgrenzung zu einem malignen Geschehen nicht möglich ist. Häufig haben bei dieser Tumorart auch CT und MRT eine eingeschränkte diagnostische Sicherheit. Die kontrastverstärkte Sonografie kann häufig den operationsentscheidende Befunde liefern
- b.) Gefäßkomplikationen, vor allem Verschlüsse kleinerer oder größerer Gefäße (Niereninfarkte) oder Thrombosen der Nierenvene oder unteren Hohlvene. Kontrastsonographische Befunde haben Beweischarakter, sodass bei Funktionseinschränkung der Niere auf eine CT verzichtet werden kann.
- c.) Auch bei Nierentraumata muss abgewogen werden, ob zugunsten der Kontrastsonografie nicht auf eine strahlenbelastende Untersuchung verzichtet werden kann.
- d.) Alternative zu CT und MRT, wenn sich der Einsatz von Röntgen- oder MR-Kontrastmittel verbietet

3.) Vesikouretraler Reflux (VUR)

Auch wenn es sich um keine häufige Erkrankung handelt, so sind es meist Kinder (mit deutlicher Bevorzugung des weiblichen Geschlechts), bei denen diese Erkrankung erstmals festgestellt wird. Bislang war eine strahlenbelastende Röntgenuntersuchung das einzige diagnosesichernde Verfahren.

- a.) Kinder (Mädchen) mit vermutetem VUR
- b.) Patienten nach Nierentransplantation mit vermutetem VUR
- c.) Kontrolle nach operativer Korrektur

4.) Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse (Pankreas)

- a.) Die diagnostische Sicherheit in der Beurteilung von Pankreastumoren kann in Einzelfällen verbessert werden
- b.) Präoperative Klärung der Lagebeziehung zu benachbarten Gefäßen, was für das operations-taktische Vorgehen wichtig ist
- c.) Differenzierung von vitalem zu avitalem Pankreasgewebe (zum Beispiel als Entzündungs-folge)

5.) Abdominelles Trauma

In Fällen von stumpfen Bauchtraumata, bei denen eine Organverletzung ausgeschlossen werden muss (Leber, Milz, Nieren), eignet sich die Kontrastsonografie besonders in leichteren Fällen: Sie wird vor allem bei vermuteten schweren Verletzungen des Bauchraumes die CT jedoch nicht ersetzen können.

6.) Hirndurchblutung

Wenn herkömmliche sonografische Diagnostik durch schlechte Schallbedingungen oder langsamen bzw. vermuteten fehlenden Blutfluss diagnostisch nicht ausreichend ist, kann der Einsatz von Ultraschallkontrastmittel entscheidend helfen, sodass die invasive Diagnostik mit Röntgenkontrastmittel bei den betroffenen oft älteren multimorbiden Patienten reduziert werden kann. Die Erfolgsrate für die sonografische Darstellung der größeren intrazerebralen Gefäße bei akutem Schlaganfall kann so von etwa 55 Prozent ohne auf 90 Prozent mit Injektion des Kontrastmittels gesteigert werden. Da die Thrombolyse bei Schlaganfallpatienten eine wichtige therapeutische Option darstellt, kann nach der Diagnose des auslösenden Gefäßverschlusses auch die Prüfung des Therapieerfolges mittels Ultraschallkontrastmittel das Patientenmanagement optimieren.

Für 2010 ist ein weiteres Update der Guidelines geplant. Es steht zu erwarten, dass die Liste der sinnvollen Indikationen erweitert werden kann: Diagnostik bei gynäkologischen Tumoren, Diagnostik und Therapiekontrolle bei rheumatischen Erkrankungen sowie die Verbesserung des Therapie-monitorings bei zum Beispiel Lebermetastasen und Leberzellkrebs werden in Abhängigkeit der Datenlage mit dazukommen.

Literatur

Albrecht T, Blomley M, Bolondi L, Claudon M, Correas JM, Cosgrove D, Greiner L, Jäger K, Jong ND, Leen E, Lencioni R, Lindsell D, Martegani A, Solbiati L, Thorelius L, Tranquart F, Weskott HP, Whittingham T; EFSUMB Study Group. *Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound*. *Ultraschall Med.* 2004 Aug; 25(4):249-56.

Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, Bolondi L, Bosio M, Calliada F, Correas JM, Darge K, Dietrich C, D'Onofrio M, Evans DH, Filice C, Greiner L, Jäger K, Jong N, Leen E, Lencioni R, Lindsell D, Martegani A, Meairs S, Nolsøe C, Piscaglia F, Ricci P, Seidel G, Skjoldbye B, Solbiati L, Thorelius L, Tranquart F, Weskott HP, Whittingham T. *Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) – Update 2008*. *Ultraschall Med.* 2008 Feb; 29(1):28-44.

(Es gilt das gesprochene Wort!)
Berlin, Oktober 2008



Abb.1

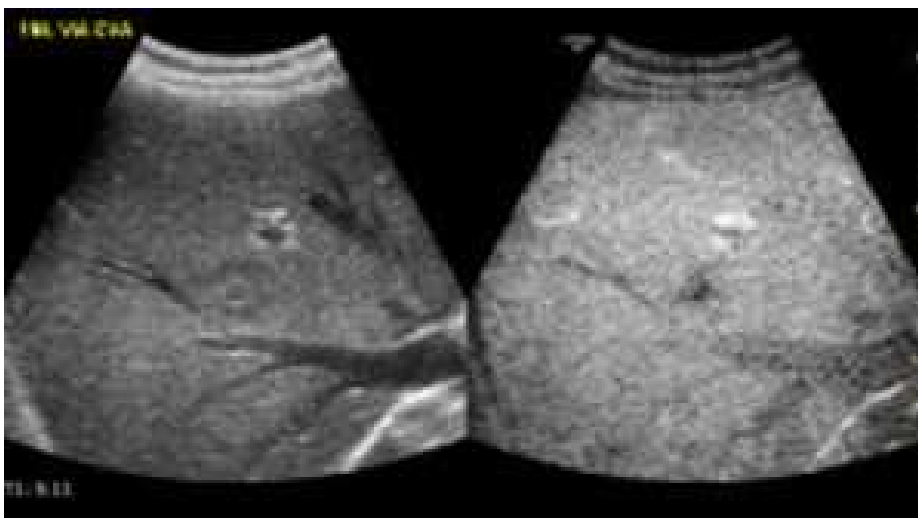


Abb.2

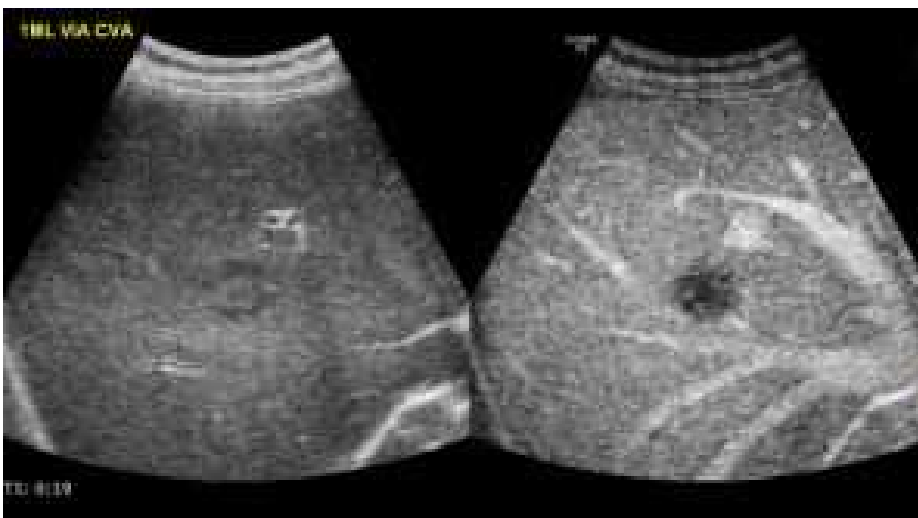


Abb.3

Die Bilder zeigen einen schemenhaft erkennbaren Leberherd im rechten Leberlappen, der in der Anflutungsphase fast identisch mit der umgebenden Leber Kontrastmittel aufnimmt. Abb. 1 zeigt eine Ultraschallaufnahme ohne Kontrastmittel. Die beiden unteren Aufnahmen (Abb. 2, 3) zeigen linksseitig das schwarz/weiß Bild und rechts das Kontrastmittelbild. Dies soll eine optimale Lagekontrolle des Schallkopfes während der Untersuchung ermöglichen: Abb. 2 und 3 zeigen die Leber 11 beziehungsweise 19 Sekunden nach Injektion des Kontrastmittels (Zeit unten links im Bild). Nach wenigen Sekunden wird das Kontrastmittel aus dem Tumor ausgewaschen, die Metastase ist als "schwarzer" Fleck klar erkennbar. Quelle: DEGUM

Fakten zu bösartigen Erkrankungen der Leber

Leberkrebs (primäre Leberkrebserkrankungen) sind bösartige Erkrankungen, die von verschiedenen Zelltypen der Leber ausgehen können. Geht die Erkrankung von den Leberzellen aus, liegt ein hepatozelluläres Karzinom vor (etwa 90 Prozent der primären Leberkrebstypen). Ist der Ursprungsort das Gallengangsystem, spricht man von einem Cholangiokarzinom (Gallengangkarzinom, CCC). Neben den Leberzellen können sich in seltenen Fällen auch die Blutgefäße der Leber bösartig umwandeln (Angiosarkom der Leber).

- Weltweit mit 500 000 bis 800 000 Neuerkrankungen pro Jahr fünfthäufigster bösartiger Tumor
- dritthäufigste tumorbedingte Todesursache
- 250 000 Menschen sterben jedes Jahr an dieser Erkrankung.
- In Deutschland erkranken etwas mehr als 5 000 Menschen im Jahr.
- Erkrankungsrate steigend: In den letzten 20 Jahren hat sich die Zahl der Neuerkrankungen verdoppelt.
- Tendenziell erkranken mehr Männer als Frauen.
- Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines Leberzellkarzinoms ist eine chronische Entzündung der Leber (Hepatitis).
- Ursache sind auch die bei immer mehr Menschen nachgewiesenen Hepatitisviren B und C
- Leberkrebs schreitet schnell fort. Die besten Heilungsaussichten bestehen, wenn das Karzinom noch auf die Leber begrenzt ist.
- Etwa sieben von zehn Leberzellkarzinomen werden erst in fortgeschrittenen Stadien festgestellt.
- Leberkrebs ist einer der Hauptgründe für eine Lebertransplantation: Rund 20 Prozent aller Patienten, die eine neue Leber erhalten, leiden an Leberzellkrebs.

Lebermetastasen (sekundäre Lebertumoren): Tochterzellen (Metastasen) von Krebsgeschwulsten (Tumoren) anderer Organe (zum Beispiel aus dem Magen-/Darm-Trakt, der Lunge oder der Brust) siedeln in die Leber ab und wachsen dort heran.

- häufigste Krebserkrankung der Leber
- Etwa 50 Prozent der bösartigen Erkrankungen des Dickdarms metastasieren im Verlauf der Erkrankung in die Leber.
- Metastasen der Leber führen klinisch in der Regel erst spät zu Beschwerden.
- Die Behandlung wie auch die Prognose sind abhängig von der Anzahl und Größe der Metastasen.

Gutartige Lebertumoren: Gewebsneubildungen in der Leber, die keine Metastasen bilden

- verursachen keine oder kaum Beschwerden (größenabhängig)
- werden meist zufällig entdeckt oder bleiben unentdeckt
- können hormonell assoziiert sein, häufiger bei Frauen als bei Männern
- genaue Ursache der gutartigen Lebertumoren nicht in allen Fällen bekannt
- Zu den gutartigen Tumoren der Leber zählen in erster Linie Leberhämangiome (8 bis 20 Prozent der Bevölkerung) und die fokale noduläre Hyperplasie (FNH, etwa drei Prozent). Das seltene Leberzelladenom ist zwar gutartig, kann aber spontan einbluten und dann lebensbedrohlich sein.

Curriculum Vitae

Dr. med. Hans-Peter Weskott
Vorstandsmitglied der DEGUM, Leiter Zentrale Sonografie
Abteilung, Klinikum Siloah, Klinikum Region Hannover



Medizinstudium

1970	Humboldt-Schule Hannover
1970–1973	Ruhr-Universität Bochum, Medizinstudium
1973–1977	Medizinische Hochschule Lübeck
1977–1978	KKH Eutin: Medizinalassistentenzeit
1978–1980	Henriettenstift Hannover: Radiologische Abteilung
1980–1985	Siloah Krankenhaus, Hannover: Medizinische Klinik

Beruflicher Werdegang

1979	Promotion, Medizinische Hochschule Lübeck
1985	Facharzt Innere Medizin, Klinikum Siloah, Hannover
1985–2007	Oberarzt, Medizinische Klinik II, Klinikum Siloah, Hannover
seit 2007	Leiter der Zentralen Ultraschall Abteilung, Klinikum Siloah, Klinikum Region Hannover

Arbeitserfahrung

1985–heute	Studentische Ausbildung
1982–heute	Leiter der Sonografie Medizinische Klinik II, Klinikum Siloah
seit 2000	DEGUM Seminarleiter Sektion Innere Medizin

Klinische Schwerpunkte

- Blutflussdarstellung und -quantifizierung mittels Doppler und Non-Doppler-Techniken
- Klinischer Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln seit 1996
- Intraoperativer Ultraschall, Ultraschallgeführte Interventionen
- 3-D, 4-D-Bildgebung
- Mitarbeit in Tumor Boards

Mitgliedschaften

- Bundesverband Deutscher Internisten (BDI)
- Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)
- Ehrenmitglied der Ungarischen Radiologischen Gesellschaft
- Mitglied der Chinesischen Gesellschaft „Society of Vessels and Superficial Organs Ultrasound“

Curriculum Vitae

Professor Dr. med. Thomas Albrecht
Leitender Oberarzt an der Klinik und Hochschulambulanz für
Radiologie und Nuklearmedizin, Charité – Universitätsmedizin
Berlin, Campus Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin und
Humboldt-Universität zu Berlin

* 1965



Medizinstudium

- 1984–1990 Freie Universität Berlin
- 1987–1988 Zwei Gastsemester an der Leopold-Franzens-Universität Innsbruck
- 1988–1989 Ein akademisches Jahr als Stipendiat des DAAD an der University of Manchester
- 1990 Ein Trimester des praktischen Jahres am Department of Radiology der University of California, San Francisco
- Dez. 1990 Drittes Staatsexamen

Beruflicher Werdegang

- 1991–1992 Arzt im Praktikum, I. Innere Abteilung, Schwerpunkt Kardiologie, Krankenhaus Moabit, Berlin, Leiter: Professor Dr. med. K. P. Schüren
- 1992–1993 Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Klinik und Poliklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, FU-Berlin, Direktor: Professor Dr. med. Dr. h.c. K.-J. Wolf
- 1993–1997 Auslandsaufenthalt als Ausbildungsassistent („Specialist Registrar“) am Department of Imaging, Hammersmith Hospital, Imperial College, London, Direktor: Professor D. J. Allison, MD.
- 1994 Sechsmonatige Rotation in die Nuklearmedizin, Hammersmith Hospital, Imperial College, London
- 1995 Sechsmonatige Rotation in die Kinderradiologie, Great Ormond Street Hospital for Sick Children, London
- 1996 Fellowship of the Royal College of Radiologists (FRCR, britische Facharztprüfung, anerkannt als Facharzt für diagnostische Radiologie durch die Ärztekammer Berlin)
- 1997–1998 Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Klinik und Poliklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, FU-Berlin (seit 2003 Bestandteil der Charité – Universitätsmedizin Berlin),

Direktor Professor Dr. med. Dr. h.c. K.-J. Wolf

seit Feb. 1998 Oberarzt

seit Jan. 2004 Leitender Oberarzt

Klinische Schwerpunkte

- Schnittbilddiagnostik von Abdomen und Thorax
- Cardio-vaskuläre Diagnostik
- Vaskuläre und nicht-vaskuläre Interventionen
- Interventionelle Tumorthherapie (Thermoablation, Chemotherapie)

Akademischer Werdegang

- 1991 Promotion: „Zur intraoperativen Strahlentherapie des Pankreaskarzinoms – radioonkologische Aspekte“, Doktorvater: Professor Dr. med. Dr. h.c. H. Frommhold, Universität Innsbruck (promoviert an der FU-Berlin)
- 2002 Habilitation: „Kontrastmitteleinsatz in der Sonographie fokaler Leberläsionen - Grundlagen und klinische Ergebnisse“ (FU-Berlin)
- 2005 Tertio loco, W3-Professur für Radiologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
- Okt. 2007 APL-Professur der Charité

Wissenschaftliche Schwerpunkte

- Diagnostik von Lebertumoren (neue Verfahren und Kontrastmittel)
- Thermoablation von Lebertumoren
- Nicht-invasive Gefäßdiagnostik
- Restenoseprophylaxe nach PTA durch lokale Medikamentenapplikation

Mitgliedschaften und Funktionen in Berufsverbänden

- Deutsche Röntgengesellschaft; seit 2002 Vorstandsmitglied der AG Methoden und Grundlagenforschung
- Deutsche Gesellschaft für interventionelle Radiologie
- Berliner Röntgengesellschaft; Schriftführer 1999–2001
- Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
- Fellow of the Royal College of Radiologists, England
- European Society of Radiology
- Radiological Society of North America

Curriculum Vitae

Privatdozentin Dr. med. Deike Strobel
Stellvertretende Leiterin der Sektion Innere Medizin der DEGUM
Leitung des Schwerpunkts Hepatologie, Medizinische Klinik I,
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen



Beruflicher Werdegang

- | | |
|------------|---|
| 1980–1986 | Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Alexander-Universität |
| 22.12.1986 | Promotion |
| 1986–1989 | Wissenschaftliche Assistentin an der Medizinischen Klinik I mit Poliklinik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (Professor Dr. E.G.Hahn) |
| 1989–1991 | Postdoctoral Fellow, Department of Biochemistry and Molecular Medicine, Thomas Jefferson University, Philadelphia, USA |
| 9/1991 | Postdoctoral Fellow, Liver Core Center, San Francisco General Hospital, USA |
| seit 1991 | Medizinischen Klinik I mit Poliklinik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (Professor Dr. E.G. Hahn) |
| 1994 | Fachärztin für Innere Medizin |
| 2002 | Oberärztin der Medizinischen Klinik I Erlangen
Leitung der Ultraschallabteilung der Medizinischen Klinik I Erlangen |
| 2002 | Habilitation |
| 2005 | Schwerpunktsbezeichnung Gastroenterologie |
| 2007 | Sektion Innere Medizin der DEGUM (stellvertretende Leitung) |
| 2008 | Leitung des Schwerpunkts Hepatologie an der Medizinischen Klinik I Erlangen |

Wissenschaftliche Schwerpunkte

- Initiierung und Leitung der deutschen Multizenterstudie zum Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln zur Charakterisierung von Lebertumoren innerhalb der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)
- Initiierung und Leitung der deutschen Multizenterstudie zum Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln zur Metastasendetektion bei kolorektalen Karzinomen innerhalb der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
- Initiierung und Leitung der deutschen Multizenterstudie zum Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln zur Metastasendetektion bei Pankreaskarzinomen innerhalb der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin

Curriculum Vitae

Dr. med. Stephan Kersting
Bereichsleiter Pankreastransplantation in der Abteilung für
Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Carl
Gustav Carus, Technische Universität Dresden

*1973



Aus- und Weiterbildung

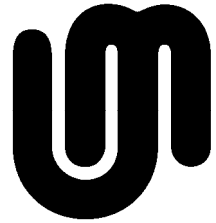
1993–1995	Medizinstudium, Vorklinik: Albert-Ludwig Universität, Freiburg
1995–1999	Medizinstudium, Klinik: Ludwig Maximilians Universität, München
1999	Approbation als Arzt
2006	Facharzt für Chirurgie
2008	Facharzt Gefäßchirurgie

Berufliche Laufbahn

Nov. 99–März 2000	Forschung und Lehre am Anatomischen Institut, Universität München; Direktor: Professor R. Putz
Mai 2000–heute	AiP, Assistenzarzt, Facharzt in der Abteilung für Viszeral-, Thorax und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden; Direktor: Professor H.D. Saeger
April 2004–Aug. 2005	Forschungsrotation in der Abteilung für Experimentelle Diabetologie; Direktor: Professor M. Solimena
Nov. 2004–Feb. 2005	Forschungsaufenthalt am Diabetes Research Institute, Miami FL USA, Direktor: Professor C. Ricordi
Seit Febr. 2008	Bereichsleiter Pankreastransplantation in der Abteilung für Viszeral-, Thorax und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

Akademischer Grad

Juni 2000	Doctor Medicinae
-----------	------------------



Bestellformular Fotos

Pressekonferenz der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)

Genaueste Diagnostik bei geringem Risiko – Wie unterscheidet Kontrastultraschall zwischen „Gut und Böse“?

Termin: Mittwoch, den 29. Oktober 2008, 11.00 bis 12.00 Uhr

Ort: Tagungszentrum im Haus der Bundespressekonferenz, Raum IV
Schiffbauerdamm 40, 10117 Berlin

Bitte schicken Sie mir folgende(s) Foto(s) per E-Mail:

- Dr. med. Hans-Peter Weskott
- Professor Dr. med. Thomas Albrecht
- Privatdozentin Dr. med. Deike Strobel
- Dr. med. Stephan Kersting
- Leitlinien zur Durchführung von Kontrastmittel-Ultraschall

Vorname:	Name:
Redaktion:	Ressort:
Anschrift:	PLZ/Ort:
Telefon:	Fax:
E-Mail-Adresse:	Unterschrift:

Bitte beachten Sie, dass diese pdf-Datei „Strobel et al. Contrast-enhanced Ultrasound for... Ultraschall in Med 2008; 29:499-505“ ausschließlich für Ihre persönlichen Recherchezwecke verwendet werden darf. Die Datei darf nicht weitergegeben, vervielfältigt oder online frei zugänglich gemacht werden. Copyright: Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.

Bitte an 0711 8931–984 zurückfaxen.

Ihr Kontakt für Rückfragen:

DEGUM-Pressestelle
Anna Julia Voormann
Postfach 30 11 20
70451 Stuttgart
Tel.: 0711 8931–552
E-Mail: voormann@medizinkommunikation.org