

# Ultraschall


in der Medizin

European Journal of Ultrasound

2008 • 29. Jahrgang • Seite 28–44

[www.thieme-connect.de/ejournals](http://www.thieme-connect.de/ejournals)

**Sonderdruck**



## Leitlinien und Empfehlungen für die gute klinische Praxis zur Durchführung von Kontrastmittel-Ultraschall (KMUS) – Update 2008

Übersetzung des folgenden Artikels aus *Ultraschall in der Medizin*: Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) – Update 2008. *Ultraschall in Med* 2008; 29: 28–44

### Verlag und Copyright:

© 2008 by  
Georg Thieme Verlag KG  
Rüdigerstrasse 14  
70469 Stuttgart  
ISSN 1860-0565

Nachdruck nur mit  
Genehmigung des Verlages

# Leitlinien und Empfehlungen für die gute klinische Praxis zur Durchführung von Kontrastmittel-Ultraschall (KMUS) – Update 2008

## Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) – Update 2008

### Autoren

M. Claudon<sup>1</sup>, D. Cosgrove<sup>2</sup>, T. Albrecht<sup>3</sup>, L. Bolondi<sup>4</sup>, M. Bosio<sup>5</sup>, F. Calliada<sup>6</sup>, J.-M. Correas<sup>7</sup>, K. Darge<sup>8</sup>, C. Dietrich<sup>9</sup>, M. D'Onofrio<sup>10</sup>, D. H. Evans<sup>11</sup>, C. Filice<sup>12</sup>, L. Greiner<sup>13</sup>, K. Jäger<sup>14</sup>, N. de Jong<sup>15</sup>, E. Leen<sup>16</sup>, R. Lencioni<sup>17</sup>, D. Lindsell<sup>18</sup>, A. Martegani<sup>19</sup>, S. Meairs<sup>20</sup>, C. Nolsøe<sup>21</sup>, F. Piscaglia<sup>22</sup>, P. Ricci<sup>23</sup>, G. Seidel<sup>24</sup>, B. Skjoldbye<sup>25</sup>, L. Solbiati<sup>26</sup>, L. Thorelius<sup>27</sup>, F. Tranquart<sup>28</sup>, H. P. Weskott<sup>29</sup>, T. Whittingham<sup>30</sup>

### Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

### Aufbau der Themengruppen

	Vorsitzende
Einleitung	D. H. Evans
1 Grundsätzliche Überlegungen	
2 Leber	
2.1 Charakterisierung fokaler Leberläsionen	E. Leen
2.2 Erkennung fokaler Leberläsionen	T. Albrecht
2.3 Überwachung ablativer Maßnahmen	L. Solbiati
3 Niere	Hp. Weskott
4 Reflux	K. Darge
5 Pankreas	M. D'Onofrio
6 Stumpfes Bauchtrauma	L. Thorelius
7 Transkranieller US	S. Meairs
8 Technischer Anhang	C. Nolsøe

Ultraschall(US)-Kontrastmittel (USKM) finden in Verbindung mit speziellen Bildgebungsverfahren zunehmende Akzeptanz bei der klinischen Anwendung von diagnostischer Bildgebung und der post-interventionellen Untersuchung verschiedener Organe. Wer mit diesem Gebiet nicht eng verbunden ist, findet es möglicherweise schwierig, mit den raschen Entwicklungen von Technologie und Techniken Schritt zu halten. Beim EUROSON-Kongress in Kopenhagen im März 2003 kam man überein, dass die Erstellung eines Dokuments wünschenswert wäre, welches eine Beschreibung der essenziellen technischen Voraussetzungen, der vorgesehenen Untersucherqualifikationen, der vorgeschlagenen Untersuchungsabläufe und -schritte, eine Anleitung zur Bildinterpretation, empfohlene und etablierte klinische Indikationen sowie Sicherheitsaspekte zum Inhalt hat.

Anfänglich wurde lediglich eine Gruppe von Leitlinien für die Anwendung von Ultraschallkontrastmitteln bei der Untersuchung der Leber erstellt. Diese wurden im Detail bei einem EFSUMB-Konsensus-Treffen in Rotterdam im Januar 2004 vorgestellt und diskutiert. Das hieraus hervorgegangene Konsensusdokument wurde 2004 in der August-Ausgabe der *Ultraschall in der Medizin – European Journal of Ultrasound* – veröffentlicht und wurde auch

in Französisch [1] und Chinesisch [2] publiziert. Seither ist jedoch einige Zeit vergangen und EFSUMB und die Expertengruppe, die diese ersten Leitlinien entwickelt haben, waren 2006 der Ansicht, dass die Leitlinien überprüft und dahingehend erweitert werden sollten, dass sie Anwendungsempfehlungen für die Untersuchung der Niere, des vesiko-ureteralen Reflux, des Pankreas, bei Trauma und für die zerebrale Durchblutung enthalten sollten. Um die Erstellung dieser neuen Leitlinien und Empfehlungen zu erleichtern, wurden zwei weitere Expertentreffen abgehalten, das erste in Bologna im September 2006 in Verbindung mit dem EUROSON/SIUMB-Treffen, das zweite direkt im Anschluss an das European Symposium on Ultrasonic Contrast Imaging in Rotterdam im Januar 2007.

Wie zuvor stützen sich diese Leitlinien auf ausgedehnte Literaturübersichten einschließlich Ergebnissen von prospektiven klinischen Untersuchungen. Bei Themen, für die keine ausreichenden Studiendaten verfügbar waren, wurden die Aussagen von Experten-Komitees herangezogen oder der während der Konsensuskonferenzen im Gebiet des Ultraschalls und des Kontrastmittel-Ultraschalls (KMUS) formulierte Expertenkonsensus. Während des Expertentreffens in Rotterdam wurden viele zusätzliche neue und faszinierende Entwicklungen diskutiert; es wurde jedoch als verfrüht angesehen, diese in die jetzigen Empfehlungen aufzunehmen, auch wenn sie schnell Eintritt in den klinischen Alltag finden.

Diese Leitlinien und Empfehlungen vermitteln grundsätzliche Ratschläge für die Anwendung von USKM. Sie sollen dazu dienen, standardisierte Untersuchungsabläufe für die Anwendung und Gabe von USKM zu erstellen und die Versorgung der Patienten zu verbessern. Die Versorgung der Patienten muss dabei unter Berücksichtigung der im Einzelfall jeweils zu Verfügung stehenden klinischen Daten erfolgen. Diese zweite Fassung wird Veränderungen unterliegen, die zukünftige Fortschritte der wissenschaftlichen Erkenntnis und das sich rasch entwickelnde Gebiet der US-Technologie widerspiegeln.

eingereicht 7.12.2007  
akzeptiert 10.12.2007

### Bibliografie

DOI 10.1055/s-2008-1027534  
*Ultraschall in Med* 2008; 29:  
28–44 © Georg Thieme Verlag  
KG Stuttgart · New York ·  
ISSN 0172-4614

### Korrespondenzadresse

**Prof. Michel CLAUDON**  
Department of Radiology, CHU  
de Nancy Brabois  
Allée du Morvan  
54511 Vandoeuvre les  
Tel.: ++33/3/83 15 41 83  
Fax: ++33/3/83 15 35 23  
m.claudon@chu-nancy.fr

## 1 Allgemeine Überlegungen

### 1.1 Einleitung

Die Entwicklung der Ultraschall-Kontrastmittel (USKM), welche als Blutpooltracer dienen, hat die Grenzen der konventionellen B-Bild- und der Farb- oder Power-Doppler-Sonografie überwunden und die Darstellung der parenchymalen Mikrovaskularisation ermöglicht [3–5]. Abhängig vom jeweiligen Kontrastmittel und der Ultraschallmethode wird die dynamische Kontrastverstärkung der betreffenden Läsion während intermittierender oder kontinuierlicher Bildgebung dargestellt. Verstärkungsmuster werden während aufeinander folgender vaskulärer Phasen dargestellt (d. h. arterielle, portal-venöse und Spätphase bei Leberläsionen), ähnlich dem Kontrastmittel-CT (KMCT) und/oder dem Kontrastmittel-MRT (KMMRT). Kontrastmittelverstärkter Ultraschall (KMUS) und KMCT oder KMMRT sind nicht gleichwertig, da US-Kontrastmittel eine unterschiedliche Pharmakokinetik haben und auf den intravaskulären Raum beschränkt sind, während die Mehrzahl der augenblicklich zugelassenen Kontrastmittel für CT und MRT sehr schnell aus dem intravaskulären Raum in den Extrazellulärraum transportiert wird.

Ein der Kontrastmittelsonografie innewohnender Vorteil ist die Möglichkeit, die Kontrastanreicherungsverläufe in Echtzeit mit einer erheblich größeren zeitlichen Auflösung zu untersuchen, als dies bei anderen Bildgebungsverfahren möglich ist, ohne die Notwendigkeit vordefinierter Untersuchungszeitpunkte oder von Bolus-Tracking. Die Anwendung kann zudem wiederholt werden, da die Verträglichkeit der USKM ausgezeichnet ist.

Neben der intravenösen Gabe ist auch die intrakavitäre KM-Applikation möglich, zum Beispiel intravesikal.

KMUS-Untersuchungen unterliegen denselben Beschränkungen wie andere Ultraschallanwendungen: Wenn die Basisultraschalldarstellung sehr suboptimal ist, kann die KMUS-Untersuchung die Erwartungen enttäuschen.

### 1.2 In Europa kommerziell erhältliche US-Kontrastmittel

In den europäischen Ländern sind gegenwärtig vier transpulmonale USKM zugelassen und werden vertrieben:

- ▶ Levovist® (Luft mit einer Galaktose- und Palminsäure als Surfactant) (Schering, 1996 eingeführt). Die Hauptindikationen umfassen die Untersuchung von Herz, Abdomen, vesiko-ureteralem Reflux sowie transkranielle Anwendungen.
- ▶ Optison® (Octafluoropropan [Perflutren] mit einer Albumin-Hülle) (GE Healthcare, 1998 eingeführt). Einzige Indikation bisher: Herz.
- ▶ SonoVue® (Schwefelhexafluorid mit einer Phospholipidhülle) (Bracco, 2001 eingeführt). Zugelassene Indikationen sind Herz (Darstellung der Endokard-Begrenzung), makrovaskulär (zerebrale und periphere Arterien, Pfortader) und mikrovaskulär (Diagnostik von fokalen Läsionen in Leber und Brustdrüse).
- ▶ Luminity® (Octafluoropropan Perflutren mit einer Lipidhülle) (Bristol-Myers Squibb, eingeführt 2006). Einzige Indikation bisher: Herz.

Zusammensetzung, Verpackung, Aufbewahrung, Indikationen und Kontraindikationen dieser Mittel sind im Einzelnen im Anhang 1 aufgeführt.

Es gibt weitere Kontrastmittel, die außerhalb Europas zugelassen sind oder noch untersucht werden.

### 1.3 Kontrastmittel-Bildgebungsverfahren

#### 1.3.1 Grundlagen der Kontrastmittel und kontrast-spezifischen Bildgebungsverfahren

Die bei der Sonografie gegenwärtig verwendeten USKM zeichnen sich durch eine Mikrobläschenstruktur aus, welche aus Gasbläschen besteht, die von einer Hülle stabilisiert werden [3, 4, 6–8]. USKM wirken als Blutpool-Mittel. Sie verstärken die Rückstreuung erheblich und sind daher nützlich für die Verstärkung des Echosis-

nals zur Untersuchung von strömendem Blut. Obwohl hohe Konzentrationen von Mikrobläschen auch mit konventionellem Ultraschall dargestellt werden können, zeigt die Erfahrung, dass deren diagnostischer Einsatz im Allgemeinen einen kontrastspezifischen Bildgebungsmodus erfordert.

Kontrastspezifische US-Verfahren beruhen hauptsächlich auf der Auslöschung und/oder Trennung der linearen US-Signale vom Gewebe und Ausnutzung der nicht linearen Antwort der Mikrobläschen [9–12].

Die nicht lineare Antwort der Mikrobläschen beruht auf zwei unterschiedlichen Mechanismen:

- ▶ nicht lineare Antwort durch Oszillation der Mikrobläschen bei niedrigem Schalldruck, um die Zerstörung der Mikrobläschen zu minimieren,
- ▶ hoch energetische, nicht lineare Breitbandantwort aufgrund der Zerstörung der Mikrobläschen.

Nicht lineare harmonische US-Signale können auch im Gewebe selbst entstehen, indem die Schallwelle während ihrer Ausbreitung im Gewebe verzerrt wird. Das Ausmaß dieser harmonischen Antwort bei einer gegebenen Frequenz nimmt mit dem Schalldruck zu, welcher proportional zum mechanischen Index (MI) ist. USKM mit Gas von geringer Löslichkeit (d. h. SonoVue®, Optison®, Luminity®) sind gekennzeichnet durch die Kombination erhöhter Stabilität mit einem günstigen Resonanzverhalten bei niedrigem Schalldruck. Dies erlaubt eine minimal-destruktive kontrastspezifische Bildgebung bei niedrigem MI und ermöglicht effektive Untersuchungen über mehrere Minuten mit Echtzeit-Darstellung des dynamischen Kontrastverstärkungsmusters.

Techniken mit niedrigem MI bewirken zudem eine effektive Unterdrückung des Gewebesignals, da die nicht lineare Antwort des Gewebes minimal ist, wenn niedrige Schalldrücke verwendet werden [9, 12, 13].

Die US-Darstellung mit luftgefüllten Mikrobläschen (Levovist®) bei hohem Schalldruck beruht auf der Zerstörung der Mikrobläschen, was eine erhebliche Einschränkung der Echtzeitdarstellung bedeutet.

#### 1.3.2 Intrakavitäre Gabe von USKM

Neben der zur intravenösen Gabe eignen sich USKM auch zur intrakavitären Applikation, besonders zur kontrastverstärkten Miktions-Urosonografie (MUS) [14–16]. Nach intravesikaler Gabe verstärken die USKM die Rückstreuung des Blaseninhalts erheblich. Daher kann ein Reflux der Mikrobläschen in den Ureter und das Nierenbecken hinein sowie ein Abfluss in die Harnröhre gut dargestellt werden. Levovist® ist in einer Reihe von Ländern für diese Indikation bei Kindern zugelassen. Einige Studien zur Anwendung von SonoVue® bei der sonografischen Refluxuntersuchung sind kürzlich veröffentlicht worden [17–20].

#### 1.3.3 Beurteilung einer antiangiogenen Behandlung

Da eine antiangiogene Behandlung sehr häufig Nekrosen ohne Veränderung des Volumens des ursprünglichen Tumors verursacht, eignen sich neue funktionelle Bildgebungsverfahren besonders gut für die frühe Auswertung des Therapieerfolgs [21], eine Aufgabe, für die die RECIST und WHO-Größenkriterien [22, 23] ungeeignet erscheinen. Untersuchungen verschiedener Tumorarten, welche mit spezifischen Therapien behandelt wurden, haben kürzlich bestätigt, dass die Anwendung von Mikrobläschenkontrastmitteln eine frühe Vorhersage des Therapieerfolgs ermöglicht, wobei Veränderungen in der parenchymalen Perfusion und die Ausbildung von Nekrosen ohne Veränderung des Tumolvolumens nachweisbar waren [24, 25]. Der frühe Nachweis einer sekundären Therapieresistenz konnte ebenfalls 6 bis 9 Monate vor Zunahme der Tumormasse dargestellt werden, wodurch die Möglichkeit einer raschen Anpassung der therapeutischen Strategie gegeben war [26].

### 1.3.4 Ausrüstung und technische Voraussetzungen

Siehe Systemspezifikationen Anhang 2.

### 1.4 Anwender-Training

Die Mindestvoraussetzungen der EFSUMB für die Ausbildung in klinischer Sonografie sehen drei Stufen vor [27]. Es ist davon auszugehen, dass die meisten Kontrastmittel-Ultraschalluntersuchungen von Anwendern der Stufe 2 oder 3 vorgenommen werden. Spezielle Mindestvoraussetzungen für die Ausbildung in der Anwendung von Ultraschallkontrastmitteln werden formuliert.

Es wird empfohlen, dass Untersucher, die die Kontrastmittelsonografie anwenden wollen, Erfahrung sammeln, indem sie von Experten durchgeführte Untersuchungen beobachten. Sie sollten zudem sichergehen, dass ihre apparative Ausrüstung in Zusammenarbeit mit den jeweiligen Herstellern für die Durchführung von Kontrastmitteluntersuchungen optimiert wird. Ferner ist es wichtig, dass in ihrer eigenen Abteilung genügend Untersuchungen durchgeführt werden und verschiedene Arten pathologischer Veränderungen beobachtet werden können, um die notwendigen Fertigkeiten zu erwerben und zu erhalten.

### 1.5 Überlegungen zur Sicherheit

Im Allgemeinen sind Ultraschallkontrastmittel sehr sicher und haben eine niedrige Nebenwirkungsrate. Sie sind nicht nephrotoxisch und beeinflussen die Schilddrüse nicht; deshalb ist es unnötig, vor der Untersuchung Nierenfunktionstests durchzuführen. Ultraschallkontrastmittel sind für die Schwangerschaft nicht zugelassen und in manchen Ländern stellt Stillen eine Kontraindikation dar.

Die Inzidenz schwerer Hypersensitivitäts- oder allergischer Reaktionen ist niedriger als bei den gegenwärtigen Röntgen- oder vergleichbaren MRT-Kontrastmitteluntersuchungen. Lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen bei der abdominalen Applikation liegen nach Berichten bei 0,001% [28]. Untersucher sollten deshalb die notwendigen Vorkehrungen treffen.

Es gibt Berichte über einige wenige Todesfälle bei schwerkranken Patienten nach echokardiografischen Kontrastmittel-Ultraschalluntersuchungen. Kontraindikationen für die Anwendung von SonoVue® wurden mit der EMEA 2004 festgelegt. Im Oktober 2007 hat die Food and Drug Administration eine Warnung herausgegeben für die Anwendung von Definity® und Optison® bei Patienten mit schweren kardiopulmonalen Erkrankungen (FDA Alert 10/2007): Die Grundlage für die Warnung wird gegenwärtig, im Dezember 2007, von Wissenschaftlern und Klinikern sowie anderen Regulierungsbehörden überprüft.

Bei echokardiografischen Untersuchungen ist über vorzeitige Ventrikelkontraktionen berichtet worden, wenn Ultraschall mit hohem MI in Verbindung mit end-systolischer Triggerung zur Anwendung kam [29, 30], und die Freisetzung von subklinischen myokardialen Biomarkern wird in Studien mit hohem MI erwähnt [31].

Es gibt die theoretische Möglichkeit, dass die Interaktion von diagnostischem Ultraschall und Kontrastmitteln Bioeffekte hervorrufen könnte. Zelluläre Auswirkungen sind in vitro beobachtet worden, wie Sonoporation, Hämolyse oder Zelltod. Auch wenn dies in vitro beobachtet wurde, könnten solche Bioeffekte für die In-vivo-Situation von Bedeutung sein, da sie durch Interaktion von einzelnen Gasteilchen und einzelnen Zellen entstehen. Daten aus kleinen Tiermodellen lassen vermuten, dass mikrovaskuläre Rupturen auftreten könnten, wenn Mikrobubbles beschallt werden. Dies könnte ein potenzielles Sicherheitsrisiko darstellen in speziellen Situationen, in denen solche Gefäßschäden klinisch relevant wären, wie z.B. beim Auge oder dem Gehirn.

Der MI stellt einen nützlichen, wenn auch sehr groben Indikator für potenzielle nicht thermische Effekte dar. Die Möglichkeit nicht thermischer Bioeffekte besteht bei allen Formen der Untersuchung inklusive 2D- und 3D-Darstellung.

Anwender sollten den potenziellen klinischen Nutzen der Kontrastmittelanwendung gegen die hiermit assoziierten theoretisch möglichen schädlichen Bioeffekte beim Menschen abwägen.

Hier einige allgemeine Empfehlungen:

- ▶ Reanimationsausrüstung sollte vorhanden sein.
- ▶ Man sollte Vorsicht walten lassen bei der Off-label-Anwendung von Ultraschallkontrastmitteln für Gewebe, bei denen Schäden der Mikrovaskularisation schwere klinische Folgen haben könnten, wie z.B. beim Auge, dem Gehirn oder beim Neugeborenen.
- ▶ Wie bei allen diagnostischen Ultraschallanwendungen sollte der Untersucher sich bewusst sein, dass es wünschenswert ist, den angegebenen MI und den Thermoindex (TI) möglichst niedrig zu halten und unnötig lange Beschallungszeiten zu vermeiden.
- ▶ Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Ultraschallkontrastmitteln bei Patienten mit schwerer Herzkranzgefäßerkrankung.
- ▶ Die Anwendung von Ultraschallkontrastmitteln innerhalb von 24 Stunden vor extrakorporaler Stoßwellentherapie sollte vermieden werden.

## 2 Leber

Fokale Leberläsionen sind zur häufigsten Indikation für die Anwendung von Kontrastmittel-Ultraschall geworden (abgesehen von den echokardiografischen Anwendungen), weil diese gegenüber dem konventionellen Ultraschall große Verbesserungen hinsichtlich der Erfassung und Charakterisierung solcher Läsionen bietet. Unter Beachtung einiger Einschränkungen, die in den folgenden Abschnitten behandelt werden, ist der Kontrastmittel-Ultraschall mittlerweile dem Kontrast-MRT ebenbürtig und übertrifft diesen in einigen Fällen bezüglich der Genauigkeit. Dies ist teilweise auf die Echtzeit-Untersuchung zurückzuführen, die wichtige Informationen über schnelle Flussphänomene liefert; die CT, mit ihrer zeitlich getrennten Darstellung, verpasst diese gelegentlich. Das Verweilen von Mikrobubbles nach der Phase der Kontrastierung der großen Gefäße (der Spätphase) stellt einen Marker für den sinusoidalen Raum dar. Veränderungen, die diesen vaskulären Raum nicht aufweisen, nämlich Metastasen, erscheinen als Defekte in der Spätphase.

Die Spätphase dient daher vornehmlich der Erkennung von malignen Veränderungen, während die arterielle Phase hauptsächlich für die Charakterisierung von fokalen Leberveränderungen von Nutzen ist. In diesem Abschnitt wird zunächst die Charakterisierung besprochen und anschließend der Nachweis. Wenn dies auch unlogisch erscheint, drückt es doch den Untersuchungsablauf aus, der durch die Hämodynamik der Leber bestimmt wird.

### 2.1 Charakterisierung von fokalen Leberläsionen (FLL)

#### 2.1.1 Hintergrund

Aufgrund der dualen Blutversorgung der Leber durch die A. hepatica (25–30%) und die Pfortader (70–75%) können drei überlappende vaskuläre Phasen definiert und mittels Kontrastmittelsonografie dargestellt werden. Abhängig von den individuellen Durchblutungsverhältnissen beginnt die ausschließlich von der A. hepatica ausgehende Kontrastmittelanreicherung normalerweise 10–20 Sekunden nach der Injektion in eine periphere Vene und hält ungefähr 10–15 Sekunden an. Hierauf folgt die portal-venöse Phase, die gewöhnlich bis zu 2 Minuten nach Kontrastmittelinjektion anhält. Die Spätphase dauert bis zu Elimination des Ultraschallkontrastmittels aus dem Leberparenchym, bei SonoVue® bis zu 4–6 Minuten nach Injektion. Diese späte Phase unterscheidet sich von der Equilibrium-Phase der extrazellulären CT- und MRT-Kontrastmittel. Das Zustandekommen der Spätphase ist weiterhin Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion; mögliche Mechanismen sind sinusoidales Pooling oder Aufnahme durch das RES/Kupffer-Zellen [32, 33] (☉ Tab. 1).



**Tab. 1** Vaskuläre Phasen beim Kontrastmittelultraschall der Leber. Die individuelle allgemeine hämodynamische Situation eines jeden Patienten beeinflusst den Zeitpunkt des Einsetzens der drei vaskulären Phasen

Darstellung		
Zeit nach Injektion (Sekunden)		
Phase	Start	Ende
arteriell	10 – 20	25 – 35
portal-venös	30 – 45	120
spät	> 120	Verschwinden der Bläschen (ca. 240 – 360)

Die arterielle Phase vermittelt Informationen über das Ausmaß und das Muster der Durchblutung. Die portale und die späte Phase bieten Informationen über das Auswaschen des Ultraschallkontrastmittels aus den betreffenden Läsionen im Vergleich zum normalen Leberparenchym.

Die Anreicherung in der portalen und späten Phase kann wichtige Informationen über die Eigenschaften der Veränderung bieten: Die meisten malignen Veränderungen sind hypointens, während die Mehrzahl der soliden benignen Veränderungen iso- oder hyperintens ist [34 – 59].

## 2.1.2 Untersuchungsablauf

### 2.1.2.1 Techniken mit niedrigem mechanischem Index (MI)

Kontrastspezifische Techniken mit niedrigem MI erlauben bei der Anwendung von gashaltigen Kontrastmitteln geringer Löslichkeit die dynamische Darstellung der Veränderung mit anschließender Auswertung der drei verschiedenen vaskulären Phasen.

Im Folgenden die vorgeschlagenen Schritte des Untersuchungsablaufs:

- ▶ Basisuntersuchung mit B-Mode, ggf. einschließlich Doppler-Techniken.
- ▶ Nach Identifizierung der Zielläsion(en) wird der Schallkopf in einer stabilen Position gehalten, während der Bildmodus auf die Einstellung mit kontrastspezifischem niedrigem mechanischem Index verändert wird.
- ▶ Bei der Anwendung von kontrastspezifischen Ultraschallmodi mit niedrigem MI kommt es darauf an, möglichst viel Gewebeauslöschung unter Beibehaltung genügender Eindringtiefe zu erreichen (eine Funktion von MI und Gain, welche beide angepasst werden müssen). Die ausreichende Auslöschung der Gewebesignale ist durch das Verschwinden der parenchymalen Leber-Strukturen im B-Mode gekennzeichnet. Größere vaskuläre Strukturen sowie einige anatomische Orientierungspunkte wie das Zwerchfell bleiben gerade noch erkennbar.
- ▶ Das Ultraschallkontrastmittel wird als Bolusinjektion verabreicht, gefolgt von der raschen Gabe von 5 – 10 ml Kochsalzlösung. Es ist ratsam, wenn möglich mindestens eine 20G-Nadel zu benutzen, um den Verlust von Bläschen durch mechanische Schädigung während der Injektion zu vermeiden. Eine Stoppuhr sollte zum Zeitpunkt der Kontrastmittelinjektion gestartet werden.
- ▶ Aufgrund des dynamischen Charakters der Echtzeit-Kontrastmittelsonografie empfiehlt es sich, die Untersuchung auf Video oder digitalen Medien zu dokumentieren (aussagekräftige Sequenzen für jede vaskuläre Phase sollten gespeichert werden).
- ▶ Hinweis: Bei einigen kontrastspezifischen Ultraschallmodi wird die simultane Darstellung von Gewebe und Kontrastsignalen ermöglicht. Diese Einstellung ist besonders nützlich bei kleinen Veränderungen, um sicherzugehen, dass die Zielregion während der Kontrastmitteluntersuchung im Schallfeld bleibt.
- ▶ Ein einziger Bolus ist normalerweise ausreichend, aber es können weitere Injektionen erfolgen, wenn die Untersuchung nach dem ersten Bolus nicht aussagekräftig war.

- ▶ Es wird eine kontinuierliche Darstellung über 60 – 90 Sekunden empfohlen, um eine ununterbrochene Untersuchung der arteriellen und portal-venösen Phase zu gewährleisten. Für die Untersuchung der späten Phase kann die Untersuchung intermittierend (mit Unterbrechungen) erfolgen, bis das Verschwinden des Kontrastmittels aus dem Gefäßsystem der Leber beobachtet wird.

### 2.1.2.2 Techniken mit hohem mechanischem Index (MI)

Techniken mit hohem mechanischem Index, bei denen die Mikrobubbles bewusst zerstört werden, wurden anfangs für die Charakterisierung von fokalen Leberveränderungen benutzt. Wenn nötig, wird eine intermittierende Darstellung während aller drei Phasen durchgeführt. Solche Techniken mit hohem mechanischem Index werden nicht länger empfohlen.

## 2.1.3 Bildinterpretation und Bewertung (Kontrastanreicherungsprofile fokaler Leberläsionen)

### 2.1.3.1 Benigne Befunde

Eine anhaltende Anreicherung in der spät-portalen Phase ist typisch für die meisten gutartigen soliden Leberveränderungen. Sie können noch weiter charakterisiert werden durch Anreicherungsmuster während der arteriellen Phase: d.h. Anreicherung der kompletten Läsion (FNH) oder initial periphere globulär-noduläre Anreicherung (Hämangiom).

In **Tab. 2** sind die typischen Kontrastierungsmuster für die folgenden Veränderungen zusammengefasst: Hämangiom, FNH, fokale Minderverfettung, fokale Verfettung, regenerativer Knoten, einfache Zyste, Adenom, Abszess.

### 2.1.3.2 Maligne Befunde

Hypokontrastierung von soliden Veränderungen (dunkler als die umgebende Leber) in der späten Phase kennzeichnet Malignität: Alle Metastasen weisen dieses Muster auf und bisher wurde keine Ausnahme berichtet. Ein typisches hepatozelluläres Karzinom (HCC) ist charakterisiert durch eine Hypervaskularität in der arteriellen Phase und Wash-out in der späten Phase. Atypische Variationen können auftreten, besonders bei gut differenzierten Tumoren, wie in der Tabelle beschrieben. Die arterielle Phase ist wichtig für den Nachweis der Hypervaskularisierung des HCC und von hypervaskularisierten Metastasen.

Ein blander (Blut-)Thrombus ist gewöhnlich gefäßfrei, obwohl sich bei guter Organisation des Thrombus venöse Rekanalisierungskanäle bilden können.

Ein Tumorthrombus der Portal- oder Lebervenen enthält maligne Neovaskularisationen, die durch KMUS nachgewiesen werden können, da diese aus zumindest teilweise lebensfähigem Tumorgewebe gebildet werden. Die Kontrastverstärkungsmuster sind anders (ein Aufleuchten (Blush) des Tumors statt feiner Gefäße) und die arteriellen Signale innerhalb des Tumors können durch den kontrastverstärkten Spektraldoppler bestätigt werden [60]. Ein ausgeprägtes Auswasch-Phänomen in den portalen und den Spätphasen kann bei metastatischer Portalvenenthrombose auftreten, bis hin zu einem echofreien Erscheinungsbild, und damit in dieser vaskulären Phase einem blanden Thrombus ähneln [61].

Die Kontrastanreicherungsmuster, die der Charakterisierung von malignen Veränderungen dienen (HCC, gefäßarme Metastasen, gefäßreiche Metastasen, Cholangiokarzinome) sind in **Tab. 3** zusammengefasst.

## 2.1.4 Empfohlene Anwendungen und Indikationen

KMUS sollte in Kenntnis der klinischen Daten und Laborbefunde durchgeführt und interpretiert werden. Aufgrund des typischen Musters der KMUS und bei passender klinischer Situation kann die Diagnosestellung von Hämangiomen, fokal nodulärer Hyperplasie, Metastasen und HCCs mit großer Wahrscheinlichkeit und Sicherheit erfolgen. Fokale Leberläsionen mit atypischen Verstär-

Tab. 2 Kontrastierungsmuster benigner fokaler Leberveränderungen

Tumor	arterielle Phase	portalvenöse-Phase	Spätphase
<i>Hämangiom</i>			
typische Kennzeichen	peripher-noduläre Kontrastierung, keine zentrale Kontrastierung	partielle/komplette zentripetale Füllung	komplette Kontrastierung
zusätzliche Kennzeichen	kleiner Befund: komplette, rasche zentripetale Kontrastierung		Bezirke ohne Kontrastierung
	Kontrastierung des Randsaums		
<i>FNH</i>			
typische Kennzeichen	stärkere Kontrastierung, komplett, früh	stärkere Kontrastierung	lebergleiche/stärkere Kontrastierung
zusätzliche Kennzeichen	Radspeichen-Arterien, zentrifugale Füllung	zentrale Narbe mit wenig Kontrastierung	zentrale Narbe mit wenig Kontrastierung
	zuführende Arterie		
<i>fokale Minderverfettung</i>			
typische Kennzeichen	lebergleiche Kontrastierung	lebergleiche Kontrastierung	lebergleiche Kontrastierung
<i>fokale Verfettung</i>			
typische Kennzeichen	lebergleiche Kontrastierung	lebergleiche Kontrastierung	lebergleiche Kontrastierung
<i>regenerativer Knoten</i>			
typische Kennzeichen	lebergleiche Kontrastierung	lebergleiche Kontrastierung	lebergleiche Kontrastierung
andere Kennzeichen	schwächere Kontrastierung		
<i>einfache Zyste</i>			
typische Kennzeichen	keine Kontrastierung	keine Kontrastierung	keine Kontrastierung
<i>Adenom</i>			
typische Kennzeichen	stärkere Kontrastierung, komplett	lebergleiche Kontrastierung	lebergleiche/schwächere Kontrastierung
zusätzliche Kennzeichen	Bezirke ohne Kontrastierung	stärkere Kontrastierung	
		Bezirke ohne Kontrastierung	Bezirke ohne Kontrastierung
<i>Abszess</i>			
typische Kennzeichen	Kontrastierung des Randsaums, keine zentrale Kontrastierung	Randsaum mit stärkerer/lebergleicher Kontrastierung, keine zentrale Kontrastierung	Randsaum mit wenig Kontrastierung
zusätzliche Kennzeichen	Septen mit Kontrastierung	Randsaum mit wenig Kontrastierung	keine zentrale Kontrastierung
	stärkere Kontrastierung eines Lebersegments	Septen mit Kontrastierung	
		stärkere Kontrastierung eines Lebersegments	

Tab. 3 Kontrastierungsmuster maligner fokaler Leberläsionen

Tumor	arterielle Phase	portalvenöse Phase	Spätphase
<i>HCC</i>			
typische Kennzeichen (bei Zirrhose)	stärkere Kontrastierung, komplett	lebergleiche Kontrastierung	wenig oder lebergleiche Kontrastierung
	Bezirke ohne Kontrastierung	Bezirke ohne Kontrastierung	
zusätzliche Kennzeichen	Korbmuster/chaotische Gefäße		
	Kontrastierung des Tumorthrombus in der PV und/oder HV		
atypische Kennzeichen	kein Kontrastierung des Befundes	kein Kontrastierung des Befundes	kein Kontrastierung des Befundes
<i>HCC bei nichtzirrotischer Leber</i>			
typische Kennzeichen	stärkere Kontrastierung	wenig oder kein Kontrastierung	wenig oder kein Kontrastierung
<i>hypovaskuläre Metastasen</i>			
typische Kennzeichen	Randsaum Kontrastierung	ohne Kontrastierung	wenig oder keine Kontrastierung
zusätzliche Kennzeichen	komplette Kontrastierung	Bezirke ohne Kontrastierung	
	Bezirke ohne Kontrastierung		
<i>hypervaskuläre Metastasen</i>			
typische Kennzeichen	stärkere Kontrastierung, komplett	wenig Kontrastierung	wenig oder keine Kontrastierung
zusätzliche Kennzeichen	chaotische Gefäße		
<i>nekrotische Metastasen</i>			
typische Kennzeichen	stärkere Kontrastierung, nodulär/ Randsaumkomponente	wenig Kontrastierung	wenig Kontrastierung
<i>Cholangiocarcinoma</i>			
typische Kennzeichen	Randsaum-Kontrastierung	wenig oder kein Kontrastierung	wenig oder keine Kontrastierung
zusätzliche Kennzeichen	keine Kontrastierung		

kungsmustern oder technisch suboptimale Untersuchungen erfordern weitere diagnostische Schritte.

#### 2.1.4.1 Empfohlene Indikationen

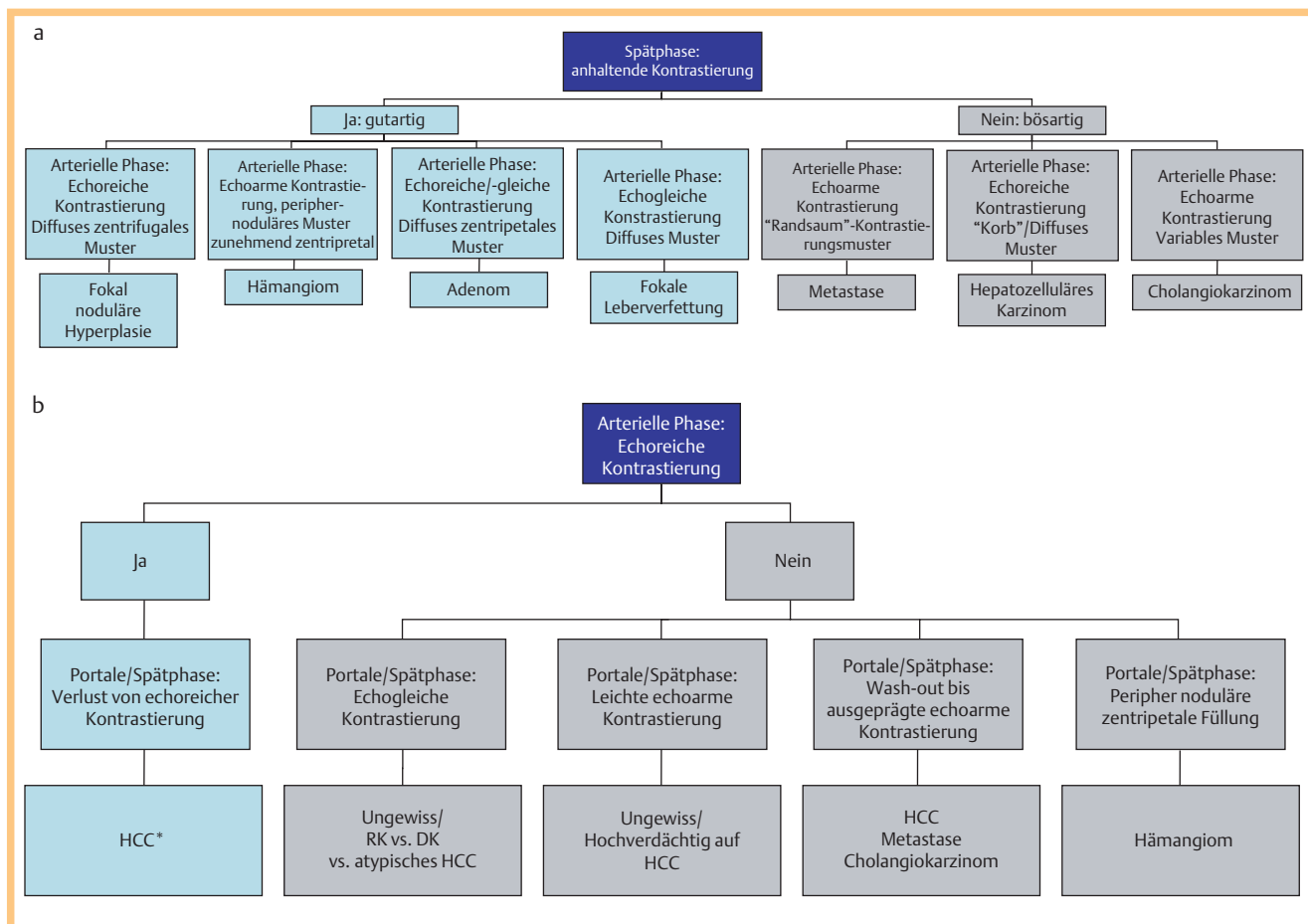
KMUS ist indiziert in den folgenden klinischen Situationen (☉ Abb. 1a, b):

- ▶ Zufallsbefunde bei Routine-Ultraschalluntersuchungen.
- ▶ fokale Läsionen oder der Verdacht auf fokale Läsionen bei chronischer Hepatitis oder Leberzirrhose.

- ▶ fokale Läsionen oder der Verdacht auf fokale Läsionen bei einem Patienten mit einer malignen Erkrankung in der Anamnese.
- ▶ Patienten mit nicht eindeutigen Ergebnissen von MRT/CT-Untersuchungen oder Zytologie-/Histologiebefunden.
- ▶ Differenzierung der Pfortaderthrombose.

#### 2.1.4.2 Grenzen der Methode

Spezifität und Sensitivität sind bei Lebern mit starker Schallabschwächung und tief liegenden Veränderungen erheblich verringert.



**Abb. 1** a Algorithmus für die Differenzierung fokaler Leberläsionen in nicht-zirrhotischen Lebern. b Algorithmus für die Differenzierung fokaler Leberläsionen in zirrhotischen Lebern. Die Diagnose des HCC bei Befunden > 2 cm, welche bei Zirrhose während der Überwachung neu aufgetreten ist, kann durch CEUS allein gestellt werden. In Ergänzung zu CEUS wird eine Bestäti-

gung der arteriellen Hypervaskularisierung und anschließendem Wash-out durch CT/MRT verlangt, um die Diagnose eines HCC bei fokalen Leberläsionen von 1 – 2 cm unter Überwachung oder bei FLL > 2 cm außerhalb von Überwachungsprogrammen. HCC = hepatozelluläres Karzinom; DK = dysplastischer Knoten; RK: regenerativer Knoten.

## 2.2 Nachweis von fokalen Leberveränderungen

### 2.2.1 Grundlagen

Die konventionelle Sonografie ist die am häufigsten eingesetzte Untersuchungsmethode für die primäre Diagnostik von Abdominalorganen und der Leber, aber sie ist weniger treffsicher beim Nachweis von Veränderungen der Leber und deren Stadieneinteilung als Kontrastmittel-CT und -MRT oder der intraoperativen Ultraschall. Dies beruht hauptsächlich auf Problemen beim Nachweis von kleinen und/oder isoechogenen Läsionen, besonders bei tief liegenden Befunden oder bei anatomisch schwierigen Regionen (z.B. subdiaphragmatisch).

Die veröffentlichte Literatur [62–64] weist eindeutig nach, dass KMUS im Vergleich zu konventionellem Ultraschall die Erkennung von Metastasen verbessert. Einige Studien haben nachgewiesen, dass die Treffsicherheit beim Nachweis von Lebermetastasen mit dem Kontrastmittel-CT vergleichbar ist [65, 66], vorausgesetzt, dass die Schallbedingungen eine vollständige Untersuchung aller Lebersegmente erlauben. Cholangiokarzinome verhalten sich ähnlich wie hypovaskularisierte Metastasen und demarkieren sich gut als Defekte in der Spätphase, selbst wenn sie bei der nativen Sonografie nicht dargestellt werden [56].

Es konnte auch gezeigt werden, dass KMUS Metastasen nachweist, die im CT nicht sichtbar waren [63, 65, 67, 68]. Andererseits kann KMUS auch Metastasen übersehen, die im CT erkennbar sind. Insgesamt ist die Erfolgsrate der beiden Methoden vergleichbar.

Neuere Studien haben gezeigt, dass die Erweiterung durch US-Kontrastmitteluntersuchung (KMUS) Sensitivität und Spezifität der intraoperativen Sonografie verbessert [69, 70]. Kontrastverstärkter intraoperativer Ultraschall (IOUS) entwickelt sich zur neuen Referenzmethode für die Darstellung der Leber in ausgewählten Fällen.

### 2.2.2 Untersuchungsabläufe

#### 2.2.2.1 Techniken mit niedrigem mechanischem Index (MI)

Folgende Untersuchungsschritte werden vorgeschlagen:

- ▶ Grunduntersuchung mit B-Bild, möglichst inklusive Dopplertechnik.
- ▶ Übergang auf kontrastspezifische Darstellung mit niedrigem MI.
- ▶ Bei der Anwendung von kontrastspezifischer Darstellung mit niedrigem MI ist es entscheidend, für ausreichende Gewebeauslöschung unter Beibehaltung ausreichender Tiefendarstellung zu sorgen (eine Funktion von MI und Gain, welche beide angepasst werden müssen). Die ausreichende Auslöschung von Gewebesignalen ist dadurch charakterisiert, dass die Strukturen des Leberparenchyms im B-Bild verschwinden. Größere Gefäßstrukturen und einige anatomische Landmarken wie zum Beispiel das Zwerchfell bleiben gerade noch sichtbar.
- ▶ Das Ultraschallkontrastmittel wird als Bolus injiziert, gefolgt von einem Flush von 5 – 10 ml Kochsalzlösung. Der Nadeldurchmesser sollte nicht weniger als 20 G betragen, um einen Verlust von Bläschen durch den mechanischen Einfluss bei der Injektion zu

vermeiden. Eine Stoppuhr sollte zum Beginn der Kontrastmittelinjektion gestartet werden.

- ▶ Wegen der dynamischen Natur des Echtzeit-KMUS wurde empfohlen, die Untersuchung auf Video oder digital zu dokumentieren (wesentliche Sequenzen von jeder vaskulären Phase sollten gespeichert werden).
- ▶ Hinweis: Bei einigen kontrastspezifischen Ultraschallmodalitäten wurde eine simultane Darstellung von Gewebe und Echosignalen eingeführt, um sicherzustellen, dass eine Läsion, die im KMUS sichtbar ist, gleichzeitig im B-Bild zu erkennen ist.
- ▶ Normalerweise ist ein einzelner Bolus ausreichend, aber es können weitere Injektionen vorgenommen werden, wenn die Untersuchung nach dem ersten Bolus kein eindeutiges Ergebnis erbringt.
- ▶ Die vollständige Darstellung der Leber mittels verschiedener Schwenks mit Darstellung aller vaskulären Phasen ist innerhalb von 4–5 Minuten möglich.
- ▶ Es sollte in Schwenks geschallt werden, um die gesamte Leber abzudecken. Die Linksseitenlage und manchmal auch die stehende Position erleichtern die vollständige Darstellung der Leber.
- ▶ Um hypovaskularisierte Metastasen zu entdecken, ist es zweifelhaft, ob eine Untersuchung vor dem Ablauf von 90 s nützlich ist, und einige Experten würden eine Untersuchung vor diesem Zeitpunkt vermeiden. Andererseits sollte eine Veränderung, die bei der Basisuntersuchung darstellbar ist, während der arteriellen und portalen Phase zur genaueren Differenzierung (zusätzlich zur Aufdeckung von weiteren Herden) geschallt werden (für Einzelheiten s. 2.1.2 Charakterisierung, Untersuchungsablauf).

### 2.2.2.2 Techniken mit hohem mechanischem Index (MI)

Wegen der schwierigen Untersuchungstechnik wird die routinemäßige Anwendung von Techniken mit hohem MI nicht mehr empfohlen.

## 2.2.3 Bildinterpretation

### 2.2.3.1 Metastasen

In der portal-venösen und der späten Phase erscheinen Metastasen als weniger anreichernde Aussparungen, und diese Phasen sind für die Erkennung von größtem Nutzen. Im Vergleich dazu zeigen die meisten gutartigen Läsionen eine Kontrastanreicherung zu diesem Zeitpunkt und werden deshalb kaum mit Metastasen verwechselt. Das Erscheinungsbild von Metastasen in der arteriellen Phase ist variabel. Hypovaskularisierte Metastasen zeigen sich im KMUS als echoarme Läsionen mit oder ohne zusätzliche Randverstärkung, während hypervaskularisierte Metastasen als stark anreichernde echoreiche Herde erscheinen.

### 2.2.3.2 HCC

Die Erkennung von HCC kann besonders in zirrhotischen Lebern schwierig sein. Sie können in der arteriellen Phase als Bezirke von verstärkter Kontrastanreicherung erscheinen. Die kurze Zeitdauer dieser Phase macht es unmöglich, die gesamte Leber darzustellen. Die Erscheinungsbilder in der späten Phase sind unterschiedlich, wie schon beschrieben. Teilweise waschen die HCCs schneller aus als das normale Lebergewebe und bei einem Teil der Patienten lassen sie sich in der Spätphase als relative Aussparung gut abgrenzen. Dies kann ihren Nachweis erleichtern. Bisher gibt es keine Daten, die die routinemäßige Anwendung von Ultraschallkontrastmitteln bei der Erkennung von HCC unterstützen würden. (Zur Charakterisierung zweifelhafter Befunde in zirrhotischen Lebern s. oben.)

### 2.2.3.3 Entzündliche Veränderungen und Abszesse

Entzündliche Veränderungen und Abszesse zeigen normalerweise eine Anreicherung in der arteriellen Phase, bei Abszessen in Form eines stärker kontrastierten Randsaums. Anschließend waschen sie

aus und erscheinen als relative Aussparungen in der späten Phase. Erkennung und Größenbestimmung werden dadurch verbessert.

### 2.2.3.4 Trauma

Traumatische Leberrisse und Hämatome können während aller Phasen in Form von nicht kontrastierenden Aussparungen gut dargestellt werden. Dieselbe Methode ist von Nutzen bei anderen soliden Organen wie der Milz und den Nieren (für Einzelheiten s. Abschnitt 6 über Trauma).

## 2.2.4 Empfohlene Anwendungen und Indikationen

### 2.2.4.1 Empfohlene Anwendungen

- ▶ Bei allen Leberesonografien, um Lebermetastasen oder Abszesse „auszuschließen“, wenn nicht die konventionelle Sonografie eindeutige Beweise für das Vorhandensein solcher Läsionen ergibt.
- ▶ In ausgewählten Fällen, wenn klinisch relevant für die Behandlungsplanung, um Zahl und Lokalisation der Lebermetastasen zu dokumentieren in Ergänzung zu Kontrastmittel-CT und/oder Kontrast-MRT.
- ▶ Überwachung von onkologischen Patienten, bei denen KMUS in der Vergangenheit von Nutzen war.
- ▶ bei Verdacht auf Cholangiokarzinom, wenn andere Bildgebungsverfahren unklare Ergebnisse ergaben oder nicht vorgesehen sind.
- ▶ Verdacht auf Lebertrauma in bestimmten Situationen (s. Abschnitt 6.3 für Einzelheiten).

### 2.2.4.2 Grenzen der Methode

- ▶ Obwohl sie oft leicht zu erkennen sind, können sehr kleine Metastasen (<5–10 mm) übersehen werden, da sie zu klein sein können, um in der portalen und den späten Phasen sichtbare Aussparungen zu erzeugen.
- ▶ Subdiaphragmatische Veränderungen, besonders solche in Segment 8, können für den konventionellen oder kontrastverstärkten Ultraschall unter Umständen nicht zugänglich sein. Die interkostale Untersuchung oder die Lagerung des Patienten auf die linke Seite können helfen, diese Beschränkungen zu überwinden.
- ▶ Da KMUS über eine begrenzte Eindringtiefe verfügt, sind tief liegende Veränderungen bei Lebersteatose oder Zirrhose möglicherweise nicht zugänglich. Die Untersuchung in Linksseitenlage bringt die Leber nach vorne und näher an den Schallkopf heran und kann helfen, diese Beschränkung zu reduzieren und sollte deshalb Teil der Routineuntersuchung sein.
- ▶ Das Ligamentum falciforme und umgebendes Fett kann einen Speicherdefekt hervorrufen, der als Metastase fehlinterpretiert werden kann.
- ▶ Ein möglicher Fallstrick ist, dass kleine Zysten, die bei Ultraschall ohne Kontrast unerkannt geblieben sind, sich manchmal in der späten Phase zeigen. Diese können häufig von Metastasen unterschieden werden, da sie typischerweise eine erhöhte Schalldurchlässigkeit beim KMUS aufweisen. Eine gründliche Überprüfung mit konventionellem Ultraschall kann helfen, solche Läsionen als zystisch zu identifizieren.

## 2.3 Beobachtung einer lokalen ablativen Behandlung

### 2.3.1 Grundlagen

Perkutane Ablationsbehandlungen spielen eine Schlüsselrolle bei der Behandlung von Patienten mit malignen Leberprozessen, sowohl mit HCC als auch mit Metastasen [71–77].

Die diagnostische Bildgebung bei Patienten, die lokal ablativ behandelt werden, umfasst US, Kontrast-CT und/oder Kontrast-MRT zur Diagnosestellung vor dem therapeutischen Eingriff und zu bestimmten Zeitpunkten während der Nachbeobachtung des Patienten (gewöhnlich während der ersten Woche nach Behandlung sowie nach 1, 3, 6 usw. Monaten).



Der native Ultraschall gewährleistet keine verlässliche Information über das Ergebnis einer ablativen Behandlung, selbst wenn er mit Farb-/Power-Doppler kombiniert wird. Die Untersuchung der Vaskularisierung und Durchblutung des Gewebes ist essenziell für die Unterscheidung zwischen Nekrose und lebensfähigem Resttumorgewebe. Die biphasische Spiral-CT oder die dynamische Gadolinium-verstärkte MRT erlauben es, die Ausdehnung des koagulierten Bezirkes bis auf 2–3 mm genau vorherzusagen.

Wenn die Sonografie als Bildgebung für die Durchführung von Ablationstherapie benutzt wird, kann der zusätzliche Einsatz von USKM wichtige Information bei jedem der folgenden Behandlungsschritte liefern [78–85]:

- ▶ Voruntersuchung im Hinblick auf die Vaskularisierung des Befundes, um die Muster vor und nach Intervention am Behandlungsende zu vergleichen und um die Herde, die sich im Basis-Ultraschall schlecht darstellen lassen, besser abzugrenzen,
- ▶ Führung der Ablationsnadel/-sonde zu den Läsionen, die sich im nativen Ultraschall schlecht oder unscharf darstellen lassen,
- ▶ sofortige Auswertung des Behandlungserfolgs mit der Möglichkeit, verbliebene lebende Tumorbezirke zu erkennen,
- ▶ Kontrolluntersuchungen nach Ablation, um den Behandlungserfolg zu kontrollieren.

### 2.3.2 Untersuchungsabläufe

#### 2.3.2.1 Kontrastverstärkter Ultraschall vor Behandlung

- ▶ für den Ablauf s. 2.2.
- ▶ Genaue Größenbestimmung jedes Tumors vor Behandlung (Messung der drei größten Durchmesser in zwei orthogonalen Schallebenen) ist zwingend erforderlich. Es werden entweder volumetrische (4D-)Untersuchungen in Echtzeit oder Volumen-Rekonstruktionen als Post-Processing zur Volumenbestimmung jedes Zielherdes dringend empfohlen. Dies ermöglicht eine genaue Behandlungsplanung: Zahl der benötigten Nadel-/Sondeneinstiche, um jeden Herd umfassend zu behandeln, jeweilige Einstichrichtung und, bei großen Tumoren, die Art, wie die aneinander grenzenden Ablationsbezirke sich überlappen [86, 87]. Dies wird nur dann mit KMUS kontrolliert durchgeführt, wenn es signifikante Unterschiede in der Festlegung der Tumorbegrenzungen zwischen konventionellem und Kontrastmittelultraschall gibt. Eindringtiefe, ausgewählte Schallebene, Grundverstärkung und mechanischer Index (MI) (oder Schalldruck) müssen für den prätherapeutischen KMUS vor Untersuchung jeder Veränderung vorher festgelegt werden.
- ▶ Aufnahmen und/oder Videosequenzen müssen auf Video oder digital gespeichert werden, um einen exakten Vergleich mit unmittelbar nach dem Eingriff angefertigten Untersuchungen zu ermöglichen.

#### 2.3.2.2 Positionierung der Sonde/Nadel (nur für den Fall, dass der Befund im nativen Ultraschall nicht sichtbar ist)

- ▶ Zum Ablauf s. 2.2.
- ▶ Die Sonde/Nadel wird während der vaskulären Phase eingeführt, in welcher der Zielbefund sich optimal darstellt.
- ▶ Auswertung des Ansprechens auf Behandlung vor dem Eingriff (bei Thermoablation).
- ▶ Der Nativ-Ultraschall wird benutzt, um die Rückbildung der hyperechogenen „Wolke“ zu verfolgen, die sich aufgrund der Gasbildung bei der Ablation bildet. Dies benötigt normalerweise 5–15 Minuten.
- ▶ Zum Ablauf s. 2.2.
- ▶ Für jeden behandelten Befund müssen dieselben Geräteeinstellungen und Schallebenen benutzt werden wie vor der Therapie.
- ▶ Aufnahmen und/oder Videosequenzen müssen digital gespeichert werden für den Vergleich mit früher gespeicherten präinterventionellen Aufnahmen.

- ▶ Wenn zusätzliche Sonden-/Nadeleinstiche durchgeführt werden, können wiederholte Dosen von Echosignalverstärker appliziert werden.

#### 2.3.2.3 Kontrolluntersuchungen zur Feststellung von Tumorrezidiven

S. Ablauf unter 2.2.

#### 2.3.3 Bildinterpretation – Definition des vollständigen Behandlungserfolgs

Das wichtigste Erkennungszeichen für eine vollständige Ablation ist das Verschwinden jeglicher vorher dargestellter Kontrastanreicherung innerhalb eines Herdes auf den kontrastverstärkten Aufnahmen. Dies muss in der gesamten Ausdehnung des behandelten Tumors nachweisbar sein. Die Größe der nicht durchbluteten Nekrose nach Ablation sollte verglichen werden mit der prä-interventionellen Ausdehnung des Tumors/der Tumoren. Die simultane Darstellung von Gewebe- und Kontrastmittelsignalen, über die manche Geräte verfügen, ist von besonderem Nutzen für die unmittelbare und die Langzeit-Kontrolluntersuchung von behandelten Herden, um festzustellen, ob persistierend kontrastanreicherndes Gewebe innerhalb oder außerhalb der ablatierten Herde liegt.

Bei gering kontrastierenden Herden (z. B. den meisten Lebermetastasen) kann die Vollständigkeit der Behandlung erfasst werden, indem man das prä-interventionelle Volumen des Herdes und seine Lokalisation mit dem koagulierten oder nekrotischen Bezirk nach Behandlung vergleicht. Dies ermöglicht auch die Feststellung, ob ein ausreichender „periläsionaler“ Sicherheitsabstand erreicht wurde. Wegen der festgestellten hohen Inzidenz von Satellitenknoten um kleine HCC herum (innerhalb eines Umkreises von 5–10 mm um den Haupttumor herum [88]) empfiehlt es sich dringend, das Vorhandensein und die Dicke des „Sicherheitsabstandes“ nach Ablation nicht nur bei Lebermetastasen, sondern auch bei HCC festzustellen.

Während der frühen (d. h. innerhalb der ersten 30 Tage) Auswertungsphase nach Ablation mittels KMUS kann ein kleiner und gleichmäßig anreichernder Rand entlang der Peripherie des nekrotischen Bezirks sichtbar sein, ähnlich wie im Kontrast-CT. Eine Fehlinterpretation dieses periläsionalen hyperämischen Halos als lebender Resttumor kann vermieden werden, wenn man die Aufnahmen nach Ablation mit denen vor Behandlung vergleicht.

#### 2.3.4 Empfohlene Anwendungen und Indikationen

- ▶ Als Ergänzung zu Kontrast-CT und/oder Kontrast-MRT für das Staging und die Feststellung der Vaskularisierung eines Befundes vor Behandlung. Optimierte Kontrast-CT und/oder Kontrast-MRT vor Behandlung werden empfohlen.
- ▶ Unterstützung der Nadelpositionierung in Fällen, bei denen sich die Herde im nativen Ultraschall unvollständig oder unzureichend abgrenzen lassen.
- ▶ Feststellung des unmittelbaren Behandlungserfolgs nach Ablation und der Führung der sofortigen Wiederholung der Behandlung von übriggebliebenen nicht ablatierten Tumorbezirken.
- ▶ Feststellung von Tumorrezidiven, wenn Kontrolluntersuchung durch Kontrast-CT oder Kontrast-MRT kontraindiziert oder ohne eindeutiges Ergebnis bleiben. Obwohl Kontrast-CT und/oder Kontrast-MRT als Standardtechniken für die Feststellung des Behandlungserfolgs gelten, kann der KMUS im Schema für Kontrolluntersuchungen angewendet werden.

### 3 Niere



In den meisten Zentren ist der Ultraschall das bevorzugte erste Bildgebungsverfahren der ersten Wahl bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Nierenerkrankung. Wichtigste Ziele sind Messung der

Nierengröße, Nachweis oder Ausschluss von fokalen Veränderungen, Erkennung von Harnabflussstörungen und Nachweis von vaskulären Veränderungen mittels Dopplertechniken [89]. Häufig werden unerwartete Befunde entdeckt wie anatomische Varianten oder fokale Veränderungen, welche eine weitere Differenzierung erfordern.

Die Unterscheidung zwischen einer einfachen Zyste und soliden oder komplexen Tumoren ist oft mittels Grauwert-Sonografie möglich. Die akustische Unterschiede tragen jedoch nicht zur Differenzierung von verschiedenen Gewebearten bei, und die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Herden kann deshalb schwierig sein. PW- und Farbdoppler-Techniken sind hilfreich zur Charakterisierung der Nierendurchblutung, wobei Schallabschwächung (attenuation), mangelnde Empfindlichkeit, Blooming und Abhängigkeit vom Flusswinkel dies limitieren. Aus diesem Grund kann man einen Nutzen vom KMUS erwarten [90].

Die folgenden Empfehlungen befassen sich mit der Anwendung von Ultraschallkontrastmitteln bei der Darstellung der Vaskularisation (kleinste bis große Gefäße) der Nieren, einschließlich der Charakterisierung von fokalen Nierenläsionen, der Entdeckung von Herden und der Überwachung einer lokalen Behandlung. Die Anwendung von KMUS bei dieser Indikation ist bisher nicht zugelassen und stellt somit eine Off-label-Anwendung dar, welche durch eine individuelle Nutzen-/Risikoabwägung auf der Grundlage der verfügbaren wissenschaftlichen Erkenntnisse bei dem jeweiligen Patienten gerechtfertigt werden sollte.

### 3.1 Charakterisierung fokaler Nierenveränderungen

#### 3.1.1 Hintergrund

Die Nieren erhalten 20–25% des Herzzeitvolumens; hiervon bekommt die Nierenrinde 90% und das Mark 10%. Der Blutfluss im Nierenmark ist langsamer als in der Nierenrinde. Anders als im Kontrastmittel-CT oder -MRT kann der Kontrastmittelultraschall bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder einer Harnabflussstörung durchgeführt werden, welche eine Kontraindikation für die Kontrastmittel-CT oder die Gadolinium-MRT darstellen. Bisher sind keine klinischen Nebenwirkungen auf menschliche Nieren durch Ultraschallkontrastmittel berichtet worden. Es sind gewöhnlich zwei Kontrastmittelgaben notwendig, um beide Nieren zu untersuchen. Obwohl mehrere Artikel die Anwendung von Levovist® mit intermittierender Bildgebung beschreiben, benutzen die meisten Zentren heute gering lösliche gashaltige Kontrastmittel wie SonoVue® für die Echtzeit-Sonografie mit niedrigem MI.

Da die USKM auf das Gefäßsystem beschränkt sind, kann der KMUS keine Information über die exkretorische Leistung der Nieren vermitteln. Die Wash-in-Phase kann man in ein kurzes Anreichern der Nierenrinde, welche 10–15 Sekunden nach der Bolus-Injektion beginnt sowie eine anschließende Phase der Anreicherung des Marks unterteilen, die über die Vasa recta sehr viel langsamer fortschreitet und sich vom äußeren Teil des Marks zum Inneren hin ausbreitet. Die Dauer der parenchymalen Anreicherungsphase hängt von der allgemeinen Kreislaufsituation und dem Alter des Patienten sowie der renalen Durchblutung und der Sensitivität des Sonografiegeräts ab. Wegen der hohen Perfusionsrate der Nierenrinde kann eine hohe Mikrobläschen-Konzentration im oberflächlichen Parenchym eine aufgrund Schallabschwächung verminderte Kontrastierung in den tiefer liegenden Anteilen der Niere bewirken. Dies kann durch eine geringere Dosierung des Kontrastmittels vermieden werden. Bei schlanken Patienten, die leicht zu untersuchen und deren Nieren oberflächlich gelegen sind, kann man die Dosis auf 1–1,5 ml Kontrastmittel reduzieren. Die Wash-out-Phase erkennt man zunächst an einer Abnahme der Anreicherung im Mark, gefolgt von einem langsameren Wash-out der Rinde.

#### 3.1.2 Untersuchungsablauf

##### 3.1.2.1 Techniken mit niedrigem mechanischem Index (MI)

Kontrastspezifische Techniken mit niedrigem mechanischem Index erlauben eine dynamische Bildgebung mit Auswertung der verschiedenen vaskulären Phasen bei Anwendung von gashaltigen geringlöslichen USKM.

Folgende Schritte werden für den Untersuchungsablauf empfohlen:

- ▶ Basisuntersuchung mit B-Bild-Sonografie, möglicherweise inklusive Dopplertechniken.
- ▶ Nach Identifizierung der Zielregion(en) wird der Schallkopf in einer stabilen Lage gehalten, während die Darstellung auf die kontrastmittelspezifische Einstellung mit niedrigem MI umgestellt wird. Zum Vergleich sollte die Untersuchung sowohl normales als auch vermutlich anomales Nierengewebe umfassen.
- ▶ Die MI-Einstellung sollte so angepasst werden, dass genügend Gewebeauslöschung bei erhaltener Eindringtiefe erreicht wird. Die größeren Gefäßstrukturen und einige anatomische Landmarken sollten gerade noch sichtbar bleiben.
- ▶ USKM wird als Bolus-Injektion appliziert, gefolgt von einem Bolus von 5–10 ml Kochsalzlösung, wie im Leberkapitel oben beschrieben. Der Nadel Durchmesser sollte nicht weniger als 20 G betragen, um den Verlust von Gasbläschen wegen des mechanischen Einflusses während der Injektion zu vermeiden. Eine Stoppuhr sollte zu Beginn der USKM-Injektion gestartet werden.
- ▶ Echtzeit-Sonografie sollte für bis zu 180 s durchgeführt werden, um die Wash-in- und Wash-out-Phasen kontinuierlich darzustellen.
- ▶ Bei einigen kontrastspezifischen Ultraschallmodi wurde eine simultane Darstellung von Gewebe und KM-Signale möglich. Diese Einstellung ist besonders nützlich für kleine Veränderungen, um sicherzustellen, dass der Herd während der KMUS innerhalb der Schallebene bleibt.
- ▶ Wegen der dynamischen Natur des Echtzeit-KMUS sollte die Untersuchung auf Video oder digital dokumentiert werden.
- ▶ Bei Patienten mit Verdacht auf vaskuläre Erkrankungen (insbesondere Erkrankungen der kleinen Gefäße) oder Trauma sollten Schnitte in der longitudinalen und der transversalen Achse für die kortikale und die medulläre Phase angefertigt werden.

##### 3.1.2.2 Techniken mit hohem mechanischem Index (MI)

Wegen der schwierigen Untersuchungstechnik wird die routinemäßige Anwendung von Techniken mit hohem MI nicht mehr empfohlen.

#### 3.1.3 Bildinterpretation und Bewertung

##### 3.1.3.1 Benigne und maligne Nierenveränderungen

Für die Unterscheidung zwischen entwicklungsbedingten Anomalien (z. B. Bertin-Säulen) und Neoplasien ist eine Kontrastmitteluntersuchung hilfreich: Die Hämodynamik der Pseudotumoren entspricht derjenigen der Restniere, während echte Tumoren normalerweise örtliche oder zeitliche Differenzen zum normalen Gewebe aufweisen.

Es gibt bisher keine verlässlichen Kriterien, mit deren Hilfe man bösartiges von gutartigem Gewebe unterscheiden könnte, zum Beispiel ein Nierenzellkarzinom von Nierenmetastasen, Angiomyolipomen, Onkozytomen oder Leiomyomen. Daher ist der Wert der KMUS für die Differenzierung von soliden Tumorformationen begrenzt [91]. Einige KMUS-Befunde können von klinischem Nutzen sein bei der Bewertung von Nierentumoren. Der Nachweis einer Vaskularisation mittels Kontrastanreicherung kann zeigen, dass das Gewebe vital ist. Dies kann zur Differenzierung von echogenem Material im Nierenhohlraum oder in der Blase hilfreich sein oder zur Unterscheidung eines gutartigen Thrombus von einem venösen Tumorzapfen in der Nierenvene oder der V. cava.

Wie beim Leberabszess zeigt der Nierenabszess ein frühes ringförmiges Enhancement und ein schnelleres Auswaschen verglichen mit der normalen Nierenrinde. Das paranrenale Gewebe erscheint typischerweise hypervaskularisiert [92].

### 3.1.3.2 Komplizierte Zysten

Komplizierte Zysten, die als Typ 2F, 3 oder 4 nach der Bosniak-Klassifikation eingestuft werden [93], stellen wahrscheinlich die beste Indikation für die renale KMUS dar [94]. Sogenannte komplizierte Zysten, eine Bezeichnung, die vom CT und MRT übernommen wurde, sind charakterisiert durch eine verdickte oder unregelmäßige Wand, Kalzifikationen, Septen oder solide Anteile. USKM hilft bei der Differenzierung dieser Veränderungen durch Nachweis einer Vaskularisierung, welche auf Malignität hinweist. Daher kann der KMUS bei der Charakterisierung von Veränderungen helfen, bei denen CT und/oder MRT keine eindeutigen Diagnosen ergeben oder kontraindiziert sind.

### 3.1.3.3 Gefäßerkkrankungen

Der diagnostische Stellenwert von KMUS bei der Erkennung und Einstufung von Nierenarterienstenosen (RAS) ist noch umstritten und bisher wahrscheinlich den anerkannten Dopplermethoden bei den meisten Patienten nicht überlegen. Sie kann allerdings bei der Verstärkung von Rückstreuungs-Signalen aus den Nierenarterien hilfreich sein und somit die Anzahl unzureichender Doppleruntersuchungen reduzieren [95–98]. Die Erkennung von segmentalen oder subkapsulären Niereninfarkten oder kortikaler Nekrose wird durch die Anwendung von KMUS erheblich verbessert [99].

### 3.1.3.4 Transplantatniere

In der transplantierten Niere kann KMUS bei der Diagnose von arteriellen und venösen Thrombosen sowie Infarkten mit großer Sicherheit helfen [99, 100]. Sie kann eingesetzt werden für die Erkennung post-interventioneller Komplikationen wie Blutungen, Hämatomen, AV-Shunts oder großer falscher Aneurysmen innerhalb von Angiomyolipomen [101].

### 3.1.3.5 Patienten mit Nierentrauma

S. Kapitel 6.

## 3.1.4 Empfohlene Anwendungen und Indikationen

### 3.1.4.1 Empfohlene Indikationen

KMUS wird bei folgenden klinischen Situationen empfohlen:

- ▶ Bewertung anatomischer Varianten, die einen Nierentumor imitieren („Pseudo-Tumor“),
- ▶ Differenzierung komplexer zystischer Veränderungen und möglicher zystischer Nierenkarzinome,
- ▶ Charakterisierung von Thromben in der Nierenvene und V. cava,
- ▶ Verdacht auf vaskuläre Erkrankungen, einschließlich Niereninfarkt und Nierenrindennekrose,
- ▶ Nierentrauma mit Nachuntersuchungen,
- ▶ Patienten mit Kontraindikationen für die Anwendung von Kontrastmitteln für CT oder MRT.

### 3.1.4.2 Grenzen des Verfahrens

- ▶ Die kurze Kontrastanreicherungszeit begrenzt das diagnostische Fenster.
- ▶ Wegen der hohen Mikrobäschenkonzentration während der kortiko-medullären Phase kann die Schallabschwächung einen Schallschatten in den dahinterliegenden Anteilen der Niere bewirken.

## 3.2 Nachweis von fokalen Nierenveränderungen

Trotz der Tatsache, dass die meisten Nierentumoren heutzutage in der Grauwert-Sonografie entdeckt werden, ist die Sensitivität von

KMUS sehr niedrig bei kleinen Tumoren im Vergleich mit Kontrastmittel-CT oder -MRT. Abgesehen von einer kleinen Gruppe von Patienten, die ein erhöhtes Risiko für ein Nierenkarzinom haben (z.B. Patienten mit Hippel-Lindau-Syndrom und Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz), kann die routinemäßige Anwendung von KMUS für den Tumornachweis nicht empfohlen werden.

## 3.3 Überwachung lokaler ablativer Maßnahmen und postoperativ

Ultraschallkontrastmittel können hilfreich sein bei dem sofortigen Nachweis von Resttumorgewebe nach Radiofrequenzablation (s. Leber Kapitel 2.3). Sie helfen auch bei der Darstellung von postoperativen Lokalkomplikationen wie Blutung oder Hämatom, welche einen soliden Nierentumor vortäuschen können.

## 4 Vesiko-ureteraler Reflux



### 4.1 Grundlagen

In Ergänzung zur intravaskulären Anwendung sind USKM für die intrakavitäre Anwendung geeignet. Außer der Hysterosalpingografie ist das Hauptanwendungsgebiet hierbei die Diagnose des vesiko-ureteralen Reflux (VUR) nach intravesikaler Instillation [15]. Dies stellt die häufigste Anwendung der kontrastmittelverstärkten Sonografie bei Kindern dar. USKM verstärken die Ultraschall-Rückstreuung des Blaseninhalts erheblich. Infolgedessen können Mikrobäschen, die in den Ureter und das Nierenbeckenkelchsystem zurückfließen, leicht dargestellt werden. Levovist® ist für diese Anwendung bei Kindern in vielen Ländern zugelassen.

In letzter Zeit sind einige klinische Studien erschienen, die die Anwendung von SonoVue® für die sonografische Refluxuntersuchung beschreiben, obwohl dies für den pädiatrischen Bereich bisher nicht empfohlen wird [17]. Es wurden seit der Einführung der Instillation von USKM vor über einem Jahrzehnt keine klinischen Nebenwirkungen beschrieben.

Die intravesikale Gabe von USKM zur Diagnose des vesiko-ureteralen Reflux (VUR), Miktions-Urosonografie (MUS) genannt, ist Teil der Routinediagnostik bei Kindern geworden [15]. Sie wird in Verbindung mit oder als vollständiger Ersatz der Refluxuntersuchungen mittels nuklearmedizinischer Methoden, wie zum Beispiel Miktions-Zystourethrografie (MCU) und Radionuklid-Zystografie (RNC), eingesetzt. Vergleichsstudien besonders zwischen MUS und MCU haben eine erheblich größere Sensitivität von MUS beim Nachweis von Reflux erbracht [14, 16, 17, 19, 102–09]. Für die MUS wird vielleicht etwas mehr Zeit benötigt als für die MCU, aber dies kann verkürzt werden durch die Anwendung von neuen Kontrastbildgebungsverfahren [14, 16, 19]. Wenn MUS in der Routineuntersuchung angewendet wird, besteht die Chance einer 50%igen Verringerung der Anzahl von Kindern, die mit einer Refluxdiagnostik mit ionisierender Strahlung untersucht werden müssen [110].

Die im Vergleich zu Röntgenkontrastmitteln höheren Kosten der USKM verhindern die großzügige Durchführung der MUS. Mit neueren USKM wie SonoVue® besteht die Chance einer erheblichen Dosisverringerng mit der Möglichkeit, mehrere Refluxuntersuchungen mit einer einzigen Ampulle durchzuführen, wo dies zulässig ist [17–20]. Dies würde die Kosten der MUS-Untersuchung reduzieren.

### 4.2 Untersuchungsablauf

#### 4.2.1 Vorbereitung

Das USKM kann über einen Blasenkatheeter oder eine suprapubische Punktion appliziert werden. Für das letztere Vorgehen ist eine volle Blase Voraussetzung und es ist ratsam, ca. eine Stunde vor dem Eingriff ein Pflaster mit einem Lokalanästhetikum auf die Punktionsstelle zu kleben.

#### 4.2.2 Untersuchungsschritte

Folgende Untersuchungsschritte werden vorgeschlagen [14–16]:

- ▶ Basis-Urosonografie mit Dokumentation des gesamten Harntrakts in Rückenlage ( $\pm$  Bauchlage) mit besonderer Berücksichtigung des terminalen Ureters und des Nierenbeckenkelchsystems.
- ▶ Intravesikale Applikation von USKM und 0,9%iger Kochsalzlösung [111] über einen transurethralen Katheter oder eine suprapubische Punktion/Katheter. USKM – Levovist®-Konzentration 300 mg/ml; Dosis 5–10% des Blasen Volumens; für die Kochsalzlösung ist die Menge altersabhängig.
- ▶ Urosonografie nach Kontrastmittel: Verfolgen der Kontrastmittelapplikation; Darstellung der terminalen Ureteren und, abwechselnd auf beiden Seiten, beider Nierenbecken.
- ▶ Miktionssonografie nach Kontrastmittelapplikation: Man wiederholt den oben beschriebenen Ultraschall während und nach der Miktion; der Patient kann während der Miktion in einer der folgenden Positionen untersucht werden: auf dem Rücken oder in Bauchlage liegend, sitzend oder stehend.
- ▶  $\pm$  Urethronografie: transperineale Untersuchung der Urethra während der Miktion.

#### 4.2.3 Bemerkungen zum Untersuchungsablauf

- ▶ Bei der Anwendung von Levovist® ist die Basis-Sonografie häufig ausreichend für die Refluxdiagnose. Der zusätzliche Einsatz des Farbdopplers kann die Sensitivität des Refluxnachweises steigern [108, 112, 113]. Harmonic Imaging hat sich als sehr vorteilhaft erwiesen bei der MUS, da es die Erkennbarkeit der Mikrobläschen stark verbessert und somit die Nachweisrate beim Reflux [114–116]. Die Darstellung mit hohem MI inklusive Farbüberlappung der Mikrobläschen, Subtraktion und Dual Imaging erbringt noch weitere praktische Verbesserungen.
- ▶ Die Luft in den Mikrobläschen von Levovist® diffundiert sehr schnell heraus, wenn 0,9%ige Kochsalzlösung aus einem vakuumverschlossenen Behälter in die Blase instilliert wird. Dies liegt an dem niedrigen Sättigungsgrad der Lösung mit Luft und führt zu einer starken Verkürzung der Kontrastierungsdauer. Physiologische Kochsalzlösungen aus Plastikbehältern sind mit Luft gesättigt, die aus Glasbehältern aber sehr selten [117].
- ▶ SonoVue® ist für die MUS nicht zugelassen. Erste klinische Studien haben ergeben, dass die benötigte Dosis für die intravesikale Gabe weniger als 1% des Blasen Volumens beträgt [17–20].
- ▶ Die Urethronografie kann als Teil der MUS durchgeführt werden. Vergleichsstudien haben ihre hohe diagnostische Treffsicherheit im Vergleich zu MCU sowohl bei Jungen als auch bei Mädchen nachgewiesen [118–120].

#### 4.3 Bildinterpretation

- ▶ Refluxdiagnose: Die Diagnose Reflux wird gestellt, wenn echogene Mikrobläschen in einem oder beiden Ureteren und/oder dem Nierenbeckenkelchsystem nachgewiesen werden.
- ▶ Stadieneinteilung des Reflux: Der Schweregrad wird in 5 Stadien eingeteilt (Grad I–V), entsprechend dem internationalen Refluxstadien-System für die MCU [121].

#### 4.4 Empfohlene Anwendung und Indikationen

##### 4.4.1 Empfohlenen Indikationen

Der Hauptgrund, welcher die Wahl der MUS als primäres diagnostisches Bildgebungsverfahren beeinflusst, ist die Notwendigkeit der Darstellung der Urethra [110, 122, 123]. Die zusätzliche Darstellung der Urethra, obwohl technisch möglich, wird bisher nicht häufig durchgeführt. Dementsprechend sind die üblichen Gründe für die Durchführung der MUS die folgenden:

- ▶ Kontrolluntersuchung auf Reflux nach konservativer oder chirurgischer Behandlung.
- ▶ Erste Refluxdiagnostik bei einem Mädchen.
- ▶ Refluxscreening, z. B. bei Geschwistern, Transplantatnieren.

#### 4.4.2 Grenzen des Verfahrens

MUS wird nicht empfohlen, insbesondere nicht als erste Bildgebungsmethode, unter den folgenden Umständen:

- ▶ Die Blase oder eine der Nieren ist im US nicht darstellbar, z. B. bei schwerer Skoliose.
- ▶ Routineuntersuchung der Urethra (erste Refluxdiagnostik bei Jungen).
- ▶ Untersuchung der Blasenfunktion.

### 5 Pankreas



#### 5.1 Grundlagen

Die Untersuchung des Pankreas stellt eine neue und vielversprechende Anwendung der Kontrastmittel-Sonografie (KMUS) dar, einschließlich der echoverstärkten Endosonografie, und es können mittlerweile einige Empfehlungen ausgesprochen werden.

Die Kontrastmittelsonografie (KMUS) ist bisher nicht zur Verbesserung des Nachweises von Pankreasveränderungen indiziert. KMUS kann angewendet werden, um die Abgrenzung von Pankreasbefunden im Vergleich mit nativem Ultraschall (US) zu verbessern oder um Befunde zu differenzieren, die im US schon dargestellt werden konnten [124–129]. Die Anwendung von KMUS für diese Indikation ist bisher noch nicht zugelassen und stellt somit eine Off-label-Anwendung dar, die durch eine individuelle Nutzen/Risiko-Abwägung für den jeweiligen Patienten gerechtfertigt werden sollte, auf der Basis der verfügbaren wissenschaftlichen Daten.

#### 5.2 Untersuchungsablauf

Die Gefäßversorgung des Pankreas ist ausschließlich arteriell. Die Kontrastanreicherung der Pankreasdrüse beginnt fast gleichzeitig mit der Kontrastierung der Aorta. Nach dieser frühen Phase (arteriell/pankreatisch; von 10 bis 30 s) dauert die venöse Phase eine kurze Zeit (von 30 bis ungefähr 120 s) [124–126]. Die dynamische Beobachtung eines bestimmten Befundes während der arteriellen, parenchymatösen und venösen Phasen sollte eine bessere Charakterisierung und Beurteilung seiner Beziehung zu den peripankreatischen Arterien und Venen ermöglichen.

Nach Abschluss der Pankreasuntersuchung sollte eine Beurteilung der Leber in der Spätphase erfolgen unter Ausnutzung derselben Injektion [38, 124–126, 128–131].

#### 5.3 Bildinterpretation und Auswertung

##### 5.3.1 Pankreaskarzinom

Das duktales Adenokarzinom stellt die häufigste solide Veränderung und den häufigsten Tumor des Pankreas dar. Im KMUS ist das duktales Pankreaskarzinom typischerweise in allen Phasen kontrastarm im Vergleich mit dem angrenzenden Pankreasgewebe. Dieses Muster wird in 88–93% aller Fälle beschrieben [125, 126, 132–140]. Die Größe und die Ränder des Befundes können besser dargestellt werden, ebenso die Beziehungen zu den peripankreatischen Arterien und Venen [125, 126, 135].

Endokrine Tumoren sind charakterisiert durch eine Hypervaskularisation und stellen sich im KMUS typischerweise mit gesteigerter Kontrastierung dar [124, 127].

##### 5.3.2 Pankreatitis

Bei einer umschriebenen Pankreatitis wurde eine ähnliche Kontrastanreicherung beschrieben wie beim normalem Pankreasparenchym [133].

##### 5.3.3 Pseudozysten und zystische Tumoren

KMUS verbessert die sonografische Differenzialdiagnose zwischen Pseudozysten und zystischen Tumoren (z. B. muzinöses Zystadenom, Zystadenokarzinom) durch Darstellung der Vaskularisierung von Einschlüssen innerhalb der Herde.



Pseudozysten, die häufigsten zystischen Veränderungen des Pankreas, sind nicht vaskularisiert: Sie zeigen im KMUS absolut kein Echosignal und bleiben in allen Phasen echofrei, auch wenn sie im US inhomogen erscheinen. In manchen Fällen sieht man peripankreatische Gefäße, die in der Pseudozyste eingeschlossen sind. Zystische Pankreastumoren haben normalerweise vaskularisierte Septen und parietale Knoten [141]. Sensitivität und Spezifität der KMUS bei der Charakterisierung von Pseudozysten werden mit bis zu 100% angegeben [138].

#### 5.4 Empfohlene Anwendungen und Indikationen

Alle im US gefundenen Pankreasveränderungen sollten, sofern nicht eindeutige Malignitätshinweise (z. B. Lebermetastasen) vorliegen, mittels KMUS untersucht werden, um Folgendes zu verbessern:

- ▶ Darstellung der Ausdehnung und Ränder der Läsion einschließlich der Beziehung zu angrenzenden Gefäßen,
- ▶ Charakterisierung der Befunde (z. B. Adenokarzinom des Pankreasgangs, endokriner Tumor),
- ▶ Differenzialdiagnose zwischen Pseudozyste und zystischen Tumoren,
- ▶ Differenzierung der vaskularisierten (soliden) und nicht vaskularisierten (liquiden/nekrotischen) Komponenten des Befundes.

### 6 Stumpfes Bauchtrauma



#### 6.1 Grundlagen

Kontrastmittel-CT (KM-CT) stellt eindeutig die Methode der Wahl für den Nachweis von Verletzungen parenchymatöser Organe, des Skeletts oder neurologischer Strukturen sowie von Blutungen und Thoraxverletzungen bei allen Fällen von schwerem Polytrauma dar. Es gibt allerdings eine große Bandbreite von Schweregraden der Verletzungen bei Traumapatienten, die in die Notaufnahme kommen, und die Rate positiver Befunde im KMCT geht mit abnehmenden Schweregrad des Traumas zurück. Viele Patienten, die ein Trauma mit „low energy“ erlitten haben, sind hämodynamisch stabil und sind kooperationsfähig. Eine große Untergruppe der „Low-energy“-Traumapatienten hat ein stumpfes Trauma einer Bauchseite erlitten. In dieser Gruppe sind die Leber, die Milz und die Nieren die parenchymatösen Organe, die am anfälligsten für Verletzungen sind, und eine beträchtliche Anzahl dieser Patienten weist im KM-CT keine Verletzungen auf. Dies sollte gegen die negativen Eigenschaften des KM-CT abgewogen werden, nämlich die Strahlenexposition und die Injektion von jodhaltigen Kontrastmitteln. Diese negativen Eigenschaften werden noch wichtiger angesichts der Tatsache, dass viele dieser Patienten jung und ansonsten gesund sind.

Die konventionelle Grauwert-Sonografie (US) wird weltweit angewendet, um freie Flüssigkeit im Abdomen bei Verletzungen (FAST, Focused Assessment with Sonography for Trauma) nachzuweisen. Die Sonografie stößt jedoch eindeutig an Grenzen, was Lacerationen/Rupturen parenchymatöser Organe angeht, gelegentlich sind sogar größere Einrisse nicht darstellbar.

#### 6.2 Untersuchungsabläufe

Vor Beginn der Kontrastmittelsonografie sollte eine Ultraschalluntersuchung entsprechend des FAST-Protokolls durchgeführt werden, um das Vorhandensein von freier Flüssigkeit nachzuweisen oder auszuschließen. Leber, Milz und Nieren werden untersucht, wenn festgestellt wird, dass diese Organe nicht vollständig dargestellt werden können, wird keine KMUS-Untersuchung vorgenommen, sondern ein CT empfohlen.

Im Gegensatz zu malignen oder benignen soliden Veränderungen haben Hämatome oder Einrisse überhaupt keine Durchblutung, außer bei einer anhaltenden Blutung. Dies bedeutet, dass die Erkennung von Verletzungen in allen vaskulären Phasen dieser Organe

möglich ist. Wiederholte Gaben von kleinen Dosen Ultraschallkontrastmittel geben dem Untersucher mehr Zeit für eine gründliche Untersuchung.

##### 6.2.1 Leber

Eine aktive Blutung stellt sich am besten in der arteriellen Phase dar, und Einrisse sind am besten erkennbar, wenn die Leber in der Spätphase homogen kontrastiert ist. Zwei oder drei Minuten nach der ersten Injektion kann man eine zweite Applikation mit der halben Dosis durchführen und damit mehr Zeit für die Untersuchung gewinnen.

##### 6.2.2 Milz

Im Allgemeinen zeigt die Milz eine intensive lang anhaltende Kontrastierung, die möglicherweise in den tief liegenden Milzanteilen zu einer Schallabschwächung durch das Kontrastmittel führt. Für den Anfang wird ein Viertel der normalen Leberdosis des Kontrastmittels empfohlen. Das Parenchym der Milz kontrastiert mit einem fleckigen Muster, und das Parenchym ist normalerweise erst ungefähr 40 Sekunden nach der Bolus-Injektion gleichmäßig angereichert. Wenn das Parenchym gleichmäßig kontrastiert, besteht meistens reichlich Zeit, um die Milz ohne erneute Injektion gründlich zu untersuchen. Nach ein paar Minuten sind die Milzvenen ausgewaschen und können Einrisse imitieren, aber die Venen können leicht als solche identifiziert werden aufgrund der verbleibenden Echosignale und der typischen Anatomie.

##### 6.2.3 Nieren

Normalerweise reichert das Nierenparenchym intensiv an, und für den Anfang wird ein Viertel der Leberdosis des Kontrastmittels empfohlen. Der Durchsatz des USKM in den Nieren ist schnell, sodass die Kontrastanreicherung nur ungefähr zwei Minuten für eine Ultraschalluntersuchung erlaubt. Die Untersuchung im Hinblick auf Verletzungen kann sofort beginnen, da die meisten Risse die Nierenrinde betreffen. Da die Nieren nicht groß sind und meist relativ schnell in beiden Ebenen untersucht werden können, reichen zwei Minuten gewöhnlich für eine gründliche Untersuchung. Wenn nicht, kann eine erneute Injektion mit ungefähr der Hälfte des ursprünglichen Bolus die verfügbare Untersuchungszeit verlängern.

#### 6.3 Empfohlene Anwendungen und Indikationen

Da KMUS im Gegensatz zu KM-CT nicht die Möglichkeit hat, das gesamte Abdomen per Screening zu untersuchen, muss darauf geachtet werden, KMUS nicht an Stelle von KM-CT als Erstuntersuchung bei Fällen einzusetzen, in denen klinisch ein erhebliches Risiko besteht, dass außer Milz, Leber oder Nieren noch weitere Organe verletzt worden sind. Ein isoliertes leichtes Trauma mit Einwirkung auf eine Flanke betrifft selten andere Organe, aber das Traumamuster muss bei jedem Fall von dem zuständigen Arzt in Betracht gezogen werden. Die Anwendung von KMUS bei dieser Indikation ist bisher nicht zugelassen und stellt damit eine Off-label-Anwendung dar, die durch eine individuelle Nutzen/Risiko-Abwägung für den jeweiligen Patienten gerechtfertigt werden sollte, auf der Basis der verfügbaren wissenschaftlichen Daten.

KMUS kann manchmal erfolgreich eingesetzt werden als Ergänzung zum Polytrauma-KM-CT bei Fällen, in denen die KM-CT-Untersuchung wegen Artefakten eine schlechte Qualität hat. Die gezielte KMUS eines Organs mit unklarem Befund im KM-CT kann eine Verletzung in diesem Bereich bestätigen oder ausschließen. KMUS sollte für die Erstdiagnostik von Organrissen, frischen subkapsulären Hämatomen und Flüssigkeitsansammlungen um die Organe herum in Betracht gezogen werden. Sie kann auch hilfreich sein als Kontrolluntersuchung bei bekannten Parenchymverletzungen zur Vermeidung von unnötigen Kontrastmittel-CT-Untersuchungen, welche Risiken beinhalten. Eine anfängliche KMUS-Untersuchung zum



diagnostisches Problem	klinisches Beispiel	
	intrakraniell	extrakraniell
schlechte US-Penetration	– schlechtes temporales akustisches Fenster – Beschallung der Arterien auf der kontralateralen Hemisphäre	– Schallabschwächung durch kalzifizierte Carotistenose oder post-op. Ödem (Carotis-TEA) – Anatomie: tiefer liegende Arterien an der Schädelbasis (ACI-Dissektion)
niedrige Blutflussgeschwindigkeit	– subtotale Stenose – Aneurysma/AVM – Vene/zerebraler Sinus	– subtotale Stenose (intra- oder poststenotisch)
niedrige Signalintensität	– Erkennung kleiner Gefäße – Nachweis einer zerebralen Mikrozirkulation (Gewebeperfusion)	– Restlumen einer subtotalen Stenose mit hoher Flussgeschwindigkeit

**Tab. 4** Indikationen für die Anwendung von USKM bei der neurovaskulären Bildgebung extra- oder intrakranieller gehirnvorsorgender Arterien

Zeitpunkt der KM-CT kann daher nützlich sein, wenn weitere Kontrolluntersuchungen zu erwarten sind.

### 6.3.1 Empfohlene Indikationen

- ▶ KMUS wird in Ergänzung zu FAST und US empfohlen zur Diagnostik von Verletzungen des Parenchyms von Leber, Milz und Niere.

## 7 Transkranielle Sonografie



### 7.1 Grundlagen

Die grundsätzliche Indikation für die Anwendung von transpulmonalen USKM bei der Untersuchung der Zerebralarterien ist ein schlechtes Signal/Rausch-Verhältnis (signal-to-noise-ratio) im nativen Doppler. Darüber hinaus treten oft schwierige diagnostische Probleme auf bei der nativen transkraniellen Farbdoppler-Sonografie (TCCS), wie zum Beispiel bei niedriger Signalamplitude („No-flow-, Slow-flow- or Low-flow“-Phänomene). In solchen Fällen ermöglicht die Gabe von USKM sowohl die Differenzierung zwischen Gefäßverschluss und schlechten Schallbedingungen als auch die Darstellung sehr niedriger Flussgeschwindigkeiten und geringer Blutvolumina (☉ Tab. 4).

Kontrastverstärkte transkranielle Farbdoppler-Sonografie (KM-TCCS) ist die beste Ultraschallmethode für Kontrastbildgebung, da sie die gleichzeitige Darstellung der Gehirnanatomie im B-Mode ermöglicht, welche eine Optimierung der Bildebene auch schon ohne detektierbares Dopplersignal erlaubt. Nach Applikation des USKM kann das Kontrastmittel gleichzeitig in mehreren Gefäßen gesehen werden.

USKM können auch für die Darstellung der Gehirnperfusion eingesetzt werden bei Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung. Dies beruht darauf, dass durch eine einzigartige Interaktion mit der Ultraschallenergie die Ultraschallkontrastmittel in der zerebralen Mikrozirkulation dargestellt werden können und damit als Surrogatmarker für Blut dienen können. Unter den Methoden, die für die Bildgebung der Hirndurchblutung entwickelt wurden, hat man mit der Verwendung der Boluskinetik die meiste klinische Erfahrung gesammelt. Andere Methoden, die als Experiment bezeichnet werden können, schließen Wiederauffüll-Kinetik und Verringerungs-Kinetik ein. Die Echtzeit-Kontrastmittel-Darstellung mit niedrigem mechanischem Index ist eine besonders Erfolg versprechende neue Anwendung für die Untersuchung der Gehirnperfusion.

### 7.2 Untersuchungsablauf

Es gibt zwei grundsätzliche Anwendungsmethoden für Bolusgaben von USKM.

#### 7.2.1 Gefäßdarstellung

- ▶ Transtemporale oder transnuchale Schalluntersuchung in den axialen Ebenen mit einer Eindringtiefe von 10 – 12 cm (transtemporale arterielle Untersuchungsregion ipsilateral zur Schallson-

de). Koronare transtemporale Schallebenen können auch benutzt werden.

- ▶ Nach Optimierung im B-Mode entsprechend dem akustischen Knochenfenster Gabe von USKM als Bolusinjektion:
  - ▶ Levovist®: Das USKM wird als Bolus i.v. injiziert (5 – 10 ml, 400 mg/ml), gefolgt von 10 ml Kochsalzlösung.
  - ▶ SonoVue®: Das USKM wird intravenös injiziert als Bolus (1 – 2 ml), gefolgt von 10 ml Kochsalzlösung.

#### 7.2.2 Darstellung der Hirnperfusion

- ▶ Transtemporale Schalluntersuchung in der axialen Ebene mit einer Eindringtiefe von 10 – 12 cm (ischämische Läsion ipsilateral zur Schallsonde). Weitere Untersuchungsebenen können zusätzlich benutzt werden.
- ▶ Nach Optimierung im B-Mode entsprechend dem akustischen Knochenfenster Gabe des USKM als Bolus-Injektion:
  - ▶ Levovist: das USKM wird als Bolus i.v. injiziert (10 ml – 1 – 2 ml/s, 400 mg/ml), gefolgt von 10 ml Kochsalzlösung.
  - ▶ SonoVue: das USKM wird intravenös injiziert als Bolus (2 ml – 4,8 ml), gefolgt von 10 ml Kochsalzlösung.

### 7.3 Bildinterpretation und Bewertung

#### 7.3.1 Gefäßdarstellung

In den meisten Fällen wird KM-TCCS eingesetzt, um zwischen Gefäßverschluss und schlechten Schallbedingungen zu unterscheiden und den Nachweis von sehr niedrigen Blutflussgeschwindigkeiten und niedrigen Flussvolumina (kleine Gefäße, vaskulärer Pseudoverschluss) zu erbringen. Zusätzlich zur Farbinformation des KM-TCCS gewährt die simultane Aufzeichnung des Dopplerfrequenzspektrums wichtige Information über die Hämodynamik, sodass die Untersuchungsergebnisse besser beurteilbar sind.

Einige technische Artefakte sollten bei der Anwendung von KM-TCCS berücksichtigt werden. Die Bolusapplikation führt zu einer Spitzenkonzentration des USKM, welche das Ultraschallsystem mit einem Überschuss von Farbsignalen überlädt („blooming“). Dopplerspektren können in dieser frühen Phase nicht gemessen werden. Der Blooming-Artefakt kann durch die Wahl einer niedrigeren Signalverstärkung oder eine Infusion des USKM reduziert werden. Er nimmt mit fallender Konzentration des USKM ab. Die Injektion von USKM führt zu einem künstlichen Anstieg (15 – 36%) der maximalen Flussgeschwindigkeit [142, 143]. Dieser technische Artefakt sollte berücksichtigt werden, wenn man Geschwindigkeitskriterien für die Klassifikation von Stenosen heranzieht.

#### 7.3.2 Darstellung der Perfusion

Nach der Bolus-Injektion des USKM können bei kontrastspezifischer Bildgebung Zeit-Intensitätskurven (TIC) generiert werden mit Wash-in- und Wash-out-Phasen, welche dann weiter analysiert werden. Verschiedene Kurvenparameter können extrahiert werden, wie z.B. „time to peak intensity“, „peak width“ oder „area under the transit curve“.

## 7.4 Empfohlene Anwendungen und Indikationen

### 7.4.1 Untersuchung der anterioren Zirkulation

Die Sonografie durch das temporale Knochenfenster kann insbesondere bei älteren Patienten, bei denen der Knochen verdickt ist, durch ein schlechtes Signal/Rausch-Verhältnis erschwert sein. Dies kann bei den meisten Patienten durch KM-TCCS umgangen werden. Nach Gabe des USKM sind mehr als 85% der Untersuchungen der A. cerebri media, der A. cerebri anterior, der P1- und P2-Segmente der A. cerebri posterior und des supraclinoidalen Anteils der A. carotis-interna-Siphons aussagekräftig.

### 7.4.2 Untersuchung der posterioren Zirkulation

Untersuchungen der intrakraniellen Vertebralarterien und der A. basilaris werden durch USKM ebenso vereinfacht. KM-TCCS durch das Foramen magnum hindurch kann durch eine Steigerung der Eindringtiefe die Identifizierung von Gefäßen erleichtern und die Diagnose pathologischer Veränderungen verbessern, welche sonografisch ohne Kontrastmittel nicht gesehen wurden. USKM können darüber hinaus die Erkennung von Segmenten der A. cerebellaris verbessern.

### 7.4.3 USKM bei Patienten mit Stenose der A. carotis interna (ICA)

Der Nachweis der kollateralen Versorgung im Circulus Willisii ist besonders bei Patienten mit ICA-Stenose und ungünstigen Knochenfenstern wichtig zur Einschätzung des hämodynamischen Risikos eines Grenzfarkts in der ipsilateralen Großhirnhälfte. Bei einer Carotis-Endarterektomie sind Patienten ohne Kollateraldurchblutung besonders gefährdet, wenn die A. carotis abgeklemmt wird. Der Einsatz von USKM bei Patienten mit Carotisstenose und ungünstigen temporalen Knochenfenstern kann deshalb wertvolle Informationen zur Therapieplanung liefern.

### 7.4.4 USKM bei Schlaganfallpatienten

Nach neuen Studien an Schlaganfallpatienten ist nur bei 55% der Fälle eine erfolgreiche Darstellung der basalen Zerebralarterien bei der TCCS ohne Kontrastmittel möglich. Glücklicherweise kann bei 90% der Patienten mit einem akuten Schlaganfall eine verlässliche Diagnose nach Echosignalverstärkung gestellt werden. Dementsprechend könnte es vorteilhaft sein, bei Patienten, die für die Behandlung mit rekombinanter TPA (rt-PA)-Thrombolyse infrage kommen, USKM ohne vorherige Sonografie zu applizieren.

Bei Patienten mit aussagekräftiger KM-TCCS, die eine korrespondierende Angiografie erhalten (MR, CTA oder konventionelle Angiografie), stimmen die Befunde in über 95% der Fälle überein.

## 7.5 Grenzen des Verfahrens

- ▶ Trotz der Gabe von USKM können nur die proximalen Segmente der A. basilaris untersucht werden. Der distale Anteil kann über den transtemporalen Zugang dargestellt werden, was den mittleren Anteil als diagnostische Lücke bei der KM-TCCS übrig lässt.
- ▶ Die Qualität der nativen transtemporalen Untersuchungen hat eine starke prognostische Aussagekraft bezüglich des möglichen diagnostischen Vorteils einer Kontrastmittelapplikation. Bei Patienten, deren intrakranielle Strukturen im B-Bild nicht sichtbar sind und deren Gefäßsegment mit dem Farbdoppler nicht dargestellt werden können, besteht wenig Wahrscheinlichkeit, dass Kontrastmitteluntersuchungen diagnostische Informationen liefern werden. Andererseits ist die Darstellung einer beliebigen zerebralen Arterie im nativen US ein guter Indikator für eine aussagekräftige Untersuchung mit USKM.
- ▶ Die größte Einschränkung für die Bolustechnik zur Beurteilung der Hirnperfusion stellt die Tatsache dar, dass jeweils ein USKM-Bolus pro Untersuchungsebene notwendig ist. Deshalb steigt sowohl die Menge des Kontrastmittels als auch die benötigte Untersuchungszeit mit der Zahl der untersuchten Schallebenen. Diese

Einschränkung kann vermindert werden durch neue Echtzeit-Untersuchungen mit niedrigem mechanischem Index. Der Einfluss der jetzigen Parameter der Perfusionsdarstellung wird sowohl durch physikalische (Abhängigkeit der Signalintensität von der Eindringtiefe, Mikrobläschen-Zerstörung durch Ultraschall) als auch durch technische (niedrige Frame-Rates bei konventionellem Harmonic Imaging) Faktoren begrenzt. Bisher können sie die zerebrale Perfusion und den Blutfluss nur beschreiben, aber nicht wirklich messen (aufgrund der Variabilität des Bolus und der Unterschiede bei den Patienten).

## 8 Technische Anhänge



S. Anhänge unter [www.efsumb.org](http://www.efsumb.org).

### Institute

- <sup>1</sup> Department of Radiology, Nancy, France
- <sup>2</sup> Imaging Sciences Department, Clinical Sciences Centre, Imperial College Hammersmith Hospital, London, UK
- <sup>3</sup> Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Campus Benjamin Franklin Charité – Universitätsmedizin Berlin; Freie Universität und Humboldt-Universität, Berlin, Germany
- <sup>4</sup> Division of Internal Medicine Policlinico S. Orsola Malpighi, Bologna, Italy
- <sup>5</sup> Paediatric Department, Magenta Hospital and Advanced School of Paediatric, Ultrasonography (S.I.U.M.B.), Magenta, Italy
- <sup>6</sup> Istituto di Radiologia, Pavia, Italy
- <sup>7</sup> Service de Radiologie, Hospital Necker, Paris, France
- <sup>8</sup> Department of Pediatric Radiology, University Hospital, Wuerzburg, Germany
- <sup>9</sup> Caritas-Krankenhaus, Bad Mergentheim, Germany
- <sup>10</sup> Università di Verona, Istituto di Radiologia, Verona, Italy
- <sup>11</sup> Department of Medical Physics, Leicester, UK
- <sup>12</sup> Division of Infectious and Tropical Diseases, IRCCS S Matteo Hospital Pavia University School of Medicine, Pavia, Italy
- <sup>13</sup> Helios Klinikum Wuppertal, Germany
- <sup>14</sup> Universitätsspital, Basel, Switzerland
- <sup>15</sup> Academisch Ziekenhuis, Rotterdam, Netherlands
- <sup>16</sup> Clinical Sciences Centre, Imperial College London, UK
- <sup>17</sup> Division of Diagnostic and Interventional Radiology, Department of Oncology, Transplants and Advanced Technologies in Medicine University of Pisa, Italy
- <sup>18</sup> Department of Radiology, John Radcliffe Hospital Oxford, UK
- <sup>19</sup> Servizio di Radiologia, Como, Italy
- <sup>20</sup> Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Mannheim, Germany
- <sup>21</sup> Department of Radiology, Køge Hospital, University of Copenhagen, Denmark
- <sup>22</sup> Spec. Medicina Interna. Dottore Di Ricerca In Ultrasonologia in Medicina, Dirigente Medico I Livello, Bologna, Italy
- <sup>23</sup> Dipartimento Di Scienze Radiologiche Azienda Policlinico Umberto I, Roma, Italy
- <sup>24</sup> Department of Neurology University of Schleswig-Holstein, Lübeck, Germany
- <sup>25</sup> Herlev Hospital, Copenhagen University, Denmark
- <sup>26</sup> Department of Radiology, General Hospital of Busto Arsizio, Italy
- <sup>27</sup> Radiologisk Afdeling Herlev Hospital, Denmark
- <sup>28</sup> Unité Fonctionnelle Ultrasons Directeur CIT, Tour, France
- <sup>29</sup> Krankenhaus Siloah, Med. Klinik II, Hannover, Germany
- <sup>30</sup> Regional Medical Physics Dept, Newcastle General Hospital, UK

### Literatur

- 1 *Tranquart F, Claudon M, Correas JM.* Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. *J Radiol* 2005; 86: 1047–1054
- 2 *Xiaoyan X, Guang H, Feng X et al.* Focal liver lesions ultrasound contrast: the light of the European Clinical Guide. *China Ultrasound Imaging Magazine* 2006; 06: 1–16
- 3 *Bauer A, Solbiati L.* Ultrasound contrast agents. In: Solbiati L (Hrsg). *Contrast-enhanced ultrasound of liver diseases.* Milan: Springer, 2003: 21–26
- 4 *Burns P.* Contrast ultrasound technology. In: Solbiati L (Hrsg). *Contrast-enhanced ultrasound of liver diseases.* Milan: Springer, 2003: 1–18
- 5 *Correas JM, Bridal L, Lesavre A et al.* Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance, and artifacts. *Eur Radiol* 2001; 11: 1316–1328
- 6 *Basilio R, Blomley MJ, Harvey CJ et al.* Which continuous US scanning mode is optimal for the detection of vascularity in liver lesions when

- enhanced with a second generation contrast agent? *Eur J Radiol* 2002; 41: 184–191
- 7 Bernatik T, Becker D, Neureiter D et al. Detection of liver metastases – comparison of contrast – enhanced ultrasound using first versus second generation contrast agents. *Ultraschall in Med* 2003; 24: 175–179
  - 8 Leen E, Horgan P. Ultrasound contrast agents for hepatic imaging with nonlinear modes. *Curr Probl Diagn Radiol* 2003; 32: 66–87
  - 9 Averkiou M, Powers J, Skyba D et al. Ultrasound contrast imaging research. *Ultrasound Q* 2003; 19: 27–37
  - 10 Burns P, Powers J, Hope Simpson D et al. Harmonic Imaging: principles and preliminary results. *Angiology* 1996; 47: S63–S74
  - 11 Schrope BA, Newhouse VL. Second harmonic ultrasonic blood perfusion measurement. *Ultrasound Med Biol* 1993; 19: 567–579
  - 12 Simpson DH, Chin CT, Burns PN. Pulse inversion Doppler: a new method for detecting nonlinear echoes from microbubble contrast agents. *IEEE Trans on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Freq Control* 1999; 46: 372–382
  - 13 Tiemann K, Lohmeier S, Kuntz S et al. Real-Time Contrast Echo Assessment of Myocardial Perfusion at Low Emission Power: First Experimental and Clinical Results Using Power Pulse Inversion Imaging. *Echocardiography* 1999; 16: 799–809
  - 14 Berrocal T, Gaya F, Arjonilla A et al. Vesicoureteral reflux: diagnosis and grading with echo-enhanced cystosonography versus voiding cystourethrography. *Radiology* 2001; 221: 359–365
  - 15 Darge K. Contrast-enhanced voiding urosonography for diagnosis of vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Radiol* 2007; 38: 40–63
  - 16 Darge K, Troeger J, Duetting T et al. Reflux in young patients: comparison of voiding US of the bladder and retrovesical space with echo enhancement versus voiding cystourethrography for diagnosis. *Radiology* 1999; 210: 201–207
  - 17 Ascenti G, Zimbaro G, Mazziotti S et al. Harmonic US imaging of vesicoureteric reflux in children: usefulness of a second generation US contrast agent. *Pediatr Radiol* 2004; 34: 481–487
  - 18 Bosio M, Xhepa R, Pandolfi M. Advancements in the diagnosis of vesicoureteral reflux with cystourethrosonography (CUS): a comparative study between 1st and 2nd generation contrast media. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: C95
  - 19 Darge K, Beer M, Gordjani N et al. Contrast-enhanced voiding urosonography with the use of a 2nd generation US contrast medicum: preliminary results. *Pediatr Radiol* 2004; 34: S97
  - 20 Papadopoulou F, Katzioti F, Arkoumani E et al. Voiding urosonography harmonic imaging with 2nd generation contrast agent for the diagnosis of reflux. *Pediatr Radiol* 2005; 35: S31
  - 21 Rehman S, Jayson GC. Molecular imaging of antiangiogenic agents. *Oncologist* 2005; 10: 92–103
  - 22 Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205–216
  - 23 World Health Organisation Offset Publication e. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment Geneva, Switzerland, 1979
  - 24 De Giorgi U, Aliberti C, Benea G et al. Effect of angiosonography to monitor response during imatinib treatment in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 6171–6176
  - 25 Lassau N, Lamuraglia M, Leclere J et al. Functional and early evaluation of treatments in oncology: interest of ultrasonographic contrast agents. *J Radiol* 2004; 85: 704–712
  - 26 Lassau N, Lamuraglia M, Chami L et al. Gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib: monitoring response with contrast-enhanced sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187: 1267–1273
  - 27 Education and Practical Standards Committee, European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology. Minimum training recommendations for the practice of medical ultrasound. *Ultraschall in Med* 2006; 27: 79–105
  - 28 Piscaglia F, Bolondi L. The safety of SonoVue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol* 2006; 32: 1369–1375
  - 29 Blomley M, Claudon M, Cosgrove D. WFUMB Safety Symposium on Ultrasound Contrast Agents: clinical applications and safety concerns. *Ultrasound Med Biol* 2007; 33: 180–186
  - 30 Barnett SB, Duck F, Ziskin M. Recommendations on the safe use of ultrasound contrast agents. *Ultrasound Med Biol* 2007; 33: 173–174
  - 31 Vancraeynest D, Kefer J, Hanet C et al. Release of cardiac bio-markers during high mechanical index contrast-enhanced echocardiography in humans. *Eur Heart J* 2007; 28: 1236–1241
  - 32 Kono Y, Steinbach GC, Peterson T et al. Mechanism of parenchymal enhancement of the liver with a microbubble-based US contrast medium: an intravital microscopy study in rats. *Radiology* 2002; 224: 253–257
  - 33 Yanagisawa K, Moriyasu F, Miyahara T et al. Phagocytosis of ultrasound contrast agent microbubbles by Kupffer cells. *Ultrasound Med Biol* 2007; 33: 318–325
  - 34 Albrecht T, Blomley MJ, Heckemann RA et al. Stimulated acoustic emissions with the ultrasound contrast medium levovist: a clinically useful contrast effect with liver-specific properties. *Fortschr Röntgenstr* 2000; 172: 61–67
  - 35 Blomley MJ, Sidhu PS, Cosgrove DO et al. Do different types of liver lesions differ in their uptake of the microbubble contrast agent SH U508A in the late liver phase? Early experience. *Radiology* 2001; 220: 661–667
  - 36 Bryant TH, Blomley MJ, Albrecht T et al. Improved characterization of liver lesions with liver-phase uptake of liver-specific microbubbles: prospective multicenter study. *Radiology* 2004; 232: 799–809
  - 37 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
  - 38 Dietrich C, Ignee A, Trojan J et al. Improved characterisation of histologically proven liver tumours by contrast enhanced ultrasonography during the portal venous and specific late phase of SHU 508A. *Gut* 2004; 53: 401–405
  - 39 Dietrich CF, Ignee A, Frey H. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound with low mechanical index: a new technique. *Z Gastroenterol* 2005; 43: 1219–1223
  - 40 Dietrich CF, Mertens JC, Braden B et al. Contrast-enhanced ultrasound of histologically proven liver hemangiomas. *Hepatology* 2007; 45: 1139–1145
  - 41 Dill-Mackay MJ, Burns PN, Khalili K et al. Focal hepatic masses: enhancement patterns with SH U508A and pulse-inversion US. *Radiology* 2002; 222: 95–102
  - 42 Ding H, Wang WP, Huang BJ et al. Imaging of focal liver lesions: low-mechanical-index real-time ultrasonography with SonoVue. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 285–297
  - 43 Fan ZH, Chen MH, Dai Y et al. Evaluation of primary malignancies of the liver using contrast-enhanced sonography: correlation with pathology. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 1512–1519
  - 44 Kim SH, Lee JM, Lee JY et al. Value of contrast-enhanced sonography for the characterization of focal hepatic lesions in patients with diffuse liver disease: receiver operating characteristic analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 1077–1084
  - 45 Leen E, Ceccotti P, Kalogeropoulou C et al. Prospective multicenter trial evaluating a novel method of characterizing focal liver lesions using contrast-enhanced sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 1551–1559
  - 46 Mork 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
  - 47 Nicolau C, Vilana R, Catala V et al. Importance of evaluating all vascular phases on contrast-enhanced sonography in the differentiation of benign from malignant focal liver lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 158–167
  - 48 Quaia E, Degobbi F, Tona G et al. Differential patterns of contrast enhancement in different focal liver lesions after injection of the microbubble US contrast agent SonoVue. *Radiol Med (Torino)* 2004; 107: 155–165
  - 49 Quaia E, Stacul F, Bertolotto M et al. Characterization of focal liver lesions with pulse inversion harmonic imaging (PIHI) using a second generation US contrast agent. *Acad Radiol* 2002; 9 (Suppl 2): S376–379
  - 50 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. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 821–827
  - 51 Strobel D, Hoefler A, Martus P et al. Dynamic contrast-enhanced power Doppler sonography improves the differential diagnosis of liver lesions. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16: 247–256
  - 52 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
  - 53 Wilson SR, Burns PN. An algorithm for the diagnosis of focal liver masses using microbubble contrast-enhanced pulse-inversion sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 1401–1412
  - 54 Wilson SR, Burns PN, Muradali D et al. Harmonic hepatic US with microbubble contrast agent: initial experience showing improved characterization of hemangioma, hepatocellular carcinoma, and metastasis. *Radiology* 2000; 215: 153–161
  - 55 Xu HX, Liu CJ, 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



- 56 Xu HX, Lu MD, Liu GJ *et al.* Imaging of peripheral cholangiocarcinoma with low-mechanical index contrast-enhanced sonography and SonoVue: initial experience. *J Ultrasound Med* 2006; 25: 23–33
- 57 Bolondi L, Gaiani S, Celli N *et al.* Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 27–34
- 58 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
- 59 Gaiani S, Celli N, Piscaglia F *et al.* Usefulness of contrast-enhanced perfusional sonography in the assessment of hepatocellular carcinoma hypervascular at spiral computed tomography. *J Hepatol* 2004; 41: 421–426
- 60 Tarantino L, Francica G, Sordelli I *et al.* Diagnosis of benign and malignant portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma: color Doppler US, contrast-enhanced US, and fine-needle biopsy. *Abdom Imaging* 2006; 31: 537–544
- 61 Venturi A, Piscaglia F, Silvagni E *et al.* Role of real-time contrast-enhanced ultrasound in the assessment of metastatic portal vein thrombosis. *Ultraschall in Med* 2007; 28: 75–78
- 62 Beissert M, Jenett M, Keberle M *et al.* Comparison of contrast harmonic imaging in B-mode with stimulated acoustic emission, conventional B-mode US and spiral CT in the detection of focal liver lesions. *Fortschr Röntgenstr* 2000; 172: 361–366
- 63 Konopke R, Kersting S, Bergert H *et al.* 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: 201–207
- 64 Piscaglia F, Corradi F, Mancini M *et al.* Real time contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from gastrointestinal cancer. *BMC Cancer* 2007; 7: 171
- 65 Albrecht T, Blomley MJ, Burns PN *et al.* Improved detection of hepatic metastases with pulse-inversion US during the liver-specific phase of SHU 508A: multicenter study. *Radiology* 2003; 227: 361–370
- 66 Dietrich CF, Kratzer W, Strobel D *et al.* Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1699–1705
- 67 Harvey CJ, Blomley MJ, Eckersley RJ *et al.* Hepatic malignancies: improved detection with pulse-inversion US in late phase of enhancement with SH U508A-early experience. *Radiology* 2000; 216: 903–908
- 68 Hohmann J, Albrecht T, Hoffmann CW *et al.* Ultrasonographic detection of focal liver lesions: increased sensitivity and specificity with microbubble contrast agents. *Eur J Radiol* 2003; 46: 147–159
- 69 Leen E, Ceccotti P, Moug SJ *et al.* Potential value of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during partial hepatectomy for metastases: an essential investigation before resection? *Ann Surg* 2006; 243: 236–240
- 70 Torzilli G, Del Fabbro D, Palmisano A *et al.* Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during hepatectomies for colorectal cancer liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 1148–1153; discussion 1153–1144
- 71 Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S *et al.* Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. *Radiology* 2000; 214: 761–768
- 72 Livraghi T, Goldberg SN, Solbiati L *et al.* Percutaneous radio-frequency ablation of liver metastases from breast cancer: initial experience in 24 patients. *Radiology* 2001; 220: 145–149
- 73 Oshowo A, Gillams A, Harrison E *et al.* Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2003; 90: 1240–1243
- 74 Raut CP, Izzo F, Marra P *et al.* Significant long-term survival after radiofrequency ablation of unresectable hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 616–628
- 75 Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E *et al.* Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167: 759–768
- 76 Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN *et al.* Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology* 2001; 221: 159–166
- 77 Tateishi R, Shiina S, Teratani T *et al.* Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. *Cancer* 2005; 103: 1201–1209
- 78 Choi D, Lim HK, Lee WJ *et al.* Early assessment of the therapeutic response to radio frequency ablation for hepatocellular carcinoma: utility of gray scale harmonic ultrasonography with a microbubble contrast agent. *J Ultrasound Med* 2003; 22: 1163–1172
- 79 Cioni D, Lencioni R, Rossi S *et al.* Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma: using contrast-enhanced harmonic power Doppler sonography to assess treatment outcome. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177: 783–788
- 80 Cova L, Solbiati L, Lerace T. Usefulness of contrast-enhanced ultrasonography and real-time low mechanical index harmonic imaging in the selection and monitoring of patients undergoing percutaneous radiofrequency thermal ablation of liver tumors. *Eur Radiol* 2003; 13: S124
- 81 Dill-Macky MJ, Asch M, Burns P *et al.* Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: predicting success using contrast-enhanced sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: S287–295
- 82 Minami Y, Kudo M, Kawasaki T *et al.* Treatment of hepatocellular carcinoma with percutaneous radiofrequency ablation: usefulness of contrast harmonic sonography for lesions poorly defined with B-mode sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 153–156
- 83 Morimoto M, Nozawa A, Numata K *et al.* Evaluation using contrast-enhanced harmonic gray scale sonography after radio frequency ablation of small hepatocellular carcinoma: sonographic-histopathologic correlation. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 273–283
- 84 Rhim H, Goldberg SN, Dodd GD *et al.* Essential techniques for successful radio-frequency thermal ablation of malignant hepatic tumors. *Radiographics* 2001; 21 (Suppl 1): S17–S35; discussion S36–S19
- 85 Solbiati L, Tonolini M, Lerace T. Guidance of percutaneous tumor ablation. In: Lencioni R (Hrsg). *Enhancing the role of ultrasound with contrast agents*. Heidelberg: Springer, 2006: 69–76
- 86 Chen MH, Yang W, Yan K *et al.* Large liver tumors: protocol for radiofrequency ablation and its clinical application in 110 patients – mathematic model, overlapping mode, and electrode placement process. *Radiology* 2004; 232: 260–271
- 87 Liu Z, Lobo SM, Humphries S *et al.* Radiofrequency tumor ablation: insight into improved efficacy using computer modeling. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 1347–1352
- 88 Sasaki A, Kai S, Iwashita Y *et al.* Microsatellite distribution and indication for locoregional therapy in small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 299–306
- 89 Schmidt T, Hohl C, Haage P *et al.* Diagnostic accuracy of phase-inversion tissue harmonic imaging versus fundamental B-mode sonography in the evaluation of focal lesions of the kidney. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 1639–1647
- 90 Robbin ML, Lockhart ME, Barr RG. Renal imaging with ultrasound contrast: current status. *Radiol Clin North Am* 2003; 41: 963–978
- 91 Ascenti G, Zimbaro G, Mazziotti S *et al.* Usefulness of power Doppler and contrast-enhanced sonography in the differentiation of hyperechoic renal masses. *Abdom Imaging* 2001; 26: 654–660
- 92 Kim B, Lim HK, Choi MH *et al.* Detection of parenchymal abnormalities in acute pyelonephritis by pulse inversion harmonic imaging with or without microbubble ultrasonographic contrast agent: correlation with computed tomography. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 5–14
- 93 Israel GM, Bosniak MA. An update of the Bosniak renal cyst classification system. *Urology* 2005; 66: 484–488
- 94 Kim AY, Kim SH, Kim YJ *et al.* Contrast-enhanced power Doppler sonography for the differentiation of cystic renal lesions: preliminary study. *J Ultrasound Med* 1999; 18: 581–588
- 95 Claudon M, Barnewolt CE, Taylor GA *et al.* Renal blood flow in pigs: changes depicted with contrast-enhanced harmonic US imaging during acute urinary obstruction. *Radiology* 1999; 212: 725–731
- 96 Claudon M, Plouin PF, Baxter GM *et al.* Renal arteries in patients at risk of renal arterial stenosis: multicenter evaluation of the echo-enhancer SH U508A at color and spectral Doppler US. *Levovist Renal Artery Stenosis Study Group*. *Radiology* 2000; 214: 739–746
- 97 Lencioni R, Pinto S, Cioni D *et al.* Contrast-Enhanced Doppler Ultrasound of Renal Artery Stenosis: Prologue to a Promising Future. *Echocardiography* 1999; 16: 767–773
- 98 Melany ML, Grant EG, Duerinckx AJ *et al.* Ability of a phase shift US contrast agent to improve imaging of the main renal arteries. *Radiology* 1997; 205: 147–152
- 99 Correias J, Helenon O, Moreau JF. Contrast-enhanced ultrasonography of native and transplanted kidney diseases. *Eur Radiol* 1999; 9 Suppl 3: S394–400
- 100 Schmiedel UP, Carter S, Martin RW *et al.* Sonographic detection of acute parenchymal injury in an experimental porcine model of renal hemorrhage: gray-scale imaging using a sonographic contrast agent. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 1289–1294
- 101 Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T *et al.* Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. *Radiology* 2002; 225: 78–82
- 102 Bosio M. Cystosonography with echocontrast: a new imaging modality to detect vesicoureteric reflux in children. *Pediatr Radiol* 1998; 28: 250–255

- 103 Galloy MA, Mandry D, Pecastaings M et al. Sonocystography: a new method for the diagnosis and follow-up of vesico-ureteric reflux in children. *J Radiol* 2003; 84: 2055–2061
- 104 Kenda RB, Novljan G, Kenig A et al. Echo-enhanced ultrasound voiding cystography in children: a new approach. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 297–300
- 105 Mentzel HJ, Vogt S, Patzer L et al. Contrast-enhanced sonography of vesicoureterorenal reflux in children: preliminary results. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 737–740
- 106 Radmayr C, Klausner A, Pallwein L et al. Contrast enhanced reflux sonography in children: a comparison to standard radiological imaging. *J Urol* 2002; 167: 1428–1430
- 107 Uhl M, Kromeier J, Zimmerhackl LB et al. Simultaneous voiding cystourethrography and voiding urosonography. *Acta Radiol* 2003; 44: 265–268
- 108 Valentini AL, De Gaetano AM, Destito C et al. The accuracy of voiding urosonography in detecting vesico-ureteral reflux: a summary of existing data. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 380–384
- 109 Vassiou K, Vlychou M, Moissidou R et al. Contrast-enhanced sonographic detection of vesicoureteral reflux in children: comparison with voiding cystourethrography. *Röntgenstr Fortschr* 2004; 176: 1453–1457
- 110 Darge K, Ghods S, Zieger B et al. Reduction in voiding cystourethrographies after the introduction of contrast enhanced sonographic reflux diagnosis. *Pediatr Radiol* 2001; 31: 790–795
- 111 Nakamura M, Shinozaki T, Taniguchi N et al. Simultaneous voiding cystourethrography and voiding urosonography reveals utility of sonographic diagnosis of vesicoureteral reflux in children. *Acta Paediatr* 2003; 92: 1422–1426
- 112 Galia M, Midiri M, Pennisi F et al. Vesicoureteral reflux in young patients: comparison of voiding color Doppler US with echo enhancement versus voiding cystourethrography for diagnosis or exclusion. *Abdom Imaging* 2004; 29: 303–308
- 113 Riccabona M, Mache CJ, Lindbichler F. Echo-enhanced color Doppler cystosonography of vesicoureteral reflux in children. Improvement by stimulated acoustic emission. *Acta Radiol* 2003; 44: 18–23
- 114 Darge K, Trusen A, Gordjani N et al. Intrarenal reflux: diagnosis with contrast-enhanced harmonic US. *Pediatr Radiol* 2003; 33: 729–731
- 115 Darge K, Zieger B, Rohrschneider W et al. Contrast-enhanced harmonic imaging for the diagnosis of vesicoureteral reflux in pediatric patients. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177: 1411–1415
- 116 Kopitzko A, Cornely D, Reither K et al. Low contrast dose voiding urosonography in children with phase inversion imaging. *Eur Radiol* 2004; 14: 2290–2296
- 117 Darge K, Bruchelt W, Roessling G et al. Interaction of normal saline solution with ultrasound contrast medium: significant implication for sonographic diagnosis of vesicoureteral reflux. *Eur Radiol* 2003; 13: 213–218
- 118 Berrocal T, Gaya F, Arjonilla A. Vesicoureteral reflux: can the urethra be adequately assessed by using contrast-enhanced voiding US of the bladder? *Radiology* 2005; 234: 235–241
- 119 Bosio M, Manzoni GA. Detection of posterior urethral valves with voiding cystourethrosonography with echo contrast. *J Urol* 2002; 168: 1711–1715; discussion 1715
- 120 Mate A, Bargiela A, Mosteiro S et al. Contrast ultrasound of the urethra in children. *Eur Radiol* 2003; 13: 1534–1537
- 121 Darge K, Troeger J. Vesicoureteral reflux grading in contrast-enhanced voiding urosonography. *Eur J Radiol* 2002; 43: 122–128
- 122 Kenda RB. Imaging techniques for the detection of vesicoureteric reflux: what and when? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 4–7
- 123 Riccabona M. Cystography in infants and children: a critical appraisal of the many forms with special regard to voiding cystourethrography. *Eur Radiol* 2002; 12: 2910–2918
- 124 D'Onofrio M, Mansueto G, Falconi M et al. Neuroendocrine pancreatic tumor: value of contrast enhanced ultrasonography. *Abdom Imaging* 2004; 29: 246–258
- 125 D'Onofrio M, Zamboni G, Faccioli N et al. Ultrasonography of the pancreas. 4. Contrast-enhanced imaging. *Abdom Imaging* 2007; 32: 171–181
- 126 D'Onofrio M, Zamboni G, Malago R et al. Pancreatic pathology. In: Quaia E (Hrsg). *Contrast media in ultrasonography*. Berlin: Springer-Verlag, 2005: 335–247
- 127 Dietrich CF, Braden B, Hocke M et al. Improved characterisation of solitary solid pancreatic tumours using contrast enhanced transabdominal ultrasound. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007 (in press)
- 128 D'Onofrio M, Martone E, Faccioli N et al. Focal liver lesions: sinusoidal phase of CEUS. *Abdom Imaging* 2006; 31: 529–536
- 129 D'Onofrio M, Rozzanigo U, Masinielli BM et al. Hypoechoic focal liver lesions: characterization with contrast enhanced ultrasonography. *J Clin Ultrasound* 2005; 33: 164–172
- 130 Quaia E, D'Onofrio M, Palumbo A et al. Comparison of contrast-enhanced ultrasonography versus baseline ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in metastatic disease of the liver: diagnostic performance and confidence. *Eur Radiol* 2006; 16: 1599–1609
- 131 Solbiati L, Tonolini M, Cova L et al. The role of contrast-enhanced ultrasound in the detection of focal liver lesions. *Eur Radiol* 2001; 11 (Suppl 3): E15–E26
- 132 D'Onofrio M, Malago R, Zamboni G et al. Contrast-enhanced ultrasonography better identifies pancreatic tumor vascularization than helical CT. *Pancreatol* 2005; 5: 398–402
- 133 D'Onofrio M, Zamboni G, Tognolini A et al. Mass-forming pancreatitis: value of contrast-enhanced ultrasonography. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4181–4184
- 134 Hocke M, Schulze E, Gottschalk P et al. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound in discrimination between focal pancreatitis and pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 246–250
- 135 Kitano M, Kudo M, Maekawa K et al. Dynamic imaging of pancreatic diseases by contrast enhanced coded phase inversion harmonic ultrasonography. *Gut* 2004; 53: 854–859
- 136 Masaki T, Ohkawa S, Amano A et al. Noninvasive assessment of tumor vascularity by contrast-enhanced ultrasonography and the prognosis of patients with nonresectable pancreatic carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 1026–1035
- 137 Numata K, Ozawa Y, Kobayashi N et al. Contrast-enhanced sonography of pancreatic carcinoma: correlations with pathological findings. *J Gastroenterol* 2005; 40: 631–640
- 138 Rickes S, Wermke W. Differentiation of cystic pancreatic neoplasms and pseudocysts by conventional and echo-enhanced ultrasound. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 761–766
- 139 Takeshima K, Kumada T, Toyoda H et al. Comparison of IV contrast-enhanced sonography and histopathology of pancreatic cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185: 1193–1200
- 140 Nagase M, Furuse J, Ishii H et al. Evaluation of contrast enhancement patterns in pancreatic tumors by coded harmonic sonographic imaging with a microbubble contrast agent. *J Ultrasound Med* 2003; 22: 789–795
- 141 D'Onofrio M, Megibow AJ, Faccioli N et al. Comparison of contrast-enhanced sonography and MRI in displaying anatomic features of cystic pancreatic masses. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: 1435–1442
- 142 Khan HG, Gailloud P, Bude RO et al. The effect of contrast material on transcranial Doppler evaluation of normal middle cerebral artery peak systolic velocity. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 386–390
- 143 Seidel G, Kaps M. Harmonic imaging of the vertebrobasilar system. *Stroke* 1997; 28: 1610–1613