

Aus der Klinik für Kleintiere
der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Die Hepatische Transitzeit des Echosignalverstärkers SonoVue[®] beim Hund

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doctor medicinae veterinariae (Dr. med. vet.)
durch die Veterinärmedizinische Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von
Antje Trogisch-Hause, geborene Hause
aus Bleicherode
Leipzig, 2011

Mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Dekan: Prof. Dr. Uwe Truyen

Betreuer: Prof. Dr. Gerhard Oechtering

Gutachter: Prof. Dr. Gerhard Oechtering,
Klinik für Kleintiere der Universität Leipzig

Prof. Dr. Martin Kramer,
Klinik für Kleintiere der Universität Giessen

Tag der Verteidigung: 05.07.2011

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	V
Verzeichnis der Abkürzungen	VIII
1 Einleitung und Fragestellung	1
2 Literaturübersicht.....	3
2.1 Ultraschallkontrastmittel	3
2.1.1 Entwicklung und Eigenschaften.....	3
2.1.2 Einteilung der Kontrastmittel	6
2.1.3 SonoVue®	8
2.1.4 Biologische Effekte von Kontrastmitteln	15
2.1.5 Kontrastbedingte Artefakte.....	16
2.2 Grundlagen der Kontrastmittelsonographie	18
2.2.1 Harmonische Bildentstehung mit Kontrastmitteln	20
2.2.2 Pulsinversionsverfahren (Wideband Harmonic Imaging)	21
2.2.3 Low MI Diagnostik.....	23
2.2.4 Ultraschallgestützte Gefäßdiagnostik	23
2.3 Hepatische Transitzeit	25
2.3.1 Messungen der Hepatischen Transitzeit	26
2.3.2 Abhängigkeit der Transitzeit von externen Parametern	27
2.3.3 Aussagekraft der Transitzeit.....	28
2.3.4 TIC-Analyse	29
2.4 Allgemeine Grundlagen der Sonographie.....	31
2.4.1 Grundlagen der Dopplersonographie	32
2.4.2 Gepulste Dopplersonographie.....	33
3 Tiere, Material und Methoden	35
3.1 Patienten	35
3.1.1 Tiere	35
3.2 Technische Ausrüstung	35
3.2.1 Ultraschallgerät.....	35
3.2.2 Schallkopf	36
3.2.3 Dokumentation.....	37
3.3 Ablauf der Untersuchungen.....	38
3.3.1 Untersuchungen am wachen Hund	38

3.3.2	Anästhesie	39
3.3.3	Messung der Blutflussgeschwindigkeit	40
3.3.4	Kontrastmitteluntersuchung.....	42
3.4	Auswertung.....	43
3.5	Bestimmung der Hepatischen Transitzeit	43
3.6	Statistische Methodik.....	44
4	Ergebnisse	46
4.1	Prüfung auf Normalverteilung	46
4.1.1	Alter, Geschlecht und Gewicht	46
4.1.2	Blutflussgeschwindigkeit vor und nach der Kontrastuntersuchung	46
4.2	Blutflussgeschwindigkeit vor der Kontrastuntersuchung.....	46
4.2.1	Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta Abdominalis	46
4.2.2	Blutflussgeschwindigkeit in den Lebervenen	53
4.3	Blutflussgeschwindigkeit nach der Kontrastuntersuchung	59
4.3.1	Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis	59
4.3.2	Blutflussgeschwindigkeit in den Lebervenen	61
4.4	Blutflussgeschwindigkeit vor und nach der Kontrastuntersuchung	62
4.4.1	Aorta abdominalis	62
4.4.2	Lebervenen	63
4.5	Ankunftszeiten des Kontrastmittels.....	64
4.5.1	Leberarterien.....	65
4.5.2	Lebervenen	67
4.6	Hepatische Transitzeit	69
4.6.1	Median, Standardabweichung, Referenzbereich	69
4.6.2	Einfluss des Geschlechtes, der Körpermasse und des Alters.....	71
4.6.3	Einfluss des verwendeten Schallkopfes	73
4.6.4	Einfluss des Mechanischen Index auf die Hepatische Transitzeit.....	74
4.6.5	Einfluss der Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis auf die Hepatische Transitzeit.....	75
4.6.6	Einfluss der Blutflussgeschwindigkeit in den Lebervenen auf die Hepatische Transitzeit.....	76
4.6.7	Vergleich der Hepatischen Transitzeit mit den Ankunftszeiten	76
5	Diskussion	78
5.1	Diskussion der Methoden	78
5.1.1	Patientenauswahl.....	78
5.1.2	Laboruntersuchungen	79
5.1.3	Sonographie.....	80
5.1.4	Anästhesie	83

5.1.5	Kontrastmitteluntersuchungen.....	83
5.2	Diskussion der Ergebnisse	85
5.2.1	Ankunftszeiten des Kontrastmittels in den Lebergefäßen und Hepatische Transitzeit.....	85
5.2.2	Aussagekraft der reinen Lebervenenankunftszeit.....	86
5.2.3	Hepatische Transitzeit.....	87
5.2.4	Blutflussgeschwindigkeiten vor der Kontrastuntersuchung.....	91
5.2.5	Blutflussgeschwindigkeiten nach der Kontrastuntersuchung	92
5.2.6	Einflussfaktoren auf die Blutflussgeschwindigkeiten.....	93
5.3	Schlussfolgerungen	95
6	ZUSAMMENFASSUNG	96
7	SUMMARY	98
8	LITERATURVERZEICHNIS	100
9	Anhang	114

Verzeichnis der Abkürzungen

CEUS	Contrast enhanced Ultrasonography
CF-Doppler	Farbdoppler
CW-Doppler	Continous-wave-Doppler
FFT	Fast Fourier Transformation
FKDS	Farbkodierte Duplexsonographie
FOV	Field of view
HPRF	high pulse repetitions frequency
HTT	Hepatische Transitzeit
MI	Mechanischer Index
PFP	Physical foot print
PRF	Pulsrepetitionenfrequenz
PW-Doppler	Pulsed waved Doppler
ROI	Region of Interest
SAE	Stimulierte Akustische Emission
TGC	Time Gain Compensation
THI	Tissue Harmonic Imaging
TIC	Time Intensity Curve

1 Einleitung und Fragestellung

In der bildgebenden Diagnostik gilt der Ultraschall seit Jahren als unverzichtbar. Dieses hochsensitive Verfahren hat zum einen den Vorteil, dass es schnell anwendbar ist und – einen kompetenten Untersucher vorausgesetzt – noch während der Untersuchung eine Diagnose gestellt werden kann. Dieses kostengünstige Verfahren, welches in puncto Auflösungsvermögen keinen ernsthaften Gegner hat, ist fest etabliert. Wenn auch – trotz hervorragenden Auflösungsvermögens – eine genaue Interpretation von Organveränderungen allein durch den Ultraschall oft nicht möglich ist, so bietet es dennoch erst die Voraussetzung dafür selbst kleinere Veränderungen durch gezielte Punktion diagnostisch abzuklären.

Eine rasante Weiterentwicklung hinsichtlich Sensitivität und Spezifität erfuhr die Sonographie durch den Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln (US-KM).

In ihrem ursprünglichen Einsatzgebiet, der Kardiologie, sind sie zur Verstärkung von Dopplersignalen nach wie vor unverzichtbar (STEWART et al. 2006). Durch ihre Etablierung in der abdominalen Sonographie leisten sie auch in diesem Einsatzgebiet einen wertvollen Beitrag zu Diagnostik. Aufgrund der Entwicklung neuerer und damit deutlich stabilerer Generationen von Kontrastmitteln ist es mittlerweile auch möglich, Perfusionsstudien von Organen durchzuführen.

Mit Hilfe leberspezifischer Kontrastmittel wie SonoVue^{®1} und speziellen Untersuchungstechniken, die im Niedrigenergiebereich arbeiten, können Echtzeituntersuchungen vorgenommen werden. Diese Kombination von Neuerungen im Bereich des Ultraschalls etablierte eine Methode zur Früherkennung von Metastasierungen in die Leber. Dabei wird die Diagnostik von Lebermetastasen und anderen Lebererkrankungen seit mehr als 10 Jahren durch die Ermittlung der Hepatischen Transitzeit (HTT) ergänzt. Diese wird als Zeit, die ein Kontrastmittel für die Passage der Leber benötigt, definiert.

Auf der Grundlage standardisierter Hepatischer Transitzeiten für einzelne Kontrastmittel erlauben veränderte, hauptsächlich verkürzte Transitzeiten Rückschlüsse auf die Präsenz beziehungsweise das Fehlen von Lebermetastasen beim Patienten (BERNATIK et al. 2002).

In der Veterinärmedizin werden Ultraschallkontrastmittel bisher zur weiteren Absicherung und besseren Darstellung von schon im nativen Ultraschall erkennbaren Metastasen eingesetzt (O'BRIEN 2007). Auch das unterschiedliche Anflutungsverhalten beziehungsweise Aussparungen in bestimmten Phasen nach der Kontrastmittelgabe geben Hinweise auf den Charakter von Leberherden (KANEMOTO et al. 2009). Für den Einsatz der Hepatischen Transitzeit zur Früherkennung von Metastasen gibt es

¹ Bracco International, Amsterdam, Niederlande

allerdings in der Veterinärmedizin noch keine Grunddaten. Da jedoch seitens der Tierbesitzer und behandelnder Tierärzte zunehmend der Wunsch nach Therapie von Tumorerkrankungen geäußert wird, ist die Etablierung frühdiagnostischer Verfahren für die Realisierung erfolgreicher Therapiemaßnahmen essentiell. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es an einer größeren Anzahl von lebergesunden Hunden die Hepatische Transitzeit des Ultraschallkontrastmittels SonoVue[®] zu ermitteln. Folgende Fragestellungen sollen Bearbeitung finden:

1. Ermittlung der Hepatischen Transitzeit des Echosignalverstärkers SonoVue[®] beim Hund.
2. Ist die Messung vom Zeitpunkt der Injektion in die V.cephalica antebrachii bis zur Ankunft des Kontrastmittels in den Lebervenen ausreichend, um Standardzeiten für den Hund aufzustellen oder muss die echte Hepatische Transitzeit bestimmt werden?
3. Von welchen Faktoren wird die Hepatische Transitzeit beeinflusst?

2 Literaturübersicht

2.1 Ultraschallkontrastmittel

2.1.1 Entwicklung und Eigenschaften

Anfang der 70er Jahre wurden in der Echokardiographie geschüttelte Kochsalzlösungen beziehungsweise Röntgenkontrastmittel gezielt zur Verstärkung im rechten Vorhof und rechten Ventrikel eingesetzt. Die erste veröffentlichte Beobachtung stammt von R. Gramiak und P.M. Shah (GRAMIAK 1968) aus dem Jahr 1968. Sie stellten eine Schallverstärkung bei einer Herzkatheteruntersuchung mit einem M-Mode-Ultraschallgerät nach Gabe von Indocyaningrün fest. (GRAMIAK und SHAH 1968; WILKENING 2003).

Man erkannte als Ursache für die Echogenitätserhöhung kleinste, hoch reflexive Luftbläschen in der injizierten Flüssigkeit. Ein Ultraschallbild setzt sich aus Echos zusammen, die entstehen, wenn eine Schallwelle auf Grenzflächen verschiedener Gewebe trifft. Jedes Material hat eine so genannte akustische Impedanz (Z). Die Impedanz ist das Produkt der Schallgeschwindigkeit in diesem Material und seiner physikalischen Dichte. Das Echo ist umso ausgeprägter, je größer der Impedanzunterschied zweier angrenzenden Materialien ist. Die akustische Impedanz von Weichteilgewebe beträgt $1630\text{kg/m}^2/\text{s}$, von Luft hingegen nur $400\text{kg/m}^2/\text{s}$. Dieser hohe Impedanzunterschied erklärt auch die hohe Reflexibilität von Gasen.

Bei diesen ersten Untersuchungen kam es zu keiner Verstärkung am linken Herzen, so dass der Einsatz dieser Lösungen nur der Diagnostik kardialer Rechts-Links-Shunts vorbehalten war. Erst in den 80er Jahren wurden Mikrobläschenkontrastmittel kommerziell entwickelt, die eine stabilisierende Hülle besitzen und die Größe von einigen μm aufwiesen. Diese erste Generation von Ultraschallkontrastmitteln war ebenfalls noch nicht lungengängig und musste deshalb arteriell verabreicht werden (UCHIMOTO et al. 2000). Erst 20 Jahre später waren lungengängige Ultraschallkontrastmittel verfügbar und so stand dem Einsatz in der Echokardiographie und vor allem der Sonographie des übrigen Körpers nichts mehr im Wege (ALBRECHT et al. 2003a). Die Lungenstabilität wurde durch den Einsatz einer flexiblen Hülle ermöglicht. Diese bestand entweder aus einer dünnen Surfactantmembran oder stabilisierenden Kapseln, zum Beispiel aus Albumin oder Polymeren. Mit einem Durchmesser zwischen 2 und $7\mu\text{m}$ waren die Mikrobläschen kleiner als Erythrozyten. Die entwickelten Ultraschallkontrastmittel enthielten unterschiedliche Gase. So unterscheidet man lufthaltige Kontrastmittel wie zum Beispiel Levovist^{®2} oder Sonavist^{®3} von den

² Schering AG, Berlin

³ Schering AG, Berlin

Kontrastmitteln der so genannten neueren Generation, die Perfluorgase enthalten. Zu den Kontrastmitteln der neueren Generation zählen SonoVue^{®4} oder Definity^{®5}. Die Perfluorgase sind im Gegensatz zu Luft nicht oder nur schwer wasserlöslich. Die Kontrastmittel werden als reine Blood-poolkontrastmittel bezeichnet, da sie aufgrund ihrer Größe nicht in den Extravasal-raum diffundieren können. Die Hauptelimination erfolgt durch Abatmung über die Lunge, die Hüllmembran wird metabolisiert (ALBRECHT 2003b). Nicht nur das gegen Ende der 90er Jahre die Entwicklung der Ultraschallkontrastmittel voranschritt, sondern auch der Fortschritt in der Gerätetechnik war unaufhaltsam. Ultraschallgeräte boten außerdem die Möglichkeit der farbko-dierten Blutflussdarstellung mittels Farbdoppler. Die Dopplerverfahren sind auf die Echos der Erythrozyten angewiesen, um die Blutflussgeschwindigkeit schätzen zu können. Da Blut selbst nur geringe Streuer enthält, gestalteten sich Flussdarstellungen in tiefliegenden Organen beziehungsweise im Gehirn als sehr schwierig. Auch hier boten Ultraschallkontrastmittel Abhilfe. Durch die Erhöhung der Reflektivität des Blutes wurde für ein Doppler-Verfahren nun ein ausreichendes Signal-Rausch-Verhältnis erzielt (WILKENING 2003).

Echovist[®] findet bei retrograden Studien von Harnblase und Harnröhre, oder zur Darstellung eines vesikourethralen Refluxes Anwendung (HOTZINGER 1994, CAMPANI et al.1998, COSGROVE 1999a). Das bestuntersuchte Einsatzgebiet in der klinischen Anwendung der Mikrobläschen im Bereich des Ultraschalls ist in Analogie zum Kontrastmitteleinsatz in der Computer Tomographie und Magnetresonanztomographie die Leber.

Wirkprinzip von Ultraschallkontrastmitteln

Ultraschallkontrastmittel erhöhen den Blut-Gewebekontrast durch Schaffung vieler kleiner Grenzflächen. Die Streuintensität der Mikrobläschen wird vor allem durch deren Durchmesser, Charakteristika der auftreffenden Schallwellen und die Eigenschaften der Grenzflächen zwischen den Partikeln und dem sie umgebenden Medium bestimmt (SIEGERT 2002). Wird mit niedrigen Schalldrücken gearbeitet, ist die Rückantwort linear, wie auch die vom Gewebe. Erhöht man den Schalldruck weiter, reagieren die Mikrobläschen zunehmend nicht-linear. Es kommt zu einer Oszillation, wobei sie harmonische Schwingungen aussenden. Dies nennt man auch harmonische Resonanz. Spezielle Geräteeinstellungen können diese harmonischen Wellen zur Bildgebung nutzen. Da vor allem die zweite harmonische Welle genutzt wird, nennt man dieses Verfahren Second Harmonic Imaging. Bei einer weiteren Erhö-

⁴ Bracco international, Amsterdam, Niederlande

⁵ Lantheus Medical Imaging

hung des Schalldruckes werden die Mikrobläschen zunehmend instabil, beginnen sich aufzuspalten und werden schließlich zerstört.

Die Applikation von Ultraschallkontrastmitteln erfolgt intravenös. Es folgen drei Phasen. Die erste Phase der Systemsättigung zeichnet sich durch einen schnellen Anstieg der Mikrobläschenkonzentration aus. Es kommt hier zu starken Übersteuerungsartefakten. Zwischen den folgenden zwei Phasen, der Attenuationsschwelle und der Detektionsschwelle befindet sich das diagnostische Fenster, in welchem die Bläschenkonzentration für die Bildgebung optimal ist.

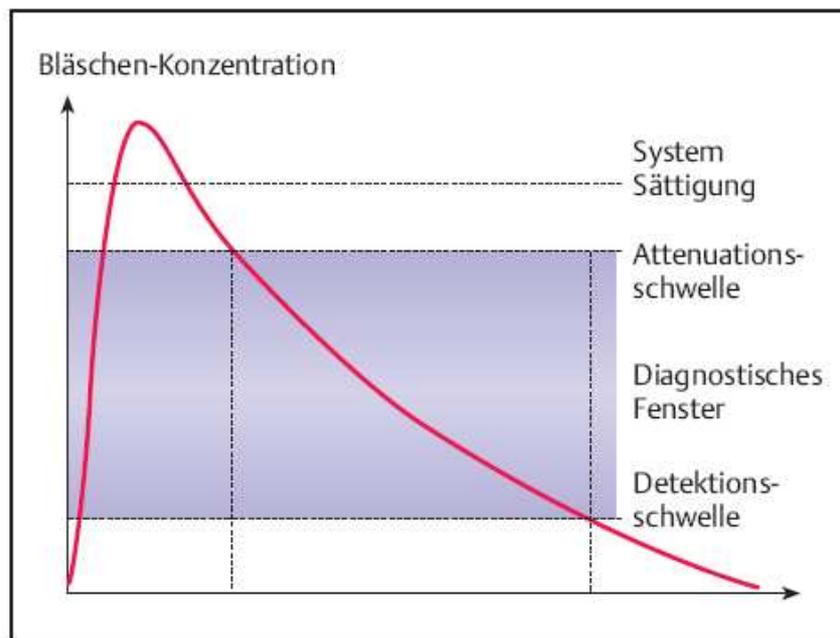


Abb 1: Verlauf der Mikrobläschenkonzentration

Nach Bolusinjektion erfolgt ein schneller Anstieg der Kontrastmittelkonzentration bis zum Maximum, gefolgt von einer etwas langsamen Auswaschphase (DIETRICH 2008)

Die meisten, der derzeit verfügbaren Ultraschallkontrastmittel bestehen aus einer Hülle (Shell) und einem darin eingeschlossenen beziehungsweise daran adsorbierten Gas. Einige Präparate besitzen eine harte Schale (beispielsweise Galaktose-Mikropartikel oder denaturiertes Albumin), andere wiederum sind mit einer flexiblen Hüllmembran (beispielsweise mit einer Phospholipidhülle) versehen. Die Hüllenzusammensetzung bestimmt die physikalische Flexibilität der Mikrobläschen und damit gleichzeitig das Schallwellenverhalten. Die Präparate, die Luft als Gas enthalten, werden als Kontrastmittel der ersten Generation bezeichnet. Die Neueren, die anstelle der Luft schwer wasserlösliche Gase enthalten, sind die Kontrastmittel der zweiten

Generation. Zu den Kontrastmitteln mit gewebspezifischer Affinität, die am Ende der vaskulären Phase sich ganz speziell in bestimmten Geweben anreichern (zum Beispiel im Retikuloendothelialen System von Leber und Milz) gehört das Levovist®. Die Tabelle Nummer 1 zeigt eine Übersicht über die derzeit im medizinischen Einsatz befindlichen Kontrastmittel.

Tab 1: Präparatübersicht der Ultraschallkontrastmittel

Name	Hersteller	Hülle	Gas	Zulassung
Echovist®	Schering	Galaktose	Luft	1991
Albunex®	Mol.Biosystems	Albumin	Luft	1993
Levovist®	Schering	Galaktose	Luft	1995
Optison®	Mallinckrodt	Albumin	Perflourpropan	1998
SonoVue®	Altana	Phospholipide	Schwefelhexafluorid	2001
Luminity®	Bristol-Myers Squibb	Phospholipide	Perfluorpropan	2006

2.1.2 Einteilung der Kontrastmittel

Die Ultraschallkontrastmittel können nach unterschiedlichen Gesichtspunkten eingeteilt werden, wie zum Beispiel nach Aufbau, Wirkungsweise oder Applikationsform. Entsprechend ihrer Eigenschaften beziehungsweise ihrer Applikationsform gibt es folgende Kategorien:

Kontrastmittel ohne Bläschen

In diese Kategorie gehören Wasser, Kochsalzlösungen oder auch kommerzielle Produkte wie SonoRx^{®6}. Als Negativkontrastmittel verbessern sie im Wesentlichen nach peroraler Aufnahme die Einsicht in bestimmte Abdominalorgane (WARREN et al.1978). Sie wirken nicht als Echogenitätserhöher, sondern beseitigen vielmehr im Magen-Darm-Trakt die störende, durch Luftenlagerung bedingte Echogenität. Das flüssige Kontrastmittel enthält Zellulosefasern, welche die störende Luft absorbieren und so eine überlagerungsfreie Untersuchung ermöglichen.

Blood Pool-Kontrastmittel

Die meisten der heute verwendeten Präparate gehören in diese Kategorie. Ziel der Entwicklung war es mit Hilfe von lungengängigen Präparaten nach intravenöser Injektion eine Kontrastierung des gesamten Blutgefäßsystems (Blood Pool-Agents) zu

⁶ Bracco international, Amsterdam, Niederlande

ermöglichen. Mit dem Blutstrom transportiert, reichern sie sich in bestimmten Geweben an.

Gemeinsam ist allen, dass sie aus einer Hülle (Shell) und einem darin enthaltenen Gas bestehen. Bei den Produkten der neueren Generation löst sich das enthaltene Gas nur sehr schwer im Blut, was zu einer längeren Kontrastierung führt. Eine weitere Verbesserung in der Entwicklung der Ultraschallkontrastmittel ist der Aufbau der Hülle. War sie ursprünglich hart, bestehend aus Galaktose-Mikropartikeln oder denaturiertem Albumin, ist die Hülle der neueren Kontrastmittel heute wesentlich flexibler. Die Lungengängigkeit und die erhöhte Stabilität werden durch die flexiblere Hülle, bestehend meist aus Phospholipiden ermöglicht.

Gewebsspezifische Kontrastmittel

Diese Kontrastmittel haben eine sehr hohe Affinität zu bestimmten Geweben oder molekularen Strukturen und reichern sich damit selektiv in diesen Geweben an. Prinzipiell gehören hierhinein Kontrastmittel mit leberspezifischer Spätphase, wie zum Beispiel Levovist® (HARVEY et al. 2001).

Andere Kontrastmittel dieser Kategorie können in ihrer Hülle Strukturen mit hoher molekularer Affinität (zum Beispiel Antikörperfragmente) enthalten, mit denen es möglich ist, beispielsweise intravasale Thromben, Plaques oder Entzündungen zu detektieren.

Intrakavitäre Kontrastmittel

Diese Kontrastmittel sind ursprünglich als Blood-Pool-Kontrastmittel entwickelt worden, damit sie intravenös appliziert werden können. Es ist aber ebenso möglich sie mit Hilfe von Kathetern oder Kanülen in Körperhöhlen zu geben. Einsatz findet diese Methode in der Humanmedizin bei der Hysterosalpingo-Kontrastsonographie zur Untersuchung der Tubendurchgängigkeit in der Fertilitätsdiagnostik.

Neben diesen Einteilungen kann man die Kontrastmittel bezüglich ihres enthaltenen Gases kategorisieren. Wenn man in Studien mit Ultraschallkontrastmitteln das verwendete Präparat nennt, steht häufig als kurze Erklärung erste oder zweite Generation dahinter. Insgesamt können sie drei verschiedenen Generationen zugeordnet werden. Die erste Generation bezieht sich natürlich auf die Entwicklungszeit, aber die genaue Zuordnung erfolgt aufgrund der Tatsachen, dass das verwendete Gas reine Luft ist und die Bläschen an sich sehr instabil sind. Ihre Wirkung ist nur von kurzer Zeitdauer und sie sind nur in dem Kompartiment, in welches sie verbracht wurden, nutzbar (COTTER et al. 1997). Die Substanzen der zweiten Generation enthalten schwerlösliche, inerte, nichttoxische Gase und zeichnen sich durch eine erhöhte Druckstabilität und vorteilhafte Schwingungseigenschaften aus, vor allem bei niedrigen Schallenergien (COTTER et al. 1997). Die erhöhten Druckeigenschaften

sind auch Resultate der Weiterentwicklung der Hülle. Die Bläschen sind jetzt wesentlich stabiler und in der Lage, Lungenkapillaren zu passieren (z.B. Levovist[®]). Ultraschallkontrastmittel der dritten Generation zeichnen sich durch eine noch höhere Echogenität aus und können im normalen B-Modus auch in kleineren Gefäßen dargestellt werden (z.B. Optison^{®7}).

In gleicher Weise kann man die Kontrastmittel nach Art und Aufbau der Hülle unterscheiden. Es gibt so genannte freie Mikrobläschen ohne präformierte Hülle oder Membranen. Sie erreichen aber leider keine genügend hohe Konzentration, so dass sie keine zufriedenstellende Verstärkung erzielen. Ebenso haben sie keine hohe Stabilität und sind nur eingeschränkt lungenkapillargängig. Man kann solche freien Gasblasen auf der Oberfläche von suspendierten Mikropartikeln wie Galaktose, Polyethylenglycol oder Phospholipiden durch Aufschütteln der Flüssigkeit erzeugen.

Bei den eingekapselten Mikrobläschen unterscheidet man zwischen biologischen Membranen (z.B. Phospholipiden bei SonoVue[®]) oder synthetischen, aber biologisch abbaubaren Hüllen (z.B. Cyanoacrylat bei Sonovist^{®8}).

2.1.3 SonoVue[®]

SonoVue[®] ist ein Kontrastmittel der zweiten Generation und zeichnet sich durch eine hohe Druckstabilität aus (SIDHU et al. 2006). Die Kombination aus besserer Stabilität und gleichzeitig besserer Resonanz bei niedrigem akustischem Druck erlaubt eine Untersuchung mit niedrigem Mechanischem Index (MI). Für einige Minuten sind Echtzeituntersuchungen der Kontrastmittelwirkung möglich.

In der Entwicklungsphase von SonoVue[®] wurde bei 1300 Patienten in acht klinischen Studien die Wirksamkeit des Produkts untersucht. Die so ermittelten Einsatzgebiete umfassen die B-Mode-Echokardiographie, die Dopplerdarstellung von Makrogefäßen (Hirnarterien, Halsschlagader, Bauch- oder Nierenarterien) und Mikrogefäßen, wie zum Beispiel zerebrale Arterien oder die Vaskularisation von fokalen Leberläsionen (EMEA 2001).

In der Fertigpackung SonoVue[®] befindet sich eine Durchstichflasche mit 100% Schwefelhexafluoridgas und 25mg eines sterilen, pyrogenfreien Lyophilisates. Dieses wiederum besteht aus Phospholipiden, Palmitinsäure und Macrogol 4000. Zum Lösen dieser Stoffe beinhaltet die Packung eine Glasspritze, die bereits mit fünf Milliliter steriler, pyrogenfreier 0,9%iger Natriumchloridlösung vorgefüllt ist. Zur Verbindung beider Systeme steht ein Mini-Spike-System mit integriertem Druckausgleichsventil zur Verfügung. Ein Spritzenkolben aus Kunststoff dient der Entleerung der Glasspritze. Nach Mischen beider Komponenten entsteht die fertige milchige Dispersion. Diese ist nach Anbruch für sechs Stunden klinisch einsetzbar. Die Entnahme

⁷ GE Healthcare, Solingen

⁸ Schering

sollte allerdings erst kurz vor der Injektion erfolgen (BRACCO INTERNATIONAL 2001).

2.1.3.1 Chemisch-physikalische Eigenschaften

Schwefelhexafluorid ist ein inertes, schwer wasserlösliches Gas (GREIS 2004). Durch Mischung der 0,9%igen NaCl-Injektionslösung mit dem Schwefelhexafluoridgas bilden sich nach dem Aufschütteln schwefelhexafluoridhaltige stabile Mikrobläschen. Die fertige Dispersion zeigt ein milchiges Aussehen. Die Gasbläschen werden durch Phospholipidmonolayer in der Hülle stabilisiert. Die fertige Dispersion enthält bis zu 500 Millionen Mikrobläschen pro Milliliter. Mit einem mittleren Durchmesser von 2,5µm sind die Gasbläschen deutlich kleiner als Erythrozyten. Die Osmolarität der Dispersion beträgt 294mosm/kg, der pH-Wert liegt zwischen 6.0 und 6.5. Die ungeöffnete Durchstechflasche ist bei Raumtemperatur zwei Jahre lagerfähig (BRACCO INTERNATIONAL 2001).

Die Mikrobläschen der Ultraschallkontrastmittel besitzen ein hohes Schallreflexions- und Streuungsvermögen. Aus dieser Eigenschaft resultiert die Signalverstärkung, die sich bereits im klassischen B-Bildverfahren darstellen lässt, aber auch auf die Doppellerverfahren anwendbar ist. Die Lungenkapillargängigkeit von SonoVue[®] wurde durch die Kombination eines schwach blutlöslichen Gases (SF₆) und einer Phospholipidhülle („soft shell“) erreicht. Dies führte zu einer Verbesserung der Stabilität und Druckbeständigkeit. Die Mikrobläschen sind einerseits den hämodynamischen Druckschwankungen im Kreislaufsystem ausgesetzt und andererseits erfahren sie Druckänderungen im Schallfeld. Im Vergleich zu lufthaltigen Mikrobläschen verfügt SonoVue[®] über eine deutlich verbesserte Druckstabilität. Der kritische Druck (PC = Umgebungsdruck bei dem 50% der Mikrobläschen zerstört werden) liegt bei 127mmHg. Die weiche Phospholipidhülle hingegen führt zu günstigen Reflexions- und Oszillationseigenschaften auch bei Verwendung niedriger Schallenergien. Hieraus resultieren die besonders vorteilhaften akustischen Eigenschaften. Einsatz finden die speziellen Schwingungseigenschaften in Kombination mit speziellen Ultraschalltechnologien (Second Harmonic Imaging bzw. kontrastspezifischen Bildgebungsverfahren). Da mit niedrigen Schallenergien gearbeitet wird, werden nur geringe Mengen der Mikrobläschen zerstört und so sind längerdauernde Gewebepfusionsdarstellungen in Echtzeit („real time perfusion“) erst möglich.

Aus den chemisch-physikalischen Eigenschaften eröffnet sich ein weiteres Einsatzgebiet von SonoVue[®]. Bei Verwendung hoher Schallenergien und der damit verbundenen Zerstörung der Mikrobläschen kommt es zur Emission eines breitbandigen (breiter Frequenzbereich), energiereichen Signals, auch genannt stimulated acoustic emission = SAE. Vorteil dieser Technik ist der äußerst sensitive Nachweis von SonoVue[®] in den kleinen Gefäßen von Läsionen zum Beispiel in der Leber. Durch die

Zerstörung der Mikrobläschen ist die Untersuchungszeit auf wenige Sekunden begrenzt. Eine Wiederholung ist erst nach erneuter Gabe des Kontrastmittels möglich.

2.1.3.2 Pharmakodynamische Eigenschaften

SonoVue[®] hat keine organspezifischen pharmakologischen Wirkungen. SonoVue[®] hat laut Hersteller keinen Einfluss auf kardiopulmonale Parameter wie Atemfrequenz, Herzfrequenz, Hämodynamik oder arterielle Sauerstoffsättigung. Da keine Rezeptorbindungen erfolgen, ergeben sich auch keine rezeptorvermittelte Wirkungen. Das Kontrastmittel interagiert nur mit den Ultraschallwellen. In den getesteten Dosierungen führt es zu einer ausgeprägten Erhöhung der Signalintensität von mehr als zwei Minuten im B-Mode und von drei bis acht Minuten bei Doppleruntersuchungen der Gefäße (Bracco International).

2.1.3.3 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der Injektion von SonoVue[®] passieren die Mikrobläschen das Lungenkapillarnetz und werden nach der Passage des linken Herzens über das arterielle Gefäßsystem auf die Organsysteme verteilt. Es handelt sich um reine Blood-Pool Kontrastmittel, da sie aufgrund ihrer Größe das Blutgefäßsystem nicht verlassen können. Das im SonoVue[®] enthaltene Gas Schwefelhexafluorid ist ein ungiftiges, im wässrigen Milieu schwer lösliches Gas. Die Gesamtdosis im klinischen Einsatz ist im Vergleich zu anderen Kontrastmitteln sehr gering. In zwei Milliliter SonoVue[®] sind 16µl Gas enthalten, welches anschließend rasch abgeatmet wird (MOREL et al. 2000). Die Gaskonzentration mit 0,005µl Schwefelhexafluorid/ml Blut sehr gering. In Tierversuchen mit Kaninchen konnte nach intravenöser Injektion von 0,3ml/kg beziehungsweise 1,0ml/kg eine sehr rasche pulmonale Elimination nachgewiesen werden. Bereits nach einer Minute waren 80% der verabreichten Dosis aus dem Blut eliminiert, nach drei Minuten bereits mehr als 90% und nach sechs Minuten war das Schwefelhexafluorid nur noch in Spuren (<0,1ng/ml Blut) nachweisbar. Durch die rasche Elimination ist eine Akkumulation von Schwefelhexafluorid im Körper ausgeschlossen. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit beträgt 5-7 Minuten. Elf Minuten nach Injektion wurden mehr als 75% des verabreichten Schwefelhexafluorids in der ausgeatmeten Luft wiedergefunden (NYMAN et al. 2005). Im Vergleich mit Patienten mit eingeschränkter pulmonaler Elimination aufgrund einer diffusen interstitiellen pulmonalen Fibrose konnten keine wesentlichen Unterschiede gefunden werden.

Die Phospholipide der Hülle hingegen unterliegen der natürlichen Verstoffwechslung und werden nach Austausch mit Membranlipiden, Phospholipidvesikeln und Lipoproteinen im Blut oder von Phagozyten abgebaut (KAPS et al. 2001). Die Menge der Phospholipide, die bei klinischen Untersuchungen Einsatz finden, ist verschwin-

dend gering. Eine Phospholipidmenge von 76µg/ml SonoVue® ist im Vergleich zur Gesamtmenge endogener Lipide niedrig, so dass keine relevante Beeinflussung des Lipidstoff-wechsels resultiert. Polyethylenglycol (PEG) 4000 ist ein gut untersuchter Inhaltsstoff. Die geringe Molekülgröße erlaubt eine effiziente renale Ausscheidung. Die verabreichte Menge an PEG 4000 in der klinisch angewendeten Dosierung ist mit 0,15mg/kg ebenfalls sehr gering. Studien an Ratten haben gezeigt, dass nach sieben Tagen 61% über den Urin sowie 20% über die Faeces ausgeschieden sind (EMEA 2001).

2.1.3.4 Funktionsprinzip SonoVue®

Das Grundprinzip besteht in der Schaffung vieler kleiner Grenzflächen mit starker Echogenität. Durch die kleinen gasförmigen Mikrobläschen erhöht sich das Signal-Rausch-Verhältnis („signal to noise ratio“), was in einer Signalverstärkung der reflektierten Ultraschallwellen deutlich wird. Die Hüllmembran wirkt als Stabilisator des Mikrobläschens und bestimmt die Größe der einzelnen Bläschen, die sich zwischen 1 und 10µm bewegt. Diese Größenverteilung verhindert den Verschluss von Kapillaren und ermöglicht die wiederholte Passage durch sämtliche Endstromgebiete. Die Größe der Mikrobläschen und ihr physikalischer Aufbau erlauben die Rückstreuung spezifischer Schallsignale (CHOPRA 2006). SonoVue® verhält sich aber nicht nur wie ein passiver Streukörper. Ultraschallwellen sind physikalisch longitudinale Druckwellen mit fortschreitenden Über- und Unterdruckzonen. Die flexible Hülle ermöglicht dem Mikrobläschen ein Ausdehnen in der Unterdruckzone, während in der Überdruckzone eine Komprimierung erfolgt. Trifft nun eine Schallwelle mit geeigneter Frequenz und Stärke auf ein Mikrobläschen, so wird dieses in Schwingung versetzt. Die Schwingung der Bläschen erfolgt vorwiegend in der Resonanzfrequenz der Mikrobläschen, einschließlich der entsprechenden Unter- und Oberfrequenzen (harmonische Frequenzen). Das Verhalten der Mikrobläschen hängt von der Intensität der Anregung ab. Dieser Schalldruck wird als mechanischer Index (MI) berechnet. Erhöht man den Schalldruck fangen die Mikrobläschen an zu schwingen, wobei sie harmonische Frequenzen erzeugen und zum Schallkopf zurücksenden. Erhöht man den Schalldruck weiter, werden die Schwingungen so stark, dass die Membran der Mikrobläschen aufbricht und das enthaltene Gas entweicht. Dabei entsteht ein sehr starkes und breitbandiges Signal, die so genannte stimulierte akustische Emission (SAE). Die flexible Hülle von SonoVue® ermöglicht eine Schwingung bereits bei sehr niedrigen Schalldrücken. Somit ist SonoVue® ein Präparat, welches sich besonders gut für Untersuchungen mit niedrigem MI-Wert eignet. Auf diese Weise lässt sich die komplette Kontrastmittelan- und abflutung kontinuierlich darstellen (real-time imaging), was einen wesentlichen Vorteil im Vergleich zu statischen Bildern bedeutet (DIETRICH 2007).

2.1.3.5 Indikationen

Die Indikationen für SonoVue® sind die Echokardiographie, sowie der Einsatz im Makro- wie auch im Mikrogefäßsystem. In der *Echokardiographie* wird SonoVue® zur Verbesserung der Abgrenzung zum Endokard eingesetzt, was die Beurteilung der globalen und regionalen Wandbewegung ermöglicht. Des Weiteren erhöht SonoVue® die Kontrastierung des linken Ventrikels. In dieser Indikation ist es sowohl für Ruhe- als auch für Belastungsuntersuchungen zugelassen. Auch bei vermuteten koronaren Herzerkrankungen verbessert der Einsatz dieses Kontrastmittels deutlich die Bildqualität. Dadurch, dass mit niedrigen Schallenergien gearbeitet werden kann, sind die Voraussetzungen für die Untersuchungen der Myokardperfusion gegeben. Die Darstellung der Fließgeschwindigkeiten und des mikrovaskulären Blutvolumens leisten einen wesentlichen Beitrag sowohl in der Ischämiediagnostik, als auch in der Vitalitätsdiagnostik. Im Bereich des *Makrogefäßsystems* verbessert SonoVue® die dopplersonographische Darstellung der zerebralen Arterien, der extra-kraniellen Carotis, der peripheren Arterien und der Pfortader. Zunehmend ist der Einsatz von SonoVue® in der *Mikrogefäßdiagnostik* vor allem in der Leber. Kontrastmittel verbessern entscheidend die Detektion und Charakterisierung fokaler Leberläsionen. Die duale Blutversorgung einer gesunden Leber führt zu einer speziellen Anflutungskinetik des Kontrastmittels innerhalb des Leberparenchyms. Dieses Anflutungsverhalten ist innerhalb der Raumforderungen verändert. Auch kann mit Hilfe des Kontrastmittels eine Analyse der Hyper-bzw. Hypovaskularisierung von Tumoren erfolgen. Es kann somit hilfreich für die Differenzierung zwischen benignen und malignen Herden sein. Auch aufgrund ihrer geringen Größe können im Bild nicht sichtbare Metastasen des Kontrastmittels nachgewiesen werden. Hierbei hilft die Ermittlung der Hepatischen Transitzeit. Eine Metastasierung, aber auch das Vorliegen einer Leberzirrhose führen zur Veränderung der Gefäßanzahl und -verläufe. Eine signifikante Verkürzung der Hepatischen Transitzeit wird hier als Nachweis dafür gesehen (HOHMANN et al. 2004b). Auch kann SonoVue® zur Kontrolle der Therapie nach erfolgter Radiofrequenzablation bei Tumorpatienten eingesetzt werden. Zum einen verlängert sie die Hepatische Transitzeit bei erfolgreicher Therapie wieder bis in den Referenzbereich. Zum anderen kann eine Unterscheidung von vitalem und avitalen Gewebe vorgenommen werden, um mögliche Nekroseherde festzustellen (CHOPRA 2006).

Auch in der Veterinärmedizin setzen die Autoren O´BRIEN et al. (2004) SonoVue® zur weiterführenden Diagnostik bei Hunden mit fokalen Veränderungen in der Leber ein. An 32 Hunden mit mindestens einer fokalen Leberveränderung im normalen B-Bild, welche zytologisch bzw. pathohistologisch untersucht wurde, setzten sie SonoVue® ein. Nach intravenöser Gabe unterschieden sie nach Echogenität der Läsion im Vergleich zum umliegenden Gewebe. Die Ergebnisse sind ähnlich denen der Humanmedizin. Auch nach Kontrastmittelgabe ist eine Unterscheidung in benigne oder

maligne Läsion nicht möglich, obwohl die meisten benignen Läsionen eher hypoechogen zum umliegenden Gewebe erscheinen. Die malignen Herde wiesen alle Formen von Echogenitäten auf. Sie konnten aber auch zeigen, dass die maligne Herde ein schnelleres wash-in und wash out-Verhalten aufwiesen (O'BRIEN et al. 2004).

2.1.3.6 Sicherheitsuntersuchungen

Bei der Anwendung von Ultraschallkontrastmitteln gibt es drei mögliche Risiken. Zum einen das toxikologische, das embolische Risiko, sowie die Erzeugung von Bioeffekten durch ultraschallinduzierte Kavitation (DIETRICH et al. 2002). GREIS (2007) spricht sogar von vier Risiken. Er zählt das anaphylaktische Risiko durch die schnelle intravenöse Gabe mit hinzu. Ultraschallkontrastmittel enthalten keinerlei Bestandteile mit toxischem Potential (GREIS et al. 2008). Auch das embolische Risiko bezeichnet er als vernachlässigbar klein, da die kommerziellen Ultraschallkontrastmittel aus Mikrobläschen mit einer standardisierten Größenverteilung bestehen und frei kapillargängig sind. Selbst im hoch sensitiven Elektroenzephalogramm waren keinerlei pathologische Anzeichen erkennbar. Eine Bewertung des Europäischen Komitees für die Sicherheit von medizinischem Ultraschall (ECMUS) kommt zu dem Schluss, dass toxische und embolische Potential von Ultraschallkontrastmitteln ohne Bedeutung ist. Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen können immer bei Injektionen von makromolekularen Substanzen und kolloidalen/partikulären Lösungen auftreten. In Einzelfällen sind allergoide Reaktionen beobachtet worden (GREIS et al. 2008).

Es wurden präklinische Daten auf der Basis der üblichen Studien zur Sicherheitspharmakologie erhoben. Bezüglich Genotoxizität und Reproduktionstoxizität ergibt sich kein spezielles Risiko für Menschen. In Untersuchungen an Ratten fanden sich nach wiederholten Gaben Läsionen im Blinddarm, die jedoch unter normalen Dosierungsbedingungen für Menschen nicht relevant sind (EMEA 2001).

SonoVue[®] wurde ebenfalls von Patienten mit den unterschiedlichsten Herzerkrankungen, pulmonalem Hochdruck und auch von Patienten mit moderaten oder schweren pulmonalen obstruktiven Erkrankungen sehr gut vertragen (BOKER 2000). Auch eine Dosiserhöhung führte zu keinerlei nachteiligen Reaktionen (KAPS et al. 1999).

Spezielle klinische Studien für die Patientengruppen Kinder, Schwangere und Stillende liegen für Ultraschallkontrastmittel nicht vor. Es sind toxikologische Studien am Tier auf embryotoxische Effekte im Rahmen des Zulassungsverfahrens vorgenommen worden. Für SonoVue[®] ergaben sich dabei keinerlei Hinweise auf eine schädigende Wirkung im Hinblick auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (GREIS et al. 2008).

2.1.3.7 Unerwünschte Wirkungen

Die Sicherheit von SonoVue[®] wurde in kombinierten klinischen Studien (bei über 1500 Probanden und Patienten), von denen mehr als 1400 SonoVue[®] erhielten geprüft. Die häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schmerzen und ein Hitzeempfinden. Ebenso traten Kopfschmerzen, Parästhesien, Schwindel und Wärmeempfindungen (Vasodilatation, Hitzewallungen, Hitzegefühl) auf. Der Ausschuss für Arzneispezialitäten (CPMP) vom 14. Dezember 2000 war auf Grundlage der vorgelegten Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit der Ansicht, dass SonoVue[®] ein zufriedenstellendes Nutzen-Risiko-Profil aufweist und seine Wirksamkeit für das genehmigte Anwendungsgebiet hinreichend belegt ist. Somit wurde die Empfehlung für die Erteilung der Genehmigung für die Zulassung ausgesprochen.

2.1.3.8 Kontraindikationen

In der Humanmedizin ist wichtigste Kontraindikation eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Schwefelhexafluorid oder einen anderen Bestandteil von SonoVue[®]. Bei Herzpatienten mit einem bekanntem Rechts-Links Shunt wird SonoVue[®] nicht verwendet. Ebenso wird von der Anwendung beim schweren pulmonalen Hochdruck und bei Patienten mit akutem Atemnotsyndrom abgeraten. Für werdende beziehungsweise stillende Mütter ist die Sicherheit von SonoVue[®] nicht belegt. Auch wenn eine Gefahr für das ungeborene Leben nicht zu erwarten ist, wird von einer Anwendung abgeraten (BRACCO INTERNATIONAL 2001).

Die EMEA erweitert 2004 die Liste der Kontraindikationen aufgrund von 14 schweren Zwischenfällen, wovon drei tödlich endeten. Die meisten der 14 Fälle von Nebenwirkungen wurden als anaphylaktoid oder vasovagal eingestuft. Die drei Todesfälle litten an fortgeschrittenen Herzerkrankungen mit multiplen Veränderungen. Folgende Erkrankungen werden als Kontraindikationen eingestuft: Akutes Koronarsyndrom oder klinisch instabile ischämische Herzerkrankung, einschließlich Herzinfarkt, typische Ruheangina innerhalb der vorangegangenen sieben Tage, signifikante Verschlechterung von kardialen Symptomen innerhalb der vorangegangenen sieben Tage, kürzlich erfolgte Koronarintervention oder andere Faktoren, die auf eine klinische Instabilität hinweisen (z.B. Verschlechterung von EKG-, Labor- und klinischen Befunden). Ebenso dazu gehören eine akute Herzinsuffizienz, chronische Herzinsuffizienz und schwere Rhythmusstörungen (TIMPERLY et al. 2005). Vorsichtige Anwendung wird bei Patienten mit schwerer dekompensierter Herzinsuffizienz oder mit klinisch signifikanter Atemwegserkrankung einschließlich schwerer chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung empfohlen. Ebenso bedürfen Patienten mit andauernder oder instabiler Angina, überaktiver Koagulationsstatus, sowie Nieren- oder Lebererkrankungen im Endstadium besonderer Überwachung während der Anwen-

dung. Gar nicht geeignet ist die Anwendung von SonoVue[®] bei beatmeten Patienten oder bei Patienten mit instabilen neurologischen Erkrankungen (EMEA 2004).

2.1.4 Biologische Effekte von Kontrastmitteln

Die Frage, welche Wirkungen Ultraschall im menschlichen Körper hervorruft, wie man Wechselwirkungen des Ultraschalls mit dem Gewebe quantitativ beschreiben kann und wie groß das Schädigungspotential ist, ist bisher jedoch nicht vollständig geklärt (Koch 2001). Ähnliches gilt auch für den Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln. Auch hier gibt es keine abschließenden und umfassenden Untersuchungen.

Festgelegt sind jedoch die Anforderungen an ein Ultraschallkontrastmittel. Das Kontrastmittel muss ungiftig sein, darf nur geringe Auswirkungen auf die Hämodynamik und besonders für die kardiologische Anwendung keine Wechselwirkungen mit dem Herzmuskel zeigen. Ebenfalls sollte es in der Lage sein die Lunge gut passieren zu können. Will man die biologischen Effekte von Ultraschallkontrastmitteln evaluieren, sind diese zum einen als eine Einheit zu betrachten, zum anderen sollte man die einzelnen Bestandteile, wie das enthaltende Gas, die stabilisierende Hülle und das flüssige Transportmedium auf ihre Zusammensetzung und jeweilige Wirkung testen. Eine toxische Wirkung des Gases ist nahezu auszuschließen, da es sich entweder um reine Luft handelt oder um inerte Gase. In zahlreichen Studien wurden hier keine Effekte beschrieben (COSGROVE 1999b). Die verwendeten Membranbestandteile sind physiologische Metaboliten und werden über die gleichen Wege abgebaut. Bei den Phospholipiden gibt es keine Hinweise auf biologische Effekte im Körper. Das Kontrastmittel Albunex^{®9} oder das erst seit 2009 in Deutschland zugelassen Optison[®] enthalten in ihrer Hülle hitzebehandeltes humanes Albumin. Bei Menschen mit bekannten Reaktionen auf Eiweiß kann es hier zu allergischen Reaktionen kommen.

Das Ultraschallkontrastmittel in seiner Gesamtheit ist durchaus in der Lage biologische Effekte, im Sinne von einer Verstärkung der bekannten Effekte des Ultraschalls auf Gewebe auszuüben (JENNE 2001). Der Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln, welcher mit dem Einbringen von stabilisierten Gasblasen in die Blutbahn einhergeht, erniedrigt die Kavitationsschwelle. Unter Kavitation versteht man die Bildung und Entwicklung von Hohlräumen oder Blasen in flüssigen Medien und deren Kollaps. Die Kavitationsblasen können z.B. durch hohe Zugkräfte in der Unterdruckphase einer Schallwelle entstehen.

Weitere potentielle biologische Effekte, neben denen, die bei der Injektion von Substanzen üblich sind, sind die Aktivierung der Gasblasen durch die Exposition mit diagnostischen Ultraschallwellen. Bei der stimulierten akustischen Emission wird durch

⁹ Mallinckrodt

den hohen Schalldruck das Mikrobläschen zerstört. Die jetzt freigesetzte Gasblase kann stärkere Oszillationen ausführen und so Ausgangspunkt für transiente Kavitation werden (JENNE 2001).

Da Kontrastmittel in der Regel in die Blutbahn injiziert werden, kann es zu einer Hämolyse des Blutes kommen. DALECKI et al. fanden in Experimenten an Mäusen eine erhöhte Hämolyse nach der Injektion von Albunex[®]. Dieser Effekt trat bei einer Frequenz von 1,15MHz ab einem negativen Druck von 1,9MPa auf. Bei höheren Frequenzen verringerte sich aber dieser Effekt deutlich. Ein hämolytischer Effekt konnte mittels konventioneller B-Bildsonographie und einem anderen Kontrastmittel (Optison[®]) allerdings nicht bestätigt werden (KILLAM et al.1998). In Tierversuchen konnten bei hohen Kontrastmittelkonzentrationen durch Beschallung in Mäusen petechiale Blutungen und Hämorrhagien am Darm, der Lunge und im Muskelgewebe ausgelöst werden. In zahlreichen klinischen Studien wurden bisher am Menschen keine ultraschallindizierten Nebenwirkungen mit oder ohne Kontrastmittelgabe verzeichnet (JENNE 2001).

2.1.5 Kontrastbedingte Artefakte

Auch Ultraschallkontrastmittel führen zu Artefakten während der Untersuchung. Da die Kontrastmittel aber die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Ultraschallwellen nicht beeinflussen, entstehen keine geometrischen Verzerrungen aufgrund von Veränderungen der Schallgeschwindigkeit (COSGROVE 1999a). Auch wenn die durch die Kontrastmittel entstehenden Veränderungen anderen Ursprungs sind, spricht man hierbei von Artefakten (FORSBERG et al. 1994, COSGROVE 1999b).

Übersteuerungsartefakte

Ähnlich wie beim Farbdoppler, wo es bei hoher Farbverstärkung oder Sendeleistung zum sogenannten color-blooming, das heißt ein Verschmieren des Farbsignals kommen kann, führt auch eine hohe Signalamplitude des rückgestreuten Signals bei hoher Konzentration der Mikrobläschen zu einer Übersteuerung der Empfangselektronik. Das „color-blooming“ ist dosis- bzw. konzentrationsabhängig und tritt fast nur in der ersten Minute nach einer Bolusinjektion, unter dem höher konzentrierten „first pass“ auf. Es verschwindet mit abnehmender Mikrobläschenkonzentration wieder (HUBER et al. 1998).

Zerstörungsartefakte

Bei hohen Schalldrücken kommt es zur stimulierten akustischen Emission (SAE). Mischen sich die hierbei entstehenden hochenergetischen Signale mit den normalen rückgestreuten Signalen, führt dies zu einem artifiziellen Echobild (Bubble Noise).

Wird die stimulierte akustische Emission im Rahmen des Burst-Modus bewusst erzeugt, können die Signale zur Bildgebung verwendet werden. Findet die SAE sehr schallkopfnah statt, kann es hier zu Auslöschungsartefakten kommen, die eine fehlende Kontrastierung vortäuschen können. Erfolgt die Untersuchung in Geweben mit geringer Flussgeschwindigkeit (Kapillargebiete) füllt sich der Bildausschnitt nach Zerstörung der Mikrobläschen nur sehr langsam wieder auf. Der Kontrasteffekt wird dadurch vermindert. Entgegenwirken kann man hier durch Untersuchung mit reduzierter Bildrate (intermittent imaging). Die einzelnen Bilder (frames) werden aufgenommen und bis zum nächsten Frame als Standbild angezeigt. Zwischen den einzelnen Frames herrscht dann eine Scanpause (delay), die je nach Stärke der Durchblutung 1-10 Sekunden betragen kann.

Abschattungsartefakte

Befinden sich in der nativen abdominalen Sonographie im Schallfeld dichte Strukturen mit reflexreicher Oberfläche (zum Beispiel Urolithiden in der Harnblase), kommt es distal dieser Strukturen zur Schallauslöschung, da die Schallwellen an dem festen Material reflektiert beziehungsweise absorbiert werden. Das gleiche Phänomen zeigt sich bei einer hohen Konzentration an Mikrobläschen an einer Stelle. Tieferliegende Strukturen werden abgeschattet (Shadowing oder Attenuation).

Spektralverbreiterung

Direkt nach Applikation eines Kontrastmittels kommt es zu einer Erhöhung der detektierten Geschwindigkeit sowohl in arteriellen, wie auch venösen Blutgefäßen (PETRICK et al. 1997). Die Sensitivität der Doppleruntersuchung wird gesteigert. Langsam fließende Partikel, die unterhalb der Detektionsschwelle für den Doppler liegen, werden jetzt mit Hilfe des Kontrastmittels für den Doppler erfassbar (SPONHEIM und MYHTRUM 1996, ABILDGAARD et al.1996). Im Tierversuch werden die gemessenen Dopplerschiffrequenzen um 20% bzw. bis 45% angehoben (FORSBERG et al.1994). Reduziert man die Sendeleistung verringert man auch die Spektralverbreiterung, denn diese kann bei objektiven Messungen zu falsch gemessenen Geschwindigkeiten führen.

Blooming

Dieser Effekt tritt hauptsächlich im Zusammenhang mit der Nutzung des Farbdopplers auf. Hier kommt es zum Auftreten von Farbpixeln außerhalb der Gefäße. Die Signalstärke ist dann zu hoch, um adäquat vom Farbdoppler verarbeitet werden zu können (MAURER 2000). Eine weitere Ursache für das Auftreten des Blooming-artefaktes ist eine Mehrfachreflexion der Ultraschallwellen beim Auftreffen auf die Mikrobläschen (WESKOTT et al. 2006). Die dann entstehenden Echos reihen sich wie eine Kette entlang der Schallwellenausbreitung. Dies entspricht dem so genann-

ten Kometenschweifartefakt im normalen B-Bild wenn Schallwellen auf Gaspartikel, zum Beispiel im Gastrointestinaltrakt, treffen.

Die beim Farbdoppler durch das schlechte Auflösungsvermögen entstehenden, relativ großen Farbpixel zeigen eine übertriebene Ausdehnung dieses Effektes (COSGROVE 1999b).

Der Spektraldoppler ist insgesamt weniger anfällig, aber bei ausgeprägter Verstärkung wird das gesamte Spektrum überstrahlt, was eine Signalauswertung bis zum Nachlassen dieses Effektes unmöglich macht (COSGROVE 1999b). Ein deutliches Abschwächen des Artefakts ist durch Erniedrigung der Gesamtverstärkung möglich. Ebenfalls kann anstelle der Bolusapplikation die kontinuierliche Infusionsapplikation gewählt werden (FORSBERG 1997).

2.2 Grundlagen der Kontrastmittelsonographie

Kontrastmittel werden in der bildgebenden Diagnostik eingesetzt, um die Sensitivität und Spezifität der Untersuchung zu erhöhen. Die technischen Entwicklungen auf dem Gebiet der Ultraschallgeräte bieten hervorragende Einsatzmöglichkeiten von Echosignalverstärkern, die den Stellenwert der Sonographie im Rahmen der klinischen Diagnostik grundlegend veränderten (CHOPRA 2006). Die kontrastmittelspezifischen Bildgebungstechniken beruhen auf der Ausnutzung der nichtlinearen akustischen Eigenschaften der Kontrastmittel. Während Gewebe nach Auftreffen von Ultraschallwellen eher lineares Rückstreuverhalten aufweist, beginnen die Mikrobläschen der Kontrastmittel schon bei niedrigen Energien zu schwingen. Diese Schwingungen ergeben sich aus der Kompression und Expansion des Mikrobläschens.

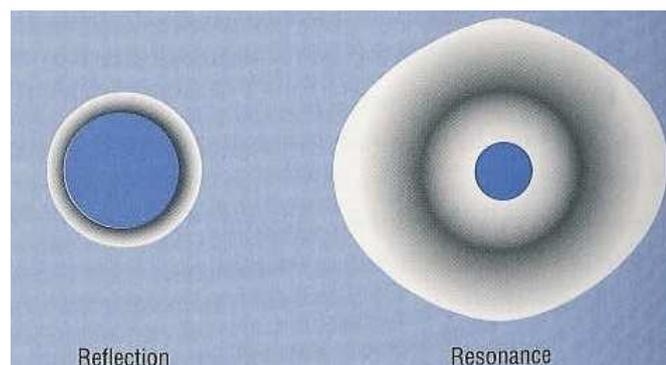


Abb 2: Mikrobläschenresonanz

Links: Einfache Reflexion eines rigidien Mikropartikels; Rechts: Resonanz eines Mikrobläschens (COSGROVE 1999a)

Das Resonanzverhalten der Mikrobläschen ist abhängig von der Energie, das heißt von der Amplitude des eintreffenden Ultraschallimpulses. Mit der Wahl der Sende-

leistung variiert die Amplitude und so ist ein Einwirken auf das Verhalten der Mikrobläschen möglich. Ein ungefähres Maß für die Sendeleistung ist der Mechanische Index (MI), als Produkt des maximalen negativen Drucks und der Quadratwurzel der Frequenz auf Höhe der Fokuszone. Vereinfacht stellt der MI ein Maß für die Wechselwirkung der Schallwellen mit dem Gewebe dar. Obwohl nur ein Schätzwert, ist er in der kontrastmittelgestützten Sonographie der wichtigste Geräteparameter. Der MI ist ein unter bestimmten Bedingungen errechneter Wert. Der MI ist dem verwendeten Kontrastmittel jeweils am Gerät anzupassen. Der Einsatz von Sonovue[®] erfordert niedrige Sendeleistungen ($MI < 0,1$). Die Oszillation der Mikrobläschen ist dann symmetrisch oder linear. Das heißt, das Bläschen folgt in seiner Bewegung genau den Druckveränderungen des Ultraschallimpulses. In der positiven Phase wird es komprimiert und expandiert in der negativen Phase. Mit steigender Sendeleistung kommt es dazu, dass das Gas der Kompression einen immer größeren Widerstand als der Expansion entgegensetzt. Das Mikrobläschen bewegt sich jetzt nicht mehr symmetrisch und die Rückstreuungssignale sind nicht-linear. Das jetzt zum Schallkopf zurückkommende Signal enthält neben der Ausgangsfrequenz auch andere Frequenzen. Das Signal wird verzerrt (harmonische Resonanz). Die harmonischen Signale haben dabei die zwei-, drei- und vierfache Frequenz des Ausgangssignals. Daneben gibt es noch die subharmonischen Untertöne, die $1/3$ bis $1/4$ der Ausgangsfrequenz besitzen. Eine große Bedeutung für die Bildgebung besitzt die 2. harmonische Frequenz (second harmonic imaging).

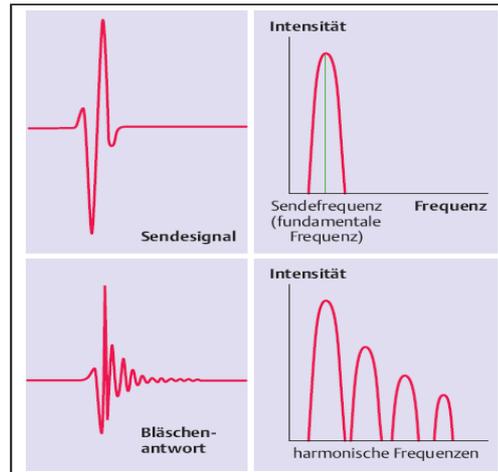


Abb 3: Nichtlineares Rückstreuverhalten der Mikrobläschen

Unterschiedliche Signalantwort von Gewebe (oberes Bildpaar) und Kontrastmittel (unteres Bildpaar). Durch Anregung durch den Schallstrahl sendet das Kontrastmittel ein Signal aus, welches (im Gegensatz zum Gewebe-Signal) nicht linear mit dem eingestrahlten Signal korreliert

Zur Trennung der Signale des Gewebes und des Kontrastmittels nutzen die kontrast-spezifischen Bildgebungsverfahren den spezifischen Charakter des Kontrastmittelsignals – die nichtlinearen/harmonischen Sequenzen. Damit ist eine Signaltrennung in Echtzeit möglich, also eine kontinuierliche Darstellung des reinen Kontrastmittelsignals während der Untersuchung (DIETRICH 2008). So können kleinste Blutmengen unabhängig von ihrer Fließgeschwindigkeit und ohne Bewegungsartefakte dargestellt werden.

2.2.1 Harmonische Bildentstehung mit Kontrastmitteln

Trifft eine Schallwelle geeigneter Frequenz und Stärke auf ein Mikrobläschen, so wird dieses in Schwingung versetzt. Diese Schwingungen haben die ausgeprägte Tendenz, sich der Resonanzfrequenz der Mikrobläschen anzunähern. Die Intensität des Empfangssignals aus den Mikrobläschen ist um mehr als 30dB stärker verglichen mit dem Signal aus normalem Gewebe, was etwa einen Faktor von 1000 entspricht (GREIS et al. 2008). Durch diese Überlappung der einstrahlenden Frequenz und der Resonanzfrequenz kann das Mikrobläschen intensiv angeregt werden. Das Resonanzverhalten ist maßgeblich von der Amplitude des eintreffenden Ultraschallsignals abhängig. Die Wahl der Sendeleistung hat somit aktiven Einfluss auf das Verhalten der Kontrastmittelmikrobläschen. Wie oben bereits erwähnt, dient die 2.

Harmonische Frequenz der Bildentstehung. Spezielle Ultraschalltechniken nutzen durch eine spezielle Filterung die Obertöne und hier vor allem die 2. harmonischen Obertöne zur Bildgebung. Diese Technik des frequenzselektiven Empfangs im Bereich der Obertöne wird als „Harmonic Imaging“ bezeichnet. Harmonic Imaging bewirkt eine relative Unterdrückung des Normalgewebes gegenüber den Mikrobläschen. So kommt es zu einer Kontrasterhöhung von Geweben, die Kontrastmittel anreichern beziehungsweise von Gefäßen, in den das Kontrastmittelangereicherte Blut fließt. Voraussetzung ist, dass ein hinreichend schmalbandiges Sendesignal benutzt wird, damit es nicht zur Überlappung von Mittelfrequenzband und Obertönen kommt. Häufig ist der Grad der Überlappung noch ganz erheblich, wodurch bei diesem Filterprozess ein relevanter Teil der harmonischen Frequenzanteile verloren geht. Dies ist der wesentliche Nachteil dieses Verfahrens. Der Vorteil liegt in der Reduktion des Gewebeanteils sowie einer deutlichen Reduktion der Rauschartefakte. Da aus dem Gewebe aber auch ein geringer Anteil an nicht-linearen Komponenten kommt, ist die Reduktion keine vollständige Auslöschung. Das Kontrastsignal der Mikrobläschen wird im Verhältnis zum Gewebe aufgrund ihrer überwiegend nicht – linearen Eigenschaften intensiver dargestellt. Die so erzielbaren Ultraschallbilder ähneln kontrastverstärkten T1-gewichteten MR-Bildern (ALBRECHT et al. 2003b).

2.2.2 Pulsinversionsverfahren (Wideband Harmonic Imaging)

Es gibt eine Reihe von kontrastspezifischen Techniken, die unter Ausnutzung der genannten nicht-linearen Eigenschaften eine sehr sensitive und selektive Darstellung der Mikrobläschen erlauben (ALBRECHT et al. 2003b). Ein Verfahren, welches ebenfalls wie Harmonic Imaging, die harmonischen Frequenzen als Basis für Bildgebung nutzt, ist die Phaseninversionstechnik, auch Pulsinversionsverfahren genannt (CHOPRA 2006). Hierbei werden die nicht-linearen von den linearen Signalanteilen getrennt. Es werden zwei um 180° phasenverschobene Ultraschallsignale unmittelbar nacheinander ausgesendet, die Echoantwort addiert und zu einem Bild verarbeitet. Treffen beide Impulse auf einen linearen Reflektor (Gewebe bei niedrigem MI), ist das Ergebnis der Summation eine komplette Auslöschung und diese werden somit nicht dargestellt. Anders hingegen die nicht-linearen Reflektoren, die durch die unterschiedlichen Reaktionen der Mikrobläschen auf positive und negative Wellen entstehen. Sie werden nicht ausgelöscht und somit dargestellt. Die beiden ausgesandten Impulse werden verzerrt und es entstehen harmonische Frequenzen. Da diese Verzerrungen nicht genau spiegelbildlich auftreten, führt die Summation nicht mehr zur Auslöschung. Durch diese Subtraktionstechnik werden nicht-lineare Reflektoren selektiv dargestellt. Die linearen Reflexionen aus dem Gewebe werden dabei unter-

drückt. Dieses Verfahren ist für die Kontrastmittelsonographie sehr sensitiv. Der entscheidende Vorteil hier ist, dass (im Gegensatz zum Harmonic Imaging) wieder breitbandige Schallköpfe mit besserer räumlicher Auflösung verwendet werden können (BECKER et al. 1999). Da mehrere Pulse ausgesendet werden müssen, ist allerdings die Bildrate im Vergleich zum normalen B-Mode herabgesetzt. Die Signalstärke ist durch die Nutzung des gesamten Frequenzspektrums höher, als beim klassischen Frequenzfilterverfahren. Neben der besseren räumlichen Auflösung wird ein nochmals optimiertes Kontrast-Gewebe-Signalverhältnis erzielt (BECKER et al. 2002).

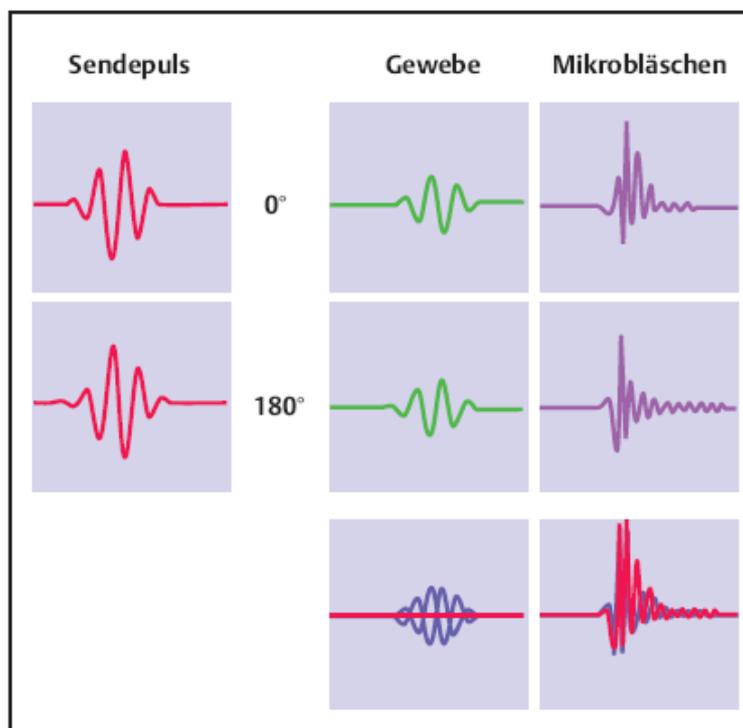


Abb 4: Prinzip des Pulssummationsverfahrens

Der zweite Sendepuls (zweite Zeile) ist im Vergleich zum ersten Sendepuls invertiert. Summiert man beide Antwortpulse, so löschen sich die (linearen) Gewebssignale aus. Die Mikrobläschensignale sind nicht-linear und ergeben im Gegensatz dazu ein deutliches Antwortsignal, welches sich zum Bildaufbau verwenden lässt (GREIS et al. 2008)

Die von den Mikrobläschen zurückgestreute Energie kann beim Wideband Harmonic Imaging wesentlich besser ausgenutzt werden, da das gesamte Frequenzspektrum zur Bildgebung verwendet wird. Im Gegensatz zu Harmonic Imaging kann deshalb

mit wesentlich geringerer Sendeleistung gearbeitet werden, was wiederum eine deutlich längere Haltbarkeit der Mikrobläschen bedeutet, da sie nicht zerstört werden (LEMKE et al. 2005). Die Kontrastmittel mit flexibler Hülle (SonoVue[®], Sonazoid[®], Definity[®]) können jetzt mit ihrer Haupteigenschaft der Oszillation über einen längeren Zeitraum aufwarten, damit Echtzeituntersuchungen (real time perfusion imaging) zum Beispiel von Organ-perfusionen vorgenommen werden können.

2.2.3 Low MI Diagnostik

Der Untersucher hat mit der Einstellung der Sendeleistung den entscheidenden Einfluss auf das Signalverhalten der Mikrobläschen. Grundsätzlich verlangen die unterschiedlichen Kontrastmittel unterschiedliche Sendeleistungen, so dass sie in die Kategorien „Low MI-Kontrastmittel“ oder „High MI-Kontrastmittel“ eingeordnet werden. Verwendet man bei der High-MI Technik nur einen niedrigen MI, würde die harmonische Antwort relativ schwach ausfallen. Andererseits entsteht bei hoher Sendeleistung eine sehr ausgeprägte stimulierte akustische Emission. Bei einer Sendeleistung mit einem $MI > 0,5$ werden ständig und in sehr kurzer Zeit ein erheblicher Teil der Mikrobläschen zerstört. Nachteil hiervon ist, dass der Betrachtungszeitraum sehr kurz ist und spezielle Techniken wie ein schneller Schwenk durch die zu untersuchenden Organe durchgeführt werden muss, um in der Kürze der Zeit so viel wie möglich an Informationen zu bekommen. Anders ist es bei der Low MI Diagnostik. Durch die niedrigen Sendeenergien mit MI-Werten zwischen 0,07 und 0,3 kommt es zu einer guten Signalverstärkung ohne wesentliche Zerstörung. Dies ermöglicht eine kontinuierliche Echtzeitbildgebung mit Ultraschallkontrastmitteln. Über mehrere Minuten sind nun dynamische Untersuchungen möglich. Mit den neueren perfluorgas-haltigen Kontrastmitteln wie SonoVue[®] sind nun die langsame Durchmusterung von Organen und damit eine Beurteilung von Läsionen über das Anflutungs- und Anreicherungsverhalten der Kontrastmittel möglich. Nachteil ist, dass beim Herabsetzen der Sendeleistung es im normalen B-Bild zu einem schlechten Signal-Rausch-Verhältnis kommt (ALBRECHT et al. 2003b).

2.2.4 Ultraschallgestützte Gefäßdiagnostik

Die Diagnostik der Gefäße und ihrer Erkrankung hat vor allem in den Industrieländern einen hohen Stellenwert. Gerade in den letzten drei Jahrzehnten ist der Ultraschall mit seiner enormen Qualitätssteigerung das Mittel der Wahl in der Diagnostik zerebrovaskulärer, peripherer, abdomineller und retroperitonealer Gefäßerkrankungen geworden (HUCK 2001; NEUERBURG-HEUSLER et.al. 1995).

Neben der nativen Darstellung der Gefäße im normalen *B-Bild*, wo der Inhalt und die Gefäßwände beurteilt werden können, stehen dem Ultraschall mit den verschiedenen Dopplerverfahren eine hohe Bandbreite an diagnostischen Mitteln zur Verfügung.

Während im *Farbdoppler* eine rein quantitative Gefäßdarstellung ohne eindeutige Tiefenzuordnung erfolgt, kann man mit den *Spektraldoppler* Strömungsgeschwindigkeiten in genau definierten Gefäßen durchführen. Eine Kombination der Verfahren im Duplex- bzw. Triplexmodus erhöht die diagnostische Aussagekraft. Zusätzlich kann man bei der Ultraschalluntersuchung, z.B. beim Verdacht auf einen Venenthrombose mit dem Schallkopf Druck auf das Gefäß ausüben, so dass man anhand der Komprimierbarkeit den Verdacht bestätigt oder ausschließt (HOFER et al. 1999). Mit Hilfe der Spektraldoppler sind nicht nur Messungen möglich, sondern die gefäßspezifischen Strömungen können dargestellt und verfolgt werden. Bei Geschwindigkeitserhöhungen liegt der Verdacht auf eine Reduktion des Gefäßdurchmessers vor. Bei diesen Patienten könnte eine Arterienstenose vorliegen.

Auch der *Amplitudenkodierte Doppler*, bei dem alle Amplituden unabhängig von ihrer Phase aufaddiert werden, ist in der Gefäßdiagnostik unerlässlich. Vorteil dieses Verfahrens ist, dass kein Aliasing auftritt (FÜRST et al. 2000). Mit Hilfe des Power Dopplers können auch langsame Blutkörperchen detektiert werden. Der Power Doppler ist sensitiver, aber auch anfälliger für Bewegungsartefakte (KIEFER und KIEFER 2003), was ihn für die Veterinärmedizin häufig unbrauchbar macht. Man erhält keine Informationen über Flussgeschwindigkeit oder Richtung. Haupteinsatzgebiet ist die Darstellung von Gefäßen mit langsamem Blutfluss wie zum Beispiel in der Kontrolle der Nierengefäße nach Nierentransplantationen (KIEFER und KIEFER 2003).

B-Flow ist seit 10 Jahren eine andere Technologie zur Gefäßdiagnostik im Ultraschall. Hier beruht die Flussdarstellung nicht auf dem Dopplerprinzip. Der B-Flow ist ein Subtraktionsverfahren, bei dem ohne störende Überlagerungen (wie beim Farbdoppler) Blutflüsse dargestellt werden können. Digital kodierte Ultraschallwellen ermöglichen es, sich nicht bewegende Strukturen (wie Gewebe) zu reduzieren und die Gefäßsignale mit den sich schnell bewegenden Blutteilchen anzuheben. Das Signal-Rausch-Verhältnis ist dadurch erheblich verbessert. Der B-Flow hat insgesamt eine wesentlich bessere räumliche Auflösung und es kann der gesamte Bildausschnitt entsprechend untersucht werden. Neben diesen Vorteilen, die der B-Flow gegenüber den Dopplerverfahren zeigt, hat er auch Nachteile. So fehlt zum einen die Richtungsdetektion, zum anderen ist die Eindringtiefe momentan noch auf 10 cm begrenzt (KIEFER und KIEFER 2003).

Andere diagnostische Möglichkeiten ergaben sich mit der Entwicklung der *Ultraschallkontrastmittel*, mit deren Hilfe man diagnostische Einblicke in vorher mit dem Ultraschall bzw. den Dopplerverfahren schlechte oder nicht einsehbare Gebiete wie das Gehirn oder tiefe abdominale Organe bekommen konnte. Die Visualisierung

kleiner Hirnarterien und damit ihre Durchblutung wurden erst mit Ultraschallkontrastmittel ermöglicht. Einen enormen Auftrieb und den heute wichtigsten klinischen Einsatz bekamen die Echosignalverstärker, als in Verbindung mit kontrastspezifischen Signalgebungs- und Verarbeitungstechniken eine Diagnostik insbesondere von Leberherden in hoher Qualität möglich war (DELORME et al. 2006; SOLBATI et al. 2001). Da die Kontrastmittel mit dem Blutstrom transportiert werden, ist eine Darstellung der Leberarterien möglich geworden. Mit Hilfe der Ankunftszeiten des Kontrastmittels kann man die Leberperfusion bestimmen und daraus Rückschlüsse auf mögliche Erkrankungen ziehen. Auch die Gefäße in Neubildungen können durch den Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln genauer beurteilt werden. So kann man anhand des Anflutungsverhaltens auf die Dignität und manchmal auf die Art des Tumors schließen, ohne den Patienten einer Leberbiopsie aussetzen zu müssen. Hämangiome zeigen häufig ein typisches Irisblendenphänomen. Das Kontrastmittel flutet als erstes in der Peripherie der Läsion zuerst an und fließt dann langsam zirkulär in Richtung Zentrum (GEBEL et al. 1997). Ebenfalls hilfreich ist die Gefäßdarstellung mit Kontrastmitteln in der Klärung, ob es sich bei der Läsion um eine Metastase handelt oder nicht (HOHMANN et al. 2003b). Da Metastasen überwiegend arteriell versorgt sind, sind sie meistens in der arteriellen Leberphase genauso wie das übrige Leberparenchym angereichert (HERBAY et al. 2003). In den folgenden Phasen der Portalvenösen und der Leberspätphase bleibt diese Läsion aber ausgespart, da Metastasen keine Portal- oder Lebervenen enthalten. Der wichtigste Punkt ist die Aussparung der Metastasen in der Portalvenösen Phase (HOHMANN et al. 2003a). Mit ganz speziellen Methoden der Gefäßdarstellung mit Hilfe von Kontrastmitteln wie zum Beispiel die Erfassung der Hepatischen Transitzeit, ist es inzwischen möglich eine Frühmetastasierung mit Mikrometastasen schnell und sicher festzustellen.

2.3 Hepatische Transitzeit

Die verfügbaren bildgebenden Verfahren wie Ultraschall, Computertomographie und die Kernspintomographie können eine frühe Metastasierung (Läsionen < 1cm) nicht erkennen. Die Sensitivität für Läsionen in der Leber, die kleiner als 1cm sind, liegt bei 50%, wenn Chirurgie und intraoperativer Ultraschall als Goldstandard angewendet werden (ZHOU et al. 2008).

Bei der sonographischen Diagnostik ergaben sich mit der Anwendung von Echosignalverstärkern Möglichkeiten einer frühen Metastasendetektion auch bei im B-Bild noch nicht sichtbaren Läsionen. Die Bestimmung der Hepatischen Transitzeit erlaubt eine Differenzierung zwischen Patienten mit und ohne Lebermetastasen (BERNATIK et al. 2002). Die Hepatische Transitzeit ist die Zeit, die ein intravenös gegebenes Ultraschallkontrastmittel benötigt, um durch die Leber zu gelangen.

Während ALBRECHT et al. (1999a) den Anstieg des Dopplersignals nach Bolusgabe von Levovist® zur Bestimmung der Hepatischen Transitzeit nutzten, wendeten BANG et al. (2001) die Erhöhung des Grauwertes in kontrastmittelspezifischen Ultraschallsequenzen, wie dem Pulsinversion-Harmonic-Imaging an. BERNATIK et al. (2002) zeigten in Ihren Untersuchungen, dass Patienten mit histologisch nachgewiesenen Lebermetastasen eine signifikante Verkürzung der Hepatischen Transitzeit aufweisen. Hauptgründe für diese Verkürzung sehen sie neben einer Arterialisierung der Leber und Bildung von arterio-venösen Shunts auch insbesondere in tumorabhängigen humoralen Faktoren. Er ermittelte mit dem Kontrastmittel Optison® mittlere Hepatische Transitzeiten bei Patienten mit nachgewiesenen Lebermetastasen von $7,4 \pm 1,4$ s und bei lebergesunden Menschen von $15,8 \pm 2,3$ s. Dass die Hepatische Transitzeit erheblich von der Wahl des Kontrastmittels abhängt, zeigen neuere Studien von ZHOU et al. (2008). Sie verwendeten das Kontrastmittel SonoVue® und erzielte deutlich kürzere Zeiten bei lebergesunden Patienten von $11,4 \pm 2,6$ s. Ebenfalls zu einer Verkürzung der Hepatischen Transitzeit führen Erkrankungen, die mit Veränderung-en der Leberperfusion einhergehen, wie Leberzirrhose, Lebershunt und Primär-tumoren der Leber (PEDERSEN et al. 2005). BLOMLEY et al. (1998) schlugen als erste vor, die Hepatische Transitzeit als einen Indikator für eine Lebermetastasierung zu nutzen. Initial wurde die Zeit von der Injektion in die Cubitalvene bis zur Ankunft in den Lebervenen gemessen. Hier schwankten die gemessenen Zeiten derart, dass sie für eine verlässliche Diagnostik nicht verwendet werden konnten. BERNATIK et al. (2002) verbesserten die Methode indem sie die reine, von der Kreislagsituation unabhängige Hepatische Transitzeit ermittelte. Sie zeigten dass die reine Hepatische Transitzeit ein zuverlässiger Indikator für die Anwesenheit von Lebermetastasen ist. (ZHOU et al. 2005). Bei der Ermittlung der reinen Hepatischen Transitzeit wird die Ankunftszeit des Kontrastmittels in den Leberarterien und dann in den Lebervenen bestimmt. Die Differenz der Ankunftszeiten ergibt die Hepatische Transitzeit. BERNATIK et al. (2002) legen sich fest, dass bei der Verwendung des Kontrastmittels Optison® Zeiten unter 10s bei vorhandenem Primärtumor für das Vorliegen einer Metastasierung sprechen.

Daten zur Hepatischen Transitzeit bei Tieren liegen bisher nur aus experimentellen Studien, die den humanmedizinischen Studien vorausgingen, vor. Für den Hund existieren keine Daten über die Hepatische Transitzeit.

2.3.1 Messungen der Hepatischen Transitzeit

Leberarterien sind im normalen B-Bild nicht darstellbar. Zur Ermittlung der Hepatischen Transitzeit werden ein Lebervenenast und ein größerer Anteil an Leberparenchym aufgesucht. Nach Aktivierung des Kontrastmodus mit einem mittleren bis nied-

rigen Mechanischen Index (MI) und Anpassung der Bildqualität werden 4,8ml SonoVue® intravenös appliziert. Anschließend wird ein Bolus von 10ml einer 0,9%igen Infusionslösung verabreicht. ZHOU et al. (2008) nutzten trotz SonoVue® einen MI über 0,1. Die gesamte Sequenz von der Applikation über die Ankunft in den Arterien bis zum Erscheinen in den Lebervenen wurde als Cine Loop aufgezeichnet. Mit Hilfe der Time-Intensity-Curve werden die Ankunftszeiten des Kontrastmittels in den Lebergefäßen bestimmt. Es wird jeweils eine Region of Interest (ROI) in Form von kleinen Kreisen auf die Arterie und auf die Vene gelegt. Die Größe der Kreise wird dem Gefäßdurchmesser angepasst. Es erfolgt eine automatische Bewegungskorrektur. Die Time Intensity Curve ermittelt über die Veränderung der Helligkeiten (Verstärkung) die Ankunft des Kontrastmittels in den Gefäßen. Über den Anstieg der Helligkeit kann in einer graphischen Darstellung die Ankunftszeit des Kontrastmittels in der Leberarterie beziehungsweise in der Lebervene genau bestimmt werden. Die Differenz zwischen den Ankunftszeiten der Ultraschallkontrastmittel in Arterien beziehungsweise Venen, welche als ein Anstieg von 10% über der Grundlinie (baseline) definiert ist, stellt die Hepatische Transitzeit dar (ZHOU et al. 2005).

2.3.2 Abhängigkeit der Transitzeit von externen Parametern

Bei den ersten Untersuchungen, ob mit Veränderungen der Transitzeiten von Kontrastmitteln eine Aussage über eine frühe Metastasierung gemacht werden können, wurde die Zeit von der Injektion in eine Cubitalvene bis zur Ankunft in der Lebervene ermittelt.

Mit den dadurch ermittelten Werten konnten keine verwertbaren Aussagen erzielt werden. Die erheblich schwankenden Werte entstanden durch die unterschiedliche Kreislaufsituation der Patienten. Zu stark wurden die Werte von der Blutflussgeschwindigkeit in den Gefäßen beeinflusst. Schnell suchte man nach einem genaueren und weniger beeinflussbaren Verfahren. In vielen Studien zeigte sich die Messung der reinen Hepatischen Transitzeit unabhängig von der jeweiligen Kreislaufsituation der Patienten (BERNATIK et al. 2002).

Ebenfalls Abweichungen von der Hepatischen Transitzeit gesunder Patienten zeigten Patienten nach einer Radiofrequenzablation, wenn sie in der Leber Nekrosen aufwiesen (ZHOU et al. 2005).

Auch der Blutdruck der Patienten hat einen Einfluss. Denkbare andere patientenabhängige Faktoren sind Erkrankungen des Herzens, chronische Lebererkrankungen, sowie medikamentelle auf die Hämodynamik.

Ebenfalls zu einer Beeinflussung der Hepatischen Transitzeit kann es durch falschen Gebrauch des Kontrastmittels, wie etwa fehlerhaftes Anmischen, falscher Applikation oder zu lange Lagerungszeit kommen. Man kann vermuten, dass fehlerhafte Be-

dienung des Ultraschallgerätes und damit veränderte Einstellungsparameter zu einer Zerstörung des Kontrastmittels führen und somit zu fehlerhaften Ergebnissen bei der Ermittlung der Hepatischen Transitzeit.

2.3.3 Aussagekraft der Transitzeit

Die Diagnostik im Rahmen des Staging von Tumorpatienten wird immer effizienter. Auch inkomplette Therapien oder die Rezidivierung des Tumors spielen noch immer eine Rolle. Deshalb ist eine Einschätzung nach der Behandlung eine wichtige Kontrolle des Erfolges. Wenn Patienten Lebermetastasen aufweisen, ist die Hepatische Transitzeit (HTZ) signifikant verkürzt (BERNATIK et al. 2002). Die Hepatische Transitzeit ist ein potentieller Marker, um Patienten mit verbliebenen oder wiedergekehrten Metastasen nach einer Radiofrequenztherapie zu identifizieren. So erwartet man eine deutliche Verlängerung der Hepatischen Transitzeit nach einer erfolgreichen Behandlung. In der Studie von ZHOU et al. (2005) zeigten Patienten die vor der Behandlung eine durchschnittliche HTZ von $6,2 \pm 1,5$ s aufwiesen eine signifikant erhöhte mittlere Zeit von $11,3 \pm 1,2$ s nach geprüfem Erfolg nach Radiofrequenzablation. Der festgelegte cut-off Punkt für das Kontrastmittel Optison[®] liegt bei 10s für die Hepatische Transitzeit, da kein Patient mit nachgewiesener Lebermetastasierung eine HTZ von mehr als 10s aufwies. Zwei Jahre später wurden die Untersuchungen mit SonoVue[®] durchgeführt. Bei Patienten mit inkompletter Therapie blieb die Hepatische Transitzeit unter 10s ($6,3 \pm 1,8$ s) und stieg nach erfolgreicher Therapie deutlich darüber (BERNATIK et al. 2001).

HAENDL et al. (2008b) untersuchten die Hepatischen Transitzeiten dreier verschiedener Ultraschallkontrastmittel. Sie konnten zeigen, dass die Transitzeit aller drei Kontrastverstärker bei Patienten mit Lebermetastasen signifikant kürzer war, als bei gesunden Probanden.

Ausführliche Studien mit den Kontrastmitteln der zweiten Generation liefen ab 2001. COSGROVE et al. (2002) zeigten in groß angelegten Studien an Phantomen, Hunden und Patienten, welche verschiedenen Möglichkeiten es gibt, die Transitzeiten von verschiedenen Organen wie Lunge, Nieren und Leber zu erfassen. Nachdem über Jahre versucht wurde, mit Hilfe von einfachen Doppler-Methoden, partiellen Gefäßvolumen und ähnlichen Methoden eine Aussage über Blutfluss und Perfusion zu machen, waren die Unsicherheiten durch diese sehr beeinflussbaren Parametern zu groß (KRÜGER et al. 2000). Man ist sich einig, dass die Ermittlung der Hepatischen Transitzeit wichtig für die Diagnostik von Lebererkrankungen ist. Mit dieser Methode ist eine Unterscheidung einer chronisch aktiven Hepatitis von einer Leberzirrhose möglich, aber auch die Differenzierung von Patienten mit und ohne Lebermetastasen (BLOMLEY et al. 1998). Die Ermittlung der Hepatischen Transitzeit ist eine alternati-

ve Methode um den Erfolg einer Chemotherapie oder Radiofrequenzablation zu testen, ohne den Patienten einer erneuten Leberbiopsie auszusetzen (COSGROVE et al. 2002, HOHMANN 2004a). Patienten mit einer kompletten Nekrose nach der Therapie können ebenfalls oder immer noch abweichende Hepatische Transitzeiten aufweisen können. Deshalb sollte veränderte Zeiten einmal mehr ein Grund sein, auf die Suche nach versteckten Metastasen zu gehen. Nach den Untersuchungen an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen stellen die Autoren fest, dass Computertomographie, Magnetresonanztomographie oder Kontrastunterstützter Ultraschall zusammen mit der Ermittlung der Hepatischen Transitzeit ein vielversprechendes Protokoll für den therapeutischen Erfolg nach vorangegangener Leberablation sein kann (ZHOU et al.2005).

2.3.4 TIC-Analyse

Die Time Intensity Curve Software ist ein in einigen Ultraschallsystemen integriertes Tool, mit welchem man innerhalb einer Region of Interest (ROI) den Signalanstieg graphisch darstellen kann. Erfasst wird hierbei die mittlere Pixelhelligkeit (=Intensität) in einer ROI über die Zeit. Die Daten werden automatisch erfasst und sind reproduzierbar. Das ist ein deutlicher Vorteil gegenüber anderen Methoden, welche auf subjektiver Erfassung durch den Untersucher beruhen (GIUSEPPETTI et al. 2004).

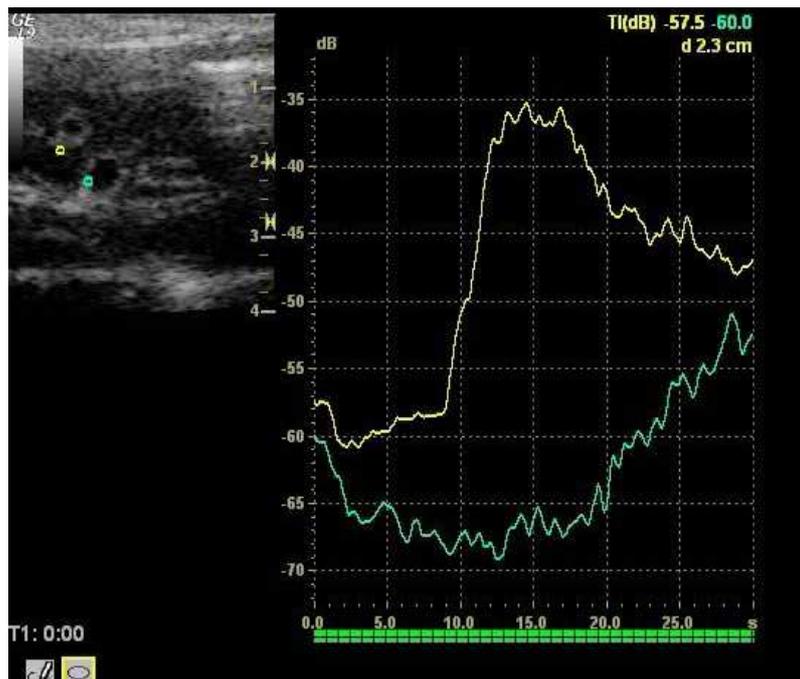


Abb 5: Graphische Darstellung der Ankunft des Kontrastmittels

Links im Bild die farblich unterschiedlichen ROI's (gelb auf der Arterie und grün über einer Lebervene) im B-Bild. Auf der rechten Seite die Graphik mit dem Grad der Verstärkung in dB (y-Achse) über die Zeit in Sekunden (x-Achse). Es zeigt sich ein steiler Anstieg der Verstärkung nach 10s in der Arterie (gelb), ein kurzer Peak und anschließend schnelles Abfluten. In der Lebervene zeigt sich nach ca.20s ein langsamer Anstieg der Verstärkung durch die Ankunft des Kontrastmittels.

COSGROVE et al. (2001) nutzen seit 2001 die Daten aus der Ermittlung der Hepatischen Transitzeit. Sie geben Auskunft über das Ansprechen der therapeutischen Maßnahmen (COSGROVE et al. 2001). Sie verwendeten das so genannte FWHM (the time interval between rising to half the maximum and falling to half maximum). Das Gebiet unter der Kurve (AUC) gibt Informationen über die Menge an Kontrastmittel, die durch das untersuchte Gewebe flutet. Wichtig ist die genaue Information über die Ankunftszeit des Kontrastmittels in den einzelnen Gefäßen der Leber. Dabei hat die Ankunftszeit in den Lebervenen für ihn die größte Bedeutung. Eine verfrühte Ankunftszeit deutet auf arteriovenöse-Shunts hin. Bei der Diagnostik der Leberzirrhose stellt die Leberbiopsie den Goldstandard dar. Die Rate der falsch negativen bei Blindbiopsien beträgt 24%. Eine wesentlich höhere Aussagekraft hatten die kontrastunterstützten sonographischen Untersuchungen der Gruppe um HIROTA et al. (2005). Hier wurden 40 Patienten untersucht. Davon waren 20 Personen an Leberzir-

rhose erkrankt, welche histologisch nachgewiesen waren. HIROTA et al. (2005) bezieht sich auf Untersuchungen von ALBRECHT et al. (1999), die als Erste die Analyse der Hepatischen Transitzeit nutzten, um Leberzirrhose zu diagnostizieren. Mit Hilfe der Zeit-Intensitätskurve konnten sie zeigen, dass eine Ankunftszeit des Kontrastmittels in den Lebervenen unter 24s 100% sensitiv und zu 96% spezifisch ist für die Diagnose Leberzirrhose. In dieser Studie wurden 38 Patienten untersucht, Lebergesunde und Patienten mit Lebererkrankungen. Neben der Verstärkung des Audiosignals eines Spektraldopplers nutzten sie die Daten der Zeit-Intensitätskurve (=TIC) (ALBRECHT et al. 1999b). Aus der TIC wurden vier Kennziffern zur Diagnostik herangezogen: Die erste Kennziffer ist die Ankunftszeit des Kontrastmittels in den Leberarterien und -venen, wenn der Anstieg der Verstärkung 10% von der Grundlinie (baseline) überschreitet (COSGROVE et al. 2001). Als zweites die „time to peak“ (Zeit bis zur Spitze der Verstärkung), definiert als Zeitintervall vom Beginn der Injektion bis zum Peak. Die dritte Kenngröße, der „absolute Peak“, definiert als die Spitze der sanften Kurve abzüglich der Grundlinie (baseline). Bei der vierten Kennziffer handelt es sich um die Anstiegs rate (Grad der Steigung), definiert als der durchschnittliche Anstieg des Signals pro Sekunde zwischen Start der Injektion und der Zeit bis zur Spitzenverstärkung der Kurve. Auch wenn hier bei der Nutzung der TIC-Software nicht die reine Hepatische Transitzeit bestimmt wurde, wurden aus den gewonnenen Daten die Patienten mit Leberzirrhose gezielt diagnostiziert. Diese Patienten zeigten eine deutlich verkürzte Ankunftszeit und die Spitze der Verstärkung war wesentlich eher erreicht, als bei den Patienten mit einer gesunden Leber. Wichtig ist dennoch zu beachten, dass das Vorliegen von Metastasen, angeborenen oder erworbenen Lebershunts sowie andere chronische Leberveränderungen zu einer Verkürzung der Hepatischen Transitzeit führen. Die Befunde der Patienten sind daher immer im klinischen Kontext zusammen mit den Laborveränderungen zu interpretieren. Der Goldstandard Leberbiopsie lässt sich durch diese Untersuchungen noch nicht vollständig vermeiden (ALBRECHT et al. 1999b).

2.4 Allgemeine Grundlagen der Sonographie

Der Begriff „Ultraschall“ definiert Schallwellen mit einem Frequenzbereich zwischen 20kHz und 10GHz. Diese Frequenzen liegen oberhalb des menschlichen Hörbereichs (KLEWS 2002). Die Darstellung von biologischen oder medizinischen Strukturen mit Hilfe von hochfrequenten Schallwellen wird als Sonographie oder Ultraschall-diagnostik bezeichnet (lateinisch: „sonus“ = Ton; griechisch: „graphein“ = schreiben) (BERGMANN 1939).

Für die bildgebende Nutzung mit einem ausreichenden Auflösungsvermögen arbeitet man bei der diagnostischen Anwendung des Ultraschalls vorwiegend im Frequenz-

bereich von 1MHz bis 10MHz. Die Ophthalmologie und Dermatologie benötigt Frequenzen von 50MHz und darüber. Für diagnostische Zwecke erzeugte Ultraschallwellen entstehen durch piezoelektrische Kristalle, an welche eine Wechselspannung angelegt wird. Das Kristall kann als Sender und als Empfänger wirken (KAARMANN und WESSELS 1983; KIEFER und KIEFER 2003).

Die Ausbreitung von Schallwellen ist stets an ein stoffliches Medium gebunden und wird von diesem entscheidend beeinflusst. Die Schallausbreitungsgeschwindigkeit ergibt sich aus dem Produkt aus Frequenz und Wellenlänge. Im Gewebe werden durchschnittliche Schallgeschwindigkeiten von 1540m/s, im Knochen 3360m/s und in Luft nur 331m/s erreicht (LUDWIG 1950). Die Brüder Curie beschrieben 1880 erstmals die piezoelektrische Eigenschaft verschiedener Kristalle und deren Nutzung für die Erzeugung und den Empfang von Ultraschallwellen. Die Ultraschalldiagnostik beruht auf dem Prinzip der Reflexion und Auslotung akustischer Grenzflächen. In ein Medium wird akustische Energie mit einer Frequenz oberhalb von 20kHz gesendet. Wo sie auf ein Hindernis trifft, entsteht ein Echo. Dieses wird reflektiert und am Ausgangsort empfangen, wo es der Bildentstehung dient.

In der klinischen Diagnostik kommt als Bildgebungsverfahren überwiegend der zweidimensionale B-Modus (= brightness) in Echtzeit zum Einsatz. Hierbei werden in einer Ebene liegende, reflektierende Grenzflächen auf einem Monitor als Punkte mit unterschiedlicher Helligkeit dargestellt. Die unterschiedliche Schallreflexionsqualität der Gewebe wird durch verschiedene Helligkeiten beziehungsweise Graustufen wiedergegeben (DELORME und DEBUS 2005a, POULSEN NAUTRUP 2007, KLEWS 2002). Einem starken Echo wird ein weißer Punkt zugeordnet, während ein schwaches Echo dunkel dargestellt wird. Die neueren Ultraschallgeräte unterscheiden die verschiedenen Intensitäten in bis zu 256 Graustufen (KLEWS 2002).

2.4.1 Grundlagen der Dopplersonographie

Das Doppler-Prinzip wurde im Jahre 1843 von dem Physiker und Mathematiker Johann Christian Doppler (1803-1853) bei der Beobachtung von sich bewegenden Sternen entdeckt. Dieses Prinzip, welches in der Arbeit „Über das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels“ beschrieben ist, ist heute Grundlage für die vaskuläre Funktionsdiagnostik.

Er stellte fest, dass sich die Frequenz einer Welle ändert, wenn sich der Beobachter relativ zur Wellenquelle bewegt (DOPPLER 1843). In der medizinischen Diagnostik ist somit eine Bestimmung der relativen Flussrichtung und Flussgeschwindigkeit der Blutkörperchen möglich. Darüber hinaus werden Informationen über die relative Häufigkeit der mit einer bestimmten Geschwindigkeit fließenden Partikel geliefert (HUCK 2001).

Bewegen sich Empfänger und Schallquelle aufeinander zu, ist die am Empfänger aufgenommene Frequenz höher als die von der Schallquelle ausgesandte. Analog gilt, dass die vom Empfänger aufgenommene Frequenz kleiner ist als die von der Schallquelle ausgesandte, wenn sich Empfänger und Sender voneinander weg bewegen. Die Differenz zwischen Sende- und Empfangsfrequenz wird als Dopplerfrequenz oder auch als Dopplershift bezeichnet (SCHÄBERLE 1998).

Die absolute Bestimmung der Strömungsgeschwindigkeiten ist nur möglich, wenn neben der Dopplerfrequenz die Sendefrequenz, die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Ultraschallwellen im Gewebe und der Beschallungswinkel bekannt sind (NEUERBURG-HEUSLER u. HENNERICI 1995, HAERTEN 1998, HUCK 2001). Mit Hilfe einer Dopplergleichung lässt sich aus der gemessenen Dopplershift die Blutströmungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von Senderfrequenz und Beschallungswinkel errechnen. Für die Medizin wurde die Dopplersonographie Anfang der 60er Jahre durch FRANKLIN et al. (1961) entwickelt. Auch heute noch zählt die Ultraschalldoppleruntersuchung in der Angiologie als das vielseitigste und kostengünstigste Verfahren (HUCK 2001) (KIEFER 2004). Um Geschwindigkeiten zu ermitteln, stehen dem Untersucher zwei Spektraldoppler zur Verfügung. Der hauptsächlich in der Kardiologie zum Einsatz kommende continuous-wave Doppler (CW-Doppler) ermöglicht die Messung von Strömungsgeschwindigkeiten in nahezu unbegrenzter Höhe (ARNING 2002). Die gemessene Geschwindigkeit kann aber keiner bestimmten Struktur zugeordnet werden, da alle Gefäße in der Untersuchungsebene gleichzeitig erfasst werden (KIEFER und KIEFER 2003).

2.4.2 Gepulste Dopplersonographie

Bei der gepulsten Dopplersonographie (PW-Doppler) gibt es die Möglichkeit diesen bestimmten Bereich auszuwählen und mit Hilfe eines Messfensters (sample volume), gezielt anzusteuern und abzugrenzen. Der CW-Doppler hingegen sendet kontinuierlich ein Signal in das zu untersuchende Gewebe. Ein separater Empfänger nimmt die vom Gewebe reflektierten Signale wieder auf. Beim PW-Doppler hat ein Kristall die Aufgabe zu senden und anschließend zu empfangen. Der Kristall sendet intermittierend kurze gepulste Dopplersignale in rascher Folge aus. Die wird am Gerät als Pulsrepetitionfrequenz (PRF) angezeigt. In der Zeit dazwischen ist der Kristall auf Empfang geschaltet. Da die Schallausbreitungsgeschwindigkeit im Gewebe bekannt ist, kann über die Laufzeit der Ultraschallwelle vom Sendekristall zum Ort der Streuung oder Reflexion im Schallstrahl und wieder zurück jedem Signal ein bestimmter Ort im Gewebe zugeordnet werden (HUCK 2001).

Zur Verbesserung der Übersicht ist ein in der Medizin häufig angewendetes Verfahren das so genannte Duplexverfahren. Hierbei wird das gepulste Dopplerverfahren mit dem Graubild kombiniert dargestellt (SCHÄBERLE 1998).

3 Tiere, Material und Methoden

3.1 Patienten

3.1.1 Tiere

Aus dem Patientengut der Klinik für Kleintiere der Universität Leipzig sind 45 Hunde untersucht worden. Alle Hunde waren zu diagnostischen Zwecken oder für chirurgische Interventionen in Narkose. Ausschlusskriterien sind Erkrankungen der Leber (Laborparameter siehe unter Labordiagnostik) oder kardiovaskuläre Erkrankungen. Alle Hunde waren klinisch, labordiagnostisch und sonographisch unauffällig. Die Tabelle 31 im Anhang zeigt einen Überblick über die einzelnen Patienten und deren Rassezugehörigkeit, Alter, Gewicht und Geschlecht.

Unter den untersuchten Tieren sind 35 (77,8%) reinrassige Hunde. Die übrigen Hunde sind Mischlinge (22,2%). Keine der Hunderassen war überdurchschnittlich vertreten.

Die Geschlechteraufteilung zeigt 34 (75,6%) männliche und 11 (24,4%) weibliche Tiere.

Das Alter der Patienten beträgt im Mittel 1701,04 Tage (4,51Jahre mit SD:3,51) mit einer Standardabweichung von 1279,42 Tagen. Der jüngste Patient ist 214 und der älteste 4407 Tage alt. Das Alter des jüngsten Patienten beträgt 7Monate, das des ältesten Patient 12 Jahre alt. 38 Tiere (84,4%) sind unter acht Jahren alt und mit 26 Hunden (57,8%) sind über die Hälfte der Patienten jünger als vier Jahre. Sechs Tiere (13,3%) sind älter als 10 Jahre. Im Gegensatz dazu sind vier Patienten (8,9%) unter einem Jahr alt.

Der Mittelwert des Körpergewichtes liegt bei 26,46kg (SD: 11,81kg). Der leichteste Patient ist ein Yorkshire Terrier mit 3kg Körpermasse und der schwerste Patient eine Deutsche Dogge mit 56kg Körpermasse. Über die Hälfte (51,1%) der Hunde weisen ein Körpergewicht zwischen 10 und 30kg auf.

3.2 Technische Ausrüstung

3.2.1 Ultraschallgerät

Verwendet wurde Logiq 9[®] der Firma General Electric Company¹⁰. Dieses Gerät ist ausgestattet mit einem hochauflösenden 17“ Zoll Monitor, welcher eine Auflösung von 800x600 Pixel besitzt. Die Bildwiederholfrequenz liegt bei 60Hz und die Farbtiefe

¹⁰ Fa.General Electric Healthcare, Solingen

wird mit 24 bit True Color (8bit pro RGB-Kanal) angegeben. Die Größe des angezeigten Ultraschallbildes beträgt 640x480 Pixel.

Zur Datensicherung steht eine integrierte 80GB Festplatte, sowie ein DVD-R Laufwerk zur Verfügung. Das Gerät besitzt verschiedene Betriebsmodi. Einige davon gehören zur Standardausstattung, andere können bei Bedarf hin zugeschaltet werden. Die aktiven Betriebsmodi dieses Gerätes sind der B-Modus, der Color Flow Modus (Farbdoppler), das Extended Field of View (LOGIQView), B-Flow Mode und die Volumenmodus 3D Static. Eine hochmoderne Berührungsfläche mit hochauflösendem LCD touch panel (Steuerpult) ermöglicht einen schnellen Zugriff auf die wichtigsten Einstellungsparameter und den gewünschten Untersuchungsmodus. Zu den weiteren Ausstattungen gehören eine Automatische Bildoptimierung, Cross Beam, Speckle Reduction (SRI-HD) Imaging, Coded Harmonic Imaging, Virtual Convex und Bildarchiv auf integrierter CD/DVD und Festplatte. Das SRI-HD ist ein adaptiver Echtzeit-Softwarealgorithmus zur Reduktion der für das Ultraschallschnittbild typischen artifiziellen Körnigkeit – der sogenannten Speckle-Struktur. Von Bedeutung für den kontrastverstärkten Ultraschall ist die Technik TruAgent Detection mit DualView auf der Basis der Low-MI-Kontrastmitteldetektion. Mit der Phaseninversion werden die nicht-linearen harmonischen Kontrastsignale erkannt und so eine Echtzeitdarstellung des Kontrast- und Gewebeinhalts gleichzeitig ermöglicht. Für diese Arbeit verwendet wurde Erweiterung der Software, die „Time Intensity Curve“, mit der die Kontrastrohdaten mit zahlreichen Nachbearbeitungsmöglichkeiten analysiert werden können.

3.2.2 Schallkopf

Der Abdominalschall wurde mit dem Matrix-Konvexschallkopf M7C¹¹, sowie einem Matrix-Linearschallkopf M12L¹² durchgeführt. Im Gegensatz zu konventionellen Schallköpfen sind bei den Matrixsonden alle Kristalle mit einem eigenen, digital aktivierbaren Kanal ausgestattet. So entsteht eine Matrix, wodurch die Schallwelle wird auch senkrecht zu lateralen Ebene fokussiert. Das Bild wird dadurch artefaktärmer und zeigt eine höhere Auflösung über die gesamte Ebene. Die Matrixschallköpfe besitzen Mehrfachschallzeilen mit denen man eine einheitliche Auflösung über das gesamte Bildfeld erreicht.

Der M12L enthält 960 Elemente und besitzt eine Auflagefläche von 45x19mm. 39mm. Der „physical foot print“ geht von 4,7 bis 13,0 MHz. Die wesentlichen Frequenzen dieser Sonde sind 9, 10 und 12MHz. Die Harmonische Frequenz ist 10,14MHz und verwendet im Spektraldoppler eine Sendefrequenz von 6,2MHz.

¹¹ GE Healthcare, Worldwide

¹² GE Healthcare, Worldwide

Die konvexe Sonde (M7C) hat eine Auflagefläche von 58x18mm und ein Bildfeld mit einem Winkel von 62°. Die Anzahl der Elemente ist auch hier 960. Umschaltbar ist er zwischen den Frequenzen 6, 7 und 8MHz. Die harmonische Frequenz ist 7MHz und die Dopplerfrequenz liegt bei 3.1MHz.

Für die Kontrastmitteluntersuchungen wurden Schallköpfe eingesetzt, die für die Kontrastuntersuchung speziell geeignet sind. Zum Einsatz kamen der 4C Konvexschallkopf¹³, sowie eine 9L Linearsonde¹⁴ für die kleineren Tiere. Die konvexe Sonde besitzt 128 Elemente und hat einen Frequenzbereich zwischen 1,5MHz und 4,5MHz. Zur Verwendung kommen die Frequenzen 2, 3 und 4MHz, die am Gerät umgestellt werden können. Die Dopplerfrequenz liegt bei 1.9MHz. Die Auflagefläche ist mit 61x17mm groß. Der Bildfeldwinkel beträgt 58°.

Die Linearesonde hat einen umschaltbaren Frequenzbereich von 2.5MHz bis 8MHz, wobei die verwendeten Frequenzen 6 und 8MHz sind. Die harmonische Frequenz ist 8MHz und die Dopplerfrequenz liegt bei 3,8MHz. Die Elementanzahl beträgt 192 und die Auflagefläche ist 49x 9,0mm, das Bildfeld ist 44mm groß.

3.2.3 Dokumentation

Bei jedem Patienten erfolgt eine vollständige sonographische Untersuchung des Abdomens. Es werden von jedem untersuchten Organ Standbilder im Längs- und im Querschnitt angefertigt. Alle Einzelmessungen der Blutflussgeschwindigkeiten der Gefäße sind ebenfalls in Standbildern im DICOM-format verlustfrei, mit anatomischer Skalierung und unkomprimiert gespeichert. Diese werden sowohl auf der internen Gerätefestplatte, als auch sofort digital im Befundungsprogramm Sono-Win^{®15}-2000, Version 4.1 gesichert. Das Programm SonoWin[®] wird als Bildarchivierungs- und Befundungssystem eingesetzt. Es ist für den Einsatz in verschiedenen medizinischen Bereichen konzipiert, die bildgebende Verfahren verwenden. Haupteinsatzgebiet für diese Software ist die Bilddatenspeicherung von sonographischen - und endoskopischen Untersuchungen. Mit dieser Software ist es möglich, identische Berechnungen von Blutflussgeschwindigkeitsmessungen und Winkelkorrekturen jederzeit wiederholbar durchzuführen. Die Software läuft unter Microsoft[®] Windows XPTM. Die Kontrastmitteluntersuchungen wurden als Cine Loops (Videosequenzen) von jeweils 30 Sekunden aufgezeichnet. Es entstanden innerhalb von zwei Minuten vier CineLoops pro Patient, die ebenfalls auf dem Ultraschallgerät gespeichert und zur weiteren Auswertung an das Befundungsprogramm SonoWin[®] gesendet wurden. Alle Untersuchungen eines jeden Patienten von der allgemeinen sonographischen Unter-

¹³ GE Healthcare

¹⁴ GE Healthcare

¹⁵ Fa. MESO, Medizinische Software GbR, Mittweida

suchung des Abdomens über die einzelnen Blutflussmessungen bis hin zu den Kontrastmittelmessungen wurden mit Hilfe eines Videorecorders¹⁶ der Firma JVC Super VHS ET auf MiniDV^{®17} der Fa. Panasonic abgespeichert.

3.3 Ablauf der Untersuchungen

3.3.1 Untersuchungen am wachen Hund

3.3.1.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Die Anamnese erfolgte nach dem allgemeinüblichen Schema (RIJNBEEK et al. 1993). Spezielle Nachfragen zielten auf gastrointestinale Problemen oder Leistungsschwäche. Kein Patient dieser Studie wies diesbezüglich Probleme auf. Die Tiere zeigten ein ungestörtes Allgemeinbefinden. Die Auskultation von Herz und Lunge war bei allen Hunden unauffällig. Der Pulsschlag war kräftig, regel- und gleichmäßig und es lag bei keinem Tier ein Pulsdefizit vor. Die Hunde zeigten blass rosa Schleimhäute mit einer kapillären Rückfüllzeit von 1-2 Sekunden. Die innere Körpertemperatur aller Hunde war im Referenzbereich. Eine Palpation des Abdomens war aufgrund eines deutlich angespannten Abdomen einiger Hunde nicht immer möglich.

3.3.1.2 Labordiagnostiken

Zum Ausschluss einer Hepatopathie wurde anschließend an die anamnestische Befragung und die klinische Untersuchung weiterführende labordiagnostische Untersuchungen durchgeführt. Es wurden von jedem Patienten acht Parameter untersucht. Dazu gehörten die Alanin-Aminotransferase (ALAT), Harnstoff, der Ammoniak, die Glutamat-Dehydrogenase, Alkalische Phosphatase, das Gesamteiweiß und dessen Aufspaltung in Albumin und Globulin (KRAFT und DÜRR 2005). Die Hunde zeigten keine Abweichungen von den Referenzbereichen. Eine Ausnahme bildete die Alanin-Aminotransferase. Hier wurden Erhöhungen, die das Doppelte des Normwertes nicht überschritten, nur als geringfügig verändert angesehen (STEFFEN 2005). Da diese Erhöhungen als unspezifisch und nicht relevant angesehen werden, wurden die Tiere mit diesen leichten Veränderungen in der Untersuchungsgruppe belastet.

Folgende Geräte dienten der Bestimmung der Laborwerte. Der Ammoniak wurde mit dem VITROS DT 60/2 Analysensystem¹⁸ auf Basis eines enzymatischen kinitischen Tests ermittelt. Alle anderen oben angegebenen Werte sind mit dem Automatic Ana-

¹⁶ Fa. JVC Videorecorder, Super VHS ET

¹⁷ Panasonic; MiniDV DVM60

¹⁸ Ortho-Clinical-Diagnostics a Johnson and Johnson company

lyzer Hitachi 912^{®19} der Fa. Roche ermittelt worden. Die Harnstoffbestimmung erfolgt mit Hilfe eines kinetischen UV-Tests, Gesamteiweiß und Albumin werden mit einem Farbtests bestimmt. Die ALAT wurde mittels UV-Test nach einer standardisierten Methode gemessen. Die Ermittlung der Werte der AP und der gamma-Glutamyltransferase (GGT) erfolgten wiederum mit Hilfe von enzymatischen Farbtests.

3.3.1.3 Sonographie Abdomen

Die Ultraschalluntersuchung des Abdomens erfolgt in Rückenlage, mit jeweils einer Halteperson am Kopf- und Hinterende des Hundes. Als Lagerungsunterlage dient eine mit Polyesterkugeln gefüllte Vakuummatte^{®20}. Zum Scheren diente eine Kleintierschermaschine Aesculap Favorita II GT 104²¹. Ein Scherkopf GH 703/10²² mit 1mm Schnitthöhe ist verwendet worden. Die Schur reicht von der Beckenregion über die halbe Höhe der seitlichen Bauchwand bis kranial an den Rippenbogen. Als Kontaktgel dient das Ultraschallgel der Firma Sonogel^{®23}. Es ist temperaturstabil, geruchsneutral und mikrobiologisch einwandfrei. Es ist leicht und rückstandslos entfernbar. Begonnen wird die sonographische Untersuchung mit der Konvexsonde M7C[®]. Nach dem ersten vollständigen Untersuchungsgang wird auf die Linearsonde M12L[®] gewechselt und jedes Organ erneut untersucht. Die Parameter bei der Untersuchung der Leber waren Echotextur, Randkontur, Echogenität, Gallengänge, Gallenblase und Beurteilung der Lebergefäße. Die Leber wies bei allen Hunden ein physiologisches Parenchym auf. Das Organ zeigte keine Abweichungen bezüglich der Echogenität und Homogenität. Die Gallenblase war mit echolosem Inhalt beziehungsweise geringgradig korpuskulären Bestandteilen gefüllt. Die Wand der Gallenblase ist glatt und weist eine physiologische Dicke auf. Der Ductus Choledochus wurde bei allen Hunden als physiologisch eingestuft. Als physiologisch wurde auch bei allen Hunden der Durchmesser der in die Vena cava caudalis mündenden Lebervenen beurteilt.

3.3.2 Anästhesie

Alle folgenden Untersuchungen einschließlich der Kontrastmitteluntersuchungen erfolgten bei jedem Tier unter Allgemeinanästhesie. An der rechten Vordergliedmaße

¹⁹ Roche/Hitachi High Technology Inc., Walpole, MA, USA

²⁰ CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH, Burgdorf

²¹ Aesculap AG & Co.KG, Tuttlingen

²² Aesculap AG & Co.KG, Tuttlingen

²³ Sonogel Vertriebs GmbH, Bad Camberg

erhielt jedes Tier nach Schur und Desinfektion eine Vygonüle T^{®24} der Firma Vygon in die Vena cephalica antebrachii. Die Größe des Venenkatheters wird mit G20 angegeben. Dies beinhaltet einen maximalen Durchmesser von 1,1mm und eine Länge von 33mm. Der Durchfluss wird mit 61ml/ min angegeben.

Die Narkoseeinleitung erfolgte über diesen peripher venösen Zugang mit 0,5mg/kg Diazepam (Faustan^{®25}) und anschließend mit 0,5mg/kg Levomethadon (L-Polamivet^{®26}). Intubiert wurden die Patienten mit Hilfe eines Laryngoskop²⁷ bestehend aus einem F.O. SP Laryngoskop-Griff (SANALON Kopfstück) mit einem passenden gebogenen HEINE Classic^{®28} Fiber Optic Spatel nach Macintosh oder einem geraden HEINE Classic[®] Fiber Optik Spatel nach Miller²⁹. Für die Körpergröße des Tieres wurde eine entsprechende Tubusgröße nach Magill^{®30} ausgewählt. Das verwendete Narkosegerät ist vom Typ Cicero^{®31} der Fa.Dräger. Die Narkose wurde als Inhalationsnarkose weitergeführt. Der Patient erhielt eine kontrollierte Beatmung. Der Sauerstofffluss war auf 5ml/kg/min eingestellt. Als Inhalationsnarkosegas wurde Isofluran^{®32} in einer Konzentration von 1,5Vol.-% verwendet. Als Richtwert für die Berechnung des benötigten Atemhubvolumens dienen 15ml/kg Körpermasse. Die gewählte Atemfrequenz lag bei zehn Atemzügen pro Minute. Fünf Minuten vor Applikation des Kontrastmittels wurden die Tiere mit einer Erhöhung der kontrollierten Atemfrequenz auf 16 Hübe pro Minute hyperventiliert, um während der Kontrastmittelapplikation eine mindestens 30 Sekunden andauernde Apnoephase erzeugen zu können.

3.3.3 Messung der Blutflussgeschwindigkeit

Die Blutflussgeschwindigkeitsmessungen der Aorta abdominalis und einer Lebervene erfolgten durch einen Untersucher mit Hilfe des PW- Dopplers (MINO et al. 2008). Zur Verwendung kam die M12L[®] Linearsonde. Es wurden jeweils fünf Messungen pro Gefäß und Untersuchungszeitpunkt mit Mittelung der Werte.

²⁴ Vygon GmbH & Co.KG, Aachen

²⁵ Temmler Pharma GmbH & Co.KG, Marburg

²⁶ Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim

²⁷ Heine Optotechnik GmbH & Co.KG; Herrsching, Germany

²⁸ Heine Optotechnik GmbH & Co.KG; Herrsching, Germany

²⁹ Heine Optotechnik GmbH & Co.KG; Herrsching, Germany

³⁰ Mallinckrodt, Service and Trading GmbH, Bremen

³¹ Dräger Medical Deutschland GmbH, Lübeck

³² Isofluran, Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim

3.3.3.1 Aorta abdominalis

Das Gefäß wurde bei allen Patienten von der linken Niere ausgehend nach medial gehend aufgesucht. Die Messungen erfolgten alle im Längsschnitt direkt kaudal der Ursprungsstelle der A.renalis. Der zu messende Gefäßabschnitt wurde im B-Bild lokalisiert und nach Zuschaltung des PW-Dopplers der Schallstrahl über das Gefäßlumen gelegt. Danach wird das Sample Volume im Gefäß platziert und der Größe des Gefäßes angepasst. Zur Vermeidung von Meßfehlern wird mit Hilfe der Winkelkorrektur der Winkelkorrekturbalken parallel zum Gefäßverlauf ausgerichtet (KOPP et al. 2001). Zur Optimierung des Dopplersignals erfolgte die Anpassung der Pulsrepetitionsfrequenz an die zu erwartende Flussgeschwindigkeit. Falls es notwendig erschien, wurde die Nulllinie verschoben. Zur kontrastreichen Darstellung der Spektralkurve erfolgte die Anpassung des dynamischen Bereiches. In den Fällen, wo das zu untersuchende Gefäß parallel zum Schallfächer verlief, wurde durch Zuschalten des „Beam Steering“ ein Winkel von unter 60° zwischen Gefäß und Dopplerstrahl erzielt (KUBALE et al. 2002). Um den Beschallungswinkel so niedrig wie möglich zu halten, wird das beam steering hinzugeschaltet. Dadurch wird die Ultraschallwelle in einem bestimmten Winkel zum Transducer abgestrahlt, wodurch das Farbfenster gekippt erscheint. Für die Geschwindigkeitsmessungen wird das Bild eingefroren und die maximale Geschwindigkeit (V_{max}) ermittelt. Im Anschluß daran erfolgten am bewegten Bild vier weitere Messungen des gleichen Gefäßes. Die fünf Messwerte sind dokumentiert und daraus ein Mittelwert für das jeweilige Tier gebildet.

3.3.3.2 Lebervenen

Nach den Messungen in der Aorta abdominalis, wurden die Blutflussgeschwindigkeiten in einer Lebervenen ermittelt. Die Lebervenen sind von den Portalvenen zum einen durch das Fehlen einer sichtbaren reflexreichen Wand (NYLAND et al. 2002), sowie zum anderen im Spektraldoppler durch ein spezifisches triphasisches Lebervenenflussmuster zu differenzieren (HOFMANN et al. 2005). Für die Flussmessungen wurden die M7C[®], sowie die M12L[®]-Sonde bei sehr kleinen Tieren verwendet. Auch hier erfolgten pro Patient fünf Messungen der maximalen Geschwindigkeit (V_{max}). Das Auffinden und kontinuierliche Schnallen der ausgewählten Lebervene war bei den meisten Tieren nur mit Hilfe einer Apnoephase möglich. Im Anschluss an die Kontrastmitteluntersuchung ist erneut mit Hilfe von fünf Messungen die Blutflussgeschwindigkeit in den Lebervenen bestimmt worden. Nach den Lebervenen erfolgte dies nach dem gleichen Prinzip erneut in der Aorta abdominalis.

3.3.4 Kontrastmitteluntersuchung

Die Kontrastmitteluntersuchung erfolgte direkt nach den Blutflussmessungen. Die Hunde wurden hierfür fünf Minuten zuvor durch Erhöhung der kontrollierten Atemfrequenz auf 16 Hübe/Minute hyperventiliert. Neben den Standardeinstellungen zur Anpassung des Gerätes an den Patienten, wie Gesamtverstärkung (Gain), Time Gain Compensation (TGC = tiefenabhängige Verstärkung), Eindringtiefe und Setzen der Fokuszonen, wird für die Kontrastuntersuchung noch der Kontrastmodus (CHI) zugeschaltet und der MI herabgesetzt. Mit dem Einstellen wird die Sendeleistung ebenfalls herunterreguliert. Vor diesen Umstellungen sollte das Zielgebiet bereits eingestellt sein, da das gesamte B-Bild im Kontrastmodus an Qualität einbüßt und so die Differenzierung anatomischer Strukturen dadurch erschwert wird. Zuletzt wird der Untersuchungsmodus mit dem Pulsinversionsverfahren ergänzt. Bei diesen Untersuchungen wurde mit einem Mechanischen Index zwischen 0,09 und 0,12 gearbeitet.

Der niedrige Mechanische Index ist für das Kontrastmittel SonoVue[®] erforderlich. Während der Untersucher die geeignete Position in der Leber festgelegt hat und die erforderlichen Geräteeinstellungen vorgenommen hat, wurde das Kontrastmittel von immer ein und derselben Person in der vorgeschriebenen Weise angemischt. Nach der Herstellung der Suspension wurde die entsprechende Menge für den Patienten bezogen auf sein Körpergewicht aufgezogen. Die festgelegte Dosierung war 0,1ml/kg Körpermasse. Jeder Patient erhielt eine frisch zubereitete Suspension SonoVue[®].

Für die Nutzung von SonoVue[®] werden am Gerät kurz vor der Kontrastmittelgabe einige Einstellungsparameter verändert. Neben den Standardeinstellungen zur Anpassung des Gerätes an den Patienten, wie Gesamtverstärkung (Gain), Time Gain Compensation (TGC = tiefenabhängige Verstärkung), Eindringtiefe und Setzen der Fokuszonen, wird für die Kontrastuntersuchung noch der Kontrastmodus (CHI) zugeschaltet und der MI herabgesetzt. Mit dem Einstellen wird die Sendeleistung ebenfalls herunterreguliert. Vor diesen Umstellungen sollte das Zielgebiet bereits eingestellt sein, da das gesamte B-Bild im Kontrastmodus an Qualität einbüßt und so die Differenzierung anatomischer Strukturen dadurch erschwert wird. Zuletzt wird der Untersuchungsmodus mit dem Pulsinversionsverfahren ergänzt. Bei diesen Untersuchungen wurde mit einem Mechanischen Index zwischen 0,09 und 0,12 gearbeitet.

Vor der eigentlichen Kontrastmittelgabe wurde der venöse Zugang mit 10ml isotoni-scher Infusionslösung Deltajonin[®] gespült, um das Kontrastmittel ohne Verzögerung zu applizieren. Kurz vor der Applikation wurde die kontrollierte Beatmung für 60s ausgeschaltet bei permanenter Überwachung der Herzfrequenz, Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung. Bei Applikation wurde der Kontrasttimer gestartet. Das Kontrastmittel wurde als Bolusinjektion in einer Geschwindigkeit von circa einem Milliliter pro Sekunde intravenös appliziert. Direkt nach Beendigung der Kontrastmittelappla-

tion wurde wieder mit 10ml isotonischer Infusionslösung gespült, um ein eventuelles Verbleiben von Kontrastmittelresten im Venenkatheter zu vermeiden. Mit Hilfe des Kontrasttimers konnte der Beginn und das Ende der Kontrastuntersuchung exakt festgelegt werden. Insgesamt wurden 4 Cine Loops von je 30 Sekunden Dauer gespeichert. Nach 60s wurden die Hunde wieder beatmet.

3.4 Auswertung

Die Auswertung der Bild-und Videodaten erfolgte durch zwei unabhängige Untersucher. Die durch den PW-Doppler erfaßten Blutflussgeschwindigkeiten wurden als Einzelstandbilder pro Messung im SonoWin[®] abgespeichert. Die Erfassung der Ankunftszeiten des Kontrastmittels in den einzelnen Lebergefäßen, erst in den Leberarterien und dann in den Lebervenen erfolgte anhand der Cine Loops direkt am Ultraschallgerät. Die Ankunftszeiten wurden zunächst subjektiv erfasst. Zusätzlich wurden objektive Meßmethoden mit Hilfe der Time-Intensity-Curve-Analyse (TIC) genutzt. Ein Vergleich dieser Zeiten unter Einbeziehung der Blutflussgeschwindigkeiten und damit der Kreislafsituation erfolgte bei jedem einzelnen Patienten. Die beiden Untersuchern bestimmten sie zu unterschiedlichen Zeitpunkten und unabhängig voneinander. Es wurden von jedem Patienten folgende Parameter ausgewertet:

- Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis
- Blutflussgeschwindigkeit in einer Lebervene
- Ankunftszeit des Kontrastmittels in den Leberarterien vom Zeitpunkt der Injektion
- Ankunftszeit des Kontrastmittels in den Lebervenen vom Zeitpunkt der Injektion
- Hepatische Transitzeit
-

3.5 Bestimmung der Hepatischen Transitzeit

Die Bestimmung der Hepatischen Transitzeit erfolgte am Ultraschallgerät von zwei unabhängigen Untersuchern. Anhand der Cine Loops wurden erst subjektiv die Ankunftszeiten des Kontrastmittels in den Leberarterien und dann in den Lebervenen bestimmt und dokumentiert. Die TIC zählt zu den Auswertungssoftwareprogrammen, die im Ultraschallgerät installiert ist. Mit dieser Zeit-Intensität Software ist es möglich durch Plazieren von Regions of Interest (ROI's) in die Gefäßlumina die Verstärkung durch die Ankunft des Kontrastmittels genau zu bestimmen. Der Durchmesser der ROI's beträgt 1mm. Bei Ankunft des Kontrastmittels in den Gefäßen wird die Verstärkung in Dezibel gemessen, der Signalverlauf berechnet und als Kurve in einem Diagramm dargestellt. Das Kontrastmittel gilt als angeflutet, wenn 10% der Baseline

überschritten sind. Es wird ein Diagramm enthält eine Zeitachse in Sekunden als X-Achse und die Y-Achse gibt die Verstärkung in Dezibel an. So können die Ankunftszeiten des Kontrastmittels in den Gefäßen exakt bestimmt werden. Erfasst wurden folgende Zeiten. Zum einen die Ankunftszeit des Kontrastmittels in den Lebervenen. Ausgangspunkt hierbei war der Zeitpunkt der Bolusinjektion des Kontrastmittels in die periphere Vene. Die zweite Messung betraf die echte Hepatische Transitzeit. Diese ergab sich aus der Differenz der Ankunftszeiten in den Leberarterien von den Ankunftszeiten in den Lebervenen.

3.6 Statistische Methodik

Zum Überprüfen von wissenschaftlichen Vermutungen werden statistische Hypothesen aufgestellt. Sie sind bei Gruppenvergleichen so formuliert, dass das Ziel des Anwenders das Ablehnen der Hypothese ist. Als Signifikanzniveau (Fehler 1. Art, Fehlerwahrscheinlichkeit oder p-Wert) wird diejenige Wahrscheinlichkeit bezeichnet, mit der man irrtümlich eine richtige Hypothese ablehnt. Will man einen geringen Fehler beim Ablehnen der Hypothese machen, so sollte diese Wahrscheinlichkeit klein sein, übliche Schranken sind $\alpha=0,05$ und $\alpha=0,01$. In dieser Arbeit wurde mit dem Signifikanzniveau von 5% gearbeitet.

Da bei den meisten Testverfahren vorausgesetzt wird, dass die Daten normalverteilt sind, wird diese Voraussetzung als erste mit dem von Lilliefors modifizierten Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft. Je nachdem, ob die Hypothese der Normalverteilung der Daten angenommen wird oder nicht, können parametrische Tests oder nicht-parametrische (Rang-) Tests durchgeführt werden.

Die in dieser Arbeit verwendeten metrischen Variablen sind teilweise nicht normalverteilt. Es kommen deshalb sowohl parametrische, als auch nicht-parametrische Verfahren zum Testen von Hypothesen zur Verwendung. Im Ergebnisteil werden kurz die Tests genannt und die p-Werte angegeben. Testentscheidungen mit p-Werten zwischen 0,05 und 0,01 werden als signifikant bezeichnet, Werte kleiner als 0,01 als hochsignifikant.

Bei den Korrelationskoeffizienten wird die Hypothese getestet, dass die Koeffizienten gleich null sind. Allerdings gelten erst Korrelationskoeffizienten ab 0,7 als bedeutend für einen Zusammenhang. Für verschiedene Fragestellungen und Voraussetzungen werden nun die Namen der in der Arbeit verwendeten Tests und die geprüften Hypothesen aufgelistet. Der t-Test für unabhängige Stichproben ist für Gruppenvergleiche (zwei Gruppen) bei normalverteilten Daten sinnvoll. Die Hypothese ist hier die Gleichheit der Mittelwerte in den Gruppen.

Der Mann-Whitney-Test dient den Gruppenvergleichen (zwei Gruppen) bei nicht normalverteilten Daten. Die Hypothese hier lautet Gleichheit der Mediane in den Gruppen. Der t-Test für abhängige (verbundene) Stichproben zeigt einen Größen-

vergleich von zwei verschiedenen Variablen bei normalverteilten Daten. In der Hypothese nimmt man an, dass der Mittelwert der Differenzvariablen gleich Null ist.

Einen Größenvergleich von zwei verschiedenen Variablen bei nicht normalverteilten Daten kann man mit dem Wilcoxon-Matched-Pair-Test durchführen. Die Hypothese hierfür lautet: gleiche Rangsummen der positiven und der negativen Differenzen zwischen den zu untersuchenden Variablen. Der Kruskal-Wallis-Test dient dem Gruppenvergleich bei nicht normalverteilten Daten, wenn es mehr als zwei Gruppen sind. Auch hier besagt die Hypothese eine Gleichheit der Mediane in den Gruppen. Um ein Zusammenhangsmaß zu erstellen, kamen in dieser Arbeit zwei Korrelationskoeffizienten zur Anwendung.

Der Pearsonsche Korrelationskoeffizient dient der Messung der linearen Abhängigkeit von Intervallskalierten Daten. In der Hypothese ist der Korrelationskoeffizient gleich Null, wenn die Daten normalverteilt sind.

Der Spearmansche Rangkorrelationskoeffizient dient der Messung der monotonen Abhängigkeit von wenigstens ordinalskalierten Daten. Hier ist in der Hypothese der Korrelationskoeffizient ebenfalls gleich Null, diesmal aber für nicht-normalverteilte Daten (HARTUNG 2005), (SACHS 2004), (KÖHLER et al. 1996).

4 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Untersuchungen dargestellt. Der erste, deskriptive Teil gibt einen Überblick über die Verteilung der Werte, über den Mittelwert, Standardabweichung, über Minimal- und Maximalwerte.

Die mit Hilfe des PW-Dopplers gewonnenen Werte der Blutflussgeschwindigkeit werden pro Patient und pro Gefäß aufgelistet und ausgewertet. Ebenso erfolgt eine Auswertung der Ankunftszeiten des Kontrastmittels in den einzelnen Gefäßen und die Ermittlung der Hepatischen Transitzeit.

4.1 Prüfung auf Normalverteilung

4.1.1 Alter, Geschlecht und Gewicht

Die Prüfung des Alters, des Körpergewichts und der Geschlechteraufteilung auf Normalverteilung erfolgte mit dem Kolmogorow-Smirnow-Test. Die Ergebnisse des Testes zeigten bei diesen Parametern der untersuchten Patienten eine Normalverteilung.

4.1.2 Blutflussgeschwindigkeit vor und nach der Kontrastuntersuchung

Nach dem gleichen Testverfahren sind auch die Messwerte der Blutflussgeschwindigkeiten behandelt worden. Die Ermittlung der Blutflussgeschwindigkeiten erfolgte bei allen Patienten in der Aorta abdominalis und in einer großen Lebervene. Die pro Patient und pro Gefäß ermittelten fünf Messungen vor und fünf Messungen nach der Kontrastmittelgabe sind nach dem Kolmogorow-Smirnow-Test ebenfalls normalverteilt.

4.2 Blutflussgeschwindigkeit vor der Kontrastuntersuchung

4.2.1 Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta Abdominalis

Die folgende Abbildung (Abb.6) zeigt die Messung der Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis. Im oberen Teil ist das B-Bild zu sehen mit dem Dopplerfenster über der Aorta abdominalis. Im unteren Teil befindet sich die Spektralkurve des PW-Dopplers. Die gemessene Geschwindigkeit wird in der Einheit cm/s angegeben.

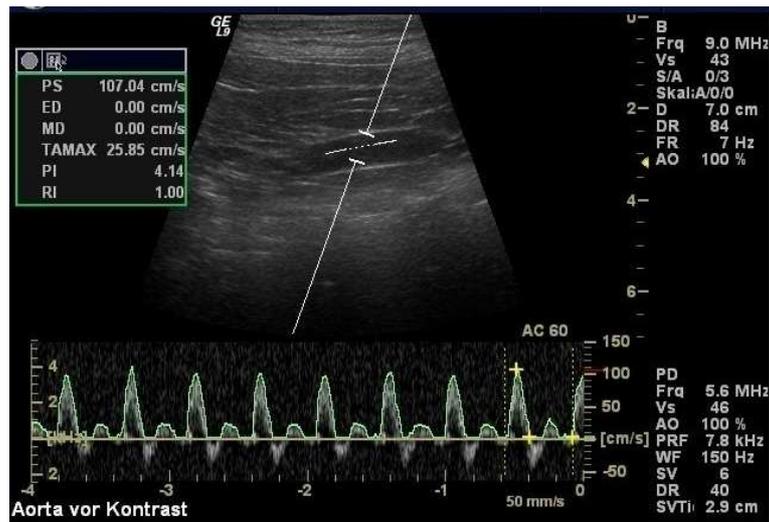


Abb 6: Duplex-Bild (B-Modus und PW-Doppler) der Aorta abdominalis

Dargestellt ist ein Duplexbild mit dem B-Bild der Aorta abdominalis und den Spektraldoppler. Das Dopplerfenster ist der Größe des Gefäßdurchmessers angepaßt. Im unteren Teil des Bildes zeigt sich das Dopplerspektrum der Aorta abdominalis. Im linken oberen Teil zeigt sich das Messfenster. Der erste Wert ist die gemessene maximale Blutflussgeschwindigkeit (V_{max}).

4.2.1.1 Mittelwert und Referenzbereich

Die Blutflussgeschwindigkeit der 45 anästhesierten Patienten in der Aorta abdominalis beträgt im Mittel 83,8cm/s. Die Standardabweichung beträgt 22,71cm/s. Der niedrigste Wert wird mit 37,4cm/s und der höchste Wert mit 135,08cm/s angegeben. Der Referenzbereich für Hunde in Allgemeinanästhesie (Diazepam/Polamivet/Isofluran) wurde vor der Kontrastuntersuchung ermittelt. Der Referenzbereich der Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis auf Höhe der Ursprungstelle der A. renalis liegt zwischen 38,5cm/s und 132,8cm/s. Die Intervallgrenzen sind mit 2,5% Quantil und 97,5% Quantil festgelegt. 95% aller gemessenen Geschwindigkeiten liegen in dem angegebenen Intervall.

Tab 2: Parameters Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis.

N =Anzahl der Messergebnisse; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Parameter	N	MW cm/s	SD	Min	Max	95%iger Referenzbereich	95% Konfidenzintervall für den MW
Blutfluss Aorta nativ in cm/s	45	83,80	22,71	37,4	135,08	[38,49; 132,77]	[76,69; 90,65]

4.2.1.2 Einfluss des Geschlechtes

Die Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis vor der Kontrastmitteluntersuchung (nativ) beträgt im Mittel 96,8cm/s bei den weiblichen Patienten (N=11) und 78,6cm/s bei den männlichen Patienten (N=32) (Tabelle 3).

Tab 3: Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis vor der Kontrastmitteluntersuchung (nativ) bei weiblichen und männlichen Patienten

Geschlecht	MW \pm SD cm/s	N	p-Wert
Weibliche Patienten	96,8 \pm 22,9	11	0,022
Männliche Patienten	78,6 \pm 21,6	32	

Zwischen den Geschlechtern gibt es signifikante Unterschiede bezüglich der Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis. Nach dem t-Test für Varianzanalysen mit einem $p=0,022$ sind die Werte der weiblichen Tiere signifikant höher.

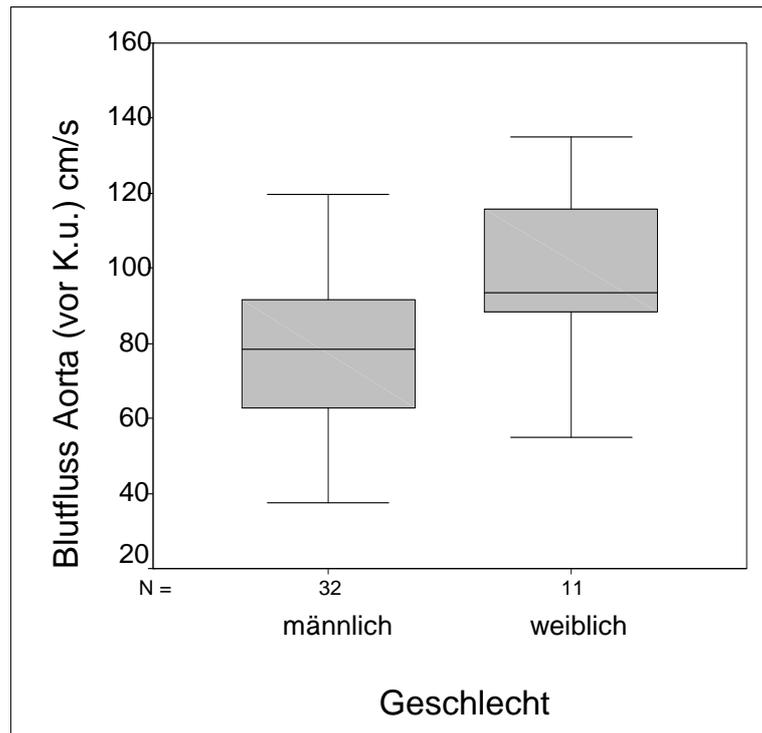


Abb 7: Vergleich der männlichen und weiblichen Blutflussgeschwindigkeiten in der Aorta abdominalis vor der Kontrastuntersuchung

Der Boxplot zeigt die ermittelten Blutflussgeschwindigkeiten in der Aorta abdominalis in cm/s differenziert nach Geschlecht der Patienten.

4.2.1.3 Einfluss der Körpermasse

Die Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis vor der Kontrastmitteluntersuchung wurde bei 45 Patienten mit dem jeweiligen Körpergewicht in Kilogramm verglichen. Die folgende Tabelle (Tabelle 4) zeigt die Korrelationsanalyse der Blutflussgeschwindigkeit mit dem Körpergewicht.

Tab 4: Einfluss des Körpergewichtes auf die Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis

Korrelation Blutflussgeschwindigkeit Aorta nativ	Pearsonsche Korrelation	Sig.(2-tailed)	N
Körpergewicht	-0,116	P=0,449	45

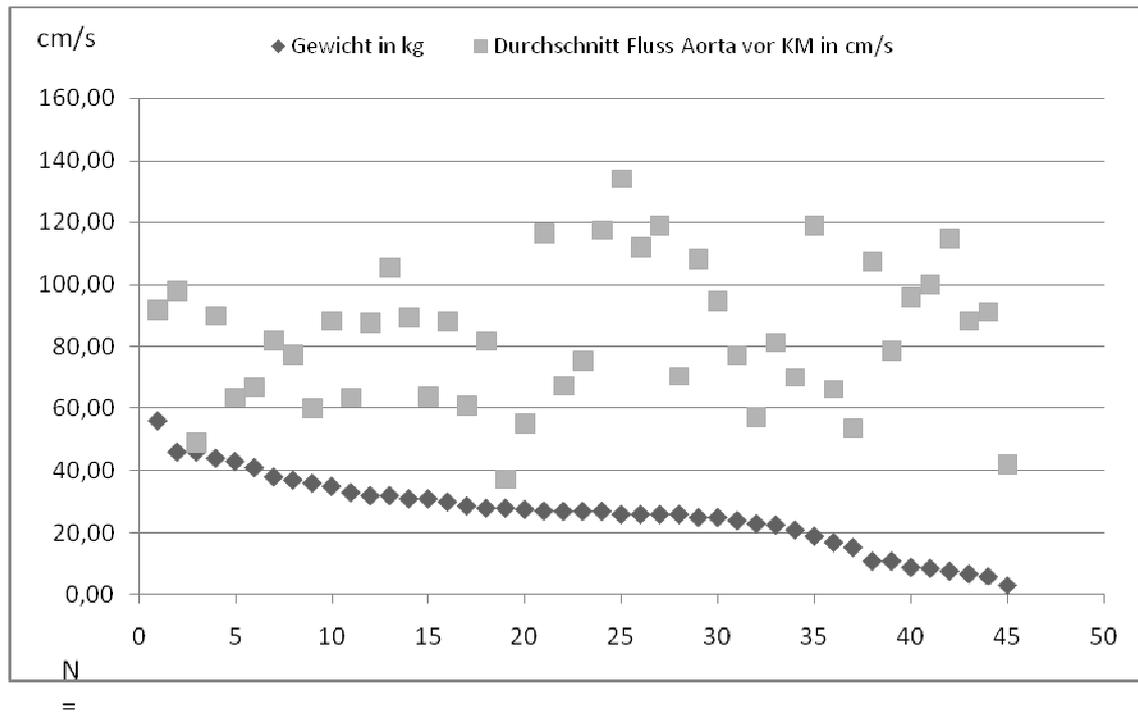


Abb 8: Einfluss des Körpergewichtes auf die Blutflussgeschwindigkeiten in der Aorta abdominalis

Dargestellt sind die Blutflussgeschwindigkeiten in der Aorta abdominalis vor der Kontrastmitteluntersuchung (hellgraue Punkte) im Vergleich zum Körpergewicht (dunkelgraue Punkte) der einzelnen Patienten (N=45).

Die Pearsonsche Korrelationsanalyse zeigt, dass das Körpergewicht der Patienten keinen Einfluss auf die Blutflussgeschwindigkeiten in der Aorta abdominalis hat.

4.2.1.4 Einfluss des Alters

Die Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis vor der Kontrastuntersuchung wurde bei 45 Patienten mit dem jeweiligen Alter des Patienten in Jahren in Korrelation gesetzt. Tabelle 5 zeigt das Ergebniss der Pearsonschen Korrelation.

Tab 5: Einfluss des Alters auf die Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis

Korrelation Blutflussgeschwindigkeit Aorta nativ	Pearsonsche Korrelation	Sig.(2-tailed)	N
Alter in Jahren	-0,118	P=0,440	45

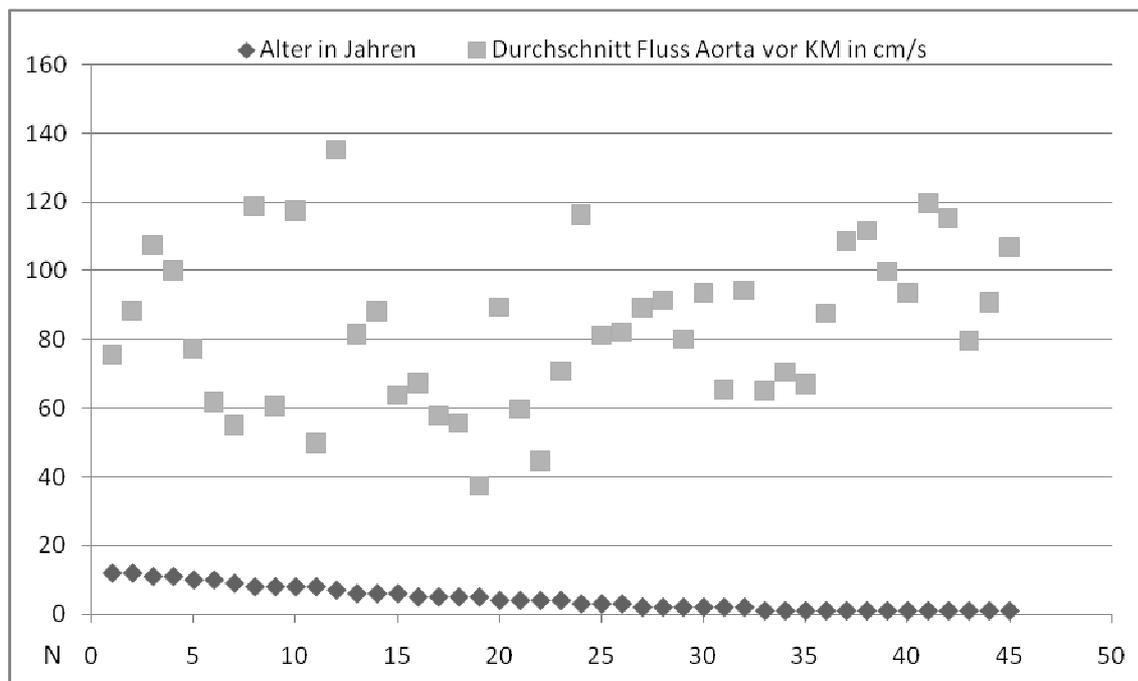


Abb 9: Einfluß des Alters der Patienten auf die Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis

Das Diagramm zeigt die Blutflussgeschwindigkeiten in cm/s (hellgraue Punkte) im Vergleich zum Alter in Jahren der Patienten (dunkelgraue Punkte). Es besteht keine Korrelation zwischen dem Alter und der Blutflussgeschwindigkeiten in der Aorta abdominalis.

4.2.1.5 Vergleich Mittelwert und Maximalwert der Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis vor der Kontrastmitteluntersuchung

Bei der Ermittlung der Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis vor der Kontrastmitteluntersuchung sind aus den fünf erhobenen Werten die Mittelwerte erhoben worden. Diese wurde mit dem höchsten Wert (Maximalwert) korreliert (Tabelle 6).

Tab 6: Vergleich der Mittelwerte und Maximalwerte der Blutflussgeschwindigkeit der Aorta abdominalis vor der Kontrastuntersuchung (nativ)

Zeitpunkt	MW \pm SD cm/s	N	p-Wert
Blutflussgeschwindigkeit in Aorta (nativ)	83,8 \pm 22,7	44	< 0,005
Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta (nativ, Maximum)	90,2 \pm 27,4	44	
Differenz	-6,7 \pm 4,3	44	

Der Mittelwert der Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis vor der Kontrastuntersuchung beträgt 83,8cm/s mit einer Standardabweichung von 22,7cm/s. Der Mittelwert der maximal gemessenen Geschwindigkeiten im gleichen Gefäß liegt bei 90,2cm/s mit einer Standardabweichung von 27,4cm/s. Die Differenz beträgt somit -6,4cm/s. Mit Hilfe des t-Test für verbundene Stichproben und einem sich daraus ergebenden $p < 0,0005$ wurden signifikante Unterschiede zwischen dem Mittelwert der fünf Messungen vor der Kontrastuntersuchung und den Maximalwert ermittelt.

4.2.2 Blutflussgeschwindigkeit in den Lebervenen

Aus den mit Hilfe des Spektraldopplers ermittelten Blutflussgeschwindigkeiten in den Lebervenen ist der Mittelwert, Median und die Standardabweichung bestimmt worden. Mit den Werten wurde geprüft, ob es einen geschlechtsspezifischen Unterschied gibt und ob sie durch Alter oder Gewicht beeinflusst werden. Ein Vergleich der Blutflussgeschwindigkeiten in der Lebervene vor und nach der Kontrastmitteluntersuchung wurde vorgenommen.

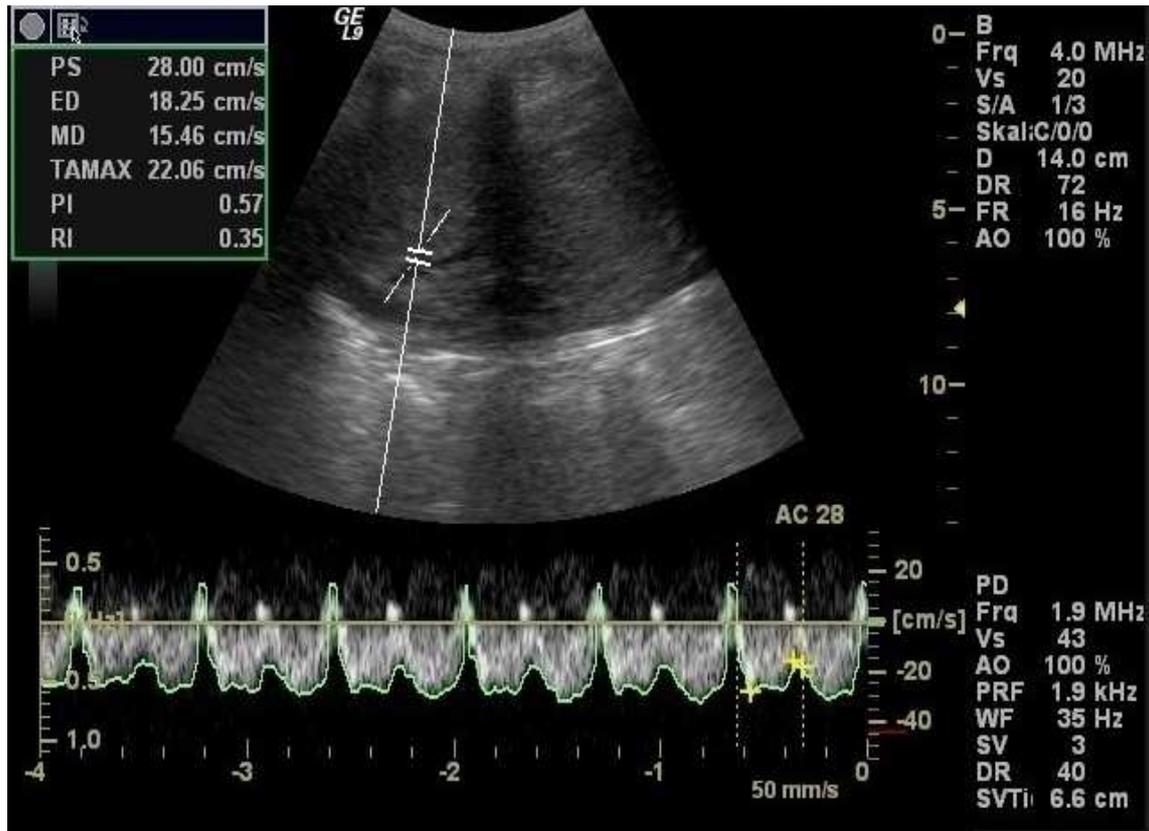


Abb 10: Duplexbild (B-Modus und PW-Doppler) einer Lebervene

Im oberen B-Bild zeigt sich die interkostale Anschallung der Leber mit Lebervenenästen. Der Spektraldoppler zeigt das typische triphasische Lebervenenmuster. Der erste Geschwindigkeitsgipfel ist zur V.cava hin gerichtet entsteht durch die Vorhofsystole. Die zweite Welle zeigt die atriale Füllungsphase. Das Blut entleert sich aus der Lebervene in die V.cava. Die dritte Welle ist während dem Blutabfluss aus dem Vorhof in den rechten Ventrikel. In der nachfolgenden Füllungsphase steigt der atriale Druck und die Geschwindigkeit nimmt wieder ab (KUBALE et al. 2002).

4.2.2.1 Mittelwert und Referenzbereich der Blutflussgeschwindigkeit in einer Lebervene vor der Kontrastuntersuchung

Bei 45 Tieren liegt der Mittelwert der Blutflussgeschwindigkeit bei 12,08cm/s. Die Standardabweichung beträgt 4,88cm/s. Der Minimalwert liegt bei 5,4cm/s und der gemessene Maximalwert beträgt 27,31cm/s. Die so ermittelten Referenzbereiche bei sich in Narkose befindlichen Hunden liegen zwischen 5,44cm/s und 26,71cm/s.

Tab 7: Statische Analyse des Parameters Blutflusseschwindigkeit in einer Lebervene

Parameter	N	MW cm/s	Std.abw.	Min	Max	95% Referenzbereich	95% Konfidenz- Intervall für den MW
Blutfluss Lebervene nativ in cm/s	45	12,68	4,88	5,4	27,31	[5,44; 26,71]	[11,2; 14,2]

4.2.2.2 Einfluss des Geschlechtes

Die Blutflussgeschwindigkeiten in einer Lebervene vor der Kontrastmitteluntersuchung lagen bei den weiblichen Tieren (N=11) bei 13,1cm/s mit einer Standardabweichung von 4,0 Sekunden und bei den männlichen Tieren niedriger mit 12,5cm/s mit einer Standardabweichung von 5,3 Sekunden.

Tab 8: Blutflussgeschwindigkeit in einer Lebervene vor der Kontrastuntersuchung bei weiblichen und männlichen Tieren

Geschlecht	MW ± SD	N	p-Wert
Weibliche Patienten	13,1±4,0	11	0,736
Männliche Patienten	12,5±5,3	32	

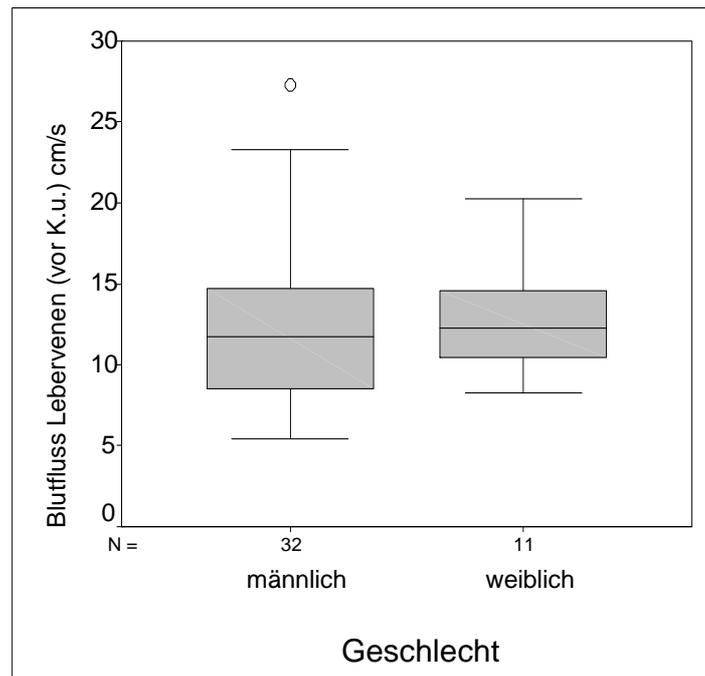


Abb 11: Vergleich der Blutflussgeschwindigkeit in einer Lebervene vor der Kontrastuntersuchung zwischen männlichen und weiblichen Tieren

Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der Blutflussgeschwindigkeit der Lebervenen zwischen den Geschlechtern festgestellt ($p=0,736$).

4.2.2.3 Einfluss der Körpermasse auf die Blutflussgeschwindigkeit in einer Lebervene

Die Blutflussgeschwindigkeit in einer Lebervene vor der Kontrastuntersuchung wurde bei allen Patienten ($N=45$) mit der Körpermasse in Kilogramm verglichen (Tabelle 9).

Tab 9: Einfluss der Körpermasse auf die Blutflussgeschwindigkeit in einer Lebervene

Korrelation Blutflussgeschwindigkeit Lebervene nativ zum Parameter	Pearsonsche Korrelationen	Sig. (2-tailed)	N
Körpergewicht	0,174	$P=0,254$	45

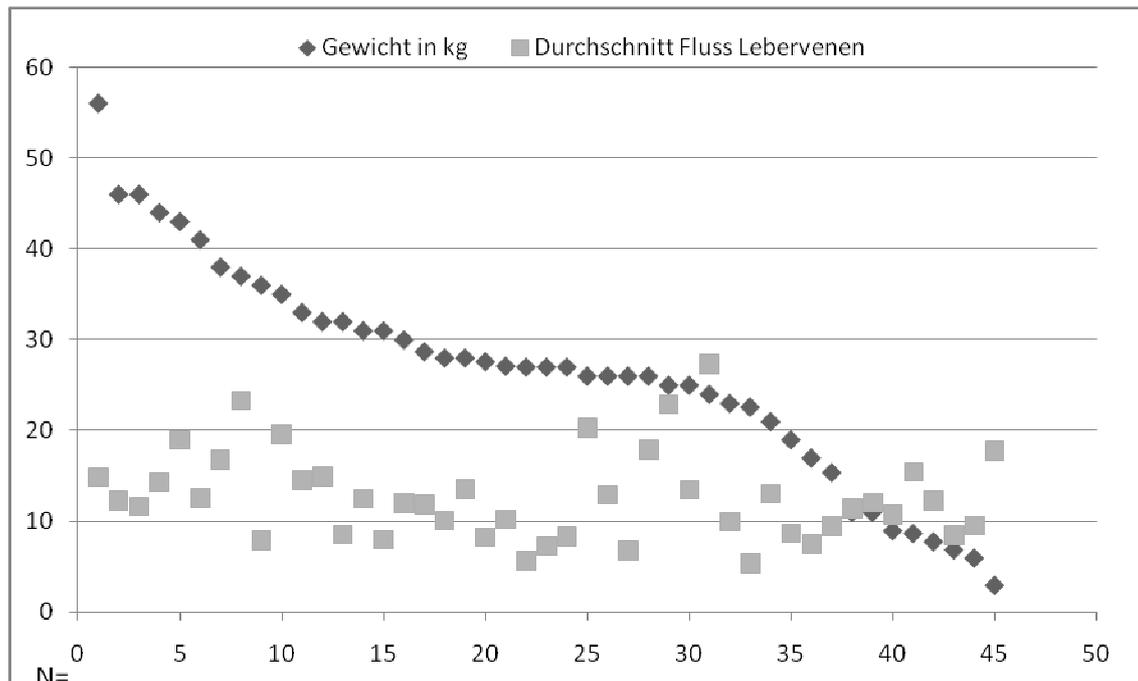


Abb 12 : Dargestellt ist Blutflussgeschwindigkeit in einer Lebervene in Abhängigkeit von der Körpermasse

Das Diagramm zeigt die Blutflussgeschwindigkeiten in den Lebervenen der einzelnen Patienten vor der Kontrastuntersuchung (hellgraue Punkte) im Abhängigkeit zur Körpermasse (dunkelgraue Punkte). Die X-Achse zeigt das Körpergewicht der Patienten von links nach rechts abnehmend. Die Linie der Blutflussgeschwindigkeit schwankt zwischen den Patienten in den angegebenen Rahmen.

Nach der Pearsonschen Korrelation mit einem $p=0,245$ zeigt sich keine Korrelation zwischen der Körpermasse und der Blutflussgeschwindigkeit in einer Lebervene bei den Patienten.

4.2.2.4 Einfluss des Alters

Die Blutflussgeschwindigkeit in einer Lebervene wurde bei allen Patienten (N=46) mit dem Alter in Jahren und in Tagen korreliert (Tabelle 10).

Tab 10: Einfluss des Alters auf die Blutflussgeschwindigkeit in einer Lebervene

Korrelation Blutflussgeschwindigkeit Lebervene nativ zum Parameter	Pearsonsche Korrelationen	Sig. (2-tailed)	N
Alter in Jahren	-0,074	P=0,629	45
Alter in Tagen	-0,035	P=0,822	45

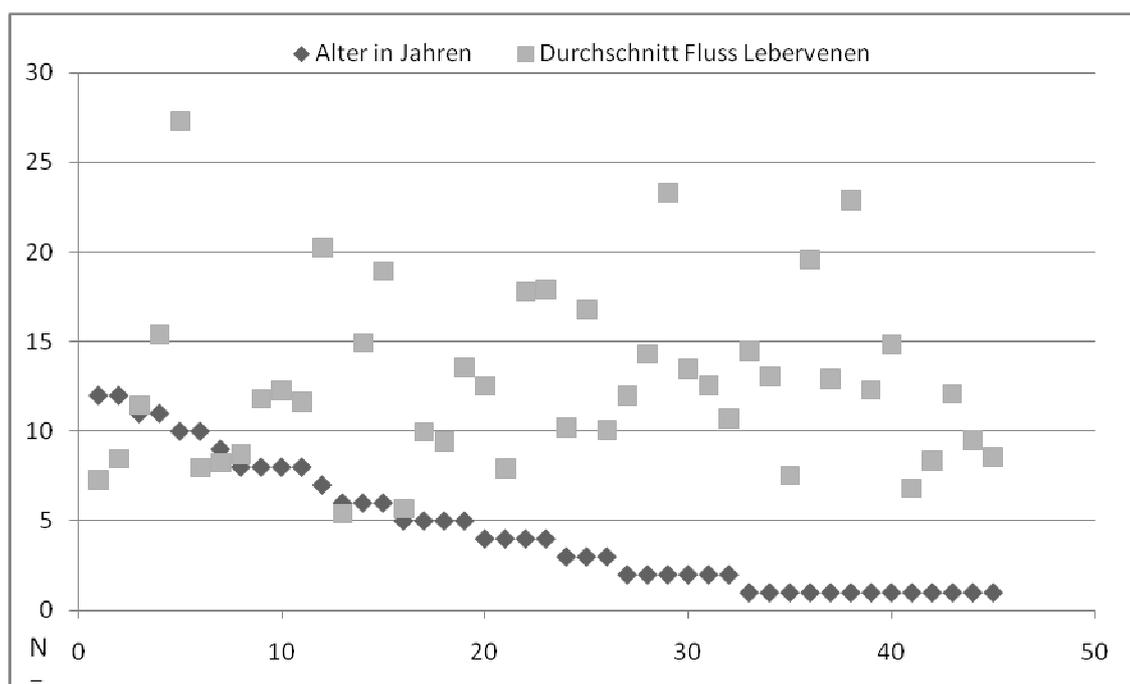


Abb 13: Darstellung der Blutflussgeschwindigkeit in einer Lebervene in Abhängigkeit vom Alter

Das Diagramm zeigt die Blutflussgeschwindigkeiten in cm/s (hellgraue Punkte) im Vergleich zum Alter in Jahren der Patienten (dunkelgraue Punkte).

Es besteht keine Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und der Blutflussgeschwindigkeit in der Lebervene.

4.2.2.5 Mittelwert und Maximalwert der Blutflussgeschwindigkeit in einer Lebervene vor der Kontrastuntersuchung

Bei den Blutflussgeschwindigkeitsmessungen der Lebervenen wurden pro Patient fünf Messwerte erhoben. Der aus diesen Werten gewonnene Mittelwert wurde mit dem höchsten Wert (Maximalwert) verglichen (Tabelle 11).

Tab 11. Mittelwerte und Maximalwerte der Blutflussgeschwindigkeit in einer Lebervene vor der Kontrastuntersuchung (nativ)

Zeitpunkt	MW \pm SD cm/s	N	p-Wert
Blutflussgeschwindigkeit in Lebervene (nativ)	12,7 \pm 4,9	45	< 0,0005
Blutflussgeschwindigkeit in der Lebervene (nativ, Maximum)	14,2 \pm 5,6	45	
Differenz	-1,5 \pm 1,2	45	

Die Blutflussgeschwindigkeit in der Lebervene vor der Kontrastuntersuchung liegt bei einem Mittelwert von 12,7cm/s mit einer Standardabweichung von 4,9cm/s. Die Maximalwerte haben einen Mittelwert von 14,2cm/s mit einer Standardabweichung von 5,6cm/s. Diese liegen mit einer Differenz von -1,5cm/s signifikant höher. ($p < 0,0005$).

4.2.2.6 Vergleich der Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta und den Lebervenen

Es wurde geprüft, ob die ermittelten Blutflussgeschwindigkeiten in der Aorta abdominalis und in einer Lebervene bei den einzelnen Patienten korrelieren (Tabelle 12).

Tab 12: Korrelation der Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis und einer Lebervene

Korrelation Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta nativ zum Parameter	Pearsonsche Korrelationen	Sig. (2-tailed)	N
Blutfluss Lebervene vor cm/s	0,051	P=0,740	45

Nach der Pearsonschen Korrelation liegt mit dem Wert 0,051 keine Korrelation der Blutflussgeschwindigkeit in den Lebervenen mit der Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis vor. Bei Patienten mit einer hohen Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis konnte keine erhöhte Blutflussgeschwindigkeit in der Lebervene festgestellt werden.

4.3 Blutflussgeschwindigkeit nach der Kontrastuntersuchung

4.3.1 Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis

Es wurden mit Hilfe des PW-Dopplers jeweils fünf Messungen pro Patient in der Aorta abdominalis nach der Kontrastmitteluntersuchung vorgenommen. Aus diesen Messungen wurden der Mittelwert und der höchste Wert (Maximalwert) bestimmt.

4.3.1.1 Mittelwert und Referenzbereich der Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis nach der Kontrastuntersuchung

Tab 13: Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis in cm/s nach Kontrastmittelgabe

Parameter	N	MW	SD	Min	Max	95% Referenzbereich	95%Konfidenzintervall für den MW
Blutfluss Aorta abdominalis nach in cm/s	45	87,56	24,97	36,82	133,82	[37,58;133,76]	[9,97; 95,15]

Die Daten sind normalverteilt. Der Mittelwert liegt bei 87,56cm/s mit einer Standardabweichung von 24,97cm/s. Der Minimalwert ist 36,82cm/s und der Maximalwert beträgt 133,82cm/s.

4.3.1.2 Mittelwert und Maximalwert der Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis nach der Kontrastuntersuchung

Bei der Ermittlung der Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis nach der Kontrastmitteluntersuchung sind aus den fünf erhobenen Werten die Mittelwerte erhoben worden. Diese wurde mit dem höchsten Wert (Maximalwert) korreliert (Tabelle 14).

Tab 14: Mittelwerte und Maximalwerte der Blutflussgeschwindigkeit der Aorta abdominalis nach der Kontrastuntersuchung

Zeitpunkt	MW \pm SD cm/s	N	p-Wert
Blutflussgeschwindigkeit in Aorta (nach KM)	87,6 \pm 25,0	45	< 0,0005
Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta (nach KM, Maximum)	94,2 \pm 26,2	45	
Differenz	-6,7 \pm 4,3	45	

Nach der Kontrastmitteluntersuchung liegt der Mittelwert der Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis bei 87,6cm/s mit einer Standardabweichung von 25,0cm/s. Die Differenz zum Mittelwert der Maximalwerte ist -6,7cm/s. Der Mittelwert dieser Werte liegt somit bei 94,2cm/s mit einer Standardabweichung von 26,2cm/s. Zwischen beiden Werten gibt es signifikante Unterschiede ($p < 0,0005$; t-Test für verbundenen Stichproben).

4.3.2 Blutflussgeschwindigkeit in den Lebervenen

4.3.2.1 Mittelwert und Referenzbereiche der Blutflussgeschwindigkeit in den Lebervenen nach der Kontrastmitteluntersuchung

Die Tabelle 15 zeigt die Werte der Blutflussgeschwindigkeit in den Lebervenen nach der Kontrastmitteluntersuchung. Angegeben sind auch der 95%ige Referenzbereich und der 95%ige Konfidenzintervall für den Mittelwert.

Tab 15: Deskriptive Statistik des Parameters Blutflussgeschwindigkeit in einer Lebervene nach der Kontrastuntersuchung

Parameter	N	MW	Std.abw.	Min	Max	95%-Referenzbereich	95%Konfidenzintervall für den MW
Blutfluss Lebervene nach in cm/s	45	14,16	6,46	4,32	29,4	[4,41; 29,33]	[12,36; 16,28]

Der Mittelwert dieser normalverteilten Daten liegt bei 14,16cm/s mit einer Standardabweichung von 6,46cm/s. Der kleinste gemessene Wert ist 4,32cm/s und der größte gemessene Wert ist 29,4cm/s.

4.3.2.2 Mittelwert und Maximalwert der Blutflussgeschwindigkeit in einer Lebervene nach der Kontrastuntersuchung

Nach der Kontrastmitteluntersuchung wurden bei jedem Patienten fünf Messungen in einer Lebervene durchgeführt. Der aus diesen Messungen ermittelte Mittelwert wurde mit dem höchsten Wert (Maximalwert) verglichen. Tabelle 16 zeigt die Mittelwerte der Blutflussgeschwindigkeiten in cm/s nach der Kontrastmitteluntersuchung aller Patienten (N=45), sowie der Mittelwert der höchsten Blutflussgeschwindigkeit in cm/s aller Patienten (N=45)

Tab 16: Mittelwerte und Maximalwerte der Blutflussgeschwindigkeit in einer Lebervene nach der Kontrastuntersuchung

Zeitpunkt	MW \pm SD	N	p-Wert
Blutfluss Lebervene (nach)	14,2 \pm 6,5	45	< 0,0005
Blutfluss Lebervene (nach, Maximum)	16,6 \pm 8,0	45	
Differenz	-2,5 \pm 2,8	45	

Der Mittelwert der Blutflussgeschwindigkeit in den Lebervenen nach der Kontrastuntersuchung beträgt 14,2cm/s mit einer Standardabweichung von 6,5cm/s. Der Mittelwert der Maximalgeschwindigkeiten liegt bei 16,6cm/s mit einer Standardabweichung von 8,0cm/s. Die Differenz beträgt somit -2,5cm/s und dieser Unterschied ist signifikant ($p < 0,0005$; t-Test für verbundene Stichproben).

4.4 Blutflussgeschwindigkeit vor und nach der Kontrastuntersuchung

Ein möglicher Einfluss des Kontrastmittels auf die Doppleruntersuchungen wurde im Folgenden untersucht.

4.4.1 Aorta abdominalis

Die Blutflussgeschwindigkeiten der einzelnen Patienten in der Aorta abdominalis wurden vor und nach der Kontrastmitteluntersuchung ermittelt und verglichen.

Tab 17: Vergleich der Blutflussgeschwindigkeiten in der Aorta abdominalis vor und nach der Kontrastuntersuchung

Zeitpunkt	MW \pm SD	N
Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta (nativ) cm/s	83,7 \pm 23,0	45
Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta (nach KM) cm/s	87,6 \pm 25,0	45
Differenz	-3,9 \pm 18,3	45

Die Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis bei den gemessenen Patienten hatte einen Mittelwert von 83,7cm/s mit einer Standardabweichung von 23cm/s. Mit 87,6cm/s und einer Standardabweichung von 25 cm/s ist die Geschwindigkeit nach der Kontrastmitteluntersuchung leicht höher. Der Unterschied ist ermittelt mit Hilfe des t-Test für verbundene Stichproben in der Aorta abdominalis vor und nach der Kontrastmitteluntersuchung nicht signifikant ($p=0,166$).

4.4.2 Lebervenen

Die Blutflussgeschwindigkeiten der einzelnen Patienten in einer Lebervene wurden vor und nach der Kontrastmitteluntersuchung ermittelt und verglichen.

Tab 18: Vergleich der Blutflussgeschwindigkeiten in einer Lebervene vor und nach der Kontrastuntersuchung

Zeitpunkt	MW ± SD	N
Blutflussgeschwindigkeit in einer Lebervene (nativ) cm/s	12,7 ± 4,9	45
Blutflussgeschwindigkeit in einer Lebervene (nach KM) cm/s	14,2 ± 6,5	45
Differenz	-1,5 ± 5,2	45

Mit dem t-Test für verbundene Stichproben t und einem p von 0,064 konnte festgestellt werden, dass sich die Blutflussgeschwindigkeiten gemessen vor und nach der Kontrastmittelgabe auch in den Lebervenen nicht signifikant ändern. Die Blutflussgeschwindigkeit in den Lebervenen vor der Kontrastuntersuchung hatte einen Mittelwert von 12,7cm/s mit einer Standardabweichung von 4,9cm/s. Nach der Kontrastmitteluntersuchung war die Geschwindigkeit mit einem Mittelwert von 14,2cm/s und einer Standardabweichung von 6,5cm/s höher, aber nicht signifikant.

4.5 Ankunftszeiten des Kontrastmittels

Erfasst wurden die Ankunftszeiten des Kontrastmittels in den jeweiligen Gefäßen durch zwei unabhängige Untersucher anhand der Cine Loops und mit Hilfe der Time-Intensity-Curve Software. Die Abbildung 14 zeigt ein Standbild der Erfassung der Ankunftszeiten mit Hilfe dieser Software. Im linken Bild sind die Positionen der ROI's zu sehen und rechts der Anstieg der Verstärkung in Dezibel bei Ankunft in den jeweiligen Gefäßen.

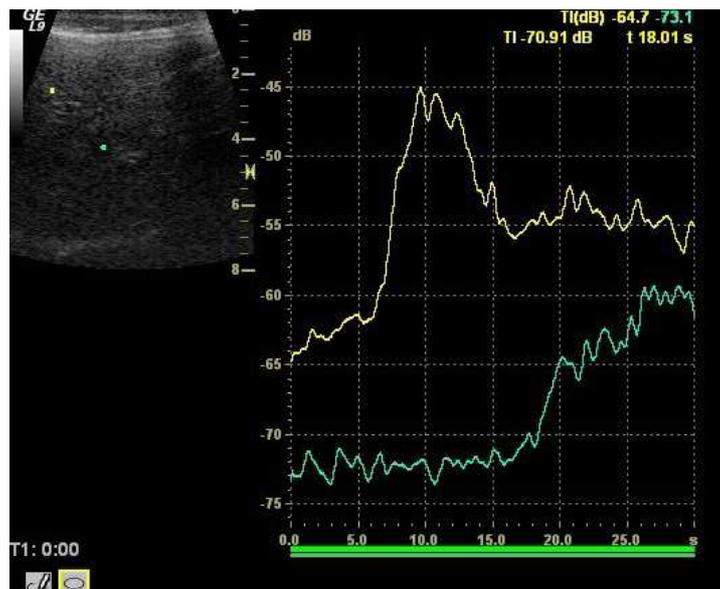


Abb 14: TIC-Analyse der Ankunftszeiten des Kontrastmittels in einer Leberarterie und einer Lebervene

Die Abbildung zeigt objektive Erfassung der Ankunftszeiten in den Lebergefäßen. Links im Bild befinden sich die 1mm großen ROI's über den Gefäßen. Im Diagramm rechts zeigt sich der Kontrastmittelverlauf in der Leberarterie (gelb). Bei Ankunft des Kontrastmittels zeigt sich ein steiler Anstieg der Verstärkung, ein spitzer Peak und ein schnelles wieder abfluten. Im Gegensatz dazu zeigt sich das zeitlich spätere Anfluten des Kontrastmittels in einer Lebervenen (grün). Die Kurve der Verstärkung durch das Kontrastmittel verläuft flacher.

Die Ankunftszeiten des Kontrastmittels in den einzelnen Lebergefäßen sind nach dem Kolmogorow-Smirnow-Test normalverteilt ($\alpha=0,05$). Die Zeiten sind ermittelt durch zwei unabhängige Betrachter und mit Hilfe der Gerätesoftware.

4.5.1 Leberarterien

Die Ankunftszeiten des Kontrastmittels in den Leberarterien wurden subjektiv ermittelt durch zwei unabhängige Betrachter und objektiv mit Hilfe der TIC-Analyse. Erfasst wurden Mittelwert, Standardabweichung; Minimal- und Maximalwerte und Referenzbereiche für in Allgemeinanästhesie befindliche Hunde.

4.5.1.1 Ergebnisse der Untersucher und der Time-Intensity-Curve Software

Die folgende Tabelle sind die Ankunftszeiten des Kontrastmittels in einer Lebervene aufgezeigt. Neben der kürzesten Ankunftszeit (Minimalwert) und der längsten Ankunftszeit (Maximalwert) ist der Mittelwert, sowie Standardabweichung aufgelistet. Ebenfalls angegeben sind der 95%ige Referenzbereich und das 95%ige Konfidenzintervall (Tabelle 19).

Tab 19: Ankunftszeiten des Kontrastmittels in einer Leberarterie

Parameter	N	MW S	SD	Min	Max	95%Referenz- bereich	95%Konfidenzintervall für den MW
Ankunft Arte- rien 1.Betrachter	45	10,4	4,03	5	21	[5; 20,85]	[9,22; 11,69]
Ankunft Arte- rien 2.Betrachter	45	11,4	3,77	6	21	[6,15; 21]	[10,27; 12,59]
TIC-Analyse	45	9,93	4,13	5	21	[5; 20,85]	[8,74; 11,26]

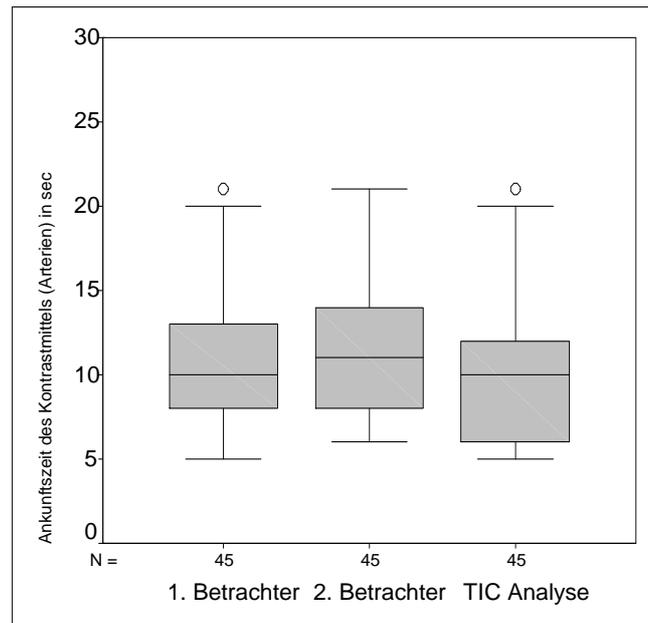


Abb 15: Ankunftszeiten des Kontrastmittels in einer Leberarterie

Dargestellt sind die Ankunftszeiten des Kontrastmittels in einer Leberarterie in Sekunden. Die drei Boxplots entsprechen jeweils den 1. Betrachter (links), den 2. Betrachter (mitte) und der TIC-Analyse (rechts)

Der Mittelwert der Ankunftszeit des Kontrastmittels in den Leberarterien liegt beim ersten Betrachter bei 10,4s mit einer Standardabweichung von 4,03s. Die früheste Ankunftszeit ist 5s, die späteste liegt bei 21s. Der Referenzbereich für anästhesierte Hunde liegt zwischen 5s und 20,58s.

Beim zweiten Betrachter liegt der Mittelwert bei 11,4s mit einer Standardabweichung von 3,77s. Die früheste Ankunftszeit liegt hier bei 6s und der Maximalwert ebenfalls bei 21s. Der Referenzbereich befindet sich hier zwischen 6,15s und 21s. Der mit Hilfe der TIC-Analyse ermittelte Mittelwert liegt bei 9,93s mit einer Standardabweichung von 4,13s. Der Minimalwert ist 5s und der Maximalwert liegt bei 21. Der so entstandene Referenzbereich liegt zwischen 5s und 20,85s. Die Unterschiede zwischen den Betrachtern sind nicht signifikant.

4.5.1.2 Einfluss der Blutflussgeschwindigkeit auf die Ankunftszeit in der Leberarterie

Mit der Pearsonschen Korrelationsanalyse sind schwache signifikante negative Korrelationen zur Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis vor der Kontrastuntersuchung gefunden worden. Erster Betrachter mit einem $p=0,027$ und der zweite Betrachter mit einem $p=0,024$.

4.5.2 Lebervenen

Die Ankunftszeiten des Kontrastmittels in den Lebervenen sind ermittelt durch zwei unabhängige Betrachter und die TIC-Analyse. Es ergaben sich Mittelwert, Standardabweichung, Minimal- und Maximalwerte und ein resultierender Referenzbereich für sich Hunde in Allgemeinanästhesie.

4.5.2.1 Vergleich der Ergebnisse der Untersucher und der Time-Intensity-Curve Software

Tab 20: Ankunftszeiten des Kontrastmittels in einer Lebervene

Parameter	N	MW	SD	Min	Max	95%Referenzbereich	95%Konfidenzintervall für den MW
Ankunftszeit Lebervenen 1.Betrachter	45	20,18	4,23	13	33	[13,3; 32,4]	[18,96; 21,54]
Ankunftszeit Lebervenen 2.Betrachter	45	22,4	5,23	15	47	[15,3; 44,6]	[20,88; 24,08]
Ankunftszeit Lebervenen TIC-Analyse	45	19,78	4,59	12	32	[12,3; 31,85]	[18,52; 21,3]

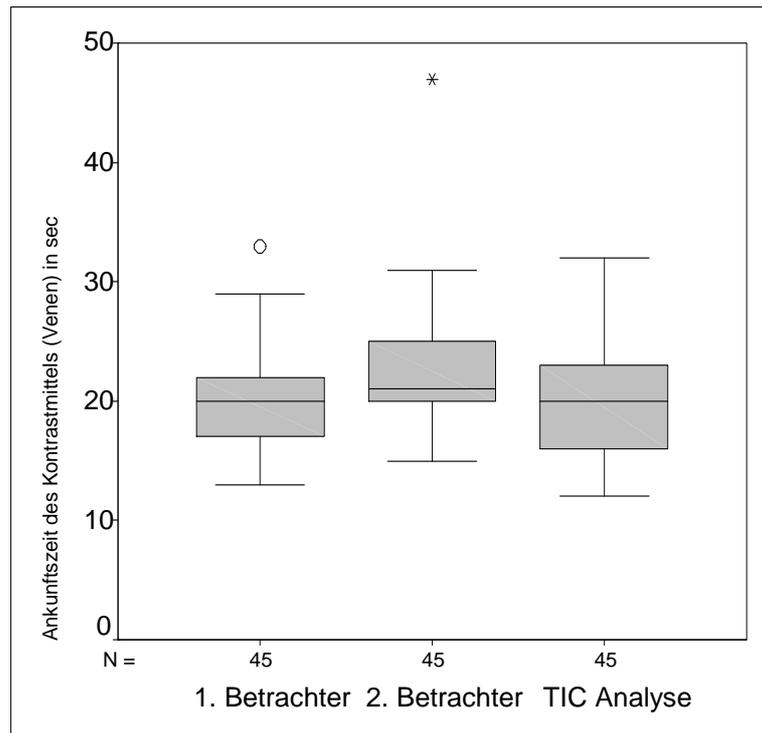


Abb 16: Ankunftszeiten des Kontrastmittels in Sekunden in der Lebervene.

Dargestellt sind die Ankunftszeiten des Kontrastmittels in einer Lebervene in Sekunden. Die Boxplots entsprechen jeweils den 1. Betrachter (links), 2. Betrachter (mitte) und der TIC-Analyse (rechts). Die Ausreißer sind mit „o“, der Extremwert mit „*“ gekennzeichnet.

Der erste Betrachter beobachtet die Ankunft des Kontrastmittels in den Lebervenen nach einer Zeit mit einem Mittelwert von 20,18s mit einer Standardabweichung von 4,23s. Die schnellste Ankunftszeit liegt bei 13s und die langsamste bei 33s. Der sich daraus ergebene Referenzbereich liegt zwischen 13,3s und 32,4s bei narkotisierten Tieren.

Beim zweiten Betrachter liegt der Mittelwert bei 22,4s mit einer Standardabweichung von 5,23s. Der schnellste Wert ist 15s und der langsamste liegt bei 47s. Der Referenzbereich des zweiten Betrachters liegt daher zwischen 15,3s und 44,6s.

Der Mittelwert der TIC-Analyse ist 19,78s mit einer Standardabweichung von 4,59s. Die früheste Ankunftszeit sind 12s und die späteste liegt bei 32s. Der sich hieraus ergebene Referenzbereich liegt zwischen 12,3s und 31,85s. Die Unterschiede zwischen den beiden Betrachtern sind nicht signifikant.

4.5.2.2 Einfluss der Blutflussgeschwindigkeit auf die Ankunftszeit in den Lebervenen

Mit der Pearsonschen Korrelation konnte eine schwache signifikante negative Korrelation der Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis vor der Kontrastmitteluntersuchung mit den Ankunftszeiten des Kontrastmittels in den Lebervenen beim zweiten Betrachter festgestellt werden ($p=0,030$).

4.6 Hepatische Transitzeit

Die Werte der Hepatischen Transitzeit entstanden durch zwei Betrachter und der TIC-Analyse. Mit Hilfe des Kolmogorow-Smirnow-Tests erfolgte eine Prüfung auf Normaverteilung. Aufgrund der geringen Variabilität der Werte der Hepatischen Transitzeit werden diese als nicht normalverteilt angesehen.

4.6.1 Median, Standardabweichung, Referenzbereich

In der folgenden Tabelle (Tabelle 21) sind die Hepatischen Transitzeiten in Sekunden der beiden Betrachter und der TIC-analyse aufgezeigt. Neben dem Medianwert mit Standardabweichung werden auch die kürzesten Zeiten (Minimalwert), sowie die längsten Zeiten (Maximalwert) angegeben. Ebenfalls der Tabelle zu entnehmen ist der 95%ige Referenzbereich und das 95%ige Konfidenzintervall für den Medianwert.

Tab 21: Hepatische Transitzeit der zwei Betrachter und der TIC-Analyse

Parameter	N	Median	SD	Min	Max	95%Referenzbereich	95%Konfidenzintervall für den Median
HTZ 1.Betrachter	45	10	1,3	5	12	[5,45; 12]	[9,62; 10,42]
HTZ 2.Betrachter	45	10	3,17	7	27	[7; 25,2]	[10,08; 12,02]
HTZ TIC-Analyse	45	10	1,3	6	12	[6,15; 12]	[9,51; 10,26]

Der Medianwert der Hepatischen Transitzeit des ersten Betrachters beträgt 10s mit einer Standardabweichung von 1,31s. Die kürzeste Zeit liegt bei 5s und die längste bei 12s. Der Referenzbereich des ersten Betrachters liegt zwischen 5,45s und 12s.

Der Medianwert der Hepatischen Transitzeit des zweiten Betrachters liegt ebenfalls bei 10s. Allerdings mit einer Standardabweichung von 3,17s. Die kürzeste Hepati-

sche Transitzeit des zweiten Betrachters sind 7s und die längste liegt bei 27s. Der so entstandene Referenzbereich liegt zwischen 7s und 25,2s. Die TIC-Analyse ergibt einen Medianwert von ebenfalls 10s mit einer Standardabweichung von 1,3s. Der schnellste Wert liegt bei 6s und der Maximalwert bei 12s. Der sich daraus ergebene Referenzbereich liegt zwischen 6,15 und 12s. Die Medianwerte des ersten und zweiten Betrachters sind mit 10s gleich. Die Standardabweichung des zweiten Betrachters mit 3,17s gegenüber den 1,3s des ersten Betrachters höher. Die Minimal- und die Maximalwerte der Betrachter weichen voneinander ab. Insgesamt liegen beide Werte des zweiten Betrachters höher. Der Minimalwert mit 7s liegt gegenüber den 5s des ersten Betrachters um 2s höher. Der Maximalwert des zweiten Betrachters liegt mit 27s gegenüber dem Maximalwert des ersten Betrachters mit 12s höher. Daraus ergibt sich auch eine Verschiebung der Referenzbereiche. Mit Hilfe des Wilcoxon-Rang-Test sind signifikante Unterschiede zwischen den beiden Betrachtern nachgewiesen ($p=0,009$). Ebenfalls signifikante Unterschiede gibt es zwischen dem zweiten Betrachter und der TIC-Analyse ($p=0,002$). Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen dem ersten Betrachter und der TIC-Analyse ($p=0,160$).

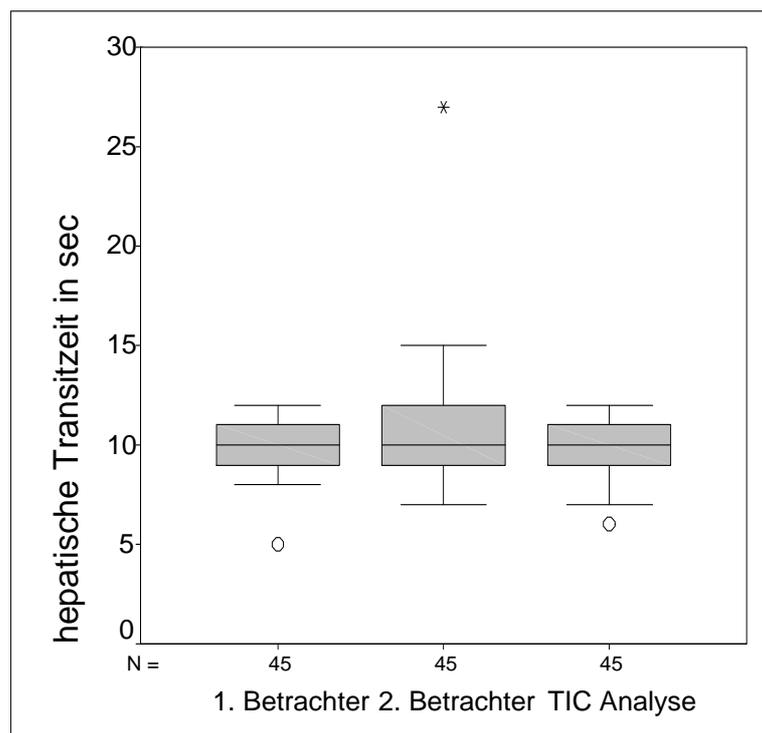


Abb 17: Hepatische Transitzeit der Untersucher und TIC-Analyse

Dargestellt sind die Hepatischen Transitzeiten der Untersucher und der TIC-Analyse. Angegeben sind die Medianwerte, sowie das obere und untere Quartil. Die Ausreißer sind mit „o“, der Extremwert mit „*“ gekennzeichnet.

Tab 22: Vergleich der Hepatischen Transitzeiten zwischen den Untersuchern und der TIC-Software

Quelle	MW \pm SD	N
1. Untersucher	10,0 \pm 1,3	45
2. Untersucher	11,0 \pm 3,2	45
TIC-Analyse	9,8 \pm 1,3	5

Die folgende Tabelle (Tabelle 23) zeigt die Ergebnisse des Wilcoxon-Rang-Tests der Untersucher zueinander und zur TIC-Analyse.

Tab 23: Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den Betrachtern und der TIC-Software

Differenz	MW \pm SD	N	p-Wert*
1. zu 2. Betrachter	-1,0 \pm 2,8	45	0,009
1. Betrachter zu TIC	0,2 \pm 0,8	45	0,160
2. Betrachter zu TIC	1,2 \pm 2,9	45	0,002

* p-Werte des Wilcoxon-Rang-Tests auf signifikante Unterschiede zwischen den Variablen

Signifikante Unterschiede sind zwischen den beiden Betrachtern und zwischen dem 2. Betrachter und den TIC-Werten nachgewiesen.

Nachstehende Tabelle (Tabelle 24) zeigt die Interobservervariabilität des erstens Betrachters nach vier Wochen.

Tab 24: Interobservervariabilität des ersten Betrachters

Quelle	MW \pm SD	N
1. Betrachter	10,0 \pm 1,3	45
Kontrolle erster Betrachter	10,4 \pm 1,4	45
Differenz	-0,3 \pm 1,2	45

Der Medianwert der Kontrolle des ersten Betrachters liegt bei 10,4s mit einer Standardabweichung von 1,4s. Mit Hilfe des Wilcoxon-Rang-Tests für verbundene Stichproben wurde ein p von 0,062 ermittelt und damit bestehen keine signifikanten Unterschiede der ermittelten Hepatischen Transitzeiten des ersten Betrachters.

4.6.2 Einfluss des Geschlechtes, der Körpermasse und des Alters

Der Medianwert der TIC-Analyse bei den weiblichen Tieren liegt bei 10s mit einer Standardabweichung von 1,4s. Bei den männlichen Tieren beträgt er 9,9s mit einer

Standardabweichung von 1,1s. Der Mann-Whitney-U-Test mit einem $p=0,677$ zeigte keinen Einfluss des Geschlechts auf die Hepatische Transitzeit (Tabelle 25).

Tab 25: Vergleich der Hepatischen Transitzeit zwischen den beiden Geschlechtern

Geschlecht	MW \pm SD	N
Weibliche Patienten	10,0 \pm 1,4	11
Männliche Patienten	9,9 \pm 1,1	32

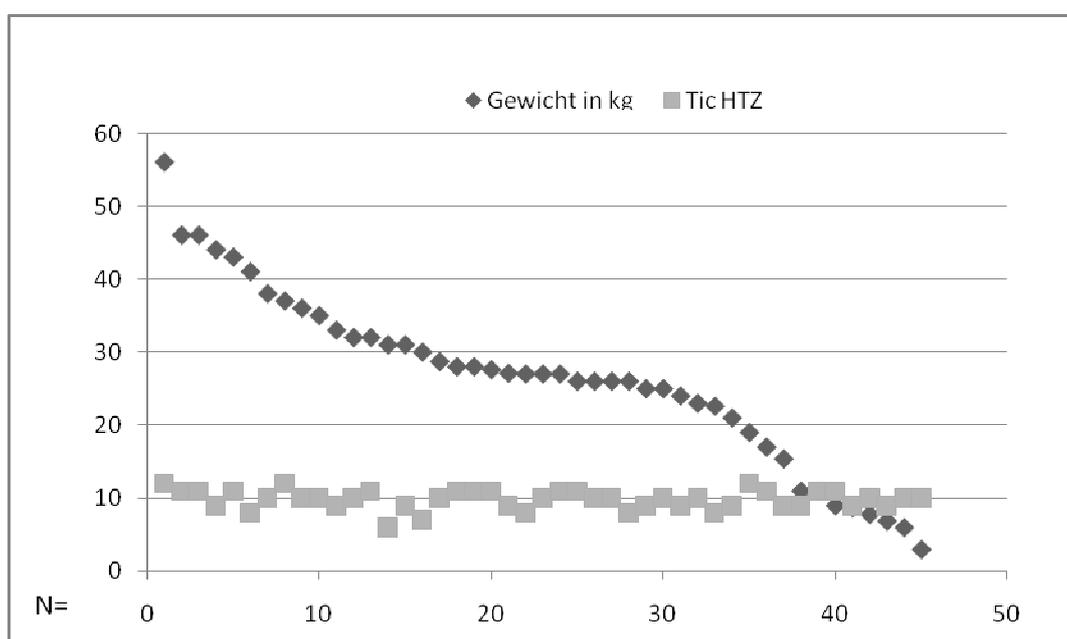


Abb 18: Abhängigkeit der Hepatischen Transitzeit von der Körpermasse der Patienten

Die Abbildung zeigt die Abhängigkeit der Hepatischen Transitzeit von der Körpermasse der Patienten. Die dunkelgrauen Punkte zeigen das Gewicht der Patienten von links nach rechts abnehmend. Die hellgrauen Punkte stellen die Hepatische Transitzeit der jeweilig dazugehörigen Patienten dar.

Das Körpergewicht der Patienten hat keinen Einfluss auf die Hepatische Transitzeit. Die Spearmannsche Korrelation brachte einen Wert von 0,150 bei einem $p=0,324$.

Es erfolgte eine Unterteilung der Patienten in drei Altersgruppen. Die erste Gruppe erfasst die Patienten jünger als ein Jahr. Die mittlere Gruppe enthält Patienten zwischen zwei und sieben Jahren. Die Patienten über sieben Jahren liegen in der dritten

Gruppe. Ob das Alter einen Einfluss auf die Hepatische Transitzeit hat wurde mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests ermittelt (Tabelle 26).

Tab 26: Hepatische Transitzeit dreier Altersgruppe im Vergleich

Altersgruppe	MW \pm SD	N
Jünger als ein Jahr	10,0 \pm 1,0	5
Zwischen 2 und 7 Jahren	9,7 \pm 1,5	28
Älter als 7 Jahre	10,0 \pm 1,0	12

Ob ein Einfluss des Alters auf die Hepatische Transitzeit vorhanden ist, ist mit Hilfe des Kruskal-Wallis Test geprüft worden. Dafür sind die Patienten, gestaffelt nach Alter in drei Gruppen aufgeteilt worden. Fünf Patienten waren jünger als ein Jahr. Bei diesen liegt der Medianwert der Hepatischen Transitzeit bei 10s mit einer Standardabweichung von 1,0s. Die meisten Patienten (N=28) liegen in einem Altersbereich zwischen 2 und 7 Jahren. Hier liegt der Medianwert bei 9,7s mit einer Standardabweichung von 1,5s. Die dritte Gruppe, die Tiere älter als 7 Jahre umfasst noch 12 Tiere. Der Medianwert liegt hier ebenfalls bei 10s mit einer Standardabweichung von 1,0s. Nach dem hier eingesetzten Kruskal-Wallis-Test mit einem $p=0,931$ gibt es zwischen den Altersgruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Medianwertes der TIC-Analyse.

4.6.3 Einfluss des verwendeten Schallkopfes

Tab 27: Hepatische Transitzeit bei Nutzung verschiedener Schallköpfe

Schallkopf	MW \pm SD	N
4C	9,9 \pm 1,5	28
9L	9,6 \pm 1,0	16

Es wurden für die Untersuchung je nach Hundegröße zwei unterschiedliche Schallköpfe eingesetzt. Für die größeren Hunde ein 4C Konvexschallkopf und für die kleineren 9L Schallkopf. Der Medianwert der Hepatischen Transitzeit bei Nutzung des 4C Schallkopfes liegt bei 9,9s mit einer Standardabweichung von 1,5s. Der Medianwert des 9L Schallkopfes ist 9,6s mit einer Standardabweichung von 1,0s. Der Mann-Whitney-U-Test zeigte mit einem $p=0,327$ keine signifikanten Unterschiede in der Hepatischen Transitzeit zwischen den beiden verwendeten Schallköpfen.

4.6.4 Einfluss des Mechanischen Index auf die Hepatische Transitzeit

Tab 28: Einfluss des mechanischen Index auf die Hepatische Transitzeit

Mechanischer Index	MW ± SD	N
0,05 - 0,1	9,6 ± 1,3	24
0,1 – 0,12	10,1 ± 1,3	21

Der niedrigste verwendete Mechanische Index (MI) ist 0,05, der höchste 0,12. Um einen möglichen Einfluss des Mechanischen Index auf die Hepatische Transitzeit zu testen wurden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe bei der ein Mechanischer Index zwischen 0,05 und 0,1 angewandt wurde und die andere Gruppe mit einem MI zwischen 0,1 und 0,12. Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Test und einem ermittelten $p=0,191$ wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich des TIC-Medianwertes der Hepatischen Transitzeit gefunden.

4.6.5 Einfluss der Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis auf die Hepatische Transitzeit

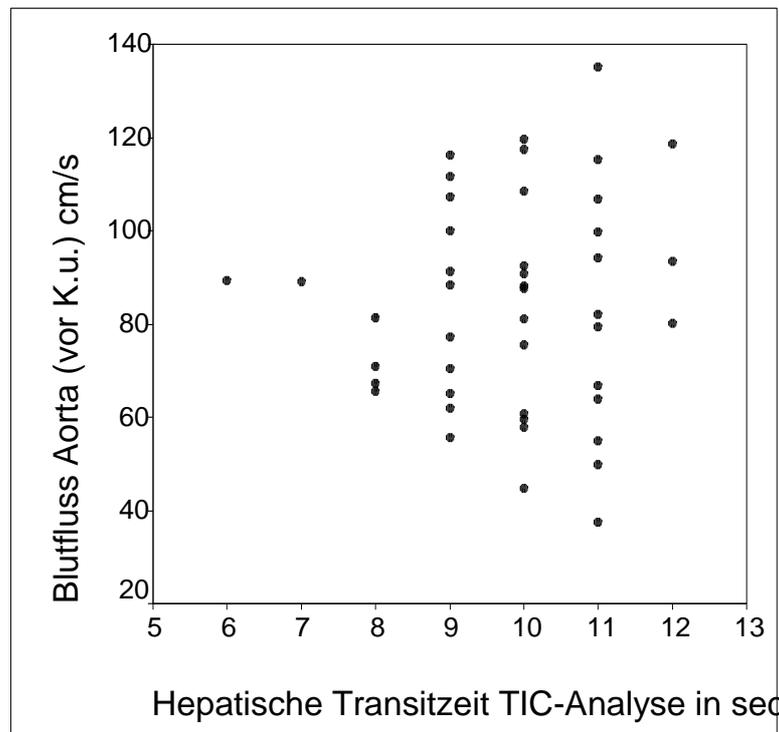


Abb 19: Einfluss der Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis auf die Hepatische Transitzeit

Eine Korrelation zwischen der Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis und der Hepatischen Transitzeit konnte mittels der Spearman-Methode nicht nachgewiesen werden. Der Korrelationswert beträgt 0,071.

Es erfolgte eine Unterteilung der Patienten in zwei Gruppen. Die erste Gruppe waren Patienten mit einer Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis vor der Kontrastuntersuchung unter 70cm/s. In die zweite Gruppe fielen Patienten mit einer Blutflussgeschwindigkeit über 70cm/s in der Aorta abdominalis. Der Mann-Whitney-U-Test ($p=0,970$) zeigte keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Hepatischen Transitzeit gemessen mit der TIC-Analyse.

4.6.6 Einfluss der Blutflussgeschwindigkeit in den Lebervenen auf die Hepatische Transitzeit

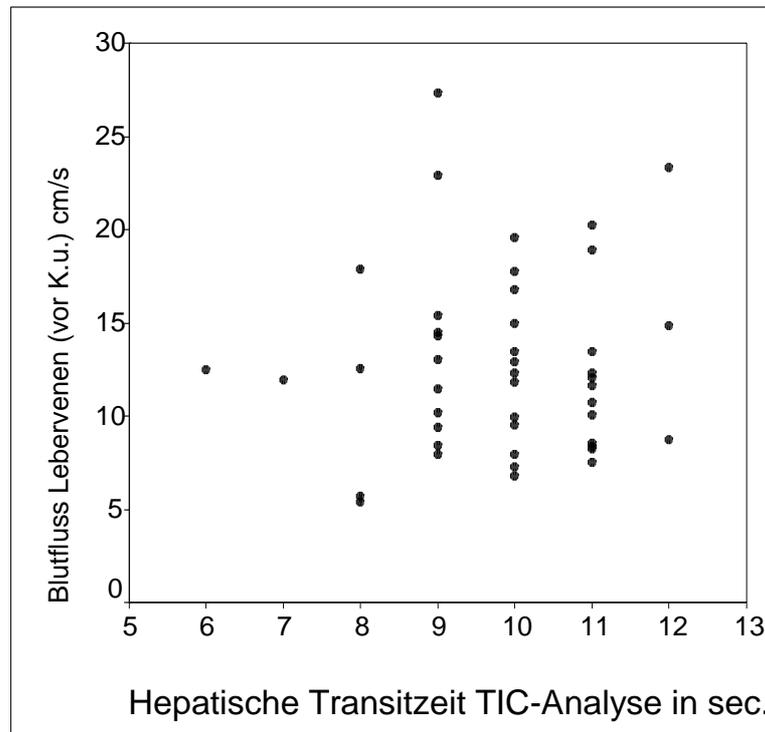


Abb 20: Einfluss der Blutflussgeschwindigkeit in einer Lebervene auf die Hepatische Transitzeit in Sekunden

Die Blutflussgeschwindigkeit in der Lebervene hat mit 0,012 und einem $p=0,939$ keinen Einfluss auf die Hepatische Transitzeit.

4.6.7 Vergleich der Hepatischen Transitzeit mit den Ankunftszeiten

Im Folgenden wurde mit Hilfe des Spearman Korrelationstestes geprüft, ob die Hepatische Transitzeit mit den Ankunftszeiten des Kontrastmittels in den Leberarterien und Lebervenen korreliert. Es soll gezeigt werden, ob bei Patienten mit schnellen Ankunftszeiten auch kürzere Hepatische Transitzeiten aufweisen.

Die Hepatische Transitzeit ermittelt mit Hilfe der TIC-Analyse und die ermittelten Ankunftszeiten des ersten Betrachters sind hier gegenübergestellt.

4.6.7.1 Leberarterien

Tab 29: Vergleich der Hepatischen Transitzeit mit den Ankunftszeiten des Kontrastmittels in den Leberarterien

Korrelation TIC HTZ zum Parameter	Spearman Korrelationen	Sig. (2-tailed)	N
Ankunftszeit Kontrastmittel in den Arterien in s 1.Betrachter	0,334	p=0,025	45
Ankunftszeit Kontrastmittel in den Arterien in s 2.Betrachter	0,295	p=0,049	45

Es besteht eine schwach signifikante positive Korrelation zwischen den Ankunftszeiten des Kontrastmittels in den Leberarterien und der Hepatischen Transitzeit ($p=0,025$).

4.6.7.2 Lebervenen

Tab 30: Korrelation der Hepatischen Transitzeit mit den Ankunftszeiten des Kontrastmittels in den Lebervenen

Korrelation TIC HTZ zum Parameter	Spearman Korrelationen	Sig. (2-tailed)	N
Ankunftszeit Kontrastmittel in den Lebervenen in s 1.Untersucher	0,471	P=0,001	45
Ankunftszeit Kontrastmittel in den Lebervene in s 2.Untersucher	0,500	P< 0,0005	45

Ebenso besteht eine schwach signifikante positive Korrelation der Ankunftszeit des Kontrastmittels in den Lebervenen mit der Hepatischen Transitzeit, die die TIC-Analyse ermittelte ($p=0,001$).

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methoden

5.1.1 Patientenauswahl

Die untersuchten Tiere dieser Studie stammten aus dem Patientengut der Klinik für Kleintiere der Universität Leipzig. Ausschlusskriterien waren Lebererkrankungen, kardiale Erkrankungen, sowie bekannte Tumorleiden. Erstere wurden durch die Anamnese, klinische Untersuchung, durch Blutuntersuchungen sowie sonographisch abgeklärt. Letztere wurden anamnestisch und klinisch ausgeschlossen (KUTURA et al. 2006). Auf weiterführende Diagnostik, wie eine echokardiographische Untersuchung oder weitere bildgebende Verfahren wurde verzichtet (ANGELI 2008). Hunde mit Leistungsschwäche, auffälligem Herzbefund oder veränderten Pulsparametern wurden für die Studie nicht zugelassen.

Lebererkrankungen konnten so weit beurteilbar ausgeschlossen werden. Weder anamnestisch noch klinisch ergaben sich Hinweise auf Erkrankung dieses Organes. Da die Anamnese bezüglich vorliegender Leberprobleme nur bedingt möglich ist, wurden bei allen Patienten labordiagnostische Untersuchungen von Leberenzymen beziehungsweise von in der Leber synthetisierten Parametern durchgeführt. Eine Abweichung dieser Parameter vom Referenzbereich führte zum Studienausschluss dieser Patienten.

Alle Hunde wurden einer standardisierten sonographischen Untersuchung des Abdomens unterzogen. Bei Veränderungen der Homogenität und Echogenität der Leber sowie bei klaren Hinweisen auf neoplastische Erkrankungen anderer Organsysteme erfolgte ebenfalls ein Ausschluss (WU et al. 1995).

Die Sonographie ist in der Praxis das erste angewandte bildgebende Verfahren bei Verdacht auf Lebererkrankungen (Neubrand et al. 2000). Die sonographische Evaluation der Leber und der Gallengänge ist sehr sensitiv in der Erfassung von strukturellen Veränderungen, Stenose, Strikturen, sowie Tumoren (BRAUN 1989). In die Studie aufgenommen wurden neben Patienten ohne auffälligen Ultraschallbefund auch solche mit geringgradigen Inhomogenitäten und leichten Veränderungen in anderen Organen, außer der Leber. Hier wurde die Kontrastmitteluntersuchung zur Diagnostik hinzugezogen. Aufgrund der Invasivität und der Gefahr des Auftretens von Komplikationen, wie Blutungen, ist auf die Entnahme von Leberbiopsien verzichtet worden (GLASER et al. 1995). Weik (2008) stellte fest, dass die Diagnose von vorliegenden Metastasen oder anderen Läsionen der Leber durch die Kontrastmitteluntersuchung mit höchster Sicherheit gestellt werden kann, so dass auf weitere diagnostische Schritte wie CT, MRT oder den invasiven Eingriff Biopsie verzichtet werden konnte.

Bei der Auswahl der Patienten wurden keine Rassen bevorzugt beziehungsweise ausgeschlossen. Keine Hunderasse war überrepräsentiert, so dass das Ergebnis nicht

durch eine stärker vertretende Rasse verfälscht werden konnte. Des Weiteren kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse nicht rassebedingt beeinflusst wurden, so dass eine Übertragung auf den klinischen Alltag erfolgen kann. Das Patientengut bestand aus Tieren unterschiedlichen Alters, Körpergewichtes und beiderlei Geschlechts. Dadurch konnte getestet werden, ob diese Komponenten einen Einfluss auf die Aussagekraft des Ergebnisses haben.

Mit zunehmendem Alter kann die Möglichkeit einer Lebererkrankung steigen (KAISER 2006). Ebenso wurde nachgewiesen, dass bei älteren Tieren die Leberenzyme häufiger erhöht sind. Eine klinische Relevanz hat dies jedoch ab einer Erhöhung über das 3fache der Obergrenze des Normbereiches (STEFFEN 2005).

5.1.2 Laboruntersuchungen

Das Fehlen sichtbarer Veränderungen der Echogenität und Homogenität bei der sonographischen Untersuchung lassen nicht unmittelbar den Schluss zu, dass die Patienten lebergesund sind (DELORME 2005b). Anders verhält es sich mit den labordiagnostischen Untersuchungsergebnissen. Da es bereits bei Störungen der Zellintegrität in ihrer leichtesten Form durch eine gesteigerte Permeabilität der Zellmembran zu einem Anstieg der Leberenzyme kommt, können unsere durchgeführten Laboruntersuchungen zu einem hohen Prozentsatz Lebererkrankungen ausschließen (SCHMIDT 2000)

Die Blutuntersuchungen wurden im hauseigenen Labor durchgeführt. Die Bestimmung des Parameters Ammoniak erfolgte innerhalb von 15 Minuten, da eine spätere Untersuchung verfälschte Werte ergeben könnte (SPILLMANN 2007). Alle anderen Laborwerte wurden innerhalb von zwei Stunden nach der Blutentnahme ermittelt.

Ein anzumerkender Punkt ist das Fehlen der Untersuchung des roten Blutbildes. Parameter, wie Hämatokrit und Erythrozytenzahl, die eine mögliche Anämie anzeigen würden, fehlen bei dieser Betrachtung. Untersuchungen (KOMA et al. 2005a) zeigten, dass bei anämischen Patienten ein Anstieg der Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis zu verzeichnen ist. Bei schweren Anämien mit einem Hämatokrit von 16% oder geringer kommt es zu einem signifikanten Anstieg (45,8%) der systolischen Spitzengeschwindigkeit in der Aorta abdominalis (KOMA et al. 2005a). Der Portalvenenblutfluss stieg hingegen nur leicht an. Die Unterschiede waren hier nicht signifikant. Bei moderaten Anämien mit einem Hämatokrit von 26,3% bzw. leichten Anämien gab es keine nennenswerten Unterschiede in der Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis. In unseren Ergebnissen zeigten sie keine Korrelationen der Hepatischen Transitzeit mit den gemessenen Blutflussgeschwindigkeiten und auch nicht mit den Ankunftszeiten des Kontrastmittels in den Leberarterien beziehungsweise -venen. Ebenfalls gab es keine positiven Korrelationen der Blutflussgeschwindigkeiten mit den Ankunftszeiten des Kontrastmittels in den Leberarterien beziehungsweise -venen.

5.1.3 Sonographie

Die Sonographie des Abdomens fand nach einem in der Veterinärmedizin standardisierten und etablierten Verfahren statt (NYLAND et al. 2002). Trotz gleicher Lagerung und gleichem Untersucher sind unterschiedliche Einflüsse bei den einzelnen Patienten nicht auszuschließen. Alle Tiere waren in Narkose und dadurch war bei allen die Bauchdeckenspannung herabgesetzt. Trotzdem muss bei jedem Tier ein unterschiedlich starker Druck mit der Sonde ausgeübt werden, um eine optimale Darstellung des Gefäßes oder des Organs zu gewährleisten. Gründe hierfür sind zum Beispiel die unterschiedliche Hautbeschaffenheit oder die unterschiedlich starke Gasfüllung des Magendarmtraktes. Ebenfalls kann man davon ausgehen, dass bei größeren Hunden ein größerer Druck erforderlich ist, um die tiefer gelegenen Strukturen darstellen zu können (POULSON NAUTRUP 2007). Einflüsse auf die Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis sind weniger zu erwarten. Jedoch wird die Blutflussgeschwindigkeit oberflächennaher Venen adipöser Patienten bei Erhöhung des Druckes durch Abnahme des Venenkallibers erhöht (NEUERBURG – HEUSLER 1999a). In unserer Studie ist die Blutflussgeschwindigkeit in den Lebervenen bestimmt worden. Hier wiederum sind Einflüsse durch den Druck des Untersuchers zu vernachlässigen. Andere Einflüsse auf die Strömungsdynamik der Lebervenen haben weitaus mehr Bedeutung. Selbst unterschiedliche Untersuchungspositionen beziehungsweise Atemlagen ergeben unterschiedliche Strömungsgeschwindigkeiten. Den größten Einfluss auf die Messergebnisse hat eine portale Hypertension. Die Widerstandserhöhung im Bereich der V.portae oder der nachgeschalteten Venen kann vielerlei Ursachen haben. Die häufigsten sind Leberzirrhose, Rechtsherzinsuffizienz und Neoplasien (NEUERBURG – HEUSLER 1999b). Diese Einflussfaktoren wurden bei unseren Patienten durch vorgeschaltete Untersuchungen weitestgehend ausgeschlossen. In unseren Ergebnissen konnten wir keine Unterschiede der Blutflussgeschwindigkeiten zwischen großen und kleinen Hunden feststellen. Daher ist dieser Einfluss vernachlässigbar (KIEFER 2004).

5.1.3.1 Nativuntersuchungen

Zeigte die Leber des Patienten Abweichungen von der Echogenität oder Homogenität wurden die Patienten nicht zugelassen. Die Vielfalt der Differenzialdiagnosen dieser Leberveränderungen hätte zur Diagnose eine Biopsie erfordert (KANEMOTO et al. 2009). Zum einen wurde aufgrund der Gefahr von Blutungen hierauf verzichtet (GLASER et al. 1995). Zum anderen hätte das Ergebnis der pathologischen Untersuchung erst einige Tage später vorgelegen und der Patient für die Untersuchung erneut anästhesiert werden müssen. Eine Indikation für die Kontrastmitteluntersuchung der Leber waren kleinste Parenchymveränderungen in anderen Organen (ALBRECHT 2003a; BECKER 1999; BERNATIK et al. 2002). Die Sonographie ist hier als verlässli-

ches Verfahren angewendet worden (BLOMLEY et al. 1999; LI et al. 2005). Ob der Patient die Ein- bzw. Ausschlusskriterien erfüllte, sollte durch die sonographische Nativuntersuchung geklärt werden. Da alle Patienten aus anderen Gründen der Diagnostik oder Therapie in Narkose waren, fanden auch die Nativuntersuchungen in Narkose statt. Für die abdominale Sonographie ist sie im klinischen Alltag nur in Ausnahmefällen notwendig. Ein Grund für uns, vor der eigentlichen Untersuchung in Narkose einen Ultraschall im Wachzustand durchzuführen, war die Sicherstellung der guten Einsicht der Leber und ihrer Gefäße. Auch wenn die Patienten für die Narkose nüchtern sein sollten, gab es immer wieder durch Futterbestandteile oder Aufgasungen Bereiche, die sonographisch nicht beurteilt werden konnten. Ein Vergleich zeigte aber, dass ein zuvor etwas schlechter schallbarer Patient dann in Narkose optimale Bedingungen aufweisen konnte oder ein vorher optimal untersuchbares Tier bei der Untersuchung in Narkose diese nicht mehr aufwies.

5.1.3.2 Wahl der Schallköpfe

Für die Untersuchung kamen zwei verschiedene Schallköpfe zum Einsatz. Zum einen der konvexe und größere 4C[®]- Schallkopf und zum anderen die 9L[®] Linearsonde. Welcher Schallkopf bei welchem Patienten angewendet wurde, ist vom Untersucher subjektiv anhand der Bildqualität und Darstellungsmöglichkeit des Untersuchungsgebietes entschieden worden. Es erfolgte keine Entscheidung bezüglich des Körpergewichtes des Patienten. Es gibt keine einheitliche Festlegung, bei welchem Körpergewicht der 4C[®]- und wann der 9LR[®]-Schallkopf eingesetzt werden sollten. Die Sendefrequenz hat einen Einfluss auf die Messung der Strömungsgeschwindigkeit. So ist bei gleicher Strömungsgeschwindigkeit und identischen Beschallungswinkel die Dopplerfrequenz bei Verwendung einer 8-MHz-Sonde doppelt so groß wie bei der Verwendung einer 4-MHz-Sonde. Große Eindringtiefen, die niedrige Sendefrequenzen erfordern, können sowohl zu Problemen bei der Messung niedriger wie hoher Dopplerfrequenzen führen (HUCK 2001). Damit die Blutflussgeschwindigkeit erfolgreich gemessen werden kann, muß eine Anpassung der Sendefrequenz an die Untersuchungsbedingungen vorgenommen werden. Neben der Sendefrequenz haben die Einstellungen der Größe des Sample Volumes und des Beschallungswinkels einen Einfluss auf die Ergebnisse der Blutflussgeschwindigkeiten (SCHÄBERLE 1998). Der Beschallungswinkel sollte so flach wie möglich, in jedem Fall jedoch unter 60° liegen. Eine Optimierung dieses Winkels ist zum einen über das Kippen des Schallkopfes möglich. In größeren Untersuchungstiefen verbessern sich die Bedingungen für die Dopplermessungen durch die Verwendung von Konvexschallköpfen (HUCK 2001).

Es oblag dem Untersucher, für den jeweiligen Patienten den Schallkopf auszuwählen, der die beste Bildqualität gewährleistete. Da es sich um zwei sehr erfahrene Untersucher handelte, kann dieser Einfluss als vernachlässigbar angesehen werden.

Es wurde daraufhin statistisch untersucht, ob die Wahl des Schallkopfes einen Einfluss auf das Ergebnis der Hepatischen Transitzeit hat. Da die Wahl des Schallkopfes keine signifikanten Unterschiede in den Ergebnissen brachte, scheint dieser Punkt nicht ins Gewicht zu fallen.

5.1.3.3 Geräteeinstellungen

Die Einstellungsparameter am Ultraschallgerät sind soweit wie möglich konstant gehalten worden, aber den individuellen anatomischen und hämodynamischen Gegebenheiten des jeweiligen untersuchten Hundes angepasst worden. Die Untersuchungsbedingungen sind für jeden Patienten unterschiedlich, so dass hier mögliche Einflüsse zu diskutieren sind. Die Bildqualität bei Hunden mit einem identischen Körpergewicht kann durch Unterschiede in der Hautqualität und der Menge an Gas im Magendarmtrakt erheblich variieren. Die Geräteeinstellungen erfolgten mit dem Ziel der optimalen Bildqualität.

Die Standardabweichung der Ergebnisse ist aber so gering, dass man bei einem Einfluss der Geräteeinstellungen eine größere Streuung erwartet hätte.

5.1.3.4 Doppleruntersuchungen

Um möglichst realistische Werte von den Patienten zu erhalten, sind pro Gefäß jeweils fünf Messungen erfolgt. Der daraus errechnete Mittelwert und der Maximalwert dienen als Vergleichsgrundlage. Die Messungen wurden immer von denselben Untersuchern durchgeführt. Das Auffinden der Aorta bereitet in der Regel keine Probleme. In der Aorta war der Ort der Messung nahezu immer identisch. Er lag direkt kaudal der Ursprungsstelle der Arteria renalis. So können Geschwindigkeitsschwankungen durch verschiedene Messorte nahezu ausgeschlossen werden.

Anders hingegen sieht das bei den Blutflussmessungen im Bereich der Lebervenen aus. Nicht immer konnte ein geeignetes Gefäß schnell gefunden werden. Ob es sich um eine Lebervene handelt, musste in jedem Fall mit Hilfe des PW-Dopplers nachgewiesen werden. Die Lebervenen weisen eine strenge Periodizität auf, deren Wellen mit dem Druck aus dem rechten Vorhof korrespondiert (SZATMARI et al. 2001).

Der Messort der Lebervenen war bei jedem Patienten ein anderer. Je nach Darstellungsmöglichkeit unterschied man schon die Anschallung von abdominal oder interkostal. Bei sehr tiefbrüstigen Hunden wurde oft auf die interkostale Anschallung ausgewichen. Ansonsten war es das Ziel, die Lebevene möglichst mündungsnah zur Vena cava caudalis anzuschallen, da sie hier den größten Gefäßdurchmesser aufweist.

Durch die Narkose konnten Artefakte, die durch Unruhe, Hecheln oder Bewegung entstehen ausgeschaltet werden. Die Atembewegungen während der Messung im Bereich

der Aorta konnte durch den Untersucher ausgeglichen werden, so dass Ungenauigkeiten gering gehalten werden konnten.

5.1.4 Anästhesie

Das Narkosemanagement erfolgte nicht einheitlich, sondern wurde an den jeweiligen Patienten angepasst. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits unterschiedlich lang im anästhesierten Zustand. Die Hunde erhielten je nach Indikation zwei unterschiedliche Narkoseeinleitungen in den angegebenen üblichen Dosierungen (SCHMIDT-OECHTERING und ALEF 1995). Eine Vergleichbarkeit der Patienten könnte diesbezüglich kritisch diskutiert werden. Die Erhaltung der Narkose per Injektion und Inhalation war dann für alle Patienten gleich. Der Einfluss der beiden Narkoseregime bei der Einleitung wurde hinsichtlich der Ergebnisse der Hepatischen Transitzeit nicht geprüft.

Da die Hepatische Transitzeit beim Mensch und retrospektiv auch beim Hund nicht kreislaufabhängig ist, erscheint eine Beeinflussung des Ergebnisses unwahrscheinlich. HOLZER et al. (2001) untersuchte den Einfluss von Isofluran[®] und Sevofluran[®] auf die Blutflussgeschwindigkeiten in Zerebralarterien und der Aorta abdominalis. Er konnte zeigen, dass die Inhalationsnarkotika die Blutflussgeschwindigkeit senken können. Hingegen beschreiben LEE et al. (2002) dass der Einfluss von Isofluran[®] auf die Spitzengeschwindigkeit in der Aorta bei Hunden nicht signifikant ist.

In unseren Untersuchungen konnte kein Einfluss der Narkose auf die Ergebnisse der Hepatischen Transitzeit gefunden werden. Die Hepatische Transitzeit gilt als weitgehend kreislaufunabhängig (ALBRECHT 1999b; BERNATIK et al. 2004). Da wir auch in unseren Ergebnissen keine Abhängigkeiten nachweisen konnten, sehen wir den Einfluss der Anästhesie als vernachlässigbar an.

5.1.5 Kontrastmitteluntersuchungen

Die Kontrastmitteluntersuchung unterlag einem für alle Patienten standardisierten Ablauf.

Die verwendete Dosierung von 0,1ml Kontrastmittel pro kg Körpermasse basiert zum einen auf Empfehlung des Herstellers, und zum anderen stützten wir uns auf vorangegangene Studien (HIMMELSBACH 2006), bei denen mit dieser Dosierung sehr gute Kontrastverstärkungen erzielt werden konnten. In der Humanmedizin hingegen werden weitgehend Einheitsdosierungen von 2,4ml/Mensch verwendet (HAENDL et al. 2008a). Im Durchschnitt sind das 0,03ml/kg Körpermasse. Die maximale Dosierung, die für die klinische Diagnostik beim Menschen empfohlen wird, ist 0,3ml/kg Körpermasse. Dass

die relativ hohe Dosis an Kontrastmittel einen Einfluss auf die Hepatische Transitzeit haben könnte, kann theoretisch nicht ausgeschlossen werden.

LI et al. (2005) untersuchten die Effekte unterschiedlicher Dosierungen von SonoVue® anhand der Verstärkung in den Gefäßen und dem Parenchym der Leber von Kaninchen. Mit einer Dosiserhöhung erzielt sie einen logarithmischen Anstieg der Verstärkungsdauer. Ein Anstieg der Signalintensität ist nur zwischen den Dosierungen 0,02ml/kg und 0,1ml/kg Körpermasse zu verzeichnen. Studien aus unserem Hause zeigten, dass eine Dosis von 0,1ml SonoVue® pro kg Körpermasse sehr gute Kontrastergebnisse liefert (Himmelsbach 2006). Erhöhungen der Dosis führen zu den kontrastmittelspezifischen Artefakten, wie Blooming (COSGROVE 1999b) oder distale Schallauslöschung.

Da die Dosis des Kontrastmittels körpermassabhängig verabreicht wurde, ist dies eine konstante Größe. Einen Einfluss könnte aber die manuelle Applikation des Kontrastmittels besitzen. Diese erfolgte zwar nach den Empfehlungen des Herstellers und immer durch die gleiche Person, trotzdem ist eine mögliche Beeinflussung des Anflutungszeitpunktes in den Leberarterien denkbar. Hier spielt vor allem die Injektionsgeschwindigkeit, die zum einen von der Menge des zu applizierenden Kontrastmittels und zum anderen von der applizierenden Person beeinflusst wird, eine Rolle. Eine Menge von 0,5ml Kontrastmittel ist schneller intravenös appliziert, als eine Menge von 4ml Kontrastmittel. Dieser Faktor ist für unsere Studie nicht relevant, da für uns die Bestimmung der Hepatischen Transitzeit vordergründig war und nicht die Bestimmung der Ankunftszeiten des Kontrastmittels in den einzelnen Gefäßen.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Ankunftszeiten des Kontrastmittels in den Lebergefäßen und Hepatische Transitzeit

Die Ankunftszeit des Kontrastmittels in den Gefäßen kann über verschiedene Methoden ermittelt werden. In den Studien von HIROTA et al. (2005) erfolgt diese über Visualisierung der reflexreichen Mikrobläschen in den Gefäßen. ALBRECHT und BLOMLEY (2000) hingegen erfassen für die Bestimmung der Zeiten den Anstieg der Dopplersignalintensität. Die meisten Autoren wie BERNATIC et al. (2004) und auch ZHOU et al. (2008) nutzen dafür die Time-Intensity-Curve (TIC) Software.

Beide von uns angewandte Methoden zur Bestimmung der Ankunftszeiten sind in der Literatur beschrieben und seit Jahren etabliert. Die Möglichkeit die Ankunft des Kontrastmittels über den Anstieg der Dopplerintensität zu ermitteln, wie sie von ALBRECHT (1999a) verwendet wird, ist von uns nicht angewendet worden.

Die Bestimmung der Ankunft des Kontrastmittels in den jeweiligen Gefäßen erfolgte durch zwei Betrachter. Beim ersten Betrachter war das Kontrastmittel im Mittel bei 10,4s und beim zweiten Betrachter im Mittel eine Sekunde später bei 11,4s in den Leberarterien erkennbar. Die TIC-Analyse ermittelte Werte von 9,93s. Die Unterschiede in den Ankunftszeiten in den Leberarterien zwischen den Betrachtern und der TIC-Analyse sind nicht signifikant. In einer Vergleichsstudie von ZHOU (2008) lagen die Ankunftszeiten des Kontrastmittels in den Leberarterien bei gesunden Menschen mit $12,2 \pm 2,7$ s nur geringfügig höher als bei Hunden.

Der Median der Ankunftszeiten des Kontrastmittels in den Lebervenen unterschied sich zwischen den beiden Betrachtern genau um eine Sekunde. Der erste Betrachter lag bei 20s und der zweite Betrachter bei 21s. Die TIC-Analyse spiegelte das Ergebnis des ersten Betrachters mit 20s wieder. Die Unterschiede der Ankunftszeiten in der Leber zwischen den Betrachtern und der TIC-Analyse sind nicht signifikant.

In der Literatur finden sich bezüglich der Dauer der Kontrastmittelpassage bis in die Lebervenen des Menschen unterschiedliche Ergebnisse. Die oben angegebene Studie von ZHOU et al. (2008) zeigte Zeiten von $23,7 \pm 4,14$ s. LIM et al. (2006) hingegen konnten das gleiche Kontrastmittel erst einige Sekunden später in den Lebervenen feststellen. Sie ermittelten Ankunftszeiten von $29,4 \pm 6,9$ s. Diese deutlichen Unterschiede der Ankunftszeiten des Kontrastmittels in den Lebervenen in den unterschiedlichen Studien lassen sich schwer erklären. Ein denkbarer Ansatz ist, dass dieser Parameter von der Körpergröße beeinflusst wird. Daraus würde ein späteres Anfluten bei größeren Hunden als bei Kleineren resultieren. In unseren Untersuchungen konnte dies aber nicht bestätigt werden, so dass diese Erklärung nicht schlüssig erscheint. ZHOU et al. (2008) selbst erklären die auftretenden Differenzen mit unterschiedlichen Messmethoden zur

Erfassung der Erhöhung der Signalintensität. ZHOU et al. (2008) verwendeten ebenfalls die TIC-Analyse und Lim et al. (2006) nutzten die Erhöhung des Dopplersignals als Indikator der Ankunft des Kontrastmittels in der Lebervene. Er postuliert, dass die Erfassung durch die TIC-Analyse wesentlich sensibler ist und somit genauere Ergebnisse liefern kann.

Die Hepatische Transitzeit des ersten Betrachters beträgt 10s mit einer SD von 1,3s, die des zweiten Betrachters liegt bei 11,0s mit einer SD von 3,2s. Die TIC-Analyse ermittelte eine Hepatische Transitzeit von 9,8s mit einer SD von 1,3s.

Die Unterschiede zwischen dem ersten und zweiten Betrachter sowie zwischen dem zweiten Betrachter und der TIC-Analyse sind signifikant. Dies resultiert aus einer erheblichen Differenz zwischen den ermittelten Werten der beiden Betrachter bei einem Hund. Der erste Betrachter zeigte eine Ankunftszeit von 31s, der andere von 47s an. Im Vergleich dazu gab es bei den Meßergebnissen an den Leberarterien mit 20s beziehungsweise 21s eine wesentlich größere Übereinstimmung. Die meisten Schwankungen ergaben sich bei den Ankunftszeiten in den Lebervenen. Die Gründe für die Schwankungen bei den Ankunftszeiten in den Lebervenen sind zum einen der Gefäßdurchmesser und zum anderen die daraus resultierende Blutflussgeschwindigkeit. Während der Anflutung des Kontrastmittels in den Leberarterien zeigt sich eine schnelle und deutliche Erhöhung der Echogenität des Gefäßlumens. Die maximale Verstärkung ist gleichzeitig mit der Ankunft des Kontrastmittels erreicht. Bei den Lebervenen hingegen ist der Gefäßdurchmesser deutlich größer und die Blutflussgeschwindigkeit niedriger, als in den Leberarterien. Das Gefäß wird langsamer durch das Kontrastmittel aufgefüllt. Die Mikrobäschen kommen nur vereinzelt und erst allmählich füllt sich das Gefäß. Die vollständige Füllung erfolgt innerhalb von 4s. Die Unterschiede in den Ankunftszeiten der beiden Betrachter liegen in dem subjektiven Empfinden, wann das Gefäß mit Kontrastmittel ausgefüllt ist. Die TIC-Analyse zeigt die Ankunft des Kontrastmittels in den Lebervenen eines jeden Patienten an, wenn 10% der Baseline der Echogenität überschritten werden, das heißt wenn eine bestimmte Menge an Kontrastmittel das Gefäß ausfüllt.

5.2.2 Aussagekraft der reinen Lebervenenankunftszeit

Die Bestimmung der Hepatischen Transitzeit zur Ermittlung von Referenzwerten beim Hund ist schwierig. Aus diesem Grund sollte geklärt werden, ob es ausreicht, die Zeit von der Injektion des Kontrastmittels in die V. cephalica antibrachii bis zur Ankunft in den Lebervenen zu messen oder ob die echte Hepatische Transitzeit ermittelt werden muss.

Das 95%ige Referenzintervall der Ankunftszeiten in den Lebervenen bei unseren Patienten liegt zwischen 12,3s und 31,85s. Der Unterschied zwischen der kürzesten und der längsten ermittelten Zeit beträgt somit nahezu 20s. Eine Aussage, wann der Patient Hinweise auf eine Metastasierung in die Leber aufweist oder an einer Leberzirrhose erkrankt ist, ist hiermit nicht möglich.

BANG et al. (2001) zeigten in einer Studie Lebervenenankunftszeiten bei Leberzirrhosepatienten zwischen 14s und 20s. Patienten mit Leberherden wiesen Schwankungen von 16-27s auf. Allerdings traten in einer Kontrollgruppe lebergesunder Patienten nur Schwankungen zwischen 30 und 32s auf. Dieses Ergebnis deckt sich mit Studien, bei denen ähnlich große Schwankungsbreiten der Ankunftszeiten festgestellt wurden (ZHOU et al. 2008; BERNATIK et al. 2002). Die Methode wurde durch Ihn selbst schnell verbessert, indem er die reine Hepatische Transitzeit ermittelte (BERNATIK et al. 2004). Die Messung der Zeit von der Injektion bis zur Ankunft in den Lebervenen ist, wie auch unsere Studie zeigte, für die Ermittlung von Referenzwerten unbrauchbar.

5.2.3 Hepatische Transitzeit

Die Hepatische Transitzeit für lebergesunde Hunde beträgt 10s mit einer Standardabweichung von 1,4s. Diese Werte, ermittelt anhand der TIC-Analyse, sind mit einer Sekunde Unterschied nahezu identisch mit den Werten aus der Humanmedizin. ZHOU et al. (2008) stellten in einer Studie mit SonoVue[®] Hepatische Transitzeiten bei lebergesunden Patienten von $11,4s \pm 2,6s$ fest. Die Gründe für die Unterschiede von ca. 1 Sekunde können vielfältig sein. Der denkbare mögliche Einfluss der Herzfrequenz kann aus mehreren Gründen verworfen werden. Zum einen bestätigen einige Studien (BERNATIK et al. 2002; KRIX et al. 2003) die Kreislaufunabhängigkeit des Parameters Hepatische Transitzeit. Zum anderen waren zwar unsere untersuchten Patienten im anästhesierten Zustand, wiesen aber dennoch ganz unterschiedliche Herzfrequenzen und Blutflussgeschwindigkeiten auf.

Des weiteren könnte die Körpermasse ein möglicher Einflussfaktor sein. Bei den Studien aus der Humanmedizin lagen die Körpergewichte der erwachsenen Menschen bei 75kg und darüber. In unserer Studie lag das Körpergewicht des schwersten Hundes bei 56kg. Aufgrund des niedrigeren Körpergewichtes unserer Patienten und dem damit kleineren Blutvolumens ist es denkbar, dass sich die Hepatische Transitzeit von Hunden mit einem niedrigeren Körpergewicht von der des Menschen geringfügig unterscheidet. Eine Ermittlung der Hepatischen Transitzeit bei Hunden mit einem höheren Körpergewicht erfolgte von uns nicht.

BERNATIK et al. (2002) hingegen ermittelten Werte lebergesunder Menschen zwischen 15,7s und 15,8s. Hauptgrund ist hier die Verwendung eines anderen Kontrastmittels. Sie benutzten das Kontrastmittel Optison[®]. LIM et al. (2004b) bewiesen in einer Studie,

dass die Verwendung unterschiedlicher Kontrastmittel auch zu unterschiedlichen Hepatischen Transitzeiten führt, da deren Pharmakokinetik in der Leber sowie ihre chemischen Eigenschaften verschieden sind. LIM et al. (2006) untersuchten die Unterschiede der Hepatischen Transitzeit zwischen den Signalverstärkern SonoVue[®] und Levovist[®]. SonoVue[®] hat mit $29,4 \pm 6,9$ s eine signifikant kürzere Hepatische Transitzeit als Levovist[®] mit $38,3 \pm 2,4$ s. Sie zeigten aber auch, dass sich die Ankunftszeiten der Kontrastmittel in der Arteria carotis nicht unterscheiden. Ebenso fanden sie heraus, dass sich die Hepatische Transitzeit dieser beiden Kontrastmittel bei Leberzirrhosepatienten nur geringgradig unterscheidet. Hier war die Hepatische Transitzeit des Kontrastverstärkers SonoVue[®] nur 1,2s kürzer als die des Levovist[®]. Sie begründen es damit, dass SonoVue[®] wesentlich robuster und stabiler ist, als Levovist[®]. Auch besitzt SonoVue[®] eine Halbwertszeit von mehr als 6h. Bezüglich der kardiopulmonalen Transitzeit herrschen zwischen den beiden Echosignalverstärkern keine Unterschiede. Innerhalb der Leber zeigten sich Unterschiede in der Pharmakokinetik. SonoVue[®] weist einen höheren Signalanstieg als Levovist[®] auf. BLOMLEY et al. (1999) erklärten es damit, dass Levovist[®] in der vaskulären Phase möglicherweise in die Hepatozyten aufgenommen werden könnte. LIM et al. (2004a) demonstrierten in einer Studie, dass SonoVue[®] definitiv in das Milzparenchym aufgenommen wird, in der Leber hingegen diesbezüglich keine Nachweise erbracht werden konnten. IJIMA (2003) präsentierte mit Hilfe einer schrittweisen mikroskopischen Untersuchung die Phagozytose der Ultraschallkontrastmittel Levovist[®], Sonazoid^{®33} und Optison^{®34} von den Kupfferschen Sternzellen. Keine Aufnahme erfolgt hingegen bei den Signalverstärkern SonoVue[®] und Imavist^{®35}. HAENDL et al. (2008a) untersuchten den Einfluss des Blutdruckes auf die Hepatische Transitzeit. Sie verglichen Patienten, die ein blutdruckbeeinflussendes Medikament nahmen mit Patienten ohne diese Medikamente. Sie konnten keine signifikanten Unterschiede feststellen, sind aber der Meinung, dass trotz dieser Ergebnisse ein Einfluss des Blutdruckes auf die Hepatische Transitzeit nicht auszuschließen ist. In unseren Untersuchungen wurde aufgrund der Invasivität auf die Messungen des Blutdruckes verzichtet. Die nicht invasive Blutdruckmessung ist sehr ungenau und beim Hund nur bedingt beurteilbar (SCHNEIDER 1999). Die Autoren HAENDL et al. (2008a) zeigten die Einflüsse von hämodynamisch wirkenden Medikamenten wie Beta-blockern, ACE-Hemmern, Diuretika, Kalziumantagonisten und Herzglykosiden. Es bestehen nur geringfügige Unterschiede zwischen Patienten mit Lebermetastasen mit und ohne Herzmedikation. Kein Patient bei unseren Untersuchungen stand unter herz-oder blutdruckbeeinflussenden Medikamenten. Da wir aber keine echokardiographische Untersuchung durchgeführt haben, können wir schlußend-

³³ Sonazoid, GE Healthcare, Amersham, Buckinghamshire, England

³⁴ Optison, GE Healthcare, Worldwide

³⁵ Imavist, Alliance Pharmaceuticals, San Diego, CA, USA

lich eine mögliche Herzerkrankung und damit eine Beeinflussung der Hämodynamik nicht komplett ausschließen. Die Blutflussgeschwindigkeit als ein Parameter der Hämodynamik hat auch in unseren Untersuchungen keinerlei Einfluss auf die Ergebnisse der Hepatischen Transitzeit.

Der mögliche Einfluss eines weiteren hämodynamischen Parameters, des Hämatokrit, ist bei unseren Patienten nicht untersucht worden.

HAENDL et al. (2008a) zeigten in der gleichen Studie, dass das Alter der Patienten keinen Einfluss auf die Hepatische Transitzeit hat. Bei unseren Messungen konnte ebenso nach der statistischen Auswertung kein Einfluss des Alters festgestellt werden.

Entgegen verschiedener Angaben in der Literatur traten bei unserem Patientengut keine geschlechtsspezifischen Unterschiede auf. Bei REGITZ-ZAGROSEK et al. (2008) bezogen sich die Angaben auf die kardiovaskuläre Pharmakotherapie. Die Enzyme der Cytochrom-P450, die für den Arzneistoffwechsel wesentlich sind haben bei Frauen und Männern unterschiedliche Aktivität. Aus diesem Grund werden ihre Substrate, wie β -Blocker, Kalziumkanalblocker und andere, unterschiedlich abgebaut. Aufgrund mehrerer geschlechtsbedingter Unterschiede im pharmakologischen Verhalten führt die Applikation von Digitalis bei gleicher Menge leichter zu Überdosierung bei Frauen. Bei der Gabe von β -Blockern entstehen höhere Plasmaspiegel und ACE-Hemmer führen zu mehr Nebenwirkungen. Ebenfalls zeigen sich Geschlechterunterschiede bei Diabetes mellitus, Hypertonien, im Gerinnungssystem und bei Arrhythmien. Die großen Studien wurden überwiegend an Männern durchgeführt, so dass weniger Daten zu Wirkmechanismen und Nebenwirkungen bei Frauen vorhanden sind. SEELAND et al. (2010) konnten zeigen, dass die Risikofaktoren einer Herzinsuffizienz zwischen Frauen und Männern unterschiedlich sind. In der Literatur sind keine Studien bezüglich der Geschlechterunterschiede bei der Hepatischen Transitzeit von Echosignalverstärkern veröffentlicht. Unterschiede in der Hepatischen Transitzeit zwischen den Geschlechtern sind somit möglich. Die Hepatische Transitzeit wird möglicherweise durch weitere Faktoren beeinflusst. Dazu gehören Fehler in der Geräteeinstellung sowie Zubereitung und Anwendung des Kontrastmittels. Der Schalldruck hat einen erheblichen Einfluss auf die Eigenschaften des Kontrastmittels. Da es sich bei SonoVue[®] um ein Low-MI-Produkt handelt, hätte ein zu hoch gewählter Mechanischer Index in jedem Fall Auswirkungen auf die Hepatische Transitzeit, da es zu einer frühzeitigen Zerstörung der Mikrobläschen käme. ALBRECHT et al. (2003) beschreibt das Verhalten der Mikrobläschen auf unterschiedlichen Schalldruck. Bei sehr niedriger Sendeleistung beginnen die Mikrobläschen mit einer linearen Oszillation. Bei der Sendeleistung und daraus folgender Verstärkung der Erhöhung der Oszillation setzt das Gas der Kompression einen größeren Widerstand entgegen und verhält sich nicht mehr linear. Bei weiterer Erhöhung kommt es zur Zerstörung der Bläschen.

In keiner Untersuchung der vorliegenden Studie wurde der angegebene maximale Mechanische Index für SonoVue[®] überschritten, so dass es nicht zu einer vorzeitigen Zerstörung kam. Eine statistische Auswertung der von uns verwendeten Mechanischen Indizes zeigte in diesem Rahmen keinen Einfluss auf die Hepatische Transitzeit.

Bei der Verwendung unterschiedlicher Schallköpfe zeigten sich keine Unterschiede in der Hepatischen Transitzeit.

LI et al. (2005) untersuchten den möglichen Einfluss der Dosierung des Kontrastmittels auf den Kontrasteffekt. So verabreichten sie Ratten acht verschiedene Dosierungen. Zur Quantifizierung zogen sie die TIC-Analyse heran. Sie konnten zeigen, dass mit dem Ansteigen der Dosierung logarithmisch auch die Verstärkungsdauer und die AUC (Area under the curve) anstiegen und die Zeit bis zur Verstärkung logarithmisch absinkt.

Da mit einer Erhöhung der Dosierung eine schnellere Verstärkung laut LI et al. (2005) eintreten soll, tritt diese dann auch in allen Gefäßen schneller auf, was aber die Hepatische Transitzeit nicht beeinflusst. Eine Verkürzung der Ankunftszeiten in den Arterien beziehungsweise Venen wäre denkbar.

Die klinisch angegebenen Dosierungen belaufen sich auf 2,4ml pro 75kg. Das entspricht 0,03ml/kg. Gestützt auf vorangegangene Studien, bei denen beim Hund Dosierungen von 0,1ml/kg SonoVue[®] beste Ergebnisse erzielt wurden, verwendeten wir für unsere Patienten ebenfalls diese Dosierung. SIDHU et al. (2006) wiederum fanden im Gegensatz zu LI et al. (2005) in einer Multicenterstudie mit verschiedenen Dosierungen von SonoVue[®] jediglich, dass eine Dosiserhöhung sich nur auf die Kontrastdauer auswirkt, nicht auf die eine Verkürzung der Zeit bis zum Eintreten der Verstärkung. Die Hepatische Transitzeit wurde nicht durch eine Erhöhung der Dosis beeinflusst. Insofern kann davon ausgegangen werden, dass diese Dosierung keinen Einfluss auf die Hepatische Transitzeit hat.

In der Literatur benannte Einflussfaktoren wie Metastasen oder eine Leberzirrhose können bei unserer Studie durch das Fehlen von Biopsien nicht sicher ausgeschlossen werden. Da aber Erhöhungen von Leberwerten, wie sie bei einer Zirrhose auftreten oder Veränderungen der Echogenität und Homogenität zum Studienausschluss führten, können wir auch bei unseren Patienten davon ausgehen, dass diese Einflussfaktoren nahezu ausgeschlossen werden können.

Auch die in der Literatur benannten und die Hepatische Transitzeit beeinflussenden humoralen Faktoren, die durch Lebertumoren exprimiert werden, können wir bei unseren Patienten durch sorgfältige sonographische Untersuchungen weitestgehend ausschließen.

Bei der subjektiven Ermittlung der Hepatischen Transitzeit durch die Untersucher ergeben sich ebenfalls mögliche Einflussfaktoren.

Der Median der Hepatischen Transitzeit beider Untersucher unterscheidet sich um eine Sekunde. Der Median des ersten Betrachters liegt bei 10s und der des zweiten Betrach-

ters bei 11s. Die Standardabweichung ist beim ersten Betrachter mit 1,31s gering. Der zweite Betrachter weist eine Standardabweichung von 3,17s auf. Der Grund für den Unterschied in der Standardabweichung ist eine Differenz bei einem Patienten bei der Ankunft des Kontrastmittels in der Lebervene. Die Differenz beträgt 16s.

Die Kontrolluntersuchung des ersten Betrachters nach mindestens drei Wochen ergab keine signifikanten Unterschiede in der Hepatischen Transitzeit. Bei der Betrachtung der Werte der Ankunftszeiten des Kontrastmittels ergibt sich im Großen und Ganzen eine Zeitverzögerung beim zweiten Betrachter von ca. 1s. Da es beide Gefäße betrifft, hat dies wiederum keine Auswirkungen auf die Hepatische Transitzeit, da die Differenz wieder die gleiche ist. Die TIC-Analyse erfasst immer den gleichen Verstärkungsgrad, den eine bestimmte Menge an Kontrastmittel im Gefäß erzeugt. Die Erfassung der Ankunft des Kontrastmittels erfolgt somit immer gleich. Dass eine subjektive Erfassung durch einen Untersucher die gleichen Ergebnisse bringt ist nicht möglich. Daher sind die in der Literatur angegebenen Hepatischen Transitzeiten aufgrund der möglichen Beeinflussung durch die Untersucher immer mit Hilfe der TIC-analyse ermittelt (HAENDL et al. 2008b).

5.2.4 Blutflussgeschwindigkeiten vor der Kontrastuntersuchung

5.2.4.1 Aorta abdominalis

Die Messung der Blutflussgeschwindigkeit mit Hilfe des PW-Dopplers ist eine akzeptierte Routinemethode für die Untersuchung der Hämodynamik bei Menschen und Tieren (RIESEN et al. 2007). Diese nicht invasive Methode liefert schnell zuverlässige Parameter. LEE et al. (2003) etablierten eine Messmethode in der Aorta abdominalis circa 2cm kaudal der Abzweigung der Arteria renalis auf der linken Seite. Sie ermittelten bei wachen jungen Hunden Blutflussgeschwindigkeiten von 121cm/s mit einer Standardabweichung von 24s (86-140s). Ebenfalls an wachen Hunden aber an einem anderen Messpunkt ermittelte KOMA et al. (2005b). Sein Messpunkt liegt kranial des Abzweiges der Arteria renalis. Seine Werte liegen durch die größere Nähe am Herzen etwas höher, im Mittel bei 127.1cm/s (SD: 33,7).

In unserer Studie verwendeten wir die Methode kaudal des Abzweiges der Arteria renalis auf der linken Seite. Der Mittelwert der Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis liegt bei 83,80cm/s (SD: 22,71s). Da unsere Patienten in Narkose untersucht wurden, liegt dieser Wert unterhalb des angegebenen Referenzbereiches. LEE et al. (2004) geben für Hunde im Wachzustand den Referenzbereich von 86-140cm/s an und für Hunde unter Isoflurannarkose sind Werte von 72cm/s (SD: 19s) angegeben. Selbst in unseren Untersuchungen waren die Werte der Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta

abdominalis sehr verschieden. Dies lag hauptsächlich an den unterschiedlichen Zeiten, die die Hunde bereits im anästhesierten Zustand waren.

5.2.4.2 Lebervenen

Auch bei den Messungen der Blutflussgeschwindigkeiten in der Lebervene wurde der Schallkopf manuell in Position gehalten. Eine eindeutige Identifikation erfolgte über das spezifische Spektralmuster der Lebervenen, welches streng periodisch verläuft und eine Abhängigkeit vom Druck im rechten Atrium des Herzens aufweist (SZATMARI et al. 2001). Unsere Messungen der Blutflussgeschwindigkeiten in den Lebervenen ergaben einen Mittelwert von 12,68cm/s (SD: 4,9s). SZATMARI et al. (2001) beschrieben in Ihren Untersuchungen genau das Spektrum der Lebervenen, machen aber leider keine Angaben bezüglich der Blutflussgeschwindigkeit. LEE et al. (2004) ermittelten die Blutflussgeschwindigkeiten von vier großen arteriellen Gefäßen bei Hunden, aber keinem venösen Gefäß, so dass auch hier Vergleichsangaben fehlen. In der Humanmedizin werden Normwerte für den systolischen Peak in Lebervenen zwischen 9 und 40cm/s angegeben.

Geschlechterspezifische Unterschiede in den Blutflussgeschwindigkeiten der Lebervenen, wie wir sie bei den Blutflussgeschwindigkeiten in der Aorta abdominalis festgestellt hatten, konnten wir nicht darstellen.

Wie auch in der Aorta abdominalis spielte das Alter auch hier keine Rolle.

5.2.5 Blutflussgeschwindigkeiten nach der Kontrastuntersuchung

Nach der Kontrastuntersuchung wurden die Blutflussgeschwindigkeiten nach dem gleichen Ablauf erneut ermittelt. In einer Studie mit den Kontrastmitteln Levovist® und SonoVue® konnte ein signifikanter Anstieg der Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis und der Vena cava caudalis nach Applikation des Kontrastmittels festgestellt werden (KIEFER et al. 2010).

Aus diesem Grund erfolgten in unserer Studie Messungen der Blutflussgeschwindigkeit vor und nach der Kontrastmittelgabe. Die Messungen erfolgten jetzt in umgekehrter Reihenfolge.

5.2.5.1 Lebervenen

Wie oben beschrieben erfolgte die Messung der Blutflussgeschwindigkeit in der Lebervene. Der Mittelwert beträgt 14,16cm/s mit einer Standardabweichung von 6,46s. Somit liegt dieser Wert ungefähr 1,5s höher, als der Wert vor der Kontrastuntersuchung. Dieser Unterschied ist nicht signifikant. Auch die Maximalwerte vor (27,31cm/s) und nach (29,4cm/s) der Kontrastmitteluntersuchung weisen in etwa den gleichen Unterschied auf. Signifikante Unterschiede, wie in oben genannter Studie mit einer Erhöhung der

Blutflussgeschwindigkeit von 31 bis 140% der Initialgeschwindigkeit konnten wir nicht feststellen. In der oben genannte Studie (KIEFER et al. 2010) wurden die Messungen in den kaudal liegenden Anteilen der Vena cava caudalis im Bereich oberhalb der Harnblase ermittelt. Der Gefäßdurchmesser ist hier höher, als der der Lebervenen. Die Lebervenen sind den Lebersinusoiden nachgeschaltet. So unterliegt die Blutflussgeschwindigkeit mehr der Beeinflussung durch die Herztätigkeit, als einer intravenös verabreichten Kontrastmittelgabe (LEUCHTENBERG 2007).

5.2.5.2 Aorta abdominalis

Der Mittelwert der Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis nach der Kontrastuntersuchung beträgt 87,56cm/s mit einer Standardabweichung von 24,97s. Zur Messung vor der Kontrastuntersuchung liegt auch dieser Wert höher, im Ganzen sind dies knapp vier Sekunden. Der Unterschied ist nach der statischen Untersuchung ebenfalls nicht signifikant. Dies widerspricht der Studie von Kiefer et al. (2010), die nach Kontrastmittelgabe signifikante Unterschiede der Blutflussgeschwindigkeit der Aorta abdominalis feststellen. Die Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse dieser Studie und unseren Untersuchungen liegen im Zeitpunkt der Untersuchung. Kiefer et al. (2010) verabreichten das Kontrastmittel noch während der Dopplermessungen, so dass die Blutflussmessungen nach der Kontrastmittelgabe unmittelbar nach den Nativmessungen erfolgten. In unseren Untersuchungen lagen zwischen den Blutflussmessungen vor und nach Kontrastmittelgabe mehrere Minuten. So konnten zwar noch Erhöhungen der Blutflussgeschwindigkeit nach der Kontrastmittelgabe festgestellt werden, diese aber als nicht signifikant bezeichnet werden.

5.2.6 Einflussfaktoren auf die Blutflussgeschwindigkeiten

Weder in unseren Untersuchungen noch in der Literatur gibt es Hinweise, dass das Alter oder Gewicht der Patienten einen Einfluss auf die Blutflussgeschwindigkeiten hat.

Ein Punkt der hier aber nicht unerwähnt bleiben soll ist, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede in der Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis gibt. So waren die Geschwindigkeiten bei den weiblichen Tieren signifikant höher, als bei den männlichen Tieren. In der Literatur finden sich bisher keine Studien, die diesen Fakt untersuchten. Eine mögliche Erklärung gibt es hierfür von unserer Seite nicht.

Die Narkose der Patienten ist ein nicht unbedeutender Einflussfaktor auf die Ergebnisse der Messungen der Blutflussgeschwindigkeit. Wie oben bereits erwähnt, führten die Messungen des systolischen Peaks in der Aorta abdominalis bei wachen Hunden zu höheren Ergebnissen, als bei unseren Hunden. Die Wirkung der für die Nar-

koseeinleitung verwendeten Medikamente Diazepam und I-Methadon auf das kardio-vaskuläre System ist minimal ausgeprägt (KIEFER 2004).

Auch die Wirkung des Inhalationsnarkotikums Isofluran[®] auf die Hämodynamik ist in der Literatur beschrieben. So untersuchten LEE et al. (2002) den Einfluss auf die Blutfluss-geschwindigkeit in großen Arterien beim Hund. Obwohl es unter dem Einfluss von Isofluran[®] zu einer Hypotension kommt, sind die Unterschiede des systolischen Peaks zwischen wachen Hunden und Hunden unter Isoflurannarkose nicht signifikant (LEE et al. 2002).

In einer humanmedizinischen Studie untersuchte HOLZER et al. (2001) den Einfluss von Isofluran[®] und Sevofluran[®] auf die Blutflussgeschwindigkeit im Gehirn anhand der mittleren Zerebralarterie und systemisch an der Aortenklappe mit Hilfe von Dopplerultraschall. Beide Narkosemittel senken die Blutflussgeschwindigkeit sowohl systemisch als auch intrakraniell.

Die in unserer Studie gefundenen Unterschiede zwischen den Blutflussgeschwindigkeiten vor und nach der Kontrastuntersuchung, sind auch in der Literatur seit langem beschrieben. PHILLIPS et al. (1997) beschreibt einen Anstieg des Maximums der Dopplerfrequenz nach Kontrastmittelgabe um 20-45 Prozent. Kiefer et al. (2010) geben sogar Erhöhungen um 31 bis 140% an. Diese Veränderungen unterliegen physikalischen und technischen Einflüssen. Die Mikrobläschen des Kontrastmittels werden als zusätzlicher Reflektor beim Durchgang durch das Doppler-Messfenster gezählt. Da der PW-Doppler nicht unterscheiden kann zwischen Erythrozyten und Mikrobläschen werden diese zusammen als Reflektoren gezählt und führen dazu, dass es zu einer scheinbaren Erhöhung der Blutflussgeschwindigkeit kommt.

5.3 Schlussfolgerungen

Die Methode der Messung der Hepatischen Transitzeit ist auch bei Hunden möglich. Für den Einsatz der Time - Intensity - Curve sind eine Apnoephase und damit ein narkotisiertes Tier notwendig, da ansonsten die Region of Interest nicht gesetzt werden kann. Verlässt man sich auf die visuelle Ermittlung der Ankunftszeiten des Kontrastmittels und handelt es sich um ein ruhiges Tier, ist eine Untersuchung auch im Wachzustand denkbar.

Die ermittelten Zeiten für das Kontrastmittel SonoVue[®] liegen nur 1s unter den Zeiten für lebergesunde Menschen. Die Aussagen über die beschriebene Kreislaufunabhängigkeit können wir somit ebenfalls unterstützen, da sich die Herzfrequenzen von Mensch und Hund erheblich unterscheiden können.

Will man eine mögliche Metastasierung in die Leber bestätigen oder ausschließen, ist eine Zeitmessung von der peripheren Injektion des Kontrastmittels bis zum Erreichen der Lebervenen aufgrund der starken Schwankungen als zu ungenau einzustufen. In unseren Untersuchungen mussten wir feststellen, dass die echte Hepatische Transitzeit bestimmt werden muss.

Einen breiten Einsatz in der veterinärmedizinischen Praxis wird diese Methode aber nicht finden. Wie auch in der Humanmedizin ist ein Kontrastmitteleinsatz in der Sonographie mit einer solchen Fragestellung nur speziellen Kliniken und Spezialisten vorbehalten. Grund hierfür sind die hohen Kosten für Kontrastmittel und Gerätetechnik.

Trotz der Standardzeiten für die Hepatische Transitzeit des Kontrastmittels SonoVue[®] bei lebergesunden Hunden in Narkose, ist diese Methode noch nicht für den sofortigen Einsatz in der Diagnostik reif.

Diese Studie mit ihren Ergebnissen bildet die Grundlage für anschließende weiterführende Untersuchungen bei Tumorpatienten, die auf spannende Ergebnisse hoffen lassen. Damit diese Methode einen festen Platz der Tumordiagnostik einnehmen zu kann, fehlen noch die Hepatischen Transitzeiten für Patienten mit nachgewiesenen Lebermetastasen.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Antje Trogisch-Hause

Die Hepatische Transitzeit des Echosignalverstärkers SonoVue® beim Hund

Klinik für Kleintiere, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig

eingereicht Januar 2011

99 Seiten, 20 Abbildungen, 31 Tabellen, 147 Literaturstellen, Anhang

Schlüsselwörter: Hepatische Transitzeit, Ultraschall, Hund, Ultraschallkontrastmittel, SonoVue®, Doppler, TIC

In der vorliegenden Arbeit wurden an 45 Hunden verschiedener Rassen die Hepatische Transitzeit des Echosignalverstärkers SonoVue® untersucht. Die Zeit, die das Kontrastmittel benötigt, um durch die Leber zu gelangen, wurde mit den Parametern Blutflussgeschwindigkeit (Aorta abdominalis, Lebervene), Körpermasse, Alter und Geschlecht korreliert.

Ziel dieser Arbeit war es Standardwerte für lebergesunde Hunde zu erstellen. Außerdem sollte geprüft werden, ob auch eine Zeitmessung von der Injektion bis zum Erreichen der Lebervenen für die Diagnostik ausreicht. Ausschlusskriterien waren Herz-, Leber- und Tumorerkrankungen. Lebererkrankungen wurden anamnestisch, klinisch, labordiagnostisch und sonographisch soweit ausgeschlossen. Alle Patienten waren aus anderen diagnostischen oder therapeutischen Zwecken in Narkose. Die Untersuchung der Hunde erfolgte in Rückenlage mit einem Logiq9® der Firma GE, Solingen. Je nach Größe des Tieres wurde ein 4C® Konvexschallkopf für die großen Hunde beziehungsweise eine 9L® Linearsonde für die kleineren Hunde verwendet. Zur Feststellung der Kreislaufsituation und um eine Vergleichbarkeit der Daten zu erhalten, wurden bei jedem Patienten die Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis ermittelt. Das Kontrastmittel SonoVue® wurde in einer Dosierung von 0,1ml/kg Körpermasse intravenös als Bolus in die rechte Vena cephalica antebrachii appliziert. Um mögliche Fehlmessungen durch Atemartefakte zu umgehen, wurde für die Zeit der Anflutung des Kontrastmittels eine Apnoephase erzeugt.

Die Untersuchungen wurden als 30s Cine Loops gespeichert und anschließend ausgewertet. Dies erfolgte subjektiv durch zwei unabhängige Untersucher und objektiv durch ein im Gerät implementiertes Analyseverfahren (Time-Intensity-Curve, TIC). Die

Ergebnisse der Zeitmessung von der Injektion in die periphere Vene bis zum Erreichen der Lebervene schwankten zwischen den Patienten derart, dass diese Methode als zu ungenau eingestuft wird.

Für die Aufstellung von Standardwerten für lebergesunde Hunde wird nur die reine Hepatische Transitzeit herangezogen. Der Mittelwert der Hepatischen Transitzeit für lebergesunde Hunde liegt bei 9,8s (SD: 1,4s). Die Werte der Hepatischen Transitzeit von SonoVue® für lebergesunde Hunde liegen nur 1s unter denen der lebergesunden Menschen. Die Hepatische Transitzeit ist weder durch das Alter, noch durch das Geschlecht beeinflusst. Ebenfalls besteht keine Korrelation zwischen den Blutflussgeschwindigkeiten in der Aorta abdominalis und der Hepatische Transitzeit. Die Ankunftszeiten in den Leberarterien variiert stark (5-23s); die Ankunftszeiten in den Lebervenen schwanken dementsprechend. Auch hier können keine Korrelationen zu den Blutflussgeschwindigkeiten gefunden werden. Bezüglich der Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis gibt es signifikante Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten. Die Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis vor der Kontrastuntersuchung der weiblichen Patienten ist mit 98,8cm/s (SD:22,9) signifikant höher, als die der männlichen Patienten mit 78,6cm/s (SD: 21,6). Die Ermittlung der Hepatischen Transitzeit eines intravenös gegebenen Ultraschallkontrastmittels ist auch beim Hund in der gleichen Art und Weise, wie beim Menschen möglich. Ein Unterschied zum Menschen ist, dass die Untersuchung beim Hund eine Vollnarkose erfordert. Dies ist im Hinblick auf die Übertragbarkeit im klinischen Alltag als kritisch zu bewerten. Gleichzeitig limitieren die derzeitigen Kosten für die Kontrastmittel ebenfalls die breite Anwendung. Ebenfalls kritisch anzumerken ist, dass aufgrund der nicht gewonnenen Biopsien die „Lebergesundheit“ nicht in letzter Konsequenz nachgewiesen werden kann. Trotzdem erscheint es legitim auf Laborwerte und sonographische Befunde als Parameter zurück zu greifen. Es wird in der Studie aufgrund der Invasivität einer Biopsie bewusst auf diese verzichtet. Die unterschiedlichen Blutflussgeschwindigkeiten in der Aorta bei Rüden und Hündinnen können mit dieser Arbeit nicht erklärt werden.

7 SUMMARY

Antje Trogisch-Hause

Hepatic Transit Time of the Signal Enhancer SonoVue® in Dogs

Department of Small Animal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine,
University of Leipzig

Submitted January 2011

99 pages, 20 figures, 31 tables, 147 references, appendices

Keywords: Hepatic Transit Time, ultrasound, dog, ultrasound contrast media, SonoVue® Doppler, TIC

In this doctoral thesis was the hepatic transit time of the signal enhancer SonoVue® of 45 dogs with different breed tested. The time of the contrast agent to flow through the liver was correlated with the blood flow velocity (aorta abdominalis, liver vein), body weight, age and gender.

The aim was to establish standard stocks of the hepatic transit time in healthy dogs. In addition, it was tested whether it is sufficient for diagnostic purposes to measure the time from injection until reaching the hepatic veins. Excluding criteria were a disease of the heart, liver or cancer. Liver diseases were excluded by preliminary report, clinical exploration, laboratory tests and ultrasound examination. All patients were anaesthetized for other diagnostic or therapeutic purposes.

The dogs were examined in dorsal position with a Logiq9® of the company GE, Solingen. Depending on the size of the animal, a 4C® convex transducer is used for the large dogs, and a 9L® linear probe for the smaller dogs.

In order to assess the circulatory condition and to ensure comparability of the data, the blood flow speed in the aorta abdominalis was determined in each patient. The contrast medium SonoVue® is applied intravenously with a dosage of 0.1ml/kg body mass as bolus into the right vena cephalica antebrachii. For the avoidance of potential faulty measurements resulting from breath artifacts, an apnea phase is induced for the time of invasion of the contrast medium. The examinations were saved as 30s cine loops and were subsequently analyzed. This analysis was subjectivity performed by two independent investigators and objectively by an analysis method implemented in the device (time-intensity curve, TIC).

The measurements results of the time between injection into the peripheral vein and reaching the hepatic vein differed so greatly between the patients that this method has been classified as too inaccurate.

Just the pure hepatic transit time is used to establish standard values for dogs with a healthy liver. Dogs with a healthy liver have mean hepatic transit time of 9.8s (SD: 1.4s). The values of the hepatic transit time of SonoVue[®] for dogs with a healthy liver are just 1s below those of humans with a healthy liver. The hepatic transit time is neither influenced by age nor by sex.

There is also no correlation between the blood flow speed in the aorta abdominalis and the hepatic transit time. The arrival times in the hepatic arteries strongly vary (5-23s); the arrival times in the hepatic veins differ accordingly. Also in this case, no correlations with the blood flow speed can be found.

With regard to the blood flow speed in the aorta abdominalis there are significant differences between male and female patients. The blood flow speed of female patients is significantly higher with 98.8cm/s (SD: 22.9) than the blood flow speed of male patients with 78.6cm/s (SD: 21.6).

It is possible to use the established method used in human medicine to determine the hepatic transit time of an intravenously applied ultrasound contrast medium in dogs in the same manner. In contrast to humans the examinations of dogs have to perform under general anesthesia. This is a critical point for the assignability for the clinical daily routine. At the same time, the present cost for the contrast media also restrict widespread use.

It must be critically mentioned that due to non-performance of a biopsy the existence of a "healthy liver" cannot be finally proven. Nevertheless it seems to be justified to resort to laboratory values and sonographic findings as parameters. Due to the invasive character of a biopsy, but also as a result of its informative value which is below 100%, the study deliberately abstains from using biopsy.

The author cannot explain the difference in the blood flow speed in the aorta between the sexes discussed in the results.

8 LITERATURVERZEICHNIS

Abildgaard A, Egge TS, Klow NE, Jakobsen JA. Use of sonicated albumin (Infuson) to enhance arterial spectral and color Doppler imaging. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1996;19(4):265-71.

Albrecht T, Hohmann J. Kontrastmittel in der Sonographie. *Radiologe*. 2003b; 43:793-804.

Albrecht T, Hoffmann CW, Wolf KJ. Sonographie von Lebermetastasen mit leberspezifischem Kontrastmittel. *Radiologe*. 2001; 41(1):8-15.

Albrecht T. Kontrastmittelunterstützter Ultraschall der Leber – Herausforderung und Chance für die deutsche Radiologie. *Fortschr Röntgenstr*. 2003a; 175:889-91.

Albrecht T, Blomley MJK, Cosgrove DO, Taylor-Robinson SD, Jayaram V, Eckersley R, Urbank A, Butler-Barnes J, Patel N. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet*. 1999;353:1579-1583.

Albrecht T, Blomley MJK, Cosgrove DO, Taylor-Robinson SD, Jayaram V, Eckersley R, Urbank A, Butler-Barnes J, Patel N. Transit-time studies with Levovist in patients with and without hepatic cirrhosis: A promising new diagnostic tool. *Eur Radiol*. 1999;9:377-381.

Albrecht T, Blomley MJK, Heckemann RA, Cosgrove DO, Jayaram V, Butler-Barnes J, Eckersley RJ, Hoffmann CW, Bauer A. Stimulierte Akustische Emission mit dem Ultraschall-Kontrastmittel Levovist: Ein klinisch nutzbarer Kontrasteffekt mit leberspezifischen Eigenschaften. *RoFo*. 2000;172(1):61-67.

Angeli C. Sonographische Untersuchung der abdominalen Organe beim Kaninchen [Dissertation med.vet] Ludwig-Maximilian-Universität. München; 2008.

Arning, C. Extrakranielle hirnversorgende Arterien. In: Kubale R, Stiegler H, Farbkodierte Duplexsonographie. 3. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2002. p. 123-52.

Bang N, Nielsen MB. Hepatic vein transit time of an ultrasound contrast agent: simplified procedure using pulse inversion imaging. *Br J Radiol*. 2001;74:752-755.

Becker D. Kontrastmittelsonographie der Leber mit niedriger Sendeleistung – was ist neu? *Ultraschall in Med.* 2002;23:397-402.

Becker D, Jenett M, von Behren P, Norka V, Lowery C. „Ensemble™ Contrast Imaging in der Ultraschall Diagnostik“ – Technologie und klinische Anwendung. *Electromedica.* 1999;67(2):111-115.

Bergmann L. *Der Ultraschall.* 2. Aufl. Berlin: VDI Verlag; 1939.

Bernatik T, Strobel D, Häusler J, Hahn EG, Becker D. Hepatische Transitzeit eines Echosignalverstärkers als Indikator einer Lebermetastasierung – erste klinische Ergebnisse. *Ultraschall in Med.* 2002;23:91-95.

Bernatik T, Becker D, Neureiter D, Hänsler JH, Frieser M, Schaber S, Wein A, Hahn EG, Strobel D. Hepatic transit time of an echo enhancer: in indicator of metastatic spread to the liver. *Euro J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(3):313-7.

Bernatik T, Frieser M, Schaber S, Händl T, Hänsler J, Hahn EG, Strobel D. Hepatische Transitzeit eines Echosignalverstärkers als Erfolgsmarker einer Radiofrequenzablation. *Z Gastroenterol.* 2001;25.

Blomley MJK, Albrecht T, Cosgrove DO, Eckersley RJ, Butler-Barnes J, Jayaram V, Patel N, Heckemann RA, Bauer A, Schlieff R. Stimulated acoustic emission to image a late liver and spleen-specific phase of Levovist in normal volunteers and patients with and without liver disease. *Ultrasound Med Biol.* 1999;25(9):1341-52.

Blomley MJK, Albrecht T, Cosgrove DO, Jayaram V, Eckersley RJ, Patel N, Taylor-Robinson S, Bauer A, Schlieff R. Liver vascular transit time analyzed with dynamic hepatic venography with bolus injection of an us contrast agent: early experience in seven patients with metastases. *Radiology.* 1998;209:862-866.

Blomley MJK, Cooke JC, Unger EC, Monaghan MJ, Cosgrove DO. Microbubble contrast agents: a new era in ultrasound. *BMJ.* 2001;322:1222-5.

Boker D. Diagnostik Efficacy of SonoVue. *Am J Cardiol.* 2000;86(suppl):19-24.

Bracco International B.V. SonoVue Produktinformation. Strawinskyiaan 3051, 1077ZX Amsterdam, Niederlande; 2001.

Braun B: Biliäres System. In: Braun B, Günther R, Schwerk, Hrsg. Ultraschalldiagnostik. 1.Aufl. Landsberg, Zürich: Ecomed Verlagsgesellschaft mbH; 1989/93.

Budras K-D, Fricke W. Atlas der Anatomie des Hundes. 6.Aufl. Hannover: Schlütersche Verlagsanstalt und Druckerei; 2000.

Callida F, Campani R, Bottinelli O, Bozzini A, Sommaruga MG. Ultrasound contrast agents. Basic principles. Eur J Radiol. 1998;27 Suppl 2:157-160.

Campani R, Calliada F, Bottinelli O, Bozzini A, Sommaruga MG, Draghi F et al. Contrast enhancing agents in ultrasonography: Clinical applications. Eur J Radiol. 1998;Suppl 2:261-70.

Carlisle CH, Wu J-X, Heath TJ. Anatomy of the portal and hepatic veins of the dog: A basis for systematic evaluation of the liver by ultrasonography. Vet Radiol Ultrasound. 1995;36(3):227-233.

Chopra S. Charakterisierung von Lebertumoren nach kontrastverstärkter Sonographie und digitaler Graustufenbestimmung. [Dissertation med.] Medizinische Fakultät der Charite, Univ. Berlin; 2006.

Cosgrove DO. Basic principles of the use of microbubbles. In: Dawson P., Cosgrove DO, Grainger RO., editors. Textbook of Contrast media. Isis Medical Media Ltd. Oxford UK; 1999a. p. 465-85.

Cosgrove DO. Microbubbles: practical considerations. In: Dawson P., Cosgrove DO, Grainger R.O., editors. Textbook of Contrast media. Isis Medical Media Ltd. Oxford UK; 1999b. p. 497-509.

Cosgrove DO. New Uses and Functional Studies. Hammersmith Hospital, London 2001. p.1-9.

Cosgrove DO, Eckersley R, Blomley M, Harvey C. Quantification of blood flow. Eur Radiol. 2002;11:1338-1344.

Cosgrove DO, Blomley M. Liver tumors: evaluation with contrast-enhanced ultrasound. Abdom Imaging. 2004;29:446-454.

Cotter B, Mahmud E, Kwan OL, DeMaria AN. New ultrasound contrast agents: expanding upon existing clinical applications. In: Goldberg BB, editor. *Ultrasound Contrast Agents*. 1. Aufl.. London: Taylor and Francis; 1997. p. 31-42.

Delorme S, Debus J. Physikalische und technische Grundlagen. In: Delorme S, Debus J, Hrsg. *Sonographie*. 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005a. p 2-39.

Delorme S, Debus J. Leber und Gallenwege. In: Delorme S, Debus J, Hrsg. *Sonographie*. 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005b. p. 78-104.

Delorme S, Krix M, Albrecht T. Ultraschallkontrastmittel – Grundlagen und klinische Anwendung. *RoFo*. 2006;178:155-164.

Dietrich CF, Becker D. Signalverstärkte Sonographie verbessert Nachweis von Leberraumforderungen. *DÄ* 2002; Heft 24.

Dietrich CF. *Endosonographie*. 1. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008.

Doppler JC. Über das farbige Licht der Dopplersterne und einiger anderer Gestirne des Himmels. *J Ass vet Anaesth*. 1989;16:32-4

Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG. *Anatomie der Haustiere*. 1. Aufl. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag; 1991.

El Mouaaouy A, Naruhn M, Becker HD, Schlieff R. Intraoperative echo-contrast ultrasound examination of malignant liver neoplasms – initial clinical experience. *Surg Endosc*. 1991;58(4):214-8.

EMA. Aus dem Ausschuss für Arzneispezialitäten Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht 2001.

Faverzani S, Chinosi S, Lodi M. The role of hepatic ultrasonography in small animal medicine: from the identification of the lesion to diagnosis. *Vet Res Commun*. 2006;30(Suppl.1):139-143.

Forsberg F, Liu JB, Burns PN, Merton DA, Goldberg BB. Artefacts in ultrasonographic contrast agent studies. *J Ultrasound Med*. 1994;13(5):357-65.

Forsberg F. Physics of ultrasound contrast agents. In: Goldberg BB, editor. *Ultrasound Contrast agents*. 1. Aufl. London: Taylor and Francis; 1997. p. 9-20.

Fürst G, Koischwitz D, Cohnen M, Heckemann RG, Heckemann RA. *Moderne Sonographie*. 1. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2000.

Franklin DL, Schlegel W, Rushmer RF. Blood Flow Measured by Doppler Frequency Shift of Back-Scattered Ultrasound. *Science*. 1961;134:564-565.

Gebel M, Caselitz M, Manns MP. Sonographische Diagnostik von Raumforderungen der Leber. *Internist*. 1997;38:901-907.

Giuseppetti GM, Argalia G, Abbattista T. Liver cirrhosis: evaluation of haemodynamic changes using an ultrasound contrast agent. *EJR*. 2004;51:27-33.

Glaser J, Paus J. Zur Frage des Risikos von Leberbiopsien. *Z Gastroenterol*. 1995;33:673-676.

Goldberg BB, Liu JB, Burns PN, Merton DA, Forsberg F. Galactose-based intravenous sonographic contrast agent: experimental studies. *J Ultrasound Med*. 1993;12(8):463-70.

Goldberg BB. *Ultrasound Contrast Agents*. 1. Aufl. London: Taylor and Francis; 1997

Gramiak R, Shah PM. Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol*. 1968;3(5):356-66.

Greis C, Dietrich CF. Ultraschallkontrastmittel und kontrastverstärkte Sonographie. In: Dietrich CF, Hrsg. *Endosonographie: Lehrbuch und Atlas des endoskopischen Ultraschalls*. 1. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008. p. 47-56.

Greis C. Aktuelle Sicherheitsaspekte bei der Verwendung von Ultraschallkontrastmitteln. Bracco ALTANA Pharma, Konstanz.

Greis C. Technology overview: SonoVue (Bracco, Milan). *Eur Radiol*. 2004;14(Suppl 8):0076/1-0076/5.

Haendl T, Strobel D, Steinebrunner N, Frieser M, Hahn EG, Bernatik T. Hepatic transit time in benign liver lesions. *Ultraschall Med*. 2008a;29(2):184-9.

Haendl T, Strobel D, Frieser M, Esser K, Bernatik T. Lebermetastasen führen zu einer Verkürzung der hepatischen Transitzeit (HTT) unabhängig vom Ultraschallkontrastverstärker. *Ultraschall in Med.* 2008b;29.

Haerten R. Technik der Doppler-und Farbduplex-Sonographie. In: Bogdahn U, Becker G, Schlachetzki F, Hrsg. *Echosignalverstärker und transkranielle Farbduplex-Sonographie.* Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin-Wien; 1998. p. 78-92.

Hartung J. *Lehr-und Handbuch der angewandten Statistik.* 14. Aufl. München: Oldenbourg Verlag; 2005.

Harvey CJ, Blomley MJK, Eckersley RJ, Cosgrove DO. Developments in ultrasound contrast media. *Eur Radiol.* 2001;11:675-689.

Herbay von A, Vogt C, Häussinger D. Ultraschallkontrastmittel in der Diagnostik fokaler Leberläsionen. *Onkologe.* 2003;9:247-262.

Himmelsbach, P: Vergleich der Ultraschallkontrastmittel Levovist und SonoVue verabreicht als Bolus und Infusionsapplikation bei Hunden. [Dissertation med.vet.] Leipzig: Universität Leipzig; 2006

Hirota M, Kaneko T, Sugimoto H, Kure S, Inoue S, Takeda S, Nakao A. Intrahepatic circulatory time analysis of an ultrasound contrast agent in liver cirrhosis. *Liver International.* 2005;25:337-342.

Hohmann J, Skrok J, Puls R, Albrecht T. Charakterisierung fokaler Leberläsionen mit kontrastmittelgestütztem „low MI real time“ Ultraschall and SonoVue. *Fortschr Röntgenstr.* 2003a;175:835-843.

Hohmann J, Albrecht T, Hoffmann CW, Wolf K-J. Ultrasonographic detection of focal liver lesions: increased sensitivity and specificity with microbubble contrast agents. *EJR.* 2003b;46:147-159.

Hohmann J, Albrecht T, Oldenburg A, Skrok J, Wolf K-J. Liver metastases in cancer: detection with contrast-enhanced ultrasonography. *Abdom Imaging.* 2004a;29:669-681.

Hohmann J, Oldenburg A, Wolf KJ, Albrecht T. Hepatische Transitzeitanalyse: Kontrastmittel-gestützter Ultraschall und Magnetresonanztomographie zur Detektion okkultter Lebermetastasen. *Ultraschall in Med.* 2004b;25.

Hofer M. Physikalische und Technische Grundlagen. In: Hofer M, Hrsg. FKDS-Kursbuch. 1. Aufl. Düsseldorf: Matthias Hofer Verlag Didamed; 1999. p. 7-16.

Hofmann V, Deeg KH, Hoyer PF. Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie: Lehrbuch und Atlas. 3. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2005. p. 235-243.

Holzer A, Greher M, Hetz H, Standhardt H, Donner A, Heinzl H, Zimpfer M, Illievich UM. Influence of aortic blood flow velocity on changes of middle cerebral artery blood flow velocity during isoflurane and sevoflurane anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 2001;18(4):238-244.

Hotzinger H. Endovaginale Sonographie in der Diagnostik des weiblichen Beckens. *Radiologe.* 1994;34(7):351-61.

Huber S, Delorme S, Zuna I. Dynamische Erfassung der Kontrastmittelanflutung in der Dopplersonographie. *Radiologe.* 1998;38:390-393.

Huck K. Funktionell orientierte angiologische Untersuchung mit dem Dopplerverfahren. In: Huck K, Hrsg. Kursbuch Doppler- und Duplexsonographie. 1. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2001. p. 31-110.

Iijima M. Sinusoidal endothelium and microbubble: Kupffer imaging and bioeffect. *Ultrasound Med and Biol.* 2003;29:S222.

Jenne J. Kavitation in biologischem Gewebe. *Ultraschall in Med.* 2001;22:200-207.

Kaarmann H, Wessels G. Physikalische Grundlagen. In: Braun B, Günther R, Schwark WB, Hrsg. Ultraschalldiagnostik, Lehrbuch und Atlas. 1. Aufl. Landsberg, Zürich: Ecomed Verlagsgesellschaft mbH; 1983. p. 1-36.

Kaiser CR. Labordiagnostik bei Lebererkrankungen von Hund und Katze. *Diavet.* 2006/2.

Kanemoto H, Ohno K, Nakashima K, Takahashi M, Fujino Y, Nishumura R, Tsujimoto H. Characterization of canine focal liver lesions with contrast-enhanced ultrasound using a novel contrast agent – Sonazoid. *Vet Radiol Ultrasound.* 2009;50(2):188-194.

Kaps M, Seidel G, Bokor D. Safety and Ultrasound-Enhancing Potentials of a New Sulfur Hexafluoride-Containing Agent in the Cerebral Circulation. *J Neuroimaging*. 1999;9:150-154.

Kaps M, Seidel G, Algermissen C, Gerriets T, Broillet A. Pharmacokinetics of echo-contrast agent infusion in a dog model. *J Neuroimaging*. 2001;11(3):298-302.

Kiefer J, Kiefer I. Nichtionisierende Strahlen und Ultraschall. *Allgemeine Radiologie*. 1. Aufl. Berlin: Parey Buchverlag im Blackwell Verlag GmbH; 2003. p.49-74.

Kiefer I. Sonographisch erfaßbare Parameter der Nierendurchblutung beim Hund unter dem Einfluss ausgewählter Anästhesieprotokolle. [Dissertation med.vet.] Leipzig: Universität Leipzig 2004.

Kiefer I, Succow D, Hause A, Oechtering G, Alef M. Measurement of blood flow velocity in the aorta abdominalis in the dog under the influence of the signal enhancers SonoVue[®] and Levovist[®]. *Vet Radiol Ultrasound*. 2010;51(2):186-235.

Killam AL, Greener Y, McFerran BA. Lack of bioeffects of ultrasound energy after intravenous administration of Optison in the anesthetized rabbit. *J Ultrasound Med*. 1998;17:349-356.

Klews P-M. Die Physik und Technik der Ultraschall diagnoseverfahren. In: Kubale R, Stiegler H, Hrsg. *Farbkodierte Duplexsonographie: interdisziplinärer vaskulärer Ultraschall*. 1. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York; 2002: 1-69.

Koch C. Thermische Wirkungen von Ultraschall. *Ultraschall in Med*. 2001;22:146-152.

Köhler W. *Biostatistik*. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag; 1996.

Koma LM, Spotswood TC, Kirberger RM, Becker PJ. Influence of normovolemic anemia on Doppler characteristics of the abdominal aorta and splanchnic vessels in Beagles. *AJVR*. 2005a;66(2):187-195.

Koma LM, Kirberger RM, Scholtz L, Bland-van den Berg, P. Influence of normovolemic anemia on doppler-derived blood velocity ratios of abdominal splanchnic vessels in clinically normal dogs. *Vet Radiol Ultrasound*. 2005b;46(5):427-433.

Kopp H, Ludwig M. Checkliste Doppler-und Duplexsonographie. 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2001

Kraft W, Dürr UM. Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin. 6. Aufl. Stuttgart, New York: Schattauer Verlag; 2005. p.145-167.

Krix M, Kauczor H-U, Delorme S. Moderne sonographische Methoden zur Quantifizierung von Gewebepfusion. Radiologe. 2003;43:823-830.

Krüger S, Strobel D, Wehler M, Wein A, Hahn EG, Becker D. Hepatischer Doppler Perfusionsindex – eine geeignete Screeningmethode zur Erkennung von Lebermetastasen? Ultraschall in Med. 2000;21: 206-209.

Kubale R, Stiegler H. Farbkodierte Duplexsonographie. 1. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2002.

Kutura J, Asano K, Kito A, Teshima K, Kato Y, Sasaki Y, Edamura K, Hisashi S, Sato T, Hasegawa A, Tanaka S. Contrast Harmonic Imaging of canine hepatic tumors. J Vet Med Sci. 2006;68(5):433-438.

Lee K, Choi M, Yoon JH, Jung J. Spectral waveform analysis of major arteries in conscious dogs by Doppler ultrasonography. Vet Radiol Ultrasound. 2004;45(2):166-171.

Lee K, Cho MC, Yoon JH. Influence of isoflurane anesthesia on pulsatility index and peak systolic velocity of basilar artery in dogs by Doppler ultrasonography. J Vet Sci. 2002;3(3):203-205.

Lee KH, Choi BI, Kim KW, Kim JS, Won HJ, Han JK, Kim SH, Park SH. Contrast-enhanced dynamic ultrasonography of the liver: optimization of hepatic arterial phase in normal volunteers. Abdom Imaging. 2003;28:652-656.

Lemke A-J, Chopra SS, Niehues SM, Felix R. Ultraschallkontrastmittel in der Leberdiagnostik. Radiologe. 2005;45:520-528.

Leuchtenberg AM. Einfluss des positive endexpiratorischen Drucks auf die lebervenöse Durchblutung: Dopplersonographische Untersuchung.[Dissertation med.vet.] Gießen: Justus-Liebig-Universität Gießen; 2007.

Li J, Dong B, Yu X, Wang X, Li C. Grey-scale contrast enhancement in rabbit liver with SonoVue at different doses. *Ultrasound Med Biol* 2005; 31(2):185-90.

Lim AK, Patel N, Eckersley RJ, Goldin RD, Thomas HC, Cosgrove DO, Taylor-Robinson SD, Blomley MJ. Hepatic vein transit time of SonoVue: a comparative study with Levovist. *Radiology*. 2006;240(1):130-5.

Lim AK, Patel N, Eckersley RJ, Taylor-Robinson SD, Cosgrove DO, Blomley MJ. Evidence for spleen-specific uptake of a microbubble contrast agent: a quantitative study in healthy volunteers. *Radiology*. 2004a;231(3):785-8.

Lim AK, Cosgrove DO. Functional studies. *Eur Radiol*. 2004b;14(Suppl 8):110-115.

Ludwig GD. The Velocity of sound through tissues and the acoustic impedance of tissues. *J Acoust Soc Am*. 1950;22:862-6.

Maurer G. Contrast echocardiography: clinical utility. *Echocardiography*. 2000;17(6Pt2):5-9.

Mino N, Espino L, Barreiro A. Effects of medetomidine on Doppler variables of major abdominal arteries in normal dogs. *Vet Res Commun*. 2008;32(2):175-186.

Morel DR, Schwieger I, Hohn L, Terrettaz J, Llull JB, Cornioley YA, Schneider M. Human Pharmacokinetics and Safety Evaluation of SonoVue, a New Contrast Agent for Ultrasound Imaging. *Investigative Radiology*. 2000;35(1):80-85.

Neubrand M, Sackmann M, Caspary WF, Feussner H, Schild H, Lauchart W, Schildberg FW. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs-und Stoffwechselkrankheiten zur Behandlung von Gallensteinen. *Z Gastroenterol*. 2000;38:449-468.

Neuerburg-Heusler D, Hennerici M. Ultraschallverfahren. In: Neuerburg-Heusler D, Hennerici M, Hrsg. *Gefäßdiagnostik mit Ultraschall*. 3. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1995. p. 1-23.

Neuerburg-Heusler D, Hennerici M. Abdominalarterien. In: Neuerburg-Heusler D, Hennerici M, *Gefäßdiagnostik mit Ultraschall*. 3. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1999a. p. 239-245.

Neuerburg-Heusler D, Hennerici M. Abdominalvenen. In: Neuerburg-Heusler D, Hennerici M, Gefäßdiagnostik mit Ultraschall. 3. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1999b. p. 293-324.

Nyland T, Mattoon JS. Veterinary Diagnostic Ultrasound. 2. Aufl. Philadelphia: WB. Saunders Company; 2002.

Nyman HT, Kristensen AT, Kjelgaard-Hansen M, McEvoy FJ. Contrast-Enhanced Ultrasonography In Normal Canine Liver. Evaluation Of Imaging And Safety Parameters. Vet Radiol and Ultrasound. 2005;46(3):243-250.

O'Brien RT, Iani M, Matheson J, Delaney F, Young K. Contrast Harmonic Ultrasound of spontaneous liver nodules in 32 dogs. Vet Radiol and Ultrasound. 2004;45(6):547-553.

O'Brien RT. Improved detection of metastatic hepatic hemangiosarcoma nodules with contrast ultrasound in three dogs. Vet Radiol and Ultrasound. 2007;48(2):146-148.

Pedersen JF, Larsen VA, Bytzer P, Madsen LG, Hamberg O. Hepatic transit time of ultrasound contrast in biopsy characterized liver disease. Acta Radiol. 2005;46(6):557-560.

Petrick J, Zomack M, Schlieff R. An investigation of the relationship between ultrasound echo enhancement and Doppler frequency shift using a pulsatile arterial flow phantom. Invest Radiol. 1997;32(4):225-35.

Phillips D, Chen Q, Baggs R, Rubens D, Violante M, Parker KJ. The particle/bubble ultrasound contrast agent. In: Goldberg BB, Hrsg. 1. Aufl. Ultrasound Contrast Agents. Martin Dunitz Ltd, London; 1997. p. 149-58.

Poulsen Nautrup C. Physikalische Grundlagen. In: Poulsen Nautrup C, Tobias R, Hrsg. Atlas und Lehrbuch der Ultraschalldiagnostik bei Hund und Katze. 4. Aufl. Hannover: Schlütersche Verlagsgesellschaft; 2007. p. 21-30.

Regitz-Zagrosek V, Schubert C, Krüger S. Geschlechterunterschiede in der kardiovaskulären Pharmakotherapie. Internist. 2008;49:1383-1390.

Riesen SC, Doherr MG, Lombard CW. Comparison of Doppler-derived aortic velocities obtained from various transducer sites in healthy dogs and cats. *Vet Radiol and Ultrasound*. 2007;48(6):570-573.

Rijnberk A, deVries H. Anamnese und körperliche Untersuchung kleiner Haustiere und Heimtiere. 1. Aufl. Stuttgart: Enke Verlag; 1993. p. 67-70.

Sachs L. Angewandte Statistik. 11. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag; 2004.

Schäberle W. Grundlagen. In: Schäberle W, Ultraschall in der Gefäßdiagnostik. 1. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag; 1998. p. 1-32.

Schmidt-Oechtering GU, Alef M. Injektionsanästhesie für längere Eingriffe. In: Schmidt-Oechtering GU, Alef M, Hrsg. Neue Aspekte der Veterinärnästhesie. 2. Aufl. Berlin: Blackwell-Wissenschafts-Verlag; 1995. p. 46-57.

Schmidt P. Prä-und postoperative Untersuchungen bei Hunden mit angeborenem Portosystemischen Shunt unter besonderer Berücksichtigung der Serumgallensäurenkonzentration nach Stimulation mit Ceruletid [Dissertation vet.med]. Leipzig: Universität Leipzig; 2000.

Schneider I. Vergleich der indirekten arteriellen Blutdruckmessung mittels zweier oszillometrisch messender Blutdruckmonitore mit der direkten Blutdruckmessung beim Hund [Dissertation vet.med.]. Gießen: Justus-Liebig-Universität; 1999.

Seeland U, Oertelt-Prigione S, Regitz-Zagrosek V. Herzinsuffizienz: Gibt es Geschlechterunterschiede? *Kardio up*. 2010;6(1):25-45.

Sidhu PS, Allan PL, Cattin F, Cosgrove DO, Davies AH, Do DD, Karakagil S, Langholz J, Legemate DA, Martegani A, Llull J-B, Pezzoli C, Spinazzi A. Diagnostic efficacy of SonoVue, a second generation contrast agent, in the assessment of extra-cranial caroid or peripheral arteries using colour and spectral Doppler ultrasound: a multicentre study. *Br J Radiol*. 2006;79:44-51.

Siegert J. Grundlagen der Ultraschallkontrastmittel. In: Kubale R, Stiegler H, Hrsg. Farbkodierte Duplexsonographie. 1. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2002. p. 95-104.

Solbiati L, Tonolini M, Cova L, Goldberg SN. The role of contrast-enhanced ultrasound in the detection of focal liver lesions. *Eur Radiol*. 2001;11(Suppl 3):15-26.

Spillmann T. Leber und exokrines Pankreas. In: Grünbaum E, Schimke E, Hrsg. Klinik der Hundekrankheiten. 6. Aufl. Stuttgart: Enke Verlag; 2007. p. 502-522.

Sponheim N, Myhrum M. An in vitro study on the influence of limited frequency resolution on contrast agent-enhanced Doppler signals. *Ultrasonics*. 1996;34(2-5):599-601.

Steffen T. Leberdiagnostik bei Hund und Katze. 51. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Kleintiermedizin; 2005 Nov 17-20; Berlin.

Stewart VR, Sidhu PS. New directions in ultrasound: microbubble contrast. *BJR*. 2006;79:188-194.

Szatmari V, Sotonyi P, Vörös K. Normal duplex doppler waveforms of major abdominal blood vessels in dogs: a review. *Vet Radiol Ultrasound*. 2001;42(2):93-107.

Timperly J, Mitchell AR, Thibault H, Mirza I, Becher H. Safety of contrast dobutamine stress echocardiography: a single center experience. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; Feb;18(2):163-7

Uchimoto R, Niwa K, Tsuda N, Miyazawa T, Bräutigam M. Comparison of the efficacy of two air-based contrast agents in dogs. *Eur J Ultrasound*. 2000;11(2):127-33.

Warren PS, Garrek W.J., Kossoff G. The liquid-filled stomach: an ultrasonic window to the upper abdomen. *J Clin Ultrasound*. 1978;6:315-20.

Weik C. Technik, die dem Menschen dient. *VKKDintern* Ausgabe 06//Dezember 07 bis Juni 08.

Weskott HP, Wang Z. Kontrastmittellosoziierte Artefakte in der sonographischen Diagnostik. *Ultraschall in Med*. 2006;27.

Wilkening WG. Konzepte zur Signalverarbeitung für die kontrastmittelspezifische Ultraschallabbildung [Dissertation med.]. Bochum: Ruhr-Universität Bochum; 2003.

Wu J-X, Carlisle CH. Ultrasonographic examination of the canine liver based on recognition of hepatic and portal veins. *Vet Radiol and Ultrasound*. 1995;36(3):234-239.

Zhou X, Strobel D. Hepatic transit time: indicator of the therapeutic response to radio-frequency ablation of liver tumors. *Br J Radiol* 2005; 78:433-436.

Zhou JH, Li AH, Cao LH, Jiang HH, Liu LZ, Pei XQ, Han F. Haemodynamic parameters of the hepatic artery and vein can detect liver metastases: assessment using contrast-enhanced ultrasound. *Br J Radiol*. 2008;81(962):113-9.

9 Anhang

Verzeichnis der Abbildungen

Abb 1: Verlauf der Mikrobäschenkonzentration	5
Abb 2: Mikrobäschenresonanz	18
Abb 3: Nichtlineares Rückstreuverhalten der Mikrobäschen.....	20
Abb 4: Prinzip des Pulssummutationsverfahrens.....	22
Abb 5: Graphische Darstellung der Ankunft des Kontrastmittels	30
Abb 6: Duplex-Bild (B-Modus und PW-Doppler) der Aorta abdominalis.....	47
Abb 7: Vergleich der männlichen und weiblichen Blutflussgeschwindigkeiten in der Aorta abdominalis vor der Kontrastuntersuchung.....	49
Abb 8: Einfluss des Körpergewichtes auf die Blutflussgeschwindigkeiten in der Aorta abdominalis..	50
Abb 9: Einfluß des Alters der Patienten auf die Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis .	51
Abb 10: Duplexbild (B-Modus und PW-Doppler) einer Lebervene	54
Abb 11: Vergleich der Blutflussgeschwindigkeit in einer Lebervene vor der Kontrastuntersuchung zwischen männlichen und weiblichen Tieren	56
Abb 12 : Dargestellt ist Blutflussgeschwindigkeit in einer Lebervene in Abhängigkeit von der Körpermasse.....	57
Abb 13: Darstellung der Blutflussgeschwindigkeit in einer Lebervene in Abhängigkeit vom Alter	58
Abb 14: TIC-Analyse der Ankunftszeiten des Kontrastmittels in einer Leberarterie und einer Lebervene	64
Abb 15: Ankunftszeiten des Kontrastmittels in einer Leberarterie	66
Abb 16: Ankunftszeiten des Kontrastmittels in Sekunden in der Lebervene.	68
Abb 17: Hepatische Transitzeit der Untersucher und TIC-Analyse.....	70
Abb 18: Abhängigkeit der Hepatischen Transitzeit von der Körpermasse der Patienten.....	72
Abb 19: Einfluss der Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis auf die Hepatische Transitzeit	75
Abb 20: Einfluss der Blutflussgeschwindigkeit in einer Lebervene auf die Hepatische Transitzeit in Sekunden.....	76

Verzeichnis der Tabellen

Tab 1: Präparatübersicht der Ultraschallkontrastmittel	6
Tab 2: Parameters Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis.	47
Tab 3: Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis vor der Kontrastmitteluntersuchung (nativ) bei weiblichen und männlichen Patienten	48
Tab 4: Einfluss des Körpergewichtes auf die Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis.....	49
Tab 5: Einfluss des Alters auf die Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis	51
Tab 6: Vergleich der Mittelwerte und Maximalwerte der Blutflussgeschwindigkeit der Aorta abdominalis vor der Kontrastuntersuchung (nativ).....	52
Tab 7: Statische Analyse des Parameters Blutflussesgeschwindigkeit in einer Lebervene.....	55
Tab 8: Blutflussgeschwindigkeit in einer Lebervene vor der Kontrastuntersuchung bei weiblichen und männlichen Tieren	55
Tab 9: Einfluss der Körpermasse auf die Blutflussgeschwindigkeit in einer Lebervene.....	56
Tab 10: Einfluss des Alters auf die Blutflussgeschwindigkeit in einer Lebervene.....	57
Tab 11: Mittelwerte und Maximalwerte der Blutflussgeschwindigkeit in einer Lebervene vor der Kontrastuntersuchung (nativ).....	58
Tab 12: Korrelation der Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis und einer Lebervene	59
Tab 13: Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta abdominalis in cm/s nach Kontrastmittelgabe.....	60
Tab 14: Mittelwerte und Maximalwerte der Blutflussgeschwindigkeit der Aorta abdominalis nach der Kontrastuntersuchung.....	60
Tab 15: Deskriptive Statistik des Parameters Blutflussgeschwindigkeit in einer Lebervene nach der Kontrastuntersuchung.....	61
Tab 16: Mittelwerte und Maximalwerte der Blutflussgeschwindigkeit in einer Lebervene nach der Kontrastuntersuchung.....	61
Tab 17: Vergleich der Blutflussgeschwindigkeiten in der Aorta abdominalis vor und nach der Kontrastuntersuchung.....	62
Tab 18: Vergleich der Blutflussgeschwindigkeiten in einer Lebervene vor und nach der Kontrastuntersuchung.....	63
Tab 19: Ankunftszeiten des Kontrastmittels in einer Leberarterie	65
Tab 20: Ankunftszeiten des Kontrastmittels in einer Lebervene	67
Tab 21: Hepatische Transitzeit der zwei Betrachter und der TIC-Analyse	69
Tab 22: Vergleich der Hepatischen Transitzeiten zwischen den Untersuchern und der TIC-Software	71
Tab 23: Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den Betrachtern und der TIC-software.....	71
Tab 24: Interobservervariabilität des ersten Betrachters	71
Tab 25: Vergleich der Hepatischen Transitzeit zwischen den beiden Geschlechtern	72
Tab 26: Hepatische Transitzeit dreier Altersgruppe im Vergleich	73
Tab 27: Hepatische Transitzeit bei Nutzung verschiedener Schallköpfe.....	73
Tab 28: Einfluss des mechansichen Index auf die Hepatische Transitzeit	74
Tab 29: Vergleich der Hepatischen Transitzeit mit den Ankunftszeiten des Kontrastmittels in den Leberarterien.....	77
Tab 30: Korrelation der Hepatischen Transitzeit mit den Ankunftszeiten des Kontrastmittels in den Lebervenen.....	77

Tab 31: Patienten 117

Tab 31: Patienten

Nummer	Rasse	Geschlecht	Gewicht [kg]	Alter [Tagen]	Alter [Jahren]
1	Labrador Retriever	M	31,00	1378	4
2	Mischling	M	24,00	3858	10
3	Beagle	M	22,60	2121	6
4	Am. Staffordshire Terrier	M	19,00	3005	8
5	West Highland White Terrier	M	11,00	4277	11
6	Mischling	W	27,10	1185	3
7	Deutscher Schäferhund	M	27,00	1845	5
8	Am. Staffordshire Terrier	M	27,00	4407	12
9	West Highland White Terrier	M	6,90	4032	12
10	Dalmatiner	M	28,70	2709	8
11	West Highland White Terrier	M	8,70	3989	11
12	Dobermann	W	27,60	3231	9
13	Deutsch Kurzhaar	M	31,00	3666	10
14	Mischling	W	30,00	720	2
15	Labrador Retriever	M	33,00	339	1
16	Yorkshire Terrier	W	7,80	3162	8
17	Dalmatiner	M	23,00	1919	5
18	Collie	W	21,00	336	1
19	Am. Staff. Terrier	M	32,00	2287	6
20	Golden Retriever	W	26,00	2817	7

21	Berner Sennenhund	W	44,00	922	2
22	Berner Sennenhund	M	43,00	2274	6
23	Mischling	M	17,00	438	1
24	Mischling	M	36,00	1287	4
25	Mischling	M	15,40	1981	5
26	Rottweiler	W	35,00	485	1
27	Mischling	M	26,00	397	1
28	Harzer Fuchs	M	25,00	552	1
29	Deutscher Schäferhund	M	37,00	810	2
30	Deutscher Schäferhund	M	38,00	1088	3
31	Deutsche Dog- ge	M	46,00	241	1
32	Entlebucher Sennenhund	M	25,00	1047	2
33	Deutsche Dogge	M	41,00	1305	2
34	Yorkshire Terrier	M	3,00	1551	4
35	Magyar Vizslar	M	28,00	1224	3
36	Deutsche Dogge	W	56,00	446	1
37	Englische Bull- dogge	M	26,00	214	1
38	Deutscher Schäferhund	W	27,00	419	1
39	Beagle	M	11,00	280	1
40	Labrador Retriever	M	46,00	3078	8
41	Mischling	M	26,00	1508	4
42	Mischling	M	28,00	2021	5
43	Französische Bulldogge	W	9,00	712	2
44	Zwergpinscher	M	6,00	437	1
45	Mischling	M	32,00	547	1

Danksagung

Bedanken möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. G. Oechtering für die Möglichkeit der Promotion an der Klinik für Kleintiere. Die mit seiner Hilfe bereitgestellten Mittel schafften die Möglichkeiten für die Durchführung der Untersuchungen. Danken möchte ich ihm für Rückenstärkung in vielen Bereichen der tierärztlichen Tätigkeit. Durch die Ermöglichung der Fachtierarztausbildung legte er den Grundstein für ein fundiertes Fachwissen und meine Spezialausbildung in der Radiologie.

Besonderem Dank gilt Herr Dr. Ingmar Kiefer. Ohne seine fast grenzenlose Geduld und praktischen Hilfen wäre diese Arbeit nicht zum Abschluss gekommen. Er füllte meine schon seit Jahren bestehende Begeisterung für die Sonographie mit fundierten Fachwissen und unbezahlbaren praktischen Fähigkeiten.

Bei Frau Prof. M. Alef möchte ich mich ganz herzlich bedanken für die Unterstützung bei der Anästhesie der Patienten und bei der Beantwortung vieler Fragen. Hauptsächlich möchte ich aber Ihr Dank aussprechen für die Hilfe bei vielen Dingen nicht diese Arbeit betreffend.

Ohne die schnelle und unbürokratische Mithilfe der Mitarbeiter um Frau W.Goette des Labors der Klinik für Kleintiere, wäre diese Arbeit in diesem Umfang nicht möglich gewesen. Vielen Dank.

Ich bedanke mich bei Herrn Reitze der Fa. MoReData für seine Hilfestellungen bei den statischen Fragestellungen.

Meine Freundin Dr. Franziska Müller stand die ganze Zeit der Arbeit immer helfend an meiner Seite. Ihre besonnene Herangehensweise, ihre immer vorhandene Hilfsbereitschaft und Ihre hohe Fachkompetenz haben im Wesentlichen zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen. Ich danke Ihr für die Zeit, die sie widmete diese Arbeit korrektur zu lesen.

Herzlichen Dank möchte ich meiner Kollegin Dr. Beate Bosch aussprechen. Ohne sie wären die praktischen Untersuchungen nicht durchführbar gewesen. Ihr positives Auftreten, ihre Fröhlichkeit und ihre Nachsicht gaben mir viel Kraft.

Vielen Dank an Dr. Maren März, Dr. Imke März und Dr. Stella Fuchs für die praktischen Unterstützungen und das Zuhören. Dr. Maren März danke ich für die Hilfe bei den Formatierungsfragen.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Dr. Peter Himmelsbach bedanken. Gerade in den Anfängen dieser Arbeit unterstützte er mich bei der Literatursuche und half mir sehr durch die Beantwortung zahlreicher fachlicher Fragen. Danken möchte ich Ihm für die Geduld und Erklärungen beim Erlernen sonographischer Fertigkeiten.

In allen Phasen dieser Arbeit haben mir Susanne Koschewski und Dr. Sybille Kreusel immer freundschaftlich unterstützend zur Seite gestanden. Vielen Dank an Dr. Sybille Kreusel, die mich immer wieder neu motiviert hat.

Zuletzt möchte ich meinem lieben Mann danken. Seine Unterstützung und nicht zuletzt sein Drängen halfen mir sehr diese Arbeit zum Abschluß zu bringen. Meine kleine Tochter Henriette bitte ich um Verständnis, dass ich dieser Arbeit viel Zeit gewidmet habe, die eigentlich ihr gehörte.