

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Ricke

Kontrastmittelverstärkter Ultraschall in der Evaluation von Milz- und Leberläsionen unklarer Dignität

Kumulative Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Franziska Anna Maria Lindner

aus

Kelheim

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Johannes Rübenthaler

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Simon Hohenester

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Katharina Müller-Peltzer

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 11.03.2021

Eidesstattliche Erklärung

von

Franziska Anna Maria Lindner

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Kontrastmittelverstärkter Ultraschall in der Evaluation von Milz- und Leberläsionen unklarer Dignität

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe. Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 21.03.2021

Ort, Datum

Franziska Anna Maria Lindner

Unterschrift Doktorandin

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
Publikationsliste	VI
1 Zusammenfassung.....	1
2 Summary	3
3 Einleitung	5
3.1 Konventionelle Diagnostik parenchymatöser Organe	5
3.2 Kontrastmittelverstärkter Ultraschall (CEUS)	6
3.2.1 Prinzipien der Kontrastmitteldarstellung	6
3.2.2 Kontrastmitteleigenschaften	9
3.2.3 Kontrastmittelverhalten der parenchymatösen Organe Milz und Leber	10
3.2.4 Vor- und Nachteile von CEUS	10
3.3 Fragestellung und Eigenanteil	11
4 Publikationen	13
4.1 Publikation 1.....	13
4.2 Publikation 2.....	14
5 Literaturverzeichnis	15
6 Abbildungsverzeichnis	18
7 Danksagung	19

Abkürzungsverzeichnis

µm	Mikrometer
AE	Alveoläre Echinokokkose
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrom
ca.	Circa
CE	Zystische Echinokokkose
CEUS	Kontrastmittelverstärkter Ultraschall
CT	Computertomografie
et al.	et alii
FDG	¹⁸ Fluor-Fluorodeoxyglukose
FDKS	Farbdoppleruntersuchung
KM	Kontrastmittel
MI	Mechanischer Index
min	Minute/n
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomografie
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
s	Sekunde/n
SAE	Stimulierte akustische Emission

Publikationsliste

1. Schwarze, V.¹, **F. Lindner**¹, C. Marschner, G. Negro de Figueiredo, J. Rübenthaler, and D. A. Clevert, *Single-center study: The diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for assessing focal splenic lesions compared to CT and MRI*. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 2019. (DOI: 10.3233/CH-199204). Impact Faktor: 1,642.

¹ Ko-Erstautoren

2. Schwarze, V., K. Mueller-Peltzer, G. Negro de Figueiredo, **F. Lindner**, J. Rübenthaler, and D.A. Clevert, *The use of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the diagnostic evaluation of hepatic echinococcosis*. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 2018. (DOI: 10.3233/CH-189310). Impact Faktor: 1,642.

1 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es die Wertigkeit des kontrastmittelverstärkten Ultraschalls (CEUS) in der Diagnostik unklarer Läsionen parenchymatöser Oberbauchorgane im Vergleich zu äquivalent verfügbaren Bildgebungen zu evaluieren. Grundlage dafür waren zwei wissenschaftliche Studien, die in international anerkannten „peer-reviewed“ Fachzeitschriften publiziert worden sind.

Die erste Publikation verglich den CEUS mit der Computertomografie (CT) und Magnetresonanztomografie (MRT) in der Abklärung unklarer Milzläsionen. Alle 46 eingeschlossenen Patienten erhielten eine B-Bild Sonografie, eine Farbdoppleruntersuchung (FKDS) sowie ein CEUS. Die im CEUS festgestellten 53 Milzläsionen wurden in traumatische (Infarkt, Pseudoläsion, Ruptur, Hämatom) sowie nicht-traumatische Läsionen (Hämangiom, Hamartom, maligne und zystische Läsionen) eingeteilt. Die retrospektive Studie verglich dabei die Ergebnisse der CEUS Untersuchungen mit 46 CT und 10 MRT Untersuchungen. Die Studie konnte zeigen, dass CEUS im Vergleich zur CT eine Sensitivität sowie Spezifität von 100 % in der Diagnostik von Milzinfarkten, Hämatomen, Hamartomen, zystischen sowie malignen Läsionen aufweist. Im Vergleich zur MRT ergab sich in der Untersuchung von Pseudoläsionen, Hämangiomen, Hamartomen, zystischen sowie malignen Läsionen ebenfalls eine Sensitivität sowie Spezifität von jeweils 100%. [1]

In der zweiten Publikation wurde der Nutzen des CEUS in der Diagnostik der Erkrankung der hepatischen Echinokokkose untersucht. Insgesamt wurden acht Patienten mit einer hepatischen Echinokokkose-Infektion in die Studie eingeschlossen. Vier der Patienten wiesen dabei eine alveoläre Echinokokkose (AE), zwei Patienten eine zystische Echinokokkose (CE) und zwei weitere Patienten eine unspezifische hepatische Echinokokkose auf. Die Ergebnisse wurden mit denen aus CT, MRT, ¹⁸Fluor-Fluordeoxyglukose - Positronen-Emissions-Tomografie-CT (FDG-PET/CT) und Histologie verglichen. Das von CEUS detektierte Kontrastmittelverhalten in allen vier AE Patienten konnte durch MRT und PET/CT bestätigt werden. In den Patienten mit CE und unspezifischer Echinokokkose stellte man eine fehlende Hypervaskularisierung der entsprechenden Läsionen fest. Dies konnte durch CT, MRT und Doppler Sonografie ebenfalls gezeigt werden. Im Vergleich zu CT, MRT und FDG-PET/CT ergab sich für die CEUS Untersuchung der hepatischen Echinokokkose eine Sensitivität und Spezifität von jeweils 100%. [2]

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Ergebnisse beider Arbeiten die Wertigkeit des CEUS in der Diagnostik unklarer Läsionen parenchymatöser Oberbauchorgane im Vergleich zu herkömmlichen bildgebenden Verfahren aufzeigen. Es ist daher vorstellbar, dass CEUS als gut verfügbare, kostengünstige und nebenwirkungsarme Untersuchungsmethode sowohl in der Beurteilung unklarer Milzläsionen als auch in der Diagnostik der hepatischen Echinokokkose zukünftig vermehrt Anwendung finden kann.

2 Summary

The aim of this thesis was to assess the value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the diagnosis of unclear lesions of parenchymatous upper abdominal organs compared to conventional imaging. This was based on two scientific studies published in internationally recognized peer reviewed journals.

The first publication compared CEUS with computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) in the investigation of unclear splenic lesions. All 46 patients received B-image sonography, Color Doppler as well as CEUS. The 53 splenic lesions identified in CEUS were divided into traumatic (infarct, pseudolesion, rupture, hematoma) and non-traumatic lesions (hemangioma, hamartoma, malignant lesion, cyst). The retrospective study compared the results of the CEUS examinations with 46 computed tomography and 10 magnetic resonance imaging scans. The study showed that CEUS has a sensitivity and specificity of 100% in the diagnosis of splenic infarction, hematomas, hamartomas, cystic and malignant lesions compared to CT. Compared to MRI the analysis of pseudolesion, hemangioma, hamartoma, cystic and malignant lesions also showed a sensitivity and specificity of 100%. [1]

The second publication investigated the benefit of CEUS in the diagnosis of hepatic echinococcosis. A total of eight patients with hepatic echinococcosis infection were included in the study: four patients with alveolar echinococcosis (AE), two patients with cystic echinococcosis (CE) and 2 patients with unspecified hepatic echinococcosis. The results were correlated with those from CT, MRI, ¹⁸fluor-fluorodeoxyglucose - positron-emission tomography-CT (FDG-PET/CT) and histology. The contrast enhancement pattern detected in all four AE patients by CEUS was confirmed by MRI and PET/CT. In patients with CE and non-specific echinococcosis, hypervascularization of the corresponding lesions couldn't be observed. This was also demonstrated by CT, MRI and doppler ultrasonography. Compared to CT, MRI and FDG-PET/CT a sensitivity of 100% and a specificity of 100% could be demonstrated for CEUS examination of hepatic echinococcosis. [2]

To conclude, the results of both studies show the value of CEUS in the diagnosis of unclear lesions of parenchymatous upper abdominal organs compared to conventional imaging procedures. It is therefore conceivable that CEUS could be used more frequently both in the

assessment of unclear splenic lesions and in the diagnosis of hepatic echinococcosis in the future as an easily available, inexpensive examination method with only minor side effects.

3 Einleitung

3.1 Konventionelle Diagnostik parenchymatöser Organe

Als gut verfügbare, kostengünstige und nebenwirkungsfreie Untersuchungsmethode stellt die Sonografie den Goldstandard in der Diagnostik parenchymatöser Oberbauchorgane wie Leber und Milz dar [3-5]. Finden sich allerdings Leber- oder Milzpathologien weist der Ultraschall Einschränkungen auf, da die Differenzierung der Läsionen je nach Größe, Lokalisation und Echogenität sowie die Artdiagnostik durch unterschiedliche Untersuchungsbedingungen erschwert sein kann [3, 6]. Daher kommt zur weiteren Beurteilung häufig die Computertomografie (CT) zum Einsatz, um kleine und unklare Parenchymveränderungen zu detektieren und zu klassifizieren [7, 8]. Dabei sind als Vorteile die gute Verfügbarkeit, die kurze Untersuchungszeit sowie die Reproduzierbarkeit der CT-Untersuchung zu nennen [9]. Die Indikation für ein CT sollte trotz dieser Vorteile aufgrund der hohen Strahlenbelastung, insbesondere bei jungen Patienten, streng gestellt werden [10]. Erhält der Patient jodhaltiges Kontrastmittel (KM) muss über das vorhandene allergische Potential, über potentielle Einschränkungen der Nierenfunktion sowie über eine mögliche Thyreotoxikose aufgeklärt werden [11]. Die laborchemische Bestimmung der Nieren- und Schilddrüsenfunktionswerte ist daher vor einer CT-Untersuchung obligat.

Neben der Computertomografie kommt die Magnetresonanztomografie (MRT) ebenfalls zur Differenzierung von Leber- und Milzläsionen zum Einsatz. Vorteil der MRT ist das Fehlen ionisierender Strahlung und die damit geringeren einhergehenden Risiken für den Patienten [12]. Die MR-Kontrastmittelgabe ist auch möglich bei Patienten mit Hyperthyreose, CT-Kontrastmittelallergie sowie eingeschränkter Nierenfunktion, da dieses im Gegensatz zu CT-Kontrastmittel kein Jod enthält [11, 13]. Bei schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) sollte jedoch auf die Verwendung möglichst verzichtet werden, da die Gefahr einer nephrogenen systemischen Fibrose besteht [12]. Aktueller Gegenstand der Forschung sind vor allem die beschriebenen Gadoliniumablagerungen im Gehirn, welche vor allem nach mehrmaliger Verwendung linearer MR-Kontrastmittel (beispielsweise Gadopentetat-Dimeglumin) beschrieben wurden. Die genaue langfristige klinische und gesundheitliche Relevanz ist jedoch bisher nicht geklärt, so dass die Europäische Arzneimittelagentur die Zulassung für intravenöse lineare gadoliniumhaltige Kontrastmittel begrenzte [14-16]. Einschränkung der MRT bestehen vor allem

aufgrund der langen Untersuchungszeiten und der vergleichsweise hohen Kosten. Ebenso kann der geringe Platz im MR Gerät bei klaustrophobischen Patienten ein limitierender Faktor sein. Kontraindiziert sind ferromagnetische Metalle, die durch Materialerwärmung oder -bewegung ein erhöhtes Verletzungsrisiko besitzen [12]. Des Weiteren können elektrische Implantate wie Herzschrittmacher oder Cochlea-Implantate in ihrer Funktion beeinträchtigt werden [12, 13].

Eine weitere radiologische Untersuchungsmodalität ist das PET/CT (Positronen-Emissions-Tomografie-Computertomografie). Neben der Verwendung in der Diagnostik maligner Erkrankungen, kommt es auch zur Beurteilung der hepatischen Echinokokkose zum Einsatz. Der größte limitierende Faktor der Untersuchung besteht in der - im Vergleich zur konventionellen CT - geringfügig höheren Strahlenbelastung für den Patienten durch die zusätzliche PET-Komponente und der nicht flächendeckenden Verfügbarkeit der Untersuchung. Auch die bisher nicht immer geklärte Erstattungslage der Untersuchung durch die Krankenversicherer schränkt diese Methode aktuell noch ein. Die Indikation sollte daher streng gestellt werden.[17-19]

3.2 Kontrastmittelverstärkter Ultraschall (CEUS)

3.2.1 Prinzipien der Kontrastmitteldarstellung

Als alternative Untersuchungsmethode gewinnt der kontrastmittelverstärkte Ultraschall (CEUS) an immer größerer Bedeutung. Die Grundlage sind dabei kleine Mikrobläschen, die durch Anregung mittels Ultraschall oszillieren können und dadurch einen zusätzlichen gewebeunabhängigen Kontrast erzeugen können [20, 21]. Diese zeichnen sich in Kontrastmitteln der zweiten Generation dadurch aus, dass sie aus einem schwer wasserlöslichen Gas und einer schützenden, flexiblen und hydrophilen Lipidschicht bestehen. Dabei sind sie in etwa so groß wie ein einzelner Erythrozyt, wodurch sie frei kapillargängig sind [22, 23]. Des Weiteren treten sie auf Grund ihrer chemischen Struktur nicht in den Extrazellularraum über und verbleiben im Gegensatz zu im CT- oder MRT verwendetem Kontrastmittel im vaskulären System [24]. Diese Moleküleigenschaften haben zur Folge, dass der Blutfluss bis ins Kapillarbett in Echtzeit beurteilbar ist [24, 25]. Auf Grund dieser Fähigkeit werden diese Ultraschallkontrastmittel auch als *Bloodpool*-Kontrastmittel bezeichnet [26, 27]. Charakteristisch ist die schnelle

Eliminierung des Kontrastmittels nach Injektion. So verlässt das Gas bereits nach wenigen Minuten die Mikrobläschen und wird anschließend über die Lunge abgeatmet [28]. Das Kontrastverhalten ist abhängig von dem gewählten Kontrastmittel, wobei die Größe der Mikrobläschen, das enthaltene Gas und dessen Dichte, die umgebende Hülle sowie die Lebensdauer der Bläschen eine entscheidende Rolle spielen [23].

Das Wirkprinzip des Ultraschallkontrastmittels beruht auf verschiedenen Grundsätzen. Zum einen ist der akustische Impedanzunterschied zu nennen. Das in den Mikrobläschen enthaltene Gas besitzt auf Grund von dessen Komprimierbarkeit einen niedrigeren akustischen Schwellenwiderstand als das umgebende Medium Blut. Treffen Ultraschallwellen nun auf die Grenzfläche zwischen Gas und Blut, kommt es zu einer Reflexion des Signales. Die Intensität dieses Echos ist abhängig vom Impedanzunterschied der Medien. Je größer dieser Unterschied ist, desto stärker ist somit die vom Ultraschallgerät detektierte Echogenität.[20, 21, 23, 29, 30]

Trifft ein akustisches Signal auf ein Mikrobläschen, beginnt dieses zu oszillieren. Dabei kommt es zu einer asymmetrischen Schwankung des Teilchens, da es weniger komprimiert wird als es expandiert. Dadurch werden eintreffende Ultraschallwellen nicht nur reflektiert, sondern rückgestreut, wodurch ein intensiveres Echo entsteht. Ist der Schalldruck groß genug, entsteht eine harmonische Schwingung der Bläschen nahe ihrer Resonanzfrequenz. Diese nichtlineare Oszillation ist eine der wichtigsten Prinzipien des Kontrastmittelverstärkten Ultraschalls. Dabei ist das Resonanzverhalten direkt abhängig von der eintreffenden Schalldruckamplitude (siehe Abbildung 1).[20, 21, 29, 31]

Die Höhe des Schalldruckes kann mit Hilfe des Mechanischen Index (MI) am Ultraschallgerät variiert werden. Wird der MI sehr niedrig gewählt, kommt es zu einer reinen Reflektion des akustischen Signales, man spricht von einem linearen Verhalten. Wird der MI zu hoch gewählt, werden die Mikrobläschen zerstört. Während dieser Bläschendestruktion entsteht ein sehr kurzes, intensives, nichtlineares Signal, welches als stimulierte akustische Emission (SAE) bezeichnet wird. Die SAE Bildgebung ist äußerst sensitiv und kann ohne spezielle Bildgebungssoftware dargestellt werden.[20, 24, 26, 27, 32] Bei Kontrastmitteln der zweiten Generation wird das Low-MI-Verfahren bevorzugt, um die Zerstörung der Mikrobläschen gering zu halten, eine dauerhafte Oszillation zu erreichen und somit eine kontinuierliche Untersuchung in Echtzeit zu ermöglichen [26].

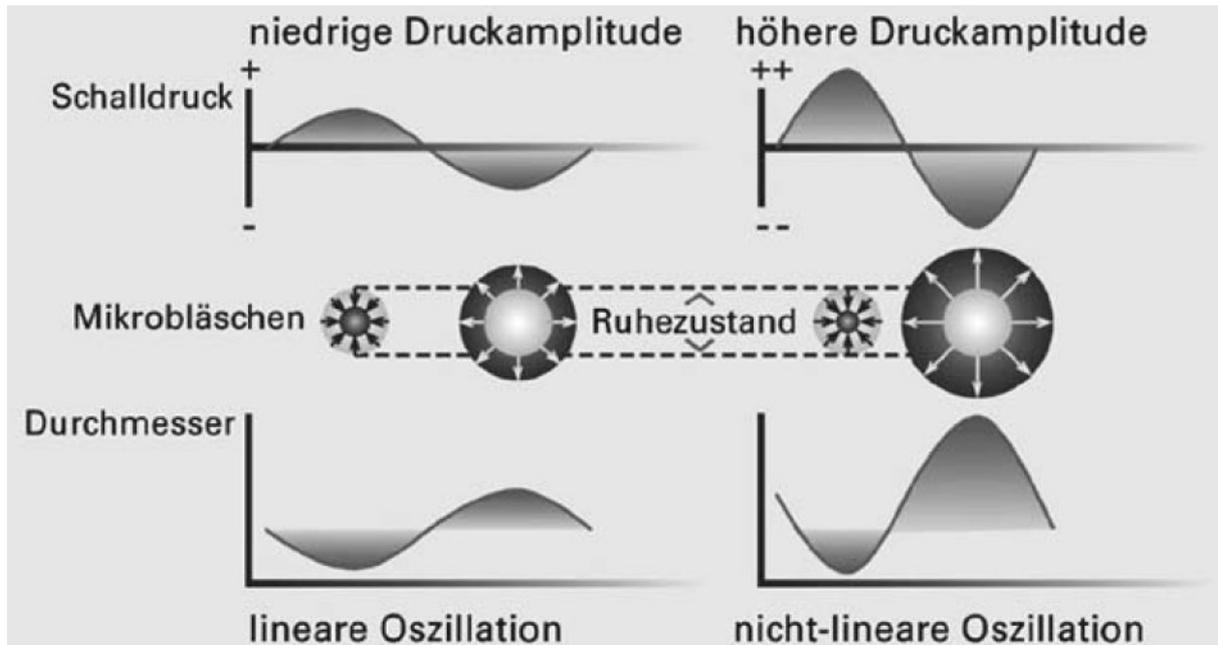


Abbildung 1. Einfluss der Druckamplitude auf die Oszillation der Mikrobläschen
 (modifiziert aus Albrecht [20])

Ein weiteres technisches Verfahren zur Kontrastmitteldarstellung ist das sogenannte Pulsinversions Prinzip. Hierfür sendet der Schallkopf kurz nacheinander zwei um 180° verschobene Impulse aus. Im Anschluss wird die Echoantwort beider Signale vom Ultraschallgerät detektiert und addiert (siehe Abbildung 2).[21]

Findet sich nun ein Medium wie das umgebende Organgewebe im Schallfeld, kommt es zu einer Auslöschung des Signals. Ursache hierfür ist die lineare Reflexion des Gewebes und die damit einhergehende Summe beider ausgesendeten Ultraschallsignale, welche Null ergibt. Treffen die ausgesendeten Impulse jedoch ein nichtlinear reflektierendes Teilchen, wie beispielsweise ein Mikrobläschen, entstehen asymmetrische Reflexionen, welche zu einer Echoantwort führen. Somit werden bei der Phaseninversion lineare Reflektoren unterdrückt, während nichtlineare Reflektoren für eine Signalverstärkung im Ultraschallbild verantwortlich sind.[20, 21, 24, 26, 33]

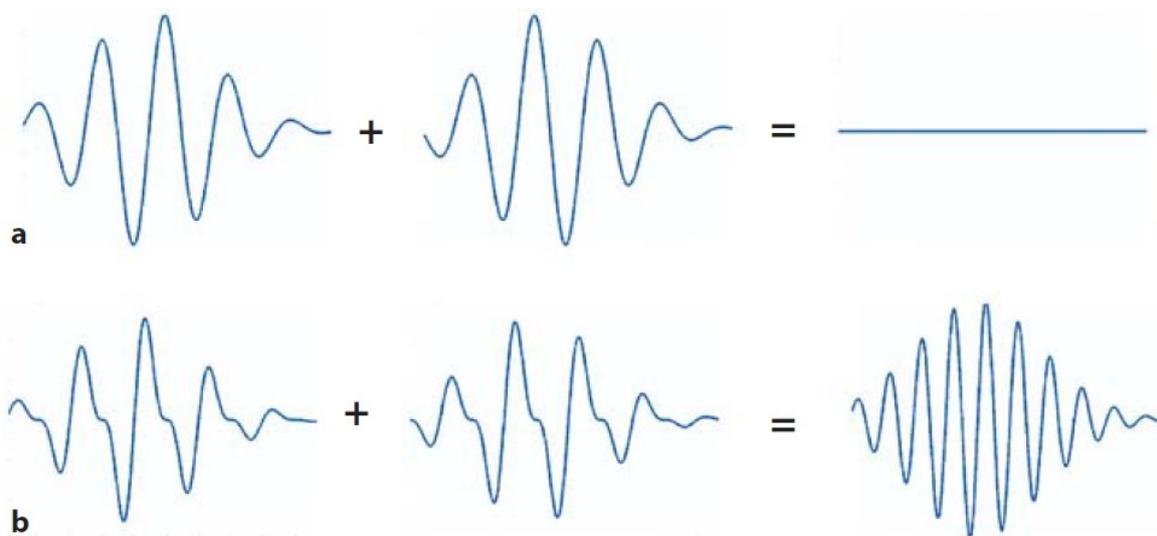


Abbildung 2. Prinzip der Pulsinversion

- a) Darstellung eines linearen Reflektors: Die Summe beider Impulse ergibt ein Signal = 0
 b) Darstellung eines nichtlinearen Reflektors: Die Summe beider Impulse ergibt ein Signal $\neq 0$

(modifiziert aus Stride [21])

3.2.2 Kontrastmitteleigenschaften

In Europa kommt häufig das Kontrastmittel SonoVue® (Bracco, Mailand, Italien) der zweiten Generation zum klinischen Einsatz. Dieses enthält Mikrobläschen von durchschnittlich 2-10 μm Größe, bestehend aus dem inerten, hydrophoben Gas Schwefelhexafluorid als Kern und einer stabilisierenden hydrophilen Phospholipidhülle [24, 26-28]. Bei dem Schwefelhexafluorid Anteil des Kontrastmittels handelt es sich um ein ungiftiges Gas, welches sehr stabil und gleichzeitig reaktionsträge ist [24]. Es wird ausschließlich respiratorisch eliminiert und enthält kein Jod, wodurch die Anwendung bei Nieren-, Leber-, Schilddrüsenfunktionsstörungen sowie einer Jod-Allergie möglich ist [22, 29, 30, 34].

Zu beachten sind möglich auftretende Nebenwirkungen, die jedoch im Vergleich zu anderen radiologischen Kontrastmitteln als selten und vergleichsweise komplikationsarm anzusehen sind [30, 35-38]. Dabei ist vor allem die anaphylaktische Reaktion von besonderer klinischer Bedeutung, welche statistisch gesehen in der Literatur bei 1:10.000 Untersuchungen beobachtet werden kann [22, 35]. SonoVue® sollte nicht zusammen mit Dobutamin bei Patienten mit

kardiovaskulärer Instabilität verwendet werden [39]. Das Kontrastmittel ist bei Unverträglichkeit gegen die enthaltenen Substanzen, Patienten mit Rechts-Links-Shunts, schwerer pulmonaler Hypertonie (Pulmonalarterieller Druck > 90 mmHg), unkontrollierter systemischer Hypertonie sowie Patienten mit einem Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS) kontraindiziert [39].

3.2.3 Kontrastmittelverhalten der parenchymatösen Organe Milz und Leber

CEUS eignet sich gut in der Diagnostik parenchymatöser Oberbauchorgane wie zum Beispiel Leber und Milz. Die Milz zeigt dabei ein charakteristisches Kontrastmittelverhalten [25]. Nach der Kontrastmittelinjektion kommt es zunächst zu einer inhomogenen Kontrastierung der Milz während der arteriellen Phase (10-35 s), dem sogenannten Zebra Muster [26, 30, 40]. Dieses Phänomen ist ebenso bei CT-Untersuchungen der Milz beschrieben [30]. Als Ursache wird der unterschiedliche Blutfluss des Kontrastmittels in der roten und weißen Pulpa diskutiert [40]. Dieser Effekt dauert ca. 60 s an und geht anschließend in eine homogene KM-Anreicherung des Milzparenchyms über, welche für ca. 5-7 min anhält [26, 30, 40, 41]. Grund dafür ist die besondere Eigenschaft der Milz die Mikrobäschen zu sequestrieren, wodurch im Vergleich zu anderen Organen eine langanhaltende Echogenität der Milz erzeugt wird [30, 40, 42]. Diese milzspezifische Kontrastmittelanreicherung erlaubt die nähere Differenzierung fokaler Milzläsionen [30].

Auch Pathologien der Leber können anhand des Kontrastmittelverhaltens des CEUS näher charakterisiert werden [6]. Durch die Blutversorgung aus der *Arteria hepatica* und der Pfortader ergeben sich drei unterschiedliche Kontrastmittelphasen [43]. 10-20 s nach Kontrastmittelinjektion beginnt die arterielle Phase, welche in die portal-venösen Phase 35-40 s nach KM-Gabe übergeht. Nach etwa 120 s folgt die späte Phase [6, 34, 43]. Die Kenntnis dieser Phasen ist wichtig, um Leberläsionen anhand ihres jeweiligen Kontrastmittelverhaltens differenzieren zu können.

3.2.4 Vor- und Nachteile von CEUS

Limitationen des CEUS sind der konventionellen Sonografie ähnlich. So ist die Aussagekraft des CEUS bei Meteorismus, Adipositas und verminderter Compliance des Patienten reduziert. Die Darstellung der Läsionen kann je nach Größe und Lage ebenfalls erschwert sein. Die

Qualität der Untersuchung ist außerdem stark von der Erfahrung des Untersuchers sowie von der richtigen Geräteeinstellung abhängig.[34, 44, 45]

In der Diagnostik von Läsionen parenchymatöser Organe bietet der CEUS viele Vorteile gegenüber CT und MRT. Als schnell verfügbare Untersuchungsmodalität ist der Einsatz des CEUS direkt am Patientenbett möglich. Dies ist vor allem bei schwer kranken Patienten von Nutzen, da so strapazierende Transportwege für den Patienten reduziert werden können. Die fehlende ionisierende Strahlung, die im Vergleich relativ niedrigen Kosten sowie die geringe Nebenwirkungsrate erlauben bei Bedarf eine mehrmalige Wiederholung der Untersuchung. CEUS kann des Weiteren bei Patienten mit Klaustrophobie sowie nicht MRT-tauglichen Implantaten eingesetzt werden.[25, 43, 46-48]

3.3 Fragestellung und Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit untersuchte die bildgebende Diagnostik von Pathologien parenchymatöser Oberbauchorgane. Ziel war es dabei festzustellen, welchen Nutzen der kontrastmittelverstärkte Ultraschall im Vergleich zu herkömmlichen bildgebenden Verfahren in der Beurteilung von Leber- und Milzläsionen besitzt. Grundlage dieser kumulativen Doktorarbeit sind zwei Publikationen, die sich mit dieser Fragestellung näher beschäftigten.

Die erste Arbeit „Single-center study: The diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for assessing focal splenic lesions compared to CT and MRI.“ wurde im September 2019 in dem Journal „Clinical Hemorheology and Microcirculation“ veröffentlicht. In der Studie wurde die Bildgebung unklarer Milzläsionen von 46 Patienten im Alter von 19 bis 83 Jahren retrospektiv ausgewertet. Alle Patienten erhielten mindestens eine CEUS-Untersuchung. Die insgesamt 53 CEUS-Untersuchungen wurden mit den Ergebnissen der herkömmlichen bildgebenden Verfahren CT und MRT verglichen. In dieser Studie wurden 46 CT und 10 MRT Untersuchungen durchgeführt. Die Milzläsionen wurden anhand der klinischen Fragestellung in die Gruppen traumatisch und nicht-traumatische Läsionen untergliedert. Anschließend wurde die Wertigkeit der CEUS im Vergleich zu den herkömmlichen bildgebenden Verfahren CT und MRT anhand der berechneten Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert bestimmt.[1]

Die Zusammenarbeit zwischen der Doktorandin Franziska Anna Maria Lindner und Herrn Dr. med. Vincent Schwarze entstand durch das gemeinsame Forschungsgebiet des

kontrastmittelverstärkten Ultraschalls. Beide Autoren leisteten einen gleichwertigen Beitrag zu der Arbeit „Single-center study: The diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for assessing focal splenic lesions compared to CT and MRI“. Herr Dr. med. Vincent Schwarze übernahm die Entwicklung des Studienkonzepts. Die Doktorandin Frau Franziska Anna Maria Lindner führte selbstständig die gesamte Datenerhebung durch und wertete die Ergebnisse vollständig statistisch aus. Die Interpretation der Ergebnisse erfolgte zum überwiegenden Teil durch die Doktorandin. Das Manuskript wurde in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. med. Vincenz Schwarze geschrieben. Frau Franziska Anna Maria Lindner verfasste den Bereich Material und Methoden, Herr Dr. med. Schwarze die Bereiche Einleitung, Ergebnisse und Diskussion. Aus diesem Grund handelt es sich bei dieser Veröffentlichung um eine geteilte Erstautorenschaft.

Die zweite Arbeit „The use of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the diagnostic evaluation of hepatic echinococcosis“ wurde im Oktober 2018 in dem Journal „Clinical Hemorheology and Microcirculation“ veröffentlicht. Schwarze et al. untersuchte 36 Patienten mit hepatischer Echinokokkose. Davon wurden 8 Patienten im Alter von 27 bis 62 Jahren, welche eine CEUS-Untersuchung in einem Zeitraum von 2008 bis 2016 hatten, in die Studie eingeschlossen. Ziel der Arbeit war es, die Wertigkeit des CEUS festzustellen. Dafür wurden die Ergebnisse des CEUS in der Diagnostik der hepatischen Echinokokkose mit denen aus CT, MRT, FDG-PET (18F-Fluorodeoxyglukose - Positronen-Emissions-Tomografie) und Histologie verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass die Sensitivität und Spezifität von CEUS im Vergleich zu CT, MRT und FDG-PET bei jeweils 100% liegt.[2]

Die Doktorandin Frau Franziska Anna Maria Lindner führte die Datenerhebung sowie die statistische Auswertung selbstständig durch. Des Weiteren übernahm sie die kritische Überprüfung des Manuskripts.

4 Publikationen

4.1 Publikation 1

Schwarze, V.¹, F. Lindner¹, C. Marschner, G. Negrao de Figueiredo, J. Rübenthaler, and D. A. Clevert, *Single-center study: The diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for assessing focal splenic lesions compared to CT and MRI*. Clinical Hemorheology and Microcirculation, 2019.

¹ Ko-Erstautoren

DOI: 10.3233/CH-199204

4.2 Publikation 2

Schwarze, V., K. Mueller-Peltzer, G. Negro de Figueiredo, F. Lindner, J. Rübenthaler, and D.A. Clevert, *The use of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the diagnostic evaluation of hepatic echinococcosis*. Clinical Hemorheology and Microcirculation, 2018.

DOI: 10.3233/CH-189310

5 Literaturverzeichnis

1. Schwarze, V., et al., *Single-center study: The diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for assessing focal splenic lesions compared to CT and MRI*. Clin Hemorheol Microcirc, 2019.
2. Schwarze, V., et al., *The use of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the diagnostic evaluation of hepatic echinococcosis*. Clin Hemorheol Microcirc, 2018.
3. Caremani, M., et al., *Focal splenic lesions: US findings*. J Ultrasound, 2013. **16**(2): p. 65-74.
4. Battaglia, V. and R. Cervelli, *Liver investigations: Updating on US technique and contrast-enhanced ultrasound (CEUS)*. Eur J Radiol, 2017. **96**: p. 65-73.
5. Kaltenbach, T.E., et al., *Prevalence of benign focal liver lesions: ultrasound investigation of 45,319 hospital patients*. Abdom Radiol (NY), 2016. **41**(1): p. 25-32.
6. Zarzour, J.G., et al., *Contrast-enhanced ultrasound of benign liver lesions*. Abdom Radiol (NY), 2018. **43**(4): p. 848-860.
7. Rabushka, L.S., A. Kawashima, and E.K. Fishman, *Imaging of the spleen: CT with supplemental MR examination*. Radiographics, 1994. **14**(2): p. 307-32.
8. Helmberger, T., W. Sommer, and C.J. Zech, *Leber*, in *Duale Reihe Radiologie*, M. Reiser, F.-P. Kuhn, and J. Debus, Editors. 2017, Georg Thieme Verlag.
9. Laks, S., M. Macari, and H. Chandarana, *Dual-energy computed tomography imaging of the aorta after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm*. Semin Ultrasound CT MR, 2010. **31**(4): p. 292-300.
10. Hünenbein, R., *Computertomografie (CT)*, in *Duale Reihe Radiologie*, M. Reiser, F.-P. Kuhn, and J. Debus, Editors. 2017, Georg Thieme Verlag.
11. Hünenbein, R., *Röntgenkontrastmittel*, in *Duale Reihe Radiologie*, M. Reiser, F.-P. Kuhn, and J. Debus, Editors. 2017, Georg Thieme Verlag.
12. Hünenbein, R., *Magnetresonanztomografie (MRT)*, in *Duale Reihe Radiologie*, M. Reiser, F.-P. Kuhn, and J. Debus, Editors. 2017, Georg Thieme Verlag.
13. Hünenbein, R., *MR-Kontrastmittel*, in *Duale Reihe Radiologie*, M. Reiser, F.-P. Kuhn, and J. Debus, Editors. 2017, Georg Thieme Verlag.
14. Dekkers, I.A., R. Roos, and A.J. van der Molen, *Gadolinium retention after administration of contrast agents based on linear chelators and the recommendations of the European Medicines Agency*. Eur Radiol, 2018. **28**(4): p. 1579-1584.
15. Radbruch, A., et al., *Gadolinium retention in the dentate nucleus and globus pallidus is dependent on the class of contrast agent*. Radiology, 2015. **275**(3): p. 783-91.
16. Kanda, T., et al., *High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material*. Radiology, 2014. **270**(3): p. 834-41.
17. Metser, U., et al., *Solid splenic masses: evaluation with 18F-FDG PET/CT*. J Nucl Med, 2005. **46**(1): p. 52-9.
18. Boellaard, R., et al., *FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015. **42**(2): p. 328-54.
19. Reuter, S., et al., *Structured treatment interruption in patients with alveolar echinococcosis*. Hepatology, 2004. **39**(2): p. 509-17.

20. Albrecht, T. and J. Hohmann, *Ultrasound contrast agents*. Radiologe, 2003. **43**(10): p. 793-804.
21. Stride, E., *Physical principles of microbubbles for ultrasound imaging and therapy*. Cerebrovasc Dis, 2009. **27 Suppl 2**: p. 1-13.
22. Rubenthaler, J., et al., *CEUS-diagnostic workup of cystic renal lesions*. Radiologe, 2018.
23. Lindner, J.R., *Microbubbles in medical imaging: current applications and future directions*. Nat Rev Drug Discov, 2004. **3**(6): p. 527-32.
24. Greis, C., *Technology overview: SonoVue (Bracco, Milan)*. Eur Radiol, 2004. **14 Suppl 8**: p. P11-5.
25. Gorg, C., *The forgotten organ: contrast enhanced sonography of the spleen*. Eur J Radiol, 2007. **64**(2): p. 189-201.
26. Miele, V., et al., *Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in blunt abdominal trauma*. Br J Radiol, 2016. **89**(1061): p. 20150823.
27. von Herbay, A., et al., *Contrast-enhanced ultrasonography with SonoVue: differentiation between benign and malignant lesions of the spleen*. J Ultrasound Med, 2009. **28**(4): p. 421-34.
28. Rubenthaler, J., M. Reiser, and D.A. Clevert, *Diagnostic vascular ultrasonography with the help of color Doppler and contrast-enhanced ultrasonography*. Ultrasonography, 2016. **35**(4): p. 289-301.
29. Greis, C., *Ultrasound contrast agents as markers of vascularity and microcirculation*. Clin Hemorheol Microcirc, 2009. **43**(1-2): p. 1-9.
30. Sidhu, P.S., et al., *The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017 (Long Version)*. Ultraschall Med, 2018. **39**(2): p. e2-e44.
31. Horng, A., M. Reiser, and D.A. Clevert, *Current developments in vascular ultrasound*. Radiologe, 2009. **49**(11): p. 998-1004.
32. Uhlendorf, V., F.D. Scholle, and M. Reinhardt, *Acoustic behaviour of current ultrasound contrast agents*. Ultrasonics, 2000. **38**(1-8): p. 81-6.
33. Wilson, S.R. and P.N. Burns, *Microbubble-enhanced US in body imaging: what role?* Radiology, 2010. **257**(1): p. 24-39.
34. Muller-Peltzer, K., et al., *Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) of the liver : Critical evaluation of use in clinical routine diagnostics*. Radiologe, 2017. **57**(5): p. 348-355.
35. Piscaglia, F. and L. Bolondi, *The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations*. Ultrasound Med Biol, 2006. **32**(9): p. 1369-75.
36. Tang, C., et al., *Safety of Sulfur Hexafluoride Microbubbles in Sonography of Abdominal and Superficial Organs: Retrospective Analysis of 30,222 Cases*. J Ultrasound Med, 2017. **36**(3): p. 531-538.
37. Main, M.L., J.H. Goldman, and P.A. Grayburn, *Thinking outside the "box"-the ultrasound contrast controversy*. J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(25): p. 2434-7.
38. Main, M.L., *Ultrasound contrast agent safety: from anecdote to evidence*. JACC Cardiovasc Imaging, 2009. **2**(9): p. 1057-9.
39. Appis, A.W., M.J. Tracy, and S.B. Feinstein, *Update on the safety and efficacy of commercial ultrasound contrast agents in cardiac applications*. Echo Res Pract, 2015. **2**(2): p. R55-62.
40. Omar, A. and S. Freeman, *Contrast-enhanced ultrasound of the spleen*. Ultrasound, 2016. **24**(1): p. 41-9.

41. Zavariz, J.D., et al., *Common and uncommon features of focal splenic lesions on contrast-enhanced ultrasound: a pictorial review*. Radiol Bras, 2017. **50**(6): p. 395-404.
42. Lim, A.K., et al., *Evidence for spleen-specific uptake of a microbubble contrast agent: a quantitative study in healthy volunteers*. Radiology, 2004. **231**(3): p. 785-8.
43. Claudon, M., et al., *Guidelines and good clinical practice recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the liver - update 2012: A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS*. Ultrasound Med Biol, 2013. **39**(2): p. 187-210.
44. Dietrich, C.F., et al., *Pitfalls and artefacts using contrast enhanced ultrasound*. Z Gastroenterol, 2011. **49**(3): p. 350-6.
45. Rubenthaler, J., et al., *Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) of the Kidneys by Using the Bosniak Classification*. Ultraschall Med, 2016. **37**(3): p. 234-51.
46. Pang, E.H.T., et al., *Contrast-Enhanced Ultrasound of the Liver: Optimizing Technique and Clinical Applications*. AJR Am J Roentgenol, 2018. **210**(2): p. 320-332.
47. Smith, A.B., A. Filby, and L.M. Carr, *Heterogeneity in patient diagnostic pathways: an example from contrast-enhanced ultrasound diagnostic scans for focal liver lesions*. BMC Res Notes, 2014. **7**: p. 199.
48. Sirli, R., et al., *Contrast enhanced ultrasound in focal liver lesions--a cost efficiency study*. Med Ultrason, 2010. **12**(4): p. 280-5.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Einfluss der Druckamplitude auf die Oszillation der Mikrobläschen.....	8
Abbildung 2. Prinzip der Pulsinversion.....	9

7 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn PD. Dr. med. Johannes Rübenthaler für seine herausragende Betreuung, sein enormes Engagement und unermüdliche Unterstützung bedanken. Er stand mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite und brachte mir als Mentor und Vorbild die Freude am wissenschaftlichen Arbeiten näher. Vielen Dank für deine stetige Zuversicht, ich hätte mir keinen besseren Doktorvater vorstellen können.

Mein Dank geht außerdem an Herrn Prof. Dr. med. Jens Ricke für die Möglichkeit der Promotion am Institut.

Des Weiteren bedanke ich mich bei allen Ko-Autoren der Publikationen für die gute Zusammenarbeit, insbesondere Herrn Dr. med. Vincent Schwarze.

Ich danke all meinen Freunden für ihre liebevolle Unterstützung und Geduld, die sie mir all die Jahre entgegengebracht haben. Danke, dass ihr immer an mich geglaubt habt.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern und meinen Brüdern für die stetige Unterstützung danken. Ohne euch wäre diese Promotion nicht möglich gewesen. Danke für eure aufbauenden Worte, euer fortwährender Beistand und Glaube an mich. Ich bin euch jeden Tag aufs Neue dafür dankbar!