

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen

Abteilung Innere Medizin I

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. N. P. Malek

Kontrastmittelsonographie mit SonoVue® bei der
Unterscheidung zwischen benignen und malignen
Läsionen in Lymphknoten, Pankreas und Milz

Inaugural- Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard- Karls- Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Sarah-Laura Sänger
aus Bonn

2012

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatterin: Frau Professor Dr. A. von Herbay, Tübingen
2. Berichterstatter: Herr Professor Dr. N. P. Malek

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	4
1. Einleitung	6
1.1. Historische Entwicklung des Ultraschalls.....	6
1.2. Historische Entwicklung der Kontrastmittelsonographie.....	9
1.3. Sonographische Diagnostik der Lymphknoten	12
1.4. Sonographische Diagnostik des Pankreas	16
1.5. Sonographische Diagnostik der Milz	19
2. Fragestellung	21
3. Material und Methodik	23
3.1. Ultraschall und Farbkodierte Duplexsonographie.....	23
3.2. SonoVue®.....	25
3.3. Phaseninversionssonographie.....	28
3.4. Cadence-Contrast-Pulse-Sequencing-Technik (Cadence-CPS-Technik)...	30
3.5. Untersuchung von Lymphknoten.....	31
3.5.1. Patienten und Diagnosen.....	31
3.5.2. Untersuchung der Lymphknoten mit Kontrastmittelsonographie	35
3.6. Untersuchung des Pankreas	37
3.6.1. Patienten und Diagnosen.....	37
3.6.2. Untersuchung des Pankreas mit Kontrastmittelsonographie	40
3.7. Untersuchung der Milz	41
3.7.1. Patienten und Diagnosen.....	41
3.7.2. Untersuchung der Milz mit Kontrastmittelsonographie	43
3.8. Auswertung der Daten.....	44
3.8.1. Lymphknoten	44
3.8.2. Pankreas.....	50
3.8.3. Milz.....	55
3.9. Statistik	57
3.10. Materialien	58
4. Ergebnisse	59
4.1. Untersuchung der Lymphknoten	59
4.1.1. Analyse der Lymphknoten in der B-Bild-Sonographie	59
4.1.2. Analyse der Lymphknoten in der Kontrastmittelsonographie.....	68
4.2. Untersuchung des Pankreas	86
4.2.1. Analyse der Pankreasraumforderungen in der B-Bild-Sonographie	86
4.2.2. Analyse der Pankreasraumforderungen in der Kontrastmittelsonographie	94
4.3. Untersuchung der Milz	100
4.2.1. Analyse der Milzläsionen in der Kontrastmittelsonographie	100
4.4. Richtigkeit der Verdachtsdiagnose.....	115
4.4.1. B-Bild-Sonographie.....	115
4.4.2. Kontrastmittelsonographie mit SonoVue®	117
5. Diskussion	124

5.1. Untersuchung der Lymphknoten	124
5.1.1. B-Bild-Sonographie	124
5.1.2. Kontrastmittelverstärkte Sonographie	128
5.1.3. Vergleich der Methoden	129
5.2. Untersuchung von Pankreasläsionen	131
5.2.1. B-Bild-Sonographie	131
5.2.2. Kontrastmittelverstärkte Sonographie	132
5.3. Untersuchung von Milzläsionen.....	137
6. Zusammenfassung	141
7. Literaturverzeichnis.....	143
8. Anhang	150
8.1. Abbildungsverzeichnis.....	150
8.2 Tabellenverzeichnis.....	151
8.3 Abkürzungsverzeichnis.....	153
8.4 Danksagung	154

1. Einleitung

1.1. Historische Entwicklung des Ultraschalls

Die Entdeckung des Ultraschalls ist auf Beobachtungen des 17. Jahrhunderts zurückzuführen. Damals lag das Interesse der Forscher darin, die übersinnliche Orientierungsgabe von Fledermäusen in Dunkelheit zu erkundigen. Aus Beobachtungen, in welchen sie sich trotz verbundener Augen im Flug orientieren und Hindernissen ausweichen konnten, resultierte dann die These, dass die Fledermäuse sich mithilfe von Schallwellen orientieren, die für den Menschen nicht hörbar sind. Diese Wellen bekamen den Namen Ultraschall (Keidel 1950).

Ein gewaltiger Schritt nach vorne in der Physik des Ultraschalls wurde von Jaques und Pierre Curie 1880 getan. Sie entdeckten, dass bestimmte Kristalle mit einem elektrischen Potential reagieren, wenn mechanischer Stress induziert wird. Dies wurde der Piezoelektrische Effekt genannt. Die Beziehung von den kristallinen Strukturen und den entsprechenden Veränderungen in der elektrischen Spannung schuf Möglichkeiten, um Ultraschall zum Beispiel in Echolot-Geräten zu verwenden.

Die ersten technischen Geräte, die nach dem Impuls-Echo-Prinzip gebaut wurden, sind z.B. das Echolot von Schiffen, welche die Schallwellen zur Ortung von Fischschwärmen oder U- Booten und zur Meerestiefenbestimmung benutzen (Maxim 1912).

In der Medizin hat die Benutzung des Ultraschalls ein sehr vielseitiges und kompetentes Untersuchungsmittel begründet.

Der erste diagnostische Gebrauch des Ultraschalls erfolgte im Jahre 1942 durch den Neurologen Dussik unter dem Begriff der Hyperphonographie (Dussik 1942). Im Jahre 1949 wurde durch Ludwig und Struthes das Impuls-Echoverfahren (Reflexionstechnik) entwickelt. Dieses stellt bis heute die Grundlage für die Ultraschalldiagnostik dar (Ludwig 1949; Kaarmann 1991). Der schottische Professor Ian Donald von der Universität Glasgow zeigte mit seinen Kollegen des Glasgow Royal Maternity Hospital ein großes Interesse an

der Ultraschalltechnik, was zu den ersten diagnostischen Anwendungen führte. Mit dem medizinischen Physiker Tom Brown und Gynäkologen Dr. John MacVicar verbesserte er die Ausrüstung, um eine Differenzierung der Pathologien bei Freiwilligen zu ermöglichen. Diese Ergebnisse wurden in The Lancet am 7. Juni 1958 publiziert. Die „Investigation of Abdominal masses by Pulsed Ultrasound“ ist wohl eine der bedeutendsten Schriften im Gebiet der medizinischen Bildgebung (Donald, Macvicar et al. 1958).

Anlässlich seines Vortrages „Über das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels“ im Jahre 1842 berichtete Christian Johann Doppler (1803-1853) von seinen Beobachtungen, dass die schnelle Bewegung der Sterne auf die Erde zu bzw. von der Erde weg die Veränderungen des Sternenlichtes bedinge. Dies war die Grundlage für das von ihm formulierte Grundprinzip, dass die Frequenzänderung der von einem Objekt ausgehenden bzw. reflektierten Wellen abhängig ist von der Bewegung des Objektes und dem Betrachter relativ zueinander. Dies ist für alle Wellenarten, somit auch für Schallwellen, gültig (von Herbay 1996; Wermke and Gassmann 1998).

Bewegt sich der Beobachter auf eine Schallquelle zu, wird von ihm eine höhere Schallfrequenz wahrgenommen, als sie von der Schallquelle ausgesendet wird. Im Alltag kann man dieses Phänomen der Frequenzänderung bei Annäherung bzw. Entfernung der Schallquelle vom Betrachter erleben, wie z.B. beim Vorbeifahren eines Rettungswagens. Dieses Verfahren nach Doppler, das Dopplerverfahren, wird in der Ultraschalldiagnostik als Grundlage für die Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeit in Gefäßen verwendet.

1960 beschrieben Satomura und Kaneko (Satomura and Kaneko 1960) das Ultraschall-Strömungsmessverfahren nach dem Dopplerprinzip. Beruhend darauf entwickelten zwei Forschergruppen unabhängig voneinander das gepulste Ultraschall- Dopplerverfahren: Peronneau im Jahre 1969 (Peronneau, Deloche et al. 1969; Peronneau, Xhaard et al. 1976) und Baker 1970 (Baker 1970). Dies ermöglichte eine neue Dimension zur nicht-invasiven Diagnostik des Blutflusses in Gefäßen. Gramiak und Shah beschrieben 1968 eine bessere

echokardiographische Bildgebung nach Injektion einer gashaltigen Lösung (Gramiak and Shah 1968). Diese Beobachtung eröffnete den Weg zur systematischen Entwicklung von Ultraschallkontrastmitteln, welche das Echosignal verstärken.

1.2. Historische Entwicklung der Kontrastmittelsonographie

Ebenfalls in den späten 1960er Jahren machte der Kardiologe Dr. Charles Joiner eine entscheidende Entdeckung. Wenn er einem Patienten Indozyanin Grün injizierte, um über einen linksventrikulären Katheter das kardiale Output zu messen, trat eine Verstärkung des Ultraschallsignals im Ventrikel auf. Gramiak and Shah verhalfen zur Lösung des Rätsels: bei jeder Bolus-Injektion von Indozyanin bildeten sich Luftbläschen an der Katheterspitze, welche die Signalverstärkung verursachten (Gramiak and Shah 1968). Somit war das Prinzip des echoverstärkenden Effektes von luft- oder gasgefüllten Bläschen geboren.

Der Gebrauch dieser frühen Kontrastmittel war jedoch durch die geringe Stabilität der Blasen limitiert. Da die Blasen zu instabil und groß für den transpulmonalen Transport waren, konnten sie nicht für die Darstellung der systemischen Zirkulation nach intravenöser Gabe genutzt werden. Weiterhin obstruierten sie Kapillaren und agierten als Gasemboli.

Die Entwicklung der Ultraschallkontrastmittel schließt drei Entwicklungsstufen bis heute ein. Die Ultraschallkontrastmittel der ersten Generation waren Mikrobläschen, welche die pulmonalen Gefäße nicht passieren konnten, da sie aus luftgefüllten Bläschen bestanden, welche in Lösung nur für kurze Zeit Bestand hatten. Daher waren sie nicht für eine systemische Verwendung geeignet.

Das erste Kontrastmittel dieser Art war Echovist, welches 1991 von der Schering AG eingeführt wurde und vor allem für die Darstellung des rechten Herzens genutzt wurde (Rovai, Lombardi et al. 1991; Schurmann and Schlieff 1994).

Seit dem 13.12.1995 wurde das Ultraschallkontrastmittel Levovist® (SH U 508A, Schering AG, Berlin, Germany) als lungengängiges Mittel zugelassen. Die Stabilisierung der luftgefüllten Kontrastmittelbläschen erfolgte durch eine Palmitinsäurehülle. Dadurch waren die Levovist- Bläschen stabil genug für die Passage der pulmonalen Gefäße, so dass eine Diagnostik der abdominalen

Gefäße möglich wurde (Roobottom, Hunter et al. 1995; von Herbay, Frieling et al. 2001).

Die neuen Ultraschallkontrastmittel wurden bereits in mehreren Studien in der Untersuchung von Lymphknoten wie auch Leberläsionen getestet. Hier erweisen sie sich als nützliches Diagnostikumittel zur Differenzierung von malignen und benignen Herden (Moritz, Ludwig et al. 2000; Kanamori, Hirooka et al. 2006). Die Untersuchung mit dem Ultraschallkontrastmittel Levovist® basiert darauf, dass die Mikrobläschen durch die Beschallung mit einem hohen MI (Mechanischer Index > 0.7) zerstört werden. Daher ist es nicht möglich, die Untersuchung mit Echtzeit-Ultraschall durchzuführen (Quaia, Bertolotto et al. 2003).

In den 90er Jahren wurde eine neue Klasse von Ultraschallkontrastmitteln entwickelt, die zweite Generation. Diese neuen mit schwer wasserlöslichen Gasen gefüllten Mikrobläschen sind durch Albumin-, Surfactant- und Phospholipidhüllen stabilisiert, so dass sie länger im Blutpool persistieren können und somit in einer größeren Auswahl an Anwendungsgebieten zum Einsatz kommen.

Verschiedene Studien konnten klinisch belegen, dass durch die kontrastverstärkte Ultraschalldiagnostik mit einem Ultraschallkontrastmittel der zweiten Generation (SonoVue®, BR1) durch ihre erhöhte Echogenität die Mikrozirkulation in Leberumherden verbessert dargestellt werden und dadurch zwischen malignen und benignen Leberumforderungen unterschieden werden kann (Rubaltelli, Tregnaghi et al. 2004; Dai, Chen et al. 2007). Sie sind stabiler und können die Echogenität des Parenchyms im B-Bild darstellen. So ist es möglich, die Perfusion eines Gewebes sichtbar zu machen.

Tabelle 1: Übersicht der Ultraschallkontrastmittel

Präparat	Füllung	Hülle	Hersteller
Erste Generation			
0,9% Natriumchlorid	Luft	Keine	Schering AG, Berlin, Deutschland
Echovist®	Luft	D- Galactose	Schering AG, Berlin, Deutschland
Levovist®	Luft	Palmitinsäure	Schering AG, Berlin, Deutschland
Albunex®	Luft	Albumin	Mallinckrodt, Hazelwood, USA
Zweite Generation			
Optison®	Perfluorpropan	Albumin	GE Healthcare, München, Deutschland
Definity®	Perfluorpropan	Albumin	Bristol-Myers Squibb Medical Imaging, N. Billerica, USA
Imagent®	Perfluorhexan	Surfactant	Schering AG, Berlin, Deutschland
Sonovue®	Schwefelhexafluorid	Phospholipid	Bracco GmbH, Konstanz, Deutschland

Bereits bei sehr niedrigen Amplituden beginnen die Mikrobläschen zu schwingen, wobei sich die Schwingungen der Resonanzfrequenz der Mikrobläschen, welche typischerweise 3 MHz beträgt, angleichen. Dies führt zu einer starken Anregung der Mikrobläschen. Die Oszillationen der Mikrobläschen sind symmetrisch oder linear, wenn eine niedrige Sendeleistung gewählt wird, also bei einem $MI \leq 0,1$. Das bedeutet, dass die Bewegungen der Mikrobläschen sich den Druckveränderungen des Ultraschallimpulses genauestens anpassen. Bei Erhöhung der Sendeleistung widersetzt sich das Gas in den Mikrobläschen der Kompression stärker als bei der Expansion. Dies äußert sich in einer nichtlinearen Oszillation und damit zusätzlichen Frequenzen, welche das Signal verzerren. Die Mischung aus harmonischen und subharmonischen Signalen nennt man harmonische Resonanz. Von diesen Signalen spielt die zweite harmonische Frequenz („second harmonic“) dank ihrer hohen Amplitude die wichtigste Rolle (Harvey, Pilcher et al. 2002).

Wird die Schallintensität weiter erhöht, also über einen MI von 1, so zerplatzen die Mikrobäschen (Albrecht, Urbank et al. 1998). Diese Zerstörung wird Fragmentierung genannt. Aufgrund der hohen negativen Phase des Ultraschallsignals werden die Mikrobäschen in eine solche Expansion gebracht, so dass sie bei der folgenden Kompression zerplatzen und in vielen kleinen Bäschen weiterbestehen. Dies führt zu einer intensiven, aber kurzlebigen Signalverstärkung. Diese Signale werden stimulierte akustische Emissionen (SAE) genannt. Es handelt sich um einen non-linearen Effekt, der bei hohen Frequenzen, welche aber noch im diagnostischen Bereich liegen, auftritt. Dieser Effekt ist bei der Untersuchung mit Kontrastmitteln wie Levovist® von Bedeutung.

SonoVue® zeichnet sich dadurch aus, dass es ein viel stärkeres, non-lineares Verhalten hat als umliegendes Gewebe und dadurch die vom Kontrastmittel ausgehenden Echos detektierbar sind.

1.3. Sonographische Diagnostik der Lymphknoten

Die Untersuchung von Lymphknoten bei Patienten mit Verdacht auf maligne Prozesse ist von entscheidender Bedeutung für das Staging und die weitere therapeutische Planung.

Die traditionelle Untersuchungstechnik zur Entdeckung vergrößerter Lymphknoten ist die manuelle Palpation. Palpiert man einen vergrößerten Lymphknoten, so wird dieser meist als malignitätsverdächtig beurteilt. Über mehrere Jahre wurden in Studien die Ergebnisse von Palpation und B-Bild-Sonographie verglichen, und es konnte gezeigt werden, dass man mit der Palpation kleine Lymphknoten nicht sicher erkennen kann und eine mögliche Ungenauigkeit bei der Abgrenzung maligner von benignen Lymphknoten besteht (Baatenburg de Jong, Rongen et al. 1989; John, Anaes et al. 1993). Wie in einigen Studien belegt werden konnte, weist die konventionelle B-Bild-Sonographie eine höhere Sensitivität auf als die Palpation (92% versus 78%) (Hajek, Salomonowitz et al. 1986; Bruneton, Normand et al. 1987).

Das B-Bild ist eine sowohl günstige wie auch schnelle Methode und durch ihre nicht-invasive Art mit einer hohen Compliance der Patienten verbunden.

Die Informationen, die hier gewonnen werden können, sind vor allem die Lokalisation des Lymphknotens, die Größe und die Form.

Eine Beurteilung der Lymphknotengröße ist ein wichtiges B-Bild-Kriterium für die Erkennung pathologisch veränderter Lymphknoten. Allerdings ist es allein anhand der Größe nicht möglich, eine sichere Differenzierung zwischen benignen und malignen Lymphknoten zu treffen, da Malignität bereits in kleinen Lymphknoten vorliegen kann (Rubaltelli, Tregnaghi et al. 2004).

Es gibt Hinweise dafür, dass die Analyse weiterer Kriterien, wie z.B. Berechnung des Longitudinal-Transversal-Quotienten, Analyse der intranodalen Echostruktur, die Begrenzung des Lymphknotens sowie die Analyse der Vaskularisation des Lymphknotens bei der Differenzierung zwischen benignen und malignen Lymphknoten hilfreich ist (Vassallo, Wernecke et al. 1992).

In mehreren Studien werden als Kriterien für maligne Lymphknotenveränderungen vor allem Folgende genannt:

- das Fehlen eines zentralen Hilus,
 - eine runde Form (Longitudinal- Transversal- Quotient kleiner 2) und
 - eine inhomogene Echostruktur des Lymphknotens
- (Giovagnorio, Caiazzo et al. 1997; Ahuja, Ying et al. 2001) (Steinkamp, Mueffelman et al. 1998; Tschammler, Ott et al. 1998)

Ein echogener Hilus ist in vielen Studien als ein Zeichen für Benignität beschrieben worden (Rubaltelli, Proto et al. 1990; Solbiati, Cioffi et al. 1992). Allerdings kann in Lymphknoten mit Neoplasien im Frühstadium der Hilus ebenfalls noch sichtbar sein, da die Medulla noch nicht infiltriert ist (Evans, Ahuja et al. 1993; Yuasa, T. et al. 1997). Das Fehlen eines Hilus kann ein Hinweis für Malignität des Lymphknotens sein (Ying, Ahuja et al. 1998; Ahuja and Ying 2002). Es gibt aber Hinweise dafür, dass bei einer länger bestehenden Entzündung des Lymphknotens ebenfalls eine ungewöhnliche Veränderung des echogenen Hilus entstehen kann (Na, Lim et al. 1997).

Der Longitudinal-Transversal-Quotient (Solbiati-Index) des Lymphknotens zeigt sich als ein häufig genutztes Kriterium bei der Differenzierung zwischen benignen und malignen Lymphknoten. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass ein Longitudinal-Transversal-Index von > 2 , und damit eine eher ovale Form, vor allem als ein Hinweis für Benignität zu werten ist, während ein Longitudinal-Transversal-Quotienten < 2 als Hinweis für Malignität zu werten ist (Sakai, Kiyono et al. 1988; Tohnosu, Onoda et al. 1989; Solbiati, Cioffi et al. 1992; Vassallo, Wernecke et al. 1992; Vassallo, Edel et al. 1993; Toriyabe, Nishimura et al. 1997).

In einer Studie von Na et al. hat der Longitudinal-Transversal-Quotient bezüglich der Differenzierung zwischen benignen und malignen Lymphknoten eine Sensitivität von 85% und einer Spezifität von 61% (Na, Lim et al. 1997). Bezüglich der Oberflächenstruktur des Lymphknotens konnte gezeigt werden, dass 84,6% der unregelmäßig berandeten Lymphknoten maligne und 82,6% der Lymphknoten mit glatter Berandung benigne waren (Sakai, Kiyono et al. 1988). Gleichlautende Ergebnisse wurden auch in anderen Studien festgestellt (Ishii, Amagasa et al. 1989; Shozushima, Suzuki et al. 1990; Toriyabe, Nishimura et al. 1997).

Die Echostruktur des Lymphknotens ist ein Korrelat zu den strukturellen Veränderungen im Lymphknoten. Lymphknotenmetastasen wie auch lymphomatöse Lymphknoten haben vor allem eine echoarme Echostruktur, können aber dadurch unterschieden werden, dass lymphomatöse Lymphknoten vermehrt eine distale Schallverstärkung vorweisen (89,6%) - im Gegensatz zu Metastasen (10%) (Ahuja, Ying et al. 1996). Dies wird von weiteren Studien unterstützt (Bruneton, Normand et al. 1987; Ishii, Fujii et al. 1992).

Moritz et al. (Moritz, Ludwig et al. 2000) beobachteten, dass unter den homogen erscheinenden Lymphknoten 89,5% entzündliche und 37,8% metastatische Lymphknoten vorhanden waren. Heterogen waren nur 10,5% der entzündlichen und 62,2% der metastatischen Lymphknoten.

Bei Toriyabe et al. (Toriyabe, Nishimura et al. 1997) stellte sich heraus, dass

von den homogen erscheinenden Lymphknoten 90.9% benigner Art waren und sich von den heterogenen Lymphknoten 86.7% als maligne erwiesen.

Mit der farbkodierten Dopplersonographie kann die sonographische Untersuchung noch ausgeweitet werden, da sie die Bewertung der Vaskularisierung von oberflächlichen Lymphknoten erlaubt. Damit liefert sie weitere Daten, die vor allem überwiegend bei metastatischen Lymphknoten aufschlussreich sind, da bereits kleine neoplastische Veränderungen zu einer vermehrten Bildung intranodaler Gefäße führen (Steinkamp, Mueffelman et al. 1998). Da die B-Bild Kriterien meist eine geringere Sensitivität und Spezifität haben, gewinnt die Dopplersonographie weiter an Bedeutung. Die Perfusion der Lymphknoten kann in Echtzeit dargestellt werden und über Erstellung von Perfusionsmustern eine Verdachtsdiagnose aufgestellt werden. Dies ist bereits in einigen Studien gezeigt worden. Unterscheidungen können vor allem zwischen lymphomatösen und metastatischen Lymphknoten gemacht werden, da beide recht unterschiedliche und selten sich überlappende Perfusionsmuster aufweisen. Schwieriger wird es bei der Differenzierung zwischen lymphomatösen und entzündlichen Lymphknoten. Hier werden immer eine weitere klinische Abklärung und eine Biopsie benötigt.

Eine oft benutzte Unterteilung der Perfusionsmuster ist die folgende (hier modifiziert von Steinkamp et al. (Steinkamp, Mueffelman et al. 1998):

- hilär (eine zentrale echogene Linie, die aus der Peripherie in den Knoten in Richtung Knotenmitte eintritt)
- zentral (Fluss-Signale im echogenen Zentrum des Knotens ohne zentrale echogene Linie)
- peripher (Fluss-Signale in der Peripherie, aber nicht den Hilus involvierend).

Die Ergebnisse dieser Studie konnten in typische Perfusionsmuster für jede der behandelten Pathologien unterteilt werden. So beschrieben sie bei chronischer Lymphadenitis vor allem eine hiläre Perfusion (63,2%), was noch am ehesten dem normalen Muster gesunder Lymphknoten entspricht. Metastasen wiesen

mit großem Anteil (68,3%) eine periphere Durchblutung aufgrund der bereits ausgebildeten zentralen Nekrose auf. Dieses periphere Muster ist signifikant für maligne Lymphknotenläsionen und muss weitere diagnostische Maßnahmen nach sich ziehen. Lymphomatöse Lymphknoten hingegen präsentierten vermehrt eine gemischte Perfusion, bestehend aus peripherer und zentraler Gefäßzeichnung (Catalano, Sivak et al. 1994; Rubaltelli, Tregnaghi et al. 2004). Lymphknoten, die in der Dopplersonographie avaskulär erscheinen und sich morphologisch auch verändert zeigen, können metastatisch sein, mit großen Nekroseflächen oder einer Obliteration von Gefäßen. Jedoch wurde Avaskularität auch bei tuberkulösen Lymphadenopathien beschrieben. (Tschammler et al.) (Tschammler, Ott et al. 1998) beschreiben in einer Studie eine detaillierte Klassifikation mit acht verschiedenen intranodalen Angioarchitekturen, mithilfe welcher benigne oder maligne Histologien prognostiziert werden können. Sie legen dafür Kriterien fest, wie z.B. der reguläre Verlauf der hilären Gefäße und peripheren Zweige oder eine Abweichung der hilären Gefäße, aberrierende Gefäße und das Fehlen fokaler Perfusion.

Bislang gibt es nur wenige Studien, die den Stellenwert der Kontrastmittelsonographie zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Lymphknoten untersucht haben. Es gibt Hinweise dafür, dass mithilfe der Bestimmung der Kontrastmittelaufnahmemuster der Lymphknoten zwischen malignen und benignen Lymphknoten unterschieden werden kann. In mehreren Studien zeigt sich übereinstimmend bei benignen Lymphknoten vor allem eine homogene Kontrastmittelaufnahme, während bei malignen Lymphknoten vor allem eine Kontrastmittelaufnahme mit >50% Aussparungen oder keine Kontrastmittelaufnahme nachweisbar ist.

1.4. Sonographische Diagnostik des Pankreas

Das Adenokarzinom des Pankreas ist mit 4% eine der häufigsten Todesursachen (momentan auf dem fünften Platz der Todesursachen in den USA) im Westen und der dritthäufigste Tumor des Gastrointestinaltraktes. Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 4% hat diese Erkrankung eine sehr

schlechte Prognose. Da Symptome meist erst auftreten, wenn das Karzinom bereits weit fortgeschritten ist, ist eine komplette Heilung oft nicht mehr möglich. Für eine Restitutio ad integrum würde man eine komplette Resektion benötigen, was in den meisten Fällen dann nicht mehr möglich ist und die Therapie auf palliative Maßnahmen hinausläuft. Dies liegt unter anderem auch daran, dass das Karzinom meist bereits in die Leber oder das Peritoneum metastasiert hat. Weiterhin kann die Pfortader, die Vena mesenterica superior oder der Truncus coeliacus infiltriert oder verschlossen sein, aber auch paraaortale, periportale oder mesenteriale Lymphknotenmetastasen machen eine chirurgische Resektion nicht mehr durchführbar. Die Sonographie gibt hier hilfreiche Kriterien für die technische und allgemeine Inoperabilität:

1. Organüberschreitendes Wachstum mit Übergreifen auf Nachbarorgane
2. Gefäßeinbrüche
3. Lymphknoten- und Organmetastasen

Der Tumormarker CA19-9 ist ein unsicherer Parameter, der zwar für die postoperative Kontrolle eingesetzt wird, für die Diagnosesicherung oder das Staging jedoch keinen Stellenwert hat. Erhöhte CA-19-9-Werte finden sich auch bei Cholestase oder entzündlichen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und der Leber, ebenso wie beim Magenkarzinom (50%). Sehr hohe Werte, über 500 U/ml, sind jedoch sehr malignitätsverdächtig.

Das zeigt, dass die Bildgebung des Pankreas die wichtigste Rolle bei der Diagnosestellung, dem Staging und der postoperativen Kontrolle einnimmt. In den siebziger Jahren begann die intensive Erforschung des Ultraschalls in der Diagnostik von Erkrankungen des Pankreas. Verschiedene Forschergruppen untersuchten den Pankreas mittels B-Bild-Sonographie. Engelhardt und Blauenstein wie auch Filly und Freimanis konnten in ihren Studien benigne wie auch maligne Pankreasläsionen in der B-Bild-Diagnostik mit hoher Genauigkeit diagnostizieren. In 12 Patienten fanden sie Tumore des Pankreas, deren Diagnosen in folgenden Operationen alle bestätigt werden

konnten (Engelhart and Blauenstein 1970; Filly and Freimanis 1970). Weitere vielversprechende Ergebnisse fanden Lutz et al. und Doust und Pearce 1976, vor allem in der Beschreibung des Erscheinungsbildes einer Pankreatitis in der B-Bild-Sonographie. Sie konnten übereinstimmend einen Verlust der internen Echos des Pankreasgewebes, eine Organvergrößerung, und einen Verlust der Differenzierung zwischen Pankreasgewebe und Milzvene als charakteristische Kriterien einer Pankreatitis nachweisen (Doust and Pearce 1976; Lutz and Petzoldt 1976).

Forschergruppen um Gullotta und Rettenmaier beschäftigten sich vor allem mit der Darstellbarkeit von Pankreaskarzinomen mit konventionellem Ultraschall (Gullotta, Rupp et al. 1975; Rettenmaier 1975). Die Ergebnisse des Ultraschalls wurden mit den damaligen Diagnostikmethoden verglichen, wie Pankreatographie mit Isotopen, Arteriographie und Endoskopische Retrograde Cholangiopankreatikographie. Es zeigte sich, dass der Ultraschall nicht nur die genauesten Diagnosen erbrachte, sondern auch ein günstiges, nicht-invasives Diagnostikum darstellte (Walls, Gonzalez et al. 1975).

Durch die stetige technologische Verbesserung des Ultraschalls und dem Zugewinn der Doppler-Sonographie wie auch jetzt der Kontrastmittelsonographie ist die Nutzung des Ultraschalls zur Beurteilung des Pankreas und möglicher krankhafter Veränderungen zu einem der ersten Schritte in der klinischen Diagnostik geworden.

Vor allem die kontrastverstärkte Sonographie zeigt sich als sensitive Methode, um die Vaskularisation von Pankreasläsionen zu evaluieren. Mit dem Kontrastmittel Levovist® konnten Ergebnisse erzielt werden, die denen in der Computertomographie und Magnetresonanztomographie vergleichbar waren (Takeda, Goto et al. 2003; Rickes and Malfertheiner 2004; Numata, Ozawa et al. 2005).

Um die neueren, präziseren Ultraschalltechnologien wie Tissue-Harmonic-Imaging, Phaseninversionssonographie und jetzt die Contrast-Pulse-Sequencing-Technik (CPS-Technik) nutzen zu können, werden Kontrastmittel der zweiten Generation wie SonoVue® immer mehr in den Vordergrund gerückt. Es gibt bereits einige Studien, die hier vielversprechende Ergebnisse

vorweisen können (Napoleon, Alvarez-Sanchez et al. 2010). Im Gegensatz zum CT und MRT ist es mittels der kontrastverstärkten Sonographie möglich, kleinste Kapillarnetze aufgrund ihrer Sensitivität für minimale Kontrastabänderungen im untersuchten Gewebe zu erkennen (Lutz and Petzoldt 1976; Hocke, Ignee et al. 2007).

1.5. Sonographische Diagnostik der Milz

Bei Patienten, bei denen Milzläsionen im Ultraschall entdeckt werden, steht man vor der Entscheidung, ob eine Biopsie der Milzläsion notwendig ist. Da in den meisten Fällen eine benigne Läsion vorhanden ist, würde die konsequente Biopsieentnahme bei zufällig gefundenen Milzläsionen eine unverhältnismäßige Diagnostikmaßnahme bedeuten. Natürlich muss eine Differenzierung dieser Läsionen, die für eine Malignität verdächtigt werden, durchgeführt werden, da die Milz eine häufige Lokalisation für sekundäre Manifestationen ist, wie zum Beispiel hämatologischer, immunologischer, infektiöser oder onkologischer Ursachen (Goerg, Schwerk et al. 1991; Goerg and Schwerk 1994). Da zwischen den Ergebnissen der B-Bild-Sonographie und den pathologischen Diagnosen eine schwache Korrelation besteht, folgt hieraus ein Problem für die klinische Diagnosestellung.

Der Ultraschall gehört in der klinischen Aufarbeitung von fokalen Milzläsionen zu den ersten diagnostischen Schritten. In vielen Fällen zeigen sich allerdings Schwierigkeiten bei der Differenzierung zwischen malignen und benignen Läsionen, nicht zuletzt aufgrund fehlender klarer Unterscheidungskriterien. Der Gebrauch von Kontrastmitteln ist in anderen bildgebenden Methoden, wie der Computertomographie und Magnetresonanztomographie bereits etabliert, die Nützlichkeit von kontrastmittelverstärkter Sonographie der Milz ist Thema vieler klinischen Studien (Elsayes, Narra et al. 2005). Der große Vorteil der Ultraschallkontrastmittel, vor allem der zweiten Generation, ist natürlich die Entwicklung kontrastspezifischer Software, zum Beispiel die Phaseninversionssonographie (Bauer, Hauff et al. 1999; Albrecht, Hoffmann et al. 2000; Shi and Forsberg 2000) und die Möglichkeit, einen niedrigen Mechanischen Index zu nutzen. SonoVue® (Bracco Imaging, Konstanz,

Deutschland) kann bereits bei einer niedrigen Sendeleistung ($MI < 0,3$) die Parenchymvaskularisation deflektieren. Somit kann Echtzeit-Ultraschall ohne Zerstörung der Mikrobläschen genutzt werden, was vor allem bei der Analyse des Musters der Kontrastmittelaufnahme in der Frühphase der Kontrastmittelsonographie wichtig ist (Schneider, Arditi et al. 1995; Schneider 1999). Weitere Studien belegten, dass kontrastverstärkter Ultraschall mit SonoVue® bei der Differenzierung von einer akzessorischen Milz und anderen Läsionen einen Vorteil bringt (Gorg and Bert 2006; Kim, Lee et al. 2007).

2. Fragestellung

Ziel dieser Studie war es zu klären, inwieweit der Einsatz eines Ultraschallkontrastmittels der zweiten Generation (SonoVue®) zu einer verbesserten Differenzierung zwischen benignen und malignen Erkrankungen in verschiedenen Organen beitragen kann. Dies wurde zum einen für die Differentialdiagnostik von Lymphknotenerkrankungen an vergrößerten Lymphknoten, aber auch an parenchymatösen Raumforderungen des Pankreas und der Milz untersucht.

Im Einzelnen sollten durch die vorliegende Untersuchung an Lymphknoten, Pankreas und Milz folgende Fragen geklärt werden:

2.1.

Kann mit Hilfe der B-Bild-Kriterien (Größe, Longitudinal-Transversal-Quotient, Echogenität, Homogenität, Hilus und Berandung) zwischen malignen und benignen Lymphknoten differenziert werden?

2.2.

Kann mit Hilfe der FKDS-Kriterien (Vaskularisationsmuster, Intensität der Vaskularisation) zwischen malignen und benignen Lymphknoten differenziert werden?

2.3.

Kann mit Hilfe der Kontrastmittelsonographie mit SonoVue® die Dignität eines vergrößerten Lymphknotens korrekt charakterisiert werden?

2.4.

Welche Methode ist am besten dazu geeignet, maligne von benignen Lymphknoten zu unterscheiden?

2.5.

Kann mit Hilfe der B-Bild-Kriterien (Größe, Hilus, Berandung, Echostruktur, Zysten, Ductus Wirsungianus) zwischen malignen und benignen Pankreasläsionen unterschieden werden?

2.6.

Kann mit der Kontrastmittelsonographie mit SonoVue® die Dignität von parenchymatösen Pankreasraumforderungen bestimmt werden?

2.7.

Welche Methode ist am besten dazu geeignet, maligne von benignen Pankreasraumforderungen zu differenzieren?

2.8.

Kann mit Hilfe der Kontrastmittelaufnahme in der Frühphase der kontrastmittelverstärkten Sonographie zwischen malignen und benignen Milzläsionen unterschieden werden?

2.9.

Kann mit Hilfe der Kontrastmittelaufnahme in den parenchymalen Phasen (0-60 Sekunden und 120-180 Sekunden) der Kontrastmittelsonographie zwischen malignen und benignen Milzläsionen unterschieden werden?

3. Material und Methodik

3.1. Ultraschall und Farbkodierte Duplexsonographie

Ultraschall ist vorhanden, wenn Teilchen Schwingungen um die Ruhelage mit einer Frequenz von 20.000 bis 1.000.000 pro Sekunde aufweisen. Somit ist die Einheit des Ultraschall Hertz (1 Hertz = 1 Schwingung pro Sekunde) (Wermke and Gassmann 1998). Prinzip des Ultraschalls ist der ausgesandte Ultraschallimpuls und das wiederkehrende Schallecho, welches am Schallkopf empfangen wird. Je nach Impedanz der umgebenden, beschallten Materie variiert die Intensität des zurückkommenden Schallechos. Die Impedanz setzt sich zusammen aus Schallausbreitungsgeschwindigkeit, welche vom durchdringenden Material abhängig ist, und der spezifischen Dichte eben dieses Materials. Mit dem Impedanzunterschied an der Grenzfläche steigt auch der Anteil der reflektierten Ultraschallenergie. Diese verschiedenen reflektierten Schallwellen werden auf dem Bildschirm in mehreren Helligkeitsstufen dargestellt. Diese zweidimensionale Darstellung wird das Ultraschall-B-Bild (Brightness-mode) genannt. Wenn die vom Schall getroffene Grenzfläche größer ist als die Wellenlänge der Schallwelle, kommt es zur Reflexion. Ist die Grenzfläche jedoch kleiner als die Wellenlänge, so spricht man von einer Streuung des Schalls. Interferenzen entstehen durch die Wechselwirkung von zwei oder mehreren Schallwellen.

Das Tissue-Harmonic-Imaging (THI) bringt einige Verbesserungen in die Ultraschalldiagnostik. So werden die Rauschartefakte verringert, die durch die Haut entstehen, Kontrast und Auflösung werden verbessert wie auch die Störungen aus dem Randbereich des Schallkopfes (Becker, Strobel et al. 2000; Tanaka, Oshikawa et al. 2000). Eine Ultraschallwelle bewegt sich nicht nur entsprechend der vom Schallkopf emittierten Grundfrequenz, sondern auch entsprechend der Frequenzen der Oberwellen (Burns 1996). Proportional zur Eindringtiefe wird die Intensität der Grundfrequenzsignale durch Streuung und Reflexion geschwächt. Die im Gewebe entstehenden harmonischen Wellen

hingegen nehmen proportional zur Eindringtiefe zu. Wenn man also anstelle der Echos der Grundfrequenz, welche ja von Reflexion und Streuung beeinflusst werden, die harmonischen Schwingungen benutzt, so reduziert man das Bildrauschen. Eben dies wird im THI-Verfahren erreicht.

Im Jahre 1842 entwickelte Christian Johann Doppler (1803-1853) den Dopplereffekt, welcher die Basis für das Prinzip der farbkodierten Dopplersonographie bildet. Sie dient der Messung von Blutflussgeschwindigkeiten in Gefäßen (Klews 1993; Haerten 1999). Die Dopplersonographie beruht auf dem Prinzip der Schallreflexion an bewegten Blutkörperchen. Bewegen sich die Blutkörperchen auf den Schallkopf zu, so erhöht sich die Frequenz des Ultraschallechos. Die Frequenzänderung, die durch diese Bewegung der Blutkörperchen entsteht, bezeichnet man als Dopplerverschiebung. (Abb.1)

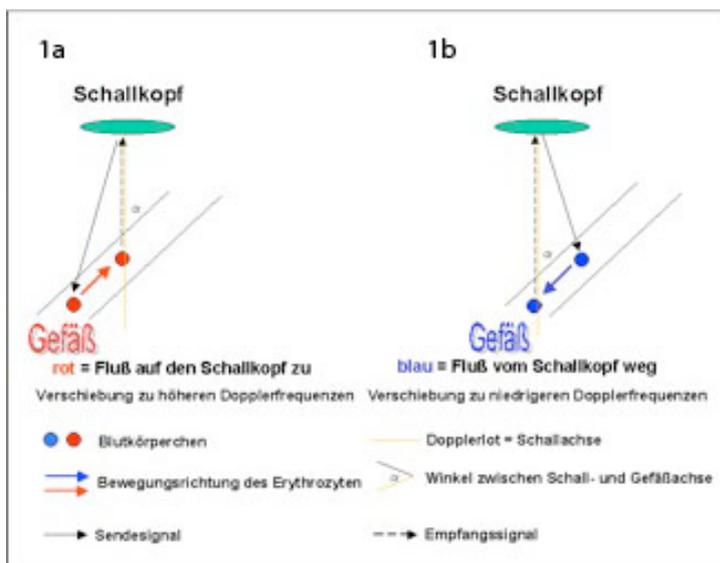


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Dopplerprinzips:

Abb. 1a: Bewegung der Blutkörperchen auf den Schallkopf zu führt zu einer Verschiebung zu höheren Dopplerfrequenzen.

Abb. 1b: Bewegung der Blutkörperchen vom Schallkopf weg führt zu einer Verschiebung zu niedrigeren Dopplerfrequenzen.

Quantitativ kann nur analysiert werden, wenn der Dopplerwinkel α zwischen Schallachse und Gefäßachse bekannt ist. Mithilfe dieser Dopplerfrequenzverschiebung ist es bei bekannter Sendefrequenz möglich, die Bewegungsrichtung wie auch die Bewegungsgeschwindigkeit der

Blutkörperchen zu evaluieren. Berechnet wird die Bewegungsgeschwindigkeit mit der Doppler-Gleichung:

$$v \text{ (m/s)} = \frac{\text{Dopplerfrequenzverschiebung} \times \text{Schallgeschwindigkeit (c)}}{2 \times \text{Frequenz des Schallkopfes} \times \cos(a)}$$

$v \text{ (m/s)} =$ Blutflußgeschwindigkeit

$a =$ Winkel zwischen einfallendem

Dopplersignal und der Gefäßachse

$c = 1540 \text{ m/s}$ (Schallgeschwindigkeit)

Bei der farbkodierten Dopplersonographie werden über das B-Bild farbig kodierte berechnete Geschwindigkeitswerte gelagert. Gängig ist hier eine rot-blau- Farbkodierung. Blutfluss auf den Schallkopf zu wird mit roter Farbe kodiert, Blutfluss vom Schallkopf weg mit blauer Farbe. Je schneller die Flussgeschwindigkeit ist (z.B. in der Mitte eines Gefäßes), desto heller wird der Farbton, langsamere Geschwindigkeiten (wie am Gefäßrand) werden dunkler dargestellt. Entstehen Turbulenzen oder besonders hohe Flussgeschwindigkeiten, so kommt es zu einem Farbumschlag oder bei vielen Geräten auch zu einer grünen Farbkodierung.

3.2. SonoVue®

SonoVue® ist ein Ultraschallkontrastmittel, welches aus Sulfur Hexafluorid (SF_6) besteht. Dieses Gas ist inert, ungiftig, echogen und schlecht löslich. Durch Suspension in wässriger Lösung entstehen kleine Mikrobläschen mit einem durchschnittlichen Durchmesser von $2,5 \mu\text{m}$, bei 90% der Mikrobläschen $<8 \mu\text{m}$. Um die Mikrobläschen herzustellen, werden 5 mg gefriergetrocknetes SonoVue® mit $5 \text{ ml } 0,9\%$ Natriumchlorid gemischt. Die Stabilität der Suspension beträgt 6 Stunden.

1 ml der Suspension enthält 8 µl (45 µg) Schwefelhexafluorid. Die Osmolarität der Dispersion liegt bei 294 mosm/kg, der pH-Wert zwischen 6.0 und 6.5 (Schneider, Arditi et al. 1995). Die Mikrobläschen, welche das Ultraschallkontrastmittel ausmachen, haben als vorrangiges Charakteristikum eine hohe Reflexivität gegenüber den Ultraschallwellen.

Jedes Material oder Gewebe reflektiert Schallwellen an seinen Grenzflächen mit unterschiedlicher Intensität. Diese ist von der charakteristischen akustischen Impedanz (Z) abhängig, welche sich aus der Schallwellengeschwindigkeit in diesem Material und dessen spezifischer physikalischer Dichte zusammensetzt. Die so reflektierten Echos fügen sich mit unterschiedlicher Intensität zu dem Ultraschallbild zusammen. Entscheidend für diese Intensität ist der Impedanzunterschied der beiden angrenzenden Materialien. Ein großer Impedanzunterschied führt zu einem intensiven reflektierten Echo und somit zu einer kleinen Amplitude des Wellenanteils, der über die Grenzfläche hinaus in tiefere Gewebeschichten eindringt.

Durch die recht niedrige akustische Impedanz von Luft ($413,5 \text{ Ns/m}^3$), ähnlich wie verschiedene Gase, und der vergleichsweise sehr hohen Impedanz von Wasser und Weichteilgeweben ($1\,440\,000 \text{ Ns/m}^3$), entsteht ein großer Impedanzunterschied, der zu einer starken Reflexivität von Gasen und damit intensiven Echos im Ultraschallbild führt. Somit führt bereits eine geringe Menge gasgefüllter Mikrobläschen zu einer enormen Signalverstärkung im Blutpool. Durch die geringe Größe der Mikrobläschen (um ein vielfaches kleiner als Erythrozyten) können sich diese nach intravenöser Injektion frei in der Blutbahn bewegen. Durch die stabile Phospholipidhülle ist die Lungengängigkeit der Mikrobläschen gewährleistet.

Der Vorteil des Perfluorgases in den Mikrobläschen liegt vor allem im höheren Molekulargewicht, da dadurch die Mikrobläschen länger in der Blutbahn verbleiben und so die Kontrastverstärkung verlängert werden kann. Perfluorgas ist nicht wasserlöslich und bietet den Mikrobläschen noch mehr Stabilität. Dies ist vor allem bei höheren Druckverhältnissen ein wichtiges Ziel der Entwicklung gewesen.

Mikrobläschen sind schwingungsfähige Körper und haben besondere nichtlineare akustische Eigenschaften, die sogenannte „akustische Handschrift“ (Albrecht and Hohmann 2003). Sie werden von Schallwellen in Schwingung versetzt, wobei hier die Amplitude, also die Energie des eintreffenden Ultraschallimpulses, ausschlaggebend ist für das Resonanzverhalten dieser Bläschen. Die Amplitude kann durch die Sendeleistung des Ultraschallgerätes verändert werden. Um die richtige Sendeleistung für die Mikrobläschen einzustellen, bedient man sich, vor allem bei den modernen Ultraschallgeräten, des mechanischen Indexes (MI). Um diesen zu berechnen, benötigt man den maximalen negativen Druck und die Frequenz des „durchschnittlichen Gewebes“. Dies ist jedoch ein Schätzwert, aufgrund der Variierung des Absorptionsverhaltens der Schallwellen bei verschiedenen Patienten. Zusätzlich ist der MI noch vom Schallkopfdesign und dem Profil des Ultraschallstrahls abhängig. Er bleibt jedoch der wichtigste Parameter für die Kontrastmittelverstärkte Sonographie. Die an den Ultraschallgeräten messbaren MI-Werte befinden sich zwischen $MI=0,05$ (low MI) und $MI=2$ (high MI) (Kollmann 2007).

Bereits bei sehr niedrigen Amplituden beginnen die Mikrobläschen zu schwingen, wobei sich die Schwingungen der Resonanzfrequenz der Mikrobläschen, welche typischerweise 3 MHz beträgt, angleichen. Dies führt zu einer starken Anregung der Mikrobläschen. Die Oszillationen der Mikrobläschen sind symmetrisch oder linear, wenn eine niedrige Sendeleistung gewählt wird, also bei einem $MI \leq 3$. Das bedeutet, dass die Bewegungen der Mikrobläschen sich den Druckveränderungen des Ultraschallimpulses genauestens anpassen. Bei Erhöhung der Sendeleistung widersetzt sich das Gas in den Mikrobläschen der Kompression stärker als bei der Expansion. Dies äußert sich in einer nichtlinearen Oszillation und damit zusätzlichen Frequenzen, welche das Signal verzerren. Die Mischung aus harmonischen und subharmonischen Signalen nennt man harmonische Resonanz. Von diesen Signalen spielt die zweite harmonische Frequenz („second harmonic“) dank ihrer hohen Amplitude die wichtigste Rolle (Harvey, Pilcher et al. 2002).

Wird die Amplitude nun weiter erhöht, werden die Bläschen nach und nach zerstört. Dies ist unter anderem abhängig von der Art und Größe der Bläschen wie auch der Schallreduktion durch das umliegende Gewebe.

Der wichtigste Mechanismus, nach dem diese Zerstörung geschieht, ist die sogenannte Fragmentierung. Aufgrund der hohen negativen Phase des Ultraschallsignals werden die Mikrobläschen in eine solche Expansion gebracht, dass sie bei der folgenden Kompression zerplatzen und in vielen kleinen Bläschen weiterbestehen. Dies führt zu einer intensiven, aber kurzlebigen Signalverstärkung. Dieses Signal wird stimulierte akustische Emissionen (SAE) genannt.

Um die nichtlinearen, spezifischen Eigenschaften der Mikrobläschen besser darstellen zu können, wurden unter anderem Methoden wie die Phasen- oder Pulsinversion entwickelt. Im folgenden Kapitel wird deren Grundlage erläutert.

3.3. Phaseninversionssonographie

Wie vorher bereits beschrieben, bewegt sich eine Ultraschallwelle nicht nur gemäß der vom Schallkopf emittierten Grundfrequenz, sondern auch gemäß der Frequenz der Oberwellen. Diese entspricht einem Mehrfachen der Grundfrequenz. Der Unterschied der Phaseninversionssonographie zum konventionellen Ultraschall ist, dass im letzteren die Sende- und Empfangsfrequenz dieselbe ist, bei der Phaseninversionssonographie hingegen das gesamte Spektrum der reflektierten Ultraschallsignale ausgewertet wird. Darin sind auch die harmonischen Oberwellen enthalten. Hierfür wird aber ein Schallkopf benötigt, der unterschiedliche Frequenzen senden wie auch empfangen kann. Ultraschallwellen können sowohl lineare als auch nichtlineare Ausbreitungsform annehmen. Das Gewebe wird vor allem von linearer Schallausbreitung bestimmt, wohingegen die Ultraschallkontrastmittel eher nichtlineare Schallausbreitung vorweisen. Diese nichtlineare Schallausbreitung hat auch einen höheren Anteil an harmonischen Frequenzen als die lineare Schallausbreitung. Die Phaseninversionssonographie macht es nun möglich, die Ultraschallsignale des Kontrastmittels, welche im nichtlinearen Bereich reflektiert werden, zu empfangen und die Signale, welche aus dem Gewebe

stammen, zu eliminieren. Das technische Prinzip der Phaseninversionssonographie lässt sich wie folgt erklären. Es werden zwei identische Ultraschallsignale in das Gewebe ausgesendet, die um 180° phasenverschoben sind (Walker, Pantely et al. 1997; Albrecht, Hoffmann et al. 2000). Das Gewebe jedoch ist ein lineares Medium, und so werden die beiden Empfangssignale zu einer Nulllinie zusammengefasst und löschen so den fundamentalen linearen Wellenanteil aus (Bauer, Hauff et al. 1999).

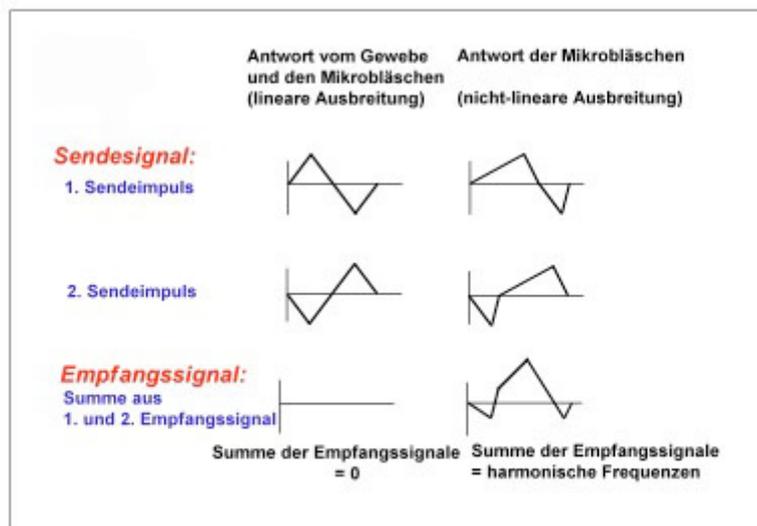


Abbildung 2: Grundprinzip der Phaseninversionssonographie:

Als Sendepuls werden zwei identische Pulse im Abstand von 180° phasenverschoben gesendet. Das Empfangssignal entspricht der Summe der reflektierten Signale beider Pulse. Während die Summe der Empfangssignale beider Pulse für die vom Gewebe reflektierten Ultraschallwellen gleich Null ist, ist die Summe der von den Mikrobläschen reflektierten Signale aufgrund der nicht-linearen Ausbreitung von Null verschieden.

Im Gegensatz dazu werden die phasenverschobenen Impulse von dem Ultraschallkontrastmittel als nichtlineares Medium unterschiedlich reflektiert und damit ist die Summe der empfangenen Signale von der Nulllinie verschieden (Burns 1996; Choi 2000). Hierbei wird kein Filter benötigt, somit bleibt das volle Breitbandspektrum der harmonischen Schallwellen erhalten.

3.4. Cadence-Contrast-Pulse-Sequencing-Technik (Cadence-CPS-Technik)

Die Cadence-Contrast-Pulse-Sequencing-Technik ist eine neue Technologie für die Kontrastmittelsonographie. Die Grundlage besteht aus der Nutzung spezifischer Pulssequenzformen, sogenannten Mehrfachpulsen, um unterschiedliche Bildcharakteristika zu erhalten. Durch die Aufteilung eines gewöhnlichen Schallimpulses in mehrere aufeinander folgende Einzelimpulse von geringerer Intensität wird es möglich, die Sendeleistungen zu minimieren, also den Mechanischen Index zu reduzieren. Hierdurch wird die Zerstörung der Mikrobläschen niedrig gehalten. Lineare Gewebesignale und nichtlineare Signale der Mikrobläschen werden nun gleichzeitig verarbeitet. Die nichtlinearen Grundsignale und harmonischen Kontrastmittelsignale höherer Ordnung werden zusammengeführt, um somit die spezifischen Darstellungen von Kontrastmittel und Gewebe ableiten und trennen zu können.

Um das reflektierte Mikrobläschenecho eindeutig von dem Gewebecho unterscheiden zu können, wird in der CPS-Mode in jeder Bildlinie 3 Pulse in Serie ausgesendet. Zwei der Pulse sind phaseninvertiert, der dritte wiederum phasengleich mit dem ersten bei halber Amplitude. Indem man die Amplitude und Phase verändert, können charakteristische Erkennungszeichen dargestellt werden. Mithilfe dieser Trennung von Mikrobläschensignalen und Gewebecho kann das Kontrastmittel mit einer höheren Amplitude dargestellt werden. Es resultiert eine optimierte Empfindlichkeit und Genauigkeit bei Ultraschallkontrastmitteluntersuchungen (Hetzl 2003).

3.5. Untersuchung von Lymphknoten

3.5.1. Patienten und Diagnosen

In einer prospektiven Studie wurden 36 Läsionen bei 25 Patienten (27 Männer und 9 Frauen, mittleres Alter 59 ± 29 Jahre) mit vergrößerten Lymphknoten untersucht.

Dieses Protokoll wurde von der Ethikkommission der Universitätsklinik Tübingen geprüft und genehmigt.

Die Probanden dieser Studie wurden aus ambulanten wie auch stationären Patienten ausgewählt, welche im Rahmen ihrer klinischen Diagnostik eine sonographische Untersuchung in der Sonographie-Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen bekommen sollten. Alle Patienten wurden im Rahmen der klinischen Routineuntersuchung untersucht. Vor der Untersuchung wurden die Patienten über Sinn, Ziel und potentielle Nebenwirkungen der Studie aufgeklärt und sie gaben gemäß der Ethischen Richtlinien nach Helsinki schriftlich ihr Einverständnis ab (WMA 2008).

Bei 18 Lymphknoten ergab die in der Referenzmethode bestimmte Enddiagnose eine maligne Läsion und bei 18 Lymphknoten eine benigne Läsion.

Unter den 18 malignen Lymphknoten fanden sich 5 Lymphome, davon 1 CLL, 3 NHL und 1 Hodgkin-Lymphom. Weitere maligne Enddiagnosen waren 4 Metastasen eines Adenokarzinoms, 3 Metastasen eines Plattenepithelkarzinoms, 2 Metastasen eines Cholangiokarzinoms, eine Metastase eines Malignen Melanoms, eine Metastase eines Weichteilsarkoms, eine Metastase eines Hepatozellulären Karzinoms und eine Metastase eines Kolonkarzinoms.

Unter 18 benignen Lymphknoten konnten bei 17 Lymphknoten eine Lymphadenitis und bei 1 Lymphknoten eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus nachgewiesen werden.

Bei 34 von 36 Lymphknoten wurde die Enddiagnose durch eine histologische Untersuchung des bei einer Operation oder Feinnadelaspiration gewonnenen Gewebematerials gestellt. Bei 1 der 36 Lymphknoten konnte die Enddiagnose einer Lymphadenitis durch einen klaren klinischen Verlauf über mehrere Monate im Sinne einer Besserung des Allgemeinzustandes wie auch der Größenabnahme des Lymphknotens gestellt werden. Bei 1 der 36 Lymphknoten wurde aufgrund des klaren klinischen Verlaufs mit Größenabnahme des Lymphknotens über mehrere Monate und des laborchemischen Nachweises eine Epstein-Barr-Virus-Infektion diagnostiziert. Zusammengefasst sind die klinischen Daten der Lymphknoten in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2 : Klinische Daten der Patienten mit vergrößerten Lymphknoten

	Anzahl der Lymphknoten (n)	Geschlecht		Alter (Jahre)	Diagnosesicherung
		w	m		
Anzahl der Lymphknoten (n)	36 (100%)	9	27	59 ± 29	
Benigne	18 (100%)	3 (17%)	15 (83%)	58 ± 29	
- Lymphadenitis	17(100%)	3 (18%)	14 (82%)		OP (n=16), Klinischer Verlauf (n=1)
- EBV	1 (%)	-	1 (%)		Klinischer Verlauf
Maligne	18 (100%)	6 (33%)	12 (67%)	55 ± 23	
➤ Lymphome	5	-	5		
- CLL	1	-	1		Klinischer Verlauf (n=1)
- Hodgkin	1	-	1		PE (n=1)
- NHL	3	-	3		PE (n=1)
➤ Metastase eines	13	6	7		
- Adenokarzinoms	4	4	-		PE (n=1), OP (n=3)
- Cholangio- Ca	2	1	1		PE (n=1)
- Plattenepithel- CA	3	-	3		OP (n=3)
- Malignes Melanom	1	1	-		PE (n=1)
- Weichteilsarkom	1	-	1		PE (n=1)
- andere	2	-	2		PE (n=2)

w = weiblich, m = männlich

% - Zahl bezieht sich jeweils auf die Gesamtzahl der Lymphknoten pro Diagnosezeile

Tabelle 3 : Übersicht über die Lokalisation der Lymphknoten.

	Anzahl der Lymphknoten	Lokalisation			
		Zervikal	Abdominal	Inguinal	Subkutan
Anzahl der Lymphknoten	36 (100%)	24	9	1	2
Benigne	18 (100%)	17 (94%)	-	1 (6%)	-
- Lymphadenitis	17(100%)	16 (94%)	-	1 (6%)	-
- EBV	1 (%)	1 (%)	-	-	-
Maligne	18 (100%)	7 (39%)	9 (50%)	-	2 (11%)
➤ Lymphome	5	1	3	-	1
- CLL	1	-	-	-	1
- Hodgkin	1	1	-	-	-
- NHL	3	-	3	-	-
➤ Metastase eines	13	6	6	-	1
- Adenokarzinoms	4	3	1	-	-
- Cholangio- Ca	2	-	2	-	-
- Plattenepithel- Ca	3	3	-	-	-
- Malignes Melanom	1	-	-	-	1
- Weichteilsarkom	1	-	1	-	-
- andere	2	-	2	-	-

%- Zahl bezieht sich jeweils auf die Gesamtzahl der Lymphknoten pro Diagnosezeile

Von den zervikal gelegenen Lymphknoten waren 71% (17 von 24) benigne und 29% (7 von 24) maligne (s. Tabelle 3).

Von den abdominal gelegenen Lymphknoten waren 100% (9 von 9) maligne und 0% (0 von 9) benigne.

Von den inguinal gelegenen Lymphknoten waren 100% (1 von 1) benigne und 0% (0 von 1) maligne.

Von den subkutan gelegenen Lymphknoten waren 100% (2 von 2) maligne und 0% (0 von 2) benigne.

3.5.1.1. Einschlusskriterien

Als qualifizierendes Kriterium bei einem Patienten galt der sonographische Nachweis eines vergrößerten Lymphknotens im B-Bild. Eine weitere Bedingung war, dass die Ätiologie der Lymphknoten durch die klinische Diagnostik definitiv geklärt werden konnte.

3.5.1.2. Ausschlusskriterien

Ausschließende Kriterien waren eine Unverträglichkeit gegen ein Bestandteil des Kontrastmittels, das fehlende Einverständnis des Patienten und eine bestehende Kontraindikation für den Gebrauch von SonoVue®, wie zum Beispiel ein Myokardinfarkt, Schlaganfall, Angina pectoris-Beschwerden in den letzten 8 Wochen, akutes Atemnotsyndrom (ARDS), schwere pulmonale Hypertonie, schwere Herzrhythmusstörungen und eine Allergie gegen Schwefelhexafluoride.

Da keine Studien bezüglich der Anwendung von SonoVue® bei Schwangeren bestehen, wurden schwangere Frauen nicht in die Studie aufgenommen.

Die fehlende Möglichkeit zur Nachbeobachtung des Patienten nach der Behandlung für ca. 20 Minuten (Aufenthalt des Patienten in der Klinik ist ausreichend) war ebenfalls ein Ausschlusskriterium.

3.5.2. Untersuchung der Lymphknoten mit Kontrastmittelsonographie

Alle Patienten wurden mit konventioneller B-Bild-Sonographie und farbkodiertem Doppler-Ultraschall mit einem linearen hochauflösenden 15-MHz-Schallkopf (15L8w) und Acuson-Sequoia-512 Ultraschallgerät (Siemens, Erlangen, Germany)

untersucht. Die Untersuchung des Patienten erfolgte in Rückenlage mit einem leicht überstreckten Hals, um gute Schallbedingungen zu gestalten.

Zuerst wurde die Region um den Lymphknoten in konventioneller B-Bild-Sonographie untersucht und die mit Kontrastmittel zu untersuchenden Lymphknoten festgelegt. Es wurden die Lokalisation, die räumliche Ausdehnung (Länge und Breite), die Echogenität und Homogenität, die Berandung, die Sichtbarkeit eines Hilus und eine B-Bild-Verdachtsdiagnose dokumentiert.

Sobald der zu untersuchende Lymphknoten vom Untersucher im B-Bild eingestellt war, wurde die CPS-Software mit einem „low- MI“- Modus ($MI < 0,2$) aktiviert.

Daraufhin wurden dem Patienten über eine periphere Verweilkanüle mit einem minimalen Durchmesser von 21-Gauge intravenös von einer assistierenden Person 2,4 ml SonoVue® verabreicht und im Anschluss mit 10 ml 0,9%- NaCl- Lösung nachgespült. Die Stoppuhr wurde gestartet und die Kontrastmittelanflutung im Lymphknoten wurde von 0 - 240 Sekunden nach SonoVue®-Injektion untersucht. Die in Betracht gezogenen Sequenzen wurden als digitale Videosequenzen und digitale Bilder gespeichert.

Die Analyse der B-Bild-Sonographie und der Kontrastmittelsonographie erfolgte durch Konsens zweier unabhängiger Beobachter, denen zum Zeitpunkt der Auswertung die Enddiagnose unbekannt war.

3.6. Untersuchung des Pankreas

3.6.1. Patienten und Diagnosen

Untersucht wurden 16 Pankreasraumforderungen bei 16 Patienten (9 Männer und 7 Frauen, mittleres Lebensalter 59 ± 16 Jahre).

Dieses Protokoll wurde von der Ethikkommission der Universitätsklinik Tübingen geprüft und genehmigt.

Die Probanden dieser Studie wurden aus ambulanten wie auch stationären Patienten ausgewählt, welche im Rahmen ihrer klinischen Diagnostik eine sonographische Untersuchung in der Sonographie-Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen bekommen sollten. Alle Patienten wurden im Rahmen der klinischen Routineuntersuchung untersucht. Vor der Untersuchung wurden die Patienten über Sinn, Ziel und potentielle Nebenwirkungen der Studie aufgeklärt und sie gaben gemäß der Ethischen Richtlinien nach Helsinki schriftlich ihr Einverständnis ab (WMA 2008).

Bei 11 von 16 Pankreasläsionen ergab die in der Referenzmethode bestimmte Enddiagnose eine maligne Ätiologie und bei 5 von 16 Pankreasraumforderungen eine benigne Ätiologie.

Unter 11 malignen Pankreasraumforderungen fanden sich 9 Adenokarzinome, ein Insulinom und eine Metastase eines nicht weiter klassifizierten epithelialen Karzinoms.

Bei 5 benignen Pankreasraumforderungen konnten in 4 Fällen eine Pankreatitis und in einem Fall ein mikrozystisches Adenom nachgewiesen werden.

Bei allen 16 Pankreasläsionen wurde die Enddiagnose durch eine histologische Untersuchung des bei einer Operation oder Feinnadelaspiration gewonnenen Gewebematerials gestellt.

Die klinischen Daten der Pankreasraumforderungen wurden in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Klinische Daten der Patienten mit Pankreasraumforderungen

	Anzahl der Raumforderungen (n)	Geschlecht		Alter (Jahre)	Diagnosesicherung
		w	m		
Anzahl der Raumforderungen (n)	16 (100%)	6 (37%)	10 (63%)	59 ± 16	
Benigne	5 (100%)	3 (60%)	2 (40%)	61 ± 13	
➤ Pankreatitis	4	2	2		PE (n=4)
➤ Adenom	1	1	-		PE (n=1)
Maligne	11 (100%)	3 (27%)	8 (73%)	58 ± 14	
➤ Adenokarzinom	9	2	7		PE (n=9)
➤ Insulinom	1	1	-		PE (n=1)
➤ Metastase	1	-	1		PE (n=1)

w = weiblich, m = männlich

Tabelle 5: Übersicht der Lokalisation der Pankreasraumforderungen

	Anzahl der Raumforderungen(n)	Lokalisation		
		Caput	Corpus	Cauda
Anzahl der Raumforderungen (n)	16 (100%)	9 (56%)	6 (37%)	1 (7%)
Benigne	5 (100%)	4 (80%)	1 (20%)	0
➤ Pankreatitis	4	3	1	-
➤ Adenom	1	1	-	-
Maligne	11 (100%)	5 (45,5%)	5 (45,5%)	1 (9%)
➤ Adenokarzinom	9	5	3	1
➤ Insulinom	1	-	1	-
➤ Metastase	1	-	1	-

% - Zahl bezieht sich jeweils auf die Gesamtzahl der Lymphknoten pro Diagnosezeile

Von den Pankreasraumforderungen im Caput pancreatis waren 44% (4 von 9) benigne und 56% (5 von 9) maligne Pankreasraumforderungen.

Von den Pankreasraumforderungen im Corpus pancreatis waren 17% (1 von 6) benigne und 83% (5 von 6) maligne Pankreasraumforderungen.

Von den Pankreasraumforderungen in der Cauda pancreatis waren 0% (0 von 1) benigne und 100% (1 von 1) maligne Raumforderungen.

3.6.1.1. Einschlusskriterien

Als qualifizierende Kriterien bei einem Patienten galten suspekt Raumforderungen im Pankreas, die im B-Bild-Ultraschall darstellbar waren. Eine weitere Bedingung war, dass die Ätiologie der Pankreasraumforderung durch die klinische Diagnostik definitiv geklärt werden konnte.

3.6.1.2. Ausschlusskriterien

Ausschließende Kriterien waren eine Unverträglichkeit gegen ein Bestandteil des Kontrastmittels, das fehlende Einverständnis des Patienten und eine bestehende Kontraindikation für den Gebrauch von SonoVue®, wie zum Beispiel ein Myokardinfarkt, Schlaganfall, Angina pectoris-Beschwerden in den letzten 8 Wochen, akutes Atemnotsyndrom (ARDS), schwere pulmonale Hypertonie, schwere Herzrhythmusstörungen und eine Allergie gegen Schwefelhexafluoride.

Da keine Studien bezüglich der Anwendung von SonoVue® bei Schwangeren bestehen, wurden schwangere Frauen nicht mit in die Studie aufgenommen.

Die fehlende Möglichkeit zur Nachbeobachtung des Patienten nach der Behandlung für ca. 20 Minuten (Aufenthalt des Patienten in der Klinik ist ausreichend) war ebenfalls ein Ausschlusskriterium.

Weiterhin galt die fehlende Einwilligung des Patienten als Ausschlusskriterium.

Die kontrastverstärkte Sonographie-Untersuchung wurde in einem Einzeltermin, der normalen Ultraschalluntersuchung folgend, durchgeführt. Eine Sitzung dauerte zwischen 5 und 20 Minuten. Es erfolgten studienbedingt weder Blutentnahmen noch Gewebeentnahmen.

3.6.2. Untersuchung des Pankreas mit Kontrastmittelsonographie

Alle Patienten wurden mit konventioneller B-Bild-Sonographie mit einem linearen hochauflösenden 15-MHz Schallkopf (15L8w) und einem Acuson-Sequoia-512 Ultraschallgerät (Siemens, Erlangen, Germany) in Rückenlage untersucht.

Zuerst wurde der Pankreas in konventioneller B-Bild-Sonographie untersucht und die mit Kontrastmittel zu untersuchenden Pankreasraumforderungen festgelegt. Es wurden die Lokalisation, die räumliche Ausdehnung (Länge und Breite), die Echogenität und Homogenität, die Berandung, die Sichtbarkeit des Ductus Wirsungianus und die Sichtbarkeit von Zysten dokumentiert.

Sobald die zu untersuchende Pankreasläsion vom Untersucher im B-Bild eingestellt war, wurde die CPS-Software mit einem „low-MI“-Modus ($MI < 0,2$) aktiviert.

Daraufhin wurden dem Patienten über eine periphere Verweilkanüle mit einem minimalen Durchmesser von 21-Gauge intravenös von einer assistierenden Person 2,4 ml SonoVue® verabreicht und im Anschluss mit 10 ml 0,9%- NaCl-Lösung nachgespült. Die Stoppuhr wurde gestartet und die Kontrastmittelanflutung in der Pankreasläsion wurde von 0-240 Sekunden nach SonoVue®-Injektion untersucht. Die in Betracht gezogenen Sequenzen wurden als digitale Videosequenzen und digitale Bilder gespeichert.

Die Analyse der B-Bild-Sonographie und der Kontrastmittelsonographie erfolgte durch Konsens zweier unabhängiger Beobachter, denen zum Zeitpunkt der Auswertung die Enddiagnose unbekannt war.

3.7. Untersuchung der Milz

3.7.1. Patienten und Diagnosen

Es wurden 35 fokale Milzläsionen bei 35 Patienten (25 Männer, 11 Frauen, mittleres Lebensalter 54 ± 15 Jahre) untersucht. Die klinischen Daten hierzu sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Dieses Protokoll wurde von der Ethikkommission der Universitätsklinik Tübingen geprüft und genehmigt.

Die Probanden dieser Studie wurden aus ambulanten wie auch stationären Patienten ausgewählt, welche im Rahmen ihrer klinischen Diagnostik eine sonographische Untersuchung in der Sonographie- Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen bekommen sollten. Alle Patienten wurden im Rahmen der klinischen Routineuntersuchung untersucht. Vor der Untersuchung wurden die Patienten über Sinn, Ziel und potentiellen Nebenwirkungen der Studie aufgeklärt und sie gaben gemäß der ethischen Richtlinien nach Helsinki schriftlich ihr Einverständnis ab (WMA 2008).

Von 35 Milzraumforderungen ergab die in der Referenzmethode bestimmte Enddiagnose 14 maligne und 21 benignen Enddiagnosen.

Von 14 malignen Milzraumforderungen waren 6 Metastasen, deren Ursprungserkrankungen hierbei hepatozelluläres Karzinom (n=1), Ösophagealkarzinom (n=1), Melanome (n= 2), Ovariakarzinom (n=1) und 1 Adenokarzinom unbekanntes Ursprungs (CUP) (n=1) waren. Weiterhin konnten 8 Lymphome (Hodgkin/ Non- Hodgkin- Lymphom) diagnostiziert werden.

Bei 21 benignen Milzraumforderungen wurden folgende Diagnosen gestellt: Ischämische Läsionen (n=6), Echogenen Zysten (n=5), Abszesse (n=4), Hämangiome (n=3), Hämatoome (n=1), Hämophagozytosesyndrom (n=1) und Splenome (n=1).

Tabelle 6: Klinische Daten der Patienten mit Milzraumforderungen

Enddiagnose	Anzahl der Raumforderungen	Geschlecht		Alter \pm SD (Jahre)	Durchmesser \pm SD (mm)	Diagnosesicherung
		w	m			
Anzahl der Raumforderungen	35	11	24	54 \pm 15	46 \pm 34	
Benigne	21	8	13	54 \pm 16	52 \pm 37	
➤ Ischämisch	6			52 \pm 15	60 \pm 34	CT
➤ Zyste	5			62 \pm 17	74 \pm 24	CT, MRT
➤ Abszess	4			56 \pm 16	21 \pm 17	Histo, CT
➤ Hämangiom	3			52 \pm 4	23 \pm 15	Klinischer Verlauf
➤ Hämophagozytosesyndrom	1			26	10	Histo
➤ Splenom	1			47	80	Histo
➤ Hämatom	1			66	110	CT, Operative Histologie
Maligne	14	3	11	55 \pm 13	42 \pm 24	
➤ Metastasen	6			61 \pm 8	36 \pm 26	Histo, CT
➤ Lymphome	8			51 \pm 14	32 \pm 27	Histo, Knochenmarks-Histo

w = weiblich, m = männlich

3.7.2. Untersuchung der Milz mit Kontrastmittelsonographie

Die Untersuchung wurde an einem Acuson Sequoia 512 Ultraschallgerät (Siemens, Erlangen, Deutschland) mit einem 4-MHz-Schallkopf (4C1) und der CPS-Software (n=25), einem Sonoline Elegra Ultraschallgerät (Siemens, Erlangen, Deutschland) mit einem 3.5C40- Multifrequenzschallkopf und einer Ensemble-Bilddarstellungssoftware (n=6) oder einem HV 900 Ultraschallgerät (Hitachi Medical Systems GmbH, Wiesbaden, Germany) mit einem C 715 (1-5 MHz)-Schallkopf mit einer Phaseninversionssonographie-Software (n=4) durchgeführt. Patienten wurden für die Untersuchung auf den Rücken gelegt oder in Linksseitenlage. Der Schallkopf wurde parallel zum 10. und 11. Interkostalraum positioniert auf Höhe der linken medialen Axillarlinie.

Zuerst wurde die Milz in konventioneller B-Bild-Sonographie untersucht und die mit Kontrastmittel zu untersuchenden Milzläsionen festgelegt. Anzahl und Lokalisation der Milzläsionen wurden dokumentiert.

Sobald die zu untersuchende Milzläsion vom Untersucher im B-Bild eingestellt war, wurde die CPS-Software mit einem „low- MI“- Modus ($MI < 0,2$) aktiviert. Daraufhin wurden dem Patienten über eine periphere Verweilkanüle mit einem minimalen Durchmesser von 21-Gauge intravenös von einer assistierenden Person 2,4 ml SonoVue® verabreicht und im Anschluss mit 10 ml 0,9%- NaCl-Lösung nachgespült. Die Stoppuhr wurde gestartet und die Kontrastmittelanflutung in der Milzläsion wurde von 0 - 180 Sekunden nach SonoVue®-Injektion untersucht.

Die in Betracht gezogenen Sequenzen wurden als digitale Videosequenzen und/oder auf magnetooptischen Disketten gespeichert.

Die Analyse der B-Bild-Sonographie und der Kontrastmittelsonographie erfolgte durch Konsens zweier unabhängiger Beobachter, denen zum Zeitpunkt der Auswertung die Enddiagnose bekannt war.

3.8. Auswertung der Daten

3.8.1. Lymphknoten

3.8.1.1. B-Bild-Sonographie

Beurteilt wurden im B-Bild folgende Parameter: LT-Quotient (Longitudinal-Transversal-Quotient), Darstellbarkeit des Lymphknotenhilus, Berandung und Echostruktur des Lymphknoten (siehe Abb. 3-5).

Die **Dimensionen der suspekten Lymphknoten** wurden im sonographischen B-Bild in Zentimetern angegeben. Es wurde die Ausbreitung in der transversalen, longitudinalen Ebene und in die Tiefe gemessen.

In Ergänzung zur Messung der Lymphknotengröße erfolgte die Analyse folgender Parameter:

- Länge-Breite-Quotient
- Darstellbarkeit eines Lymphknotenhilus
- Berandung und Echostruktur des Lymphknotens

Die Analyse des **LT- Quotienten** (Quotient aus Länge und Breite) erfolgte anhand folgender Scores:

- Score 1 = L/ T- Quotienten kleiner 2 (bewertet bei der Verdachtsdiagnose als maligner Lymphknoten)
- Score 2 = L/ T- Quotienten größer 2 (bewertet bei der Verdachtsdiagnose als benigner Lymphknoten)

Die Analyse der Sichtbarkeit des **Lymphknotenhilus** wurde in 2 Gruppen eingeteilt:

- Score 1 = Sichtbarkeit eines Hilus (Zeichen für Benignität bei der Verdachtsdiagnose)
- Score 2 = Fehlen des Hilus (Zeichen für Malignität bei der Verdachtsdiagnose)

Die Analyse der **Berandung** des Lymphknotens wurde in 2 Gruppen eingeteilt:

- Score 1 = scharfe Berandung des Lymphknotens (bewertet bei der Verdachtsdiagnose als benigne)
- Score 2 = unscharfe Berandung (bewertet bei der Verdachtsdiagnose als maligne)

Die **Echostruktur des Lymphknotens** wurde in **Echogenität** und **Homogenität** eingeteilt.

Die Analyse der **Echogenität** wurde in 2 Gruppen eingeteilt:

- Score 1 = echoreiche Struktur (bewertet bei der Verdachtsdiagnose als benigne)
- Score 2 = echoarme Struktur (bewertet bei der Verdachtsdiagnose als maligne)

Die Analyse der **Homogenität** wurde ebenfalls in 2 Gruppen eingeteilt:

- Score 1 = homogene Struktur (bewertet bei der Verdachtsdiagnose als benigne)
- Score 2 = inhomogene Struktur (bewertet bei der Verdachtsdiagnose als maligne)

Die Charakterisierung als benigner oder maligner Lymphknoten aufgrund der Darstellung in der B-Bild-Sonographie erfolgte im Konsens zweier Untersucher.

Die Analyse der **Verdachtsdiagnose in der B-Bild- Sonographie** wurde in 2 Gruppen eingeteilt:

- Score 1 = benigne
- Score 2 = maligne

Abb.3

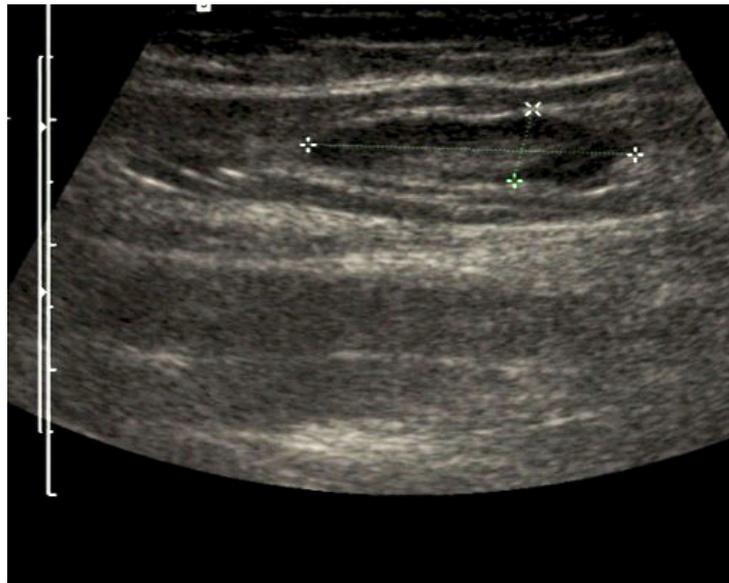


Abb. 3: Benigner Lymphknoten

Sonographisches B-Bild: Darstellung eines Lymphknoten mit einem LT-Quotienten > 2 (Länge 26mm, Breite 6mm), einer glatten Berandung, einem sichtbaren Hilus und einer echoarmen, homogenen Echostruktur. Typischer Befund eines benignen Lymphknotens.

Abb.4

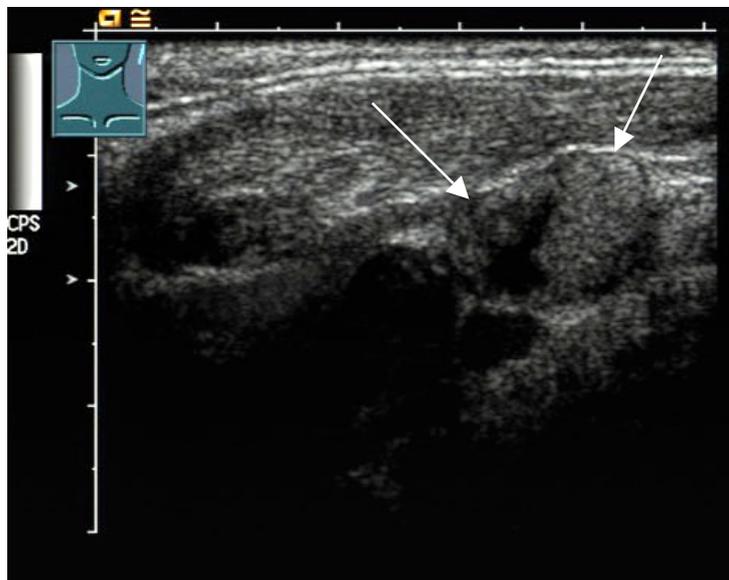


Abb. 4: Lymphknotenmetastase eines Adenokarzinoms

Sonographisches B-Bild: Darstellung eines homogenen, echoarmen Lymphknoten (Pfeile) mit einem LT-Quotienten < 2 (Länge 23 mm, Breite 18 mm), mit einer uncharakteristischen Begrenzung und keinem sichtbaren Hilus. Typischer Befund eines malignen Lymphknotens.

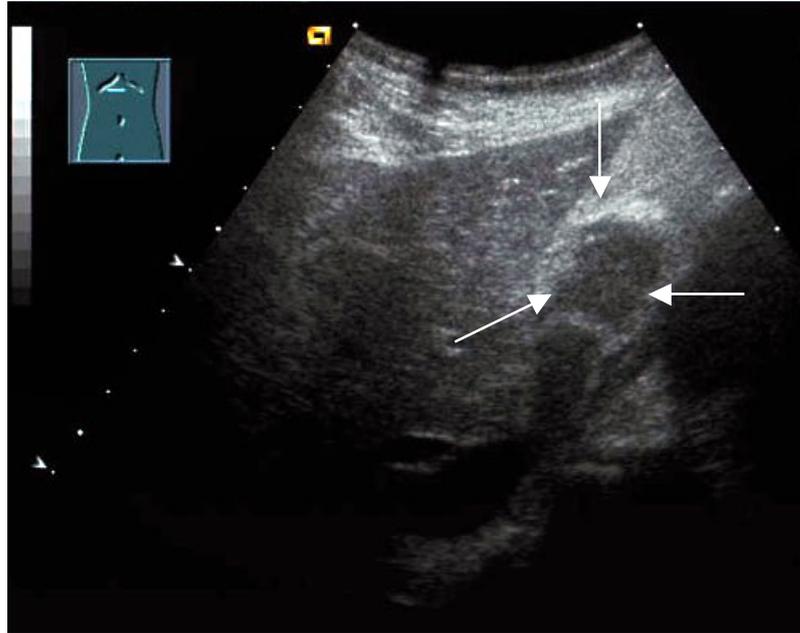


Abb.5

Abb. 5: Lymphknotenmetastase eines Plattenepithelkarzinoms

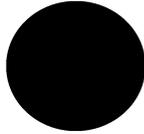
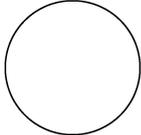
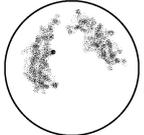
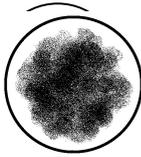
Sonographisches B-Bild: Darstellung eines inhomogenen, teils echoreich, teils echoarmen Lymphknotens (Pfeile) mit unregelmäßiger Berandung, einem LT-Quotienten < 2 (Länge 16 mm, Breite 12 mm) und ohne sichtbaren Hilus.

3.8.1.2. Kontrastmittelsonographie

Die **Kontrastmittelanflutung** wurde in eine frühe Anflutungsphase (0-20 s), und eine späte Anflutungsphase (20-30s) unterteilt. War keine Kontrastmittelanflutung sichtbar, wurde dieses als fehlende Kontrastmittelaufnahme beschrieben. Die **Kontrastmittelabflutung** wurde in einem Intervall von 0 bis 240 Sekunden beobachtet und in den Abständen 0- 60s, 60 bis 240 s und über 240 s beschrieben. Der Zeitpunkt des Maximums der Kontrastmittelaufnahme wurde in die Zeitintervalle 0-20s und 20-30s eingeteilt.

Das **Muster der Kontrastmittelaufnahme** wurde in 5 mögliche Anflutungsmuster eingeteilt (s. Tabelle 7).

Tabelle 7: Typen der Muster der Kontrastmittelaufnahme bei den Lymphknoten

Typ	Muster	Score
	Keine Kontrastmittelaufnahme	1
	Homogene Kontrastmittelaufnahme	2
	Kontrastmittelaufnahme mit Aussparungen < 50 % des Lymphknotenvolumens	3a
	Kontrastmittelaufnahme mit Aussparungen > 50-100 % des Lymphknotenvolumens	3b
	Zentrale Kontrastmittelaussparung mit peripherer Kontrastmittelaufnahme	4

Die Charakterisierung der Verdachtsdiagnose als benigner oder maligner Lymphknoten aufgrund der Darstellung in der Kontrastmittelsonographie erfolgte im Konsens zweier Untersucher.

Die Analyse der **Verdachtsdiagnose der Kontrastmittelsonographie** wurde in 2 Gruppen eingeteilt:

- Score 1 = benigne
- Score 2 = maligne

3.8.2. Pankreas

3.8.2.1. B-Bild-Sonographie

Im B-Bild wurden folgenden Parameter untersucht: Größe der Pankreasraumforderung, Darstellbarkeit von Pseudozysten, Weite des Ductus Wirsungianus (siehe Abb. 6-9).

Die Analyse der **Lokalisation** der Pankreasraumforderungen wurde in 3 Gruppen eingeteilt:

- Score 1 = Caput pancreatis
- Score 2 = Corpus pancreatis
- Score 3 = Cauda pancreatis

Im B-Bild wurde die **Größe** der Pankreasraumforderung in der transversalen, longitudinalen und der sagittalen Ebene bemessen.

Die Analyse des **Longitudinal-Transversal-Quotienten** (LT-Quotient) wurde in 2 Gruppen eingeteilt:

- Score 1 = L/ T- Quotienten kleiner 2 (bewertet bei der Verdachtsdiagnose als Malignität)
- Score 2 = L/ T- Quotienten größer 2 (bewertet bei der Verdachtsdiagnose als Benignität)

Die Analyse der **Berandung** der Pankreasraumforderungen wurde in 2 Gruppen eingeteilt:

- Score 1 = regelmäßig berandete Pankreasraumforderung (bewertet bei der Verdachtsdiagnose als benigne)
- Score 2 = unregelmäßig berandete Pankreasraumforderung (bewertet bei der Verdachtsdiagnose als maligne)

Die **Echogenität** und **Homogenität** der Pankreasraumforderung wurde im Vergleich zum benachbarten periläsionalen Pankreasgewebe beschrieben.

Die Analyse der **Echogenität** wurde in 2 Gruppen eingeteilt:

- Score 1 = echoarme Struktur (bewertet bei der Verdachtsdiagnose als maligne)
- Score 2 = echoreiche Struktur (bewertet bei der Verdachtsdiagnose als benigne)

Die Analyse der **Homogenität** wurde in 2 Gruppen eingeteilt:

- Score 1 = homogene Struktur (bewertet bei der Verdachtsdiagnose als benigne)
- Score 2 = inhomogene Struktur (bewertet bei der Verdachtsdiagnose als maligne)

Die Analyse der **Darstellbarkeit von Zysten** wurde in 2 Gruppen eingeteilt (s. Abb. 8, S. 52):

- Score 1 = Zysten darstellbar
- Score 2 = Zysten nicht darstellbar

Die Analyse des **Ductus Wirsungianus** wurde in 2 Gruppen eingeteilt (s. Abb. 9, S. 53):

- Score 1 = Ductus Wirsungianus dilatiert (> 3 mm)
- Score 2 = Ductus Wirsungianus nicht dilatiert

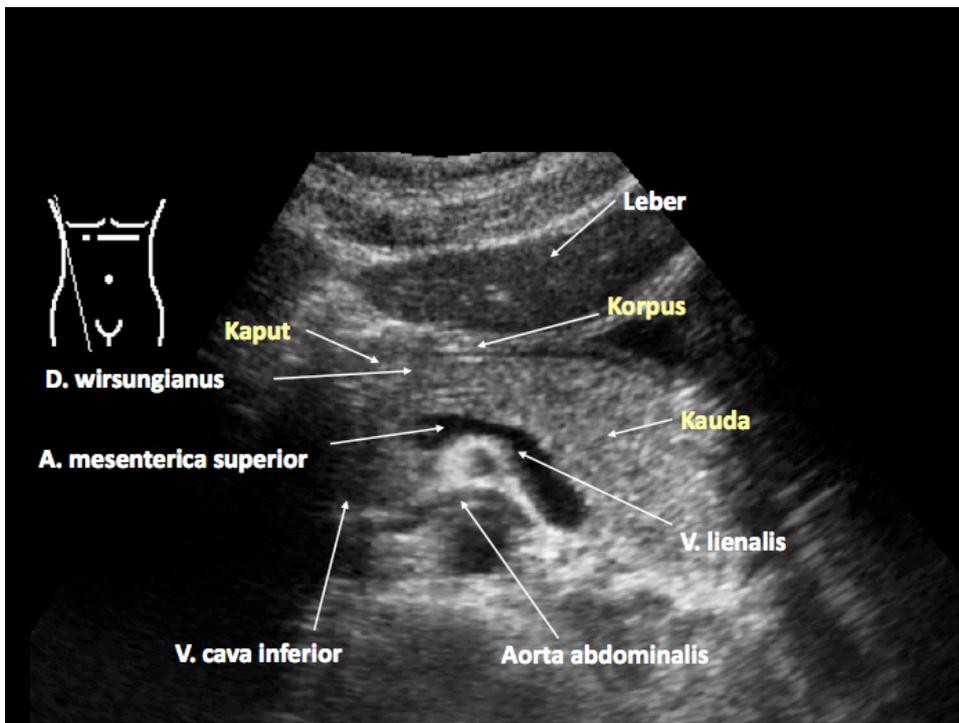
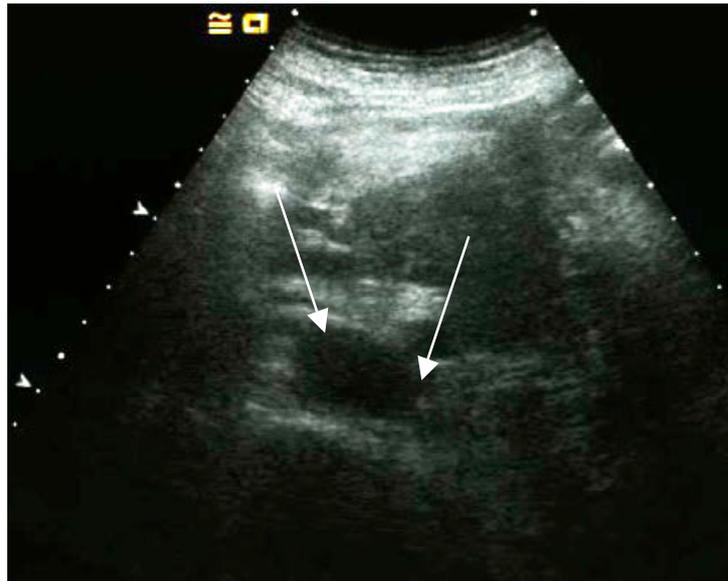


Abb.6: Übersicht eines Oberbauchquerschnittes. Sonographisches B-Bild:

Einteilung des Pankreas in Caput, Corpus und Cauda. Darstellung der räumlichen Beziehung zur Leber und zu umliegenden Gefäßstrukturen.

Abb. 7

**Abb. 7: Sonographisches B-Bild des Pankreas:**

Normalbefund mit einem homogenen, isoechogenen Pankreasgewebe (Pfeile) und nicht dilatiertem Ductus Wirsungianus.

Abb. 8

**Abb. 8: Pankreas-Pseudozyste im Sonographischen B-Bild:**

Darstellung einer runden, glatten, scharf berandeten, echofreien Läsion mit dorsaler Schallverstärkung. Typischer Befund einer Pankreaspseudozyste.

Abb. 9a



Abb. 9b

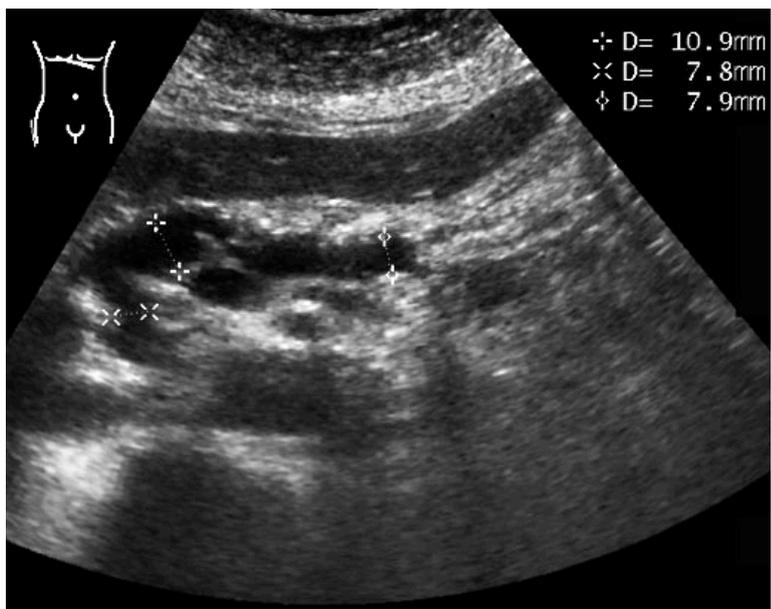


Abb. 9: Ductus Wirsungianus

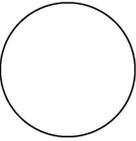
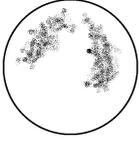
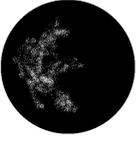
Abb. 9a: Sonographisches B-Bild: Normalbefund eines Ductus Wirsungianus ohne Erweiterung (Pfeile)

Abb. 9b: Sonographisches B-Bild: Darstellung eines Pankreas mit erweitertem Ductus Wirsungianus (Pfeile).

3.8.2.2. Kontrastmittelsonographie

Die **Kontrastmittelaufnahme** wurde in 4 Muster eingeteilt (s. Tabelle 8).

Tabelle 8: Typen der Muster der Kontrastmittelaufnahme bei den Raumforderungen im Pankreas

Typ	Muster	Score
	Keine Kontrastmittelaufnahme	1
	Homogene Kontrastmittelaufnahme - wie Pankreas (isoechogen) - mehr als Pankreas (hyperechogen)	2
	Kontrastmittelaufnahme mit Aussparungen	3
	Geringe Kontrastmittelaufnahme	4
	Hypervaskularisation	5

Die Charakterisierung der Verdachtsdiagnose als benigne oder maligne Pankreasraumforderung aufgrund der Darstellung in der Kontrastmittelsonographie erfolgte im Konsens zweier Untersucher.

Die Analyse der **Verdachtsdiagnose** der Kontrastmittelsonographie wurde in 2 Gruppen eingeteilt:

- Score 1 = maligne
- Score 2 = benigne

3.8.3. Milz

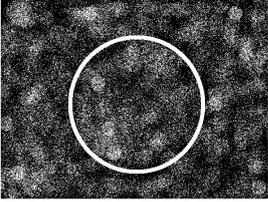
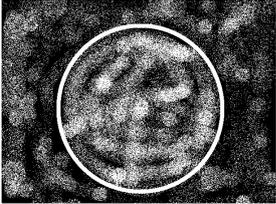
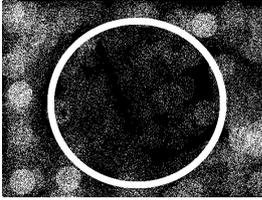
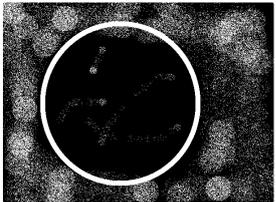
Die Analyse der **Kontrastmitteluntersuchung** wurde in 3 Phasen eingeteilt:

- die frühe Phase (0-60s)
- die erste parenchymale Phase (60-120s)
- die zweite parenchymale Phase (120- 180s)

Für jede Phase wurde beschrieben, ob eine Läsion echoarm oder echoreich, homogen oder inhomogen erscheint.

Weiterhin wurde das **Muster der Kontrastmittelaufnahme** der Läsionen beschrieben (s. Tabelle 9).

Tabelle 9: Übersicht über die Muster der Kontrastmittelaufnahme in den Milzraumforderungen

Typ	Muster	Score
	Homogene KM-Aufnahme ähnlich dem umliegenden Milzgewebe	1
	Hyperechogene KM-Aufnahme verglichen mit dem periläsionalen Milzgewebe	2
	Inhomogene und leicht geringere KM-Aufnahme als das periläsionale Milzgewebe	3
	Keine oder eine klare hypoechogene KM-Aufnahme verglichen mit dem periläsionalen Milzgewebe	4

3.9. Statistik

Die statistische Auswertung der Daten bezüglich ihrer Bedeutung bei der Differenzierung zwischen benignen und malignen Lymphknoten, Pankreasläsionen und Milzläsionen erfolgte mithilfe des χ^2 - Tests (Vierfeldertafel) durchgeführt. Bei einem Konfidenzintervall von 95% ($p < 0,05$) wurde das Ergebnis als statistisch signifikant bewertet.

Außerdem wurden für alle Methoden (Analyse des B-Bildes, der farbkodierten Duplexsonographie und der Kontrastmittelsonographie) bezüglich der Differenzierung zwischen benignen und malignen Lymphknoten, Pankreasläsionen und Milzläsionen die Sensitivität, die Spezifität und der positive prädiktive Wert und der negative prädiktive Wert berechnet.

3.10. Materialien

Geräte

Ultraschallgeräte:	ACUSON Sequoia 512	Siemens, Erlangen, Deutschland
Schallköpfe:	4C1- Schallkopf	Siemens, Erlangen, Deutschland
	Bandbreite 4-1 MHz	
	15L8w- Schallkopf	Siemens, Erlangen, Deutschland
	Bandbreite 15- 8 MHz	
Software:	CPS- Software	Siemens, Erlangen, Deutschland
		Siemens, Erlangen, Deutschland
Befunddokumentation:	Viewpoint Ultraschall- digitale	GE, München, Deutschland
	Bilddokumentation	
	Sequoia 512- digitale	Siemens, Erlangen, Deutschland
	Bilddokumentation	
Ultraschall-Kontakt-Gel:	Sonogel®	Sonogel Vertriebs GmbH, Bad Camberg, Deutschland
Ultraschallkontrastmittel	SonoVue®	Bracco Imaging, Konstanz, Deutschland
Injektionslösung	0,9 % NaCl	Braun AG, Melsungen, Deutschland

4. Ergebnisse

4.1. Untersuchung der Lymphknoten

Untersucht wurden 36 Lymphknoten bei 25 Patienten (19 Männer und 6 Frauen, mittleres Lebensalter 58 Jahre \pm 31).

4.1.1. Analyse der Lymphknoten in der B-Bild-Sonographie

4.1.1.1. Analyse des Longitudinal-Transversal-Quotient (LT- Quotient) der Lymphknoten in der B-Bild-Sonographie

Die Ergebnisse der Analyse des LT- Quotienten in der B-Bild-Sonographie sind in der Tabelle 10 zusammengefasst (s. Abb. 3-5).

Tabelle 10: Übersicht über die Analyse der Longitudinal-Transversal-Quotienten der Lymphknoten in der B-Bild-Sonographie

Enddiagnose	Anzahl der Lymphknoten	LT- Quotient	
		< 2	>2
Anzahl der Lymphknoten	36 (100%)	26 (72%)	10 (28%)
Benigne	18 (100%)	9 (50%)	9 (50%)
- Lymphadenitis	17	9	8
- EBV	1	-	1
Maligne	18 (100%)	17 (94%)**	1 (6%)
➤ Lymphome	5	5	-
- CLL	1	1	-
- Hodgkin	1	1	-
- NHL	3	3	-
➤ Metastase eines	13	13	-
- Adenokarzinoms	4	4	-
- Cholangio- Ca	2	2	-
- Plattenepithel- Ca	3	3	-
- Malignes Melanom	1	1	-
- Weichteilsarkom	1	1	-
- andere	2	2	-

*p<0,05; **p<0,01;***p<0,001 in der Differenzierung zwischen malignen und benignen Lymphknoten

%- Zahl bezieht sich jeweils auf die Gesamtzahl der Lymphknoten pro Diagnosezeile

Von den Lymphknoten mit einem LT-Quotienten < 2 waren 35% (9 von 26) benigne und 65% (17 von 26) maligne Lymphknoten.

Im Gegensatz dazu waren bei den Lymphknoten mit einem LT-Quotienten > 2 90% (9 von 10) benigne und 10% (1 von 10) maligne.

Somit war die Bestimmung des LT-Quotienten ein guter Parameter, um zwischen benignen und malignen Lymphknoten zu unterscheiden, da ein LT-Quotient < 2 bei malignen Lymphknoten signifikant häufiger zu finden ist als bei benignen Lymphknoten ($p < 0,01$; Sensitivität 0,94; Spezifität 0,5; positiv prädiktiver Wert 0,65; negativ prädiktiver Wert 0,9).

Betrachtet man die Enddiagnose, so zeigt sich, dass 94% der malignen Lymphknoten einen LT-Quotienten < 2 hatten, während dies nur bei 50% der benignen Lymphknoten der Fall war. Die Hälfte der benignen Lymphknoten wiesen einen LT-Quotient > 2 auf. Dies war nur bei einem malignen Lymphknoten der Fall.

4.1.1.2. Analyse der Darstellbarkeit des Lymphknotenhilus in der B-Bild-Sonographie

Die Ergebnisse der Analyse des Lymphknotenhilus in der B-Bild-Sonographie sind in der Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Übersicht über die Darstellbarkeit des Lymphknotenhilus in der B-Bild-Sonographie

Enddiagnose	Anzahl der Lymphknoten	Sichtbarer Hilus	
		ja	nein
Anzahl der Lymphknoten	36 (100%)	10	26
Benigne	18 (100%)	6 (33%)	12 (67%)
- Lymphadenitis	17	5	12
- EBV	1	1	-
Maligne	18 (100%)	4 (22%)	14 (78%)
➤ Lymphome	5	4	1
- CLL	1	1	-
- Hodgkin	1	1	-
- NHL	3	2	1
➤ Metastase eines	13	0	13
- Adenokarzinoms	4	-	4
- Cholangio- Ca	2	-	2
- Plattenepithel- Ca	3	-	3
- Malignes Melanom	1	-	1
- Weichteilsarkom	1	-	1
- andere	2	-	2

*p<0,05; **p<0,01;***p<0,001 in der Differenzierung zwischen malignen und benignen Lymphknoten

%- Zahl bezieht sich jeweils auf die Gesamtzahl der Lymphknoten pro Diagnosezeile

Von den Lymphknoten mit einem sichtbaren Hilus waren 60% (6 von 10) benigne und 40% (4 von 10) maligne Lymphknoten. Von den Lymphknoten ohne Nachweis eines Hilus waren 46% (12 von 26) benigne und 54% (14 von 26) maligne Lymphknoten.

Somit war die sonographische Beurteilung des Lymphknotenhilus als Parameter nicht hilfreich, um zwischen malignen und benignen Lymphknoten zu unterscheiden, da es bezüglich der Darstellbarkeit des Lymphknotenhilus keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen malignen und benignen Lymphknoten gab.

4.1.1.3. Analyse der Berandung der Lymphknoten in der B-Bild-Sonographie

Die Ergebnisse der Analyse der Berandung in der B-Bild-Sonographie sind in der Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Übersicht über die Berandung der Lymphknoten in der B-Bild-Sonographie

	Anzahl der Lymphknoten	Berandung	
		Scharf	Unscharf
Anzahl der Lymphknoten	36 (100%)	30	6
Benigne	18 (100%)	17 (94%)	1 (6%)
- Lymphadenitis	17	16	1
- EBV	1	1	-
Maligne	18 (100%)	13 (72%)	5 (28%)
➤ Lymphome	5	4	1
- CLL	1	1	-
- Hodgkin	1	1	-
- NHL	3	2	1
➤ Metastase eines	13	9	4
- Adenokarzinoms	4	2	2
- Cholangio- Ca	2	1	1
- Plattenepithel- CA	3	3	-
- Malignes Melanom	1	-	1
- Weichteilsarkom	1	1	-
- andere	2	2	-

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 in der Differenzierung zwischen malignen und benignen Lymphknoten

%- Zahl bezieht sich jeweils auf die Gesamtzahl der Lymphknoten pro Diagnosezeile

Von den Lymphknoten mit einer scharfen Berandung waren 57% (17 von 30) benigne und 43% (13 von 30) maligne Lymphknoten. Von den Lymphknoten mit unscharfer Berandung waren 17% (1 von 6) benigne und 83% (5 von 6) maligne Lymphknoten.

Betrachtet man die Enddiagnosen, so zeigen sich sowohl die Mehrheit der benignen (94%) als auch die Mehrheit der malignen Lymphknoten (72%) im B-Bild scharf berandet. Jedoch nur 1 der 18 malignen Lymphknoten ist unscharf berandet wie auch 28% der benignen Lymphknoten.

Somit war die sonographische Beurteilung der Berandung der Lymphknoten als Parameter nicht hilfreich, um zwischen benignen und malignen Lymphknoten zu unterscheiden, da sich keine statistisch signifikanten Unterschiede fanden.

4.1.1.4. Analyse der Echostruktur (Homogenität und Echogenität) der Lymphknoten in der B-Bild-Sonographie

Die Ergebnisse der Analyse der Echostruktur in der B-Bild-Sonographie sind in der Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Übersicht der Homogenität und Echogenität der Lymphknoten in der B-Bild-Sonographie

	Anzahl der Lymphknoten	Homogenität		Echogenität	
		homogen	inhomogen	echoreich	echoarm
Anzahl der Lymphknoten	36 (100%)	21 (58%)	15 (42%)	2 (6%)	34 (94%)
Benigne	18 (100%)	13 (72%)	5 (28%)	1 (6%)	17 (94%)
- Lymphadenitis	17	13	4	-	-
- EBV	1	-	1	-	-
Maligne	18 (100%)	8 (44%)	10 (56%)	1 (6%)	17(94%)
➤ Lymphome	5	2	3	-	5
- CLL	1	1	-	-	1
- Hodgkin	1	-	1	-	1
- NHL	3	1	2	-	3
➤ Metastase eines	13	6	7	1	12
- Adenokarzinoms	4	3	1	-	4
- Cholangio- Ca	2	1	1	-	2
- Plattenepithel- CA	3	1	2	-	3
- Malignes Melanom	1	-	1	-	1
- Weichteilsarkom	1	-	1	1	-
- andere	2	1	1	-	2

*p<0,05; **p<0,01;***p<0,001 in der Differenzierung zwischen malignen und benignen Lymphknoten

%- Zahl bezieht sich jeweils auf die Gesamtzahl der Lymphknoten pro Diagnosezeile

Beurteilung der Echogenität:

Von den Lymphknoten mit einer echoreichen Struktur waren 50% (1 von 2) benigne und 50% (1 von 2) maligne Lymphknoten. Von den Lymphknoten mit echoarmer Struktur waren 50% (17 von 34) benigne und 50% (17 von 34) maligne Lymphknoten.

Sowohl bei der Mehrheit der malignen als auch bei der Mehrheit der benignen Lymphknoten wurde eine echoarme Struktur gefunden.

Nur jeweils ein maligner und ein benigner Lymphknoten wies eine echoreiche Struktur auf.

Da sich bei der Analyse der Echogenität keine statistisch signifikanten Unterschiede fanden, ist die sonographische Bestimmung der Echogenität der Lymphknoten nicht hilfreich, um zwischen malignen und benignen Lymphknoten zu unterscheiden.

Beurteilung der Homogenität:

Von den Lymphknoten mit einer homogenen Struktur waren 62% (13 von 21) benigne und 38% (8 von 21) maligne Lymphknoten. Von den Lymphknoten mit inhomogenen Struktur waren 33% (5 von 15) benigne und 67% (10 von 15) maligne Lymphknoten.

Bei 44% der malignen Lymphknoten (8 von 18) und bei 72% der benignen Lymphknoten (13 von 18) wurde eine homogene Struktur gefunden.

Bei 56% der malignen Lymphknoten (10 von 18) und bei 28% der benignen Lymphknoten (5 von 18) wurde eine inhomogene Struktur gefunden.

Da sich bei der Analyse der Homogenität keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen, ist die sonographische Bestimmung der Homogenität der Lymphknoten nicht hilfreich, um zwischen malignen und benignen Lymphknoten zu unterscheiden.

Fazit:

Somit zeigt sich in der B-Bild-Sonographie, dass der LT-Quotient der einzige Parameter ist, bei dem sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen benignen und malignen Lymphknoten zeigen ($p < 0,01$).

4.1.2. Analyse der Lymphknoten in der Kontrastmittelsonographie

Untersucht wurden sowohl die Kontrastmittelanflutungs- und abflutungszeit (n= 36), als auch das Kontrastmittelanflutungsmuster (n= 36) (siehe Abb. 10-14).

4.1.2.1. Analyse des Zeitpunktes der Kontrastmittelanflutung im Lymphknoten

Die Ergebnisse der Analyse des Zeitpunktes der Kontrastmittelanflutung im Lymphknoten sind in Tabelle 14 dargestellt.

Die Kontrastmittelanflutungszeit wurde wie folgt eingeteilt:

- keine Kontrastmittelanflutung nachweisbar (s. Abb. 10)
- 0-20 Sekunden nach Kontrastmittelinjektion (früharteriell)
- 20-30 Sekunden nach Kontrastmittelinjektion (arteriell) (s. Abb. 11)

Eine fehlende Kontrastmittelanflutung fand sich bei 50% (1 von 2) der benignen und bei 50% (1 von 2) der malignen Lymphknoten.

Eine Kontrastmittelanflutung im Lymphknoten in 0-20 sec nach Kontrastmittelinjektion war bei 56% (15 von 27) der benignen und bei 44% (12 von 27) der malignen Lymphknoten nachweisbar.

Eine Kontrastmittelanflutung im Lymphknoten in 20-30 sec nach Kontrastmittelinjektion war bei 29% (2 von 7) der benignen und bei 71% (5 von 7) der malignen Lymphknoten nachweisbar.

Somit zeigten sich bei der Bestimmung des Zeitpunktes der Kontrastmittelanflutung im Lymphknoten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen malignen und benignen Lymphknoten.

4.1.2.2. Analyse des Zeitpunktes der Kontrastmittelabflutung im Lymphknoten

Die Ergebnisse der Analyse des Zeitpunktes der Kontrastmittelabflutung im Lymphknoten sind in der Tabelle 15 dargestellt.

Abb. 10a



Abb. 10b

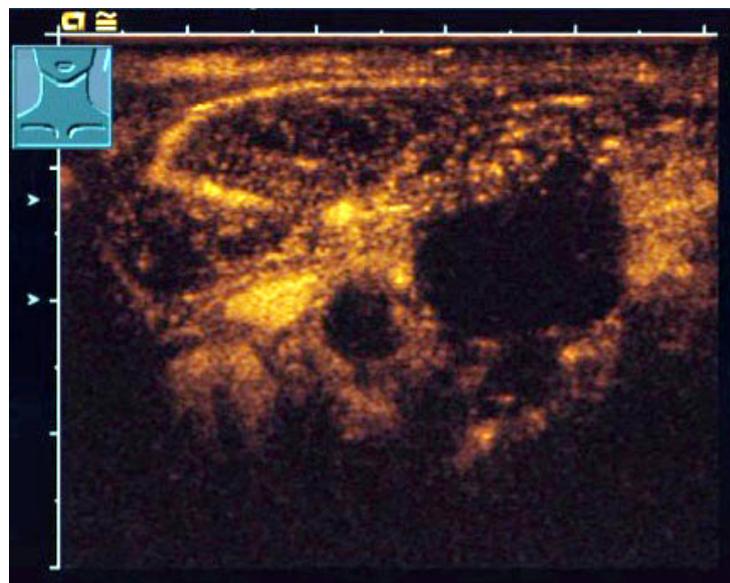


Abb. 10: Lymphknotenmetastase eines Plattenepithelkarzinoms

Abb. 10a: Sonographisches B-Bild

Abb. 10b: Kontrastmittelsonographie mit SonoVue® (30 sec nach Kontrastmittelinjektion): Der Lymphknoten zeigte in der KM-Sonographie mit SonoVue keine KM- Aufnahme.

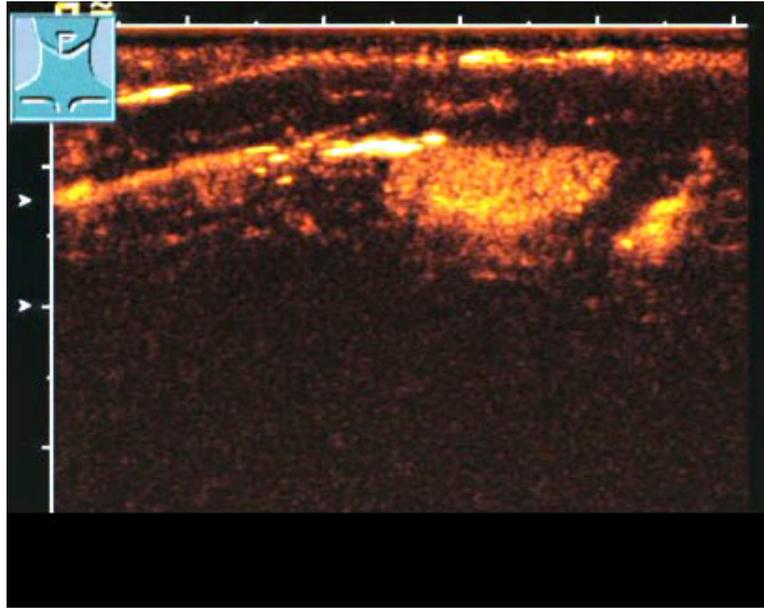


Abb. 11

Abb. 11: Benigner Lymphknoten

Kontrastmittelsonographie mit SonoVue® (28 sec nach Kontrastmittelinjektion): Darstellung des Lymphknotens mit homogener KM-Aufnahme.

Tabelle 15: Übersicht über die Kontrastmittelabflutung im Lymphknoten

Enddiagnose	Anzahl der Lymphknoten	Zeitpunkt der Kontrastmittelabflutung		
		0-60sec	60-240sec	≥ 240sec
Anzahl der Lymphknoten	36 (100%)	34 (94%)	1 (3%)	1 (3%)
Benigne	18 (100%)	18 (100%)	0	0
- Lymphadenitis	17	17	-	-
- EBV	1	1	-	-
Maligne	18 (100%)	16 (89%)	1 (5,5%)	1 (5,5%)
➤ Lymphome	5	4	1	-
- CLL	1	1	-	-
- Hodgkin	1	1	-	-
- NHL	3	2	1	-
➤ Metastase eines	13	12	-	1
- Adenokarzinom	4	4	-	-
- Cholangio- Ca	2	1	-	1
- Plattenepithel- Ca	3	3	-	-
- Malignes Melanom	1	1	-	-
- Weichteilsarkom	1	1	-	-
- andere	2	2	-	-

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 in der Differenzierung zwischen malignen und benignen Lymphknoten

%- Zahl bezieht sich jeweils auf die Gesamtzahl der Lymphknoten pro Diagnosezeile

sec = Sekunden

Weiterhin wurde beobachtet, in welchem Zeitraum eine vollständige Abflutung des Kontrastmittels aus dem Lymphknoten stattfand. Hierbei wurden folgende Zeitfenster festgelegt und ausgewertet:

- 0-60 Sekunden
- 60-240 Sekunden
- \geq 240 Sekunden

nach Kontrastmittelinjektion.

Bei 100% der benignen Lymphknoten (18 von 18) und bei 89% der malignen Lymphknoten (16 von 18) zeigte sich eine Kontrastmittelabflutung innerhalb von 60 Sekunden.

Bei 5,5% der malignen Lymphknoten (1 von 18) war eine Kontrastmittelabflutung im Intervall von 60 - 240 Sekunden nachweisbar. Hierbei handelte es sich um ein Non-Hodgkin-Lymphom.

Bei 5,5% der malignen Lymphknoten (1 von 18) war eine Kontrastmittelabflutung nach einer Zeitdauer von über 240 Sekunden nachweisbar. Hierbei handelte es sich um eine Metastase eines Cholangiokarzinoms.

Zwar war eine Kontrastmittelanflutung später als 60 Sekunden nach Injektion ausschließlich bei zwei malignen Lymphknoten nachweisbar und bei keinem der benignen Lymphknoten. Dieser Befund war aber statistisch nicht signifikant.

4.1.2.3. Analyse des Musters der Kontrastmittelaufnahme im Lymphknoten

Die Ergebnisse des Musters der Kontrastmittelaufnahme im Lymphknoten werden in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Übersicht der Muster der Kontrastmittelaufnahme im Lymphknoten

Enddiagnose	Anzahl der Lymphknoten	Muster der Kontrastmittelaufnahme				
		Keine KM-Aufnahme	Homogene KM-Aufnahme	KM- Aufnahme mit Aussparungen		Zentrale KM-Aussparung mit peripherer KM-Aufnahme
a) < 50%	b) >50- 100%					
Anzahl der Lymphknoten	36 (100%)	6 (17%)	19 (53%)	4 (11%)	4 (11%)	3 (8%)
Benigne	18 (100%)	3 (17%)	12 (66,5%)	2 (11%)	0	1 (5,5%)
- Lymphadenitis	17	3	11	2	-	1
- EBV	1	-	1	-	-	-
Maligne	18 (100%)	3 (17%)	7 (39%)	2 (11%)	4 (22%)	2 (11%)
➤ Lymphome	5	-	4	-	-	1
- CLL	1	-	1	-	-	-
- Hodgkin	1	-	1	-	-	-
- NHL	3	-	2	-	-	1
➤ Metastase eines	13	3	3	2	4	1
- Adenokarzinoms	4	-	2	-	1	1
- Cholangio- Ca	2	1	-	1	-	-
- Plattenepithel- CA	3	1	-	1	1	-
- Malignes Melanom	1	1	-	-	-	-
- Weichteilsarkom	1	-	-	-	1	-
- andere	2	-	1	-	1	-

*p<0,05; **p<0,01;***p<0,001 in der Differenzierung zwischen malignen und benignen Lymphknoten

%- Zahl bezieht sich jeweils auf die Gesamtzahl der Lymphknoten pro Diagnosezeile

Die Hälfte (3 von 6) der Lymphknoten mit fehlender Kontrastmittelaufnahme erwiesen sich als benigne und 50% (3 von 6) als maligne (siehe Abb. 10).

Von den Lymphknoten mit einer homogenen Kontrastmittelaufnahme (siehe Abb. 11, 19, 20) waren 63% (12 von 19) benigne (siehe Abb. 16, 17, 20) und 37% (7 von 19) maligne (siehe Abb. 19).

Eine Kontrastmittelaufnahme mit Aussparungen < 50% der Lymphknotenfläche (siehe Abb. 12) zeigte sich 50% (2 von 4) als benigne und 50% (2 von 4) als maligne Lymphknoten (siehe Abb. 18).

Von den Lymphknoten mit einer Kontrastmittelaufnahme mit Aussparungen > 50-100% (siehe Abb. 13,18) der Lymphknotenfläche waren 0% (0 von 4) benigne und 100% (4 von 4) maligne Lymphknoten.

Unter den Lymphknoten mit dem Muster der zentralen Kontrastmittelaussparung mit peripherer Kontrastmittelaufnahme waren 33% (1 von 3) benigne und 67% (2 von 3) maligne Lymphknoten (Abb. 14).

Bei 39% der malignen Lymphknoten, darunter ein Hodgkin-Lymphom (Abb. 32, S. 80), und bei 66,5% der benignen Lymphknoten, (Abb. 33a-b, 34a-b, S. 81) zeigte sich eine homogene Kontrastmittelaufnahme.

Somit zeigen sich bei der Analyse des Kontrastmittelmusters keine signifikanten Unterschiede zwischen benignen und malignen Lymphknoten ($p > 0,05$).

Bei 17% der malignen Lymphknoten (3 von 18) und bei 17% der benignen Lymphknoten (3 von 18) zeigte sich keine Kontrastmittelaufnahme.

Bei 11% der malignen Lymphknoten (2 von 18) und bei 11% der benignen Lymphknoten (2 von 18) zeigte sich eine Kontrastmittelaufnahme mit Aussparungen unter 50%.

Bei 22% der malignen Lymphknoten (4 von 18) und keinem der benignen Lymphknoten zeigte sich eine Kontrastmittelaufnahme mit Aussparungen über 50 bis 100%.

Bei 11% der malignen Lymphknoten (2 von 18) und 5,5% der benignen Lymphknoten (1 von 18) zeigte sich eine zentrale Aussparung mit peripherer Kontrastmittelaufnahme.

Abb.12a

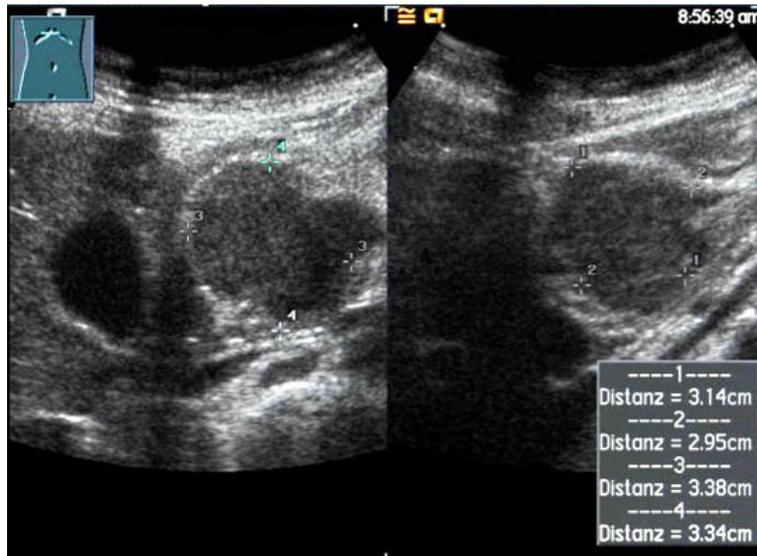


Abb. 12b

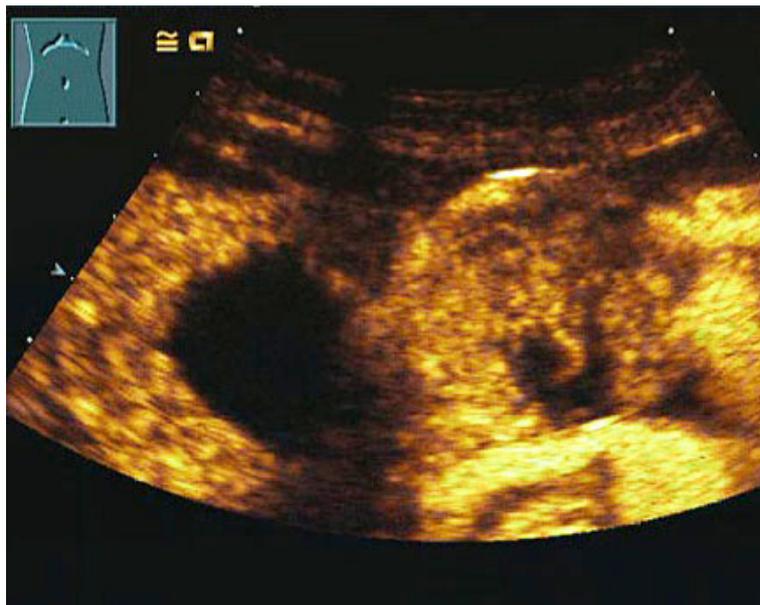


Abb. 12: Lymphknotenmetastase eines malignen Melanoms

Abb. 12a: B-Bild: Echoarmer Lymphknoten ohne sichtbaren Hilus

Abb. 12b: Kontrastmittelsonographie mit SonoVue® (14 sec nach Kontrastmittelinjektion): In der Darstellung des Lymphknotens ist eine inhomogene KM-Aufnahme nachweisbar, wobei eine KM-Aussparung von < 50% der Lymphknotenfläche vorliegt.

Abb.13a

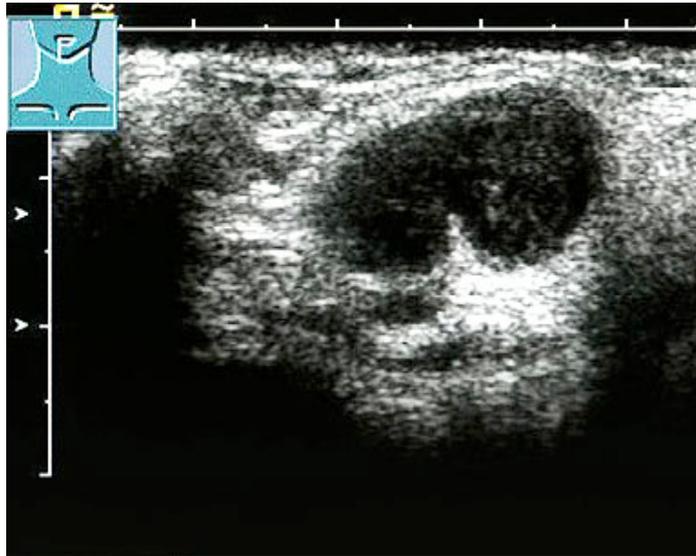


Abb. 13b

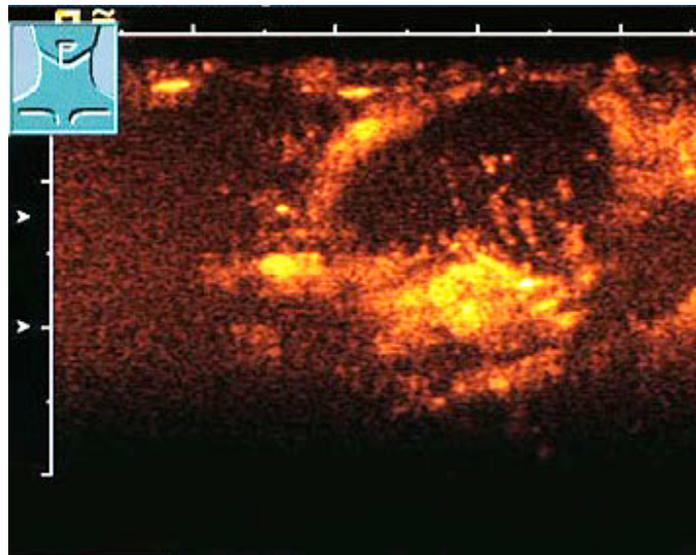
**Abb. 13: Lymphknotenmetastase eines Plattenepithelkarzinoms**

Abb. 13a: B-Bild: Echoarmer Lymphknoten

Abb. 13b: Kontrastmittelsonographie mit SonoVue® (28 sec nach Kontrastmittelinjektion): In der Darstellung zeigt sich beim Lymphknoten eine inhomogene KM-Aufnahme, wobei eine KM-Aussparung von > 50% der Lymphknotenfläche vorliegt.

Abb. 14a



Abb.14b

**Abb. 14: Lymphknoten**

Abb. 14a: B-Bild: Echoarmer Lymphknoten im Leberhilus

Abb. 14b: Kontrastmittelsonographie mit SonoVue® (20 sec nach Kontrastmittelinjektion): Darstellung eines Lymphknoten mit einer peripheren ringartigen KM-Aufnahme.

Abb. 15

**Abb. 15: Hodgkin-Lymphom des Lymphknotens.**

Kontrastmittelsonographie mit SonoVue® (28 sec nach Kontrastmittelinjektion)
Darstellung des Hodgkin-Lymphoms mit homogener KM-Aufnahme.

Abb. 16a

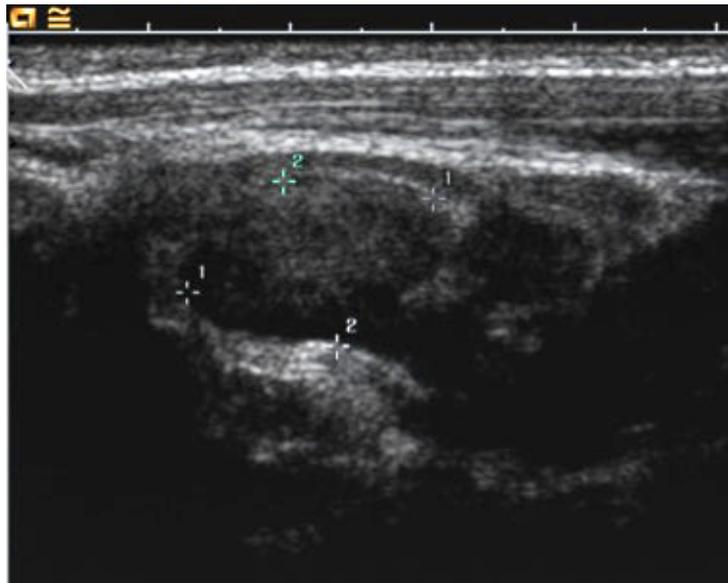


Abb. 16b

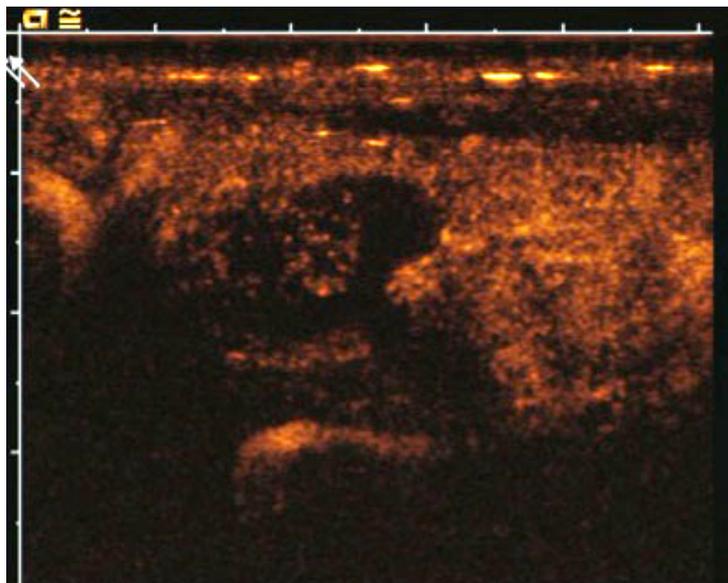
**Abb. 16: Benigner Lymphknoten mit EBV-Befall.**

Abb. 16a: Sonographisches B-Bild: Darstellung eines Lymphknotens mit LT- Quotient > 2 (Länge 42 mm, Breite 21 mm), scharfer Berandung, inhomogener, echoarmer Struktur ohne sichtbaren Hilus.
Abb. 16b: Kontrastmittelsonographie mit SonoVue® (19 sec nach Kontrastmittelinjektion): Darstellung des Lymphknotens mit einer homogenen KM-Aufnahme.

Abb.17a

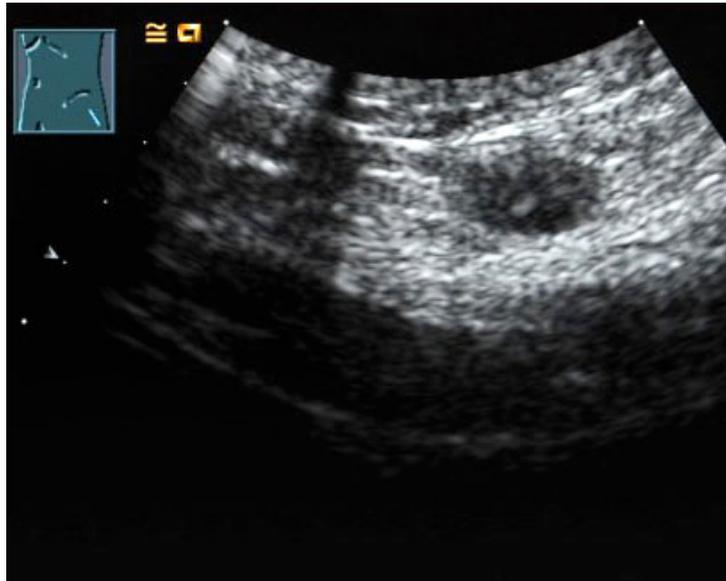


Abb. 17b

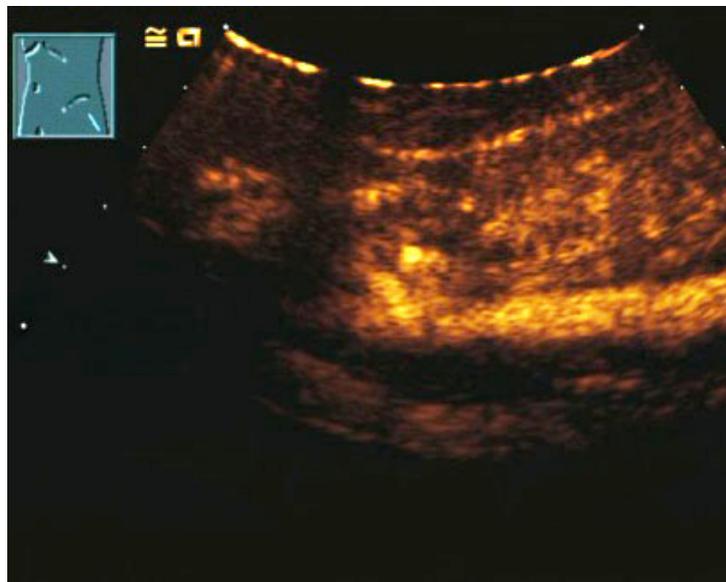
**Abb. 17: Benigner Lymphknoten.**

Abb. 17a: Sonographisches B-Bild: Darstellung eines Lymphknotens mit einem LT-Quotienten < 2 (Länge 22 mm, Breite 12 mm), scharfer Berandung, homogener, echoärmer Echostruktur ohne sichtbaren Hilus.

Abb. 17b: Kontrastmittelsonographie mit SonoVue® (14 sec nach Kontrastmittelinjektion): Darstellung eines Lymphknotens mit einer homogenen KM-Aufnahme.

Abb. 18a

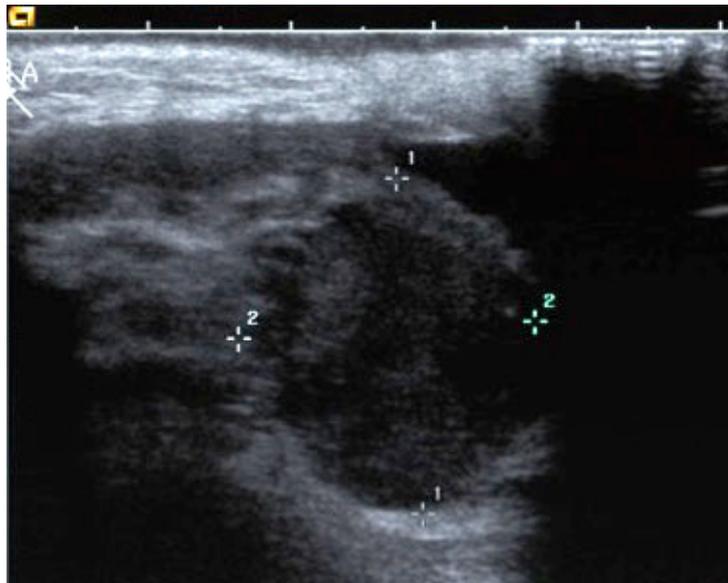


Abb. 18b

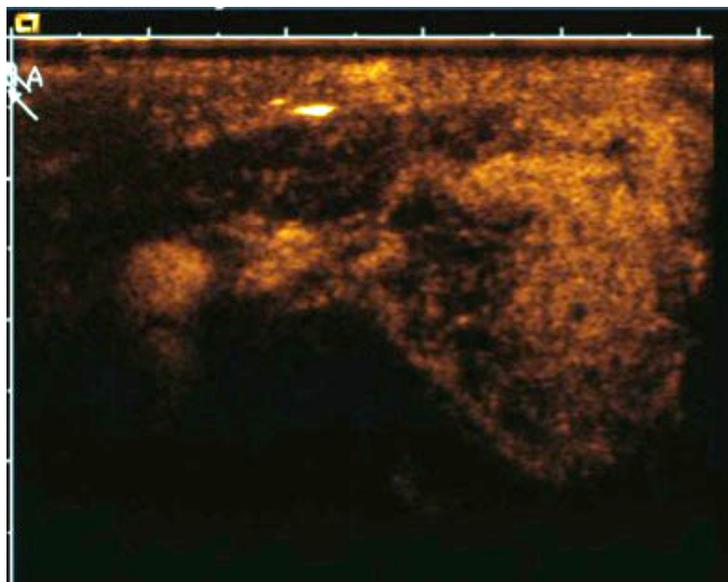
**Abb. 18: Lymphknotenmetastase.**

Abb. 18a: Sonographisches B-Bild: Darstellung eines Lymphknotens mit unscharfer Berandung, inhomogener, echoarmer Struktur und keinem sichtbaren Hilus.

Abb. 18b: Kontrastmittelsonographie mit SonoVue® (27 sec nach Kontrastmittelinjektion): Darstellung des Lymphknotens mit einer KM-Aufnahme mit Aussparungen < 50% der Lymphknotenfläche.

Abb. 19a



Abb. 19b

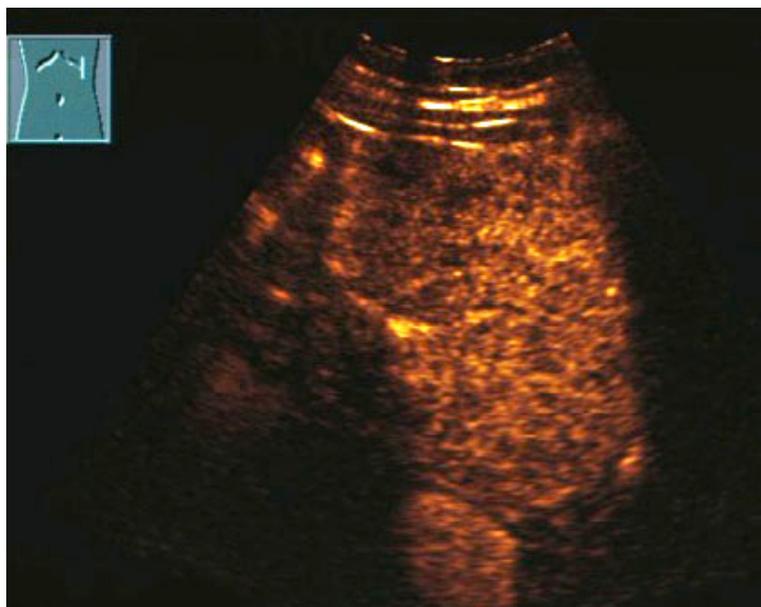


Abb. 19: B-Zell-Lymphom des Lymphknotens.

Abb. 19a: Sonographisches B-Bild: Darstellung zeigt einen Lymphknoten mit einem LT-Quotienten < 2 , scharfen Rand, sichtbaren Hilus und inhomogener, echoarmer Struktur.

Abb. 19b: Kontrastmittelsonographie mit SonoVue® (19 sec nach Kontrastmittelinjektion): Darstellung des B-Zell-Lymphoms mit einer homogenen KM-Aufnahme.

Abb. 20a

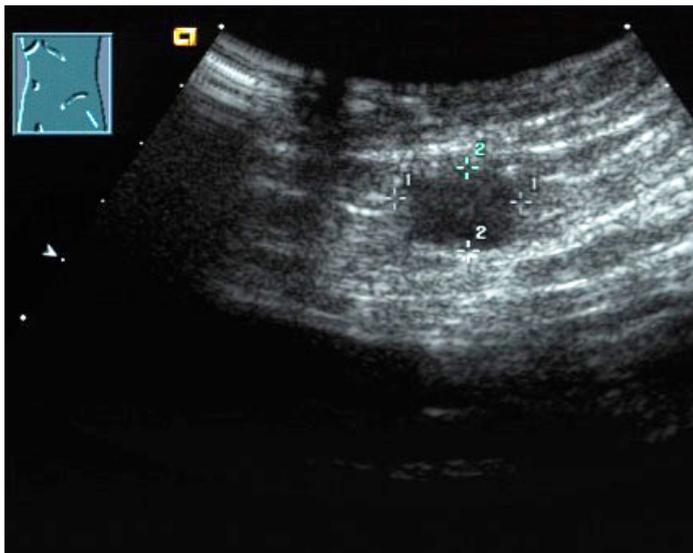


Abb. 20b

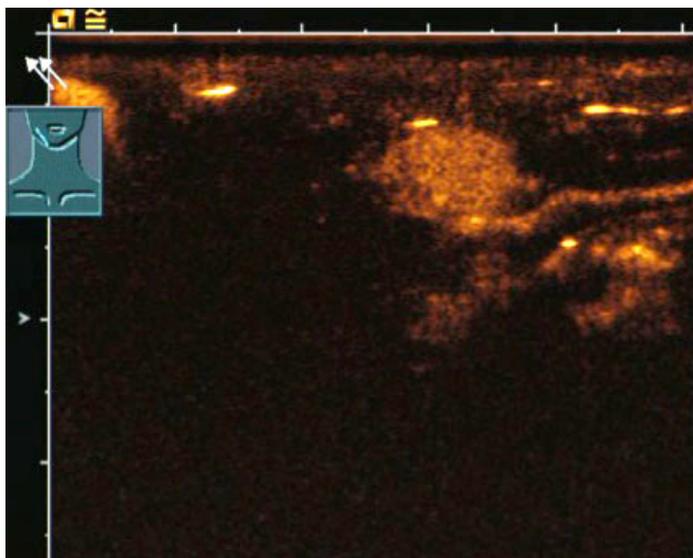


Abb.20: Benigner Lymphknoten.

Abb. 20a: B-Bild: Darstellung eines Lymphknoten mit LT-Quotienten < 2 (Länge 84 mm, Breite 120 mm), keinem sichtbaren Hilus, scharfer Berandung und homogener, echoarmer Struktur.

Abb. 20b: Kontrastmittelsonographie mit SonoVue® (19 sec nach Kontrastmittelinjektion): Die Darstellung zeigt den benignen Lymphknoten mit einer homogenen KM-Aufnahme.

4.2. Untersuchung des Pankreas

Untersucht wurden 16 Pankreasläsionen in 16 Patienten (9 Männer und 7 Frauen, mittleres Lebensalter 59 ± 16 Jahre).

4.2.1. Analyse der Pankreasraumforderungen in der B-Bild-Sonographie

Bei 16 Pankreasläsionen wurden in der B-Bild-Sonographie folgende Kriterien beobachtet.

4.2.1.1. Analyse des Longitudinal- Transversal-Quotienten (LT-Quotient) der Pankreasraumforderungen in der B-Bild-Sonographie

Die Ergebnisse der Analyse des LT-Quotienten der Pankreasraumforderungen in der B-Bild-Sonographie sind in Tabelle 17 zusammengefasst.

**Tabelle 17: Übersicht über die Analyse des Longitudinal- Transversal-
Quotienten der Pankreasraumforderungen**

	Anzahl der Raumforderungen	LT- Quotient	
		< 2	> 2
Anzahl der Raumforderungen	16 (100%)	14 (87%)	2 (13%)
Benigne	5 (100%)	4 (80%)	1 (20%)
- Pankreatitis	4	3	1
- Adenom	1	1	-
Maligne	11 (100%)	10 (91%)	1 (9%)
➤ Adenokarzinom	9	8	1
➤ Insulinom	1	1	-
➤ Metastase	1	1	-

*p<0,05; **p<0,01;***p<0,001 in der Differenzierung zwischen malignen und benignen Pankreasraumforderungen

%- Zahl bezieht sich jeweils auf die Gesamtzahl der Pankreasraumforderungen pro Diagnosezeile

Von den Pankreasraumforderungen mit einem LT-Quotienten < 2 waren 29% (4 von 14) benigne und 71% (10 von 14) maligne.

Von den Pankreasraumforderungen mit einem LT-Quotienten > 2 waren 50% (1 von 2) benigne und 50% (1 von 2) maligne.

Bei 20% der benignen Pankreasläsionen (1 von 5) und 9% der malignen Pankreasläsionen (1 von 11) fand sich ein LT-Quotient größer 2. Bei der malignen Pankreasläsion handelt es sich um ein Adenokarzinom, bei der benignen Läsion um eine Pankreatitis.

Bezüglich der Analyse des LT-Quotienten fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen malignen und benignen Raumforderungen.

4.2.1.2. Analyse der Berandung der Pankreasraumforderungen in der B-Bild-Sonographie

Die Ergebnisse der Analyse der Berandung der Pankreasraumforderungen sind in der Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18: Übersicht der Analyse der Berandung der Pankreasraumforderungen in der B-Bild-Sonographie

	Anzahl der Raumforderungen	Berandung	
		Regelmäßig	Unregelmäßig
Anzahl der Raumforderungen	16 (100%)	12 (75%)	4 (25%)
Benigne	5 (100%)	4 (80%)	1 (20%)
- Pankreatitis	3	2	1
- Adenom	1	1	-
Maligne	11 (100%)	8 (73%)	3 (27%)
➤ Adenokarzinom	9	6	3
➤ Insulinom	1	1	-
➤ Metastase	1	1	-

*p<0,05; **p<0,01;***p<0,001 in der Differenzierung zwischen malignen und benignen Pankreasraumforderungen

%- Zahl bezieht sich jeweils auf die Gesamtzahl der Pankreasraumforderungen pro Diagnosezeile

Von den Pankreasraumforderungen mit regelmäßiger Berandung waren 33% (4 von 12) benigne und 67% (8 von 12) maligne.

Von den Pankreasraumforderungen mit unregelmäßiger Berandung waren 25% (1 von 4) benigne und 75% (3 von 4) maligne.

Somit fand sich keine statistische Signifikanz in der Unterscheidung zwischen malignen und benignen Pankreasraumforderungen.

4.2.1.3. Analyse der Echostruktur (Homogenität und Echogenität) der Pankreasraumforderungen in der B-Bild-Sonographie

Die Ergebnisse der Analyse der Echostruktur der Pankreasraumforderungen sind in der Tabelle 19 zusammengefasst.

Tabelle 19: Übersicht der Analyse der Echostruktur in Pankreasraumforderungen in der B-Bild-Sonographie

	Anzahl der Raumforderungen	Echogenität		Homogenität	
		echoarm	echoreich	homogen	inhomogen
Anzahl der Raumforderungen	16 (100%)	12 (75%)	4 (25%)	10 (63%)	6 (37%)
Benigne	5 (100%)	3 (60%)	2 (40%)	3 (60%)	2 (40%)
- Pankreatitis	4	2	2	2	2
- Adenom	1	1	-	1	-
Maligne	11 (100%)	9 (82%)	2 (18%)	7 (64%)	4 (36%)
➤ Adenokarzinom	9	7	2	5	4
➤ Insulinom	1	1	-	1	-
➤ Metastase	1	1	-	1	-

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 in der Differenzierung zwischen malignen und benignen Pankreasraumforderungen

%- Zahl bezieht sich jeweils auf die Gesamtzahl der Pankreasraumforderungen pro Diagnosezeile

Beurteilung der Echogenität:

Von den Pankreasraumforderungen mit echoarmer Struktur waren 25% (3 von 12) benigne und 75% (9 von 12) maligne.

50% (2 von 4) der Pankreasraumforderungen mit einer echoreichen Struktur waren benigne und 50% (2 von 4) maligne.

Sowohl die Mehrheit der malignen als auch die Mehrheit der benignen Pankreasraumforderungen zeigten eine echoarme Echostruktur.

Beurteilung der Homogenität:

Von den Pankreasraumforderungen mit homogener Struktur waren 33% (3 von 9) benigne und 67% (6 von 9) maligne.

Von den Pankreasraumforderungen mit inhomogener Struktur waren 33% (2 von 6) benigne und 67% (4 von 6) maligne.

Somit zeigt sich die Beschreibung der Echostruktur (Echogenität und Homogenität) nicht als hilfreicher Parameter bei der Differenzierung zwischen benignen und malignen Pankreasraumforderungen.

4.2.1.4. Analyse der Darstellbarkeit von Zysten und des Ductus Wirsungianus im Pankreas in der B-Bild-Sonographie

Die Ergebnisse der Analyse der Darstellbarkeit von Zysten und des Ductus Wirsungianus im Pankreas sind in Tabelle 20 zusammengefasst. (siehe Abb. 7, 8, 9)

Tabelle 20: Übersicht über die Sichtbarkeit von Zysten und des Ductus Wirsungianus im Pankreas in der B-Bild-Sonographie

Anzahl der Raumforderungen	Anzahl der Raumforderungen	Zysten		Ductus Wirsungianus	
		nachweisbar	nicht nachweisbar	dilatiert	nicht dilatiert
Insgesamt	16 (100%)	1 (6%)	15 (94%)	2 (13%)	14 (87%)
Benigne	5 (100%)	1 (20%)	4 (80%)	1 (20%)	4 (80%)
➤ Pankreatitis	4	-	4	1	3
➤ Adenom	1	1	-	-	1
Maligne	11 (100%)	0 (0%)	11 (100%)	1 (9%)	10 (91%)
➤ Adenokarzinom	9	-	9	1	8
➤ Insulinom	1	-	1	-	1
➤ Metastase	1	-	1	-	1

*p<0,05; **p<0,01;***p<0,001 in der Differenzierung zwischen malignen und benignen Pankreasraumforderungen

%- Zahl bezieht sich jeweils auf die Gesamtzahl der Pankreasraumforderungen pro Diagnosezeile

Beurteilung der Darstellbarkeit von Zysten (siehe Abb. 8):

Von den Pankreasraumforderungen mit nachweisbaren Zysten waren 100% (1 von 1) benigne und 0% (0 von 1) maligne. Bei der benignen Pankreasläsion handelte es sich um ein mikrozystisches Adenom.

Von den Pankreasraumforderungen ohne nachweisbare Zysten waren 27% (4 von 15) benigne und 73% (11 von 15) maligne. Keine der malignen Pankreasraumforderungen hatten nachweisbare Zysten.

Beurteilung des Ductus Wirsungianus:

Von den Pankreasraumforderungen mit dilatiertem Ductus Wirsungianus waren 50% (1 von 2) benigne und 50% (1 von 2) maligne (siehe Abb. 9b).

Von den Pankreasraumforderungen mit nicht dilatiertem Ductus Wirsungianus waren 29% (4 von 14) benigne und 71% (10 von 14) maligne (siehe Abb.9a).

Sowohl bei der Mehrheit der benignen und bei der Mehrheit der malignen Pankreasraumforderungen war kein dilatiertes Ductus Wirsungianus nachweisbar.

Die benigne Pankreasraumforderung mit dilatiertem Ductus Wirsungianus war eine Pankreatitis, bei der einzigen unter den malignen Pankreasraumforderungen mit dilatiertem Ductus Wirsungianus handelte es sich um ein Adenokarzinom.

Bei der Analyse des Ductus Wirsungianus und der Darstellbarkeit von Zysten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen malignen und benignen Pankreasraumforderungen.

4.2.2. Analyse der Pankreasraumforderungen in der Kontrastmittelsonographie

Zusätzlich wurde bei 16 Pankreasraumforderungen die Untersuchung mit Hilfe von Kontrastmittelsonographie durchgeführt (Abb. 21-23).

4.2.2.1. Analyse des Musters der Kontrastmittelaufnahme in den Pankreasraumforderungen

Die Ergebnisse des Musters der Kontrastmittelaufnahme in den Pankreasraumforderungen sind in Tabelle 21 dargestellt.

Tabelle 21: Analyse der Muster der Kontrastmittelaufnahme in den Pankreasraumforderungen

	Anzahl der Raumforderungen	Muster der Kontrastmittelaufnahme			
		Keine KM-Aufnahme	Homogene KM-Aufnahme	KM- Aufnahme mit Aussparungen	Geringe KM-Aufnahme
Anzahl der Raumforderungen	16 (100%)	6 (38%)	4 (25%)	4 (25%)	2 (12%)
Benigne	5 (100%)	2 (40%)	2 (40%)	1 (20%)	-
➤ Pankreatitis	4	2	2	-	-
➤ Adenom	1	-	-	1	-
Maligne	11 (100%)	4 (37%)	2 (18%)	3 (27%)	2 (18%)
➤ Adenokarzinom	9	4	1	3	1
➤ Insulinom	1	-	1	-	-
➤ Metastase	1	-	-	-	1

*p<0,05; **p<0,01;***p<0,001 in der Differenzierung zwischen malignen und benignen Pankreasraumforderungen

%- Zahl bezieht sich jeweils auf die Gesamtzahl der Pankreasraumforderungen pro Diagnosezeile

Von den Pankreasraumforderungen ohne nachweisbare Kontrastmittelaufnahme (siehe Abb. 21) waren 33% (2 von 6) benigne und 67% (4 von 6) maligne.

Von den Pankreasraumforderungen mit homogener Kontrastmittelaufnahme waren 50% (2 von 4) benigne und 50% (2 von 4) maligne.

25% (1 von 4) der Pankreasraumforderungen mit einer Kontrastmittelaufnahme (siehe Abb. 22) mit Aussparungen waren benignen und 75% (3 von 4) maligne.

Von den Pankreasraumforderungen mit geringer Kontrastmittelaufnahme waren 0% (0 von 2) benigne und 100% (2 von 2) maligne. Hierbei handelte es sich um eine Metastase und ein Adenokarzinom des Pankreas.

Die einzige Pankreasraumforderung, bei der in der Kontrastmittelsonographie eine Hypervaskularisation nachweisbar war, war ein Insulinom (siehe Abb. 23).

Somit ist die Beschreibung des Musters der Kontrastmittelaufnahme in Pankreasraumforderungen nicht hilfreich, um zwischen malignen und benignen Pankreasraumforderungen zu unterscheiden.

Fazit: Die Analyse der Kontrastmittelaufnahme in einer Pankreasraumforderung zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen malignen und benignen Pankreasraumforderungen. Auch die Analyse des B-Bildes der Pankreasraumforderungen war nicht hilfreich in der Unterscheidung zwischen malignen und benignen Pankreasraumforderungen.

Abb. 21a

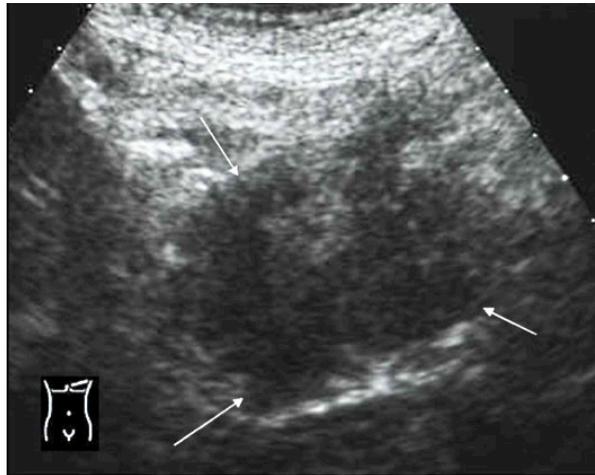


Abb. 21b

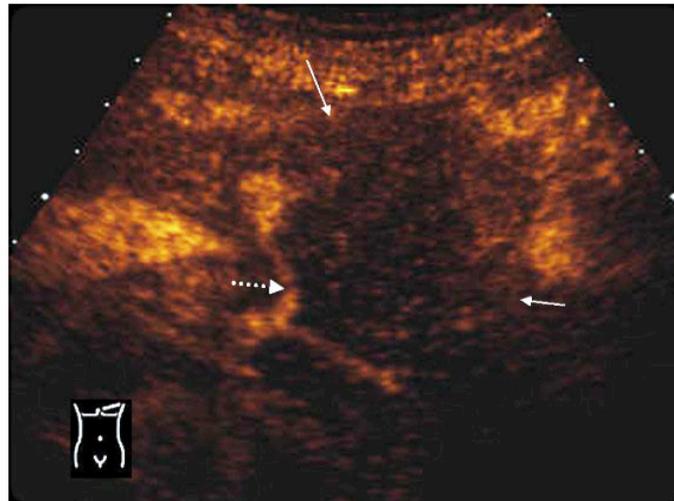


Abb. 21: Pankreasmetastase eines Adenokarzinoms

Abb. 21a: Sonographisches B-Bild: Darstellung einer Pankreasmetastase (Pfeile) als echoarme Raumforderung

Abb. 21b: Kontrastmittelsonographie mit SonoVue® (20 sec nach Kontrastmittelinjektion): Darstellung einer Pankreasraumforderung mit nur geringer KM-Aufnahme (Pfeile).

Abb. 22a

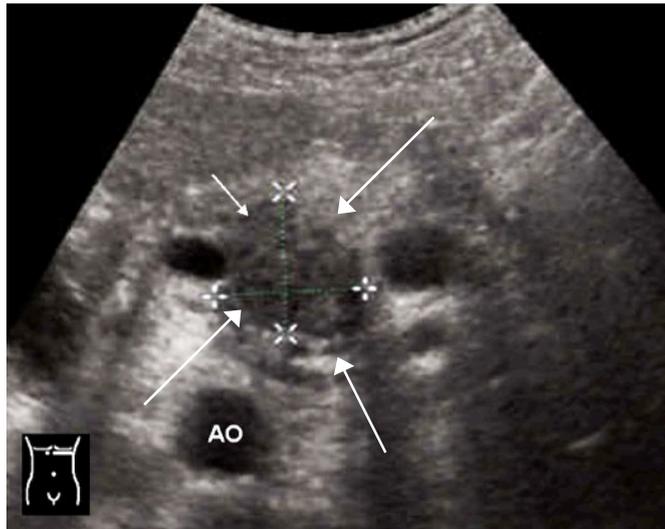


Abb. 22b

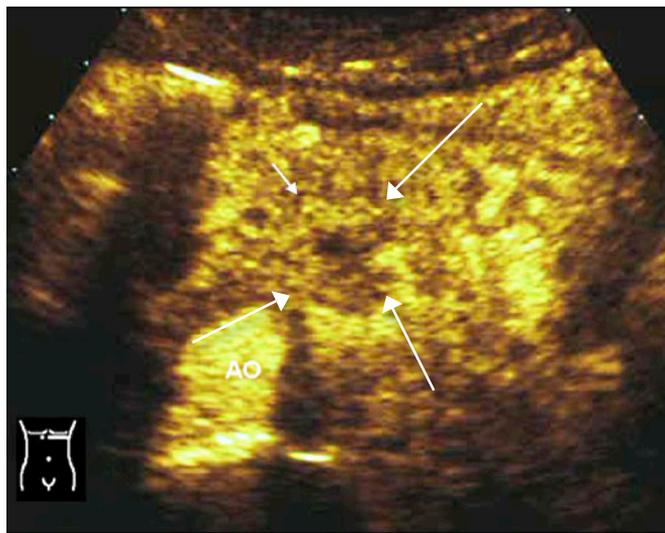


Abb. 22: Chronische Pankreatitis

Abb. 22a: Sonographisches B-Bild: Darstellung einer inhomogenen, unscharf berandeten, echoreichen Raumforderung (Pfeile).

Abb. 22b: Kontrastmittelsonographie mit SonoVue® (20 sec nach Kontrastmittelinjektion): Darstellung einer Pankreasraumforderung mit einer homogenen KM-Aufnahme (Pfeile).

Abb. 23a

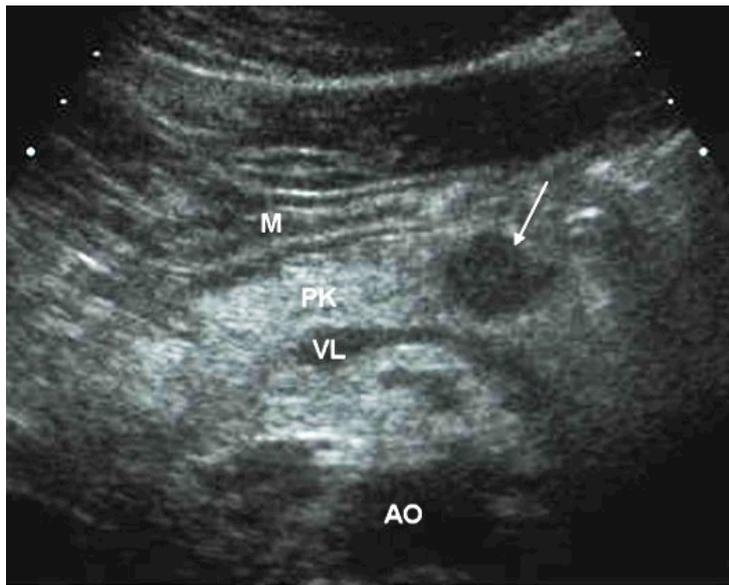


Abb. 23b

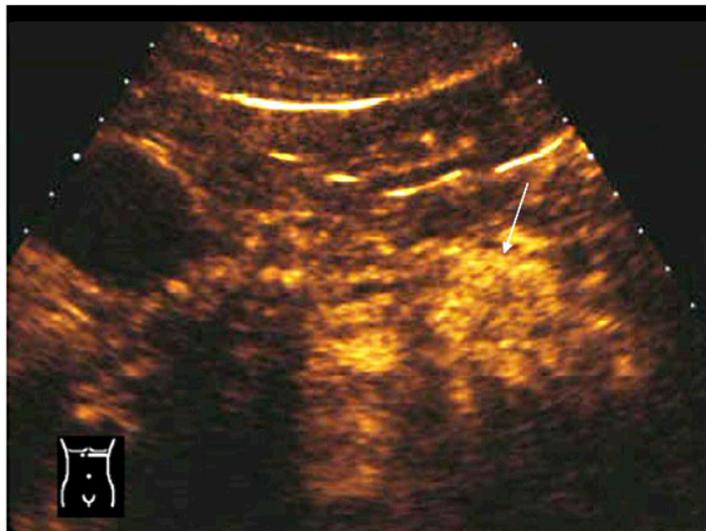


Abb. 23: Insulinom des Pankreas

Abb. 23a: Sonographisches B-Bild:

Darstellung einer unscharf begrenzten, inhomogenen, echoarmen Raumforderung ähnlich einer Pseudozyste (Pfeile).

Abb. 23b: Kontrastmittelsonographie mit SonoVue® (17 sec nach Kontrastmittelinjektion):

17 Sekunden nach Injektion von 1,2ml SonoVue® ist die echoarme Raumforderung im Pankreas homogen hypervaskularisiert.

4.3. Untersuchung der Milz

Es wurden 35 fokale Milzläsionen in 35 Patienten (25 Männer, 11 Frauen, mittleres Lebensalter 54 ± 15 Jahre) untersucht (s. Abb. 24-29).

4.2.1. Analyse der Milzläsionen in der Kontrastmittelsonographie

Bei 35 Milzläsionen wurde die Aufnahme von SonoVue® in der Kontrastmittelsonographie untersucht.

Die Ergebnisse der Analyse der Kontrastmittelaufnahme in den Milzraumforderungen sind in den Tabellen 22 bis einschließlich 24 zusammengefasst.

Tabelle 22: Analyse der Kontrastmittelaufnahme in der Frühphase in den Milzraumforderungen

	Maligne		Benigne						
	Metastase	Lymphom	Ischämie	Zyste	Abszess	Hämatom	Hämangiom	Hämophagozytosesyndrom	Splenom
N	6	8	6	5	4	1	3	1	1
Frühphase (1-20s)									
Homogen	1	3	0	0	0	0	0	0	1
Echoreich	1	1	0	0	0	0	3	0	0
Inhomogen	2	2	0	0	0	0	0	0	0
Echoarm	2	2	6	5	4	1	0	1	0
Kontrastmittelmuster	Dünnere Rand (n=1)	Dünnere Rand (n=2)	Wedge shaped	kein	Dünnere Rand (n=1)	Kein	Nodulär (n=2)	Dünnere Rand (n=1)	Starker art. Zufluss (n=1)

Tabelle 23: Analyse der Kontrastmittelaufnahme in der Parenchymphase (60-120s) in den Milzraumforderungen

	Maligne		Benigne						
	Metastase	Lymphom	Ischämie	Zyste	Abszess	Hämatom	Hämangiom	Hämophagozytosesyndrom	Splenom
n	6	8	6	5	4	1	3	1	1
Parenchymphase (60-120s)									
Homogen	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Echoreich	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Inhomogen	1	2	0	0	0	0	1	0	0
Echoarm	5	6	6	5	4	1	0	1	0
Kontrastmittel muster	kein	kein	Wedge shaped	Round margin	kein	kein	kein	kein	Leicht echoreich

Tabelle 24: Analyse der Kontrastmittelaufnahme in der Parenchymphase (120-180s) in den Milzraumforderungen

	Maligne		Benigne						
	Metastase	Lymphom	Ischämie	Zyste	Abszess	Hämatom	Hämangiom	Hämophagozytosesyndrom	Splenom
n	6	8	6	5	4	1	3	1	1
Parenchymphase (120-180s)									
Homogen	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Echoreich	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Inhomogen	0	0	0	0	0	0	2	0	0
Echoarm	6	8	6	5	4	1	0	1	0
Kontrastmittel muster	Kein	kein	Wedge shaped	Round margin	kein	kein	kein	kein	kein

Beurteilung der malignen Raumforderungen:

Lymphome

Bei 8 von 14 Patienten (57%) wurden Lymphome der Milz gefunden, darunter 2 Hodgkin-Lymphome und 6 Non-Hodgkin-Lymphome (Abb. 24a-c). 3 dieser 8 Patienten zeigten die Kombination einer homogenen Kontrastmittelaufnahme in der Frühphase (1- 20s) und einem schnellen Wash-Out mit weniger Kontrastmittelaufnahme im Vergleich zur umliegenden Milz in der Parenchymalen Phase (60- 180s nach Kontrastmittelinjektion). Bei 4 weiteren Patienten zeigten die Läsionen bereits eine geringere Kontrastmittelaufnahme als die umgebende Milz in der Frühphase, welche dann in der parenchymalen Phase immer stärker als Kontrastmittelaussparung abgrenzbar war.

60 Sekunden nach Kontrastmittelinjektion zeigten alle Läsionen geringere Kontrastmittelaufnahme als die umliegende Milz.

Metastasen:

Bei 6 der 14 Patienten (43%) fanden sich Metastasen (Abb. 25a-c).

Bei einem Patienten mit einer Milzmetastase bei HCC wurde eine Hypervaskularisation in der Frühphase nachgewiesen. 60 Sekunden nach Kontrastmittelinjektion zeigte die Läsion eine inhomogene Kontrastmittelaufnahme. Nach 120 - 180 s wurde die Metastase echoarm ohne Kontrastmittelaufnahme. In einem anderen Patienten zeigte sich eine homogene Kontrastmittelaufnahme in der Frühphase mit schnellem Wash-out.

Bei 2 Patienten zeigte sich eine inhomogene Kontrastmittelaufnahme in der Frühphase, aber in einem dieser Patienten zeigte sich ein peripherer dünner Rand in der Läsion.

In den restlichen 2 Patienten waren die Metastasen bereits in der Frühphase echoarm.

60 Sekunden nach Kontrastmittelinjektion zeigten 5 Läsionen eine Demarkierung der Läsionen ohne Kontrastmittelaufnahme, wobei bei dem Patienten mit HCC die Metastase eine inhomogene Kontrastmittelaufnahme aufwies.

Alle Metastasen hatten eine klare Demarkierung ohne Kontrastmittelaufnahme nach 120 - 180s post injectionem.

Beurteilung der benignen Läsionen:**Ischämische Läsionen:**

Bei 6 von 21 Patienten (29%) wurden ischämische Läsionen nachgewiesen (Abb. 27a-d). In allen wiesen die Läsionen eine klare Demarkierung auf ohne Kontrastmittelaufnahme in allen Phasen. Zusätzlich waren alle Läsionen mit einem „wedge-shaped“ Rand ausgezeichnet.

Zysten:

Bei 5 von 21 Patienten (24%) wurden Zysten nachgewiesen, welche keine typische echofreie Struktur in der B-Bild-Sonographie zeigten (Abb. 26a-c).

In allen Patienten konnten die Läsionen anhand der Demarkierungen ohne Kontrastmittelaufnahme in allen Phasen nachgewiesen werden.

Zusätzlich wurden alle Demarkierungen anhand einer typischen runden Berandung charakterisiert.

Abszesse:

Bei 4 von 21 Patienten wurden echoarme Läsionen nachgewiesen. In allen zeigte sich keine Kontrastmittelaufnahme.

Bei einem der Patienten zeigte sich ein peripherer schmaler Rand, welcher nach 60 Sekunden verschwand. In der Parenchymalen Phase (60s und 120-180s nach Kontrastmittelinjektion) wurden alle Läsionen durch Demarkierung ohne Kontrastmittelaufnahme charakterisiert.

Hämangiom:

Bei 3 von 21 Patienten (14%) wurde ein Hämangiom in der Milz nachgewiesen (Abb. 28a-d). Alle Milz-Hämangiome zeigten eine Hypervaskularisation an den Rändern in der Frühphase (1-20s nach Kontrastmittelinjektion). Diese Hypervaskularisation wurde bei 2 Patienten durch ein peripher-global-noduläres Muster und bei einem Patienten durch eine homogene Kontrastmittelaufnahme charakterisiert.

60 Sekunden nach Injektion war das Muster immer noch homogen hypervaskularisiert bei einem Patienten, homogen isoechogen bei einem weiteren und inhomogen in einem dritten Patienten. In der Parenchymalen Phase 120-180s

nach Injektion war die Kontrastmittelaufnahme homogen in einem Patienten und inhomogen in 2 anderen.

Hämophagozytosesyndrom:

Bei 1 von 21 Patienten (5%) wurde ein Hämophagozytosesyndrom diagnostiziert. Hier zeigte sich eine inhomogene Kontrastmittelaufnahme in der Frühphase mit einem vaskularisierten Rand, der in der Parenchymphase nicht mehr nachweisbar war. Weiterhin zeigte sich eine klare Demarkierung nach 120 - 180s ohne Kontrastmittelaufnahme.

Hämatom:

Bei 1 von 21 Patienten (5%) wurde ein Hämatom nachgewiesen. Es konnte mittels Kontrastmittelsonographie und CT eine aktive akute Blutung nachgewiesen werden.

Splenom:

Bei 1 Patienten (5%) wurde ein Splenom diagnostiziert (Abb. 29a-d). Während der Frühphase wurde eine homogene Kontrastmittelaufnahme nachgewiesen. In der Peripherie der Läsion wurde ein starker arterieller Zufluss sichtbar, während im kleinen Zentrum der Läsion eine zentrale Narbe ohne Kontrastmittelaufnahme zu sehen war.

60 Sekunden nach Injektion fand sich eine isoechogene Aufnahme. Nach 120-180 Sekunden wurde die Läsion diskret echoreicher als das umliegende Milzparenchym.

Fazit:

Die Analyse der Kontrastmittelaufnahme in Milzraumforderungen ist hilfreich bei der Differenzierung zwischen malignen und benignen Milzraumforderungen ($p < 0,05$).

Abb. 24a

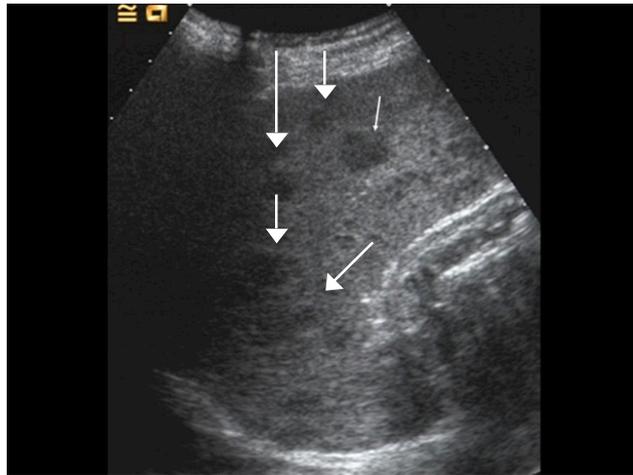


Abb. 24b



Abb. 24c

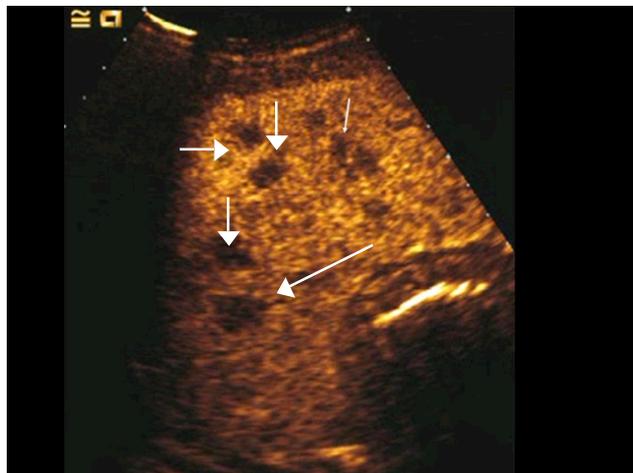


Abb. 24: Hodgkin-Lymphom der Milz.

Abb. 24b: Kontrastmittelsonographie in der SonoVue-Frühphase (19 sec nach Kontrastmittelinjektion): Darstellung der Milz mit homogener KM-Aufnahme einschließlich der echoarmen Läsionen (Pfeile)
 Abb. 24c: Kontrastmittelsonographie in der SonoVue-Parenchymphase (150 sec nach Kontrastmittelinjektion) Darstellung einer klaren Demarkierung der multiplen Läsionen ohne KM-Anreicherung (Pfeile).

Abb. 25a

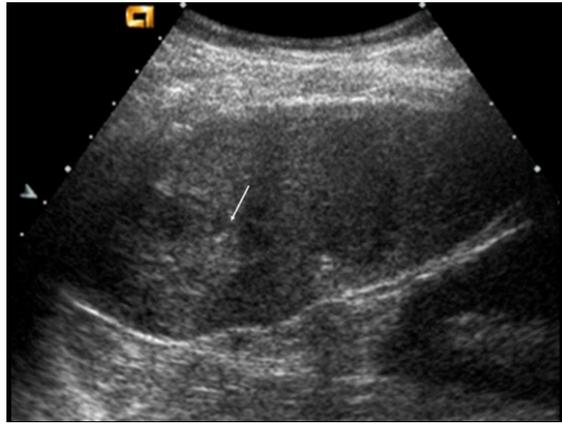


Abb. 25b



Abb. 25c



Abb. 25: Milzmetastase eines HCC

Abb. 25a: Sonographisches B-Bild: Darstellung einer einzelnen inhomogenen Läsion (Pfeil) in der Milz.

Abb. 25b: Kontrastmittelsonographie in der SonoVue-Frühphase (17 sec nach Kontrastmittelinjektion) Darstellung einer inhomogenen Hypervaskularisation der Läsion (Pfeil).

Abb. 25c: Kontrastmittelsonographie in der SonoVue-Parenchymphase (150 sec nach Kontrastmittelinjektion): Darstellung einer klaren Demarkierung der Läsion ohne KM-Anreicherung (Pfeil).

Abb. 26a



Abb. 26b



Abb. 26c

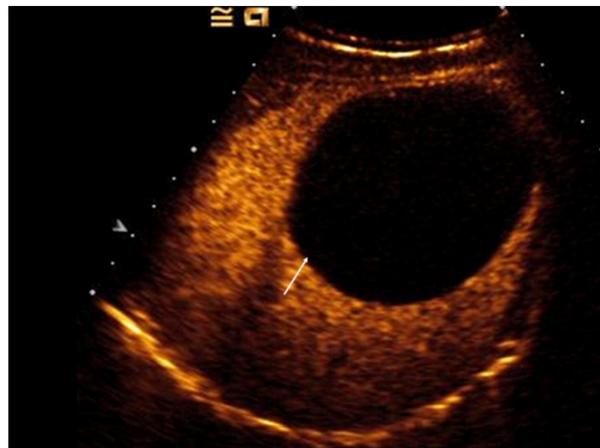


Abb. 26: Benigne echogene Milzzyste

Abb. 26a: Sonographisches B-Bild: Darstellung einer einzelnen inhomogenen Läsion (Pfeil) in der Milz.

Abb. 26b: Kontrastmittelsonographie in der SonoVue-Frühphase (20 sec nach Kontrastmittelinjektion): Darstellung einer klaren Demarkierung der Läsion (Pfeil) ohne SonoVue-Anreicherung in der Läsion.

Abb. 26c: Kontrastmittelsonographie in der SonoVue-Parenchymphase (150 sec nach Kontrastmittelinjektion): Darstellung einer klaren Demarkierung der Läsion ohne KM-Aufnahme (Pfeil).

Abb. 27a



Abb. 27b



Abb. 27c



Abb. 27: Milzinfarkt.

Abb. 27a: Sonographisches B-Bild: Darstellung einer echoarmen Region in der Milz (Pfeil).

Abb. 27b: Kontrastmittelsonographie in der SonoVue-Frühphase (16 sec nach Kontrastmittelinjektion): Darstellung einer Demarkierung der echoarmen Region mit „wedge-shaped“ (keilförmigen) Rändern (Pfeil).

Abb. 27c: Kontrastmittelsonographie in der SonoVue-Parenchymphase (180 sec nach Kontrastmittelinjektion): Darstellung einer kontinuierlichen Demarkierung der echoarmen Region mit „wedge-shaped“ (keilförmigen) Rändern (Pfeil).

Abb. 28a

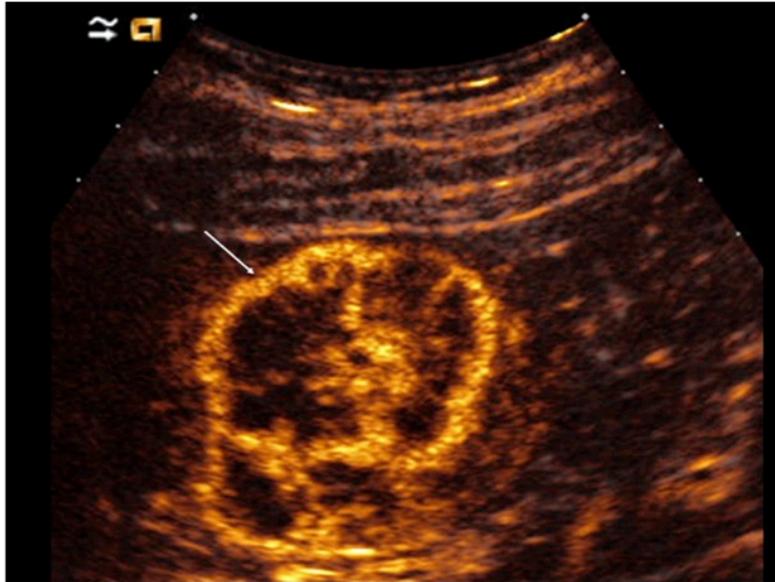


Abb. 28b

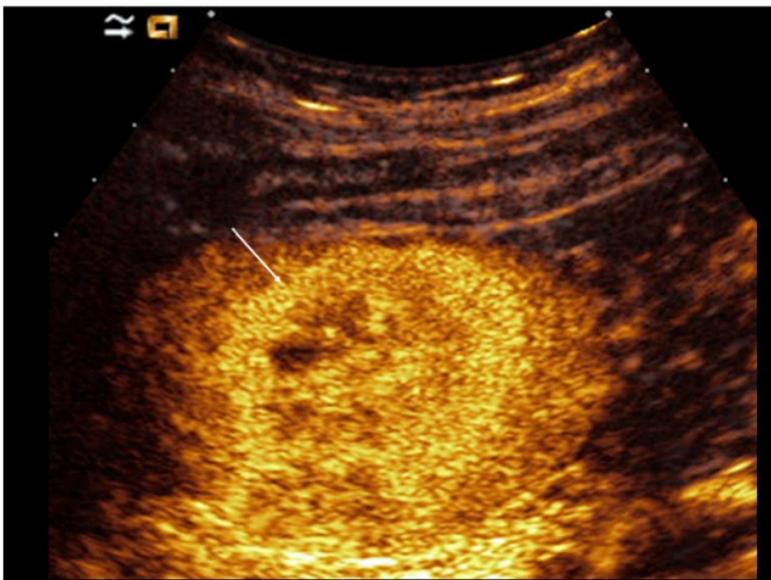
**Abb. 28: Hämangiom.**

Abb. 28a: Kontrastmittelsonographie in der SonoVue-Frühphase (20 sec nach Kontrastmittelinjektion): Darstellung der Läsion mit peripher-globulär-nodulärer KM-Aufnahme gefolgt von zentripetalem Einstrom der Mikrobläschen (Pfeil).

Abb. 28b: Kontrastmittelsonographie in der SonoVue-Frühphase (34 sec nach Kontrastmittelinjektion): Darstellung des Splenoms mit zunehmender peripher-globulär-nodulärer KM- Aufnahme gefolgt von zentripetalem Einstrom der Mikrobläschen (Pfeil).

Abb. 28c

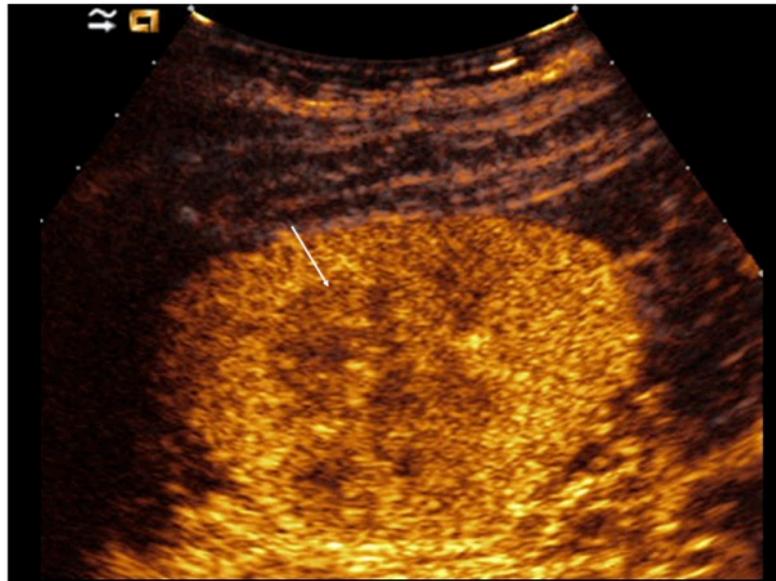


Abb. 28d

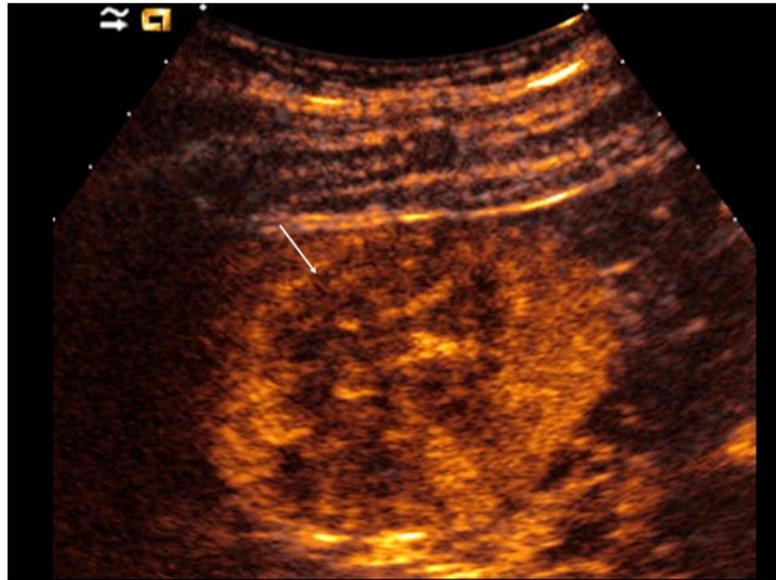
**Abb. 28: Hämangiom.**

Abb. 28c: Kontrastmittelsonographie in der SonoVue-Parenchymphase (97 sec nach Kontrastmittelinjektion): Darstellung des Hämangioms mit mäßig geringerer KM-Aufnahme (Pfeil) verglichen mit dem umliegenden Milzgewebe.

Abb. 28d: Kontrastmittelsonographie in der SonoVue- Parenchymspätphase (157 sec nach Kontrastmittelinjektion): Darstellung des Hämangioms mit progredient nachlassender KM-Aufnahme (Pfeil) verglichen mit dem umliegenden Milzgewebe.

Abb. 29a



Abb. 29b

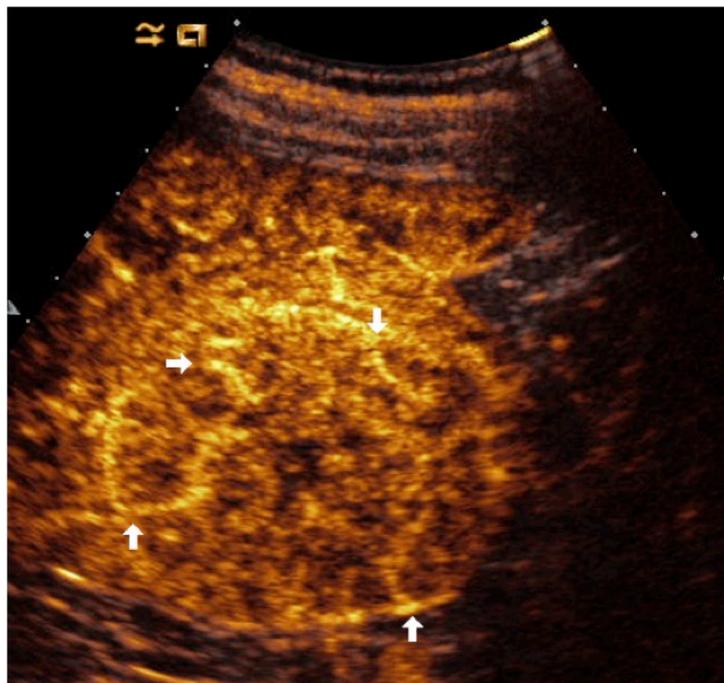


Abb. 29: Splenom

Abb. 29a: Sonographisches B-Bild: Darstellung einer isoechogenen Läsion der Milz während einer ultraschallgesteuerten Biopsie.

Abb. 29b: Kontrastmittelsonographie in der SonoVue-Frühphase (19 sec nach Kontrastmittelinjektion): Darstellung des Splenoms mit ekzentrischen Gefäßen (Pfeil) und einer zentralen Narbe ohne KM-Aufnahme. Die Vaskularisation der Läsion ist vergleichbar mit der des umliegenden Milzgewebes.

Abb. 29c



Abb. 29d

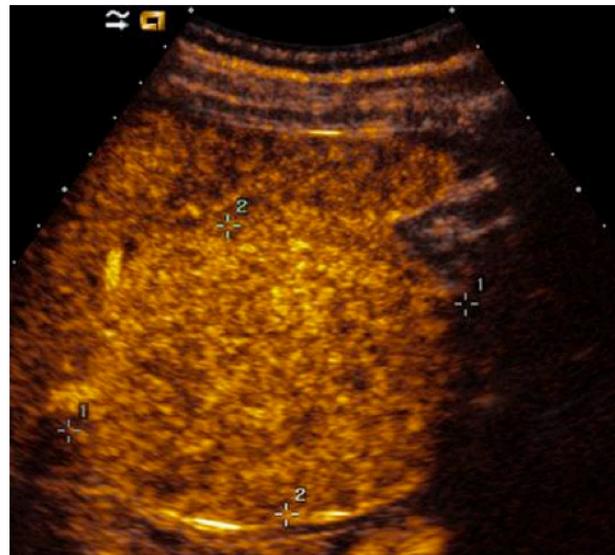
**Abb. 29: Splenom**

Abb. 29c: Kontrastmittelsonographie in der SonoVue-Parenchymphase (60 sec nach Kontrastmittelinjektion): Darstellung des Splenoms mit einer homogenen KM-Aufnahme (Pfeile), welche mit der KM-Aufnahme des umliegenden Milzgewebes vergleichbar ist (oder leicht echoreicher).

Abb. 29d: Kontrastmittelsonographie in der SonoVue-Parenchymphase (158 sec nach Kontrastmittelinjektion): Darstellung des Splenoms mit homogener KM-Aufnahme, welche leicht echoreicher ist (Pfeile) als das umliegende Milzgewebe.

4.4. Richtigkeit der Verdachtsdiagnose

4.4.1. B-Bild-Sonographie

4.4.1.1. Analyse der Verdachtsdiagnose der Lymphknoten in der B-Bild-Sonographie

Die Ergebnisse der Analyse der Verdachtsdiagnose der Lymphknoten in der B-Bild-Sonographie sind in der Tabelle 25 dargestellt.

Tabelle 25: Richtigkeit der B-Bild-Verdachtsdiagnose der Lymphknoten

Enddiagnose	Anzahl der Lymphknoten	B- Bild Verdachtsdiagnose		% Anteil der korrekten Enddiagnosen	% Anteil der inkorrekten Enddiagnosen
		benigne	maligne		
Anzahl der Lymphknoten	36 (100%)	10	26		
Benigne	18 (100%)	8	10	8 (44%)	10(56%)
➤ Lymphadenitis	17	8	9		
➤ EBV	1		1		
Maligne	18 (100%)	2	16	16 (89%)	2 (11%)
➤ Lymphome	5		5		
- CLL	-	-	1		
- Hodgkin	-	-	1		
- NHL	-	-	3		
➤ Metastase eines	13	2	11		
- Adenokarzinoms	4	2	2		
- Cholangio- Ca	2	-	2		
- Plattenepithel- Ca	3	-	3		
- Malignes Melanom	1	-	1		
- Weichteilsarkom	1	-	1		
- andere	2	-	2		

*p<0,05; **p<0,01;***p<0,001 in der Differenzierung zwischen malignen und benignen Lymphknoten

%- Zahl bezieht sich jeweils auf die Gesamtzahl der Lymphknoten pro Diagnosezeile

Anhand der Befunde im sonographischen B-Bild war die Einschätzung der Dignität nur bei 44% (8 von 18) der benignen Lymphknoten korrekt, während 56% (10 von 18) der benignen Lymphknoten inkorrekt als maligne eingeschätzt wurden.

Im Gegensatz dazu wurden 89% (16 von 18) der malignen Lymphknoten korrekt als maligne bewertet, während 11% (2 von 18) der malignen Lymphknoten inkorrekt als benigne eingeschätzt wurden.

Die 5 Lymphome wurden im B-Bild alle korrekt als maligne erkannt.

Insgesamt war das sonographische B-Bild nicht hilfreich in der sicheren Differenzierung zwischen benignen und malignen Lymphknoten.

Die Analyse der Studiendaten ergibt, dass der Nachweis eines LT-Quotienten < 2 im B-Bild der einzige Parameter ist, für den statistisch signifikante Unterschiede zwischen benignen und malignen Lymphknoten nachweisbar waren ($p < 0,001$).

4.4.2. Kontrastmittelsonographie mit SonoVue®

4.4.2.1. Analyse der Verdachtsdiagnose der Lymphknoten in der Kontrastmittelsonographie

Die Ergebnisse der Analyse der Verdachtsdiagnose der Lymphknoten in der Kontrastmittelsonographie sind in Tabelle 26 dargestellt.

Tabelle 26: Richtigkeit der Kontrastmittel-Verdachtsdiagnose der Lymphknoten

Enddiagnose	Anzahl der Lymphknoten	Kontrastmittelverdachtsdiagnose		% Anteil der korrekten Enddiagnosen	% Anteil der inkorrekten Enddiagnosen
		Benigne	maligne		
Anzahl der Lymphknoten	36 (100%)	11 (31%)	25 (69%)		
Benigne	18 (100%)	9 (50%)	9 (50%)	9(50%)	9(50%)
- Lymphadenitis	17	9	8		
- EBV	1	-	1		
Maligne	18 (100%)	2 (12%)	16 (88%)	16(89%)	2(11%)
➤ Lymphome	5	-	5		
- CLL	1	-	1		
- Hodgkin	1	-	1		
- NHL	3	-	3		
➤ Metastase eines	13	2	11		
- Adenokarzinoms	4	2	2		
- Cholangio- Ca	2	-	2		
- Plattenepithel- Ca	3	-	3		
- Malignes Melanom	1	-	1		
- Weichteilsarkom	1	-	1		
- andere	2	-	2		

*p<0,05; **p<0,01;***p<0,001 in der Differenzierung zwischen malignen und benignen Lymphknoten

%- Zahl bezieht sich jeweils auf die Gesamtzahl der Lymphknoten pro Diagnosezeile

Von insgesamt 36 Lymphknoten wurden anhand der Kontrastmittelsonographie 11 als benigne und 25 als maligne charakterisiert.

Eine Fehldiagnose durch die Kontrastmittelsonographie trat nur bei 11% der malignen Raumforderungen und bei 50% der benignen Raumforderungen auf. Damit waren 82% der falsch diagnostizierten Läsionen benigne Raumforderungen.

11% der malignen Lymphknoten (2 von 18) wurden in der Kontrastmittelsonographie inkorrekt als benigne bewertet. Bei den beiden Lymphknoten, welche aufgrund der homogenen Kontrastmittelaufnahme inkorrekt als benigne charakterisiert wurden, handelte es sich um Metastasen eines Adenokarzinoms. Diese beiden Lymphknoten von demselben Patienten wurden bereits in der B-Bild-Sonographie inkorrekt als benigne bewertet.

Alle 5 Lymphome wurden in der Kontrastmittelsonographie korrekt als maligne identifiziert.

50% der benignen Lymphknoten (9 von 18) wurden in der Kontrastmittelsonographie inkorrekt als maligne eingeschätzt. Bei 8 von diesen Lymphknoten handelte es sich um eine Lymphadenitis und bei 1 um eine EBV-Infektion.

89% der malignen Lymphknoten (16 von 18) wurden korrekt als maligne erkannt.

50% der benignen Lymphknoten (9 von 18) wurden korrekt als benigne erkannt.

Bei einem p-Wert $< 0,05$ kann eine statistische Signifikanz nachgewiesen werden (Sensitivität 0,5; Spezifität 0,89; Positiv Prädiktiver Wert 0,64; Negativ Prädiktiver Wert 0,82).

Somit ergab die ergänzende Kontrastmittelsonographie gerade bei den beiden malignen Lymphknoten, die im B-Bild inkorrekt als benigne eingeschätzt wurden, keinen differentialdiagnostischen Benefit bezüglich der Dignitätsbeurteilung. Bei diesen beiden malignen Lymphknoten lag der LT-Quotient < 2 .

Fazit:

7 Lymphknoten wurden in der B-Bild-Sonographie, der FKDS und der Kontrastmittelsonographie falsch eingeschätzt, davon waren 1 maligne und 6 benigne Lymphknoten.

5,5% (2 von 36) der Lymphknoten wurden in der B-Bild-Sonographie inkorrekt eingeschätzt, in der Kontrastmittelsonographie jedoch korrekt eingeschätzt.

Hier handelte es sich um 2 benigne Lymphknoten, die in der B-Bild-Sonographie einen LT-Quotienten < 2 , eine scharfe Berandung, eine echoarme

Struktur und keinen Hilus aufwiesen. Somit wurde die Verdachtsdiagnose eines malignen Lymphknotens gestellt. In der Kontrastmittelsonographie ergab sich bei den beiden Lymphknoten eine homogene Kontrastmittelaufnahme, woraufhin die Verdachtsdiagnose von benignen Lymphknoten gestellt wurde. Ein Lymphknoten wurde in der Kontrastmittelsonographie inkorrekt und in der B-Bild-Sonographie korrekt eingeschätzt. Hierbei handelte es sich um einen benignen Lymphknoten, der in der B-Bild-Sonographie einen LT-Quotienten < 2 , einen sichtbaren Hilus, eine scharfe Berandung und eine homogene, echoarme Struktur aufwies. In der Kontrastmittelsonographie zeigte sich eine homogene Kontrastmittelaufnahme.

4.4.2.2. Analyse der Verdachtsdiagnose der Pankreasraumforderungen in der Kontrastmittelsonographie

Die Ergebnisse der Analyse der Verdachtsdiagnose der Pankreasraumforderungen in der Kontrastmittelsonographie sind in Tabelle 27 zusammengefasst.

Tabelle 27: Richtigkeit der Verdachtsdiagnose der Pankreasraumforderungen in der Kontrastmittelsonographie

	Anzahl der Raumforderungen	Kontrastmittelverdachtsdiagnose		% Anteil der korrekten Enddiagnosen	% Anteil der inkorrekten Enddiagnosen
		Maligne	benigne		
Anzahl der Raumforderungen	16 (100%)	10 (73%)	5 (27%)		
Benigne	5 (100%)	2 (40%)	3 (60%)	3 (60%)	2 (40%)
➤ Pankreatitis	4	1	3		
➤ Adenom	1	1	-		
Maligne	11 (100%)	10 (91%)	1 (9%)	19 (91%)	1(9%)
➤ Adenokarzinom	9	8	1		
➤ Insulinom	1	1	-		
➤ Metastase	1	1	-		

*p<0,05; **p<0,01;***p<0,001 in der Differenzierung zwischen malignen und benignen Pankreasraumforderungen

%- Zahl bezieht sich jeweils auf die Gesamtzahl der Pankreasraumforderungen pro Diagnosezeile

91% der malignen Pankreasläsionen (10 von 11) wurden korrekt als maligne bewertet.

9% der malignen Pankreasläsionen (1 von 11) wurden inkorrekt als benigne bewertet. Dies war ein Adenokarzinom des Pankreas.

60% der benignen Pankreasläsionen (3 von 5) wurden korrekt als benigne bewertet.

40% der benignen Pankreasläsionen (2 von 5) wurde inkorrekt als maligne bewertet. Dabei handelte es sich um ein mikrozystisches Adenom des Pankreas und um eine Pankreatitis.

Somit ergaben sich bei der Analyse der Kontrastmittelaufnahme keine signifikanten Unterschiede zwischen malignen und benignen Pankreasraumforderungen.

4.4.2.3. Analyse der Verdachtsdiagnose der Milzraumforderungen in der Kontrastmittelsonographie

Die Analyse der Kontrastmittelaufnahme (siehe Tabelle 9) in 35 Patienten zeigte folgende Ergebnisse:

Die homogene, inhomogene oder hypervaskularisierte Kontrastmittelaufnahme in der Frühphase, gefolgt von schnellem Wash-Out und klarer Demarkierung nach 60 Sekunden zeigte sich bei 71% (10 von 14) der malignen Milzraumforderungen, jedoch nur bei 5% (1 von 21) der benignen Milzraumforderungen (Hämophagozytosesyndrom; $p < 0,01$, Sensitivität 0,71; Spezifität 0,95; positiv prädiktiver Wert 0,91; negativ prädiktiver Wert 0,83).

Die Kombination von fehlender Kontrastmittelaufnahme sowohl in der Früh- wie auch parenchymalen Phasen (60 und 120-180s) war typisch für benigne Läsionen, zum Beispiel Zysten, ischämische Läsionen und Abszesse ($p > 0,01$; Sensitivität 0,81; Spezifität 0,71; positiv prädiktiver Wert 0,81; negativ prädiktiver Wert 0,71).

Ischämische Läsionen konnten durch die ‚franseligen‘ Ränder leicht von anderen Läsionen unterschieden werden. Echogene Zysten wurden leicht durch die runde Form, die runden, klaren Ränder und die absolut fehlende Kontrastmittelaufnahme identifiziert werden.

Eine Kontrastmittelaufnahme in der Frühphase wurde als verdächtig für maligne Milzläsionen gewertet, da 81% (17 von 21) der benignen Läsionen auch in der Frühphase echoarm blieben, während 29% (4 von 14) der malignen Läsionen in der Frühphase echoarm waren ($p > 0.05$; Sensitivität 0,71; Spezifität 0,76; positiv prädiktiver Wert 0,67; negativ prädiktiver Wert 0,8).

Der alleinige Befund einer Demarkierung in der Spätphase ohne Kontrastmittelaufnahme in der späten Parenchymphase (60 und 120-180s) erbrachte keinen Benefit in der Differenzierung zwischen benignen und malignen Milzraumforderungen.

Der Nachweis eines dünnen Kontrastmittelrandes periläsional (= rim) erbrachte keinen Vorteil bei der Differenzierung zwischen malignen und benignen Milzläsionen, da ein schmaler Rand in beiden Entitäten gefunden wurde.

5. Diskussion

5.1. Untersuchung der Lymphknoten

5.1.1. B-Bild-Sonographie

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass der Longitudinal-Transversal-Quotient (LT-Quotienten) der einzige Parameter in der B-Bild-Sonographie ist, der signifikante Unterschiede zwischen malignen und benignen Lymphknoten zeigt ($p < 0,001$). In der vorliegenden Studie waren bis auf eine Ausnahme alle Lymphknoten mit einem LT-Quotienten > 2 benigne (Sensitivität 100%, Spezifität 50%). Im Gegensatz dazu waren Lymphknoten mit einem LT-Quotient < 2 in 67% der Fälle maligne und in 33 % der Fälle benigne.

Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen mehrerer Studien, in denen gezeigt wurde, dass ein Longitudinal-Transversal-Index von > 2 vor allem bei benignen Lymphknoten gefunden wurde. Bei malignen Lymphknoten wurde eher eine runde Form beobachtet, mit einem Longitudinal-Transversal-Quotienten < 2 (Sakai, Kiyono et al. 1988; Tohnosu, Onoda et al. 1989; Solbiati, Cioffi et al. 1992; Vassallo, Wernecke et al. 1992; Vassallo, Edel et al. 1993).

Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen zeigten in einer Studie von Na et al. 85% der malignen Lymphknoten einen LT-Quotient kleiner 2 mit einer Sensitivität von 85% und einer Spezifität von 61% (Na, Lim et al. 1997).

Diskutiert wurde unter anderem die Grenze, die man beim LT-Quotienten festsetzen sollte. Die obengenannten Studien setzen die Grenze des LT-Quotienten auf 2. Ishii et al. setzten die LT-Quotienten-Grenze auf 1,4 und gelangen so zu einer geringeren Sensitivität (71%) und Spezifität (65%) (Ishii, Amagasa et al. 1989). Im Gegensatz dazu zeigten Vasallo et al. in einer Studie Ergebnisse bezüglich des LT-Quotienten größer/kleiner 2 mit einer Sensitivität von 81% und einer Spezifität von 67% (Vassallo, Edel et al. 1993). Ähnliche Ergebnisse können auch von Shozushima et al. nachgewiesen werden (Shozushima, Suzuki et al. 1990).

Die sonographische Beobachtung eines echoreichen **Hilus** wird bislang als Hinweis auf Benignität eines Lymphknotens bewertet (Bruneton, Normand et al. 1987;

Rubaltelli, Proto et al. 1990). Die Infiltration des Kortex, aktive Entzündungsreaktionen und Neoplasien verursachen ein progressives Ausdünnen des Hilus bis zum endgültigen Verschwinden (Bruneton JN 1995).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten bezüglich der Darstellbarkeit des Lymphknotenhilus im B-Bild keine signifikanten Unterschiede zwischen malignen und benignen Lymphknoten.

Zwar war bei 78% der malignen Lymphknoten kein sichtbarer Hilus nachweisbar, da aber auch bei 67% der benignen Lymphknoten kein Hilus nachweisbar war, hilft die Beurteilbarkeit des Hilus nicht bei der Differenzierung zwischen benignen und malignen Lymphknoten. Darüber hinaus war der Hilus auch bei 4 malignen Lymphknoten darstellbar.

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen wird die Sichtbarkeit eines echogenen Hilus in vielen Untersuchungen als ein Zeichen für Benignität bewertet (Bruneton, Normand et al. 1987; Rubaltelli, Proto et al. 1990). Jedoch kann in Lymphknoten mit Neoplasien im Frühstadium der Hilus ebenfalls noch sichtbar sein, da die Medulla noch nicht infiltriert ist (Evans, Ahuja et al. 1993; Yuasa, T. et al. 1997). Das Fehlen eines Hilus kann ein Hinweis für die Malignität eines Lymphknotens sein, kann jedoch keine Aussage über die Ursache der Malignität machen (Ying, Ahuja et al. 1998; Ahuja and Ying 2002).

Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen zeigten Leboulleux et al. in ihrer Studie, dass metastatische Lymphknoten in 88% keinen Hilus aufweisen, wobei diese Ergebnisse eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 29% hatten (Leboulleux, Girard et al. 2007).

Die Ergebnisse von Vasallo et al. stimmen mit diesen Ergebnissen überein (Vasallo, Edel et al. 1993) wie auch mit denen unserer Studie, wo bei der Mehrheit der malignen Lymphknoten kein Hilus dargestellt werden konnte. Bei Vasallo ergaben sich 81% der Lymphknoten ohne sichtbaren Hilus als maligne Lymphknoten und 86% der Lymphknoten mit einem breiten, sichtbaren Hilus als benigne Lymphknoten. Ursache für das Verschwinden des Hilus in malignen Lymphknoten sehen Vasallo et al. in den strukturellen Veränderungen aufgrund der neoplastischen Ausbreitung des Tumors innerhalb des Kortex. Somit kommt es zur graduellen Ausdünnung des Hilus bis zum Verschwinden. Bereits im Jahre 1992 unterteilten Vasallo et al. in einer Studie das Auftreten des Hilus als breit, schmal und abwesend. Hier zeigten sich die benignen Lymphknoten zu 58% mit breitem Hilus und nur 8% ohne Hilus. Die

malignen Lymphknoten hatten in 40 bis 48% keinen sichtbaren Hilus.

Na et al. zeigten, dass bei einer länger bestehenden Entzündung des Lymphknotens Veränderungen des echogenen Hilus entstehen können und dadurch die Unterscheidung von malignen Lymphknoten erschwert wird. In ihrer Studie waren 94% der Lymphknoten ohne sichtbaren Hilus maligne bei einer Sensitivität von 94% und Spezifität von 37% (Na, Lim et al. 1997).

Ahuja et al. fanden in ihrer Studie (Ahuja and Ying 2002), dass bei 88% der metastatischen Lymphknoten der Hilus fehlte, wohingegen das nur bei 15,7% der reaktiven Lymphknoten der Fall war. Wenn bei einem malignen Lymphknoten ein Hilus sichtbar war, so handelte es sich dabei meistens um ein Lymphom.

Dieses Ergebnis ist übereinstimmend mit dem dieser Studie. Unter den 5 Lymphomen in dieser Studie war bei 4 Lymphomen ein Hilus sichtbar. Bei einem der Non-Hodgkin-Lymphome war kein Hilus darstellbar.

Eine unscharfe und unregelmäßige **Berandung** kann bei malignen Lymphknoten ein Hinweis auf extrakapsuläres Wachstum sein und spielt eine wichtige Rolle bei der prognostischen Evaluation. Entgegen dieser theoretischen Überlegung ergaben die Ergebnisse der vorliegenden Studie bezüglich der sonographischen Analyse der Berandung keinen signifikanten Unterschied zwischen malignen und benignen Lymphknoten. Bei 72% der malignen und 94% der benignen Lymphknoten war im B-Bild eine regelmäßige Berandung darstellbar.

In einer Studie von Sakai et al. waren 84,6% der unregelmäßig berandeten Lymphknoten maligne, während 82,6% der Lymphknoten mit glatter Berandung benigne waren (Sakai, Kiyono et al. 1988). Die Irregularität des Randes kann sowohl durch extranodale Infiltration des Lymphknotens entstehen als auch durch Tumorwachstum innerhalb des Lymphknotens verursacht sein, aber auch durch entzündliche Veränderungen im Lymphknoten.

Im Gegensatz dazu zeigten Ishii et al. in ihrer Studie, dass metastatische Lymphknoten eher einen scharfen Rand haben als benigne Lymphknoten (Ishii, Amagasa et al. 1989).

Auch Shozushima et al. fanden, dass die Mehrzahl der malignen Lymphknoten eine scharfe Randbegrenzung aufwies (Shozushima, Suzuki et al. 1990).

In dem Kollektiv von Ahuja et al. zeigten 69,3% der metastatischen Lymphknoten (70 von 101) eine scharfe Randbegrenzung, während 58,3% der benignen Lymphknoten (42 von 72) eine unscharfe Randbegrenzung aufwies (Ahuja and Ying 2002).

Die **Echostruktur** eines abnormalen Lymphknotens wird meistens als echoarm im Vergleich zum umliegenden Muskelgewebe beschrieben. Er kann sogar einer Pseudozyste mit ihrem stark echoarmen Aussehen ähnlich werden. Manchmal muss daher zur Unterscheidung zwischen Lymphknoten und Pseudozyste die Darstellung von intranodalen Gefäßen durchgeführt werden (Esen 2006). Obwohl sich insbesondere maligne Lymphknoten durch eine sehr echoarme Struktur auszeichnen, so ist dieses aber auch bei ödematösen oder nekrotisierenden Entzündungsreaktionen nachweisbar (Esen 2006). Die Abnahme an Echogenität ist verursacht durch eine hohe Zelldichte und Homogenität des abnormalen Lymphknotens oder durch Zunahme des Flüssigkeitsanteils. Es kann für die prognostische Evaluation ein Hinweis auf geringe Differenzierung des Tumors sein. Die Ergebnisse, die in dieser Studie erhoben wurden, konnten keinen Unterschied in der Echostruktur zwischen malignen und benignen Lymphknoten nachweisen. Bei 94% der malignen Lymphknoten und bei 94% der benignen Lymphknoten wurde die Struktur als echoarm beschrieben.

Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen wurden in einer Studie von Ahuja 92% der Metastasen als echoarm und keine als echoreiche Strukturen charakterisiert (Ahuja and Ying 2002). In dieser Studie waren 100% der benignen Lymphknoten als echoarme Läsionen in der B-Bild-Sonographie beschrieben.

Ahuja et al. haben in einer weiteren Studie gezeigt, dass intranodale Nekrosen eher in metastatischen Lymphknoten als in Lymphomen auftauchen (Ahuja, Ying et al. 1996).

Rubaltelli et al. erklären die hypoechogene Echostruktur von Metastasen durch die fortgeschrittene Kolliquationsnekrose (Rubaltelli, Tregnaghi et al. 2004).

Schmid et al. zeigten in ihrer Studie, dass benigne Lymphknoten vor allem ein echoreiches Zentrum haben und reaktive Lymphknoten vor allem in der frühen Phase der Entzündung malignen Lymphknoten ähneln können. Maligne Lymphknoten hatten in ihrer Studie vor allem ein echoarmes Zentrum. Lymphomen konnte kein einheitliches Bild zugewiesen werden, da sie bei manchen Patienten echoreich und bei anderen echoarm erschienen (Schmid-Wendtner and Burgdorf 2005).

Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen zeigten sich bei Toriyabe et al. 90,9% (30 von 33) der homogenen, echoarmen Lymphknoten benigne und 100% (15 von

15) der echoreichen Lymphknoten ebenso als benigne. 86% (13 von 15) der heterogenen, echoarmen Lymphknoten waren maligne (Toriyabe, Nishimura et al. 1997).

In den Ergebnissen dieser Studie zeigten sich 55,6% der malignen Lymphknoten inhomogen und 72% der benignen Lymphknoten als homogen. Allerdings sind diese Ergebnisse statistisch nicht signifikant.

Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit einer Studie von Ahuja et. al., in welcher gezeigt wurde, dass 74,3% der Metastasen und 11,8% der benignen Lymphknoten ebenfalls eine homogene Struktur aufwiesen. Eine heterogene Struktur zeigte sich bei 65% der Metastasen und bei 68,2% der benignen Lymphknoten (Ahuja, Ying et al. 1996).

5.1.2. Kontrastmittelverstärkte Sonographie

In den Ergebnissen dieser Studie zu den **Typen des Kontrastmittelmusters** zeigte sich, dass bei 66,5% der benignen Lymphknoten und bei 39% der malignen Lymphknoten eine homogene Kontrastmittelaufnahme nachweisbar war. Eine fehlende Kontrastmittelaufnahme zeigte sich sowohl bei 17% der malignen Lymphknoten als auch bei 17% der benignen Lymphknoten.

22% der malignen Lymphknoten wiesen eine Kontrastmittelaufnahme mit Aussparungen über 50-100% der Fläche auf. Im Gegensatz dazu lag dieses Muster bei keinen der benignen Lymphknoten vor.

Weiterhin zeigten 11% der malignen Lymphknoten eine zentrale Aussparung mit peripherer Kontrastmittelaufnahme.

Im Vergleich dazu ergaben sich bei Rubaltelli et al. folgende Beobachtungen nach Gabe von 4,8 ml SonoVue® i.v. Bei 28 von 30 benignen Lymphknoten zeigte sich eine homogene, intensive Kontrastmittelaufnahme. Bei 14 von 18 malignen Lymphknoten zeigten sich große Teile des Lymphknotengewebes ohne Kontrastmittelaufnahme. 4 von 18 malignen Lymphknoten zeigten keine Kontrastmittelaufnahme. Diese Ergebnisse hatten eine Spezifität von 93% und Sensitivität von 92% (Rubaltelli, Tregnaghi et al. 2004).

Ouyang et al. zeigten in ihrer Studie an Lymphknoten mit 2,4 ml- Boli SonoVue®, dass 66,7% der malignen Lymphknoten ein zentripetales Muster und 55,6% der malignen Lymphknoten ein heterogenes Muster aufwiesen, während 80% der

benignen Lymphknoten und 18,5% der malignen Lymphknoten ein homogenes Muster ($p < 0,001$) zeigten (Ouyang, Peng et al. 1997).

In 9 Fällen in der Studie von Rubaltelli et al. konnte die kontrastverstärkte Sonographie die falsche Diagnose der konventionellen B-Bild-Sonographie richtigstellen (Rubaltelli, Tregnaghi et al. 2004).

Hocke et al. konnten in ihrer Studie 68 von 74 benignen Lymphknoten (92%) und 29 von 48 malignen Lymphknoten (60%) richtig identifizieren. Hierbei identifizierten sie Lymphknoten mit geringer Gefäßzeichnung oder Aussparungen und irregulärem Gefäßverlauf als maligne, während Lymphknoten mit starker Gefäßzeichnung und regulärem Gefäßverlauf als benigne gewertet wurden (Hocke, Menges et al. 2008).

In der vorliegenden Studie wurden 88% der malignen Lymphknoten korrekt als maligne identifiziert. Bei 50% der benignen Lymphknoten konnte eine korrekte Diagnose aufgrund der Kontrastmittelverstärkten Sonographie gestellt werden (Sensitivität 0,89; Spezifität 0,5; Positiv Prädiktiver Wert 0,64; Negativ Prädiktiver Wert 0,82; Testeffizienz 0,69).

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Differenzierung zwischen malignen und benignen Lymphknoten mittels Kontrastmittelsonographie im Vergleich zu konventionellen Ultraschallmethoden verbessert wird (% im B-Bild versus % in der Kontrastmittelsonographie).

5.1.3. Vergleich der Methoden

In der vorliegenden Studie hat sich bei der B-Bild-Sonographie gezeigt, dass bei 33% der Lymphknoten (12 von 36) eine inkorrekte Diagnose gestellt wurde, während in der Kontrastmittelsonographie in 31% (11 von 36) der Lymphknoten eine inkorrekte Diagnose erfolgte.

Die Testeffizienz konnte von der B-Bild-Sonographie zur Kontrastmittelsonographie von 0,67 auf 0,69 erhöht werden. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 28: Vergleich der Richtigkeit der Diagnosestellung der Lymphknoten mittels B-Bild-Sonographie und Kontrastmittelsonographie, verglichen mit den durch Goldstandard bestimmten Enddiagnosen.

	Benigne	Maligne	Insgesamt	% Anteil der vorhergesagten Enddiagnosen
Enddiagnose				100
B-Bild-Verdachtsdiagnose	18	18	36	
Richtig	8	16	24	67%
Falsch	10	2	12	33%
KM-Verdachtsdiagnose	18	18	36	
Richtig	9	16	25	69,4%
Falsch	9	2	11	30,6%

5.2. Untersuchung von Pankreasläsionen

5.2.1. B-Bild-Sonographie

In der vorliegenden Studie zeigen sich 70% der malignen Pankreasläsionen, welche zu 90% Adenokarzinome waren, mit einer regelmäßigen **Berandung**.

Aber auch bei 80% der benignen Pankreasraumforderungen war eine regelmäßige Berandung nachweisbar. Somit konnte in der vorliegenden Studie bezüglich der Berandung kein signifikanter Unterschied zwischen benignen und malignen Pankreasraumforderungen nachgewiesen werden.

Im Gegensatz dazu beschrieben Rickes et al. das typische B-Bild eines Adenokarzinoms des Pankreas mit einem unregelmäßigen Rand. Allerdings bemerkten sie, dass auch fokale Pankreatitiden einen unregelmäßigen Rand aufweisen können (Rickes, Monkemüller et al. 2006). Auch D'Onofrio et al. beschrieben Adenokarzinomen des Pankreas im B-Bild mit einer unregelmäßigen Berandung (D'Onofrio, Martone et al. 2007).

Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit der Studie von Yang et al. (Yang, Chen et al. 2007), bei der im B-Bild 78% der Pankreaskarzinome als unregelmäßig berandet beschrieben wurden.

Die Differenzen zu unseren Daten sind wahrscheinlich durch die niedrige Fallzahl in unserer Studie begründet (nur 9 Adenokarzinome).

Die Analyse der **Echostruktur** der Pankreasraumforderungen ergab in unserer Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen malignen und benignen Pankreasraumforderungen. 80% der malignen und 60% der benignen Pankreasraumforderungen hatten eine echoarme Echostruktur. 60% der malignen wie auch 60% der benignen Pankreasläsionen zeigen sich als homogene Strukturen im B-Bild.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in einer Studie von Rickes et al., in welcher 100% der Adenokarzinome des Pankreas als echoarm beschrieben wurden und ebenso 100% der neuroendokrinen Tumore. 83% der Pankreatitiden erschienen ebenfalls echoarm (Rickes, Unkrodt et al. 2000). Auch bei D'Onofrio et al. aus dem Jahre 2007 zeigten sich die Adenokarzinome vermehrt echoarm (D'Onofrio, Zamboni et al.

2007). In ihrer vorherigen Studie 2006 wiesen sowohl die Pankreatitiden als auch die Pankreaskarzinome eine echoarme Echogenität auf (D'Onofrio, Zamboni et al. 2006). Hocke et al. fanden bei 41 von 56 Pankreaskarzinomen ebenfalls eine echoarme Struktur, während in dem Kollektiv nur 3 der 30 Pankreatitiden echoarm waren (Hocke, Schulze et al. 2006).

Yang et al. konnten zeigen, dass 61% der von ihnen untersuchten Pankreaskarzinome eine homogene Echostruktur hatten und 87,8% echoarm erschienen (Yang, Chen et al. 2007).

Die einzige Läsion, bei der die Darstellung von **Zysten** möglich war, war ein mikrozystisches Adenom des Pankreas.

Die Studie von Yassa et al. fand bei 15 % der Karzinome intraläsionale Zysten im B-Bild, wobei die genaue Diagnose dieser Pankreaskarzinome nicht geklärt ist (Yassa, Yang et al. 1997).

In dieser Studie war bei 10% der malignen und 20% der benignen Pankreasläsionen ein dilatierter **Ductus Wirsungianus** sichtbar.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen zeigten Rickes et al. in ihrer Studie im Jahr 2000, dass bei 88% der Adenokarzinome des Pankreas der Ductus dilatiert war, was aber auch in 67% bei den Pankreatitiden vorlag. Allein die neuroendokrinen Tumoren zeigten mit 88% keinen dilatierten Ductus (Rickes, Unkrodt et al. 2000).

Im Jahr 2006 hatten Hocke et al. ähnliche Ergebnisse beschrieben. 39 von 56 Pankreaskarzinomen wiesen einen dilatierten Ductus auf, jedoch nur 6 von 30 Pankreatitiden hatten ein ähnliches B-Bild (Hocke, Schulze et al. 2006).

5.2.2. Kontrastmittelverstärkte Sonographie

In der vorliegenden Studie konnten bezüglich der Kontrastmittelaufnahme keine signifikanten Unterschiede zwischen benignen und malignen Pankreasraumforderungen nachgewiesen werden. Zwar zeigten 89% der Adenokarzinome eine fehlende oder nur geringe Kontrastmittelaufnahme. Dieser Befund war aber nicht wesentlich different zu den benignen Pankreasraumforderungen.

In der vorliegenden Studie war sowohl bei 40% der malignen Pankreasraumforderungen als auch bei 40% der benignen Raumforderungen keine

intraläsionale Kontrastmittelaufnahme nachweisbar. Bei 40% der benignen Pankreasraumforderungen war eine homogene Kontrastmittelaufnahme und bei 10% eine Kontrastmittelaufnahme mit Aussparungen nachweisbar.

Im Gegensatz dazu war bei 10% der malignen Pankreasraumforderungen eine homogene Kontrastmittelaufnahme nachweisbar, während bei 30% der malignen Pankreasraumforderungen eine Kontrastmittelaufnahme mit Aussparungen und bei 20% eine geringe Kontrastmittelaufnahme nachweisbar waren.

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen gibt es mehrere Studien, bei denen die Kontrastmittelsonographie hilfreich war bei der Bestimmung der Dignität von Pankreasraumforderungen. Pankreaskarzinome zeigen sich mit einem recht einheitlichem Ergebnis als wenig oder gar nicht kontrastverstärkt, sowohl während der Früh- als auch der Spätphase der Kontrastmittelsonographie. Studien von Rickes et al. 2000, Ozawa et al. 2002, und Takeda et al. 2003 zeigten, dass der Nachweis einer homogenen Kontrastmittelaufnahme typisch ist für eine Pankreatitis, während fehlende Kontrastmittelaufnahme typisch ist für Pankreaskarzinome (Rickes, Unkrodt et al. 2000; Ozawa, Numata et al. 2002; Takeda, Goto et al. 2003).

Nagase et al. fanden, dass 55% der gut differenzierten Adenokarzinome und 50% der mäßig differenzierten Adenokarzinome keine Kontrastmittelaufnahme zeigten, während 66,7% der wenig differenzierten Adenokarzinome eine Kontrastmittelaufnahme aufwiesen (Nagase, Furuse et al. 2003).

Die Darstellung der Pankreatitiden zeigt sich schwieriger. Je nachdem wie stark die Entzündungsreaktion im Gewebe ausgeprägt ist, ob es sich um eine akute Pankreatitis oder einen akuten Schub einer chronisch aktiven Pankreatitis handelt, kann die Kontrastmittelaufnahme unterschiedlich ausfallen.

Takeda et al. beschreiben bei ihren Fällen von Pankreatitiden ein isoechogenes Muster (Takeda, Goto et al. 2003), Rickes et al. fanden wiederum eine Hypervaskularisation bei 50% der Pankreatitiden (Rickes, Unkrodt et al. 2000).

Ozawa et al. zeigten in ihrer Studie, dass Pankreatitiden eine milde Kontrastmittelaufnahme aufweisen (Ozawa, Numata et al. 2002) und Rickes et al. beschreiben in einer erneuten Studie die Kontrastmittelaufnahme bei akuten Pankreatitiden als hypervaskularisiert und chronische Pankreatitiden als hypovaskularisiert (Rickes, Monkemuller et al. 2006).

Neuroendokrine Tumore scheinen eine recht spezifische Kontrastmittelaufnahme zu haben. Rickes et al. fanden bei den neuroendokrinen Tumoren in ihrer Studie vor allem eine Hypervaskularisation in der Kontrastmittelsonographie. Unterstützt werden diese Ergebnisse von Takeda et al., welche ebenfalls eine starke Kontrastmittelaufnahme bei endokrinen Pankreastumoren fanden. Interessant bei der Studien von Rickes et al. 2000 war die Untersuchung von Tissue-Harmonic-Imaging mit und ohne Levovist®, einem Ultraschallkontrastmittel der 1. Generation. Vor Levovist®-Gabe erschienen 83% der neuroendokrinen Pankreastumoren hypovaskularisiert, mit Levovist® konnte bei allen neuroendokrinen Tumoren eine Hypervaskularisation dargestellt werden. Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit dem Nachweis einer Hypervaskularisation bei dem Patienten mit einem Insulinom im Pankreas.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in Studien, die mit SonoVue®, einem Ultraschallkontrastmittel der 2. Generation, durchgeführt wurden. Übereinstimmend mit den Beobachtungen, dass maligne Pankreasraumforderungen überwiegend keine oder eine geringe Kontrastmittelaufnahme oder Kontrastmittelaufnahme mit Aussparungen zeigen und benigne Pankreasraumforderungen vermehrt eine homogene Kontrastmittelaufnahme zeigen, sind die Ergebnisse der folgenden Studien:

Die Adenokarzinome des Pankreas in einer Studie von Rickes et al. zeigten sich hypovaskularisiert mit einer Sensitivität von 0,87 und einer Spezifität von 0,94. Die Pankreatitiden zeigten variierende Muster je nach Nekroseausmaß in der Läsion. Hierbei ergaben sich eine Sensitivität von 0,85 und eine Spezifität von 0,99 (Rickes and Malfertheiner 2004).

Im Jahre 2006 untersuchten D'Onofrio et al. Pankreasläsionen mit einer Boluskonzentration von 2,4 ml SonoVue®. Pankreatitiden wiesen eine vermehrte Kontrastmittelaufnahme auf, wohingegen Adenokarzinome kaum Kontrastmittel aufnahmen und sich echoarm darstellten. Neuroendokrine Tumore zeigten wie bei den Untersuchungen mit Levovist® eine starke Kontrastmittelaufnahme in der Frühphase, allerdings eine nachlassende Kontrastmittelaufnahme in der Spätphase. Sie konnten jedoch nachweisen, dass Pankreaskarzinome in allen kontrastmittelverstärkten Phasen ohne Kontrastmittelaufnahme reagieren, was an der ausgeprägten desmoplastischen Reaktion liegen kann, und Pankreatitiden eine

Kontrastmittelaufnahme in der Frühphase aufweisen, welche aber in der Spätphase abnimmt und sich ein ähnliches Wash-Out zum umliegenden Pankreasgewebe zeigt. Somit wäre dieses Kriterium hilfreich bei der Differenzierung zwischen benignen und malignen Pankreasläsionen (D'Onofrio, Zamboni et al. 2006).

Kitano et al. untersuchten Pankreasläsionen mit 2 ml- Boli SonoVue®. Bei einer recht kleinen Fallzahl zeigten sich 3 von 4 Adenokarzinomen als hypovaskularisiert und 1 als avaskulär. Alle Pankreatitiden waren isovaskulär bei der Kontrastmitteluntersuchung (Kitano, Sakamoto et al. 2008).

Recaldini et al. führten im gleichen Jahr eine Studie mit SonoVue®- 2,4 ml- Boli durch. Hierbei zeigte der Großteil der Adenkarzinome wenig bis keine Kontrastmittelaufnahme, und die Pankreatitiden waren meist echogleich mit dem umliegenden Pankreasgewebe (Recaldini, Carrafiello et al. 2008).

Im Gegensatz zu den Ergebnissen unserer Studie zeigt sich folgende Studie. Yang et al. untersuchten in ihrer Studie Pankreastumoren mit 2,4 ml- Boli SonoVue®. 43,8% der Adenokarzinome wiesen eine heterogene Kontrastmittelaufnahme auf, 15,6% eine homogene und 3,1% keine Kontrastmittelaufnahme (Yang, Chen et al. 2007).

Durch Anwendung der Kontrastmittelsonographie in unserer Studie konnten 90% der malignen Pankreasläsionen korrekt als maligne erkannt werden. Von den benignen Pankreasraumforderungen wurden 60% korrekt als benigne erkannt. Allein 10% der malignen Pankreasraumforderungen wurden falsch als benigne bewertet. Es handelte sich hierbei um ein Adenokarzinom des Pankreas.

Hocke et al. bedienten sich zwar der endoskopischen Sonographie, allerdings nutzten auch sie SonoVue® als Bolus von 2,4 ml in ihren Untersuchungen.

Sie konnten zeigen, dass die Anzahl der richtig diagnostizierten Pankreaskarzinome von 73% (41 von 56) in der konventionellen Sonographie auf 91% (51 von 56) in der Kontrastmittelsonographie gesteigert werden konnte. Auch die Pankreatitiden konnten durch die Kontrastmittelsonographie verbessert diagnostiziert werden. So wurden in der konventionellen Sonographie 25 von 30 und in der Kontrastmittelsonographie 28 von 30 korrekt diagnostiziert (Hocke, Schulze et al. 2006).

Obwohl in unserer Studie nur eine sehr kleine Anzahl an Pankreasraumforderungen untersucht wurde, konnte eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 60% erreicht werden ($p = 0,077$).

5.3. Untersuchung von Milzläsionen

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Kontrastmittelsonographie die Differenzierung zwischen benignen und malignen Milzraumforderungen von % im B-Bild auf % in der Kontrastmittelsonographie erhöht ($p < 0,01$).

Eine homogene Kontrastmittelaufnahme in der Frühphase gefolgt von einer Demarkierung in der Parenchymalphase war ein Hinweis für Malignität. Ebenso war der Nachweis einer scharfen Demarkierung in der Früh- und Parenchymalphase hinweisend für benigne Läsionen. ($p < 0,05$)

Eine weitere interessante Erkenntnis war, dass sich bei der alleinigen Analyse der parenchymatösen Phasen (60 sec und 120-180sec nach Injektion) keine Unterscheidung zwischen benignen und malignen Läsionen ergab. Hier zeigte sich ein Unterschied zu den Ergebnissen der Kontrastmitteluntersuchung an der Leber, wo eine Demarkierung in der Parenchymphase ein Hinweis für Malignität ist. Im Gegensatz dazu ist der Nachweis einer Kontrastmittelaufnahme in der Frühphase ein Hinweis für maligne Läsionen, vor allem, wenn kein peripher-knotiges Muster sichtbar war.

Die Darstellung einer klaren Demarkierung einer ischämischen Läsion in allen Phasen steht in Übereinstimmung mit Daten von Görg et al. (Gorg and Bert 2006) und von Herbay et al. (von Herbay, Schick et al. 2006). Das typische Muster der Kontrastmittelaufnahme einer ischämischen Läsion ist die Demarkierung der Läsion ohne Kontrastmittelaufnahme in allen Phasen der Kontrastmitteluntersuchung mit einer Ausbreitung zur Milzoberfläche. Im Gegensatz zu Zysten wiesen ischämische Läsionen eine keilförmige Berandung ähnlich einem Dreieck auf. Bei allen 5 Patienten mit Milzzysten waren die Lumen der Zysten homogen echoarm, jedoch nicht echofrei. Diese Beobachtung ist konträr zu den bisherigen Ergebnissen, die Zysten anderer Organe, z.B. der Leber, als echofrei darstellen. Das typische Kontrastmittelmuster der Milzzysten war das einer klaren Demarkierung mit scharfer, glatter, runder Randbegrenzung ohne Kontrastmittelaufnahme in allen Phasen. Zysten wiesen im Gegensatz zu ischämischen Läsionen eine runde, glatte

Berandung auf. Daher machte die Kontrastmitteluntersuchung in all diesen Patienten mit der klaren Diagnose einer Milzzyste weitere diagnostische Methoden unnötig.

Der typische Befund bei Milzabszessen war eine Demarkierung ohne Kontrastmittelaufnahme in allen Phasen. Allerdings ist die Form variabler als bei Milzzysten. Diese Feststellung stimmt mit den Ergebnissen von Görg et al. überein (Gorg 2007). Bei einem Patienten wurde ein dünner vaskularisierter Rand in der Peripherie des Milzabszesses dargestellt. Dieser Befund ist bei der Differenzierung von benignen und malignen Milzläsionen nicht hilfreich, da dieses Bild auch bei Patienten mit malignen Läsionen gefunden wurde.

Hämatome weisen ebenfalls eine klare Demarkierung in der Kontrastmittelsonographie auf (Gorg 2007). Bei den Patienten mit Hämatomen in dieser Studie konnte die Kontrastmittelsonographie eine anhaltende Blutung darstellen, was zur sofortigen operativen Therapie führte. Catalano et al. (Catalano, Lobianco et al. 2003), McGahan et al. (McGahan, Horton et al. 2006) und Valentino et al. (Valentino, Serra et al. 2006) berichten, dass die Kontrastmittelsonographie bei der Detektion von Milztraumata, welche in der B-Bild-Sonographie nicht sichtbar waren, hilfreich ist. Als typische Lokalisation wurde die subkapsuläre Hämorrhagie genannt. Allerdings zeigt eine CT-kontrollierte Studie von Poletti et al. (Poletti, Mirvis et al. 2004), dass die Kontrastmittelsonographie nur 80% der parenchymalen Milzverletzungen darstellt. Diese Daten stehen im Gegensatz zu denen von Valentino et al. (Valentino, Serra et al. 2006), welcher berichtete, dass die Kontrastmittelsonographie eine Sensitivität von 91,4% und eine Spezifität von 100% in der Charakterisierung von soliden Organverletzungen aufweist. Diese Ergebnisse sind besser als die der B-Bild-Sonographie (Sensitivität 45,7% und eine Spezifität 91,8%) und vergleichbar mit denen der CT- Untersuchungen. Zusätzlich zeigten Catalano et al. (Catalano, Sandomenico et al. 2005), dass die Kontrastverstärkte Sonographie das Austreten von Kontrastmittel bei blutenden Milzläsionen darstellen konnte.

Bei 2 Patienten mit Hämangiomen wurde in dieser Studie ein typisches peripher-globulär-noduläres Kontrastmittelmuster gefunden, gefolgt von einer zentripetalen Aufnahme, welche auch bei Leberhämangiomen beschrieben wurde (Wilson and Burns 2001) (von Herbay, Vogt et al. 2004). Dieses Kontrastmittelmuster ist übereinstimmend mit dem Bericht von Catalano et al. (Catalano, Sandomenico et al.

2005), welcher das gleiche Muster in Hämangiomen fand, welche von der Computertomographie bestätigt worden waren. Bei einem weiteren Patienten mit einem Hämangiom wurde ein homogenes, echoreiches Kontrastmittelmuster in der Frühphase gefunden, ein sogenanntes High-flow-Hämangiom (Dietrich, Mertens et al. 2007). Allerdings waren zwei der Hämangiome in der parenchymalen Phase 180 Sekunden nach Injektion weniger kontrastmittelverstärkt darstellbar als das umliegende Milzgewebe. Hier kann die Kontrastmittelsonographie nicht sicher eine Malignität ausschließen.

Bei einem der Patienten ergab die histologische Untersuchung einer Milzläsion ein Splenom. Splenome sind Hamartome der Milz, welche sehr seltene benigne Tumoren sind (Abramowsky, Alvarado et al. 2004).

Es gibt Hinweise dafür, dass zwischen Splenomen und hämatologischen Erkrankungen bei manchen Patienten eine Verbindung besteht (Steinberg, Suhrland et al. 1991). In dieser Studie war das Kontrastmittelmuster für das Splenom ein einzigartiges: Eine homogene Kontrastmittelaufnahme in der Frühphase gefolgt von einer homogenen Hypervaskularisation in der Parenchymalphase. Zusätzlich wurden exzentrische Arterien und eine zentrale Narbe in der Frühphase gefunden. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit dem Kontrastmittelmuster, welches bei fokaler nodulärer Hyperplasie der Leber gefunden wurde (Dietrich, Schuessler et al. 2005). Eine fokale noduläre Hyperplasie gehört auch zu den Hamartomen.

Bei einem Patienten ergab die histologische Untersuchung ein Hämophagozytosesyndrom (auch Hämophagozytische Lymphohistiozytose genannt) (Fisman 2000). -Das Hämophagozytosesyndrom beinhaltet eine Gruppe von Krankheiten, welche als Ursache eine vermehrte Makrophagenaktivität hat, welche sich als klinisches Bild ähnlich einer Sepsis manifestiert (Onishi and Namiuchi 1994). Dieses Syndrom wird mit einer Auswahl an viralen, bakteriellen, Pilz- und parasitären Infektionen assoziiert, wie auch mit kollagenen Gefäßkrankheiten. Bei diesem Patienten zeigte sich eine inhomogene Kontrastmittelaufnahme in der Frühphase gefolgt von einer Demarkierung in der parenchymalen Phase. Daher ist es mittels Kontrastmittelsonographie nicht möglich, eine maligne Läsion auszuschließen. Die typischen Befunde bei Lymphomen und Metastasen ist die Kombination von Kontrastmittelaufnahme in der Frühphase gefolgt von einem raschen Wash-Out und einer Demarkierung ohne Kontrastmittelaufnahme in der Spätphase. Diese Kombination war in 71% der malignen Läsionen darstellbar, allerdings nur in einer

benignen Läsion (Hämophagozytosesyndrom). Die Darstellung einer schwachen Kontrastmittelaufnahme in der parenchymalen Phase in einem Milzlymphom ist übereinstimmend mit den Ergebnissen der Studien von Catalano et al (Catalano, Sandomenico et al. 2005) und Görg und Bert (Gorg and Bert 2005). In der letztgenannten Studie wie auch in der Studie von Peddu et al. (Peddu, Shah et al. 2004) wird bezüglich der Metastasen in der Milz eine echoarme, inhomogene Kontrastmittelaufnahme beschrieben. Weiterhin beschreiben Görg und Bert eine frühe Hypervaskularisation in Metastasen der Milz gefolgt von einer Demarkierung in der parenchymalen Phase. Diese Ergebnisse entsprechen denen der vorliegenden Studie in dem Sinne, dass das Kontrastmittelmuster von Metastasen der Milz mit den Kontrastmittelmustern von Metastasen anderer Organe (z.B. Leber) übereinstimmt (von Herbay, Schick et al. 2006).

Entsprechend wurde eine arterielle Hypervaskularisation in einer Metastase der Milz dargestellt, bei einem Patienten, welcher ebenfalls ein hypervaskularisiertes Hepatozelluläres Karzinom (HCC) in der Leber hatte. Allerdings, und hier stimmen die Ergebnisse von Görg und Bert (Gorg and Bert 2005) und Peddu et al. (Peddu, Shah et al. 2004) überein, können Metastasen der Milz durch die Demarkierung in der parenchymalen Phase charakterisiert werden, wie es auch bei Lebermetastasen bereits beschrieben wurde. (Albrecht, Hoffmann et al. 2001; Strobel, Hofer et al. 2001; von Herbay, Vogt et al. 2004). Die Demarkierung der Metastase der Milz wurde bei dem Patienten mit dem HCC jedoch nur in der späten Parenchymalphase (120- 180 sec nach Injektion) gefunden, aber nicht 60 Sekunden nach Injektion. Daher ist eine aus dieser Studie resultierende Annahme, dass es im Falle von Milzläsionen wichtig ist, nicht nur zwischen der frühen und der parenchymalen Phase, sondern auch zwischen der parenchymalen Phase nach 60 Sekunden und der späten parenchymalen Phase nach 120–180 Sekunden zu unterscheiden. Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie, dass die Kontrastmittelsonographie hilfreich ist bei der Differenzierung zwischen benignen und malignen Milzläsionen.

6. Zusammenfassung

In dieser Arbeit werden die Möglichkeiten der Kontrastmittelsonographie bei der Unterscheidung zwischen benignen und malignen Lymphknoten, Pankreas- und Milzraumforderungen untersucht. Es soll ermittelt werden, welche Kriterien in der B-Bild-Sonographie und der Kontrastmittelsonographie hilfreich sind, um eine Charakterisierung von fokalen Lymphknoten-, Pankreas- und Milzraumforderungen durchzuführen.

In einer prospektiven Studie wurden 36 Lymphknoten bei 25 Patienten (27 Männer und 9 Frauen, mittleres Alter 59 ± 29 Jahre), 16 Pankreasraumforderungen bei 16 Patienten (9 Männer und 7 Frauen, mittleres Lebensalter 59 ± 16 Jahre), und 35 fokale Milzläsionen bei 35 Patienten (25 Männer, 11 Frauen, mittleres Lebensalter 54 ± 15 Jahre) untersucht.

Der Untersuchungsgang bestand aus der nativen B-Bild-Sonographie der jeweiligen Lymphknoten-, Pankreas- und Milzraumforderungen, gefolgt von der intravenösen Injektion von 1,2- 2,4 ml SonoVue® und der Kontrastmittelsonographie für vier Minuten mit einer „low-MI“- Einstellung unter Einsatz der „CPS-Software“, einer speziellen Kontrastmittelsoftware.

Die Enddiagnose wurde durch Histologie aus OP-Präparaten und Biopsien oder aus dem eindeutigen klinischen Verlauf gesichert.

Es konnte gezeigt werden, dass unter den Lymphknoten mit einem LT-Quotient > 2 90% benigne waren und 10% maligne (p- Wert $< 0,01$, Sensitivität = 65,4%; Spezifität=90%; positiv prädiktiver Wert=94%; negativ prädiktiver Wert=50%).

Von den Lymphknoten mit einer Kontrastmittelaufnahme mit Aussparungen > 50 -100% der Lymphknotenfläche waren 0% (0 von 4) benigne und 100% (4 von 4) maligne Lymphknoten (p $> 0,05$; Sensitivität=0,22; Spezifität=1,0; positiv prädiktiver Wert=0,11; negativ prädiktiver Wert=0,89).

Eine Kontrastmittelaufnahme mit Aussparungen in den Pankreasraumforderungen konnte bei 25% (1 von 4) von benignen und bei 75% (3 von 4) von malignen Raumforderungen nachgewiesen werden (p $> 0,05$; Sensitivität=0,27; Spezifität=0,8; positiv prädiktiver Wert=0,25; negativ prädiktiver Wert=0,75).

Bei den Milzraumforderungen konnte nachgewiesen werden, dass die homogene, inhomogene oder hypervaskularisierte Kontrastmittelaufnahme in der Frühphase,

gefolgt von schnellem Wash-Out und klarer Demarkierung nach 60 Sekunden sich bei 71% (10 von 14) der malignen Milzraumforderungen, jedoch nur bei 5% (1 von 21) der benignen Milzraumforderungen fand ($p < 0,01$, Sensitivität 0,71; Spezifität 0,95; positiv prädiktiver Wert 0,91; negativ prädiktiver Wert 0,83). Die Kombination von fehlender Kontrastmittelaufnahme sowohl in der Früh- wie auch parenchymalen Phasen (60 und 120-180s) war typisch für benigne Milzläsionen, zum Beispiel Zysten, ischämische Läsionen und Abszesse ($p < 0,01$; Sensitivität 0,81; Spezifität 0,71; positiv prädiktiver Wert 0,81; negativ prädiktiver Wert 0,71). Eine Kontrastmittelaufnahme in der Frühphase wurde als verdächtig für maligne Milzläsionen gewertet, da 81% (17 von 21) der benignen Läsionen auch in der Frühphase echoarm blieben, während 29% (4 von 14) der malignen Läsionen in der Frühphase echoarm waren ($p < 0,05$; Sensitivität=0,71; Spezifität=0,76; positiv prädiktiver Wert=0,67; negativ prädiktiver Wert=0,8).

Es zeigt sich somit, dass die Kontrastmittelsonographie bei Milzraumforderungen und bei Lymphknotenraumforderungen bei der Differenzierung von benignen und malignen Läsionen hilfreich ist.

7. Literaturverzeichnis

- Abramowsky, C., C. Alvarado, et al. (2004). "Hamartoma" of the spleen (splenoma) in children." Pediatr Dev Pathol **7**(3): 231-236.
- Ahuja, A. and M. Ying (2002). "An overview of neck node sonography." Invest Radiol **37**(6): 333-342.
- Ahuja, A., M. Ying, et al. (1996). "The sonographic appearance and significance of cervical metastatic nodes following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma." Clin Radiol **51**(10): 698-701.
- Ahuja, A., M. Ying, et al. (1996). "The use of sonography in differentiating cervical lymphomatous lymph nodes from cervical metastatic lymph nodes." Clin Radiol **51**(3): 186-190.
- Ahuja, A. T., M. Ying, et al. (2001). "Distribution of intranodal vessels in differentiating benign from metastatic neck nodes." Clin Radiol **56**(3): 197-201.
- Albrecht, T., C. W. Hoffmann, et al. (2000). "B-mode enhancement at phase-inversion US with air-based microbubble contrast agent: initial experience in humans." Radiology **216**(1): 273-278.
- Albrecht, T., C. W. Hoffmann, et al. (2001). "Phase-inversion sonography during the liver-specific late phase of contrast enhancement: improved detection of liver metastases." AJR Am J Roentgenol **176**(5): 1191-1198.
- Albrecht, T. and J. Hohmann (2003). "[Ultrasound contrast agents]." Radiologe **43**(10): 793-804.
- Albrecht, T., A. Urbank, et al. (1998). "Prolongation and optimization of Doppler enhancement with a microbubble US contrast agent by using continuous infusion: preliminary experience." Radiology **207**(2): 339-347.
- Baatenburg de Jong, R. J., R. J. Rongen, et al. (1989). "Metastatic neck disease. Palpation vs ultrasound examination." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **115**(6): 689-690.
- Baker, D. W. (1970). "Pulsed ultrasonic Doppler blood flow sensing." IEEE Transactions on Sonics and Ultrasonics **17**: 170 - 185.
- Bauer, A., P. Hauff, et al. (1999). "Wideband harmonic imaging: a novel contrast ultrasound imaging technique." Eur Radiol **9 Suppl 3**: S364-367.
- Becker, D., D. Strobel, et al. (2000). "[Tissue harmonic imaging and contrast harmonic imaging. Improving the diagnosis of liver metastasis?]." Internist (Berl) **41**(1): 17-23.
- Bruneton, J. N., F. Normand, et al. (1987). "Lymphomatous superficial lymph nodes: US detection." Radiology **165**(1): 233-235.
- Bruneton JN, R. L., Solbiati L. (1995). Lymph nodes. Ultrasound of Superficial Structures. L. Solbiati, Rizzatto G. Edingburgh, Churchill Livingstone: 279-301.
- Burns, P. N. (1996). "Harmonic imaging with ultrasound contrast agents." Clin Radiol **51 Suppl 1**: 50-55.
- Catalano, M. F., M. V. Sivak, Jr., et al. (1994). "Endosonographic features predictive of lymph node metastasis." Gastrointest Endosc **40**(4): 442-446.
- Catalano, O., R. Lobianco, et al. (2003). "Splenic trauma: evaluation with contrast-specific sonography and a second-generation contrast medium: preliminary experience." J Ultrasound Med **22**(5): 467-477.

- Catalano, O., F. Sandomenico, et al. (2005). "Real-time, contrast-enhanced sonography: a new tool for detecting active bleeding." J Trauma **59**(4): 933-939.
- Choi, B. I. (2000). "Harmonic US imaging of liver tumors." Ultraschall Med. Biol. **26**((Suppl. 2)).
- D'Onofrio, M., E. Martone, et al. (2007). "Contrast-enhanced ultrasonography of the pancreas." JOP **8**(1 Suppl): 71-76.
- D'Onofrio, M., G. Zamboni, et al. (2007). "Ultrasonography of the pancreas. 4. Contrast-enhanced imaging." Abdom Imaging **32**(2): 171-181.
- D'Onofrio, M., G. Zamboni, et al. (2006). "Mass-forming pancreatitis: value of contrast-enhanced ultrasonography." World J Gastroenterol **12**(26): 4181-4184.
- Dai, Y., M. H. Chen, et al. (2007). "Focal liver lesions: can SonoVue-enhanced ultrasound be used to differentiate malignant from benign lesions?" Invest Radiol **42**(8): 596-603.
- Dietrich, C. F., J. C. Mertens, et al. (2007). "Contrast-enhanced ultrasound of histologically proven liver hemangiomas." Hepatology **45**(5): 1139-1145.
- Dietrich, C. F., G. Schuessler, et al. (2005). "Differentiation of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma by contrast-enhanced ultrasound." Br J Radiol **78**(932): 704-707.
- Donald, I., J. Macvicar, et al. (1958). "Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound." Lancet **1**(7032): 1188-1195.
- Doust, B. D. and J. D. Pearce (1976). "Gray-scale ultrasonic properties of the normal and inflamed pancreas." Radiology **120**(3): 653-657.
- Dussik, K. T. (1942). "Über die Möglichkeit hochfrequente mechanische Schwingungen als diagnostische Hilfsmittel zu verwenden." Z. f. Neurol. Psychiatr **174**: 153-168.
- Elsayes, K. M., V. R. Narra, et al. (2005). "MR imaging of the spleen: spectrum of abnormalities." Radiographics **25**(4): 967-982.
- Engelhart, G. and U. W. Blauenstein (1970). "Ultrasound in the diagnosis of malignant pancreatic tumours." Gut **11**(5): 443-449.
- Esen, G. (2006). "Ultrasound of superficial lymph nodes." Eur J Radiol **58**(3): 345-359.
- Evans, R. M., A. Ahuja, et al. (1993). "The linear echogenic hilus in cervical lymphadenopathy--a sign of benignity or malignancy?" Clin Radiol **47**(4): 262-264.
- Filly, R. A. and A. K. Freimanis (1970). "Echographic diagnosis of pancreatic lesions. Ultrasound scanning techniques and diagnostic findings." Radiology **96**(3): 575-582.
- Fisman, D. N. (2000). "Hemophagocytic syndromes and infection." Emerg Infect Dis **6**(6): 601-608.
- Giovagnorio, F., R. Caiazzo, et al. (1997). "Evaluation of vascular patterns of cervical lymph nodes with power Doppler sonography." J Clin Ultrasound **25**(2): 71-76.
- Goerg, C. and W. B. Schwerk (1994). "Color Doppler imaging of focal splenic masses." Eur J Radiol **18**(3): 214-219.
- Goerg, C., W. B. Schwerk, et al. (1991). "Splenic lesions: sonographic patterns, follow-up, differential diagnosis." Eur J Radiol **13**(1): 59-66.
- Gorg, C. and T. Bert (2005). "Contrast enhanced sonography of focal splenic lesions with a second-generation contrast agent." Ultraschall Med **26**(6): 470-477.

- Gorg, C. and T. Bert (2006). "Second-generation sonographic contrast agent for differential diagnosis of perisplenic lesions." AJR Am J Roentgenol **186**(3): 621-626.
- Gramiak, R. and P. M. Shah (1968). "Echocardiography of the aortic root." Invest Radiol **3**(5): 356-366.
- Gullotta, U., N. Rupp, et al. (1975). "[Current morphological pancreatic diagnosis]." Rontgenpraxis **28**(5): 101-116.
- Haerten, R. (1999). "[Innovations in technique and use of ultrasound]." Ultraschall Med **20**(6): M119-122.
- Hajek, P. C., E. Salomonowitz, et al. (1986). "Lymph nodes of the neck: evaluation with US." Radiology **158**(3): 739-742.
- Harvey, C. J., J. M. Pilcher, et al. (2002). "Advances in ultrasound." Clin Radiol **57**(3): 157-177.
- Hetzel, G. (2003). "[Current developments in ultrasound technology]." Radiologe **43**(10): 777-792.
- Hocke, M., A. Ignee, et al. (2007). "Contrast-enhanced endosonographic Doppler spectrum analysis is helpful in discrimination between focal chronic pancreatitis and pancreatic cancer." Pancreas **35**(3): 286-288.
- Hocke, M., M. Menges, et al. (2008). "Contrast-enhanced endoscopic ultrasound in discrimination between benign and malignant mediastinal and abdominal lymph nodes." J Cancer Res Clin Oncol **134**(4): 473-480.
- Hocke, M., E. Schulze, et al. (2006). "Contrast-enhanced endoscopic ultrasound in discrimination between focal pancreatitis and pancreatic cancer." World J Gastroenterol **12**(2): 246-250.
- Ishii, J., T. Amagasa, et al. (1989). "Ultrasonic evaluation of cervical lymph node metastasis of squamous cell carcinoma in oral cavity." Bull Tokyo Med Dent Univ **36**(4): 63-67.
- Ishii, J., E. Fujii, et al. (1992). "Ultrasonic diagnosis of oral and neck malignant lymphoma." Bull Tokyo Med Dent Univ **39**(4): 63-69.
- John, D. G., F. C. Anaes, et al. (1993). "Palpation compared with ultrasound in the assessment of malignant cervical lymph nodes." J Laryngol Otol **107**(9): 821-823.
- Kaarmann, H., Wessel, G. (1991). Physikalische Grundlagen. München –Landsberg - Zürich, ecomed-Verlagsgesellschaft.
- Kanamori, A., Y. Hirooka, et al. (2006). "Usefulness of contrast-enhanced endoscopic ultrasonography in the differentiation between malignant and benign lymphadenopathy." Am J Gastroenterol **101**(1): 45-51.
- Keidel, W. D. (1950). Der Ultraschall in der „akustischen Welt“ der Tiere. Stuttgart, Deutschland, Woeber, K, Hirzel-Verlag.
- Kim, S. H., J. M. Lee, et al. (2007). "Contrast-enhanced sonography of intrapancreatic accessory spleen in six patients." AJR Am J Roentgenol **188**(2): 422-428.
- Kitano, M., H. Sakamoto, et al. (2008). "A novel perfusion imaging technique of the pancreas: contrast-enhanced harmonic EUS (with video)." Gastrointest Endosc **67**(1): 141-150.
- Klews, P.-M. (1993). Einführung in die farbkodierte Duplexsonographie (FKDS). Stuttgart – New York, Wolf, K.-J., Fobbe, F.
- Kollmann, C. (2007). "New sonographic techniques for harmonic imaging--underlying physical principles." Eur J Radiol **64**(2): 164-172.

- Leboulleux, S., E. Girard, et al. (2007). "Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer." J Clin Endocrinol Metab **92**(9): 3590-3594.
- Ludwig, G. D., Struthers, F.W. (1949). "Considerations underlying the use of ultrasound to detect gallstones and foreign bodies in tissue." U.S. Naval Med. Res. Inst. **4**: 1 – 27.
- Lutz, H. and R. Petzoldt (1976). "[Ultrasonography of pancreatic diseases (author's transl)]." Zentralbl Chir **101**(22): 1369-1375.
- McGahan, J. P., S. Horton, et al. (2006). "Appearance of solid organ injury with contrast-enhanced sonography in blunt abdominal trauma: preliminary experience." AJR Am J Roentgenol **187**(3): 658-666.
- Moritz, J. D., A. Ludwig, et al. (2000). "Contrast-enhanced color Doppler sonography for evaluation of enlarged cervical lymph nodes in head and neck tumors." AJR Am J Roentgenol **174**(5): 1279-1284.
- Na, D. G., H. K. Lim, et al. (1997). "Differential diagnosis of cervical lymphadenopathy: usefulness of color Doppler sonography." AJR Am J Roentgenol **168**(5): 1311-1316.
- Nagase, M., J. Furuse, et al. (2003). "Evaluation of contrast enhancement patterns in pancreatic tumors by coded harmonic sonographic imaging with a microbubble contrast agent." J Ultrasound Med **22**(8): 789-795.
- Napoleon, B., M. V. Alvarez-Sanchez, et al. (2010). "Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound in solid lesions of the pancreas: results of a pilot study." Endoscopy **42**(7): 564-570.
- Numata, K., Y. Ozawa, et al. (2005). "Contrast-enhanced sonography of pancreatic carcinoma: correlations with pathological findings." J Gastroenterol **40**(6): 631-640.
- Onishi, R. and S. Namiuchi (1994). "Hemophagocytic syndrome in a patient with rheumatoid arthritis." Intern Med **33**(10): 607-611.
- Ouyang, F., H. Peng, et al. (1997). "[The value of detecting CVB-IgM antibodies in diagnosing viral myocarditis of children]." Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao **22**(4): 357-359.
- Ozawa, Y., K. Numata, et al. (2002). "Contrast-enhanced sonography of small pancreatic mass lesions." J Ultrasound Med **21**(9): 983-991.
- Peddu, P., M. Shah, et al. (2004). "Splenic abnormalities: a comparative review of ultrasound, microbubble-enhanced ultrasound and computed tomography." Clin Radiol **59**(9): 777-792.
- Peronneau, P., A. Deloche, et al. (1969). "[Ultrasonic flowmetry--developments and experimental applications]." Eur Surg Res **1**(2): 147-156.
- Peronneau, P., M. Xhaard, et al. (1976). "[Transcutaneous flowmetry using a Doppler ultrasonic velocimeter with pulsed emission. 1st clinical applications]." Nouv Presse Med **5**(38): 2547.
- Poletti, P. A., S. E. Mirvis, et al. (2004). "Blunt abdominal trauma patients: can organ injury be excluded without performing computed tomography?" J Trauma **57**(5): 1072-1081.
- Quaia, E., M. Bertolotto, et al. (2003). "US characterization of focal hepatic lesions with intermittent high-acoustic-power mode and contrast material." Acad Radiol **10**(7): 739-750.
- Recaldini, C., G. Carrafiello, et al. (2008). "Contrast-enhanced ultrasonographic findings in pancreatic tumors." Int J Med Sci **5**(4): 203-208.
- Rettenmaier, G. (1975). "[Possibilities in the use of ultrasonic diagnosis. V. Ultrasonic diagnosis of the abdominal organs]." Rontgenpraxis **28**(2): 25-36 contd.

- Rickes, S. and P. Malfertheiner (2004). "Echo-enhanced sonography--an increasingly used procedure for the differentiation of pancreatic tumors." Dig Dis **22**(1): 32-38.
- Rickes, S., K. Monkemuller, et al. (2006). "Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of pancreatic tumors." JOP **7**(6): 584-592.
- Rickes, S., K. Unkrodt, et al. (2000). "[Evaluation of doppler ultrasonography criteria for the differential diagnosis of pancreatic tumors]." Ultraschall Med **21**(6): 253-258.
- Roobottom, C. A., J. D. Hunter, et al. (1995). "Hepatic venous Doppler waveforms: changes in pregnancy." J Clin Ultrasound **23**(8): 477-482.
- Rovai, D., M. Lombardi, et al. (1991). "Echocardiographic contrast imaging of the human right heart: a multicenter study of the efficacy, safety, and reproducibility of intravenous SHU-454." J Clin Ultrasound **19**(9): 523-530.
- Rubaltelli, L., E. Proto, et al. (1990). "Sonography of abnormal lymph nodes in vitro: correlation of sonographic and histologic findings." AJR Am J Roentgenol **155**(6): 1241-1244.
- Rubaltelli, L., A. Tregnaghi, et al. (2004). "Ultrasonography of superficial lymph nodes: results acquired and new trials." Radiol Med **107**(4): 388-406.
- Sakai, F., K. Kiyono, et al. (1988). "Ultrasonic evaluation of cervical metastatic lymphadenopathy." J Ultrasound Med **7**(6): 305-310.
- Satomura, S. and Z. Kaneko (1960). "Ultrasonic blood rheograph." Proc. Internat. Conf. Med. Electron **3**: 254 – 258.
- Schmid-Wendtner, M. H. and W. Burgdorf (2005). "Ultrasound scanning in dermatology." Arch Dermatol **141**(2): 217-224.
- Schneider, M. (1999). "SonoVue, a new ultrasound contrast agent." Eur Radiol **9 Suppl 3**: S347-348.
- Schneider, M., M. Arditi, et al. (1995). "BR1: a new ultrasonographic contrast agent based on sulfur hexafluoride-filled microbubbles." Invest Radiol **30**(8): 451-457.
- Schurmann, R. and R. Schlieff (1994). "Saccharide-based contrast agents. Characteristics and diagnostic potential." Radiol Med **87**(5 Suppl 1): 15-23.
- Shi, W. T. and F. Forsberg (2000). "Ultrasonic characterization of the nonlinear properties of contrast microbubbles." Ultrasound Med Biol **26**(1): 93-104.
- Shozushima, M., M. Suzuki, et al. (1990). "Ultrasound diagnosis of lymph node metastasis in head and neck cancer." Dentomaxillofac Radiol **19**(4): 165-170.
- Solbiati, L., V. Cioffi, et al. (1992). "Ultrasonography of the neck." Radiol Clin North Am **30**(5): 941-954.
- Steinberg, J. J., M. Suhlrand, et al. (1991). "The spleen in the spleen syndrome: the association of splenoma with hematopoietic and neoplastic disease--compendium of cases since 1864." J Surg Oncol **47**(3): 193-202.
- Steinkamp, H. J., M. Mueffelman, et al. (1998). "Differential diagnosis of lymph node lesions: a semiquantitative approach with colour Doppler ultrasound." Br J Radiol **71**(848): 828-833.
- Strobel, D., A. Hofer, et al. (2001). "Dynamic contrast-enhanced power Doppler sonography improves the differential diagnosis of liver lesions." Int J Colorectal Dis **16**(4): 247-256.
- Takeda, K., H. Goto, et al. (2003). "Contrast-enhanced transabdominal ultrasonography in the diagnosis of pancreatic mass lesions." Acta Radiol **44**(1): 103-106.
- Tanaka, S., O. Oshikawa, et al. (2000). "Evaluation of tissue harmonic imaging for the diagnosis of focal liver lesions." Ultrasound Med Biol **26**(2): 183-187.

- Tohnosu, N., S. Onoda, et al. (1989). "Ultrasonographic evaluation of cervical lymph node metastases in esophageal cancer with special reference to the relationship between the short to long axis ratio (S/L) and the cancer content." J Clin Ultrasound **17**(2): 101-106.
- Toriyabe, Y., T. Nishimura, et al. (1997). "Differentiation between benign and metastatic cervical lymph nodes with ultrasound." Clin Radiol **52**(12): 927-932.
- Tschammler, A., G. Ott, et al. (1998). "Lymphadenopathy: differentiation of benign from malignant disease--color Doppler US assessment of intranodal angioarchitecture." Radiology **208**(1): 117-123.
- Valentino, M., C. Serra, et al. (2006). "Blunt abdominal trauma: emergency contrast-enhanced sonography for detection of solid organ injuries." AJR Am J Roentgenol **186**(5): 1361-1367.
- Vassallo, P., G. Edel, et al. (1993). "In-vitro high-resolution ultrasonography of benign and malignant lymph nodes. A sonographic-pathologic correlation." Invest Radiol **28**(8): 698-705.
- Vassallo, P., K. Wernecke, et al. (1992). "Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: the role of high-resolution US." Radiology **183**(1): 215-220.
- von Herbay, A., T. Frieling, et al. (2001). "Association between duplex Doppler sonographic flow pattern in right hepatic vein and various liver diseases." J Clin Ultrasound **29**(1): 25-30.
- von Herbay, A., Frieling, T., Häussinger, D. (1996). Farbkodierte Duplexsonographie in der Gastroenterologie. Lehratlas und Dokumentationssoftware. Stuttgart – New York, Thieme.
- von Herbay, A., D. Schick, et al. (2006). "[Low-MI-sonography with the contrast-agent SonoVue in the diagnosis of infarction of the spleen, kidney, liver and pancreas]." Ultraschall Med **27**(5): 445-450.
- von Herbay, A., C. Vogt, et al. (2004). "Real-time imaging with the sonographic contrast agent SonoVue: differentiation between benign and malignant hepatic lesions." J Ultrasound Med **23**(12): 1557-1568.
- Walker, K. W., G. A. Pantely, et al. (1997). "Ultrasound-mediated destruction of contrast agents. Effect of ultrasound intensity, exposure, and frequency." Invest Radiol **32**(12): 728-734.
- Walls, W. J., G. Gonzalez, et al. (1975). "B-scan ultrasound evaluation of the pancreas. Advantages and accuracy compared to other diagnostic techniques." Radiology **114**(1): 127-134.
- Wermke, W. and B. Gassmann (1998). Physikalisch-technische Grundlagen. Berlin – Heidelberg – New York, Springer.
- Wilson, S. R. and P. N. Burns (2001). "Liver mass evaluation with ultrasound: the impact of microbubble contrast agents and pulse inversion imaging." Semin Liver Dis **21**(2): 147-159.
- WMA (2008). DECLARATION OF HELSINKI
Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, WORLD
MEDICAL ASSOCIATION
- Yang, W., M. H. Chen, et al. (2007). "Differential diagnosis of non-functional islet cell tumor and pancreatic carcinoma with sonography." Eur J Radiol **62**(3): 342-351.
- Yassa, N. A., J. Yang, et al. (1997). "Gray-scale and color flow sonography of pancreatic ductal adenocarcinoma." J Clin Ultrasound **25**(9): 473-480.
- Ying, M., A. Ahuja, et al. (1998). "Diagnostic accuracy of sonographic criteria for evaluation of cervical lymphadenopathy." J Ultrasound Med **17**(7): 437-445.

Yuasa, K. T., et al. (1997). "Cervical lymph nodes in oral cancer patients: CT and US study." Advance in Maxillofacial Imaging: 239–244.

8. Anhang

8.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Dopplerprinzips.....	24
Abbildung 2: Grundprinzip der Phaseninversionssonographie.....	29
Abbildung 3: Benigner Lymphknoten.....	46
Abbildung 4: Lymphknotenmetastase eines Adenokarzinoms.....	46
Abbildung 5: Lymphknotenmetastase eines Plattenepithelkarzinoms.....	47
Abbildung 6: Übersicht eines Oberbauchquerschnitts.....	51
Abbildung 7: Sonographisches B-Bild des Pankreas.....	52
Abbildung 8: Pankreas-Pseudozyste.....	52
Abbildung 9: Ductus Wirsungianus.....	53
Abbildung 10: Lymphknotenmetastase eines Plattenepithelkarzinoms.....	71
Abbildung 11: Benigner Lymphknoten.....	72
Abbildung 12: Lymphknotenmetastase eines malignen Melanoms.....	77
Abbildung 13: Lymphknotenmetastase eines Plattenepithelkarzinoms.....	78
Abbildung 14: Lymphknoten.....	79
Abbildung 15: Hodgkin-Lymphom des Lymphknotens.....	80
Abbildung 16: Benigner Lymphknoten mit EBV-Befall.....	81
Abbildung 17: Benigner Lymphknoten.....	82
Abbildung 18: Lymphknotenmetastase.....	83
Abbildung 19: B-Zell-Lymphom des Lymphknotens.....	84
Abbildung 20: Benigner Lymphknoten.....	85
Abbildung 21: Pankreasmetastase eines Adenokarzinoms.....	97
Abbildung 22: Chronische Pankreatitis.....	98
Abbildung 23: Insulinom des Pankreas.....	99
Abbildung 24: Hodgkin-Lymphom der Milz.....	107
Abbildung 25: Milzmetastase eines HCC.....	108
Abbildung 26: Benigne echogene Milzzyste.....	109
Abbildung 27: Milzinfarkt.....	110
Abbildung 28: Hämangiom.....	111/12
Abbildung 29: Splenom.....	113/14

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Ultraschallkontrastmittel.....	11
Tabelle 2: Klinische Daten der Patienten mit Lymphknotenraumforderungen.....	33
Tabelle 3: Übersicht über die Lokalisation der Lymphknoten.....	34
Tabelle 4: Klinische Daten der Patienten mit Pankreasraumforderungen.....	38
Tabelle 5: Übersicht der Lokalisation der Pankreasraumforderungen.....	38
Tabelle 6: Klinische Daten der Patienten mit Milzraumforderungen.....	42
Tabelle 7: Typen der Muster der Kontrastmittelaufnahme bei den Lymphknoten....	49
Tabelle 8: Typen der Muster der Kontrastmittelaufnahme bei den Raumforderungen im Pankreas.....	54
Tabelle 9: Typen der Muster der Kontrastmittelaufnahme bei den Raumforderungen in der Milz.....	56
Tabelle 10: Übersicht über die Analyse des Longitudinal- Transversal- Quotient der Lymphknoten in der B-Bild-Sonographie.....	60
Tabelle 11: Übersicht über die Darstellbarkeit des Lymphknotenhilus in der B-Bild-Sonographie.....	62
Tabelle 12: Übersicht über die Berandung der Lymphknoten in der B-Bild-Sonographie.....	64
Tabelle 13: Übersicht der Homogenität und Echogenität der Lymphknoten in der B-Bild-Sonographie.....	66
Tabelle 14: Übersicht des Zeitpunktes der Kontrastmittelanflutung der Lymphknoten.....	69
Tabelle 15: Übersicht über die Kontrastmittelabflutung im Lymphknoten.....	73
Tabelle 16: Übersicht der Muster der Kontrastmittelaufnahme im Lymphknoten....	75
Tabelle 17: Übersicht über die Analyse des Longitudinal- Transversal- Quotienten der Pankreasraumforderungen.....	87
Tabelle 18: Übersicht der Analyse der Berandung der Pankreasraumforderungen in der B-Bild-Sonographie.....	89
Tabelle 19: Übersicht der Echostruktur in Pankreasraumforderungen in der B-Bild-Sonographie.....	91
Tabelle 20: Übersicht über die Sichtbarkeit von Zysten und des Ductus Wirsungianus im Pankreas im sonographischen B-Bild.....	93

Tabelle 21: Übersicht über die Muster der Kontrastmittelaufnahme in den Pankreasraumforderungen.....	95
Tabelle 22: Analyse der Kontrastmittelaufnahme in der Frühphase in den Milzraumforderungen.....	101
Tabelle 23: Analyse der Kontrastmittelaufnahme in der Parenchymphase (60-120 s) in den Milzraumforderungen.....	102
Tabelle 24: Analyse der Kontrastmittelaufnahme in der Parenchymphase (120-180s) in den Milzraumforderungen.....	103
Tabelle 25: Richtigkeit der B-Bild- Verdachtsdiagnose der Lymphknoten.....	116
Tabelle 26: Richtigkeit der Kontrastmittel- Verdachtsdiagnose der Lymphknoten..	118
Tabelle 27: Richtigkeit der Verdachtsdiagnose der Raumforderungen des Pankreas in der Kontrastmittelsonographie.....	121
Tabelle 28: Vergleich der Richtigkeit der Diagnosestellung der Lymphknoten.....	130

8.3 Abkürzungsverzeichnis

µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
A-Mode	Amplituden- Modus
B- Bild	Brightness- Modus
bzw.	beziehungsweise
Cholangio- CA	Cholangiozelluläres Karzinom
CLL	Chronische Lymphathische Leukämie
CPS	Contrast Pulse Sequencing
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
EBV	Epstein- Barr- Virus
FKDS	Farbkodierte Duplexsonographie
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
Histo	Histologie
Hz	Hertz
kg	Kilogramm
KM	Kontrastmittel
kW	Kilowatt
LT- Quotient	Longitudinal- Transversal- Quotient
m	Meter
m ²	Quadratmeter
MHz	MegaHertz
MI	Mechanischer Index
ml	Milliliter
mosmol/ kg	Milliosmolar pro kg
MRT	Magnetresonanztomographie
NaCl	Natriumchlorid
NHL	Non- Hodgkin- Lymphom
OP	Operation
p- Wert	Wahrscheinlichkeitswert
pH- Wert	potentia hydrogenii
Plattenepithel- CA	Plattenepithelkarzinom
®	Registered Trademark
s	Sekunde
SD	Standarddeviation
SF ₆	Schwefelhexafluorid
X ²	Chi- Quadrat
Z	Impedanz

8.4 Danksagung

Es ist mir ein besonderes Anliegen, Frau Prof. Dr. med. Alexandra von Herbay für die Übertragung des vorliegenden Themas sowie für ihre kontinuierliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit zu danken. Eine besondere Hilfe war ihre außergewöhnliche Fachkenntnis, unter anderem im Gebiet der Ultraschalldiagnostik und ihr Begeisterung für das Fachgebiet.

Weiterhin möchte ich den Mitarbeitern der Ultraschalldiagnostik der Universitätsklinik Tübingen, vor allem Frau Renate Mayer aus dem gastroenterologischen Funktionslabor, und den Mitarbeitern des Pathologischen Instituts Tübingen, vor allem Herrn Markus Scharpf, für die effektive Zusammenarbeit danken.

Dr. med. Dr. med. dent. Dirk Gülicher und Dr. med. Florian Kreth gilt mein besonderer Dank, da durch ihre freundliche und hilfreiche Unterstützung die Untersuchungen der Kontrastmittelsonographie und die histologische Aufarbeitung der Lymphknoten erst ermöglicht wurden.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie. Mein Bruder David R. Sängler hat mich durch sein persönliches Engagement und manchen Rat bei der Forschungsarbeit begleitet.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern danken, nicht nur, da sie mir mit ihren Fachkenntnissen über das Erstellen von wissenschaftlichen Arbeiten beiseite standen, sondern auch für ihre großzügige finanzielle Unterstützung, durch welche mein Studium der Medizin und jede nachfolgende wissenschaftliche und klinische Arbeit ermöglicht wurde.

