

Diplomarbeit

CEUS

Möglichkeiten und Grenzen der kontrastmittelverstärkten Ultraschall Diagnostik

eingereicht von

Gerfried Josef Pacher

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Radiologie

unter Anleitung von

OA Priv.-Doz. Dr. med. univ. Peter Kalmar, MHBA

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Helmut Schöllnast

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe, und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 22.07.2019

Gerfried Josef Pacher eh

Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei meiner Familie, deren Unterstützung mir ein Studium erst ermöglicht hat, und all jenen Freunden und Studienkollegen, die mich diese Zeit immer in schöner Erinnerung behalten lassen werden. Besonderer Dank gilt auch meinen Betreuern OA PD Dr. Peter Kalmar und Prof. Dr. Helmut Schöllnast für die Unterstützung während des Verfassens dieser Arbeit. Und schließlich meinen Großeltern, die meinen Studienabschluss leider nicht mehr erleben dürfen.

Zusammenfassung

Die Weiterentwicklung der Ultraschalltechnologie sowie auch die Entwicklung entsprechend verwendbarer Ultraschallkontrastmittel konnte im Verlauf der letzten beiden Jahrzehnte das Einsatzspektrum des Ultraschalls erweitern, dessen diagnostische Aussagekraft steigern und im Fall der kontrastmittelunterstützten Sonographie diese in vielen Bereichen auf das Niveau der Computertomographie oder Magnetresonanztomographie bringen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist, die Fragen „Welche Möglichkeiten bietet die kontrastmittelverstärkte Sonographie?“ und „Welchen Grenzen unterliegt die kontrastmittelverstärkte Sonographie?“ zu beantworten. Dazu wird, ausgehend von geschichtlichen Aspekten und technischen Grundlagen, anhand der derzeit verfügbaren Fachliteratur zu diesem Thema, ein Überblick über die klinische Anwendbarkeit des kontrastmittelverstärkten Ultraschalls auf verschiedene Organsysteme und deren Pathologien dargestellt. Gleichzeitig wird auf die Grenzen und den Wert der Kontrastmittelsonographie im Vergleich mit anderen bildgebenden Verfahren eingegangen. Anschließend wird auf Basis des erschlossenen Wissens der Einsatz der Methode kritisch diskutiert, um allgemein Vor- und Nachteile der kontrastmittelverstärkten Sonographie im Vergleich mit anderen bildgebenden Verfahren aufzuzeigen.

Abstract

Recent advances in ultrasound technology as well as the development of applicable ultrasound contrast agents have led to a widening of diagnostic sonographic applications. Furthermore, in some fields, the increase of – especially contrast enhanced – diagnostic performance shortened the gap to competing standard examination techniques, i.e. computed tomography and magnetic resonance tomography. The purpose of the thesis is to provide answers as well as examples to the following questions: “What are the possibilities of contrast-enhanced sonography?” and “What are the limitations of contrast-enhanced sonography?” On the basis of a concise summary of the modality’s historical and technical background, a review of the currently available academic literature regarding the application possibilities of contrast-enhanced ultrasound in various organ-systems and their pathologies is presented. Moreover, the limitations and diagnostic value in comparison with further imaging modalities are demonstrated. Subsequently, the utility of the method is discussed critically to highlight the advantages and disadvantages of contrast-enhanced ultrasound in comparison with other imaging methods.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
2	TECHNISCHER TEIL.....	3
2.1	SONOGRAPHIE.....	3
2.1.1	PHYSIK.....	3
2.1.2	TECHNISCHER AUFBAU VON ULTRASCHALLGERÄTEN	6
2.1.3	SONOGRAPHISCHE BILDERZEUGUNG.....	7
2.1.4	SIGNALDARSTELLUNG UND SONOGRAPHISCHE VERFAHREN	8
2.1.5	SIGNAL- UND BILDVERARBEITUNG.....	10
2.2	CEUS – CONTRAST ENHANCED ULTRASOUND	11
2.2.1	UCAs – ULTRASOUND CONTRAST AGENTS	11
2.2.1.1	ARZNEIMITTELSICHERHEIT	13
2.2.1.2	ULTRASCHALLKONTRASTMITTELAPPLIKATION	15
2.2.2	BILDERZEUGUNG IM CEUS	16
2.2.3	TERMINOLOGIE IM CEUS.....	17
2.2.3.1	VASKULÄRE PHASEN.....	17
2.2.3.2	VERTEILUNGSMUSTER UND KONTRASTIERUNG	18
2.2.3.3	WASH-IN / WASH-OUT	18
2.2.4	CEUS-SPEZIFISCHE ULTRASCHALLTECHNIKEN	18
2.2.4.1	LOW-MECHANICAL-INDEX IMAGING (Low-MI-Imaging).....	18
2.2.4.2	HIGH-MECHANICAL-INDEX IMAGING (High-MI-Imaging)	19
2.2.4.2.1	STIMULATED ACOUSTIC EMISSION (SAE).....	19
2.2.4.2.2	FLASH-REPLENISHMENT-TECHNIK.....	19
2.2.5	CEUS-RELEVANTE SIGNAL- UND BILDVERARBEITUNG	20
2.2.5.1	CONTRAST HARMONIC IMAGING.....	20
2.2.5.2	PULSE INVERSION IMAGING.....	20
2.2.5.3	TIME INTENSITY CURVES - TICs.....	20
2.2.6	SPEZIELLE CEUS-VERFAHREN.....	21

2.2.6.1	CONTRAST ENHANCED ENDOSCOPIC ULTRASOUND – CE-EUS.....	21
2.2.6.2	CONTRAST ENHANCED TRANSCRANIAL COLOUR CODED DUPLEX SONOGRAPHY ...	21
2.2.6.3	INTRAKAVITÄRE ANWENDUNG	22
3	MÖGLICHKEITEN UND GRENZEN.....	23
3.1	CEUS DER LEBER	23
3.1.1	BENIGNE LEBERVERÄNDERUNGEN	23
3.1.1.1	BENIGNE NEOPLASIEN.....	23
3.1.1.1.1	HEPATOZELLULÄRES ADENOM.....	23
3.1.1.1.2	FOKAL NODULÄRE HYPERPLASIE.....	24
3.1.1.1.3	HÄMANGIOME	25
3.1.1.1.4	CHOLANGIOZELLULÄREN ADENOM / BILIÄRE PAPILOMATOSE	25
3.1.1.1.5	ANGIOMYOLIPOM	26
3.1.1.2	INFEKTIONSBEDINGTE LEBERVERÄNDERUNGEN	26
3.1.1.3	STEATOHEPATITIS / STEATOSEN.....	27
3.1.1.4	HÄMATOME DER LEBER	27
3.1.2	MALIGNNE LEBERVERÄNDERUNGEN.....	28
3.1.2.1	MALIGNNE NEOPLASIEN	28
3.1.2.1.1	LEBERMETASTASEN.....	28
3.1.2.1.2	INTRAHEPATISCHES CHOLANGIOZELLULÄRES KARZINOM	28
3.1.2.1.3	HEPATOZELLULÄRES KARZINOM.....	29
3.1.2.1.4	LYMPHOME	30
3.1.2.1.5	SARKOME	30
3.1.3	CEUS IN DER DIAGNOSTIK FOKALER LEBERLÄSIONEN	31
3.1.3.1	DETEKTION FOKALER LEBERLÄSIONEN.....	31
3.1.3.2	CHARAKTERISIERUNG FOKALER LEBERLÄSIONEN	31
3.1.4	PORTALVENENTHROMBOSE.....	34
3.1.5	GRENZEN	35
3.2	CEUS DER GALLENBLASE UND GALLENWEGE	36
3.2.1	NEOPLASIEN DER GALLENBLASE	36
3.2.1.1	BENIGNE NEOPLASIEN.....	36
3.2.1.2	GALLENBLASENKARZINOME.....	36
3.2.2	CHOLEZYSTITIDEN.....	37
3.2.2.1	AKUTE CHOLEZYSTITIS.....	37

3.2.2.2	CHRONISCHE CHOLEZYSTITIS	37
3.2.3	CEH-EUS DER GALLENBLASE.....	37
3.2.4	NEOPLASIEN DER GALLENGÄNGE	38
3.2.5	CEUS IM RAHMEN VON CHOLANGIOGRAPHIEN	38
3.3	CEUS DES PANKREAS	39
3.3.1	PANKREATITIDEN.....	39
3.3.1.1	AKUTE PANKREATITIS	39
3.3.1.2	CHRONISCHE PANKREATITIS UND AUTOIMMUNPANKREATITIS.....	39
3.3.2	PSEUDOZYSTEN DES PANKREAS	39
3.3.3	BENIGNE NEOPLASIEN DES PANKREAS	40
3.3.3.1	SERÖSES ZYSTADENOM.....	40
3.3.4	POTENZIELL MALIGNEN / MALIGNEN NEOPLASIEN DES PANKREAS.....	40
3.3.4.1	MUZINÖS-ZYSTISCHE TUMOREN.....	40
3.3.4.2	DUKTALES ADENOKARZINOM	40
3.3.4.3	NEUROENDOKRINE TUMOREN.....	41
3.3.5	CE-EUS DES PANKREAS	41
3.3.6	VERGLEICH MIT ANDEREN BILDGEBENDEN VERFAHREN.....	43
3.4	CEUS DER MILZ.....	44
3.4.1	HYPOSPLENISMUS	44
3.4.2	SPLENOMEGALIE	44
3.4.3	ABSZESSE	44
3.4.4	INFARKT	45
3.4.5	LAZERATIONEN UND RUPTUREN DER MILZ	45
3.4.6	NEOPLASIEN DER MILZ	46
3.4.6.1	BENIGNE NEOPLASIEN DER MILZ	46
3.4.6.2	MALIGNEN NEOPLASIEN DER MILZ.....	46
3.4.7	Ektopes Milzgewebe.....	47
3.4.8	VERGLEICH MIT ANDEREN RADIOLOGISCHEN VERFAHREN.....	47
3.5	CEUS DES GASTROINTESTINALTRAKTS.....	48
3.5.1	GASTRITIS	48

3.5.2	NEOPLASMIEN DES GASTROINTESTINALTRAKTS	48
3.5.2.1	MAGENKARZINOM	48
3.5.2.2	NEUROENDOKRINE TUMOREN.....	49
3.5.2.3	GASTROINTESTINALE STROMATUMOREN	49
3.5.3	CHRONISCH-ENTZÜNDLICHE DARMERKRANKUNGEN	49
3.5.3.1	COLITIS ULCEROSA.....	50
3.5.3.2	MORBUS CROHN	50
3.5.4	ÖSOPHAGUSVARIZEN	51
3.5.5	VERGLEICH MIT ANDEREN RADIOLOGISCHEN VERFAHREN	51
3.6	CEUS DES BLUTGEFÄSS- UND LYMPHSYSTEMS.....	52
3.6.1	BLUTUNGEN	52
3.6.2	AORTA.....	53
3.6.2.1	AORTENANEURYSMA	53
3.6.2.2	AORTENDISSEKTION	53
3.6.2.3	STENT-ENDOLEAKAGE	54
3.6.3	ARTERIA CAROTIS	55
3.6.3.1	CAROTISDISSEKTION.....	55
3.6.3.2	CAROTISSTENOSE	55
3.6.4	PERIPHERE ARTERIELLE VERSCHLUSSKRANKHEIT	56
3.6.5	VASKULITIDEN	57
3.6.6	LYMPHSYSTEM	57
3.6.6.1	AUFFINDEN VON SENTINELLYMPHKNOTEN.....	57
3.6.6.2	DIGNITÄTSBEURTEILUNG VON LYMPHKNOTEN.....	57
3.7	CEUS DER NIERE	59
3.7.1	ZYSTISCHE NIERENERKRANKUNGEN	59
3.7.2	ISCHÄMISCH BEDINGTE NIERENSCHÄDEN	59
3.7.3	NEPHRITIDEN.....	60
3.7.3.1	GLOMERULONEPHRITIS.....	60
3.7.3.2	PYELONEPHRITIS.....	60
3.7.4	NEOPLASMIEN DER NIERE	60
3.7.5	NIERENDIAGNOSTIK BEI ABDOMINALEM TRAUMA	61

3.7.6	CEUS IM RAHMEN VON ABLATIONSVERFAHREN	61
3.7.7	CEUS IM RAHMEN EINER PERKUTANEN NEPHROSTOMIE	62
3.8	CEUS DER NEBENNIERE	63
3.8.1	NEOPLASIEN DER NEBENNIERE	63
3.9	CEUS DER HARNBLASE.....	63
3.9.1	NEOPLASIEN DER HARNBLASE.....	63
3.9.2	VESIKOURETERALER REFLUX	64
3.9.3	GRENZEN	65
3.10	CEUS DER PROSTATA.....	67
3.10.1	NEOPLASIEN DER PROSTATA.....	67
3.11	CEUS DES HODENS	69
3.11.1	ORCHITIS UND EPIDIDYMITIS	69
3.11.2	HODENTORSION	69
3.11.3	HODENTRAUMA	69
3.11.4	SEGMENTALER HODENINFARKT	70
3.11.5	NEOPLASIEN DES HODENS	70
3.12	CEUS IN DER GYNÄKOLOGIE.....	72
3.12.1	UTERUS.....	72
3.12.1.1	NEOPLASIEN DES UTERUS	72
3.12.2	TUBEN.....	72
3.12.3	ADNEXE.....	73
3.12.3.1	NEOPLASIEN DER ADNEXE.....	73
3.12.4	OVARIEN.....	73
3.12.5	GEBURTSHILFE.....	74
3.12.5.1	POSTPARTALE BLUTUNGEN.....	74
3.13	CEUS DER MAMMA	75
3.13.1	NEOPLASIEN DER MAMMA	75
3.14	CEUS DER LUNGE.....	76
3.14.1	LUNGENEMBOLIE	76

3.14.2	PNEUMONIE	76
3.14.3	ATELEKTASEN	77
3.14.4	NEOPLASIEN DER LUNGE.....	77
3.14.5	HEPATISCHER HYDROTHORAX	78
3.15	CEUS DER SCHILDDRÜSE.....	79
3.15.1	CHRONISCH LYMPHOZYTÄRE THYREOIDITIS.....	79
3.15.2	NEOPLASIEN DER SCHILDDRÜSE.....	79
3.15.2.1	BENIGNE NEOPLASIEN DER SCHILDDRÜSE.....	79
3.15.2.2	MALIGNNE NEOPLASIEN DER SCHILDDRÜSE	79
3.15.3	VERGLEICH MIT ANDEREN RADIOLOGISCHEN VERFAHREN	80
3.15.4	GRENZEN	80
3.16	CEUS DER SPEICHELDRÜSE	81
3.16.1	SIALOGRAPHIE	81
3.16.2	NEOPLASIEN DER SPEICHELDRÜSE	81
3.17	CEUS DES GEHIRNS.....	82
3.17.1	CE-TCCS.....	82
3.17.2	INTRAOPERATIVER CEUS IN DER NEUROCHIRURGIE	83
3.17.2.1	TRAUMA	83
3.17.2.2	NEOPLASIEN DES GEHIRNS.....	83
3.17.3	GRENZEN	84
3.18	CEUS DER GELENKE	85
3.18.1	SYNOVIALITIS.....	85
3.18.2	TENDINITIS / BURSITIS.....	85
3.18.3	ARTHRITIS.....	86
3.19	CEUS IN DER TRANSPLANTATIONSMEDIZIN.....	87
3.19.1	ORGANTRANPLANTATIONEN	87
3.19.1.1	LEBERTRANSPLANTATION	87
3.19.1.2	PANKREASTRANSPLANTATION	88
3.19.1.3	DARMTRANSPLANTATION.....	88
3.19.1.4	NIERENTRANSPLANTATION	88

3.19.2	GEWEBETRANSPLANTATIONEN.....	89
4	ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION	90
	LITERATURVERZEICHNIS.....	96

Abkürzungsverzeichnis

A-Mode	Amplitude Mode
B-Mode	Brightness Mode
CE-CT	kontrastmittelverstärkte Computertomographie
CED-EUS	Contrast Enhanced Doppler Endoscopic Ultrasound
CE-EUS	Contrast Enhanced Endoscopic Ultrasound
CEH-EUS	Contrast Enhanced Harmonic Endoscopic Ultrasound
CE-MRT	kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie
CE-TCCS	Contrast Enhanced Transcranial Colour Coded Duplex Sonography
CE-TRUS	kontrastmittelverstärkter transrektaler Ultraschall
CEUS	Contrast Enhanced Ultrasound
ceVUS	Contrast Enhanced Voiding Urosonography
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische Angiographie
CW	Continous Wave
DCE-US	Dynamic Contrast Enhanced Ultrasound
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
Doppler-US	Doppler-Ultraschall
EFSUMB ...	European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology
EVAR	Endovaskuläre Aortenreperatur
FAST	Focused Assessment with Sonography for Trauma
FLL	Fokale Leberläsionen
FNH	Fokal noduläre Hyperplasie

GIST	Gastrointestinale Stromatumoren
HCA	Hepatozelluläres Adenom
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
High-MI-Imaging	High Mechanical Index Imaging
HyCoSy	Hysterosalpingo-Kontrast-Sonographie
IA-CEUS	Intraductally Applied Contrast Enhanced Ultrasound
ICC	Intrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom
iCEUS	Intraoperativer kontrastmittelverstärkter Ultraschall (Neurochirurgie)
IO-CEUS	Intraoperativer kontrastmittelverstärkter Ultraschall
kHz	kiloHertz
Low-MI-CE-EUS ..	Low Mechanical Index Contrast Enhanced Endoscopic Ultrasound
Low-MI-Imaging	Low Mechanical Index Imaging
MHz	Megahertz
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MZU	Miktionszystourethrogramm
NaCl	Natriumchlorid
paVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PW	Pulse Wave
SAE	Stimulated Acoustic Emission
TGC	Time Gain Compensation
TIC	Time Intensity Curve
TRUS	Trans-Rektaler-Ultraschall

UCA..... Ultrasound Contrast Agent

USUltraschall

WFUMB..... World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mikroblasen.....	12
Abbildung 2: Radspeichenphänomen bei FNH im CEUS.....	24
Abbildung 3: Algorithmus zur Charakterisierung fokaler Leberläsionen mit CEUS..	33
Abbildung 4: Pseudozyste des Pankreas im CE-EUS.....	42
Abbildung 5: Kontrastaussparung bei Milzinfarkt im CEUS.....	45
Abbildung 6: Endoleak im Farb-Doppler-US und CEUS.....	54
Abbildung 7: Vesikoureteraler Reflux im MZU und CEUS.....	65
Abbildung 8: Nachweis eines hepatischen Hydrothorax durch CEUS.....	78

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ultraschallkontrastmittel und deren Bestandteile.....	13
Tabelle 2: Übersicht charakterisierbarer fokaler Leberläsionen.....	32
Tabelle 3: Vor- und Nachteile kontrastmittelverstärkten Ultraschalls.....	94

1 EINLEITUNG

Bereits in den 1960er Jahren wurde beobachtet, dass die bei schneller Bolusinjektion mitapplizierte Luftblasen zu detektierbaren Signalen im Ultraschall (US) führen (1). Wenig später wurde derselbe Effekt bei der raschen Injektion autologen Blutes beobachtet (2). Hiermit war der Grundstein für die Forschung auf diesem Gebiet gelegt. Zunächst wurde versucht, diesen Effekt durch Injektion z.B. zuvor stark geschüttelter NaCl-Lösung bewusst zu reproduzieren. Der Erfolg hielt sich aufgrund der geringen Stabilität der so erzeugten Mikroblasen in Grenzen (3). Um die Lebensdauer der Mikroblasen zu verlängern und so deren klinische Anwendbarkeit zu erreichen, wurde in den folgenden Jahren mit verschiedensten biologischen und synthetischen Materialien experimentiert (4,5). Ab etwa Mitte der 90er Jahre des 20. Jahrhunderts waren ausreichend stabile Ultrasound Contrast Agents (UCAs) verfügbar, um das gesamte Potential auszuschöpfen. Durch den Ersatz von Luft in den UCAs der „ersten Generation“ durch in Flüssigkeit schlechtlösliche Gase, den UCAs der „zweiten Generation“, gelang eine weitere Stabilisierung der Mikroblasen. Hier kamen vor allem verschiedene Perfluorkohlenwasserstoffe zum Einsatz. Gleichzeitig wurden spezielle Algorithmen entwickelt, die Ultraschallgeräten eine spezifische Erfassung von UCA-generierten Signalen ermöglichen (4). Die derzeitige Forschung gipfelt in targetspezifischen UCAs, die durch Antikörper bzw. deren Fragmente an ihrer Oberfläche in den Zielzellen aufgenommen werden können, und UCAs, deren Größe sich im Nanobereich bewegt. Die Eigenschaften dieser Nanobläschen sind vor allem in therapeutischer Sicht interessant, da sie aufgrund ihrer geringen Größe in Tumorgewebe übertreten können (4). Somit können sie, wie Studien es bereits für Mikrobläschen belegen (6,7), als Vektoren für Medikamente oder Ribonukleinsäure dienen (4).

Diese Entwicklungen, sowie auch die Weiterentwicklung der Ultraschallgerätetechnik können die diagnostisch limitierenden Faktoren der B-Mode- und Doppler-Sonographie in vielen Situationen ausgleichen und die

Aussagekraft von Ultraschalluntersuchungen durch die Verwendung von Ultraschallkontrastmitteln in vielen Bereichen und speziellen Fragestellungen auf das Niveau von Computertomographie oder Magnetresonanzverfahren heben.

In dieser Arbeit sollen nun, ausgehend von den oben beschriebenen geschichtlichen Aspekten und technischen Grundlagen, folgende Fragen zum Stand der derzeitigen wissenschaftlichen Forschung auf diesem Gebiet anhand verfügbarer Fachliteratur, beantwortet werden.

Welche Möglichkeiten bietet die kontrastmittelverstärkte Sonographie?

Dazu werden am Beispiel einzelner Organsysteme und deren Pathologien die Anwendungsmöglichkeiten der kontrastmittelverstärkten Sonographie dem derzeitigen Stand der Wissenschaft entsprechend dargestellt. Gleichzeitig wird, abhängig von der Verfügbarkeit entsprechender Publikationen, auf die Wertigkeit von kontrastmittelverstärktem Ultraschall im Vergleich zu anderen radiologischen Verfahren eingegangen oder diese in einem eigenen Unterkapitel aufgezeigt.

Welchen Grenzen unterliegt die kontrastmittelverstärkte Sonographie?

Hierzu werden, sofern aussagekräftige Literatur hinsichtlich dieser Fragestellung vorhanden ist, die Limitationen der kontrastmittelverstärkten Sonographie in der Diagnostik des jeweiligen Organsystems oder Krankheitsbildes angeführt und, je nach Umfang des vorhandenen Wissens, entweder im Rahmen der Darstellung der Möglichkeiten abgehandelt, oder in einem eigenen Unterkapitel besprochen.

2 TECHNISCHER TEIL

2.1 SONOGRAPHIE

Die Sonographie zählt innerhalb der Radiologie zu den Schnittbildverfahren. Der piezoelektrische Effekt und das Puls-Echo-Prinzip sind neben der Schwächung der Ultraschallwellen durch Absorption und der Reflexion grundlegende Voraussetzungen für die Erzeugung eines sonographischen Bildes (8). Die großen Vorteile einer sonographischen Untersuchung liegen verglichen mit anderen radiologischen Verfahren im beinahe ubiquitären Vorhandensein von Ultraschallgeräten und in der schnellen, risikoarmen und schließlich auch verhältnismäßig kostengünstigen Durchführbarkeit.

2.1.1 PHYSIK

Als mechanische Schwingungen sind Schallwellen in ihrer Ausbreitung an Materie gebunden. Im Vakuum können sich Schallwellen somit nicht ausbreiten. In ihrer Ausbreitung folgen Schallwellen in menschlichem Gewebe beinahe ausschließlich einer Longitudinal-Achse (8,9).

Schallwellen werden durch drei Kenngrößen charakterisiert:

- Wellenlänge λ
- Frequenz f
- Amplitude A

wobei Wellenlänge und Frequenz die Ausbreitungsgeschwindigkeit c definieren:

$$\text{Ausbreitungsgeschwindigkeit } c = \text{Wellenlänge } \lambda \times \text{Frequenz } f$$

somit gilt auch

$$\text{Wellenlänge } \lambda = \frac{\text{Ausbreitungsgeschwindigkeit } c}{\text{Frequenz } f}$$

und

$$\text{Frequenz } f = \frac{\text{Ausbreitungsgeschwindigkeit } c}{\text{Wellenlänge } \lambda}$$

Als Ultraschall werden Schallwellen bezeichnet, deren Frequenz in einem Bereich über 20 kHz liegt (8).

Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Schallwellen in den im menschlichen Organismus vorkommenden Medien liegt zwischen 330 m/s in der Luft und 3300 m/s in knöchernen Strukturen. Die mittlere Schallgeschwindigkeit im menschlichen Weichteilgewebe liegt bei etwa 1500 m/s (8,9).

Treffen Schallwellen auf Materie, im konkreten Fall menschliches bzw. biologisches Gewebe, bzw. treten in diese ein oder durchdringen diese, kommt es zur Abschwächung der Schallwellen. Diese Abschwächung beruht auf folgenden physikalischen Effekten (8):

Absorption

Die kinetische Energie von Schallwellen wird durch Reibung in Wärme umgewandelt. Dies führt dazu, dass die Amplitude, abhängig von der Dichte des zu durchdringenden Gewebes und der Frequenz der Schallwelle, entlang ihrer Ausbreitungsrichtung abnimmt. Dies wiederum führt dazu, dass bei niedrigen Frequenzen zwar eine höhere Eindringtiefe erreicht wird, die lokale Auflösung bei höheren Frequenzen aber deutlich besser wäre (8,9).

Reflexion / Brechung

Unterscheidet sich die Schalleitungsfähigkeit zweier Gewebe, auf die die Schallwellen treffen, so werden sie an der Grenzfläche reflektiert oder verändern ihre Ausbreitungsrichtung (Brechung). Die Reflexion bzw. Brechung ist umso größer, je stärker sich die Schalleitungsfähigkeit der beiden Gewebe unterscheidet. So findet man beispielsweise an der Grenzfläche von Luft zu Knochen eine fast gänzliche Reflexion der Schallwellen (dorsaler Schallschatten). Beim Aufsetzen des Schallkopfes auf die Haut wird zur Minimierung der Reflexion an dieser Grenzfläche Kontaktgel verwendet (8,9).

Streuung / Divergenz

Liegt die Größe einer Struktur unter der Wellenlänge der darauf treffenden Schallwellen, werden diese diffus umgelenkt. Daraus resultiert in der Bilderzeugung eine Abnahme des Kontrastes. Mit zunehmendem Abstand zur Schallquelle laufen die einzelnen Schallwellen eines Strahlenbündels auseinander. Dieser Effekt wird Divergenz genannt (8).

Aus radiologischer Sicht ist das Auflösungsvermögen von besonderem Interesse. Man unterscheidet das axiale Auflösungsvermögen, welches nur von der Wellenlänge abhängt und den kleinsten Abstand zweier getrennt abgebildeter Strukturen in Schallausbreitungsrichtung beschreibt, und das laterale Auflösungsvermögen, welches zusätzlich zur Wellenlänge noch von der Schallfeldbreite abhängt, den kleinsten Abstand zweier getrennt dargestellter Strukturen senkrecht zur Ausbreitungsrichtung beschreibt und mit zunehmender Eindringtiefe ins Gewebe abnimmt (8).

Basierend auf diesen physikalischen Tatsachen und den Anforderungen eines möglichst hohen Auflösungsvermögens bei ausreichender Eindringtiefe lässt sich für die Sonographie des menschlichen Körpers ein Wellenlängenbereich von 1,5 und 0,15 mm und ein Frequenzbereich von 1 bis 10 MHz errechnen (9).

2.1.2 TECHNISCHER AUFBAU VON ULTRASCHALLGERÄTEN

Ein Ultraschallgerät setzt sich aus einem Schallkopf und einer Steuereinheit zusammen. Der Schallkopf, der die erforderlichen Piezokristalle trägt, dient als Sender und Empfänger der Ultraschallwellen bzw. deren Echos, die nach Umwandlung in elektrische Impulse als Ultraschallbild dargestellt werden. Die Umwandlungsrate der empfangenen Echos ist so hoch, dass in etwa 20 Bilder pro Sekunde auf dem Monitor abgebildet werden können. Dies bezeichnet man als Echtzeit-Sonographie (8,9).

Es gibt drei Arten von Schallköpfen, die sich in der Anordnung der Piezokristalle und somit auch in der Form der von ihnen erzeugten Schallfelder unterscheiden (8,9):

Linearscanner

Hier sind die Kristalle linear nebeneinander angeordnet und erzeugen ein rechteckiges Schallfeld, das eine nahezu gleichbleibende Bildqualität im Nah- und Tiefenbereich aufweist (8).

Sektorscanner

Hier werden die Schallwellen fächerförmig ausgesandt. Es entstehen ein schmaler Bildausschnitt im Nahbereich und ein breiter Tiefenbildausschnitt. Vorteil ist die geringe Größe des Schallkopfs, wodurch sich weniger Probleme beim Einsehen schmaler Schallfenster ergeben. Dies geht jedoch auf Kosten der Bildqualität bei Darstellung tiefer gelegener Strukturen aufgrund der hohen Divergenz der Schallwellen in diesem Bereich und somit einer Abnahme der Schallwellendichte (8,9).

Konvexscanner

Die bogenförmige Anordnung der Kristalle ermöglicht eine Kombination des hohen Auflösungsvermögens des Linearscanners mit dem breiten Blickfeld eines Sektorscanners (8).

2.1.3 SONOGRAPHISCHE BILDERZEUGUNG

Der piezoelektrische Effekt und das Puls-Echo-Prinzip sind neben der Schwächung der Ultraschallwellen durch Absorption und Reflexion grundlegende Voraussetzungen für die Erzeugung eines sonographischen Bildes. Kristalle mit polaren Achsen werden auch Piezokristalle genannt. Diese Kristalle verformen sich unter Einwirkung von Wechselspannung periodisch, sodass mechanische Schwingungen in Form von Schallwellen entstehen. Ebenso verformen auf Piezokristalle treffende Schallwellen diese, sodass eine Spannung messbar wird. Somit werden Piezokristalle gleichermaßen als Sender eines Schallimpulses sowie als Empfänger dessen Echos eingesetzt. Dabei gilt es zu beachten, dass, um eine genaue Ortskodierung zu gewährleisten, alle Echos eines Impulses wieder am Empfänger angekommen sind, bevor der neue Impuls gesendet wird. Dies wird als Puls-Echo-Prinzip bezeichnet. Ausgehend von der Schwächung der ausgesendeten Ultraschallwellen durch Absorption in Geweben unterschiedlicher Dichte und der daraus resultierenden Differenz die Amplitude von Impuls und Echo betreffend, kann auf das durchlaufene Gewebe geschlossen werden. Da die Wissenschaft im menschlichen Organismus von einer konstanten Schallausbreitungsgeschwindigkeit ausgeht, kann von der Laufzeit einer Schallwelle (Zeit vom Aussenden eines Impulses bis zum Empfang des Echos), die wiederum davon abhängt, an welchen Grenzflächen im Körper der Impuls reflektiert wird, auf die Lage dieser Grenzfläche im Körper geschlossen werden. Über die Stärke dieser Reflexion an einer Grenzfläche, können die an der Bildung derselben beteiligten Gewebe identifiziert werden (8,9).

Grenzflächen, die sich hinsichtlich ihrer Schalleitungsfähigkeit stark unterscheiden (großer Impedanzunterschied), führen zu starken Reflexionen, die als heller Punkt oder Linie erscheinen. Eine hohe Anzahl an Grenzflächen in einer Struktur führt zu einer höheren Anzahl an Echos, ist somit echoreich und erscheint hell. An der Oberfläche von knöchernen Strukturen bzw. Kalk Schallwellen kommt es zu einer vollständigen Reflexion der Schallwellen. Vom Bereich hinter der entsprechenden Grenzfläche gibt es keine Echos, man spricht von dorsaler Schallauslöschung. In Flüssigkeiten hingegen, unterliegen Schallwellen einer geringeren Absorption als im umgebenden Weichteilgewebe, sodass sich der Innenraum von z.B. Zysten

echofrei darstellt. Dadurch zeigt sich hinter der Zyste eine dorsale Schallverstärkung (8).

2.1.4 SIGNALDARSTELLUNG UND SONOGRAPHISCHE VERFAHREN

A-Mode (Amplitude Mode)

Hierbei werden, auf Basis des Puls-Echo-Prinzips und unter Annahme der konstanten Schallgeschwindigkeit im Gewebe, die empfangenen Echos auf eine Zeitachse aufgetragen, die der Entfernung vom Schallsender entspricht. Diese Methode findet nur im Fachbereich Hals-Nasen-Ohren und im Rahmen der Echoenzephalographie Anwendung (8,9).

B-Mode (Brightness Mode)

Dieses Verfahren findet in der aktuellen sonographischen Diagnostik am häufigsten Anwendung. Hierbei handelt es sich um eine Weiterentwicklung des A-Mode-Verfahrens, bei der den verschiedenen Echoamplituden entlang ihrer Laufstrecke Grauwerte zugeordnet werden, wobei sich die Zuordnung für hohe Amplituden in Richtung weiß bewegt. Die Summe dieser Grauwertlinien führt zum Entstehen eines Helligkeitsschnittbildes (8).

M-Mode (Motion Mode)

Bei diesem Verfahren werden den Amplituden der Echos ebenfalls Grauwerte zugeordnet und auf einer Zeitachse aufgetragen, die Beschallung richtet sich aber auf einen konstanten Ort. Somit gelingt die graphische Darstellung dynamischer Prozesse wie beispielsweise Herzklappenbewegungen. Dem entsprechend findet dieses Verfahren vor allem in der Kardiologie Anwendung (8,9).

Dopplersonographie (D-Mode)

Dopplerverfahren detektieren Frequenzverschiebungen, die beim Auftreffen von Schallwellen an bewegten Reflektoren, in diesem Fall Blutkörperchen, auftreten (Dopplereffekt) Über diese Frequenzverschiebungen können Geschwindigkeit,

Richtung und somit auch Veränderungen des Blutflusses erkannt werden. Die darauf aufbauenden Verfahren ermöglichen zusätzliche Aussagen und werden in der Gefäßdiagnostik eingesetzt (8).

Continous-Wave-Doppler-Verfahren

Bei dieser Art des Dopplerverfahrens kommen zwei piezoelektrische Elemente zum Einsatz. Eines sendet wie der Name des Verfahrens bereits andeutet kontinuierlich Ultraschallimpulse aus, das andere dient als Empfänger für die reflektierten Impulse. Die empfangenen Impulse können, nach einer Analyse ihres Frequenzspektrums im Bezug zur zuvor ausgesendeten Frequenz, akustisch oder auch optisch wiedergegeben werden. Es können die Richtung der Strömung und die Flussgeschwindigkeit bestimmt werden. Da aber eine Tiefenlokalisierung mit diesem Verfahren nicht möglich ist, wird es hauptsächlich in der Stenosedagnostik von oberflächennahen Gefäßen und zur Ermittlung von Flussgeschwindigkeiten am Herzen, eingesetzt (9).

Pulse-Wave-Doppler-Verfahren

Im Pulse Wave Verfahren, dient ein piezoelektrisches Element abwechselnd als Sender und Empfänger. Mit diesem Verfahren kann ein Blutfluss auch hinsichtlich seiner räumlichen Ausdehnung erfasst werden (9).

Duplex-Sonographie

Die Duplex-Sonographie kann als Kombination von Continous-Wave- und Pulse-Wave-Doppler-Verfahren mit dem B-Mode-Verfahren bezeichnet werden (8,9).

Colour-Flow-Mapping-Verfahren

Colour Flow Mapping, auch als Farbdopplersonographie bezeichnet, nutzt die Dopplerfunktion zusätzlich zur Grauwertdarstellung des B-Modes und stellt die gemessenen Frequenzverschiebungen (in Blutgefäßen) farblich kodiert dar. Sich auf den Schallkopf zu bewegende Strömungsverläufe werden üblicherweise rot, sich entfernende blau dargestellt. Zur besseren Erkennbarkeit von Turbulenzen und Flussprofilen kann das Farbspektrum um weiß, gelb, türkis und grün erweitert werden (9).

Amplitudenkodierte Farbdopplersonographie / Power-Doppler-Verfahren

Dieses Verfahren erhöht die Empfindlichkeit in der Detektion einer Vaskularisation gegenüber dem Colour-Flow-Mapping-Verfahren auf Kosten einer Erfassung der Strömungsrichtung. Der Power-Mode nutzt die Stärke der aufgefangenen Signale anstatt deren Geschwindigkeit zur Darstellung. So können auch langsame Flussgeschwindigkeiten gut dargestellt werden (9).

2.1.5 SIGNAL- UND BILDVERARBEITUNG

Preprocessing

Durch Beeinflussung der Signalverarbeitung mittels elektronischer Verzögerungs- und Integralglieder vor der Speicherung kann die Qualität der eingehenden Signale und somit die Auflösung noch gesteigert werden (9).

Postprocessing

An gespeicherten Bildern kann durch Veränderungen in der Graustufenskala eine Kontrastverstärkung erzielt werden (9).

Gain - Gesamtverstärkung

Auch eine Verstärkung des gesamten Empfangs ist möglich, wenn dies die Gegebenheiten erfordern. Diese Funktion sollte aber mit Bedacht auf die vom Sender ausgehende Schallintensität genutzt werden, um die Qualität der entstehenden Bilder nicht zu mindern (9).

Tiefenausgleich

Über eine sogenannte Time Gain Compensation, kurz TGC, werden später am Empfänger ankommende, (also aus den tieferen Gewebeschichten stammende) meist schwächere Signale zu einem gleichmäßig hellen Gesamtbild verstärkt (9).

Photopic Ultrasound Imaging

Dieses Verfahren bedient sich der Konvertierung von Grauwerten in monochromatische Farbwerte zur Kontrastoptimierung. So können auch sehr geringe Strukturunterschiede bei in heller Umgebung besser erkannt werden (9).

3D-Rekonstruktion

Die hohe Signalverarbeitungsrate und Speicherkapazität moderner Hochleistungsrechner erlaubt die Rekonstruktion von 3D-Bildern aus Einzelbildern, wobei die im Doppler- und B-Mode getrennt empfangenen Signale, auch kombiniert dargestellt werden können (9).

2.2 CEUS – CONTRAST ENHANCED ULTRASOUND

Um die Besonderheiten eines kontrastmittelverstärkten Ultraschalls aufzuzeigen, muss zunächst auf die Eigenschaften von Ultraschallkontrastmitteln eingegangen werden. Denn erst durch diese speziellen Eigenschaften und die daraus hervorgehende Interaktion der Ultraschallwellen mit den Kontrastmitteln kommt es zu einer Verstärkung der Signalintensität (9).

2.2.1 UCAs – ULTRASOUND CONTRAST AGENTS

Ultraschallkontrastmittel bestehen aus in Flüssigkeit gelösten Mikroblasen. Diese Mikroblasen wiederum bestehen aus einer Hülle und einem in diese Hülle eingeschlossenen Gas (**Abb.1**). Mit einem Durchmesser von 1-10 Mikrometer liegt die Größe dieser Mikroblasen etwa auf der von Erythrozyten, weshalb sie nach intravenöser Injektion in der Blutbahn verbleiben und diese im Normalfall nicht verlassen können. Die Elimination aus dem Kreislauf erfolgt innerhalb weniger

Minuten über die Lunge. Die Hüllenbestandteile werden in der Leber abgebaut (3,4,10,11). Moderne Ultraschallkontrastmittel verfügen über eine flexible Hülle, wodurch ihre Stabilität, und somit Lebensdauer erhöht wird. Es existieren aber auch Kontrastmittel mit „harten“ Hüllen (3). Mehr zum Einfluss der Hüllenbeschaffenheit auf die Bilderzeugung wird in Kapitel 2.2.2 besprochen.

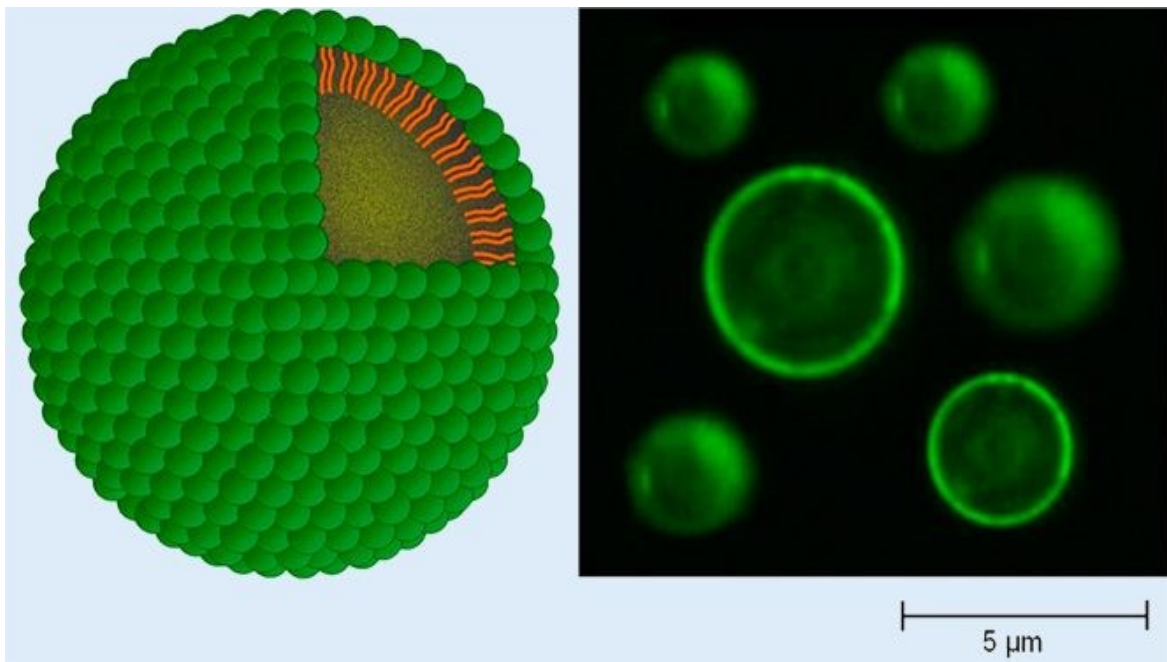


Abbildung 1: *Mikroblassen*. Schematische Darstellung einer Mikrobubble (links) und im Mikroskop nach Markierung mit Fluoreszenzfarbstoffen (rechts). Quelle: Modifiziert nach Greis C. Summary of technical principles of contrast sonography and future perspectives. Radiologe 2011; 51: 456-461

In Kontrastmitteln der 2. Generation werden schlecht wasserlösliche Gase, vor allem Perfluorkohlenwasserstoffe, verwendet. Auch dies erhöht deren Verwendungsdauer, da sich ihre Diffusion im Blut dadurch verzögert wird (3,4).

Die Mikroblassen stellen jede für sich eine Grenzfläche dar und führen so über eine starke Erhöhung des Resonanzeffekts zu einer etwa 1000-fach stärkeren Intensität des Empfangssignals. In Kombination mit geeigneten Ultraschallgeräten ermöglicht die selektive Darstellung solcher Signale aufgrund des rein intravasalen Vorhandenseins von UCAs, eine Beurteilung der Vaskularisation, der Perfusion und der Gefäßarchitektur (3). Auch hierzu weitere Informationen in Kapitel 2.2.2.

Tabelle 1 (**Tab.1**) zeigt beispielhaft einige Ultraschallkontrastmittel und deren Bestandteile (4,5).

NAME	GAS	HÜLLE
Echovist	Luft	Galaktose
Optison	Octafluorpropan	Albumin
Levovist	Luft	Galaktose, Palmitinsäure
SonoVue	Schwefelhexafluorid	Phospholipide
Sonazoid	Perfluorbutan	Phospholipide
Definity	Octafluorbutan	Phospholipide

Tabelle 1: *Ultraschallkontrastmittel und deren Bestandteile.* Eigene Darstellung.

2.2.1.1 ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Zur Arzneimittelsicherheit von UCAs ist anzumerken, dass es sich dabei, im Vergleich zu Röntgen- oder MR-Kontrastmitteln, um Substanzen mit sehr geringer Nebenwirkungsrate handelt (12). Generell jedoch können UCAs wie nahezu alle pharmakologisch wirksamen Substanzen allergische, toxikologische und embolische Nebenwirkungen, sowie Nebenwirkungen durch biologische Effekte, hervorrufen (13).

Biologische Effekte

In in-vitro- und in-vivo- Experimenten wurde eine ganze Reihe an Bioeffekten untersucht, die sich vor allem darauf begründen, dass UCAs - im Gegensatz zu Röntgen- oder MR-Kontrastmitteln - direkt mit dem bildgebenden Verfahren selbst, in Wechselwirkung treten (Oszillieren der Mikroblasen, Freisetzen von inerten Gasen bzw. Luft). Diese reichen von einer erhöhten Absorption von Schallwellen im

Gewebe (schnellere Erwärmung) bis hin zu einem Absenken der Schwelle für die Entstehung von Kavitationen, was zum Beispiel die Bildung freier Radikale begünstigen kann. Die theoretisch vorstellbaren bzw. zum Teil in Studien auch nachgewiesenen schädigenden Bioeffekte haben sich in der klinischen Praxis bis jetzt jedoch nicht bestätigt oder sich als irrelevant erwiesen (13).

Embolische Effekte

Auch embolische Effekte sind bisher nicht beobachtet worden. Ebenso scheinen, obwohl Mikroblasen hinsichtlich ihrer Größe und ihres Verhaltens in der Blutlaufbahn Erythrozyten ähnlich sind, Trapping oder Obstruktionen in Kapillaren, kein Thema zu sein (14).

Allergische und allergoide Effekte

Wie bei nahezu jedem zur intravenösen Injektion vorgesehenem Arzneimittel können auch UCAs anaphylaktische Reaktionen hervorrufen (13). Diese liegen allerdings mit 0,002% im verschwindend geringen Bereich (12,15). Trotzdem ist natürlich auf vorbekannte Unverträglichkeiten gegen bestimmte Bestandteile einzelner UCAs zu achten (13).

Toxikologische Effekte

Zu den besonderen Vorteilen von UCAs gegenüber anderen Kontrastmitteln zählt, dass sie kein nephrotoxisches Potential aufweisen. Ebenso muss den Schilddrüsenparametern keine Bedeutung beigemessen werden. Gerade bei Patienten mit vorgeschädigten Nieren kann der CEUS also als gute Alternative zu potenziell nephrotoxisch-radiologischen Verfahren in Betracht gezogen werden (16). Weder bei SonoVue noch bei Levovist sind toxische Nebenwirkungen - sogar wie im Falle von SonoVue bei 10-facher Überdosierung – dokumentiert (13). Jüngere Studien scheinen ebenso bisherige Bedenken bezüglich UCA-Anwendungen im Rahmen bestimmter kardiopathologischer Voraussetzungen zerstreuen zu können (17,18).

2.2.1.2 ULTRASCHALLKONTRASTMITTELAPPLIKATION

Vor Beginn der UCA-Injektion sollte das mittels Contrast-Enhanced-Ultrasound (CEUS) zu untersuchende Gebiet möglichst genau im konventionellen Ultraschall exploriert und dargestellt werden (16). Die Position der Patientin/des Patienten sollte hernach nur mehr so wenig wie möglich verändert werden. Die für die UCA-Injektion vorgesehene Venenkanüle sollte einen möglichst großen Durchmesser besitzen und möglichst kurz sein, um einer mechanischen Schädigung der Mikroblasen vorzubeugen. Injektion über einen Portakatheter bzw. Zentralvenenkatheter ist durchaus möglich, wobei jedoch periphere Venenzugänge zu bevorzugen sind. Generell sollte darauf geachtet werden, das UCA nicht zu schnell und nur mit leichtem Druck zu injizieren, um auch hier einer Zerstörung der Mikroblasen entgegenzuwirken. Danach sollte mit Kochsalzlösung gespült werden (19,20).

Bolus, Infusion und Mehrfachinjektion

Während für die meisten Untersuchungen eine einfache Bolusgabe Injektionsform der Wahl ist, können UCAs im Rahmen spezieller Fragestellungen, welche beispielsweise durch Anwendung der Flash-Replenishment-Technik Antworten erwarten lassen (mehr dazu im folgenden Kapitel), auch als Infusion verabreicht werden (4,19).

Auch wiederholte Verabreichungen zur weiteren oder genaueren Abklärung sind indiziert (19).

Dosierung

Die korrekte Dosis an UCA hängt von verschiedenen Faktoren ab, bewegt sich aber üblicherweise im Bereich von unter 5 ml pro Einzeldosis. In erster Linie spielen das zu untersuchende Organ und die Art der Untersuchung eine Rolle (bei endoskopischen Verfahren werden in der Regel höhere Dosen benötigt als in bei transkutanem Zugang). In technischer Hinsicht sind das Ultraschallgerät und das gewählte Kontrastmittel ausschlaggebend. Auch die körperliche Konstitution der Patientin/des Patienten und die Lage bzw. Schallbarkeit des Organs sind von Bedeutung. Bei guten Voraussetzungen kann die Dosis meist reduziert werden.

Eine zu geringe Dosis allerdings kann zu unbefriedigenden CEUS-Bedingungen vor allem in der Spät-Phase führen. Wiederum führen zu hoch gewählte Dosen besonders in der arteriellen Phase häufig zu Artefakten wie beispielsweise Schallschatten (19).

Die passende Dosis muss somit von Fall zu Fall individuell angepasst werden. Sollte dies nicht auf Anhieb optimal gelingen, stellen UCAs aufgrund des guten Arzneimittelsicherheitsprofils jedenfalls keine erhebliche Belastung für die Patientin/den Patienten dar.

2.2.2 BILDERZEUGUNG IM CEUS

Bei Ultraschallkontrastmitteln handelt es sich um gasgefüllte Mikroblasen (Suspensionen) die intravenös injiziert im Blutgefäßsystem verbleiben und über signalverstärkende Effekte zu einer besseren Darstellbarkeit des zu untersuchenden Gewebes führen können. Diese signalverstärkenden Effekte sind einerseits die Eigenschaft der zur Anwendung kommenden Gase, selbst ein Reflektor für die ankommenden Schallwellen zu sein und andererseits die Reaktion der Hülle der Mikroblasen auf die eintreffenden Schallwellen. Durch diese werden jene UCAs mit flexiblen Hüllen in Schwingung versetzt und senden nun selbst, zur eingehenden Frequenz harmonische, nichtlineare Schwingungen aus. Diese harmonischen Schwingungen können von einem zur Durchführung einer CEUS-Untersuchung geeigneten US-Gerät aufgenommen und selektiv dargestellt werden. Hierzu verwenden zum CEUS-geeignete Ultraschallgeräte spezielle Algorithmen und Filter, um lineare Schwingungen zu unterdrücken (4,9,21). Wie stark die Blasen in Schwingung geraten, hängt in erster Linie vom mechanischen Index der auftreffenden Schallwelle ab. Bei sehr hoher Sendeleistung (High-Mechanical-Index-Imaging) kommt es zur Zerstörung der Blasen. Bei UCAs mit steifen Hüllen kann man sich diesen Effekt auch zunutze machen, um die Emission eines einmaligen Signals mit hoher Intensität zu bewirken. Die relativ stabile, aber dennoch elastische Membran neuerer UCAs erlaubt die Anwendung von niedrigen

Sendeleistungen (Low-Mechanical-Index-Imaging), wobei die Mikrobläschen nicht mehr bzw. nur in sehr geringem Ausmaß zerstört werden. Erst dies ermöglicht eine Beobachtung der Verhältnisse in Echtzeit (9).

2.2.3 TERMINOLOGIE IM CEUS

2.2.3.1 VASKULÄRE PHASEN

CEUS ermöglicht eine Echtzeit-Darstellung von Perfusionsverhältnissen. Ausgehend davon kann hier zwischen verschiedenen Phasen der Kontrastverstärkung durch Kontrastmittelanreicherung - auch **Enhancement** - im zeitlichen Verlauf unterschieden werden (19,21):

Die **arterielle Phase** beginnt etwa 10-20 Sekunden und dauert bis etwa 40 Sekunden nach UCA-Injektion. Die **venöse Phase** beginnt etwa 30 Sekunden nach UCA-Injektion und verläuft vor dem Abfall plateauartig. In der Leber ändert sich die Terminologie aufgrund ihrer besonderen Gefäßversorgung. Der arteriellen Phase folgt hier die **portalvenöse Phase** und anschließend die **Spätphase**. Diese Spätphase kann neben der Leber auch in der Milz beobachtet werden und ist auf den Verbleib der Mikrobläschen in den mikrovaskulären Gefäßsystemen dieser Organe zurückzuführen (16,19,21,22).

Auch Phagozytose von Mikrobläschen bestimmter UCAs wie beispielsweise Sonazoid durch Kupffersche Sternzellen des retikuloendothelialen Systems führt in der Leber zu einem beträchtlich längeren Verbleib des UCAs im Parenchym. Somit wurde hier die **postvaskuläre Phase** als Bezeichnung eingeführt (19,23).

2.2.3.2 VERTEILUNGSMUSTER UND KONTRASTIERUNG

Weiters sollte jede untersuchte Struktur hinsichtlich des Verteilungsmusters des Kontrastmittels als **homogen** oder **heterogen** und hinsichtlich des Enhancement-Ausmaßes bzw. des Kontrastierungsgrades im Vergleich zum umliegenden Gewebe als **non-**, **hypo-**, **iso-** oder **hyper-enhanced/ing**, beschrieben werden (21).

2.2.3.3 WASH-IN / WASH-OUT

Die Begriffe Wash-In/Wash-Out bezeichnen sowohl den qualitativen als auch quantitativen Fortschritt des Enhancements ab dem Zeitpunkt der ersten detektierbaren Mikroblasen bis zum sogenannten „Peak Enhancement“ (Wash-In) und das darauffolgende Abklingen (Wash-Out). Als beschreibende Qualitäten werden hier **komplett-inkomplett**, **früh** oder **spät** und **schnell** oder **langsam** verwendet (19).

Beispiel:

Ein Lebertumor zeigt **heterogenes Hyperenhancement** in der **arteriellen Phase**, gefolgt von **portalvenösem Hypoenhancement** und einem **frühen** und **schnellen Wash-Out** in der **Spätphase**.

2.2.4 CEUS-SPEZIFISCHE ULTRASCHALLTECHNIKEN

2.2.4.1 LOW-MECHANICAL-INDEX IMAGING (Low-MI-Imaging)

Durch einen so niedrig wie möglich gewählten mechanischen Index der Schallwellen kann eine Untersuchung in Echtzeit erfolgen, da der Großteil der

Mikrobläschen des Kontrastmittels nicht zerstört wird und somit als starker Reflektor zum Signal beiträgt (9).

2.2.4.2 HIGH-MECHANICAL-INDEX IMAGING (High-MI-Imaging)

Dieses Verfahren kommt aktuell hauptsächlich im Rahmen der Stimulated-Acoustic-Emission- und der Flash-Replenishment-Technik zur Anwendung.

2.2.4.2.1 STIMULATED ACOUSTIC EMISSION (SAE)

Treffen Schallwellen mit hohem mechanischem Index auf UCAs mit steifen Hüllen; kommt es durch Zerbersten der Mikrobläschen zur einmaligen Emission eines Signals mit hoher Intensität. Diese heute kaum mehr angewandte Technik hat ihre Stärken in der hohen Detektionsrate von Lebertumoren und der guten Reproduzierbarkeit (9), sowie in der hohen Spezifität und Sensitivität in der Unterscheidung gut- und bösartiger Leberveränderungen (24), erlaubt aber kein Real-Time-Imaging (9).

2.2.4.2.2 FLASH-REPLENISHMENT-TECHNIK

Hierbei wird, unter kontinuierlicher und konstanter UCA-Infusion, eine absichtliche Zerstörung der Mikrobläschen durch einen kurzen, hochenergetischen Schallimpuls (Flash) herbeigeführt, um augenblicklich danach auf Schallimpulse mit niedrigem mechanischem Index zu wechseln und das Wiederanfluten (Replenishment) des UCAs zu beobachten. So können selbst mikrovaskuläre Perfusionsverhältnisse gut dargestellt werden (25).

2.2.5 CEUS-RELEVANTE SIGNAL- UND BILDVERARBEITUNG

2.2.5.1 CONTRAST HARMONIC IMAGING

Hierbei werden die in inhomogenem Gewebe entstehenden, von der Grundfrequenz abweichenden harmonischen Frequenzen der Echos dazu benutzt, um durch frequenzselektive Filterung, Bilder mit geringem Rauschen und hoher räumlicher Auflösung zu erzeugen. Dieser Methode kommt besonders beim CEUS Bedeutung zu, da die Kontrastmittel dazu genutzt werden, um absichtlich den Anteil der harmonischen Frequenzen zu steigern und dadurch eine bessere Unterscheidung von Gewebesignalen und Blutflusssignalen treffen zu können (9, 26).

2.2.5.2 PULSE INVERSION IMAGING

Bei diesem Verfahren werden zwei um genau 180 Grad phasenversetzte (deshalb auch Phaseninversionsverfahren genannt) Pulse emittiert, deren lineare Anteile der Reflexion sich bei Wiedereintreffen am Schallkopf durch Addition auslöschen. Nicht-lineare Anteile der beiden Echos können zur Erstellung des Bildes genutzt werden. Hierdurch kann die im Contrast Harmonic Imaging teils problematische Frequenzüberlappung von fundamentalen und harmonischen Schwingungen umgangen werden (26).

2.2.5.3 TIME INTENSITY CURVES - TICs

Um Perfusionsverhältnisse quantitativ zu erfassen, können Signalintensitätskurven herangezogen werden. Diese werden durch ins Ultraschallgerät implementierte oder externe Analysesysteme berechnet, wobei die mittlere Signalintensität in einem bestimmten Organbezirk im Zeitverlauf erfasst und graphisch dargestellt wird (27). Eine Analyse dieser TICs erlaubt die Beurteilung mehrerer funktionell-kinetischer Parameter wie Time-to-Peak-Intensität, Steigung des Wash-In

(Blutfluss), Area-under-the-Curve, Area-under-the-Wash-In, Area-under-the-Wash-Out und Spitzenintensität (Blutvolumen) und mittlere Transitzeit (21,28,29).

2.2.6 SPEZIELLE CEUS-VERFAHREN

2.2.6.1 CONTRAST ENHANCED ENDOSCOPIC ULTRASOUND – CE-EUS

Beim Contrast-Enhanced-Endoscopic-Ultrasound (CE-EUS) können die Vorteile der hohen örtlichen Auflösung des endoskopischen Ultraschalls mit einer genaueren Gefäßdiagnostik zusammengeführt werden (30), wobei zwei Techniken zum Einsatz kommen.

Contrast-Enhanced-Doppler-Endoscopic-Ultrasound (CED-EUS)

Contrast-enhanced Doppler Endoscopic Ultrasound verwendet UCAs und einen hohen mechanischen Index, um Dopplersignale zu verstärken und so zum Beispiel die Vaskularisierung von Tumoren zu erfassen (21).

Contrast-Enhanced-Harmonic-Endoscopic Ultrasound (CEH-EUS)

Contrast-enhanced Harmonic Endoscopic Ultrasound. Dieses Low-Mechanical-Index-Verfahren ist ein mittlerweile evidenzbasiertes Tool in der Diagnostik vor allem des Pankreas und des Gastrointestinaltrakts und erfährt hier in vielfacher Hinsicht Anwendung (30,31). Auf die einzelnen Anwendungen im Speziellen soll im Rahmen der jeweiligen Kapitel genauer eingegangen werden.

2.2.6.2 CONTRAST ENHANCED TRANSCRANIAL COLOUR CODED DUPLEX SONOGRAPHY

CE-TCCS dient vor allem der verbesserten Diagnostik zerebraler Gefäße. Sowohl hinsichtlich Gefäßversorgung als auch hinsichtlich Durchblutungsverhältnissen, kann CEUS die Aussagekraft steigern (21). Genaueres zu diesem Verfahren soll im entsprechenden Kapitel besprochen werden.

2.2.6.3 INTRAKAVITÄRE ANWENDUNG

Auch ein Einbringen von UCAs in physiologische und nichtphysiologische Körperhöhlen ist aufgrund des guten Arzneimittelprofils meist gefahrlos möglich und kann im Zusammenhang mit verschiedenen Fragestellungen zum Einsatz kommen. Bestes Beispiel hierfür ist die Diagnostik eines vesikoureteralen Refluxes, aber auch andere Anwendungsmöglichkeiten sollen in den jeweiligen Kapiteln dargestellt werden.

3 MÖGLICHKEITEN UND GRENZEN

3.1 CEUS DER LEBER

Durch die Gefäßversorgung der Leber sowohl durch die Vena portae als auch durch die Arteria hepatica, zeigen sich im CEUS hier drei Vaskularisationsphasen. Die arterielle, die (portal)venöse und die Spät-Phase (20). Bei der Verwendung von Sonazoid als UCA kommt eine vierte postvaskuläre oder „Kupffer-Zell“-Phase hinzu, die auf der Phagozytose von Mikrobläschen durch Kupfferzellen beruht (19,23). Dies ist insbesondere beachtenswert, da der Darstellung in der Spätphase und der postvaskulären Phase hierbei große Bedeutung zukommt. Es hat sich gezeigt, dass sich der CEUS zur Unterscheidung von benignen, in diesen Phasen überwiegend hyperenhancenden, und malignen, großteils hypoenhancenden Leberveränderungen eignet (32,33,34,35).

3.1.1 BENIGNE LEBERVERÄNDERUNGEN

3.1.1.1 BENIGNE NEOPLASIEN

3.1.1.1.1 HEPATOZELLULÄRES ADENOM

Das hepatozelluläre Adenom (HCA) zeigt im CEUS in der arteriellen Phase ein homogenes Hyperenhancement, dass sich charakteristischer Weise vom Rand zum Zentrum hin ausbreitet (20,36-40). Da bei Vorliegen eines HCA aufgrund der Gefahr von maligner Entartung und/oder Blutungen häufig eine chirurgische Intervention notwendig ist, ist hier eine verlässliche Differentialdiagnose zur fokal nodulären Hyperplasie (FNH) erforderlich (20,41,42).

3.1.1.1.2 FOKAL NODULÄRE HYPERPLASIE

Da die Diagnose einer FNH in den meisten Fällen kein chirurgisches Vorgehen erfordert, ist hier eine diagnostische Unterscheidung von einem hepatozellulären Adenom von großer Bedeutung für das therapeutische Vorgehen (20,43). Eine FNH zeigt im CEUS hierbei im überwiegenden Teil der Fälle über alle Phasen hinweg ein homogenes Hyperenhancement, das in der arteriellen Phase am deutlichsten sichtbar ist und sich, im Gegensatz zum HCA, aber vom Zentrum zum Rand hin ausbreitet (Radspeichenphänomen) (20,42-44) (**Abb.2**).

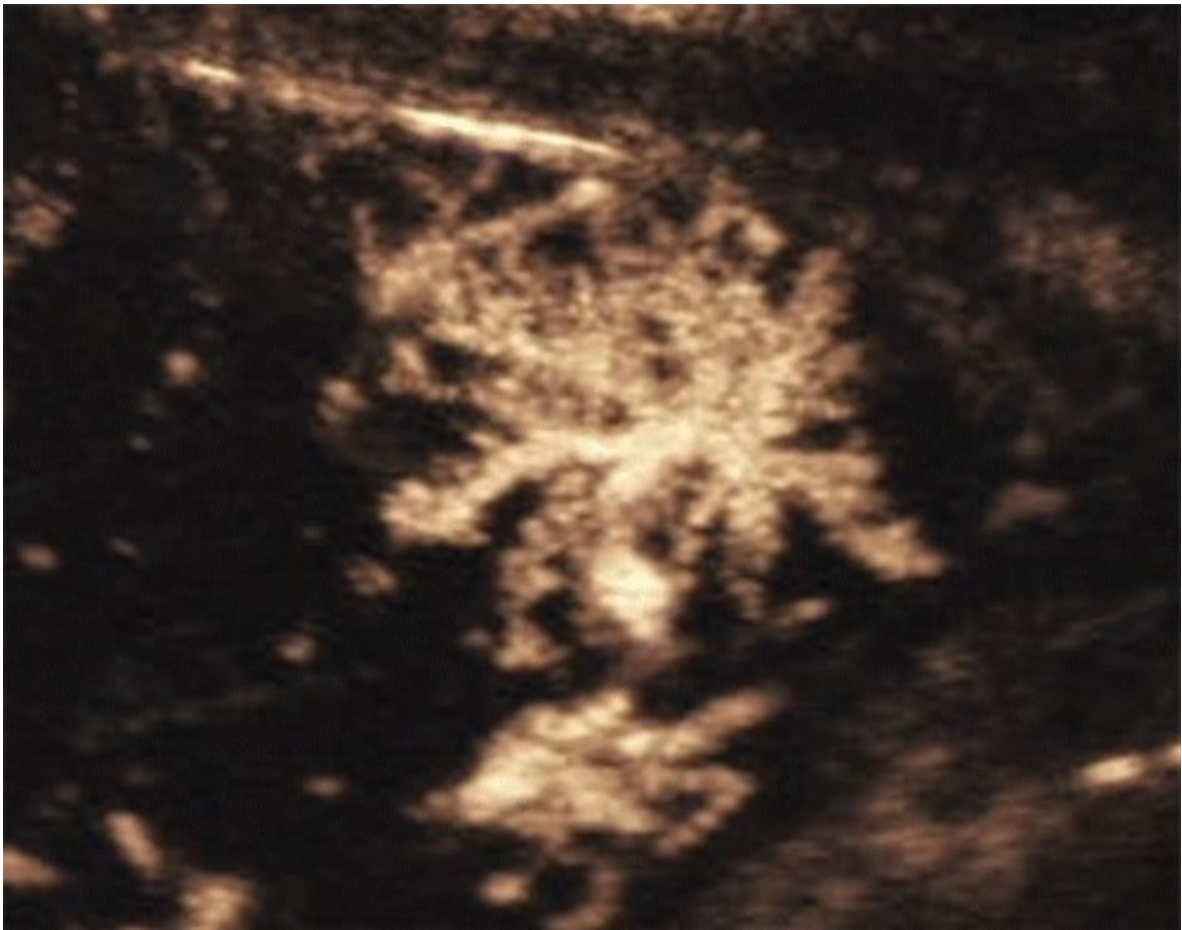


Abbildung 2: Radspeichenphänomen bei FNH im CEUS. Quelle: Modifiziert nach Burrowes DP, Medellin A, Harris AC, Milot L, Wilson SR. Radiographics 2017; 37: 1388-1400

Interessanterweise hat sich gezeigt, dass der CEUS eine von der Größe der FNH unabhängige hohe Spezifität aufweist, die Sensitivität allerdings mit zunehmender Größe abnimmt (HCAs scheinen von diesem Effekt nicht betroffen zu sein) (45).

Aufgrund dessen sollten FNHs mit einer Größe über 35 mm der Magnetresonanztomographie (MRT) vorbehalten bleiben (45).

3.1.1.1.3 HÄMANGIOME

In der Diagnostik von Hämangiomen hat der CEUS eine Spezifität von mehr als 95% und ist somit ein sehr zuverlässiges Diagnoseinstrument (34). Als charakteristische Zeichen findet sich hier ein noduläres Enhancement in der arteriellen Phase, das sich vom Rand in Richtung Zentrum ausbreitet (Irisblendenphänomen) und über die Spät- und postvaskuläre Phase hinaus erhalten bleibt (20,46-48).

Sollten sich im konventionellem US Unklarheiten bezüglich Hämangiomen ergeben, verbessert der CEUS hier die Aussagekraft (49). Fang et al. konnten zeigen, dass der CEUS der kontrastmittelverstärkten MRT (CE-MRT) hinsichtlich Sensitivität, Spezifität, diagnostischer Genauigkeit, positiv prädiktivem und negativ prädiktivem Wert gleichkommt (46). Der kontrastmittelverstärkten Computertomographie (CE-CT) scheint der CEUS hinsichtlich Spezifität sogar überlegen zu sein (50). Beim Vergleich der Kombinationen aus kontrastmittelverstärkter CT und MRT mit CEUS Befunden und klinisch erhobenen Befunden beim infantilen hepatischen Hämangiom, wurden diese als gleichwertig eingestuft (51).

3.1.1.1.4 CHOLANGIOZELLULÄREN ADENOM / BILIÄRE PAPILLOMATOSE

In der portalvenösen und Spät- Phase zeigt sich hier im CEUS ein deutliches - Hypoenhancement des UCAs, was zu Verwechslungen mit malignen Läsionen führen könnte (52-54). Es ist also Achtsamkeit geboten.

Dennoch kann CEUS hier offenbar zu einer erheblichen Steigerung der Diagnosesicherheit gegenüber dem konventionellen US beitragen und diesen in etwa auf das Niveau einer CE-CT anheben (55).

3.1.1.1.5 ANGIOMYOLIPOM

Auch hepatische Angiomyolipome können zumeist durch den Einsatz eines UCAs im Rahmen einer konventionellen B-Mode Untersuchung diagnostiziert werden (56), wobei sich ein arterielles Hyperenhancement als prominentestes Merkmal dargestellt hat (57,58).

CEUS scheint hier in der Diagnostik der kontrastmittelverstärkten CT überlegen zu sein, zeigt aber in der Sicherheit eine große Varianz abhängig vom pathologischen Subtyp des Angiomyolipoms (58).

3.1.1.2 INFektionsBEDINGTE LEBERVERÄNDERUNGEN

Vor allem die Rolle des CEUS in der Diagnostik von Abszessen im Rahmen verschiedener Erkrankungen wurde hier untersucht. Generell lässt sich nur schwer ein im CEUS typisches Erscheinungsbild erstellen, da dieses je nach Alter und Ausprägung des Abszesses von einem Hyperenhancement bis zu einem Hypoenhancement reichen kann. Das gänzliche Fehlen eines Enhancements in eingeschmolzenen Abszessarealen ist hierbei das einzig konsistente Charakteristikum (20,59,60). Der CEUS scheint aber geeignet zu sein, eine Abschätzung des Schweregrades von Abszessen vornehmen zu können (61). Auch wurde festgestellt, dass der CEUS sich zur ergänzenden Diagnostik von Echinococcus-Infektionen eignet (62). Das Enhancementmuster von tuberkulösen Läsionen in der Leber, mit randständigen Enhancement in der arteriellen Phase und Wash-Out in den darauffolgenden Phasen, kann die Unterscheidung von malignen Läsionen schwierig gestalten (59,63). Yin et al. haben gezeigt, dass zumindest im Falle eines intrahepatischen cholangiozellulären Karzinoms TIC-Analysen hier eine

Differenzierung entzündlich bedingter von bösartigen Veränderungen erleichtern könnten (64).

3.1.1.3 STEATOHEPATITIS / STEATOLESEN

Im konventionellen US können Fettinfiltrate im Lebergewebe als Tumoren imponieren (65). Durch den CEUS gelingt hier eine weitere Abklärung. Da Fettgewebe im CEUS stets Isoenhancement über alle Phasen hinweg mit dem umgebenden Lebergewebe zeigt, liefert der Doppler-Ultraschall (Doppler-US) durch Darstellung der zentralen Arterien weitere Anhaltspunkte (66-68).

3.1.1.4 HÄMATOME DER LEBER

In der Regel ist das Vorliegen eines Hämatoms der Leber eine klinische Diagnose. Sollten bei der klinischen Diagnose Unsicherheiten bestehen, kann der CEUS zur Klärung beitragen, wobei sich ähnliche Ergebnisse wie bei Durchführung einer CT gezeigt haben (43).

3.1.2 MALIGNEN LEBERVERÄNDERUNGEN

3.1.2.1 MALIGNEN NEOPLASIEN

3.1.2.1.1 LEBERMETASTASEN

Lebermetastasen können im CEUS mit hoher Sensitivität und Spezifität von bis zu 95 % zuverlässig detektiert werden (69). Dabei weisen Lebermetastasen je nach zugrundeliegendem Primärtumor in der arteriellen Phase ein Hyper- oder Hypoenhancement auf (70,71). Nahezu allen Metastasen gemein ist aber ein charakteristisch schnelles Wash-Out bzw. Hypoenhancement in der portalvenösen und Spät-Phase (70,72,73).

Die Aussagekraft des CEUS ist hinsichtlich der Detektion von Lebermetastasen jener der kontrastmittelverstärkten CT und MRT als gleichwertig anzusehen (74,75).

3.1.2.1.2 INTRAHEPATISCHES CHOLANGIOZELLULÄRES KARZINOM

Charakteristisch für das cholangiozelluläre Karzinom ist ein Hypoenhancement in der portalvenösen und Spät-Phase. Abhängigkeit vom Subtyp zeigen sich in der arteriellen Phase vielgestaltige Enhancementmuster wie periphere Randverstärkung, heterogenes Enhancement oder homogenes Hyperenhancement (70,71,76,77).

Differentialdiagnostisch ist eine Unterscheidung zum hepatozellulären Karzinom (HCC) nicht ganz einfach, wobei das intrahepatische cholangiozelluläre Karzinom (ICC) im Vergleich zum HCC ein etwas verzögertes Enhancement aufweist und ein früheres Wash-Out zeigt (70).

Bezüglich der diagnostischen Genauigkeit scheint der CEUS auf einem Niveau mit bzw. über dem Niveau einer CE-CT zu liegen und wurde als Alternative bei Kontraindikationen von jodhaltigen Kontrastmitteln als Methode der Wahl in

Erwägung gezogen. Insbesondere in der portalvenöse Phase war die Darstellung des ICC mittels CEUS eindeutiger (78).

3.1.2.1.3 HEPATOZELLULÄRES KARZINOM

In der arteriellen Phase stellt sich das hepatozelluläre Karzinom meist als hyperenhancend dar. Eine ungeordnete Vaskularisierung ist ebenfalls charakteristisch. Wie bereits erwähnt, zeigt auch das HCC ein Hypoenhancement in der portalvenösen und Spätphase, wobei aber das Wash-Out im Vergleich zum ICC oder auch Metastasen hier später beginnt (70,71,79).

3.1.2.1.3.1 HEPATOZELLULÄRES KARZINOM DER ZIRRHOTISCHEN LEBER

In einer zirrhotisch umgebauten Leber ist die pathophysiologische Entwicklung, und hier im Zusammenhang mit CEUS besonders die Neoangiogenese, von Bedeutung. Da mit Fortschreiten der Tumorentstehung vom zirrhotischen Knoten über den dysplastische Knoten bis hin zum HCC die portalvenösen Anteile der Vaskularisierung immer mehr abnehmen und durch neoangiogenetisch bedingte Arterien ersetzt werden (80), muss dies in der Diagnostik des HCC in der zirrhotischen Leber bedacht werden. Der überwiegenden Teil der HCCs in einer zirrhotisch veränderten Leber zeigt dementsprechend ein arterielles Hyperenhancement mit anschließendem Wash-Out in der Spätphase (81,82), während zirrhotisch regenerative Knoten und dysplastische Vorstufen des HCC über alle Phasen hinweg zum Großteil isoenhancend zum umliegenden physiologischen Lebergewebe sind (83). Die Verwendung von UCAs, die eine spezifische postvaskuläre Phase aufweisen, liefert durch Nachweis eines Kontrast-Defekts in ebendieser Phase einen starken Hinweis auf Malignität (84). Dies könnte sogar eine Möglichkeit zur Charakterisierung von HCCs bieten, da beispielsweise noch gut ausdifferenzierte HCCs diesen Defekt nicht bzw. nur selten aufweisen (85). Eine Analyse der Unterschiede im Wash-In-Verhalten kann eine Abgrenzung besonders eines gutdifferenzierten HCCs von gutartigen fokalen Leberläsionen wie

Hämangiomen und einer FNH, die ebenfalls ein Enhancement in der arteriellen Phase aufweisen, ermöglichen. Eine genaue Analyse der Wash-Out-Dynamik wiederum kann eine Unterscheidung von anderen Läsionen, die ebenfalls ein - jedoch schnelleres - Wash-Out zeigen, wie etwa Metastasen und/oder ICC, ermöglichen. Dennoch darf bei zirrhotischen Patienten das Vorliegen eines Wash-Out nur als genereller Hinweis auf Malignität gewertet werden (86).

Aufgrund der guten Darstellbarkeit von Perfusionsverhältnissen und der Real-Time-Imaging-Fähigkeit im CEUS kann die Hypervaskularisation eines HCC besser erkannt werden als in MRT und CT (70,71,87). Ebenso gelingt dadurch mit dem CEUS die dynamische Darstellung der Kontrastierung besser und timingbedingt einfacher als in MRT und CT (88). Bei unklarer CEUS-Befundkonstellation und zum Staging müssen nach wie vor kontrastmittelverstärkte CT- und MRT-Verfahren zur Anwendung kommen (20,89).

3.1.2.1.4 LYMPHOME

Lymphome der Leber zeigen großteils ein arterielles Hyperenhancement und portalvenöses Wash-Out (90,91).

3.1.2.1.5 SARKOME

Auch hepatische Sarkome weisen als Malignitätshinweis das typische Hypoenhancement in der Spätphase auf. In der arteriellen Phase konnte ein randbetontes, ringartiges Enhancement beobachtet werden (92-94). Es muss aber darauf hingewiesen werden, dass in diesen Studien die beobachtete Fallzahl äußerst gering war (max. n=4).

3.1.3 CEUS IN DER DIAGNOSTIK FOKALER LEBERLÄSIONEN

Da die Diagnostik fokaler Leberläsionen (FLLs) zu den am best- und meistuntersuchten Anwendungsgebieten von CEUS zählt, soll in diesem Abschnitt bezugnehmend auf die entsprechenden vorangegangenen Kapitel (3.1.1 und 3.1.2) nun auf die Möglichkeiten von CEUS auf diesem Gebiet noch einmal zusammenfassend eingegangen werden.

3.1.3.1 DETEKTION FOKALER LEBERLÄSIONEN

Ein Rundherd mit Wash-Out in der portalvenösen Phase und Spät-Phase gilt als Leitbefund in der Detektion bösartiger Leberläsionen (20,95). Wie aus mehreren Publikationen hervorgeht, weist der CEUS eine höhere Rate als der konventionelle Ultraschall in der Detektion von Metastasen der Leber auf (69,75,96-98).

Auch im Vergleich zu CT und MRT kann CEUS als ähnlich aussagekräftig angesehen werden, wenn es um die Erkennung von Lebermetastasen geht (69,74,75). Die Detektion eines HCC profitiert vor allem vom Einsatz von UCAs, mit denen die postvaskuläre Phase beurteilt werden kann. Hier ist ein HCC oft als Enhancement-Defekt detektierbar (81,82,84,99).

3.1.3.2 CHARAKTERISIERUNG FOKALER LEBERLÄSIONEN

Eine wichtige Rolle kommt dem CEUS auch in der Charakterisierung von fokalen Leberläsionen zu. Eine Beurteilung der Dignität ist in einem großen Teil der Fälle möglich, wobei für benigne Läsionen ein bis in die Spätphase (und gegebenenfalls darüber hinaus) nachweisbares Enhancement charakteristisch ist, während maligne Läsionen in diesen Phasen typischerweise ein Wash-Out, Hypoenhancement bzw. Kontrastmittelaussparungen aufweisen. Eine weitere Artdiagnose kann anhand mehr oder weniger spezifischer Enhancementmuster präzisiert werden (20,41,95,100). Diese Kontrastierungsmuster werden in Kapitel 3.2.1 und 3.2.2

genauer dargestellt. So kann CEUS nach derzeitiger Studienlage zur Charakterisierung bzw. Differentialdiagnostik folgender FLLs herangezogen werden (**Tab.2**):

BENIGNE LÄSIONEN	MALIGNE LÄSIONEN
Hepatozelluläres Adenom	Lebermetastasen
Fokal noduläre Hyperplasie	Intrahepatisches Cholangiozelluläres Karzinom
Hämangiom	Hepatozelluläres Karzinom
Cholangiozelluläres Adenom	Lymphome
Angiomyolipom	Sarkome
Abszesse bzw. Entzündungen	
Fettinfiltrate im Leberparenchym	

Tabelle 2: Übersicht charakterisierbarer fokaler Leberläsionen. Eigene Darstellung.

In vielen Fällen kann mittels CEUS-Untersuchungen eine Diagnose gestellt oder bestätigt werden (20,95,101). Große Multicenter-Studien haben die Nützlichkeit des CEUS in der Charakterisierung von FLLs bestätigt. Eine Studie der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) weist eine 90,3%ige Genauigkeit in der Diagnose von FLLs und hinsichtlich der Dignitätsbestimmung Werte von 95,8% Sensitivität und 83,1% Spezifität, aus. Die positiven und negativen prädiktiven Werte in dieser Hinsicht sind mit jeweils über 95% ebenfalls sehr hoch. Betreffend die Artdiagnose lag der CEUS in über 80% der Fälle von FNH, Hämangiomen und dem hepatozelluläre Karzinom richtig. Die Rate für die korrekte Diagnose von Metastasen (91,4%) lag sogar darüber, jene für die korrekte Diagnose von Adenomen (57,9%) allerdings darunter (32,34,101).

Auch eine große französische Studie kommt zu ähnlichen Ergebnissen, wenn auch dort die einzelnen Ergebnisse (79% Sensitivität, 88% Spezifität und 86,1% Genauigkeit) für die Unterscheidung gut- und bösartiger Läsionen nicht ganz so hoch ausfallen (101,102).

Abbildung 3 (**Abb.3**) stellt einzelne, typische Enhancementmuster in einem Algorithmus zur Charakterisierung fokaler Leberläsionen sehr anschaulich dar.

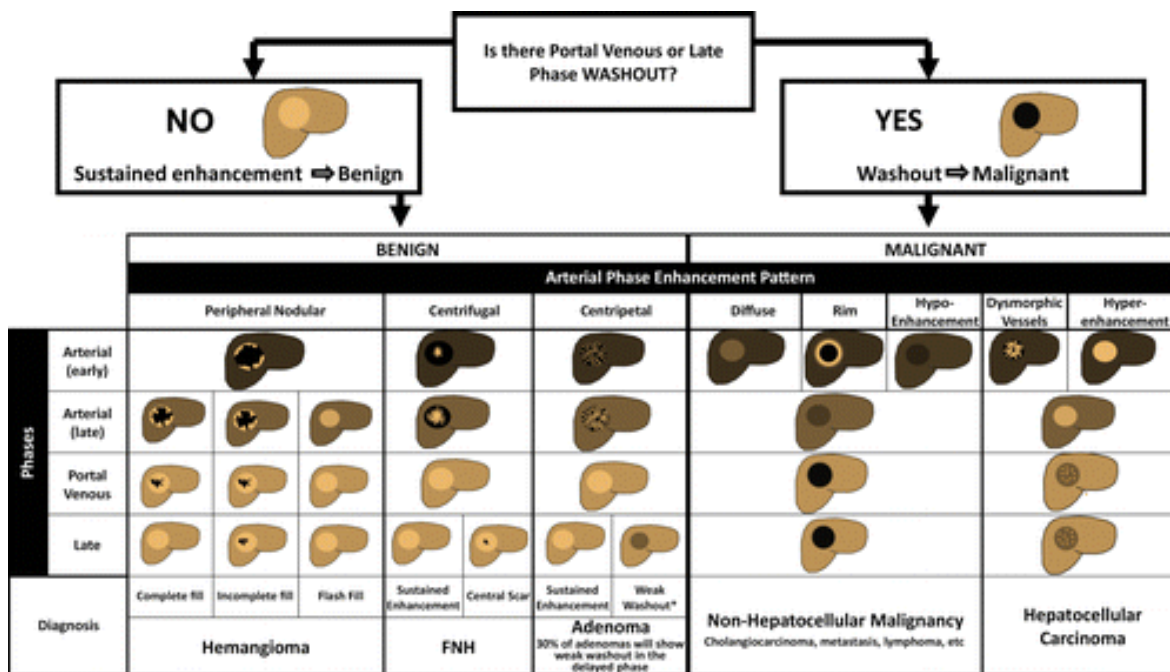


Abbildung 3: Algorithmus zur Charakterisierung fokaler Leberläsionen mit CEUS. Beige Farbgebung stellt Kontrastmittel dar, schwarz bedeutet kein Enhancement. Quelle: Modifiziert nach Wilson SR, Burns PN. An algorithm for the diagnosis of focal liver masses using microbubble contrast enhanced pulse-inversion sonography. Am J Roentgenol 2006; 186: 1401-1412

Vor der Durchführung einer **Biopsie** einer FLL kann mit Hilfe eines CEUS die Darstellung des Zielareals in der Leber verbessert werden. Vor allem die Identifikation von vitalem Tumorgewebe gelingt mittels CEUS sehr gut. So kann die ungewollte bioptische Entnahme aus nekrotischen Tumoranteilen vermieden werden (103-105). Der CEUS erhöht gegenüber dem konventionellen US die Rate der erfolgreichen Leberbiopsien auf annähernd 100% (98,7%) bzw. die Sensitivität auf exakt 100% (104,106).

Im Rahmen einer **Ablationstherapie** und zur **Beurteilung des Therapieerfolgs** bzw. zum Follow-Up kann der CEUS von Nutzen sein und als alternative oder zusätzliche Methode zu CT und/oder MRT zum Einsatz kommen (20,107-110). Von

der Planung des Therapieablaufs über die Platzierung der Nadel bis hin zur intraprozeduralen Beurteilung der nekrotisierten Tumorbezirke, die sich als Kontrastdefekte in allen Phasen darstellen, lässt sich der CEUS einsetzen (20,95,111). Auch als Teil der Bildgebungsmodalitäten beim Fusion-Imaging kommt der CEUS zur Anwendung. In der Kombination CEUS/CE-MRT/CE-CT können hier bei der Radiofrequenztherapie eines hepatozellulären Karzinoms schlecht sichtbare Läsionen besser detektiert werden (112).

Der IO-CEUS, intraoperativer kontrastmittelverstärkter Ultraschall, wird eingesetzt, um festzustellen, ob das Ausmaß der chirurgischen Intervention ausreichend war. Hier hat sich gezeigt, dass der IO-CEUS eine höhere Sensitivität und Spezifität als die CE-CT, CE-MRT und der konventionelle intraoperativer US hat (20,113-117).

Um das **Therapieansprechen** auf die antiangiogenetische Wirkung von Chemotherapeutika zu evaluieren, eignet sich die Fähigkeit des Dynamic-Contrast-Enhanced- Ultrasound (DCE-US), Perfusionsverhältnisse in fokalen Leberläsionen quantitativ zu erfassen. Es hat sich gezeigt, dass mittels DCE-US eine Beurteilung bzw. sogar eine Vorhersage des Therapieansprechens noch vor einer erfassbaren Größenabnahme des Tumors möglich ist (71,118-120).

3.1.4 PORTALVENENTHROMBOSE

Da das Vorliegen einer Portalvenenthrombose im Rahmen eines HCC das therapeutische Vorgehen beeinflusst, ist hier die Unterscheidung eines benignen von einem malignen Thrombus von großer Bedeutung (71,121). In mehreren Studien wurde gezeigt, dass der CEUS sich sehr gut eignet, um diese Unterscheidung zu treffen, wobei stets hohe Werte für Spezifität und Sensitivität festgestellt werden konnten (121-124).

Hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität zeigt sich der CEUS dem Farbdoppler-Ultraschall eindeutig überlegen und sollte auch als Alternative zur kontrastmittelverstärkten CT und MRT in Betracht gezogen werden, falls diese aufgrund vorbestehender Nierenschäden kontraindiziert oder risikobehaftet wären oder wenn ionisierende Strahlung beispielsweise und besonders bei Kindern vermieden werden sollte (122). Rossi et al. konnten im direkten Vergleich von CEUS und CE-CT zur Unterscheidung gut- und bösartiger portalvenöser Thromben eine Überlegenheit des CEUS feststellen (125).

3.1.5 GRENZEN

Eine Reihe von in der Leber detektierbaren, benignen Strukturen wie Abszesse, Zysten und nekrotische Gewebsbezirke können aufgrund ihres fehlenden Enhancements fälschlicherweise als maligne interpretiert werden. Auch zeigen Raumforderungen über 50 mm Durchmesser oft einen degenerativen und desmoplastischen Umbau und weisen so kein spezifisches Enhancementmuster mehr auf, das zur Identifizierung beitragen könnte (126,127).

Die Meinungen, ob sich der CEUS als primäres Diagnoseinstrument zur sicheren Feststellung eines HCC oder der Charakterisierung von unklaren Knoten bei Zirrhosepatientinnen/Zirrhosepatienten eignet, sind uneinheitlich (20). Dies spiegelt sich auch in Empfehlungen radiologischer Gesellschaften verschiedener Nationalstaaten wider, die den CEUS teilweise als ergänzendes Verfahren zu CT und MRT akzeptieren (128-130), oder (wieder) aus den Empfehlungen entfernt haben (131). Obwohl Studien die Vorteile des CEUS belegen (70,71,87,88) und die Expertenmeinung vorherrscht, dass der CEUS sich gerade zur Etablierung einer frühen und schnellen Diagnose ausgezeichnet eignet (20), muss zum Staging und zur Therapieplanung nach wie vor ein CT oder MRT herangezogen werden (20,89,132).

3.2 CEUS DER GALLENBLASE UND GALLENWEGE

3.2.1 NEOPLASIEN DER GALLENBLASE

3.2.1.1 BENIGNE NEOPLASIEN

Durch die Analyse des Anreicherungsmusters und der Darstellung einer intakten Gallenblasenwand kann mit dem CEUS ein Beitrag zur Abklärung von Adenomen geleistet werden (133), ebenso gelingt durch dieses Vorgehen eine Abgrenzung von kleinen Polypen (134). Dennoch ist nicht gesichert, ob mit dem CEUS eine eindeutige Differenzierung zwischen Polypen und Adenomen erfolgen kann (134).

3.2.1.2 GALLENBLASENKARZINOME

Gegenüber dem konventionellen US weist der CEUS eine beträchtlich höhere Sensitivität und Spezifität auf und zeigt sich als gut geeignete Methode zur Diagnostik von Gallenblasenkarzinomen (135,136). Wichtig in diesem Zusammenhang ist die gute Differenzierbarkeit zwischen Karzinomen und Gallenblasen-Sludge (136,137). Der CEUS erlaubt zwar keine konkreten Aussagen zu Gut- oder Bösartigkeit von Tumoren (138), Infiltrationen des umliegenden Gewebes und eine desintegrierte Wandstruktur weisen jedoch auf ein malignes Geschehen hin (133,134,137,139).

Zur Beurteilung gut- und bösartiger Gallenblasenneoplasien bietet der CEUS Vorteile gegenüber konventionellem US und CT. Im Vergleich zur CT punktet der CEUS mit einer höheren räumlichen Auflösung und kann das Übersehen von sehr kleinen tumorösen Veränderungen verhindern. Im Vergleich zu konventionellem Ultraschall ermöglicht der CEUS eine frühere Erkennung einer Infiltration in die Leber und die Abgrenzung neoplastischer Läsionen von Sludge (140).

3.2.2 CHOLEZYSTITIDEN

Es gibt Hinweise darauf, dass der CEUS zur Differenzierung akuter Cholezystiden von chronischen Cholezystiden herangezogen werden kann, da ein Großteil der Akutpatientinnen/Akutpatienten ein starkes Enhancement innerhalb der Gallenblasenwand aufweist (141).

3.2.2.1 AKUTE CHOLEZYSTITIS

Die weiterführende Verwendung von UCAs bei Patientinnen/Patienten mit Hinweis auf eine akute Cholezystitis mit kompliziertem Verlauf im konventionellen US kann vor allem über fehlendes Enhancement der Gallenblasenwand schnell zur korrekten Diagnose eines gangränösen Geschehens oder einer Perforation führen (142). Somit scheint sich der CEUS als empfehlenswerte Methode zur Diagnostik zu präsentieren (143,144).

3.2.2.2 CHRONISCHE CHOLEZYSTITIS

In diesem Zusammenhang kann der CEUS in der Aufdeckung eines verschleierte Gallenblasenkarzinoms von Bedeutung sein (138,139). Hierbei ist eine zwar verdickte, aber intakte Gallenblasenwand das Kriterium zur Abgrenzung von einem Gallenblasenkarzinom (145).

3.2.3 CEH-EUS DER GALLENBLASE

In der Contrast-Enhanced-Harmonic-Endoscopic-Ultrasonography der Gallenblase lassen sich eher benigne Veränderungen an fehlendem oder eventuell am homogenen Enhancement erkennen. Maligne Vorgänge wiederum präsentieren sich durch Perfusionsdefekte und/oder heterogene Kontrastierung (146,147). In

einer jüngeren Veröffentlichung konnte gezeigt werden, dass der CEH-EUS hohe diagnostische Genauigkeit, Sensitivität und Spezifität von 96%, 90% und 98% in der Diagnose von Gallenblasenkarzinomen aufweist. Noch höher (99%-100%-99%) fielen die Werte für die wichtige Abgrenzung solider Läsionen von Gallenblasen-Sludge aus (148).

3.2.4 NEOPLASMIEN DER GALLENGÄNGE

Sowohl das benigne Zystadenom als auch die maligne entartete Form, das Zystadenokarzinom der Gallengänge zeigen sich hinsichtlich ihres Kontrastierungsverhaltens sehr ähnlich mit arteriellem Enhancement und Wash-Out und Hypoenhancement in der portalvenösen und Spätphase (145,149) und können mittels konventionellem oder kontrastmittelverstärktem US nicht eindeutig unterschieden werden (150). Auch villöse Adenome zeigen ein sehr ähnliches Enhancementmuster und können somit zumindest besser von Sludge abgegrenzt werden, als dies im Grauwert-US der Fall wäre (145,150).

3.2.5 CEUS IM RAHMEN VON CHOLANGIOGRAPHIEN

Obwohl auch die Verwendung des CEUS im Rahmen einer endoskopischen retrograden Cholangiographie untersucht wurde (151), hat sich die Verwendung von UCAs vor allem in der Durchführung einer perkutanen transhepatischen Ultraschall-Cholangiographie empfohlen. Dadurch lässt sich sowohl das Gallengangsnetzwerk weitläufig darstellen als auch die Insertion und Lage von Kathetern und Nadeln überprüfen und verfolgen (152,153), wobei der Grad der Obstruktion mit hundertprozentiger Sicherheit festgelegt werden kann (154).

3.3 CEUS DES PANKREAS

3.3.1 PANKREATITIDEN

3.3.1.1 AKUTE PANKREATITIS

Im Falle der akuten Pankreatitis gelingt mittels CEUS die Lokalisierung und Begrenzung nekrotischer Bezirke mit äußerst hoher Genauigkeit (97,4 %). Diese zeigen kein Enhancement. Nach erfolgtem Staging durch eine CT-Untersuchung kann der CEUS dem Follow-Up dienen, um die Häufigkeit der Strahlen-Exposition zu vermindern (155,156). Auch kann der CEUS zuverlässig Auskunft über den Schweregrad einer akuten Pankreatitis geben (157).

3.3.1.2 CHRONISCHE PANKREATITIS UND AUTOIMMUNPANKREATITIS

Im Falle fibrosierender Pankreatitiden und autoimmunologisch bedingter Pankreatitiden fällt die Unterscheidung zu normalem Pankreasparenchym schwer (158). Der CEUS kann aber wertvolle Dienste in der Abgrenzung vor allem zu Karzinomen leisten (159).

3.3.2 PSEUDOZYSTEN DES PANKREAS

In der Diagnostik von Pseudozysten leistet der CEUS mit einer beinahe 100%igen Sensitivität und Spezifität einen entscheidenden Beitrag (160,161). Pseudozysten zeigen sich im CEUS sogar dann echofrei, wenn sie im konventionellen US heterogen erscheinen (160,162).

3.3.3 BENIGNE NEOPLASIEN DES PANKREAS

3.3.3.1 SERÖSES ZYSTADENOM

Viele kleine Zysten und die diese unterteilenden Septen, deren Vaskularisation sich mittels CEUS darstellen lässt (163), charakterisieren das seröse Zystadenom im Ultraschall. Die Differentialdiagnose zu muzinös-zystischen Tumoren kann mittels CEUS erleichtert werden (161).

3.3.4 POTENZIELL MALIGNEN / MALIGNEN NEOPLASIEN DES PANKREAS

3.3.4.1 MUZINÖS-ZYSTISCHE TUMOREN

Wenige größere zystische Strukturen mit oft atypisch veränderten und verdickten Wandstrukturen und knotigen wandassoziierten Anteilen weisen im CEUS auf einen muzinös-zystischen Tumor hin (160,161,162).

3.3.4.2 DUKTALES ADENOKARZINOM

Mittels CEUS lassen sich Adenokarzinome besser vom umliegenden Gewebe abgrenzen, außerdem lässt sich die Beziehung zu umliegenden Gefäßen genauer darstellen als im konventionellen US (164). Weiters zeigt sich das duktales Adenokarzinom aufgrund der hohen desmoplastischen Aktivität und der geringen Gefäßversorgung im überwiegenden Teil der untersuchten Fälle als hypoechoisch über alle Phasen hinweg (158,162,165-167).

3.3.4.3 NEUROENDOKRINE TUMOREN

Diese Tumoren zeigen sich aufgrund ihrer starken Gefäßversorgung typischerweise als hyperenhancing in der arteriellen Phase, auch bei einem negativen Befund in der Untersuchung durch Doppler-Verfahren (168,169).

Es konnte gezeigt werden, dass der CEUS vermutlich prädiktive Aussagen über das Therapieansprechen von neuroendokrinen Tumoren des Pankreas auf eine Somatostatin-Analoga-Therapie zulässt (170).

3.3.5 CE-EUS DES PANKREAS

Vor allem in der Differentialdiagnostik empfiehlt sich der Einsatz des CE-EUS.

Bezüglich der Unterscheidung von Pseudozysten und zystischen Tumoren kann der kontrastmittelverstärkte endoskopische Ultraschall mit niedrigem mechanischem Index (Low-MI-CE-EUS) gute Dienste leisten (171,172) (**Abb. 4** nächste Seite).

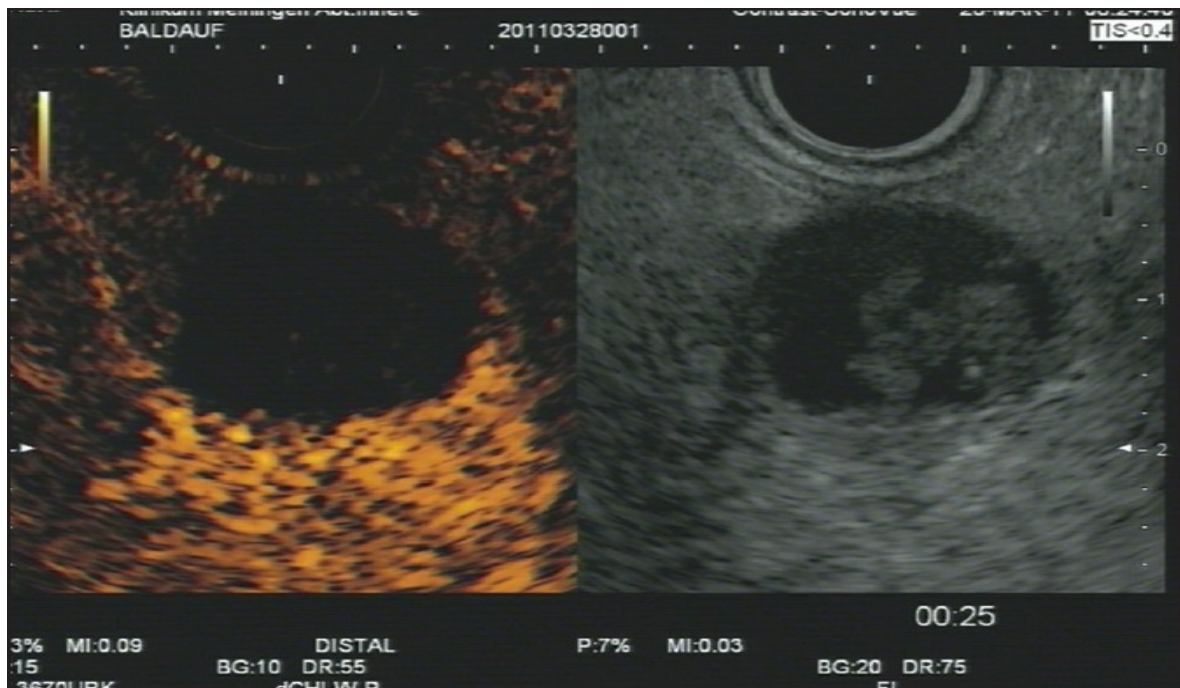


Abbildung 4: Pseudozyste des Pankreas im CE-EUS. B-Mode-US-Bild (rechts) mit undefinierbaren echogenen Strukturen innerhalb der Zyste, Tumor nicht ausgeschlossen. Im Low-MI-CE-EUS (links) eindeutig kein Enhancement innerhalb der Zyste oder der Zystenwand, somit starker Hinweis auf eine Pseudozyste. Quelle: Modifiziert nach Hocke M, Cui XW, Domagk D, Ignee A, Dietrich CF. Pancreatic cystic lesion: The value of contrast-enhanced endoscopic ultrasound to influence the clinical pathway. *Endosc Ultrasound* 2014; 3: 123-130

Mittels kontrastverstärktem endoskopischen Doppler-US kann eine Abgrenzung eines Adenokarzinoms zu einer fokalen Pankreatitis erfolgen. Während sich in Entzündungsarealen sowohl Arteriolen als auch Venolen finden, weisen Adenokarzinome so gut wie keine Venolen auf (173-175).

Dietrich et al. konnten in einer retrospektiven Multicenterstudie zeigen, dass die diagnostische Genauigkeit des CEH-EUS in der Differentialdiagnostik von Pankreasläsionen auch unter einer Größe von 15 mm bei hohen 86% liegt (176).

3.3.6 VERGLEICH MIT ANDEREN BILDGEBENDEN VERFAHREN

Schon sehr früh wurde festgestellt, dass der CEUS in der Beurteilung der Gefäßversorgung von Tumoren des Pankreas der Spiral-Computertomographie überlegen ist (177).

Gerade wenn es um Läsionen unter 20 mm Größe geht, weist der CED-EUS hinsichtlich Erkennung und Differentialdiagnose eine höhere Genauigkeit auf als eine kontrastmittelverstärkte CT (178). Ran et al. stellten fest, dass der CEUS in der Erkennung von soliden Pankreastumoren eine zumindest der MRT gleichwertige, wenn nicht höhere Sensitivität aufweist und in Kombination mit einem endoskopischen US ebenso wie in der Kombination mit einer CT eine deutliche Steigerung der Sensitivität erzielt werden kann (179). Ebenso zeigt sich der CE-EUS dem konventionellem US und auch der CE-CT überlegen, wenn es um die Beurteilung von Zysteninhalten und deren Differenzierung von wandständigen Knoten geht (172,180,181).

3.4 CEUS DER MILZ

3.4.1 HYPOSPLENISMUS

Eine funktionelle Hypo- oder Asplenie stellt sich im CEUS durch vermindertes bzw. gänzlich fehlendes Enhancement dar. Hinsichtlich Sensitivität und Spezifität lässt sich nach derzeitiger Studienlage aber keine konkrete Aussage über die Wertigkeit des CEUS in der Diagnostik einer funktionellen Asplenie treffen (182).

3.4.2 SPLENOMEGALIE

Da sich eine vergrößerte Milz im CEUS ident einer normaldimensionierten Milz darstellt, können hier nach derzeitigem Wissenstand keine wertvollen Erkenntnisse gewonnen werden (182).

3.4.3 ABSZESSE

Abszesse der Milz zeigen sich vor allem in der venösen Phase als non-bis hypo-enhancende Areale (Nekrosen, Flüssigkeit), umgeben von einem sehr wohl enhancenden Rand, wobei die Erkennung früher Abszesse aufgrund ihres unspezifischen Enhancementmusters schwerfallen kann (182,183). Auch Mikroabszesse können im CEUS erkannt werden (182).

3.4.4 INFARKT

Bei einem totalen Milzinfarkt zeigt sich überhaupt kein Enhancement (182). Ansonsten liefert der CEUS ein genaues Bild vom Ausmaß des Infarkts, der sich typischerweise als flügelförmige Aussparung im Enhancement zeigt (182,184) (**Abb.5**).

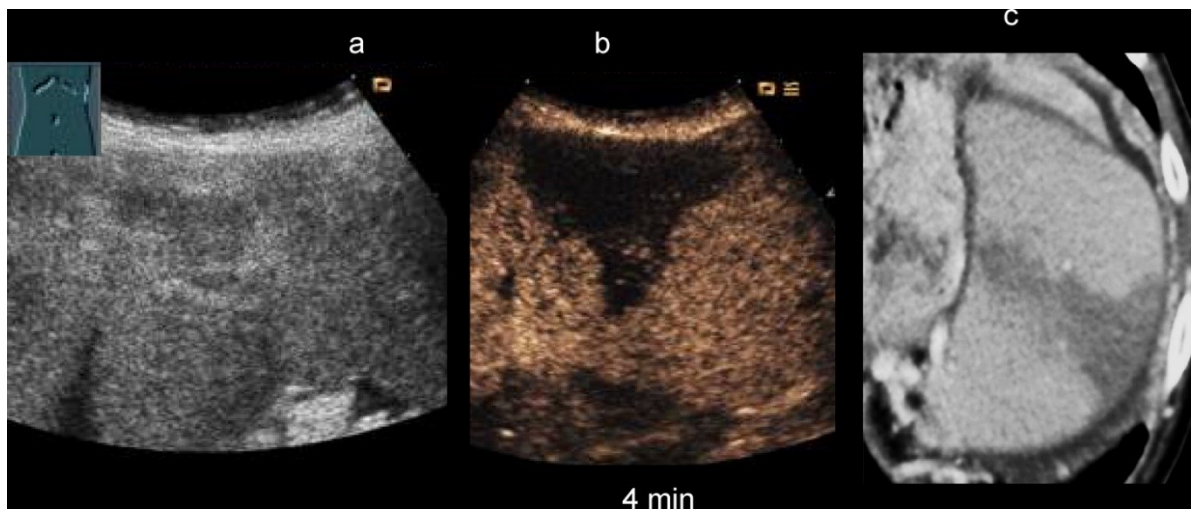


Abbildung 5: Kontrastaussparung bei Milzinfarkt im CEUS . Im CEUS deutliche flügelförmige Kontrastaussparung (Bild **b**). Links das B-Mode-Bild (Bild **a**) und rechts die Bestätigung des Infarkts durch die Kontrastmittel-CT (Bild **c**). Quelle: Modifiziert nach Görg C. The forgotten organ: contrast enhanced sonography of the spleen. Eur J Radiol 2007; 64: 189-201

3.4.5 LAZERATIONEN UND RUPTUREN DER MILZ

Sollte es zu einer massiven Milzruptur gekommen sein, stellt sich diese durch eine nicht mehr vorhandene oder stark anormale Organstruktur und das Organ umgebende Anreicherungen von UCA dar (185,186). Lazerierte Organbezirke präsentieren sich im CEUS eindeutig als hypo- bzw. non-enhancende Areale (182,185). Solche Lazerationen des Parenchyms lassen sich in der arteriellen Phase als Füllungsdefekte gut darstellen. Da die Milz als „Mikroblasen-Filter“ (187)

agiert, gilt es, in der venösen Phase hypoenhancende Strukturen nicht mit Lazerationen zu verwechseln. Der Nachweis schon weniger Mikroblassen weist auf Gefäße hin (186). Neuere Ergebnisse zeigen, dass der CEUS ein verlässliches Tool zur Diagnostik und im Follow-Up nach Niedrig-Energie-Traumen zu sein scheint (188).

3.4.6 NEOPLASIEN DER MILZ

3.4.6.1 BENIGNE NEOPLASIEN DER MILZ

Hämangiome zeichnen sich meist durch schwaches Kontrastmittel-Enhancement über alle drei Phasen, ein rasches Wash-In und vor allem ein Isoenhancement bis über die Spätphase hinaus, aus, wobei diese Befunde aufgrund der großen Diversität im Enhancementmuster von Hämangiomen nur als Hinweis auf Gutartigkeit gedeutet werden dürfen (189,190,191).

3.4.6.2 MALIGNNE NEOPLASIEN DER MILZ

Ein Enhancement in der arteriellen Phase kombiniert mit einem deutlichen und raschen Wash-Out in der Spätphase spricht hingegen für einen malignen Prozess, obwohl hierbei die Abgrenzung von beispielsweise Hämangiomen oder Hamartomen aufgrund eines ähnlichen Ausschwemmverhaltens schwierig sein kann (192,193,194). Insbesondere die Evaluation der Kombination von hypovaskulärem Enhancement mit unscharf begrenzten Rändern scheint hier einer neueren Studie nach die diagnostische Genauigkeit im Sinne einer Malignität stark steigern zu können (195). In einer retrospektiven Studie betreffend Milz-Metastasen konnte durch CEUS die Quote an erkannten Metastasen um 38% gesteigert werden (196).

3.4.7 Ektopes Milzgewebe

Durch CEUS kann der Nachweis oder Ausschluss einer Nebenmilz erfolgen, da diese dasselbe Enhancementmuster wie Milzgewebe zeigt (197). Dies ist vor allem in differentialdiagnostischer Hinsicht wichtig.

3.4.8 VERGLEICH MIT ANDEREN RADIOLOGISCHEN VERFAHREN

Eine aktuelle Studie kommt zum Schluss, dass der CEUS im Follow-Up von Milzverletzungen die Kontrastmittel-CT nahezu gleichwertig ersetzen kann (198).

Weist die CEUS-Untersuchung auf eine benigne Natur einer Läsion hin, hat sich gezeigt, dass eine Bestätigung durch eine CT nur bedingt von Nutzen ist (193). Taibbi et al. (190) weisen allerdings darauf hin, dass zur genauen Charakterisierung von Hämangiomen unbedingt Verfahren wie CT oder MRT herangezogen werden sollten oder zumindest indiziert sind, sollte der CEUS keine sichere Charakterisierung zulassen (189).

Bezüglich der Identifizierung von im konventionellen US nicht darstellbaren Läsionen bei Lymphompatientinnen/Lymphompatienten zeigt der CEUS im Vergleich zur CT eine 90%ige Sensitivität und eine 100%ige Spezifität (199). Obwohl zur Gewährleistung eines genauen Stagings bei Patientinnen/Patienten mit hämatologischen Krebserkrankungen eine CT und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) notwendig ist, kann bei unklarem PET-Befund der CEUS weiteren Aufschluss geben (200).

3.5 CEUS DES GASTROINTESTINALTRAKTS

3.5.1 GASTRITIS

Es hat sich gezeigt, dass gewisse diagnostische Parameter und vor allem die Kombination von qualitativen und quantitativen Merkmalen eines CEUS die Abgrenzung entzündlicher Vorgänge von einem malignen Geschehen erleichtern können (201). Ebenso scheint in der Diagnostik von Gastritiden das Double Contrast-Enhanced-Verfahren, bei dem zusätzlich zum intravenös applizierten UCA ein speziell zu diesem Zweck entwickeltes intragastral verbleibendes UCA oral appliziert wird, die Beurteilung von Ulzerationen zu verbessern (202).

3.5.2 NEOPLASIEN DES GASTROINTESTINALTRAKTS

3.5.2.1 MAGENKARZINOM

Obwohl mehrere Studien (201,203-205) dem CEUS großes Potential in der Bewertung von Magenkarzinomen bescheinigen, wird ebenfalls darauf hingewiesen, dass Studien mit größeren Fallzahlen notwendig sein werden, um den Wert des Verfahrens in der Praxis zu untermauern (203,204). Besonders der CE-EUS kann herangezogen werden, um die Neoangiogenese von Magenkarzinomen zu beurteilen (206) und auch ein Therapieerfolg kann über Vaskularisationsparameter evaluiert werden (207). Ebenso zeigt sich das Double-Contrast-Enhanced-Verfahren hier als geeignetes Tool in der Diagnostik (208).

3.5.2.2 NEUROENDOKRINE TUMOREN

Obwohl sich auch ein charakteristisches Enhancementmuster feststellen lässt, eignet sich der CEUS in diesem Zusammenhang vor allem als Methode zum Nachweis von Metastasen in Leber und Lymphknoten (209).

3.5.2.3 GASTROINTESTINALE STROMATUMOREN

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) lassen sich durch ihre starke Vaskularisierung und dem somit präsenten Hyperenhancement mittels CE-EUS von gutartigen submukösen Raumforderungen unterscheiden (210,211).

Das Therapieansprechen von GIST auf antiangiogenetisch wirkende Arzneien wurde mittels CEUS mehrfach untersucht (212-214). Hierbei hat sich gezeigt, dass in erster Linie quantitative Analyseverfahren eine Einschätzung der frühen Veränderungen auf mikrovaskulärer Ebene beitragen können (213).

3.5.3 CHRONISCH-ENTZÜNDLICHE DARMERKRANKUNGEN

Nach Durchführung einer B-Mode-Untersuchung und einer Untersuchung mittels Doppler-Verfahren kann mithilfe eines CEUS die Mikrovaskularisation der Darmwand beurteilt werden und somit im Optimalfall zwischen gesundem und pathologisch verändertem Gewebe unterschieden werden (215). Generell erlaubt der CEUS eine Beurteilung der Durchblutungsverhältnisse in den entsprechenden Darmwandabschnitten, die größtenteils mit den MRT-Untersuchungs-Ergebnissen solcher Abschnitte übereinstimmen (216).

3.5.3.1 COLITIS ULCEROSA

Obwohl hier histologische Befunde hinsichtlich Entzündungszeichen und Krankheitsaktivität gut mit den Ergebnissen von CEUS-Untersuchungen übereinstimmen (217,218), konnten bis jetzt keine spezifischen diagnostischen Parameter zur Abgrenzung einer Colitis Ulcerosa von anderen Colitiden festgelegt werden (219).

3.5.3.2 MORBUS CROHN

Die Aktivität der entzündlichen Vorgänge kann mittels US-Überwachung der Wandschicht-Dicke und anhand von Doppler-US-Messwerten beurteilt werden, wobei die Anwendung geeigneter US-Kontrastmittel die Aussagekraft dieser Untersuchungen steigert (219-221). Der CEUS eignet sich also sehr gut, um eine Aussage über die Krankheitsaktivität eines Morbus Crohn zu treffen (217,222,223).

Auch hinsichtlich der Evaluierung eines Therapieerfolges während einer medikamentösen Therapie mit zum Beispiel monoklonalen Antikörpern scheint der CEUS eine geeignete und kostengünstige Alternative zu sein (217,224,225).

Bei einer vorliegenden Strikturen mit dadurch bedingter Obstruktion kann der CEUS zur Abgrenzung eines aktiven entzündlichen Geschehens von einer fibrotisch bedingten Stenose im betroffenen Abschnitt dienen, solange beide Vorgänge nicht gleichzeitig im selben Areal vorliegen (219,226). Besonders quantitative Parameter scheinen hier in der Unterscheidung des zugrundeliegenden Pathomechanismus Aussagekraft zu besitzen (227,228).

Durch intracavitäre Anwendung von UCAs gelingt eine Darstellung von Fisteln und deren genauen Verläufen (229).

Gänzlich echofreie Areale einer bestimmten Größe in oder in der Nähe eines betroffenen Darmwandabschnittes sprechen in der Regel eher für Abszesse als entzündliche Infiltrate (229,230).

3.5.4 ÖSOPHAGUSVARIZEN

Auch in der Diagnostik von Ösophagusvarizen kann sowohl der CEUS (231,232) als auch der CE-EUS (233) eingesetzt werden. Vor allem zur Evaluation bei Patientinnen/Patienten mit Leberzirrhose wurden hier Studien durchgeführt und es konnte gezeigt werden, dass die mittels CEUS erhobene Schichtdicke von Mukosa und Submukosa im distalen Ösophagus als Beurteilungsparameter geeignet scheint (232). Durch CE-EUS gelingt eine bessere Darstellung der Perfusionsverhältnisse innerhalb der Varizen (233).

3.5.5 VERGLEICH MIT ANDEREN RADIOLOGISCHEN VERFAHREN

Vor allem im präoperativen Staging von Magenkarzinomen hat sich der CEUS in verschiedenen Anwendungsmethoden empfohlen. Der DCE-US zeigt sich hier als geeignete Ergänzung zur Mehrschicht-Computertomographie (234) bzw. der kontrastmittelverstärkten CT, bei transabdominaler Anwendung und oral appliziertem UCA als ebenbürtig (235). Zhou et al. ermittelten, dass die diagnostische Genauigkeit betreffend Magenkarzinome signifikant höher ist als jene einer kontrastmittelverstärkten MRT (208). Auch in der Unterscheidung einer malignen Läsion des Magens von Gastritiden erhöht der CEUS die Genauigkeit im Vergleich zu konventionellem US (201).

In der Bildgebung hinsichtlich der Beurteilung der Krankheitsaktivität eines Morbus Crohn zeigt sich der CEUS dem Power-Doppler-Verfahren überlegen (222). CT- und CEUS-Befunde hinsichtlich entzündlicher Aktivität zeigen deutliche Überschneidungen (236). Der MRT muss sich CEUS in diesem Bereich allerdings geschlagen geben und sollte nur zum Zwecke zusätzlichen Erkenntnisgewinns bei unklarer Befundkonstellation eingesetzt werden (219,237). Anatomische und physiologische Faktoren, wie das Vorhandensein von Darmgasen oder die Peristaltik kommen bei der US-Darstellung des Darms als komplizierende Faktoren hinzu (21).

3.6 CEUS DES BLUTGEFÄSS- UND LYMPHSYSTEMS

3.6.1 BLUTUNGEN

Der CEUS erlaubt eine bessere Darstellung von Flussverhältnissen (in diesem Falle Blutfluss) als Farb- und Power-Doppler-Verfahren, wenn es um die Beurteilung von Blutungen geht (238).

Trotz einiger Vorteile (keine Strahlenexposition, geringe Kosten, rasche Durchführbarkeit) und der guten Ergebnisse hinsichtlich Sensitivität und Spezifität kann der CEUS die Kontrastmittel-CT im Rahmen eines Traumas nicht ersetzen. Bei Polytraumapatientinnen/Polytraumapatienten sollte nach dem Focused Assessment with Sonography for Trauma (FAST) ohne weitere Zeitverzögerung, die CEUS in diesem Fall darstellen würde, die CT oder gegebenenfalls ein chirurgischer Eingriff erfolgen (187,239).

Der CEUS eignet sich aber sehr gut, um nach vorangegangener FAST hämodynamisch stabilen Patientinnen/Patienten mit positivem Befund eine weitere Abklärung zukommen zu lassen und, um weitere Strahlenbelastung zu vermeiden, als Follow-Up-Methode nach vorangegangener CT und bei geeignetem Verlauf (186,240).

Je nach Ausmaß der Blutung zeigt sich im CEUS eine mehr oder weniger starke paravasale Ansammlung des UCAs (241,242).

3.6.2 AORTA

3.6.2.1 AORTENANEURYSMA

Vor allem zur Detektion einer Ruptur eines Aortenaneurysmas kann die zusätzliche UCA-Applikation zum konventionellen Ultraschall nützlich sein, da im Falle einer solchen das UCA extravasal nachweisbar wäre und auch gedeckte Rupturen mittels CEUS von einem entzündlichen abdominalen Aortenaneurysma unterschieden werden können (243-246). Sollte es nach einer Aortenaneurysmaruptur zur Bildung einer aortocavalen Fistel kommen, verbessert der CEUS auch hier die Darstellbarkeit (247).

Um die definitive Diagnose eines (rupturierten) abdominalen Aortenaneurysmas zu stellen, sollte eine computertomographische Angiographie (CTA) herangezogen werden (248). Es hat sich aber gezeigt, dass der Duplex-Ultraschall mit einer Sensitivität von bis zu 98% in der Diagnostik eines Aneurysmas ebenso geeignet ist und der CEUS hier in den zuvor genannten Anwendungsgebieten seinen Teil beitragen kann (243,249). Gerade im Notfallsetting sollte dies bedacht werden, falls ein Transport der Patientin/des Patienten zu einem CT-Gerät nicht möglich ist (250).

3.6.2.2 AORTENDISSEKTION

Der CEUS kann in den meisten Fällen bei der Darstellung und Unterscheidung von echtem und falschem Lumen behilflich sein, wobei das erstdetektierbare Enhancement dem echten Lumen entspricht bzw. eine spätere Kontrastierung auf das falsche Lumen hinweist (250-252).

Hier kann die Verwendung von UCAs unter Umständen (Follow-Up) den Einsatz einer CTA überflüssig machen, da mit Hilfe des CEUS eine weit höhere Sensitivität in der Diagnostik einer Dissektionen erzielt werden kann als dies mit dem konventionellen US der Fall wäre (250).

3.6.2.3 STENT-ENDOLEAKAGE

Aufgrund seiner Real-Time-Imaging Eigenschaften und seiner hohen Sensitivität auch für die Darstellung langsamer Flussgeschwindigkeiten, gibt es starke Argumente für den CEUS in der Detektion und Klassifikation von Endoleaks nach einer endovaskulären Aortenreparatur (EVAR) (250,253) (**Abb.6**).

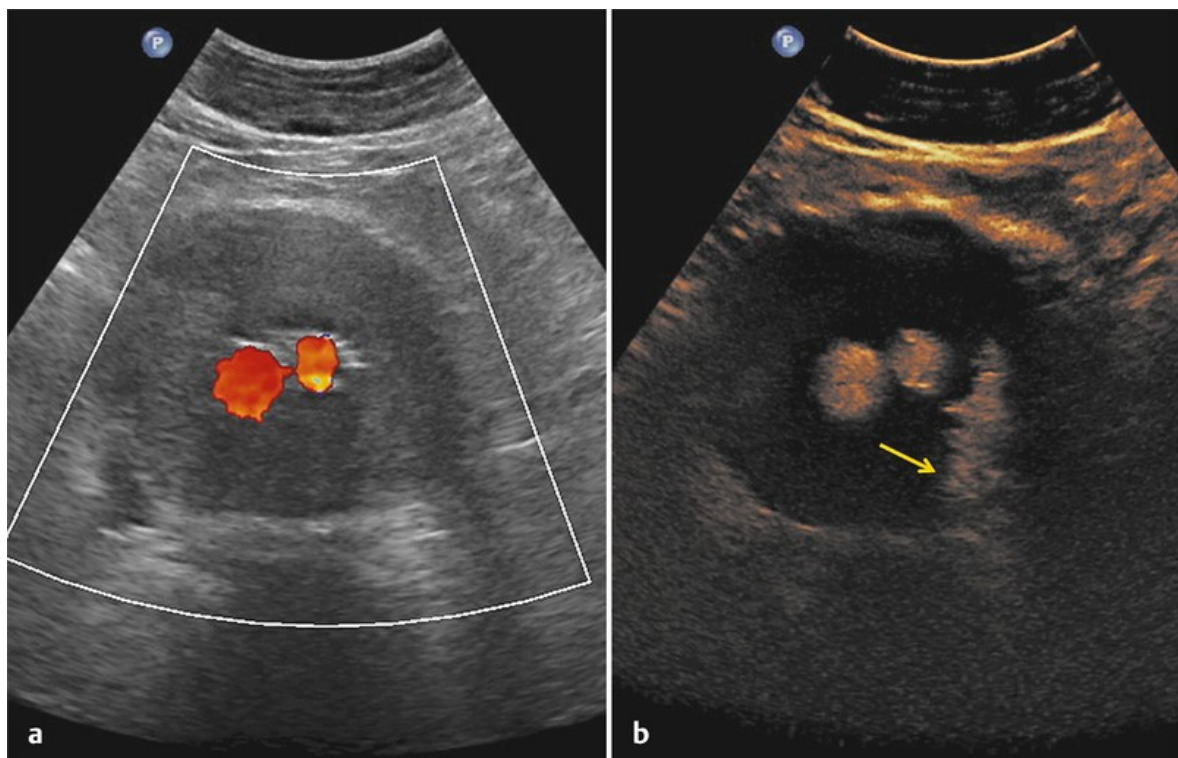


Abbildung 6: Endoleak im Farb-Doppler-US und CEUS. Im Farb-Doppler-US (Bild a) Endoleak nicht detektierbar, im CEUS eindeutiger Nachweis von Ultraschallkontrastmittel im Aneurysmasack (Bild b, gelber Pfeil). Quelle: Modifiziert nach Zimmermann H, Reiser M, Meimarakis G, Paprottka P, Clevert DA. New applications and Indications for Contrast-Enhanced Sonography in Endovascular Aortic Repair. Zentralbl Chir 2015; 140: 500-506

Aus diesem Grund wurde diese Thematik auch ausgiebig erforscht. Besonders mittels TIC-Analysen wurde in einer Studie basierend auf einem Vergleich mit der CTA eine Sensitivität von 99% und Spezifität von 93% festgestellt (254). Neuere Meta-Analysen und systemische Reviews kommen zu ähnlichen Ergebnissen (255-257). So werden dem CEUS und der Magnetresonananzangiographie (MRA) von

Guo et al. eine höhere Detektionsrate als der CTA und eine Gleichwertigkeit in Bezug auf die Klassifizierung bestimmter Endoleak-Typen bescheinigt (257).

3.6.3 ARTERIA CAROTIS

3.6.3.1 CAROTISDISSEKTION

In der Diagnostik von Carotidisdissektionen beschränkt sich die Rolle des CEUS auf eine Alternative bei gegebener Kontraindikation zur Durchführung einer MRA, wobei die Aussagekraft von konventionellen US-Untersuchungen gesteigert werden kann (258).

3.6.3.2 CAROTISSTENOSE

Die Verwendung von UCAs in Verbindung mit Doppler-Verfahren ermöglicht in den einschallbaren Abschnitten eine bessere Beurteilung des Stenosegrades bzw. einer kompletten Okklusion, besonders unter Verwendung des Low-MI-CEUS (258,259). Vergleichsstudien haben gezeigt, dass der CEUS in der Okklusionsbeurteilung sowohl nativen als auch kontrastmittelverstärkten MRT-Verfahren überlegen ist (260) und nahezu die Genauigkeit einer CTA erreicht (261).

Auch im Falle hochgradiger Stenosen mit großen Plaqueausmaßen weist der CEUS eine hohe Genauigkeit in der Abgrenzung des Plaques und der Darstellung der Perfusionsverhältnisse in den verschiedenen Stenoseabschnitten (prä-, intra-, post-) auf (258,262). Ebenso konnte gezeigt werden, dass mittels CEUS auch Plaques detektiert werden können, die im Farbdoppler-US unentdeckt geblieben wären (263).

Betreffend der Detektion von Plaqueulzerationen wurde dem CEUS ebenfalls eine höhere Sensitivität als dem Farbdopplerverfahren nachgewiesen (264).

Auch eignet sich der CEUS zur Darstellung und Evaluierung der Neoangiogenese in Plaques, wobei die Erkenntnisse in Übereinstimmung mit den Ergebnissen histologischer Untersuchungen stehen (265,266).

Nach einer Karotis-Angioplastie oder Karotis Endarteriektomie können durch die Verwendung von UCAs im Follow-Up Restenosen gut erkannt werden, da es zu weniger Artefakten als im konventionellen und Power-Doppler-US kommt (267-269).

Sollte es nach chirurgischer Intervention oder beim Setzen eines Zentralvenenkatheters zur Bildung einer arteriovenösen Fistel gekommen sein, kann der CEUS ebenfalls aufgrund der im Vergleich zum Doppler-Verfahren, geringeren Artefakte zur besseren Darstellung des Fistelverlaufs zum Einsatz kommen (270,271).

3.6.4 PERIPHERE ARTERIELLE VERSCHLUSSKRANKHEIT

Besonders die wichtige Darstellung der Mikrozirkulation und ihrer Pathologien lassen sich durch den CEUS bewerkstelligen (272). Hier wurde mit verschiedenen Herangehensweisen gearbeitet. Duerschmied et al. konnten zeigen, dass bei Patientinnen/Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (paVK) das Erreichen der maximalen Signalintensität in den unteren Extremitäten im Vergleich zu Gesunden deutlich verzögert ist (273). Eine andere Studie wies nach, dass bei Kontrastmittelapplikation in Ruhe und anschließender Belastung bei paVK-Patientinnen/paVK-Patienten kein signifikanter Anstieg der Perfusion festzustellen ist (274). Amarteifio et al. wiederum definierten den Anstieg der Signalintensitätskurve nach Öffnen einer Druckmanschette unter kontinuierlicher UCA-Infusion als wichtigsten Parameter zur Detektion einer pathologisch veränderten Mikrozirkulation (275,276).

3.6.5 VASKULITIDEN

Im Falle einer Takaysu-Arteriitis bzw. einer Riesenzellarteriitis kann mittels CEUS eine Aussage über die Krankheitsaktivität getroffen werden, die in Zusammenhang mit der Vaskularisierung der Gefäßwand steht, wobei unter anderem zur Vermeidung von Artefakten die Flash-Replenishment-Technik zum Einsatz kommen kann. Des Weiteren kann eine Verbesserung in der Darstellung des Gefäßlumens erzielt werden (277,278).

3.6.6 LYMPHSYSTEM

Vor allem im Rahmen von Brustkrebserkrankungen wurde die Rolle des CEUS in der Detektion und Beurteilung von Lymphknoten untersucht.

3.6.6.1 AUFFINDEN VON SENTINELLYMPHKNOTEN

Hierbei wird nahe dem Tumorgewebe Kontrastmittel unter die Haut gespritzt und entlang der Lymphgefäße bis zum Sentinel-Lymphknoten verfolgt. Der CEUS scheint ähnlich gute Ergebnisse zu liefern wie derzeit gängige Methoden (Radioisotope, Blue Dye) (279-282).

3.6.6.2 DIGNITÄTSBEURTEILUNG VON LYMPHKNOTEN

Der Low-MI-CEUS übertrifft die Aussagekraft einer konventionellen Doppler-US-Untersuchung hinsichtlich Sensitivität und Spezifität in der Beurteilung der Dignität von Lymphknoten und der Darstellbarkeit der Gefäßarchitektur (283-285).

Auch die Rolle des kontrastmittelverstärkten endoskopischen Ultraschalls wurde in diesem Zusammenhang einer Meta-Analyse unterzogen und trotz seiner hohen diagnostischen Genauigkeit, die mit jener einer Feinnadelaspiration und Elastographie vergleichbar ist, aufgrund mangelnder Sensitivität nicht zur Unterscheidung zwischen Benignität und Malignität empfohlen (286).

3.7 CEUS DER NIERE

3.7.1 ZYSTISCHE NIERENERKRANKUNGEN

Der CEUS glänzt hier durch seine hohe diagnostische Genauigkeit und eignet sich sowohl zur Charakterisierung von komplexen Zysten - vor allem nach der Bosniak-Klassifikation - als auch zur Verlaufskontrolle von Zysten, die keiner chirurgischen Intervention bedürfen (287-291). Weiters eignet sich der CEUS zur weiterführenden Diagnostik bei unklarer Befundkonstellation bzw. zur Unterscheidung benigner Zysten von anderen Tumoren der Nieren (292,293).

Bezüglich der Charakterisierung von komplexen Nierenzysten zeigt der CEUS eine dem CT vergleichbare, wenn nicht höhere diagnostische Genauigkeit (287,288,291). Auch in der Beurteilung eines möglichen chirurgischen Interventionsbedürfnisses von Zysten korrelieren CEUS-Befunde mit CT-Ergebnissen (289). Graumann et al. konnten zeigen, dass CT-, CEUS- und MRT-Befunde hinsichtlich der Klassifikation nach Bosniak in 80% der Fälle übereinstimmen (294). Der CEUS weist im Vergleich mit der MRT eine höhere Sensitivität aber eine geringere Spezifität auf (295).

3.7.2 ISCHÄMISCH BEDINGTE NIERENSCHÄDEN

Bei Verdacht auf einen Niereninfarkt hat sich der CEUS in Studien als verlässliches Diagnostikinstrument empfohlen (296-298). Die nicht-enhancenden, oft keilförmig erscheinenden Infarktareale können aufgrund des hohen räumlichen Auflösungsvermögens des CEUS auch gut von Nekrosen der Rinde abgegrenzt werden, bei denen im Gegensatz zu Infarkten die Durchblutung des Hilus nach wie vor gegeben ist (296).

Die Detektionsrate liegt hier über der von Farbdoppler-Verfahren und in etwa auf einem Niveau einer CE-CT (296,298).

3.7.3 NEPHRITIDEN

3.7.3.1 GLOMERULONEPHRITIS

Hier zeigt sich, dass der CEUS in der Früherkennung einer Glomerulonephritis eingesetzt werden könnte, da ein Zusammenhang zwischen TIC-Analysen und der Krankheitsaktivität besteht, wobei ein langsames Wash-Out charakteristisch zu sein scheint (299).

3.7.3.2 PYELONEPHRITIS

Der CEUS kann hier mit hoher Sensitivität und Spezifität zum Nachweis auch schon sehr kleiner Gewebsveränderungen dienen (300). Vor allem zur Erkennung, Beurteilung und zur Verlaufskontrolle von Abszessen im Rahmen einer Pyelonephritis, die sich als nicht-enhancende Bereiche präsentieren, ist der CEUS geeignet (301).

3.7.4 NEOPLASIEN DER NIERE

Betreffend Ausmaß und/oder Verteilung des Enhancements weisen die meisten Tumoren Unterschiede in zumindest einer der Phasen zu unauffälligem Nierenparenchym auf. Dies ist bei Pseudotumoren nicht der Fall, die in der Regel dasselbe Kontrastierungsverhalten wie das umgebende Gewebe zeigen und somit gut unterschieden werden können (21,302,303).

Obwohl einzelne Studien (304,305) zu dem Ergebnis kommen, dass der CEUS sich zur Charakterisierung von Nierentumoren eignet, zeigen sich in der Praxis dennoch keine zuverlässigen Diagnoseparameter zur Unterscheidung benigner von malignen Läsionen (21,287,306,307).

Ein Objekt laufender Forschung betreffend maligne Tumoren der Niere ist deren Ansprechen auf antiangiogenetische Therapieverfahren und dessen Visualisierbarkeit. Hier scheinen vor allem quantitative Parameter von Bedeutung zu sein (28,118).

Ignee et al. bescheinigen dem CEUS, hinsichtlich Charakterisierung und Staging eines Nierenzellkarzinoms der kontrastmittelverstärkten CT überlegen zu sein (308).

3.7.5 NIERENDIAGNOSTIK BEI ABDOMINALEM TRAUMA

Perirenale Hämatome, subkapsuläre Hämatome oder durch Traumata geschädigte Organbezirke stellen sich als Areale ohne Enhancement dar (186). Dennoch sollten instabile Patientinnen/Patienten und solche mit unklarer Befundkonstellation besser rasch einer CT zugeführt werden. Ein weiterer limitierender Faktor ist, dass UCAs als rein intravaskulär verbleibende Kontrastmittel nicht ins Sammelsystem der Niere übertreten und folglich nicht zur Detektion von Verletzungen des Kelchsystems geeignet sind (21).

3.7.6 CEUS IM RAHMEN VON ABLATIONSVERFAHREN

Vor der Tumorablation kann mittels CEUS die Vaskularisation des Tumors beurteilt werden, um nach erfolgter Behandlung Vergleichswerte zu haben (21,309). Der CEUS hat sich als geeignete Methode zur Beurteilung des Therapieerfolgs gezeigt

(309-312). Um jedoch den Erfolg der Ablation beurteilen zu können, sollte ein gewisses Zeitintervall verstrichen werden lassen, um die Aussagekraft des CEUS nicht durch ablationsbedingte Artefakte negativ zu beeinflussen (309). Im Follow-Up präsentiert sich der CEUS durch hohe Sensitivität und Spezifität als geeignetes Verfahren (311,312), auch um unnötige Strahlenbelastung zu vermeiden.

Besonders in der Erkennung von Residualtumoren und Rezidiven entsprechen die Werte für Sensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeit in etwa denen einer kontrastmittelverstärkten CT und kontrastmittelverstärkten MRT (310-312).

3.7.7 CEUS IM RAHMEN EINER PERKUTANEN NEPHROSTOMIE

Bei intravenöser Verabreichung eines UCAs gelingt eine bessere Darstellung von Nierensteinen, da sich das Nierenbeckenkelchsystem besser vom Nierenparenchym abhebt (313). Eine CEUS-geführte Punktion gelingt mittels intracavitärer Injektion eines UCAs über die Nadel, wobei durch Detektion von Mikroblasen im Sammelsystem der Niere oder ein durch den Harndruck bedingtes Rückfließen von Mikroblasen eine korrekte Punktion angenommen werden kann. Auch die passende Lage des Katheters kann auf diese Weise überprüft werden. Ebenso kann vor Entfernung des Nephrostomas eine Beurteilung über die freie Drainage des Urins vom Sammelsystem der Niere, über die Ureteren bis in die Blase durch den Nachweis von Mikroblasen erfolgen (314). So wird der CEUS in diesem Zusammenhang als strahlungsfreies Alternativverfahren mit hoher diagnostischer Sicherheit angesehen (315,316).

3.8 CEUS DER NEBENNIERE

3.8.1 NEOPLASIEN DER NEBENNIERE

In der Vergangenheit wurden teils widersprüchliche Studien zu diesem Thema veröffentlicht (317,318). Auch neuere Untersuchungen können hier keine eindeutigen Parameter zur Differenzierung gut- und bösartiger Nebennierentumoren identifizieren (319). Bei einigen Tumoren der Nebenniere gelingt mittels CEUS die Darstellung eines Hyperenhancements und darüber gegebenenfalls eine Charakterisierung. So etwa im Falle eines Phäochromozytoms, das auch durch charakteristische, nichtspeichernde nekrotische Areale gekennzeichnet ist (317).

Der CEUS wird hier lediglich als ergänzendes Verfahren zu CT und MRT in Betracht gezogen (319).

3.9 CEUS DER HARNBLASE

3.9.1 NEOPLASIEN DER HARNBLASE

Der CEUS weist bei der Erkennung von Karzinomen der Harnblase hohe Raten an Sensitivität und Spezifität auf (320,321). Typischerweise zeigen sich urotheliale Tumoren der Harnblase als enhancende Strukturen, was deren Abgrenzung von Hämatomen ermöglicht, die typischerweise kein Enhancement aufweisen (322). Auch im Grading und Staging von Harnblasentumoren scheint der CEUS eine Rolle einnehmen zu können, wobei vor allem die Analyse von TIC-Parametern vielversprechend erscheint, um in High- oder Low-Grade-Karzinome zu

differenzieren (323-325). Es wird allerdings darauf hingewiesen, dass weiterführende Studien erforderlich sind.

Obwohl der CEUS dem konventionellen B-Mode-US bei der Erkennung von Infiltrationen der Muscularis der Blasenwand überlegen ist (323), einen Detektionsgrad in etwa auf dem Niveau einer MRT aufweisen kann (320) und somit im Grading einen Platz finden könnte (324), bleiben histopathologische Untersuchungen und CT und MRT in der Diagnostik und vor allem im Staging die aussagekräftigeren Instrumente (320,324).

3.9.2 VESIKOURETERALER REFLUX

Besonders um die Strahlenbelastung im Rahmen eines konventionellen Miktionszystourethrogramms (MZU) bei Kindern zu vermeiden bzw. zu reduzieren, empfiehlt sich die Contrast-Enhanced Voiding Urosonography, kurz ceVUS. Nach Infusion des UCAs in die Blase, wird unter kontinuierlicher US-Darstellung der Nieren und der Blase, die Miktion der Patientin/des Patienten in verschiedenen Positionen beobachtet. Erscheinen Mikroblasen des UCAs in einem der beiden oder beiden Ureteren liegt die Diagnose eines vesikoureteralen Refluxes vor (326). Durch mehrere Studien wurde der hohe Wert der ceVUS in der Diagnostik des vesikoureteralen Refluxes nachgewiesen, wobei sich diese vor allem durch äußerst hohe Sensitivität und Spezifität und die Fähigkeit, auch schon geringste Mengen an rückfließendem UCA anzuzeigen, auszeichnet. Ein weiterer Vorteil liegt in der kontinuierlichen Darstellung während der ceVUS (327-332). Ebenso scheint der CEUS in der Diagnostik der Urethra einen Platz einnehmen zu können (332,333).

Verglichen mit anderen Verfahren in der Diagnostik des vesikoureteralen Refluxes, wie der MZU und der Radionuklid Zystographie, präsentiert sich die ceVUS als eindeutig überlegenes Verfahren (329) (**Abb.7**).

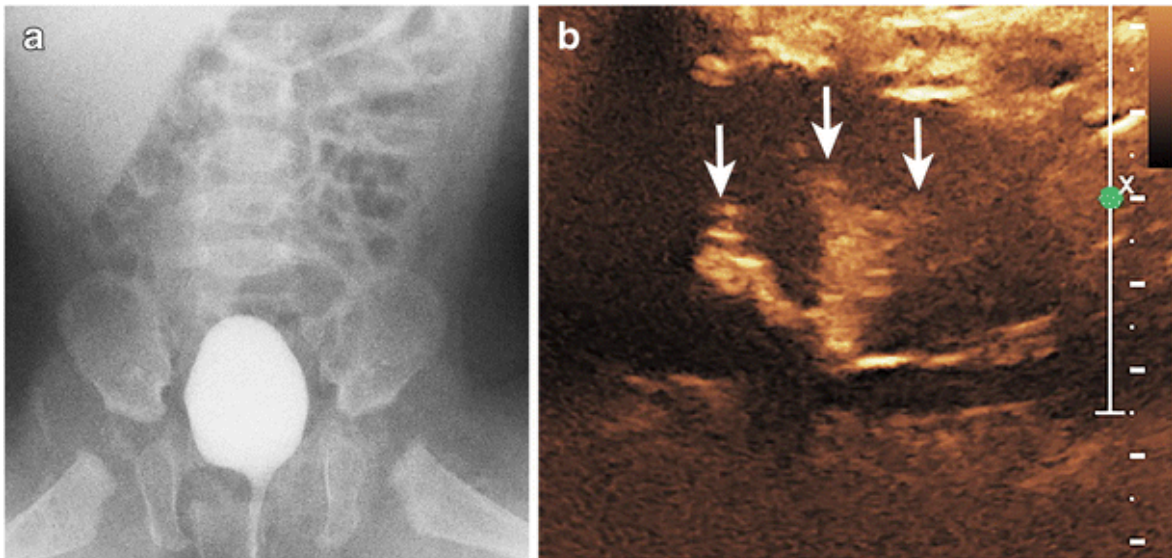


Abbildung 7: Vesikoureteraler Reflux im MZU und CEUS. Im MZU zeigt sich kein Reflux (Bild a). In der ceVUS hingegen zeigt sich der Reflux durch Detektion von Kontrastmittel im Nierenbecken und Nierenkelch (Bild b). Quelle: Modifiziert nach Ntoulia A, Back SJ, Shellikeri S et al. Contrast-enhanced voiding urosonography (ceVUS) with the intravesical administration of the ultrasound contrast agent Optison for vesicoureteral reflux detection in children: a prospective clinical trial. *Pediatr Radiol* 2018; 48: 216-226

Manche Autorinnen/Autoren fordern, die ceVUS zur bevorzugten Methode in der Diagnostik des gesamten kindlichen Harntrakts zu erheben (332), wobei es jedoch folgende Ausnahmen zu bedenken gilt: 1. Zur Planung chirurgischer Eingriffe und bei Patientinnen/Patienten mit Urethrapathologien ist die Miktionszystographie weiterhin die Methode der Wahl und 2. Können die Blase oder eine der Nieren im konventionellen US nicht dargestellt werden, oder bestehen spezielle Fragestellungen hinsichtlich Funktion und/oder Anatomie der Blase und der Urethra, wird die ceVUS ebenfalls nicht empfohlen (329).

3.9.3 GRENZEN

Seltene fokal entzündliche Läsionen oder auch benigne Neoplasien der Blasenwand könnten als bösartig missinterpretiert werden. Generell kann eine

ausreichend gute Darstellung der Harnblase selbst und die Erkennung von pathologischen Strukturen aufgrund schwieriger anatomischer Voraussetzungen bzw. Lokalisierung der Läsionen innerhalb der Blase herausfordernd sein, was besonders die Detektion von flachen, kleinen Tumoren beeinträchtigen kann (21,323).

3.10 CEUS DER PROSTATA

3.10.1 NEOPLASIEN DER PROSTATA

Die geringe Aussagekraft des transrektalen-Ultraschalls (TRUS) in der Diagnostik von Prostatumoren und die somit notwendige Bestätigung der erhobenen Befunde durch die systematische Biopsie (334) führten zu Bestrebungen, die Diagnostik durch die Verwendung von transrektalem CEUS (CE-TRUS) mit Farbdoppler-Verfahren zu verbessern. Hierdurch konnte Studien folgend die Detektionsrate in gezielten Prostatabiopsien gegenüber der von systematischen um etwa die Hälfte gesteigert werden (335,336).

Mehrere CEUS-Parameter wie ein rasches Wash-In mit anschließend fokalem Enhancement wurden mit Malignität in Verbindung gebracht und auch TIC-Analysen sollen zur Differenzierung gut- und bösartiger Veränderungen beitragen können (337,338).

Ebenso zeigte sich, dass der CEUS auch über einen transabdominalen Zugang nahezu gleichwertig gute Ergebnisse liefert als bei transrektalem Zugang (339)..

Ein weiterer vielversprechender Ansatz in der Diagnostik von Prostatakarzinomen ist ein multiparametrisches Vorgehen unter Inklusion des CEUS. Hier scheinen vor allem kinetische Parameter von Bedeutung zu sein (340,341) und der Methode wurde schon bei unkoordinierter Kombination mehrerer sonographischer Verfahren eine teils wesentliche Steigerung der Sensitivität um bis zu 59% bescheinigt (342).

Ebenso kann der CE-TRUS im Rahmen einer fokalen Therapie eines Prostatakarzinoms zur präoperativen Planung, zum Monitoring während des Eingriffs und zum Follow-Up eingesetzt werden (343).

Erst kürzlich wurden auch Ergebnisse zur Beurteilung des Therapieerfolgs bei benigner Prostatahyperplasie durch Prostata-Arterien-Embolisation veröffentlicht, wobei sich der CEUS durchaus als geeignet präsentiert (344).

Studien zur Performance des CEUS in der Diagnostik von Prostatakarzinomen zeigen, dass der CEUS zwar der Magnetresonanzperfusionsbildgebung unterlegen

ist (345), als Teil multiparametrischer Verfahren aber gleichwertige bzw. zum Teil (Sensitivität, negativ prädiktiver Wert und diagnostische Genauigkeit) bessere Ergebnisse liefern kann (341).

3.11 CEUS DES HODENS

3.11.1 ORCHITIS UND EPIDIDYMITIS

Der CEUS kann vor allem zur Abklärung von Komplikationen im Rahmen von Hodenentzündungen einen Beitrag leisten. Vor allem Abszesse, die sich als zentral non-enhancende Struktur mit umgebenden Hyperenhancement darstellen (346) und (seltener) ein durch die Entzündung bedingter Hodeninfarkt, können durch CEUS genauer abgeklärt werden (347-350).

Da Entzündungen der Hoden für gewöhnlich durch Farbdoppler-Untersuchungen sehr gut diagnostiziert werden können, beschränkt sich die Rolle von CEUS hauptsächlich auf zusätzlichen Informationsgewinn in der Frühdiagnose von Abszessen und deren Ausmaß (347-350).

3.11.2 HODENTORSION

Der CEUS eignet sich zwar, um die fehlende Durchblutung bei diesem Krankheitsbild zu bestätigen, klinisch relevante Vorteile gegenüber dem konventionellen Farbdoppler können dadurch aber nicht erzielt werden (346,348). Bereits länger zurückliegende Torsionen zeigen im CEUS kein Enhancement (348).

3.11.3 HODENTRAUMA

Der CEUS kann die Ergebnisse einer Farbdoppleruntersuchung um die Diagnose von Hämatomen, die genauere Abgrenzung der geschädigten Gewebebezirke und

das tatsächliche Ausmaß an vitalem Hodengewebe erweitern bzw. ergänzen (351,352).

Der CEUS kommt hier zusätzlich zu konventionellem US zum Einsatz, wenn hinsichtlich genauer Dimensionserfassung von Verletzungen oder der Indikation für ein chirurgisches Einschreiten kein zufriedenstellender Befund erhoben werden konnte (347,348).

3.11.4 SEGMENTALER HODENINFARKT

Durch den CEUS lassen sich typischerweise ein oder mehrere infarzierte Areale im Parenchym darstellen, die von unauffälligen Gefäßen getrennt werden (353). Zeigt sich der Infarkt noch ringförmig von enhancenden Bereichen umgeben, die im zeitlichen Verlauf verschwinden, ist von einem subakuten Geschehen auszugehen (353,354). Sollte der gesamte Hoden von der Infarzierung betroffen sein, zeigt er im CEUS entsprechend überhaupt kein Enhancement (350). Ebenso kann der CEUS durch Nachweis eines fehlenden Enhancements hilfreich in der Differentialdiagnostik von Hodeninfarkten und hypovaskulären Tumoren sein (355).

Durch die im CEUS mögliche Darstellung der Revaskularisation und der Größenreduktion vormals infarzierter Areale (353) wird dem CEUS vor allem ein Platz als Alternative zu MRT und zum Farbdoppler-US im Follow-Up eingeräumt (356)

3.11.5 NEOPLASIEN DES HODENS

In der Diagnostik sogenannter ausgebrannter Hodentumore oder „Burned-Out Tumors“ hat der CEUS sich als potenziell nützliches Verfahren gezeigt (357,358). In der Diagnose einer Neoplastizität und in der Beurteilung der Dignität von

Hodentumoren deuten neuere Ergebnisse an, dass der CEUS vor allem im multiparametrischen Ansatz (in Kombination mit Farbdoppler-US und/oder Elastographie) durch sehr hohe Sensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeit durchaus als geeignetes Verfahren anzusehen ist (359,360). Mit dem CEUS als einzig angewandtem Verfahren hingegen, scheint keine Unterscheidung in Gut- oder Bösartigkeit möglich zu sein (357).

Die Annahmen, dass nahezu alle Hodentumore durch ihre Vaskularisation, mit Ausnahme von zystischen Anteilen oder Nekrosearealen, mittels CEUS erkannt werden können (361), scheint sich zu bestätigen (362). Mit diesem Ansatz gelingt es auch, im CEUS zystische Läsionen des Hodens über ein entsprechendes Non-Enhancement zu identifizieren (363,364).

Während neue Erkenntnisse nahelegen, dass sich der konventionelle US sehr wohl zur Differenzierung maligner von benignen Hodentumoren eignet, scheint sich die Rolle des CEUS in diesem Zusammenhang auf die Unterscheidung von Burned-Out-Tumors von aktiven tumorösen Vorgängen zu beschränken (357). Schröder et al. bescheinigen dem CEUS hinsichtlich der Charakterisierung von Hodentumoren den Verfahren B-Mode-US, Farbdoppler-US und Elastographie überlegen zu sein (359).

3.12 CEUS IN DER GYNÄKOLOGIE

3.12.1 UTERUS

3.12.1.1 NEOPLASIEN DES UTERUS

In diesem Bereich wurden zwar verschiedene Studien zur Wertigkeit des CEUS sowohl in der Beurteilung von cervikalen und endometrialen Tumoren als auch zur Differenzierung maligner von benignen Vorgängen durchgeführt (365-367), Indikationen für eine routinemäßige Anwendung im klinischen Alltag, beispielsweise zur Untersuchung von Myo- oder Endometrium, konnten dabei aber nicht erarbeitet werden (21). Allein eine Unterscheidung von gesundem cervikalen Gewebe und Tumorgewebe dürfte im CEUS gelingen (368). Auch zur besseren Darstellung der Strukturen im präoperativen Assessment von Endometriumkarzinomen scheint der CEUS geeignet zu sein (369).

In der Diagnostik von Endometriumkarzinomen über den transvaginalen Zugang verbessert der CEUS die Darstellung im Vergleich zum konventionellen US deutlich (370). Weiters wurde festgestellt, dass der CEUS im Follow-Up nach Mikrowellenablationstherapien von Myomen als gleichwertige Alternative zur MRT angesehen werden kann (371).

3.12.2 TUBEN

Durch den Ersatz der üblicherweise verwendeten Kochsalzlösung durch UCAs im Rahmen der Hystero-Salpingo-Sonographie konnte zwar die Spezifität der Ergebnisse, nicht aber der positiv prädiktive Wert der Diagnose Tubenstenose gesteigert werden (372,373). Es gibt dennoch Ansätze, die Hystero-Salpingo-

Sonography generell durch die Hysterosalpingo-Kontrast-Sonographie (HyCoSy) zu ersetzen (374).

3.12.3 ADNEXE

3.12.3.1 NEOPLASIEN DER ADNEXE

Es konnte zwar bestätigt werden, dass Tumore, die kein Enhancement im CEUS zeigen, ausnahmslos gutartiger Natur sind (375), wobei aber auch bei gegebenem Enhancement nicht unbedingt von Bösartigkeit des Tumors ausgegangen werden kann (365). Obwohl sich hinsichtlich kinetischer Parameter nach UCA-Applikation einige Tendenzen erkennen lassen, konnte kein signifikanter Parameter erhoben werden, der einen regelrechte klinische Anwendung zur Unterscheidung von malignen und benignen Tumoren der Adnexe empfehlen würde (376). Jüngst haben jedoch Qiu et al. festgestellt, dass der CEUS in Kombination mit dem Risk-Malignancy-Index, das differentialdiagnostische Potential verbessert (377).

In der Beurteilung einer etwaigen Malignität von Tumoren der Adnexe konnten keine Vorteile durch den CEUS im Vergleich mit dem konventionellen Farbdoppler-US nachgewiesen werden (378).

3.12.4 OVARIEN

Auch ovarielle Krankheitsbilder waren Gegenstand der Forschung, wobei dem CEUS eine hohe diagnostische Genauigkeit in der Dignitätsbestimmung ovarialer Tumoren bestätigt wird (379). Ebenso scheint der CEUS die Diagnostik von atypischen ovarialen Corpus-Luteum-Hämatomen verbessern zu können, zeigt

hohe diagnostische Genauigkeit und ist dem 2D-Grauwert-Verfahren und dem Farbdoppler-Verfahren überlegen (380).

3.12.5 GEBURTSHILFE

3.12.5.1 POSTPARTALE BLUTUNGEN

Hier wurde durch die Detektion und Evaluierung der UCA-Menge im Uterus bei postpartalen Blutungen im zeitlichen Verlauf versucht, quantitative Zusammenhänge aufzudecken. Abgesehen von einer Beziehung zwischen der Zeit bis zur Blutung und der Menge an Blut konnten keine relevanten TIC-Parameter identifiziert werden (381).

3.13 CEUS DER MAMMA

3.13.1 NEOPLASIEN DER MAMMA

Bezüglich der Anwendbarkeit des CEUS in der Diagnostik der Mamma finden sich teils widersprüchliche Ergebnisse. Ein Teil der Studienergebnisse verneint ein eindeutig auf Malignität hinweisendes Enhancementmuster (382-384). Andere wiederum verweisen auf gegenteilige Ergebnisse (385-387). Neuere Studien bescheinigen dem CEUS vor allem hinsichtlich prognostischer Faktoren (388,389) und bezogen auf die qualitativen Aspekte der Diagnostik (beispielsweise Enhancementausmaß, -begrenzung und -homogenität) einiges an Potential (388). Auch hinsichtlich einer Lymphknotenbeteiligung scheint der CEUS Aussagekraft zu besitzen (390). Weiters zeigt sich der CEUS in der Therapieverlaufskontrolle nach neoadjuvanter Chemotherapie als geeignetes Verfahren (391-393) und scheint diesbezüglich ähnliche Ergebnisse wie die kontrastmittelverstärkte MRT liefern zu können (393).

3.14 CEUS DER LUNGE

3.14.1 LUNGENEMBOLIE

Eine Lungenembolie ist im CEUS durch ein verzögertes Anfluten des UCAs mit sehr geringem oder fehlendem und inhomogenem Enhancement gekennzeichnet, besonders innerhalb der ersten Sekunden nach Verabreichung des Kontrastmittels (394-396). Auch eine deutliche Abgrenzung zu Pneumonien und Pleuritiden fällt bedingt durch das konträre Enhancementmuster leicht (395-398). Ebenso kann eine Kompressionsatelektase durch ihr homogenes Enhancementmuster im CEUS unterschieden werden (399).

In diesem Zusammenhang hat sich gezeigt, dass sowohl der Lungensonographie als auch das Ultraschall als solitäres Untersuchungsverfahren zur weiteren Abklärung bei unklarem Röntgenbefund (400) beitragen kann, vor allem aber der Multiorgan-Ultraschall (Kompressionssonographie der Beinvenen, Thoraxsonographie und Echokardiographie) die Sensitivität in der Diagnostik einer Lungenembolie zu steigern vermag (401,402). Inwieweit CEUS im Rahmen dieser diagnostischen Herangehensweise eine nützliche Rolle einnehmen kann, muss noch geklärt werden (394).

3.14.2 PNEUMONIE

Charakteristisch für eine vorliegende Pneumonie ist ein frühes, homogenes und ausgeprägtes Enhancement des UCAs (395-398). Enhancementfreie Areale innerhalb von Infiltraten sprechen für das Vorliegen von Nekrosen oder Abszessen (396,403). Gerade in der Pädiatrie hat der CEUS sich hier als wertvolle Ergänzung zum konventionellen US gezeigt. Durch intracavitäre Applikation von UCAs in den Pleuraspalt, ergeben sich in der Diagnostik und Therapie von parapneumonischen Ergüssen neue Möglichkeiten. So kann dadurch die Lage eines Katheters und

dessen Durchgängigkeit genau geprüft werden, sowie die Option einer fibrinolytischen Therapie besser beurteilt werden (403).

Besonders im pädiatrischen Bereich, wo der Einsatz ionisierender Strahlung nach Möglichkeit vermieden werden sollte, hat sich gezeigt, dass der konventionelle US vom Einsatz der UCAs außerordentlich profitiert und somit die Indikation zu einer CT-Untersuchung besser abgeschätzt werden können (403).

3.14.3 ATELEKTASEN

Hier zeigt sich im Falle einer Kompressionsatelektase - ähnlich dem Enhancementmuster bei Pneumonien - ein deutliches und rasches Enhancement (395). Im Falle einer Obstruktionsatelektase aber zeigt sich ein im zeitlichen Verlauf nach hinten verschobenes Enhancement (399).

3.14.4 NEOPLASIEN DER LUNGE

Das Enhancementmuster von Lungentumoren präsentiert sich sehr uneinheitlich, (395,396,404). Aufgrund ihrer speziellen, meist bronchialarteriellen Gefäßversorgung gilt ein verzögertes Enhancement als Hinweis auf Malignität (395,396,405). Eine Beurteilung der Dignität scheint mit CEUS nicht möglich zu sein (404), ebensowenig eine Unterscheidung eines Lymphoms von anderen tumorösen Strukturen der Lunge (406). Von großer Bedeutung in der Diagnostik von Lungentumoren dürfte der Unterschied in der Ankunftszeit des UCAs in gesundem und verdächtigem Gewebe sein, wobei ein Unterschied von mehr als 2,5 Sekunden in Verbindung mit Malignität zu stehen scheint (407). Eine wichtige Rolle spielt der CEUS hingegen im Rahmen von Biopsien. Mittels CEUS gelingt hier eine bessere Abgrenzung non-vitaler Bezirke von vitalem Gewebe, als dies mit einer Farbdoppler-Untersuchung möglich wäre (404,408).

Eine Studie legt nahe, dass der CEUS in der Detektion der Vaskularisation von Lungentumoren gleich gute Ergebnisse wie die kontrastmittelverstärkte CT liefern kann (409).

3.14.5 HEPATISCHER HYDROTHORAX

Durch Einspritzen des UCAs in die Peritonealhöhle und anschließendem Nachweis eines Übertritts in den Pleuraspalt kann mittels CEUS schnell und einfach eine direkte Verbindung zwischen diesen beiden Körperhöhlen und somit die Diagnose eines hepatischen Hydrothorax, verifiziert werden (410-412) (**Abb.8**).

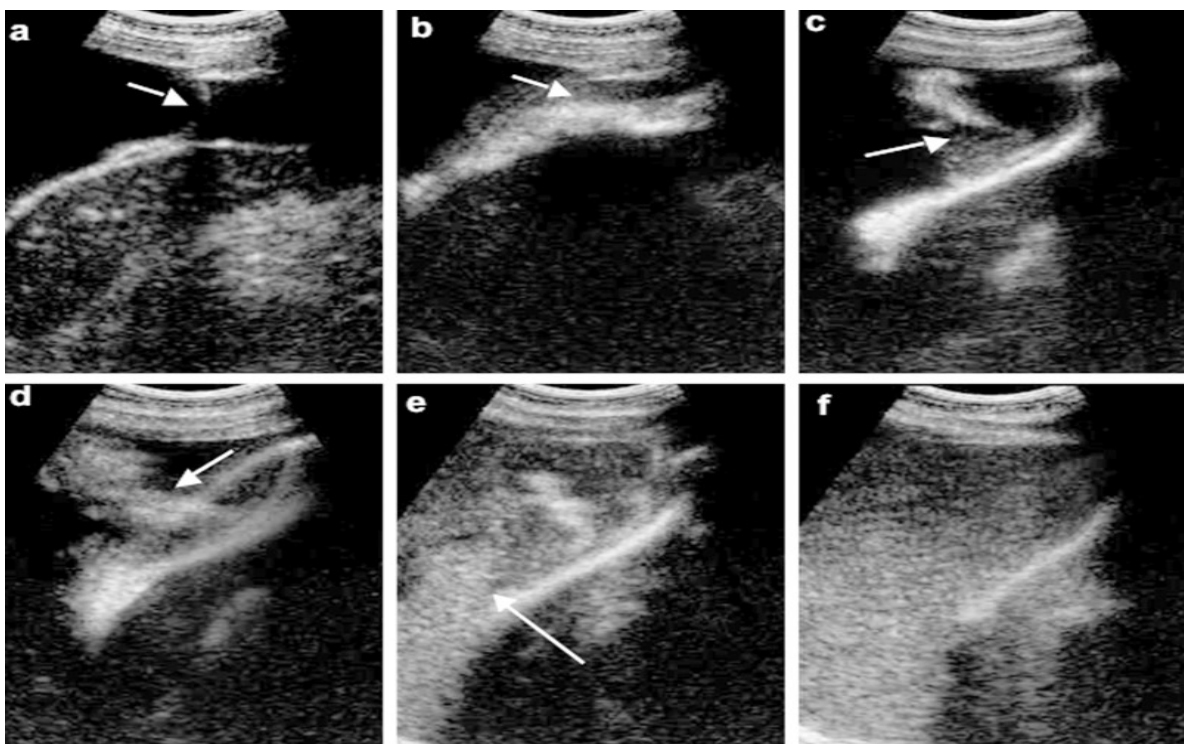


Abbildung 8: Nachweis eines hepatischen Hydrothorax durch CEUS. Bild a: Der Pfeil bezeichnet das Diaphragma. Bild b: Das UCA breitet sich in Peritonealhöhle aus (Pfeil). Bilder c-f: Das UCA tritt durch die Öffnung in den Pleuraraum über und breitet sich dort aus (Pfeile). Quelle: Modifiziert nach Foschi FG, Piscaglia F, Pompili M et al. Real-time contrast-enhanced ultrasound – a new simple tool for detection of peritoneal-pleural communications in hepatic hydrothorax. *Ultraschall Med* 2008; 29: 538-542

3.15 CEUS DER SCHILDDRÜSE

3.15.1 CHRONISCH LYMPHOZYTÄRE THYREOIDITIS

Die Hashimoto-Thyreoiditis wurde hinsichtlich des Potentials des CEUS in der Diagnostik von entzündlichen Schilddrüsenerkrankungen untersucht, wobei der Fokus dieser Studien auf gleichzeitig bestehenden tumorösen Veränderungen lag (413,414). Die Studienlage ist hier also ungenügend, um konkrete Aussagen treffen zu können.

3.15.2 NEOPLASIEN DER SCHILDDRÜSE

3.15.2.1 BENIGNE NEOPLASIEN DER SCHILDDRÜSE

Vor allem ein ringverstärkendes, homogenes Enhancement spricht für Gutartigkeit des Schilddrüsenknotens (415-417).

3.15.2.2 MALIGNNE NEOPLASIEN DER SCHILDDRÜSE

Interessanter Weise ist Hypoenhancement ein charakteristisches Merkmal maligner Knoten der Schilddrüse (415,416,418) Dies ist der Tatsache geschuldet, dass sobald die Neovaskularisation des Tumors nicht mit dessen Wachstum schritthalten kann, es zu Nekrosen und Embolisationen kommt, die schließlich zum typischen Hypoenhancement führen (415). Auch Heterogenität des Enhancements weist mit großer Sicherheit auf Malignität hin (415,417,419,420).

Die Aufarbeitung von Zeit-Intensitäts-Kurven liefern widersprüchliche Ergebnisse. Es konnte gezeigt werden, dass Karzinome eine niedrigere Time-to-Peak in den Kurven aufweisen als benigne Läsionen (421).

Ebenso gelang es zu zeigen, dass 89% der malignen Knoten, im Gegensatz zu den monophasischen benignen Knoten, polyphasische Wash-Out-Kurven aufweisen und der CEUS somit Hinweise auf die im Knoten vorliegende Vaskularisation liefert (422). Auch hier liegt jedoch eine Studie vor, die zu gegensätzlichen Schlüssen kommt (423).

Generell aber würde erwiesenermaßen hohe Sensitivität und Spezifität für einen Einsatz des CEUS zur Erkennung und Differenzierung gut- und bösartiger Schilddrüsenknoten sprechen (415,424-426).

3.15.3 VERGLEICH MIT ANDEREN RADIOLOGISCHEN VERFAHREN

Vor allem die Kombination des CEUS mit dem konventionellen US (427,428) und verschiedenen Elastographie-Verfahren, wie Real-Time-Elastographie oder Acoustic-Radiation-Force-Impulse-Imaging (423,429), scheint die diagnostische Genauigkeit steigern zu können. Allerdings gibt es auch hier widersprüchliche Ergebnisse (430).

3.15.4 GRENZEN

Wie dargelegt, sind Studienergebnisse zur Leistungsfähigkeit des CEUS im Rahmen von Schilddrüsenerkrankungen oft widersprüchlich. Auch kann aufgrund der unspezifischen Enhancementmuster keine Dignitätsbeurteilung erfolgen. Da bezüglich dieser Thematik kein CEUS-Parameter identifiziert werden konnte, der aussagekräftig genug wäre, sollte der CEUS nur in Zusammenschau mit dem

konventionellen Ultraschall, klinisch erhobenen Befunden und gegebenenfalls anderen radiologischen Verfahren zur Beurteilung von Schilddrüsenknoten eingesetzt werden (21,431,432).

3.16 CEUS DER SPEICHELDRÜSE

3.16.1 SIALOGRAPHIE

Das als Intraductally-Applied-CEUS (IA-CEUS) bezeichnete Verfahren zur unterstützenden Diagnostik der Speicheldrüsen im Rahmen einer Sialographie, wird mittels intraduktaler Applikation des UCAs in den Hauptgang der Drüse durchgeführt und kann hier in der Diagnostik entzündlicher und obstruktiver Vorgänge behilflich sein (433).

3.16.2 NEOPLASIEN DER SPEICHELDRÜSE

Wei et al. nahmen eine Einteilung nach Enhancement-Typen vor, wobei ein diffuses, homogenes Enhancement oder Iso- bzw. kein Enhancement eher für gutartige Veränderungen stehen und ein heterogenes Enhancement eher bei malignem Geschehen vorliegt (434). Auch quantitative Parameter können durch TIC-Analysen Hinweise auf die Dignität liefern (435,436).

Die geringe Anzahl an verfügbaren Studien zu diesem Thema lässt keine weitreichenden Schlüsse zur Anwendbarkeit im klinischen Alltag zu.

3.17 CEUS DES GEHIRNS

3.17.1 CE-TCCS

Contrast Enhanced Transcranial Colour-Coded Duplex Sonography, CE-TCCS, stellt hier das Verfahren der Wahl dar.

Die Untersuchung von Hirnarterien mit konventionellem Doppler-US gestaltet sich vor allem aufgrund von geringen Volumina und niedrigen Strömungsgeschwindigkeiten schwierig. Somit fällt die Aussage, ob überhaupt kein Blutfluss besteht oder dieser zwar vorhanden aber nicht detektierbar ist, schwer. In diesem Falle kann durch den CEUS Abhilfe geschaffen werden (437).

Durch vergleichbare Ergebnisse mit CTA, MRA und konventioneller Angiographie konnte der Nutzen von Kontrastmitteln zur besseren Darstellung der Basilararterien während eines akuten Infarktgeschehens klar dargelegt werden (437). Es hat sich jedoch gezeigt, dass bei wiederholter Kontrastmittelapplikation im Rahmen einer Sono-Thrombolyse - einem Verfahren, bei dem ein beschleunigender Effekt des Ultraschalls auf die Fibrinolyse mittels rekombinanten Plasminogenaktivator gezielt eingesetzt wird (438) - die Einblutungsgefahr in einen Infarkt erhöht ist (21,438).

Durch die Verwendung von UCAs können die Basilararterien des Circulus Arteriosus Cerebri hernach im Großteil der Fälle gut dargestellt werden (439). Auch die Arteria basilaris, die Vertebralarterien und die das Kleinhirn versorgenden Arterien (Arteria cerebelli superior, Arteria cerebelli posterior inferior, Arteria cerebelli anterior inferior) können durch die CE-TCCS durch das Foramen magnum besser dargestellt werden (440).

Betreffend Perfusions-Untersuchungen des Gehirns konnte nachgewiesen werden, dass die CEUS der MRT und auch der CT ähnliche Ergebnisse liefert, wenn es um die prognostische Beurteilung akuter ischämischer Ereignisse geht und betroffene Areale sich durch ein Perfusionsdefizit identifizieren lassen (441-443).

Ebenfalls kann durch TIC-Analysen gezielt die Durchblutung einer „Region of Interest“ bestimmt werden (437,444).

Weiter konnte gezeigt werden, dass die CE-TCCS die Detektionsrate intrakranial gelegener Aneurysmen im Vergleich mit der einfachen transkraniellen farbkodierten Duplex-Sonographie, steigern kann (445).

3.17.2 INTRAOPERATIVER CEUS IN DER NEUROCHIRURGIE

3.17.2.1 TRAUMA

Im Rahmen neurochirurgischer Interventionen nach traumatischen Geschehen kann mittels intraoperativem CEUS (iCEUS) eine genaue Beurteilung der verletzten Gewebeanteile vorgenommen und entsprechend saniert werden, ohne gesundes Gewebe in Mitleidenschaft zu ziehen. Die iCEUS ist in dieser Hinsicht dem konventionellen und dem Farb-Doppler-US überlegen (21,446). Auch zur schnellen und genauen Feststellung eines Mittellinienshifts eignet sich der CEUS (447).

3.17.2.2 NEOPLASIEN DES GEHIRNS

Durch die Möglichkeit der genauen Beurteilung von Gefäßdichtenunterschieden in normalem und tumorös verändertem Hirngewebe kann die iCEUS im Falle, dass eine genau Begrenzung von Läsionen im konventionellem B-Mode-US nicht möglich ist, die Aussagekraft erhöhen (21,448-450). Auch eine intraoperative Charakterisierung anhand der Anreicherungsmuster lässt sich beispielsweise bei Gliomen vornehmen (21,448-451). Durch die Darstellung der zuführenden und umgebenden Gefäße eines Tumors (450,452) kann ebenso wie im Fall von anderen Gefäßpathologien (453) eine genaue Beurteilung des Gefäßverlaufs vorgenommen werden und dessen Abtrennung vom Gefäßsystem sichergestellt werden (21,450,452). Auch die Evaluation eines etwaigen Residualtumors, der sich als weiterhin enhancendes Areal im iCEUS darstellen würde, gelingt auf diese Weise (21,454).

3.17.3 GRENZEN

Es hat sich gezeigt, dass der Nutzen von UCA-Anwendung in der Darstellung cerebraler Gefäße stark von deren Darstellbarkeit im konventionellen US abhängt und die Aussagekraft kaum gesteigert werden kann, sollten sich diese nicht auch ohne Kontrastmittel abbilden lassen. Ebenso können auch mit der CE-TCCS nur der proximale und distale Anteil der Arteria Basilaris beurteilt werden und genaue Aussagen über das Ausmaß an Minderperfusion lassen sich selbst unter Einbeziehung kinetischer Parameter kaum treffen. Beim intraoperativen CEUS im Rahmen von neurochirurgischen Interventionen muss ein möglichst schonender Ablauf garantiert sein, um nicht Hirnparenchym oder Gefäße zu verletzen, wobei höchste Anforderungen an die Qualifikation der Chirurgin/des Chirurgen gestellt sind. So muss die Blutstillung hintangehalten werden, um Artefakte zu vermeiden und ein ausreichend großer transkranieller Zugang für den Schallkopf geschaffen werden (21).

3.18 CEUS DER GELENKE

3.18.1 SYNOVIALITIS

Besonders in der Beurteilung der synovialen Gefäßversorgung und der Darstellung besonders kleiner Blutgefäße hat sich der kontrastmittelverstärkte Farb- und Powerdoppler-US als nützlich erwiesen (455,456). In der Früherkennung und Unterscheidung von entzündlich bedingten Veränderungen der Synovia ermöglicht die Applikation von UCAs im Rahmen einer Doppler-US Untersuchung die bessere Differenzierung von Gelenksergüssen oder Fibrosen und aktiven Entzündungsprozessen der Synovia (457,458). Der kontrastmittelverstärkte Doppler-US scheint bezüglich des Entzündungsausmaßes die Aussagekraft der kontrastmittelverstärkter MRT zu besitzen (459).

3.18.2 TENDINITIS / BURSTITIS

Auch in diesem Bereich liefert der kontrastmittelverstärkte Doppler-US bessere Ergebnisse, besonders hinsichtlich der Detektion mikrovaskulärer Strukturen und neoangiogenetischer Prozesse, aber auch in der Beurteilung von fibrotischen Veränderungen und Ergüssen, als die Verfahren ohne Kontrastmittel (456,460-462). Ebenso wird angenommen, dass die Zeitspanne von der Injektion des UCAs bis zu dessen Ankunft im Entzündungsgebiet und die folgenden Wash-Out-Muster weiteren Aufschluss über reparative und pathophysiologische Vorgänge zulassen (463).

3.18.3 ARTHRITIS

Auf dem weiten Feld arthritischer Erkrankungen wurde die Relevanz des CEUS in mehreren Zusammenhängen untersucht. Generell erleichtert die Anwendung von UCAs im Rahmen einer Doppler-Untersuchung bei aktiver rheumatoider Arthritis das Erkennen von vaskulären Proliferationen und auch eine Beurteilung der Krankheitsaktivität kann erfolgen (464-466). Im Falle einer juvenilen rheumatoiden Arthritis des Knies, kann mittels kontrastverstärktem Power-Doppler-US die Krankheitsaktivität besser bestimmt werden (467). Ebenso wird dem kontrastverstärkten Doppler-US eine höhere Aussagekraft als dem konventionellen Doppler-US bei der Diagnose einer Sakroiliitis bescheinigt (468). Auch bei psoriatischer Arthritis verbessert der CEUS die Aussagekraft eines konventionellen Doppler-US bezüglich der Vaskularisation, wobei quantitativen Parametern hier eine ergänzende Rolle zukommt (469,470).

Besondere Bedeutung kommt der kontrastmittelverstärkten US-Diagnostik im Zusammenhang mit therapeutischen Interventionen bei Arthritiden zu. Da neuere Therapeutika wie Tumor-Nekrose-Faktor-Inhibitoren unter Umständen über Aktivierung der Immunkaskade eine Neoangiogenese induzieren können, stellt die gute Darstellbarkeit der Mikrovaskularisation mittels CEUS einen bedeutenden diagnostischen Ansatz dar (465). Der CEUS scheint sowohl im Bereich der Biological-Therapie (471,472), als auch bei klassischem Therapieregime eine geeignete Methode zur Überprüfung des Therapieerfolgs und zum Monitoring des Krankheitsverlaufs zu sein (473,474).

Der CEUS hat sich in der Diagnostik von Gelenkerkrankungen in Bezug auf Beurteilung von Vaskularisationsverhältnissen, Differenzierung einer Synovitis von Ergüssen und Evaluierung der Entzündungsaktivität in mehreren vergleichenden Studien sowohl dem konventionellem als auch dem Power-Doppler-Verfahren als überlegen erwiesen (475-477). Song et al. fanden sogar eine höhere Detektionsrate einer synovialen Proliferation im Rahmen einer Osteoarthritis durch den CEUS als durch die kontrastmittelverstärkte MRT (478).

3.19 CEUS IN DER TRANSPLANTATIONSMEDIZIN

3.19.1 ORGANTRANPLANTATIONEN

3.19.1.1 LEBERTRANSPLANTATION

Um das Organ nach einer erfolgreichen Transplantation nicht zu gefährden, gilt es in erster Linie Stenosen und Thrombosen der versorgenden Gefäße schnell und sicher zu detektieren bzw. auszuschließen. In der Leber betrifft dies in erster Linie die Leberarterie, seltener die Portalvene (20,479). Da der Doppler-US trotz seiner guten Sensitivität für die Diagnose eines Leberarterienverschlusses Studien zufolge jedoch eine hohe Rate an falsch-positiven Ergebnissen zeigt und einen niedrigen positiv prädiktiven Wert aufweist (480), muss für gewöhnlich eine Leberarteriographie oder eine CE-CT durchgeführt werden, um die Diagnose zu bestätigen (20,481). Der CEUS sollte hier als strahlungsfreies und an kontrastmittelinduzierten Komplikationen armes Verfahren in Betracht gezogen werden (481). Sollte im Doppler-US-Befund kein Fluss detektierbar sein, kann der CEUS mit ausgezeichneter Sensitivität und Spezifität die Okklusion bestätigen (480,482). Zeigt sich im CEUS kein Enhancement in der arteriellen Phase, kann von einem kompletten Verschluss der Leberarterie ausgegangen werden (480,483). In einer kürzlich publizierten Meta-Analyse wird dem CEUS ebenso eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Abklärung vaskulärer Komplikationen nach Lebertransplantationen bescheinigt, man weist aber darauf hin, dass größere Studien erforderlich sein werden, um eine Verwendung im klinischen Alltag uneingeschränkt empfehlen zu können (484).

Auch können operationsassoziierte Gegebenheiten wie Emphyseme oder ein aufgeblähtes Abdomen eine aussagekräftige Bildgebung erschweren bzw. Wundbereiche und Verbände den Zugang zum zu untersuchenden Gebiet einschränken oder verhindern. Besonders nach Leberteiltransplantationen kann die Beurteilung aufgrund der veränderten anatomischen Verhältnisse schwierig sein (20).

3.19.1.2 PANKREASTRANSPLANTATION

Auch hier kann mittels CEUS die Aussagekraft von US-Untersuchungen gesteigert werden, besonders wenn es um die Beurteilung der Mikrovaskularisation im transplantierten Organ geht (20,485,486).

3.19.1.3 DARMTRANSPLANTATION

Es hat sich gezeigt, dass bei transmuralen Übertritt von UCA in das Lumen des Transplantats dringender Verdacht auf eine akute Graft-versus-Host-Reaktion besteht, da diese Beobachtung bei infektiös bedingten gastrointestinalen Erkrankungen nach einer Darmtransplantation nicht gemacht werden konnte (487,488). Ebenso eignet sich der CEUS zur Beurteilung der Durchblutungssituation und zur genaueren Abklärung von Gefäßkomplikationen nach Darmtransplantationen (489,490).

3.19.1.4 NIERENTRANSPLANTATION

Gerade in diesem Zusammenhang sind bildgebende Verfahren, die auf nicht-nephrotoxische Kontrastmittel zurückgreifen können, von großem Interesse. Jüngste Ergebnisse weisen darauf hin, dass der CEUS und besonders die Analyse von Zeit-Intensitäts-Kurven und der Verteilung des UCAs im Transplantat eine frühzeitige Erkennung einer möglichen Transplantatabstoßungsreaktion ermöglicht (491-493). Ebenso kann mit dem CEUS bei verdächtigen Befunden im Doppler-US eine genaue Abklärung von Thrombosen und Stenosen der großen Nierengefäße (494) als auch eine Beurteilung der Mikrozirkulation erfolgen (495). Außerdem erlaubt der CEUS die eindeutige Diagnose von Nierenrindennekrosen, was diese einer schnellen therapeutischen Intervention zugänglich macht (496).

3.19.2 GEWEBETRANSPLANTATIONEN

Auch hier kann mit CEUS schon während und auch nach erfolgter Transplantation eine Untersuchung sowohl der Anastomosen als auch der Gefäßsituation im Transplantatlappen und der zuführenden Gefäße erfolgen, um besonders schnell auf eine etwaige Minderperfusion im Transplantat therapeutisch zu reagieren (497-499), wobei der CEUS die einzige Möglichkeit ist, Veränderungen auf Mikrozirkulationsebene in Echtzeit zu beurteilen (20). TIC-Analysen scheinen in diesem Zusammenhang besonders aussagekräftig zu sein, da Parameter wie die Time-to-Peak und das Regional-Blood-Volume sich in minderversorgten und ausreichend durchbluteten Gewebelappen am deutlichsten unterscheiden (500).

4 ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION

Die Entwicklung von Ultraschallkontrastmitteln und speziell für deren Anwendung konzipierter Software der Ultraschallgeräte konnte das Spektrum an Anwendungsmöglichkeiten der Ultraschalldiagnostik stark erweitern. Der CEUS profitiert dabei vor allem von hohem räumlichen Auflösungsvermögen und der Möglichkeit einer Echtzeitdarstellung. Durch eine selektive Aufnahme und Verarbeitung kontrastmittelspezifischer Signale gelingt eine kaum durch Artefakte beeinträchtigte Darstellung auch kleiner Blutgefäße mit niedrigen Strömungsgeschwindigkeiten und somit eine Beurteilung auch der Mikrovaskularisation in den untersuchten Gebieten. Dadurch können klassische Probleme der B-Mode-Sonography und der Doppler-Sonographie ausgeglichen werden. Der CEUS erlaubt eine Evaluation sämtlicher die Blutversorgung eines Organs oder Läsion betreffenden Größen wie Vaskularisation, Perfusion und Gefäßarchitektur in Echtzeit (10,501).

Der Umfang der verfügbaren Literatur zu diesem Thema stellt sich generell, sowie auch in den meisten Unterbereichen als groß dar. Unter den Suchtermini „contrast enhanced ultrasound“ liefert Medline für den Zeitraum 1971 bis 2019 25761 Ergebnisse, bei exponentiellem Anstieg der Publikationen seit Beginn. Allein für das Jahr 2018 werden 2380 Ergebnisse gelistet.

Eine erste Veröffentlichung von Richtlinien und Empfehlungen zur Durchführung und Anwendbarkeit kontrastmittelverstärkten Ultraschalls erfolgte 2004 durch die European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) (502). 2013 erfuhren diese Guidelines in Kooperation mit der World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology (WFUMB) und Vertreterinnen/Vertretern weiterer Fachverbände ein Update auf globales Niveau (20). Auch die Anwendbarkeit des CEUS auf weitere Organsysteme und deren Pathologien wurde ausgiebig beforscht. Ein aktuelles Update betreffend die EFSUMB Guidelines für extrahepatische Anwendungen von CEUS erfolgte 2017 (21).

Wie in Kapitel 3 „Möglichkeiten und Grenzen“ dargelegt, bietet der CEUS ein breites Einsatzspektrum bei verhältnismäßig wenig einschränkenden Faktoren. Besonders die Leber, das Pankreas, die Milz und die Niere dürfen nach derzeitigem Stand der Wissenschaft als auf die Anwendbarkeit und Nützlichkeit des CEUS gut erforschte Organe gelten. In mehreren großen Multicenter-Studien mit Fallenzahlen von jeweils mehr als tausend Probanden, wie der deutschen DEGUM-Studie (32,33,34) oder einer ähnlich großen französischen Studie (102), konnte der Wert des CEUS in der **Diagnostik fokaler Leberläsionen** nachgewiesen werden. Die Japan Society of Hepatology räumt dem CEUS eine Platz neben der CT und MR als First-Line-Imaging-Verfahren zur Diagnose eines hepatozellulären Karzinoms ein (503).

Auch in der Beurteilung zystischer Strukturen und zur Differenzierung und Charakterisierung von Raumforderungen des **Pankreas** zeigt der CEUS gute Ergebnisse.

Ebenso gilt der CEUS der **Milz** als etabliertes Verfahren. Im Zuge der Recherche für diese Arbeit hat sich allerdings, obwohl in der Fachliteratur auf die Möglichkeit einer Dignitätsbestimmung von Milzläsionen hingewiesen wird (21), die Datenlage als nicht ganz kongruent präsentiert. Vor allem die sichere Unterscheidung benigner Hämangiome von malignen Prozessen gestaltet sich offenbar schwierig und es wird zur sicheren Diagnosestellung häufig auf andere bildgebende Verfahren verwiesen. Als Diagnosetool in der Beurteilung und Verlaufskontrolle von Milzrupturen und -infarkten aber eignet sich der CEUS sehr gut, ebenso zur Diagnostik hämodynamisch stabiler Patientinnen/Patienten nach Niedrig-Energie-Traumata.

Besonders in der Charakterisierung von Zysten hat sich der CEUS der **Niere** als nützliches Verfahren erwiesen.

Als intracavitäre Anwendungsoption von UCAs hat sich die **ceVUS** zur Diagnose eines vesikoureteralen Reflux vor allem in der Pädiatrie als äußerst wertvoll dargestellt.

Auch bei interventionellen Verfahren wie **Ablationstherapien** und zur Detektion von Endoleaks nach vorangegangener **EVAR** kann der CEUS einen wichtigen Beitrag leisten. Generell eignet sich der CEUS aufgrund des physiologischerweise streng intravasalen Verbleibs der UCAs gut zur **Gefäßdiagnostik**, auch im Zusammenhang mit Transplantaten.

Andere in Kapitel 3 erwähnte Anwendungsmöglichkeiten sind entsprechend der derzeitigen Studienlage zwar größtenteils gut untersucht, eindeutige Hinweise auf zusätzlichen Wissensgewinn durch den CEUS können in vielen Fällen aber nicht festgestellt werden. Auffallend ist, dass hier auch in der Fachliteratur häufig Begriffe wie „kann“ oder „könnte“ Verwendung finden. So konnten auch in Anwendungsgebieten von großem Interesse, wie **Mamma, Prostata, Schilddrüse** oder **Hoden**, *bis jetzt* keine eindeutigen Parameter zur sicheren Differenzierung bzw. Charakterisierung tumoröser Geschehen identifiziert werden. Eine Anwendung in diesen Bereichen kann also höchstens als Alternative zu, oder in Kombination mit anderen bildgebenden Verfahren und klinischen erhobenen Befunden empfohlen werden und muss als nach derzeitiger Studienlage nicht ausreichend belegt beurteilt werden.

Im klinischen Setting gilt es mehrere Aspekte zu betrachten, die den praktischen Einsatz des CEUS positiv oder negativ beeinflussen können. Zunächst ist festzuhalten, dass der CEUS denselben Einschränkungen wie der konventionelle US unterliegt. So können Gegebenheiten wie ausgeprägter Meteorismus, starke Adipositas der Patientin/des Patienten, pathologisch verändertes Gewebe oder schwierig zu beschallende anatomische Lage des Ziels die Anwendbarkeit bzw. Aussagekraft von CEUS negativ beeinflussen. Auch ist die Darstellbarkeit von sehr kleinen, tief liegenden Zielstrukturen nur eingeschränkt möglich. Die Qualität des CEUS-Bildes hängt also stark von der Qualität des B-Mode-Bildes ab (21). Allein hierdurch ergeben sich Situationen, in denen ein Ausweichen auf andere bildgebende Verfahren wie CT oder MRT zur Gewährleistung aussagekräftiger Befunde notwendig ist.

Ein weiterer Punkt, den es zu erwähnen gilt, ist die Qualifikation der die CEUS-Untersuchung durchführenden Personen. Wesentliche Faktoren, die zu Fehldiagnosen oder nicht aussagekräftigen Befunden führen können, sind mangelnde Erfahrung bzw. zu geringe Ausbildung der Untersuchenden (35). So empfiehlt die EFSUMB zur kompetenten Durchführung eines CEUS, dass die Untersuchenden nach formulierten Standards (504) mindestens Kompetenzlevel 1 von drei definierten Ausbildungsstufen erreicht haben sollten (21). Die EFSUMB bietet regelmäßig entsprechende Kurse an.

Während CT und MRT von qualifiziertem Fachpersonal durchgeführt werden, ist eine aussagekräftige CEUS-Untersuchung also meist nur durch eine erfahrene und kompetente Ärztin/einen erfahrenen und kompetenten Arzt möglich. Dieser „Zeitfaktor“ ist neben der Überlegung, durch CT und MRT in einem Untersuchungsgang die Situation im gesamten Organ oder Körper erfassen zu können, im klinischen Alltag gewiss von Bedeutung. Werden Untersuchungen aber ohnehin mit konventionellem Ultraschall durchgeführt, ist der zeitliche Mehraufwand zur UCA-Applikation im Verhältnis zum daraus resultierenden Wissensgewinn gering. Vor allem im Rahmen US-gezielter interventioneller Verfahren, wie Ablationsbehandlungen, hat der CEUS großen Nutzen bewiesen. Die unmittelbare Beurteilung des Therapieerfolgs, auch durch intraoperative CEUS-Verfahren, und die damit verbundene eventuell erforderliche sofortige Fortführung der Intervention, kann Zeitaufwand, Kosten, Strahlenexposition und die Verwendung potentiell nephrotoxischer Kontrastmittel einsparen, wie sie durch eine Beurteilung durch CT oder MRT und etwaige Nachablation- bzw. Resektion entstünden.

In einer Studie wurde das mögliche Einsparungspotential in Deutschland durch Ersatz der CT durch CEUS zur Abklärung zufällig entdeckter Leberläsionen im günstigsten berechneten Szenario mit bis zu 4 Mio. Euro im Jahr beziffert (505). Vergleichbare Berechnungen für Österreich existieren nicht, wären aber ein interessanter Ansatz für künftige Studien.

Ein zur Durchführung eines kontrastmittelverstärkten Ultraschalls geeignetes Ultraschallsystem mit kontrast-spezifischen Ultraschallmodi und entsprechender Software ist Voraussetzung. Untersuchungen zur Qualität oder Vergleichbarkeit verschiedener Geräte im Zusammenhang mit dem CEUS konnten nicht erhoben werden.

Generell sind Ultraschallkontrastmittel als sehr sichere Arzneimittel einzustufen. Auch im Vergleich zu CT- und MRT-Kontrastmitteln punkten Ultraschallkontrastmittel durch breite Anwendbarkeit, wenige Kontraindikationen und den möglichen Verzicht auf vorhergehende Labordiagnostik. Die Möglichkeit einer Kontrastmittel-Bildgebung auch bei Patientinnen/Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder bekannter allergischer Reaktion auf CT- oder MRT-Kontrastmittel, oder wenn es um die Vermeidung ionisierender Strahlung geht,

ist also ein weiterer Vorteil des CEUS. Einzig betreffend die Verwendung von UCAs während der Schwangerschaft und Stillzeit konnten zu wenig aussagekräftige Berichte erhoben werden. Eine Anwendung während dieser Zeit sollte immer einer strengen Nutzen-Risiko-Beurteilung unterliegen.

Die einzelnen Vor- und Nachteile werden in Tabelle 3 (**Tab.3**) noch einmal zusammengefasst.

VORTEILE CEUS	NACHTEILE CEUS
hochauflösende Echtzeiterfassung von Anreicherungsmustern und Mikrozirkulation möglich	Abhängigkeit von der Qualität des konventionellen Ultraschalls
	Abhängigkeit von Erfahrung und Qualifikation des Untersuchenden
Zeitaufwand	
hohe Arzneimittelsicherheit ohne nephro- oder hepatotoxisches Potential	wenig Wissen über Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit
intrakavitäre Anwendung möglich	
keine ionisierende Strahlung	
Mobilität	
potenziell geringere Kosten	

Tabelle 3: Vor- und Nachteile kontrastmittelverstärkten Ultraschalls. Eigene Darstellung.

Zieht man nun alle besprochenen Fakten zusammen, stellt sich der CEUS als sehr sicheres, strahlungsfreies, mobiles, verhältnismäßig günstiges bildgebendes Verfahren mit hervorragenden Eigenschaften in der Echtzeiterfassung der Vaskularisation, Perfusion und Gefäßarchitektur auch auf mikrovaskulärer Ebene dar, welches ebenso eine Applikation des Ultraschallkontrastmittels in physiologische und pathologische Körperhöhlen erlaubt und ein breites Anwendungsspektrum bei wenigen Einschränkungen bietet. Besonders bei Fragestellungen betreffend die Leber, das Pankreas, die Niere und die Milz und im Rahmen von Ablationstherapien, zur Diagnose eines vesikoureteralen Reflux und zur Detektion eines Endoleaks nach EVAR kann der CEUS auf Basis der aktuellen Studienlage als ein hochwertiges diagnostisches Verfahren angesehen werden.

Einschränkungen ergeben sich hauptsächlich aus den allgemeinen Limitationen des zugrundeliegenden konventionellen Ultraschalls und der Erfahrung und Qualifikation der untersuchenden Ärztin/des untersuchenden Arztes.

Konklusion:

Der CEUS bietet viele Möglichkeiten bei wenigen Grenzen. Eine Kenntnis dieser Möglichkeiten lohnt sich im Zusammenhang mit bestimmten Fragestellungen und bei Kontraindikation anderer kontrastmittelgestützter Verfahren durchaus.

Literaturverzeichnis

1. Gramiak R, Shah PM. Echocardiography of the Aortic Root. *Invest Radiol* 1968; 3: 301-388
2. Kremkau FW, Gramiak R, Carstensen EL et al. Ultrasonic detection of cavitation at catheter tips. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1970; 110: 177-183
3. Dietrich CF. *Endosonographie: Lehrbuch und Atlas des endoskopischen Ultraschalls*. Stuttgart: Thieme 2008
4. Ignee A, Atkinson N, Schuessler G et al. Ultrasound contrast agents. *Endosc Ultrasound* 2016; 5: 355-362
5. Paefgen V, Doleschel D, Kiessling F. Evolution of contrast agents for ultrasound imaging and ultrasound mediated drug delivery. *Front Pharmacol* 2015; 6: 197
6. Gong Z, Ran H, Wu S et al. Ultrasound-microbubble transplantation of bone marrow stromal cells improves neurological function after forebrain ischemia in adult mice. *Cell Biochem Biophys* 2014; 70: 499-504
7. Dewitte H, Van Lint S, Heirman C et al. The potential of antigen and TriMix sonoporation using mRNA-loaded microbubbles for ultrasound triggered cancer immunotherapy. *J Control Release* 2014; 194: 28-36
8. Reiser M, Kuhn FP, Debus J. *Radiologie*. Stuttgart: Thieme 2004.
9. Schmidt G, Görg C. *Kursbuch Ultraschall*. 5. Auflage. Stuttgart: Thieme 2008.
10. Greis C. Summary of technical principles of contrast sonography and future perspectives. *Radiologe* 2011; 51: 456-461
11. Chong WK, Papadopoulou V, Dayton PA. Imaging with ultrasound contrast agents: current status and future. *Abdom Radiol (NY)* 2018; 43: 762-772
12. Piscaglia F, Bolondi L. The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol* 2006; 32: 1369-1375
13. Krix M, Jenne JW. Ultrasound contrast agents. Pharmaceutical drug safety and bioeffects. *Radiologe* 2007; 47: 800-807
14. Jenne JW. Kavitation in biologischem Gewebe. *Ultraschall Med* 2001; 22: 200-207
15. ter Haag G. Safety and bio-effects of ultrasound contrast agents. *Med Biol Eng Comput* 2009; 47: 893-900
16. Piscaglia F, Nolsoe C, Dietrich CF et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): Update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall in Med* 2011; 32: 33-59

17. Appis AW, Tracy MJ, Feinstein SB. Update on the safety and efficacy of commercial ultrasound contrast agents in cardiac applications. *Echo Res Pract* 2015; 2: R55-R62
18. Kumar S, Purtell C, Peterson A et al. Safety profile of ultrasound enhancing agents in echocardiography. *Echocardiography* 2019; doi: 10.1111/echo.14344.
19. Dietrich CF, Averkiou M, Nielsen MB et al. How to perform Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS). *Ultrasound Int Open* 2018; 4: E2-E15
20. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver–update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultraschall Med* 2013; 34: 11-29
21. Sidhu PS, Cantisani V, Dietrich CF et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017 (Long Version). *Ultraschall in Med* 2018; 39: e2-e44
22. D'Onofrio M, Martone E, Faccioli N et al. Focal liver lesions: Sinusoidal phase of CEUS. *Abdom Imaging* 2006; 31: 529-536
23. Yanagisawa K, Moriyasu F, Miyahara T et al. Phagocytosis of ultrasound contrast agent microbubbles by Kupffer cells. *Ultrasound Med Biol* 2007; 33: 318-325
24. von Herbay A, Vogt C, Häussinger D. Differentiation between benign and malignant hepatic lesions: utility of color stimulated acoustic emission with the microbubble contrast agent Levovist. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 207-215
25. Xie F, Wan WB, Fei X et al. Repeatability of the „flash-replenishment” method in contrast-enhanced ultrasound for the quantitative assessment of hepatic microvascular perfusion. *Braz J Med Biol Res* 2018; 51: e7058
26. Delorme S, Krix M, Albrecht T. Ultrasound Contrast Media – Principles and Clinical Applications. *Rofo* 2006; 178: 155-164
27. Fischer T, Filimonow S, Mutze S et al. Renal Transplant: Color Duplex Ultrasound and Contrast-Enhanced Ultrasound in the Evaluation of the Early Postoperative Phase and Surgical Complications. *Rofo* 2006; 178: 1202-1211
28. Lassau N, Koscielny S, Albiges L et al. Metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib: early evaluation of treatment response using dynamic contrast-enhanced ultrasonography. *Clin Cancer Res* 2010; a 16: 1216-1225
29. Clevert DA, Stickel M, Minaifar N et al. Contrast-enhanced ultrasound in liver transplant: first results and potential for complications in the postoperative period. *Clin Hemorheol Microcirc* 2009; 43: 83-94
30. Alvarez-Sanchez MV, Napoleon B. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound imaging: Basic principles, present situation and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15549-15563

31. Fusaroli P, Napoleon B, Gincul R. et al. The clinical impact of ultrasound contrast agents in EUS: a systematic review according to the levels of evidence. *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 587-596
32. Seitz K, Greis C, Schuler A et al. Frequency of tumor entities among liver tumors of unclear etiology initially detected by sonography in the noncirrhotic or cirrhotic livers of 1349 patients. Results of the DEGUM multicenter study. *Ultraschall in Med* 2011; 32: 598-603
33. Seitz K, Bernatik T, Strobel D et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions in clinical practice (DEGUM Multicenter Trial): CEUS vs. MRI – a prospective comparison in 269 patients. *Ultraschall in Med* 2010; 31: 492-499
34. Strobel D, Seitz K, Blank W et al. Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of focal liver lesions—diagnostic accuracy in clinical practice (DEGUM multicenter trial). *Ultraschall in Med* 2008; 29: 499-505
35. Quaia E, Alaimo V, Baratella E et al. Effect of observer experience in the differentiation between benign and malignant liver tumors after ultrasound contrast agent injection. *J Ultrasound Med* 2010; 29: 25-36
36. Kim TK, Jang HJ, Burns PN et al. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: differentiation with low-mechanical-index contrast-enhanced sonography. *Am J Roentgenol* 2008; 190: 58-66
37. Celli N, Gaiani S, Piscaglia F et al. Characterization of liver lesions by real-time contrast-enhanced ultrasonography. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 3-14
38. Quaia E, Stacul f, Gaiani S et al. Comparison of diagnostic performance of unenhanced vs. SonoVue – enhanced ultrasonography in focal liver lesions characterization. The experience of three Italian centers. *Radiol Med* 2004; 108: 71-81
39. Garcovich M, Faccia M, Meloni F et al. Contrast-enhanced Ultrasound patterns of hepatocellular adenoma: an Italian multicenter experience. *J Ultrasound* 2019; 22: 157-165
40. Dong Y, Zhu Z, Wang WP, Mao F, Ji ZB. Ultrasound features of hepatocellular adenoma and the additional value of contrast-enhanced ultrasound. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2016; 15: 48-54
41. Dietrich CF, Ignee A, Trojan J et al. Improved characterization of histologically proven liver tumors by contrast enhanced ultrasonography during the portal venous and specific late phase of SHU 508A. *Gut* 2004; 53: 401-405
42. Dietrich CF, Schuessler G, Trojan J et al. Differentiation of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma by contrast-enhanced ultrasound. *Br J Radiol* 2005; 78: 704-707
43. Dietrich CF. Liver Tumor Characterization – Comments and Illustrations Regarding Guidelines. *Ultraschall in Med* 2012; 33: S22-S30
44. Wang W, Chen LD, Lu MD et al. Contrast-enhanced ultrasound features of histologically proven focal nodular hyperplasia: diagnostic performance compared with contrast-enhanced CT. *Eur Radiol* 2013; 23: 2546–2554

45. Roche V, Pigneur F, Tselikas L et al. Differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenomas with low-mechanical-index contrast-enhanced sonography (CEUS): effect of size on diagnostic confidence. *Eur Radiol* 2015; 25: 186-195
46. Fang L, Zhu Z, Huang B et al. A comparative study of contrast enhanced ultrasound and contrast enhanced magnetic resonance imaging for the detection and characterization of hepatic hemangiomas. *Biosci Trends* 2015; 9: 104-110
47. Dietrich CF, Mertens JC, Braden B et al. Contrast-enhanced ultrasound of histologically proven liver hemangiomas. *Hepatology* 2007; 45: 1139-1145
48. Fang L, Huang B, Ding H et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the diagnosis of hypoechoic hepatic hemangioma in clinical practice. *Clin Hemorheol Microcirc* 2019; doi: 10.3233/CH-190558
49. Sirli RSI, Popescu A, Danila M, et al. Contrast enhanced ultrasound for the diagnosis of liver hemangiomas in clinical practice. *Med Ultrason* 2011; 13:95–101
50. Zviniene K, Zaboriene I, Basevicius A, Jurkiene N, Barauskas G, Pundzius J. Comparative diagnostic value of contrast-enhanced ultrasonography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in diagnosis of hepatic hemangiomas. *Medicina (Kaunas)* 2010; 46: 329-335
51. Xu M, Pan FS, Wang W et al. The value of clinical and ultrasound features for the diagnosis of infantile hepatic hemangioma: Comparison with contrast-enhanced CT/MRI. *Clin Imaging* 2018; 51: 311-317
52. Xu HX, Chen LD. Villous adenoma of extrahepatic bile duct: contrast-enhanced sonography findings. *J Clin Ultrasound* 2008; 36: 39-41
53. Cui XW, Ignee A, Braden B et al. Biliary Papillomatosis and New Ultrasound Imaging Modalities. *Z Gastroenterol* 2012; 50: 226-231
54. Ignee A, Piscaglia F, Ott M et al. A benign tumour of the liver mimicking malignant liver disease – cholangiocellular adenoma. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 633-636
55. Liu LN, Xu HX, Zheng SG et al. Ultrasound Findings of Intraductal Papillary Neoplasm in Bile Duct and the Added Value of Contrast-Enhanced Ultrasound. *Ultraschall Med* 2015; 36: 594-602
56. Wang Z, Xu HX, Xie XY et al. Imaging features of hepatic angiomyolipomas on real-time contrast-enhanced ultrasound. *Br J Radiol* 2010; 83: 411-418
57. Tan Y, Xie X, Lin Y, Huang T, Huang G. Hepatic epithelioid angiomyolipoma: clinical features and imaging findings of contrast-enhanced ultrasound and CT. *Clin Radiol* 2017; 72: 339
58. Li R, Tang CL, Cai P et al. Comparison of CT and contrast-enhanced ultrasound findings in hepatic angiomyolipoma with pathological correlations. *Abdom Radiol (NY)* 2016; 41: 248-256

59. Liu GJ, Lu MD, Xie XY et al. Real-time contrast-enhanced ultrasound imaging of infected focal liver lesions. *J Ultrasound Med* 2008; a 27: 657-666
60. Catalano O, Sandomenico F, Raso MM et al. Low mechanical index contrast-enhanced sonographic findings of pyogenic hepatic abscesses. *Am J Roentgenol* 2004; 182: 447-450
61. Kunze G, Staritz M, Köhler M. Contrast-enhanced ultrasound in different stages of pyogenic liver abscess. *Ultrasound Med Biol* 2015; 41: 952-959
62. Schwarze V, Mueller-Peltzer K, Negrao de Figueiredo G, Lindner F, Rübenthaler J, Clevert DA. The use of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the diagnostic evaluation of hepatic echinococcosis. *Clin Hemorheol Microcirc* 2018; 70: 449-455
63. Cao BS, Li XL, Li N et al. The nodular form of hepatic tuberculosis: contrast-enhanced ultrasonographic findings with pathologic correlation. *J Ultrasound Med* 2010; 29: 881-888
64. Yin S, Cui Q, Yan K et al. Effect of contrast-enhanced ultrasound on differential diagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma and arterial phase enhanced hepatic inflammatory lesions. *Chin J Cancer Res* 2017; 29: 272-280
65. Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) – update 2008. *Ultraschall in Med* 2008; 29: 28-44
66. Hirche TO, Ignee A, Hirche H et al. Evaluation of hepatic steatosis by ultrasound in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Liver Int* 2007; 27: 748-757
67. Jang JK, Jang HJ, Kim JS, Kim TK. Focal fat deposition in the liver: diagnostic challenges on imaging. *Abdom Radiol (NY)* 2017; 42: 1667-1678
68. Dietrich CF. Letter to the editor: Kratzer W et al. Prevalence and risk factors of focal sparing in hepatic steatosis. *Ultraschall in Med* 2010; 31: 417-419
69. Dietrich CF, Kratzer W, Strobe D et al. Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. *World J Gastroenterol* 2006; 12:1699–170
70. D’Onofrio M, Crosara S, De Robertis R, Canestrini S, Mucelli RP. Contrast-enhanced ultrasound of focal liver lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 205: W56–W66
71. Durot I, Wilson SR, Willmann JK. (2017) Contrast-enhanced ultrasound of malignant liver lesions. *Abdom Radiol (NY)* 2018; 43: 819-847
72. Negrao de Figueiredo G, Müller-Peltzer K, Rübenthaler J, Clevert DA. CEUS – Diagnostic of malignant liver lesions. *Radiologe* 2018; 58: 528-537
73. Kong WT, Ji ZB, Wang WP, Cai H, Huang BJ, Ding H. Evaluation of Liver Metastases Using Contrast-Enhanced Ultrasound: Enhancement Patterns and Influencing Factors. *Gut Liver* 2016; 10: 283-287

74. Westwood M, Joore M, Grutters J et al. Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterization of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2013; 17 (16) 1-243
75. Larsen LP, Rosenkilde M, Christensen H et al. The value of contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from colorectal cancer: a prospective double-blinded study. *Eur J Radiol* 2007; 62: 302-307
76. Xu HX, Chen LD, Liu LN, Zhang YF, Guo LH, Liu C. Contrast-enhanced ultrasound of intrahepatic cholangiocarcinoma: correlation with pathological examination. *Br J Radiol* 2012; 85: 1029–1037
77. Li C, Wang W, Ding H et al. Value of contrast-enhanced sonography in the diagnosis of peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Ultrasound* 2011; 39: 447–453
78. Chen LD, Xu HX, Xie XY et al. Enhancement patterns of intrahepatic cholangiocarcinoma: comparison between contrast-enhanced ultrasound and contrast-enhanced CT. *Br J Radiol* 2008; 81 :881–889
79. Bhayana D, Kim TK, Jang HJ, Burns PN, Wilson SR. Hypervascular liver masses on contrast-enhanced ultrasound: the importance of washout. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194: 977–983
80. Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part I. Development, growth and spread: key pathologic and imaging aspects. *Radiology* 2014; 272: 635-654
81. Fan ZH, Chen MH, Dai Y et al. Evaluation of primary malignancies of the liver using contrast- enhanced sonography: correlation with pathology. *Am J Roentgenol* 2006; 186: 1512-1519
82. Boozari B, Soudah B, Rifai K et al. Grading of hypervascular hepatocellular carcinoma using late phase of contrast enhanced sonography – a prospective study. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 484-490
83. Kim TK, Lee KH, Khalili K, Jang HJ. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Imaging* 2011; 36: 244-263
84. Hatanaka K, Kudo M, Minami Y et al. Differential diagnosis of hepatic tumors: value of contrast-enhanced harmonic sonography using the newly developed contrast agent. Sonazoid. *Intervirolgy* 2008; b 51 (Suppl. 01) 61-69
85. Arita J, Hasegawa K, Takahashi M et al. Correlation between contrast-enhanced intraoperative ultrasound using Sonazoid and histologic grade of resected hepatocellular carcinoma. *Am J Roentgenol* 2011; 196: 1314-1321
86. Bartolotta TV, Taibbi A, Midiri M, Lagalla R. Contrast-enhanced ultrasound of hepatocellular carcinoma: where do we stand? *Ultrasonography* 2019; doi: 10.14366/usg.18060

87. Sugimoto K, Moriyasu F, Shiraishi J et al. Assessment of arterial hypervascularity of hepatocellular carcinoma: comparison of contrast-enhanced US and gadoxetate disodium-enhanced MR imaging. *Eur Radiol* 2012; 22: 1205–1213
88. Wilson SR, Kim TK, Jang HJ, Burns PN. Enhancement patterns of focal liver masses: discordance between contrast-enhanced sonography and contrast-enhanced CT and MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: W7-W12
89. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-1022
90. Trenker C, Kunsch S, Michl P, Wissniowski TT, Goerg K, Goerg C. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in hepatic lymphoma: retrospective evaluation in 38 cases. *Ultraschall Med* 2014; 35: 142
91. Foschi FG, Dall’Aglia AC, Marano G et al. Role of contrast-enhanced ultrasonography in primary hepatic lymphoma. *J Ultrasound Med* 2010; 29: 1353-1356
92. Wang L, Lu K, Chang XY, et al. Contrast-enhanced ultrasound study of primary hepatic angiosarcoma: a pitfall of non-enhancement. *Eur J Radiol* 2012; 81: 2054–2059
93. Trojan J, Hammerstingl R, Engels K, et al. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of malignant mesenchymal liver tumors. *J Clin Ultrasound* 2010; 38: 227–231
94. Ling W, Qiu T, Ma L, Lei C, Luo Y. Contrast-enhanced ultrasound in diagnosis of primary hepatic angiosarcoma. *J Med Ultrason (2001)* 2017; 44: 267-270
95. Fröhlich E, Jenssen C, Schuler A, Dietrich CF. Contrast-enhanced ultrasound for characterization of focal liver lesions, practical advice. *Z Gastroenterol* 2015; 53: 1099-1107
96. Bernatik T, Becker D, Neureiter D et al. Detection of liver metastases--comparison of contrast-enhanced ultrasound using first versus second generation contrast agents. *Ultraschall in Med* 2003; 24: 175-179
97. Oldenburg A, Hohmann J, Foert E et al. Detection of hepatic metastases with low MI real time contrast enhanced sonography and SonoVue. *Ultraschall in Med* 2005; 26: 277-284
98. Bernatik T, Strobel D, Hahn EG et al. Detection of liver metastases: comparison of contrast-enhanced wide-band harmonic imaging with conventional ultrasonography. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 509-515
99. Moriyasu F, Itoh K. Efficacy of perflubutane microbubble-enhanced ultrasound in the characterization and detection of focal liver lesions: phase 3 multicenter clinical trial. *Am J Roentgenol* 2009; 193: 86-95
100. von Herbay A, Vogt C, Haussinger D. Late-phase pulse-inversion sonography using the contrast agent Levovist: differentiation between benign and malignant focal lesions of the liver. *Am J Roentgenol Am J Roentgenol* 2002; 179: 1273-1279

101. Sporea I, Sirli R. Is Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) ready for use in daily practice for evaluation of focal liver lesions? *Med Ultrason* 2014; 16: 37-40
102. Tranquart F, Le Gouge A, Correias JM, Ladam Marcus V, Manzoni P, Vilgrain V. Role of contrast-enhanced ultrasound in the blinded assessment of focal lesions in comparison with MDCT and CEMRI: Results from a multicenter clinic trial. *EJC Suppl* 2008; 6: 9-15
103. Cao X, Liu Z, Zhou X et al. Usefulness of real-time contrast-enhanced ultrasound guided coaxial needle biopsy for focal liver lesions. *Abdom Radiol (NY)* 2019; 44: 310-317
104. Wu W, Chen MH, Yin SS et al. The role of contrast-enhanced sonography of focal liver lesions before percutaneous biopsy. *Am J Roentgenol* 2006; 187: 752-761
105. Francica G, Meloni MF, de Sio I et al. Biopsy of Liver Target Lesion under Contrast-Enhanced Ultrasound Guidance – A Multi-Center Study. *Ultraschall Med* 2018; 39: 448-453
106. Sparchez Z, Radu P, Zaharia T et al. Usefulness of contrast enhanced ultrasound guidance in percutaneous biopsies of liver tumors. *J Gastrointest Liver Dis* 2011; 20: 191-196
107. Mauri G, Porazzi E, Cova L et al. Intraprocedural contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in liver percutaneous radiofrequency ablation: clinical impact and health technology assessment. *Insights Imaging* 2014; 5: 209-216
108. Frieser M, Kiesel J, Lindner A et al. Efficacy of contrast-enhanced US versus CT or MRI for the therapeutic control of percutaneous radiofrequency ablation in the case of hepatic malignancies. *Ultraschall in Med* 2011; 32: 148-153
109. Minami Y, Nishida N, Kudo M. Therapeutic response assessment of RFA for HCC: contrast-enhanced US, CT and MRI. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4160-4166
110. Dong Y, Wang WP, Gan YH et al. Radiofrequency ablation guided by contrast-enhanced ultrasound for hepatic malignancies: preliminary results. *Clin Radiol* 2014; 69: 1129-1135
111. Solbiati L, Ierace T, Tonolini M et al. Guidance and monitoring of radiofrequency liver tumor ablation with contrast-enhanced ultrasound. *Eur J Radiol* 2004; 51: S19-S23
112. Calandri M, Mauri G, Yevich S et al. Fusion Imaging and Virtual Navigation to Guide Percutaneous Thermal Ablation of Hepatocellular Carcinoma: A Review of the Literature. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2019; 42: 639-647
113. Torzilli G, Del Fabbro D, Palmisano A et al. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography: a valuable and not any more monocentric diagnostic technique performed in different ways. *Ann Surg* 2007; 245: 152-153

114. Torzilli G, Del Fabbro D, Palmisano A et al. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during hepatectomies for colorectal cancer liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 1148-1153
115. da Silva NPB, Hornung M, Beyer LP et al. Intraoperative Shear Wave Elastography vs. Contrast-Enhanced Ultrasound for the Characterization and Differentiation of Focal Liver Lesions to Optimize Liver Tumor Surgery. *Ultraschall Med* 2019; 40: 205-211
116. Fiore B, de Haas RJ, Wicherts DA et al. Additional value of contrast enhanced intraoperative ultrasound for colorectal liver metastases. *Eur J Radiol* 2008; 67: 169-176.
117. Zheng SG, Xu HX, Liu LN. Management of hepatocellular carcinoma: the role of contrast-enhanced ultrasound. *World J Radiol* 2014; 6: 7-14
118. Lassau N, Koscielny S, Chami L et al. Advanced hepatocellular carcinoma: early evaluation of response to bevacizumab therapy at dynamic contrast-enhanced US with quantification—preliminary results. *Radiology* 2011; 258: 291-300
119. Lassau N, Chami L, Chebil M et al. Dynamic contrast-enhanced ultrasonography (DCE-US) and anti-angiogenic treatments. *Discov Med* 2011; 11: 18-24
120. Roccarina D, Garcovich M, Ainora ME et al. Usefulness of contrast enhanced ultrasound in monitoring therapeutic response after hepatocellular carcinoma treatment. *World J Hepatol* 2015; 7: 1866-1874
121. Quirk M, Kim YH, Saab S, Lee EW. Management of hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3462-3471
122. Chammas MC, Oliveira AC, D Avilla MJ, Moreas PH, Takahashi MS. Characterization of Malignant Portal Vein Thrombosis with Contrast-Enhanced Ultrasonography. *Ultrasound Med Biol* 2019; 45: 50-55
123. Tarantino L, Ambrosino P, Di Minno MN. Contrast-enhanced Ultrasound in differentiating malignant from benign portal vein thrombosis in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9457-9460
124. Raza SA, Jang HJ, Kim TK. Differentiating malignant from benign thrombosis in hepatocellular carcinoma: contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Imaging* 2014; 39: 153-161
125. Rossi S, Ghittoni G, Ravetta V et al. Contrast-enhanced ultrasonography and spiral computed tomography in the detection and characterization of portal vein thrombosis complicating hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol* 2008; 18: 1749-1756
126. Dietrich CF, Ignee A, Greis C et al. Artifacts and pitfalls in contrast-enhanced ultrasound of the liver. *Ultraschall in Med* 2014; 35: 108-125
127. Cui XW, Ignee A, Hocke M et al. Prolonged Heterogeneous Liver Enhancement on Contrast-Enhanced Ultrasound. *Ultraschall in Med* 2014; 35: 246-252
128. Kudo M, Matsui O, Izumi N, Iijima H, Kadoya M, Imai Y, et al. JSH consensus-based clinical practice guidelines for the management of

- hepatocellular carcinoma: 2014 update by the liver cancer study group of Japan. *Liver Cancer*. 2014; 3: 458-468
129. Omata M, Cheng AL, Kokudo N et al. Asia-pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatology* 2017; 11: 317-370
 130. Italian Association for the Study of the Liver (AISF); AISF Expert Panel; AISF Coordinating Committee. Bolondi L, Cillo U, Colombo M et al. Position paper of the Italian association for the study of the liver (AISF): the multidisciplinary clinical approach to hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 712-723
 131. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB et al. Diagnosis, staging and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2018; 68: 723-750
 132. Furlan A, Marin D, Cabassa P et al. Enhancement pattern of small hepatocellular carcinoma (HCC) at contrast-enhanced us (CEUS), MDCT, and MRI: intermodality agreement and comparison of diagnostic sensitivity between 2005 and 2010 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) guidelines. *Eur J Radiol* 2012; 81: 2099-210
 133. Sun LP, Guo LH, Xu HX et al. Value of contrast-enhanced ultrasound in the differential diagnosis between gallbladder adenoma and gallbladder adenoma canceration. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 1115-1121
 134. Yuan HX, Cao JY, Kong WT et al. Contrast-enhanced ultrasound in diagnosis of gallbladder adenoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2015; 14: 201-207
 135. Wang W, Fei Y, Wang F Meta-analysis of contrast-enhanced ultrasonography for the detection of gallbladder carcinoma. *Med Ultrason* 2016; 18: 281-287
 136. Zhang HP, Bai M, Gu JY et al. Value of contrast-enhanced ultrasound in the differential diagnosis of gallbladder lesions. *World J Gastroenterol*. 2018; 24: 744-751
 137. Meacock LM, Sellars ME, Sidhu PS. Evaluation of Gall Bladder and Biliary Duct Disease Using Microbubble Contrast Enhanced Ultrasound. *Br J Radiol* 2010; 83: 615-627
 138. Xu JM, Guo LH, Xu HX et al. Differential Diagnosis of Gallbladder Wall Thickening: The-Usefulness of Contrast-Enhanced Ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2014; 40: 2794-2804
 139. Liu LN, Xu HX, Lu MD et al. Contrast-Enhanced Ultrasound in the Diagnosis of Gallbladder Diseases: A Multi-Center Experience. *PLoS ONE* 2012; 7: e48371
 140. Gerstenmaier JF, Hoang KN, Gibson RN. Contrast-enhanced ultrasound in gallbladder disease: a pictorial review. *Abdom Radiol (NY)* 2016; 41: 1640-1652
 141. Adamietz B, Wenke E, Uder M et al. Contrast enhanced sonography of the gallbladder: A tool in the diagnosis of cholecystitis?. *Eur J Radiol* 2007; 61: 262-266

142. Ripolles T, Martinez-Perez MJ, Martin G et al. Usefulness of contrast-enhanced US in the diagnosis of acute gangrenous cholecystitis: A comparative study with surgical and pathological findings. *Eur J Radiol* 2016; 85: 31-38
143. Kawai R, Hata J, Manabe N et al. Contrast-enhanced ultrasonography with Sonazoid for diagnosis of gangrenous cholecystitis. *J Med Ultrason* 2001. 2016; 43: 193-199
144. Sagrini E, Pecorelli A, Pettinari I et al. Contrast-enhanced ultrasonography to diagnose complicated acute cholecystitis. *Intern Emerg Med* 2016; 11: 19-30
145. Xu HX. Contrast-enhanced ultrasound in the biliary system: Potential uses and indications. *World J Radiol* 2009, 1: 37-44
146. Sugimoto M, Takagi T, Konno N et al. The efficacy of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography in diagnosing gallbladder cancer. *Sci Rep* 2016; 6: 25
147. Park CH, Chung MJ, Oh TG et al. Differential diagnosis between gallbladder adenomas and cholesterol polyps on contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography. *Surg Endosc* 2013; 27: 1414-1421
148. Kamata K, Takenaka M, Kitano M et al. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of localized gallbladder lesions. *Dig Endosc* 2018; 30: 98-106
149. Ren XL, Yan RL, Yu XH et al. Biliary cystadenocarcinoma diagnosed with real-time contrast-enhanced ultrasonography: report of a case with diagnostic features. *World J Gastroenterol*. 2010; 16: 131-135
150. Cokkinos DD, Antypa EG, Tsolaki S et al. Contrast-enhanced ultrasound examination of the gallbladder and bile ducts: A pictorial essay. *J Clin Ultrasound* 2018; 46: 48-61
151. Zuber-Jerger I, Endlicher E, Schälmerich J et al. Endoscopic retrograde cholangiography with contrast ultrasonography. *Endoscopy* 2008; 40: E202
152. Roberts JP, Neill A, Goldstein R. The use of a micro-bubble contrast agent to allow visualization of the biliary tree. *Clin Transplant* 2006; 20: 740-742
153. Ignee A, Cui X, Schuessler G, Dietrich CF. Percutaneous transhepatic cholangiography and drainage using extravascular contrast enhanced ultrasound. *Z Gastroenterol* 2015; 53: 385-390
154. Xu EJ, Zheng RQ, Su ZZ, Li K, Ren J, Guo HY. Intra-biliary contrast-enhanced ultrasound for evaluating biliary obstruction during percutaneous transhepatic biliary drainage: a preliminary study. *Eur J Radiol* 2012; 81: 3846-3850
155. Ardelean M, Sirli R, Sporea I. et al. Contrast enhanced ultrasound in the pathology of the pancreas. A monocentric experience. *Med Ultrason* 2014; 16: 325-331
156. Ripolles T, Martinez MJ, Lopez E et al. Contrast-enhanced ultrasound in the staging of acute pancreatitis. *Eur Radiol* 2010; 20: 2518-2523

157. Fei Y, Li WQ. Effectiveness of contrast-enhanced ultrasound for the diagnosis of acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 623-629
158. D'Onofrio M, Zamboni G, Tognolini A et al. Mass-forming pancreatitis: value of contrast-enhanced ultrasonography. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4181-4184
159. Wang Y, Yan K, Fan Z et al. Clinical Value of Contrast-Enhanced Ultrasound Enhancement Patterns for Differentiating Focal Pancreatitis from Pancreatic Carcinoma: A Comparison Study with Conventional Ultrasound. *J Ultrasound Med* 2018; 37: 551-559
160. Rickes S, Wermke W. Differentiation of cystic pancreatic neoplasms and pseudocysts by conventional and echo-enhanced ultrasound. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 761-766
161. Fan Z, Yan K, Wang Y. et al. Application of Contrast-Enhanced Ultrasound in Cystic Pancreatic Lesions Using a Simplified Classification Diagnostic Criterion. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 974621
162. D'Onofrio M, Barbi E, Dietrich CF. Pancreatic multicenter ultrasound study (PAMUS). *Eur J Radiol* 2012; 81: 630-638
163. D'Onofrio M, Megibow AJ, Faccioli N. et al. Comparison of Contrast-Enhanced Sonography and MRI in Displaying Anatomic Features of Cystic Pancreatic Masses. *Am J Roentgenol* 2007; 189: 1435-1442
164. Faccioli N, D'Onofrio M, Malaga R. et al. Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: Depiction of Tumoral Margins at Contrast-Enhanced Ultrasonography. *Pancreas* 2008; 37: 265-268
165. Wang Y, Yan K, Fan Z. et al. Contrast-Enhanced Ultrasonography of Pancreatic Carcinoma: Correlation with Pathologic Findings. *Ultrasound Med Biol* 2016; 42: 891-898
166. Kitano M, Kudo M, Maekawa K. et al. Dynamic imaging of pancreatic diseases by contrast enhanced coded phase inversion harmonic ultrasonography. *Gut* 2004; 53: 854-859
167. Kersting S, Konopke R, Kersting F. et al. Quantitative Perfusion Analysis of Transabdominal Contrast-Enhanced Ultrasonography of Pancreatic Masses and Carcinomas. *Gastroenterol* 2009; 137: 1903-1911
168. Malago R, D'Onofrio M, Zamboni G et al. Contrast-enhanced sonography of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Roentgenol* 2009; 192: 424-430
169. D'Onofrio M, Mansueto G, Falconi M et al. Neuroendocrine pancreatic tumor: value of contrast enhanced ultrasonography. *Abdom Imaging* 2004; 29: 246-258
170. Del Prete M, Di Sarno A, Modica R et al. Role of contrast-enhanced ultrasound to define prognosis and predict response to biotherapy in pancreatic neuroendocrine tumors. *J Endocrinol Invest* 2017; 40: 1373-1380
171. Beyer-Enke SA, Hocke M, Ignee A et al. Contrast enhanced transabdominal ultrasound in the characterization of pancreatic lesions with cystic appearance. *JOP* 2010; 11: 427-433

172. Fusaroli P, Serrani M, De Giorgio R. et al. Contrast Harmonic-Endoscopic Ultrasound Is Useful to Identify Neoplastic Features of Pancreatic Cysts. *Pancreas* 2016; 45: 265-268
173. Hocke M, Schmidt C, Zimmer B et al. Contrast enhanced endosonography for improving differential diagnosis between chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 1888-1892
174. Giovannini M. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound and elastosonoendoscopy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23: 767-779
175. Hirooka Y, Itoh A, Kawashima H et al. Diagnosis of pancreatic disorders using contrast-enhanced endoscopic ultrasonography and endoscopic elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: S63-S67
176. Dietrich CF, Sahai AV, D'Onofrio M. et al. Differential diagnosis of small solid pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 933-940
177. D'Onofrio M, Malago R, Zamboni G et al. Contrast-enhanced ultrasonography better identifies pancreatic tumor vascularization than helical CT. *Pancreatology* 2005; 5: 398-402
178. Sakamoto H, Kitano M, Suetomi Y. et al. Utility of Contrast-Enhanced Endoscopic Ultrasonography for Diagnosis of Small Pancreatic Carcinomas. *Ultrasound Med Biol* 2008; 34: 525-532
179. Ran L, Zhao W, Zhao Y, Bu H. Value of contrast-enhanced ultrasound in differential diagnosis of solid lesions of pancreas (SLP): A systematic review and a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7463.
180. Yamashita Y, Ueda K, Itonaga M. et al. Usefulness of Contrast-Enhanced Endoscopic Sonography for Discriminating Mural Nodules from Mucous Clots in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms: A Single-Center Prospective Study. *J Ultrasound Med* 2013; 32: 61-68
181. Kamata K, Kitano M, Omoto S. et al. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of pancreatic cysts. *Endoscopy* 2016; 48: 35-41
182. Gorg C. The forgotten organ: Contrast enhanced sonography of the spleen. *Eur J Radiol* 2007; 64: 189-201
183. Zavariz Jd, Konstantatou E, Deganello A, Bosanac D, Huang DY, Sellars ME, Sidhu PS. Common and uncommon features of focal splenic lesions on contrast-enhanced ultrasound: a pictorial review. *Radiol Bras.* 2017; 50: 395-404
184. Gorg C, Graef C, Bert T. Contrast-enhanced sonography for differential diagnosis of an inhomogeneous spleen of unknown cause in patients with pain in the left upper quadrant. *J Ultrasound Med* 2006; 25: 729-734
185. McGahan JP, Horton S, Gerscovich EO et al. Appearance of solid organ injury with contrast-enhanced sonography in blunt abdominal trauma: preliminary experience. *Am J Roentgenol* 2006; 187: 658-666
186. Cokkinos D, Antypa E, Stefanidis K et al. Contrast-Enhanced Ultrasound for Imaging Blunt Abdominal Trauma-Indications, Description of the Technique and Imaging Review. *Ultraschall in Med* 2011; 32: 60-67

187. Thorelius L. Emergency real-time contrast-enhanced ultrasonography for detection of solid organ injuries. *Eur Radiol Suppl* 2007; 17: F107-F112
188. Piccolo CL, Trinici M, Pinto A, Brunese L, Miele V. Role of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the diagnosis and management of traumatic splenic injuries. *J Ultrasound* 2018; 21: 315-327
189. Li W, Liu G, Wang W et al. Real-time contrast enhanced ultrasound imaging of focal splenic lesions. *Eur J Radiol* 2014; 83: 646-653
190. Taibbi A, Bartolotta TV, Matranga D, Midiri M, Lagalla R. Splenic hemangiomas: contrast-enhanced sonographic findings. *J Ultrasound Med* 2012; 31: 543-553
191. Quaia E, Bartolotta TV, Midiri M. Analysis of different contrast enhancement patterns after microbubble-based contrast agent injection in liver hemangiomas with atypical appearance on baseline scan. *Abdom Imaging* 2006; 31:59–64
192. von Herbay A, Barreiros AP, Ignee A et al. Contrast-enhanced ultrasonography with SonoVue: differentiation between benign and malignant lesions of the spleen. *J Ultrasound Med* 2009; 28: 421-434
193. Chiavaroli R, Grima P, Tundo P. Characterization of nontraumatic focal splenic lesions using contrast-enhanced sonography. *J Clin Ultrasound* 2011; 39: 310-315
194. Yu X, Yu J, Liang P et al. Real-time contrast-enhanced ultrasound in diagnosing of focal spleen lesions. *Eur J Radiol* 2012; 81: 430-436
195. Cao F, Qian W, Ma Y, Wu Y, Zhong J. Contrast-enhanced imaging features and differentiation of benign and malignant focal splenic lesions. *Clin Imaging* 2018; 49: 58-64
196. Neesse A, Huth J, Kunsch S et al. Contrast-enhanced ultrasound pattern of splenic metastases – a retrospective study in 32 patients. *Ultraschall in Med* 2010; 31: 264-269
197. Gorg C, Bert T. Second-Generation Sonographic Contrast Agent for Differential Diagnosis of Perisplenic Lesions. *Am J Roentgenol* 2006; 186: 621-626
198. Tagliati C, Argalia G, Polonara G, Giovagnoni A, Giuseppetti GM. Contrast-enhanced ultrasound in delayed splenic vascular injury active extravasation diagnosis. *Radiol Med* 2019; 124: 170-175
199. Tafuto S, Catalano O, Barba G et al. Real-time contrast-enhanced specific ultrasound in staging and follow-up of splenic lymphomas. *Front Biosci* 2006; 11: 2224-2229
200. Picardi M, Soricelli A, Pane F et al. Contrast-enhanced harmonic compound US of the spleen to increase staging accuracy in patients with Hodgkin lymphoma: a prospective study. *Radiology* 2009; 251: 574-582
201. Xue H, Ge HY, Miao LY et al. Differential diagnosis of gastric cancer and gastritis: the role of contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Radiol (NY)* 2017; 42: 802-809
202. Shi H, Yu XH, Guo XZ et al. Double contrast-enhanced two-dimensional and three-dimensional ultrasonography for evaluation of gastric lesions. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4136-4144

203. Badea R, Neciu C, Iancu C, Al Hjar N, Pojaga C, Botan E. The role of i.v. and oral contrast enhanced ultrasonography in the characterization of gastric tumors. A preliminary study. *Med Ultrason* 2012; 14: 197-203
204. Neciu CV, Puia IC, Badea AF et al. Greyscale and contrast enhanced ultrasonography for characterization of gastric malignant tumors. *Med Ultrason* 2018; 1: 8-13
205. Wei F, Huang P, Li S et al. Enhancement patterns of gastric carcinoma on contrast-enhanced ultrasonography: relationship with clinicopathological features. *PLoS One* 2013; 8: e73050
206. Iordache S, Filip MM, Georgescu CV et al. Contrast-enhanced power Doppler endosonography and pathological assessment of vascularization in advanced gastric carcinomas – a feasibility study. *Med Ultrason* 2012; 14: 101-107
207. Matsui S, Kudo M, Kitano M et al. Evaluation of the response to chemotherapy in advanced gastric cancer by contrast-enhanced harmonic EUS. *Hepatology* 2015; 62: 595-598
208. Zhou SF, Yin JB, Yang H, Zhong J, An P. Application value of stomach filling ultrasonography and intravenous contrast agents in diagnosis of advanced gastric cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 3206-3210
209. Dorffel Y, Wermke W. Neuroendocrine Tumors: Characterization with Contrast-Enhanced Ultrasonography. *Ultraschall in Med* 2008; 29: 506-514
210. Kamata K, Takenaka M, Kitano M et al. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of submucosal tumors of the upper gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32: 1686-1692
211. Ignee A, Jenssen C, Hocke M et al. Contrast-enhanced (endoscopic) ultrasound and endoscopic ultrasound elastography in gastrointestinal stomal tumors. *Endosc Ultrasound* 2017; 6: 55-60
212. De Giorgi U, Aliberti C, Benea G et al. Effect of Angiosonography to Monitor Response During Imatinib Treatment in Patients with Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 6171-6176
213. Lassau N, Chami L, Koscielny S et al. Quantitative functional imaging by Dynamic Contrast Enhanced Ultrasonography (DCE-US) in GIST patients treated with masitinib. *Invest New Drugs* 2012; 30: 765-771
214. Lassau N, Lamuraglia M, Chami L et al. Gastrointestinal Stromal Tumors Treated with Imatinib: Monitoring Response with Contrast-Enhanced Sonography. *Am J Roentgenol* 2006; 187: 1267-1273
215. Girlich C, Jung EM, Iesalnieks I et al. Quantitative assessment of bowel wall vascularization in Crohn`s disease with contrast-enhanced ultrasound and perfusion analysis. *Clin Hemorheol Microcirc* 2009; 43: 141-148
216. Paul S, Gabelmann A, Schmidt SA et al. Evaluating bowel wall vascularity in Crohn`s disease: a comparison of dynamic MRI and wideband

- harmonic imaging contrast-enhanced low MI ultrasound. *Eur Radiol* 2006; 16: 2410-2417
217. Romanini L, Passamonti M, Navarra M et al. Quantitative analysis of contrast-enhanced ultrasonography of the bowel wall can predict disease activity in inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol* 2014; 83: 1317-1323
 218. Girlich C, Schacherer D, Jung EM et al. Comparison between quantitative assessment of bowel wall vascularization by contrast-enhanced ultrasound and results of histopathological scoring in ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 193-198
 219. Neciu C, Badea R, Chiorean L, Badea AF, Opincariu I. Oral an I.V. contrast enhanced ultrasonography of the digestive tract – a useful completion of the B-mode examination: a literature review and an exhaustive illustration through images. *Med Ultrason* 2015; 17: 62-73
 220. Ripolles T, Martinez-Perez MJ, Paredes JM, Vizuete J, Martin G. The role of intravenous Contrast Agent in the Sonographic Assessment of Crohn's Disease Activity: Is Contrast Agent Injection Necessary? *J Crohns Colitis* 2018; doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy204
 221. Badea R, Socaciu M, Ciobanu L et al. Contrast-enhanced ultrasonography (CESU) for the evaluation of the inflammation of the digestive tract wall. *J Gastrointestin Liver Dis* 2010; 19: 439-444
 222. De Pascale A, Garofalo G, Perna M et al. Contrast-enhanced ultrasonography in Crohn's disease. *Radiol Med* 2006; 111: 539-550
 223. Serafin Z, Bialecki M, Bialecka A et al. Contrast-enhanced Ultrasound for Detection of Crohn's Disease Activity: Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 354-362
 224. Quaia E, Migaleddu V, Baratella E et al. The diagnostic value of small bowel wall vascularity after sulfur hexafluoride-filled microbubble injection in patients with Crohn's disease. Correlation with the therapeutic effectiveness of specific anti-inflammatory treatment. *Eur J Radiol* 2009; 69: 438-444
 225. Guidi L, De Franco A, De Vitis I et al. Contrast-enhanced ultrasonography with SonoVue after infliximab therapy in Crohn's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006; 10: 23-26
 226. Ripolles T, Martinez-Perez MJ, Blanc E et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in Crohn's disease: technique, image interpretation and clinical applications. *Insights Imaging* 2011; 2: 639–652
 227. Coelho R, Ribeiro H, Maconi G. Bowel thickening in Crohn's Disease: Fibrosis or Inflammation? *Diagnostic Ultrasound Imaging Tools. Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 23-34
 228. Nylund K, Jirik R, Mezl M et al. Quantitative contrast-enhanced ultrasound comparison between inflammatory and fibrotic lesions in patients with Crohn's disease. *Ultrasound Med Biol* 2013; 39: 1197-1206
 229. Chen YJ, Mao R, Xie XH et al. Intracavitary Contrast-enhanced Ultrasonography to detect Enterovesical Fistula in Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2016; 150: 315-317

230. Ripolles T, Martinez-Perez MJ, Paredes JM et al. Contrast-enhanced ultrasound in the differentiation between phlegmon and abscess in Crohn's disease and other abdominal conditions. *Eur J Radiol* 2013; 82: e525-e531
231. Li J, Feng JC, Peng XY et al. Usefulness of Contrast-Enhanced Ultrasonography for Predicting Esophageal Varices in Patients with Hepatitis B Virus (HBV)-Related Cirrhosis. *Med Sci Monit* 2017; 23: 2241-2249
232. Qiu L, Zhang X, Liu D, Qian L, Hu X. Contrast-Enhanced Ultrasonography Diagnostic Evaluation of Esophageal Varices in Patients with Cirrhosis. *Ultrasound Q* 2016; 32: 136-143
233. Sato T, Yamazaki K, Toyota J et al. Evaluation of arterial blood flow in esophageal varices via endoscopic color Doppler ultrasonography with a galactose-based contrast agent. *J Gastroenterol* 2005; 40: 64-69
234. Yan C, Bao X, Shentu W et al. Preoperative Gross Classification of Gastric Adenocarcinoma: Comparison of Double Contrast-Enhanced Ultrasound and Multi-Detector Row CT. *Ultrasound Med Biol* 2016; 42: 1431-1440
235. He X, Sun J, Hunag X, Zeng C et al. Comparison of Oral Contrast-Enhanced Transabdominal Ultrasound Imaging with Transverse Contrast-Enhanced Computed Tomography in Preoperative Tumor Staging of Advanced Gastric Carcinoma. *J Ultrasound Med* 2017; 36: 2485-2493
236. Bialecki M, Bialecka A, Laskowska K et al. Contrast-enhanced ultrasonography for the determination of Crohn's disease activity – preliminary experience. *Pol J Radiol* 2014; 79: 70–74
237. Malago R, D'Onofrio M, Mantovani W et al. Contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) vs. MRI of the small bowel in the evaluation of Crohn's disease activity. *Radiol Med* 2012; 117: 268-281
238. Martegani A, Aiani L, Borghi C. The use of contrast-enhanced ultrasound in large vessels. *Eur Radiol Suppl* 2004; 14: P73-P86
239. Valentino M, Ansaloni L, Catena F et al. Contrast-enhanced ultrasonography in blunt abdominal trauma: consideration after 5 years of experience. *Radiol Med* 2009; 114: 1080-1093
240. Correas JM, Bridal L, Lesavre A et al. Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance and artifacts. *Eur Radiol* 2001; 11: 1316-1328
241. Catalano O, Sandomenico F, Raso MM et al. Real-Time Contrast-Enhanced Sonography: A New Tool for Detecting Active Bleeding. *J Trauma* 2005; 59: 933-939
242. Catalano O, Cusati B, Nunziata A et al. Active abdominal bleeding: contrast-enhanced sonography. *Abdom Imaging* 2006; 31: 9-16
243. Negrao de Figueiredo G; Müller-Peltzer K, Schwarze V, Rübenthaler J, Clevert DA. Ultrasound and contrast enhanced ultrasound imaging in the diagnosis of acute aortic pathologies. *Vasa* 2019; 48: 17-22

244. Clevert DA, Stickel M, Johnson T et al. Imaging of aortic abnormalities with contrast-enhanced ultrasound. A pictorial comparison with CT. *Eur Radiol*, 2007. 17(11): p. 2991–3000.
245. Clevert DA, Schick K, Chen MH. et al. Role of contrast enhanced ultrasound in detection of abdominal aortic abnormalities in comparison with multislice computed tomography. *Clin Med J (Eng)* 2009; 122: 858-864
246. Catalano O, Lobianco R, Cusati B et al. Contrast-enhanced sonography for diagnosis of ruptured abdominal aortic aneurysm. *Am J Roentgenol* 2005; 184: 423-427
247. Clevert DA, Stickel M, Flach P, et al. Contrast-enhanced ultrasound in detection and follow-up of an infrarenal abdominal aortic aneurysm with aorto-caval fistula and endovascular treatment. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 480-484
248. Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, et al. Management of Abdominal Aortic Aneurysms Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 41: S1-S58
249. Shuman WP, Hastrup W, Kohler TR et al. Suspected leaking abdominal aortic aneurysm: use of sonography in the emergency room. *Radiology* 1988; 168: 117-119
250. Rafailidis V, Partovi S, Dikkes A, Nakamoto DA, Azar N, Staub D. Evolving clinical applications of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the abdominal aorta. *Cardiovasc Diagn Ther* 2018; 8: S118-S130
251. Clevert DA, Rupp N, Reiser M et al. Improved diagnosis of vascular dissection by ultrasound B-flow: a comparison with color-coded Doppler and power Doppler sonography. *Eur Radiol* 2005; 15: 342-347
252. Schinkel AF, Kaspar M, Staub D. Contrast-enhanced ultrasound: clinical applications in patients with atherosclerosis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2016; 32: 35-48
253. Rübenthaler J, Reiser M, Clevert DA. Diagnostic vascular ultrasonography with the help of color Doppler and contrast-enhanced ultrasonography. *Ultrasonography* 2016; 35: 289-301
254. Jung EM, Rennert J, Fellner C et al. Detection and characterization of endoleaks following endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms using contrast harmonic imaging (CHI) with quantitative perfusion analysis (TIC) compared to CT angiography (CTA). *Ultraschall Med* 2010; 31: 564-570
255. Chung J, Kordzadeh A, Prionidis I et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) versus computed tomography angiography (CTA) in detection of endoleaks in post-EVAR patients. Are delayed type II endoleaks being missed? A systematic review and meta-analysis. *J Ultrasound* 2015; 18 :91-99
256. Harky A, Zywicka E, Santoro G, Jullian L, Joshi M, Dimitri S. Is contrast-enhanced ultrasound (CEUS) superior to computed tomography angiography (CTA) in detection of endoleaks in post-EVAR patients? A systematic review and meta-analysis. *J Ultrasound* 2019; 22: 65-75

257. Guo Q, Zhao J, Huang B, et al. A Systematic Review of Ultrasound or Magnetic Resonance Imaging Compared with Computed Tomography for Endoleak Detection and Aneurysm Diameter Measurement After Endovascular Aneurysm Repair. *J Endovasc Ther* 2016; 23: 936-943
258. Clevert DA, Sommer WH, Zengel P, Helck A, Reiser M. Imaging of carotid arterial diseases with contrast-enhanced ultrasound (CEUS). *Eur J Radiol* 2011; 80: 68-76
259. ten Kate GL, van den Oord SCH, Sijbrands EJG. et al. Current status and future developments of contrast-enhanced ultrasound of carotid atherosclerosis. *J Vasc Surg* 2013; 57: 539-546
260. Hammond CJ, McPherson SJ, Patel JV, Gough MJ. Assessment of apparent internal carotid occlusion on ultrasound: prospective comparison of contrast-enhanced ultrasound, magnetic resonance angiography and digital subtraction angiography. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 35: 405–412
261. Ventura CA, Silva ES, Cerri GG, Leao PP, Tachibana A, Chammas MC. Can contrast-enhanced ultrasound with second-generation contrast agents replace computed tomography angiography for distinguishing between occlusion and pseudo-occlusion of the internal carotid artery? *Clinics (Sao Paulo)* 2015; 70: 1–6
262. Partovi S, Loebe M, Aschwanden M et al. Contrast-enhanced ultrasound for assessing carotid atherosclerotic plaque lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198: W13–W19
263. van den Oord SC, ten Kate GL, Akkus Z et al. Assessment of subclinical atherosclerosis using contrast-enhanced ultrasound. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14 :56–61
264. ten Kate GL, van Dijk AC, van den Oord SC et al. Usefulness of contrast-enhanced ultrasound for detection of carotid plaque ulceration in patients with symptomatic carotid atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2013; 112: 292–298
265. Giannoni MF, Vicenzini E, Citone M et al. Contrast carotid ultrasound for the detection of unstable plaques with neoangiogenesis: a pilot study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37: 722-727
266. Li C, He W, Guo D. et al. Quantification of Carotid Plaque Neovascularization Using Contrast-Enhanced Ultrasound with Histopathologic Validation. *Ultrasound Med Biol* 2014; 40: 1827-183
267. Yoshida K, Nozaki K, Kikuta K, Sadato A, Miyamoto S, Hashimoto N. Contrast-enhanced carotid color-coded duplex sonography for carotid stenting follow-up assessment. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 992-995
268. Clevert DA, Sommer WH, Heick A. et al. Duplex and contrast enhanced ultrasound (CEUS) in evaluation of in-stent restenosis after carotid stenting. *Clin Hemorheol Microcirc* 2011; 48: 199-208
269. Clevert DA, Paprottka P, Sommer WH, Helck A, Reiser MF, Zengel P. The role of contrast-enhanced ultrasound in imaging carotid arterial diseases. *Sem Ultrasound CT MR* 2013; 34: 204-212

270. Rafailidis V, Charitani A, Tegos T, Destanis E, Chrysosgonidis I. Contrast-enhanced ultrasound of the carotid system: a review of the current literature. *J Ultrasound* 2017; 20: 97-109
271. Clevert DA, Kubisch C, Meimarakis G, Zengel P, Reiser M. Improved visualization of carotid-jugular arteriovenous fistula by contrast-enhanced ultrasound. *Ultraschall Med* 2010; 31: 610-612
272. Jäschke M, Weber MA, Fischer C. CEUS-application possibilities in the musculoskeletal system. *Radiologe* 2018; 58; 579-589
273. Duerschmied D, Olson L, Olschewski M et al. Contrast ultrasound perfusion imaging of lower extremities in peripheral arterial disease: a novel diagnostic method. *Eur Heart J* 2006; 27: 310-315
274. Kundi R, Prior SJ, Addison O, Lu M, Ryan AS, Lal BK. Contrast-enhanced ultrasound reveals exercise-induced perfusion deficits in claudicants. *J Vasc Endovasc Surg* 2017; 2
275. Amarteifio E, Wormsbecher S, Krix M et al. Dynamic contrast-enhanced ultrasound and transient arterial occlusion for quantification of arterial perfusion reserve in peripheral arterial disease. *Eur J Radiol* 2012; 81: 3332-3338
276. Amarteifio E, Weber MA, Wormsbecher S et al. Dynamic contrast-enhanced ultrasound for assessment of skeletal muscle microcirculation in peripheral arterial disease. *Invest Radiol* 2011; 46:504-508
277. Magnoni M, Dagna L, Coli S, Cianflone D, Sabbadini MG, Maseri A. Assessment of Takayasu arteritis activity by carotid contrast-enhanced ultrasound. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011; 4: e1-e2
278. Schinkel AF, van den Oord SC, van der Steen AF, van Laar JA, Sijbrands EJ. Utility of contrast-enhanced ultrasound for the assessment of the carotid artery wall in patients with Takayasu or giant cell arteritis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15: 541-546
279. Xie F, Zhang D, Cheng L. et al. Intradermal microbubbles and contrast-enhanced ultrasound (CEUS) is a feasible approach for sentinel lymph node identification in early-stage breast cancer. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 319
280. Wang Y, Wang W, Li J et al. Gray-scale contrast-enhanced ultrasonography of sentinel lymph nodes in a metastatic breast cancer model. *Acad Radiol* 2009; 16: 957-962
281. Sever AR, Mills P, Weeks J. et al. Preoperative Needle Biopsy of Sentinel Lymph Nodes Using Intradermal Microbubbles and Contrast-Enhanced Ultrasound in Patients with Breast Cancer. *Am J Roentgenol* 2012; 199: 465-470
282. Nielsen Moody A, Bull J, Culpan AM et al. Preoperative sentinel lymph node identification, biopsy and localization using contrast enhanced ultrasound (CEUS) in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Radiol* 2017; 72: 959-971
283. Jin Y, He YS, Zhang MM. et al. Value of contrast-enhanced ultrasonography in the differential diagnosis of enlarged lymph nodes: a

- meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 2361-2368
284. Stramare R, Scagliori E, Mannucci M. et al. The Role of Contrast-Enhanced Gray-Scale Ultrasonography in the Differential Diagnosis of Superficial Lymph Nodes. *Ultrasound Q* 2010; 26: 45-51
 285. Steppan I, Reimer D, Muller-Holzner E et al. Breast cancer in woman: evaluation of benign and malignant axillary lymph nodes with contrast-enhanced ultrasound. *Ultraschall in Med* 2010; 31: 63-67
 286. Lisotti A, Ricci C, Serrani M et al. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound for the differential diagnosis between benign and malignant lymph nodes: a meta-analysis. *Endosc Int Open* 2019; 7: E504-E513
 287. Bertolotto M, Bucci S, Valentino M, Curro F, Sachs C, Cova MA. Contrast-enhanced ultrasound for characterizing renal masses. *Eur J Radiol* 2018; 105: 41-48
 288. Park BK, Kim B, Kim SH et al. Assessment of cystic renal masses based on Bosniak classification: comparison of CT and contrast-enhanced US. *Eur J Radiol* 2007; 61: 310-314
 289. Ascenti G, Mazziotti S, Zimbaro G et al. Complex cystic renal masses: characterization with contrast-enhanced US. *Radiology* 2007; 243: 158-165
 290. Tay SY, Tiu CM, Hu B et al. Characterization and management of various renal cystic lesions by sonographic features. *J Chin Med Assoc* 2018; 81: 1017-1026
 291. Quaia E, Bertolotto M, Cioffi V et al. Comparison of contrast-enhanced sonography with unenhanced sonography and contrast-enhanced CT in the diagnosis of malignancy in complex cystic renal masses. *Am J Roentgenol* 2008; 191: 1239-1249
 292. Rübenthaler J, Wilson S, Clevert DA. Multislice computed tomography/contrast-enhanced ultrasound image fusion as a tool for evaluating unclear renal cysts. *Ultrasonography* 2019; 38: 181-187
 293. Nicolau C, Bunesch L, Pano B et al. Prospective evaluation of CT indeterminate renal masses using US and contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Imaging* 2015; 40: 542-551
 294. Graumann O, Osther SS, Karstoff J, Horlyck A, Osther PJ. Bosniak classification system: a prospective comparison of CT, contrast-enhanced US and MR for categorizing complex renal cystic masses. *Acta Radiol* 2016; 57: 1409-1417
 295. Zhou L, Tang L, Yang T, Chen W. Comparison of contrast-enhanced ultrasound with MRI in the diagnosis of complex cystic renal masses: a met-analysis. *Acta Radiol* 2018; 59: 1254-1263
 296. Bertolotto M, Martegani A, Aiani L et al. Value of contrast-enhanced ultrasonography for detecting renal infarcts proven by contrast enhanced CT. A feasibility study. *Eur Radiol* 2008; 18: 376-383
 297. Miyoshi T, Okayama H, Hiasa G, Kawata Y, Yamada T, Kazatani Y. Contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of acute renal infarction. *J Med Ultrason (2001)* 2016; 141-143

298. Girometti R, Stocca T, Serena E, Granata A, Bertolotto M. Impact of contrast-enhanced ultrasound in patients with renal function impairment. *World J Radiol* 2017; 9: 10-16
299. Nestola M, De Matthaeis N, Ferraro PM et al. Contrast-enhanced ultrasonography in chronic glomerulonephritides: correlation with histological parameters of disease activity. *J Ultrasound* 2018; 21: 81-87
300. Mitterberger M, Pinggera GM, Colleselli D et al. Acute pyelonephritis: comparison of diagnosis with computed tomography and contrast-enhanced ultrasonography. *BJU Int.* 2008; 101: 341-344
301. Fontanilla T, Minaya J, Cortes C et al. Acute complicated pyelonephritis: contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Imaging* 2012; 37: 639-646
302. Mazziotti S, Zimbaro F, Pandolfo A et al. Usefulness of contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of renal pseudotumors. *Abdom Imaging* 2010; 35: 241-245
303. Correas JM, Claudon M, Tranquart F et al. The kidney: imaging with microbubble contrast agents. *Ultrasound Q* 2006; 22: 53-66
304. Wei SP, Xu CL, Zhang Q et al. Contrast-enhanced ultrasound for differentiating benign from malignant solid small renal masses: comparison with contrast-enhanced CT. *Abdom Radiol (NY)* 2017; 42: 2135-2145
305. Li CX, Lu Q, Huang BJ et al. Quantitative evaluation of contrast-enhanced ultrasound for differentiation of renal cell carcinoma subtypes and angiomyolipoma. *Eur J Radiol* 2016; 85: 795-802
306. Xu ZF, Xu HX, Xie XY, Liu GJ, Zheng YL, Lu MD. Renal cell carcinoma and renal angiomyolipoma: differential diagnosis with real-time contrast-enhanced ultrasonography. *J Ultrasound Med* 2010; 29: 709-717
307. Cantisani V, Bertolotto M, Weskott HP et al. Growing indications for CEUS: the kidney, testis, lymph nodes, thyroid, prostate and small bowel. *Eur J Radiol* 2015; 84: 1675-1684
308. Ignee A, Straub B, Brix D, Schuessler G, Ott M, Dietrich CF. The value of contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the characterization of patients with renal masses. *Clin Hemorheol Microcirc* 2010; 46: 275-290
309. Meloni MF, Smolock A, Cantisani V et al. Contrast enhanced ultrasound in the evaluation and percutaneous treatment of hepatic and renal tumors. *Eur J Radiol* 2015; 84: 1666-1674
310. Hoeffel C, Pousset M, Timsit MO et al. Radiofrequency ablation of renal tumours: diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for early detection of residual tumour. *Eur Radiol* 2010; 20: 1812-1821
311. Meloni MF, Bertolotto M, Alberzoni C. et al. Follow-Up After Percutaneous Radiofrequency Ablation of Renal Cell Carcinoma: Contrast-Enhanced Sonography Versus Contrast-Enhanced CT or MRI. *Am J Roentgenol* 2008; 191: 1233-1238
312. Li X, Liang P, Yu J et al. Role of contrast-enhanced ultrasound in evaluating the efficiency of ultrasound guided percutaneous microwave ablation in patients with renal cell carcinoma. *Radiol Oncol* 2013; 47: 398-404

313. Huang DY, Yusuf GT, Daneshi M et al. Contrast-enhanced US-guided interventions: improving success rate and avoiding complications using US contrast agents. *Radiographics* 2017; 37: 652–664
314. Huang DY, Yusuf GT, Daneshi M et al. Contrast-enhanced ultrasound in abdominal intervention. *Abdom Radiol (NY)* 2018; 43: 960-976
315. Chi T, Usawachintachit M, Weinstein S et al. Contrast Enhanced Ultrasound as a Radiation-Free Alternative to Fluoroscopic Nephrostogram for Evaluating Ureteral Patency. *J Urol* 2017; 198: 1367-1373
316. Cui XW, Ignee A, Maros T et al. Feasibility and Usefulness of Intracavitary Contrast-Enhanced Ultrasound in Percutaneous Nephrostomy. *Ultrasound Med Biol* 2016; 42: 2180-2188
317. Dietrich CF, Ignee A, Barreiros AP et al. Contrast-enhanced ultrasound for imaging of adrenal masses. *Ultraschall in Med* 2010; 31: 163-168
318. Friedrich-Rust M, Glasemann T, Polta A et al. Differentiation between Benign and Malignant Adrenal Mass using Contrast-Enhanced Ultrasound. *Ultraschall in Med* 2011; 32: 460-471
319. Slapa RZ, Kasperlik-Zaluska AA, Migda B. et al. Application of parametric ultrasound contrast agent perfusion studies for differentiation of hyperplastic adrenal nodules from adenomas – Initial study. *Eur J Radiol* 2015; 84: 1432-1435
320. Nicolau C, Bunesch L, Sebastia C et al. Diagnosis of bladder cancer: contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Imaging* 2010; 35: 494-503
321. Nicolau C, Bunesch L, Peri L et al. Accuracy of contrast-enhanced ultrasound in the detection of bladder cancer. *Br J Radiol* 2011; 84: 1091-1099
322. Wang XH, Wang YJ, Lei CG. Evaluating the perfusion of occupying lesions of kidney and bladder with contrast-enhanced ultrasound. *Clin Imaging* 2011; 35: 447-451
323. Caruso G, Salvaggio G, Campisi A et al. Bladder tumor staging: comparison of contrast-enhanced and gray-scale ultrasound. *Am J Roentgenol* 2010; 194: 151-156
324. Zhang M, Niu C, Zhang M, Peng Q, Ouyang M. Contrast-enhanced ultrasound of small cell carcinoma in urinary bladder: a case report and review of the literature. *BMC Cancer* 2017; 17: 746
325. Guo S, Xu P, Zhou A et al. Contrast-Enhanced Ultrasound Differentiation Between Low- and High-Grade Bladder Urothelial Carcinoma and Correlation with Tumor Microvessel Density. *J Ultrasound Med* 2017; 36: 2287-2297
326. Darge K. Voiding urosonography with US contrast agents for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children. I. Procedure. *Pediatr Radiol* 2008; 38: 40-53
327. Kis E, Nyitrai A, Varkonyi I et al. Voiding urosonography with second-generation contrast agent versus voiding cystourethrography. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 2289-2293

328. Papadopoulou F, Anthopoulou A, Siomou E et al. Harmonic voiding urosonography with a second-generation contrast agent for the diagnosis of vesicoureteral reflux. *Pediatr Radiol* 2009; 39: 239-244
329. Darge K. Voiding urosonography with US contrast agents for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children. II. Comparison with radiological examinations. *Pediatr Radiol* 2008; 38: 54-63
330. Darge K. Voiding urosonography with US contrast agent for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children: an update. *Pediatr Radiol* 2010; 40: 956-962
331. Ntoulia A, Back SJ, Shellikeri S et al. Contrast-enhanced voiding urosonography (ceVUS) with the intravesical administration of the ultrasound contrast agent Optison for vesicoureteral reflux detection in children: a prospective clinical trial. *Pediatr Radiol* 2018; 48: 216-226
332. Duran C, Beltran VP, Gonzalez A, Gomez C, Riego JD. Contrast-enhanced Urosonography for Vesicoureteral Reflux Diagnosis in Children. *Radiographics* 2017; 37: 1854-1869
333. Duran C, Valera A, Alguersuari A et al. Voiding urosonography: the study of the urethra is no longer a limitation of the technique. *Pediatr Radiol* 2009; 39: 124-131
334. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis and local treatment with curative intent – update 2013. *Eur Urol* 2014; 65: 124-137
335. Wink M, Frauscher F, Cosgrove D et al. Contrast-enhanced ultrasound and prostate cancer, a multicenter European research coordination project. *Eur Urol* 2008; 54: 982-992
336. Mitterberger MJ, Aigner F, Horninger W et al. Comparative efficiency of contrast-enhanced colour Doppler ultrasound targeted versus systematic biopsy for prostate cancer detection. *Eur Radiol* 2010; 20: 2791-2796
337. Seitz M, Gratzke C, Schlenker B et al. Contrast-enhanced transrectal ultrasound (CE-TRUS) with cadence-contrast pulse sequence (CPS) technology for the identification of prostate cancer. *Urol Oncol* 2011; 29: 295-301
338. Jiang J, Chen YQ, Zhu YK, Yao XH, Qi J. Factors influencing the degree of enhancement of prostate cancer on contrast-enhanced transrectal ultrasonography: correlation with biopsy and radical prostatectomy specimen. *Br J Radiol* 2012; 85: e979-986
339. Mischi M, Demi L, Smeenge M et al. Transabdominal contrast-enhanced ultrasound imaging of the prostate. *Ultrasound Med Biol* 2015; 41: 1112-1118
340. Huang H, Zhu ZQ, Zhou ZG, et al. Contrast enhanced transrectal ultrasound for prediction of prostate cancer aggressiveness: the role of normal peripheral zone time-intensity curves. *Sci Rep* 2016; 6: 38643
341. Zhang M, Tang J, Luo Y et al. Diagnostic Performance of Multiparametric Transrectal Ultrasound in Localized Prostat Cancer: A Comparative Study with Magnetic Resonance Imaging. *J Ultrasound Med* 2018; doi: 10.1002/jum.14878

342. Postema A, Mischi M, de la Rosette J, Wijkstra H. Multiparametric ultrasound in the detection of prostate cancer: a systemic review. *World J Urol* 2015; 33: 1651-1659
343. Ashrafi AN, Nassiri N, Gill IS, Gulati M, Park D, de Castro Abreu AL. Contrast-Enhanced Transrectal Ultrasound in Focal Therapy for Prostate Cancer. *Curr Urol Rep* 2018; 19: 87
344. Moschouris H, Stamatiou K, Malagari K et al. The value of contrast-enhanced ultrasonography in detection of prostatic infarction after prostatic artery embolization for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Diagn Inter Radiol* 2019; 25: 134-143
345. Baur ADJ, Schwabe J, Rogasch J et al. A direct comparison of contrast-enhanced ultrasound and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for prostate cancer detection and prediction of aggressiveness. *Eur Radiol* 2018; 28: 1949-1960
346. Cokkinos DD, Antypa E, Kalogeropoulos I, et al. Contrastenhanced ultrasound performed under urgent conditions. Indications, review of the technique, clinical examples and limitations. *Insights Imaging* 2013; 4: 185–198.
347. Badea R, Lucan C, Suciu M, Vasile T, Gersak M. Contrast enhanced harmonic ultrasonography for the evaluation of acute scrotal pathology. A pictorial essay. *Med Ultrason* 2016; 18: 110-115
348. Moschouris H, Stamatiou K, Lampropoulou E et al. Imaging of the acute scrotum: is there a place for contrast-enhanced ultrasonography? *Int Braz J Urol* 2009; 35: 692-702, discussion 702-695
349. Lung PF, Jaffer OS, Sellars ME. et al. Contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the evaluation of focal testicular complications secondary to epididymitis. *Am J Roentgenol* 2012; 199: W345-W354
350. Yusuf T, Sellars ME, Kooiman GG. et al. Global testicular infarction in the presence of epididymitis. Clinical features, appearances on grayscale, color Doppler, and contrast-enhanced sonography, and histologic correlation. *J Ultrasound Med* 2013; 32: 175-180
351. Valentino M, Bertolotto M, Derchi L. et al. Role of contrast enhanced ultrasound in acute scrotal diseases. *Eur Radiol* 2011; 21: 1831-1840
352. Hedayati V, Sellars ME, Sharma DM, Sidhu PS. Contrastenhanced ultrasound in testicular trauma: role in directing exploration, debridement and organ salvage. *Br J Radiol* 2012; 85: e65–e68
353. Bertolotto M, Derchi LE, Sidhu PS. et al. Acute segmental testicular infarction at contrast-enhanced ultrasound: early features and changes during follow-up. *Am J Roentgenol* 2011; 196: 834-841
354. Patel K, Huang DY, Sidhu PS. Metachronous Bilateral Segmental Testicular Infarction: Multi-parametric Ultrasound imaging with Grey-scale Ultrasound, Doppler Ultrasound, Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) and Real-time Tissue Elastography (RTE). *J Ultrasound* 2014; 17: 233-238

355. Valentino M, Bertolotto M, Martino P, Barozzi L, Pavlica P. Incidentally detection of non-palpable testicular nodules at scrotal ultrasound: What is new? *Arch Ital Urol Androl* 2014; 86: 378-382
356. Parenti GC, Sartoni M, Gaddoni E, Zago S, Campioni P, Mannella P. Imaging of segmental testicular infarction: our experience and literature review. *Radiol Med* 2012; 117: 1161-1175
357. Luzurier A, Maxwell F, Correas JM et al. Qualitative and quantitative contrast-enhanced ultrasonography for the characterization of non-palpable testicular tumours. *Clin Radiol* 2018; 73: 322.e1-322.e9
358. Rocher L, Glas L, Bellin MF et al. Burned-Out Testis Tumors in Asymptomatic Infertile Men: Multiparametric Sonography and MRI Findings. *J Ultrasound Med* 2017; 36: 821-831
359. Schröder C, Lock G, Schmidt C, Löning T, Dieckmann KP. Real-Time Elastography and Contrast-Enhanced Ultrasonography in the Evaluation of Testicular Masses: A Comparative Prospective Study. *Ultrasound Med Biol* 2016; 42: 1807-1815
360. Auer T, De Zordo T, Dejaco C et al. Value of Multiparametric US in the Assessment of Intratesticular Lesions. *Radiology* 2017; 285: 640-649
361. Lock G, Schmidt C, Helmich F et al. Early Experience With Contrast-enhanced Ultrasound in the Diagnosis of Testicular Masses: A Feasibility Study. *Urology* 2011; 77: 1049-1053
362. Kachramanoglou C, Rafailidis V, Philippidou M et al. Multiparametric Sonography of Hematologic Malignancies of the Testis: Grayscale, Color Doppler and Contrast-Enhanced Ultrasound and Strain Elastographic Appearances with Histologic Correlation. *J Ultrasound Med* 2017; 36: 409-420
363. Huang DY, Sidhu PS. Focal testicular lesions: colour Doppler ultrasound, contrast-enhanced ultrasound and tissue elastography as adjuvants to the diagnosis. *Br J Radiol* 2012; 85: S41-S53
364. Patel K, Sellars ME, Clarke JL. et al. Features of testicular epidermoid cysts on contrast enhanced ultrasound and real time elastography. *J Ultrasound Med* 2012; 31: 1115-1122
365. Testa AC, Ferrandina G, Fruscella E et al. The use of contrasted transvaginal sonography in the diagnosis of gynecologic diseases: a preliminary study. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 1267-1278
366. Su Q, Sun Z, Lu G. Contrast enhanced ultrasound in diagnosis of endometrial carcinoma and endometrial hyper
367. Lieng M, Qvigstad E, Dahl GF et al. Flow differences between endometrial polyps and cancer: a prospective study using intravenous contrast-enhanced transvaginal color flow Doppler and three-dimensional power Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 935-940
368. Palsdottir K, Epstein E. A Pilot Study on Diagnostic Performance of Contrast-Enhanced Ultrasonography for Detection of Early Cervical Cancer. *Ultrasound Med Biol* 2018; 44: 1664-1671

369. Song Y, Yang J, Shen K. Preoperative evaluation of endometrial carcinoma by contrast-enhanced ultrasonography. *BJOG* 2009; 116: 294-298
370. Liu Y, Tian JW, Xu Y, Cheng W. Role of transvaginal contrast-enhanced ultrasound in the early diagnosis of endometrial carcinoma. *Chin Med J (Engl.)* 2012; 125: 416-421
371. Lei F, Jing Z, Bo W et al. Uterine myomas treated with microwave ablation: the agreement between ablation volumes obtained from contrast-enhanced sonography and enhanced MRI. *Int J Hyperthermia* 2014; 30: 11-18
372. Boudghene FP, Bazot M, Robert Y et al. Assessment of Fallopian tube patency by HyCoSy: comparison of a positive contrast agent with saline solution. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 525-530
373. Lanzani C, Savasi V, Leone FP et al. Two-dimensional HyCoSy with contrast tuned imaging technology and a second-generation contrast media for the assessment of tubal patency in an infertility program. *Fertil Steril* 2009; 92: 1158-1161
374. Luciano DE, Exacoustos C, Luciano AA. Contrast ultrasonography for tubal patency. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014; 21:994-998
375. Marret H, Sauget S, Giraudeau B et al. Contrast-enhanced sonography helps in discrimination of benign from malignant adnexal masses. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 1629-1639
376. Orden MR, Jervelin JS, Kirkinen PP. Kinetics of a US contrast agent in benign and malignant adnexal tumors. *Radiology* 2003; 226: 405-410
377. Qiu L, Yang F, Luo H. A preliminary study: The sequential use of the risk malignancy index and contrast-enhanced ultrasonography in differential diagnosis of adnexal masses. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e11536
378. Testa AC, Timmerman D, Van Belle V. et al. Intravenous contrast ultrasound examination using contrast-tuned imaging (CnTI) and the contrast medium SonoVue for discrimination between benign and malignant adnexal masses with solid components. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 699-710
379. Wu Y, Peng H, Zhao X. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound for ovarian cancer: a meta-analysis. *Ultrasound Med Biol* 2015; 41: 967-974
380. Liu H, Xiang H, Mu R et al. Value of Transvaginal Two-Dimensional Contrast-Enhanced Ultrasonography in Diagnosing Atypical Ovarian Corpus Luteum Hematoma. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 3120579
381. Imai K, Kotani T, Tsuda H, Nakano T, Hirakawa A, Kikkawa F. A Novel Approach to Detecting Postpartum Hemorrhage Using Contrast-Enhanced Ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2017; 43: 615-620
382. Liu H, Jiang YX, Liu JB et al. Evaluation of breast lesions with contrast-enhanced ultrasound using the microvascular imaging technique: initial observations. *Breast* 2008; 17: 532-539

383. Balleyguier C, Opolon P, Mathieu MC et al. New potential and applications of contrast-enhanced ultrasound of the breast: Own investigations and review of the literature. *Eur J Radiol* 2009; 69: 14-23
384. Sorelli PG, Cosgrove DO, Svensson WE et al. Can contrast-enhanced sonography distinguish benign from malignant breast masses? *J Clin Ultrasound* 2010; 38: 177-181
385. Wan C, Du J, Fang H, Li F, Wang L. Evaluation of breast lesion by contrast enhanced ultrasound: qualitative and quantitative analysis. *Eur J Radiol* 2012; 81: e444-450
386. Zhao H, Xu R, Ouyang Q, Chen L, Dong B, Huihua Y. Contrast-enhanced ultrasound is helpful in the differentiation of malignant and benign breast lesions. *Eur J Radiol* 2010, 73: 288-293
387. Xia HS, Wang X, Ding H. et al. Papillary breast lesions on contrast-enhanced ultrasound: morphological enhancement patterns and diagnostic strategy. *Eur Radiol* 2014; 24: 3178-3190
388. Vraka I, Panourgias E, Sifakis E et al. Correlation between Contrast-enhanced Ultrasound Characteristics (Qualitative and Quantitative) and Pathological Prognostic Factors in Breast Cancer. *In Vivo* 2018; 32: 945-954
389. Zhao LX, Liu H, Wie Q et al. Contrast-Enhanced Ultrasonography Features of Breast Malignancies with Different Sizes: Correlation with Prognostic Factors. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 613831
390. Mori N, Mugikura S, Miyshita M et al. Perfusion contrast-enhanced ultrasound to predict early lymph-node metastasis in breast cancer. *Jpn J Radiol* 2019; 37: 145-153
391. Jia K, Li L, Wu XJ, Hao MJ, Xue HY. Contrast-enhanced ultrasound for evaluating the pathologic response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e14258
392. Dong T. Early Response Assessed by Contrast-Enhanced Ultrasound in Breast Cancer Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy. *Ultrasound Q* 2018; 34: 84-87
393. Lee SC, Grant E, Sheth P et al. Accuracy of Contrast-Enhanced ultrasound Compared with Magnetic Resonance Imaging in Assessing the Tumor Response after Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J Ultrasound Med* 2017; 36: 901-911
394. Bartelt S, Trenker C, Gorg C et al. Contrast-enhanced ultrasound of embolic consolidations in patients with pulmonary embolism: A pilot study. *J Clin Ultrasound* 2016; 44: 129-135
395. Bertolini FA, Gorg C, Mathis G. Echo contrast ultrasound in subpleural consolidations. *Echo contrast ultrasound in subpleural consolidations* 2008; 18 (Suppl S395): Abstract
396. Görg C. Transcutaneous contrast-enhanced sonography of pleural-based pulmonary lesions. *Eur J Radiol* 2007; 64: 213-221
397. Görg C, Bert T, Gorg K. Contrast-enhanced sonography for differential diagnosis of pleurisy and focal pleural lesions of unknown cause. *Chest* 2005; 128: 3894-3899

398. Linde HG, Holland A, Greene BH et al. Contrast-enhanced sonography (CEUS) in pneumonia: typical patterns and clinical value - a retrospective study on n = 50 patients. *Ultraschall Med* 2012; 33: 146
399. Görg C, Bert T, Kring R. Contrast-enhanced sonography of the lung for differential diagnosis of atelectasis. *J Ultrasound Med* 2006; 25:35
400. Volpicelli G, Cardinale L, Berchiolla P et al. A comparison of different diagnostic tests in the bedside evaluation of pleuritic pain in the ED. *Am J Emerg Med* 2012; 30: 317
401. Nazerian P, Vanni S, Volpicelli G et al. Accuracy of point-of-care multiorgan ultrasonography for the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 2014; 145: 950
402. Mathis G. Thromboembolism in ultrasound: killing three birds with one stone. *Chest* 2014; 145: 931
403. Deganell A, Rafailidis V, Sellars ME et al. Intravenous and Intracavitary Use of Contrast-Enhanced Ultrasound in the Evaluation and Management of Complicated Pediatric Pneumonia. *J Ultrasound Med* 2017; 36: 1943-1954
404. Gorg C, Bert T, Kring R et al. Transcutaneous contrast enhanced sonography of the chest for evaluation of pleural based pulmonary lesions: experience in 137 patients. *Ultraschall in Med* 2006; 27: 437-444
405. Sartori S, Postorivo S, Vece FD et al. Contrast-enhanced ultrasonography in peripheral lung consolidations: What's its actual role? *World J Radiol* 2013; 5: 372-380
406. Trenker C, Wilhelm C, Neesse A, Rexin P, Görg C. Contrast-enhanced Ultrasound in Pulmonary Lymphoma: A small Pilot Study. *J Ultrasound Med* 2018; 37: 2943-2947
407. Bai J, Yang W, Wang S et al. Role of the Arrival Time Difference Between Lesions and Lung Tissue on Contrast-Enhanced Sonography in the Differential Diagnosis of Subpleural Pulmonary Lesions. *J Ultrasound Med* 2016; 35: 1523-1532
408. Lei Z, Lou J, Bao L, Lu Z. Contrast-enhanced ultrasound for needle biopsy of central lung cancer with atelectasis. *J Med Ultrason (2001)* 2018; 45: 461-467
409. Wen Q, Liu XM, Luo ZY, Chen JJ, Hong YR. Enhancement pattern of peripheral lung carcinoma: comparison between contrast-enhanced ultrasonography and contrast-enhanced computed tomography. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2008; 88: 2779-2782
410. Tamano M, Hashimoto T, Kojima K et al. Diagnosis of hepatic hydrothorax using contrast-enhanced ultrasonography with intraperitoneal injection of Sonazoid. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 383-386
411. Foschi FG, Piscaglia F, Pompili M et al. Real-time contrast-enhanced ultrasound-a new simple tool for detection of peritoneal-pleural communications in hepatic hydrothorax. *Ultraschall in Med* 2008; 29: 538-542

412. Matono T, Koda M, Murawaki Y. Right diaphragmatic defect in hepatic hydrothorax exposed by contrast-enhanced ultrasonography after radiofrequency ablation. *Hepatology* 2016; 56: 784-785
413. Zhao RN, Zhang B, Yang X et al. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound of thyroid nodules coexisting with Hashimoto's Thyroiditis. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2015; 37: 66-70
414. Peng Q, Niu C, Zhang M, Peng Q, Chen S. Sonographic Characteristics of Papillary Thyroid Carcinoma with Coexistent Hashimoto's Thyroiditis: Conventional Ultrasound, Acoustic Radiation Force Impulse Imaging and Contrast-Enhanced Ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2019; 45: 471-480
415. Zhan J, Ding H. Application of contrast-enhanced ultrasound for evaluation thyroid nodules. *Ultrasonography* 2018; 37: 288-297
416. Jiang J, Shang X, Wang H, Xu YB, Gao Y, Zhou Q. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound in thyroid nodules with calcification. *Kaohsiung J Med Sci* 2015; 31: 138-144
417. Zhang Y, Luo YK, Zhang MB, Li J, Tang J. Diagnostic Accuracy of Contrast-Enhanced Ultrasound Enhancement Patterns for Thyroid Nodules. *Med Sci Monit* 2016; 22: 4755-4764
418. Bastin S, Bolland MJ, Croxson MS. Role of ultrasound in the assessment of nodular thyroid disease. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2009; 53: 177-187
419. Ma JJ, Ding H, Xu BH et al. Diagnostic performances of various gray-scale, color Doppler and contrast-enhanced ultrasonography findings in predicting malignant thyroid nodules. *Thyroid* 2014; 24: 355-363
420. Nemec U, Nemec SF, Novotny C. et al. Quantitative evaluation of contrast-enhanced ultrasound after intravenous administration of a microbubble contrast agent for differentiation of benign and malignant thyroid nodules: assessment of diagnostic accuracy. *Eur Radiol* 2012; 22: 1357-1365
421. Spiezia S, Farina R, Cerbone G et al. Analysis of color Doppler signal intensity variation after Levovist injection: a new approach to the diagnosis of thyroid nodules. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 223-231
422. Argalia G, De Bernardis S, Mariani D et al. Ultrasonographic contrast agent: evaluation of time-intensity curves in the characterization of solitary thyroid nodules. *Radiol Med* 2002; 103: 407-413
423. Friedrich-Rust M, Sperber A, Holzer K et al. Real-time elastography and contrast-enhanced ultrasound for the assessment of thyroid nodules. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010; 118: 602-609
424. Ma X, Zhang B, Ling W et al. Contrast-enhanced sonography for the identification of benign and malignant thyroid nodules: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Ultrasound* 2016; 44: 199-209
425. Yu D, Han Y, Chen T. Contrast-enhanced ultrasound for differentiation of benign and malignant thyroid lesions: meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 151; 909-915
426. Liu Q, Cheng J, Li J, Gao X, Li H. The diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for the differentiation of benign and malignant

- thyroid nodules: A PRISMA compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e13325
427. Zhang YZ, Xu T, Gong HY et al. Application of high-resolution ultrasound, real-time elastography and contrast-enhanced ultrasound in differentiating solid thyroid nodules. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e5329
428. Li F, Luo H. Comparative study of thyroid puncture biopsy guided by contrast-enhanced ultrasonography and conventional ultrasound. *Exp Ther Med* 2013; 5: 1381-1384
429. Deng J, Zhou P, Tian SM, Zhang L, Li JL, Qian Y. Comparison of diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasound, acoustic radiation force impulse imaging and their combined use in differentiating focal solid thyroid nodules. *PLoS One* 2014; 9: e90674
430. Giusti M, Campomenosi C, Gay S et al. The use of semi-quantitative ultrasound elastosonography in combination with conventional ultrasonography and contrast-enhanced ultrasonography in the assessment of malignancy risk of thyroid nodules with indeterminate cytology. *Thyroid Res* 2014; 7: 9
431. Wu Q, Wang Y, Li Y et al. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound in solid thyroid nodules with and without enhancement. *Endocrine* 2016; 1: 1-9
432. Yuan Z, Quan J, Yunxiao Z et al. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of solitary thyroid nodules. *J Cancer Res Ther* 2015; 11: 41-45
433. Zengel P, Berghaus A, Weiler C et al. Intraductally applied contrast-enhanced ultrasound (IA-CEUS) for evaluating obstructive disease and secretory dysfunction of the salivary glands. *Eur Radiol* 2011; 21: 1339-1348
434. Wei X, Li Y, Zhang S. et al. Evaluation of microvascularization in focal salivary gland lesions by contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) and color Doppler sonography. *Clin Hemorheol Microcirc* 2013; 54: 259-271
435. Klotz LV, Ingrisch M, Eichhorn ME. et al. Monitoring parotid gland tumors with a new perfusion software for contrast-enhanced ultrasound. *Clin Hemorheol Microcirc* 2014; 58: 261-269
436. Klotz LV, Gorkov R, Eichhorn ME. et al. Perfusion characteristics of parotid gland tumors evaluated by contrast-enhanced ultrasound. *Eur J Radiol* 2013; 82: 2227-2232
437. Seidel G, Meairs S. Ultrasound contrast agents in ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 25-39
438. Eggers J, Konig IR, Koch B. et al. Sonothrombolysis With Transcranial Color-Coded Sonography and Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator in Acute Middle Cerebral Artery Main Stem Occlusion: Results From a Randomized Study. *Stroke* 2008; 39: 1470-1475
439. Postert T, Braun B, Meves S et al. Contrast-enhanced transcranial color-coded sonography in acute hemispheric brain infarction. *Stroke* 1999; 30: 1819-1826
440. Seidel G, Kaps M. Harmonic imaging of the vertebrobasilar system. *Stroke* 1997; 28: 1610-1613

441. Krogias C, Hennebohl C, Geier B et al. Transcranial ultrasound perfusion imaging and perfusion-MRI – a pilot study on the evaluation of cerebral perfusion in severe carotid artery stenosis. *Ultrasound Med Biol* 2010; 36: 1973-1980
442. Seidel G, Cangur H, Meyer-Wiethe K et al. On the ability of ultrasound parametric perfusion imaging to predict the area of infarction in acute ischemic stroke. *Ultraschall in Med* 2006; 27: 543-548
443. Eyding J, Krogias C, Schollhammer M et al. Contrast-enhanced ultrasonic parametric perfusion imaging detects dysfunctional tissue at risk in acute MCA stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26: 576-582
444. Krogias C, Meves SH, Hansen C et al. Ultrasound Perfusion Imaging of the Brain-Routine and Novel Applications: Uncommon Cases and Review of the Literature. *J Neuroimaging* 2010; 21: 255-258
445. Wang LS, He W, Zhang HQ et al. Comparison of transcranial color Doppler sonography without and with contrast enhancement for Detection and characterization of intracranial aneurysms. *J Clin Ultrasound* 2012; 40: 535-539
446. He W, Wang L, Li HZ et al. Intraoperative contrast-enhanced ultrasound in traumatic brain surgery. *Clin Imaging* 2013; 37: 983-988
447. Shin SS, Huisman TAGM, Hwang M. Ultrasound Imaging for Traumatic Brain Injury. *J Ultrasound Med* 2018; 37: 1857-1867
448. Prada F, Perin A, Martegani A et al. Intraoperative Contrast-Enhanced Ultrasound for Brain Tumor Surgery. *Neurosurgery* 2014; 74: 542-552
449. He W, Jiang X, Wang S et al. Intraoperative contrast-enhanced ultrasound for brain tumors. *Clin Imaging* 2008; 32: 419-424
450. Kanno H, Ozawa Y, Sakata K et al. Intraoperative power Doppler ultrasonography with a contrast-enhancing agent for intracranial tumors. *J Neurosurg* 2005; 102: 295-301
451. Prada F, Mattei L, Del Bene M et al. Intraoperative Cerebral Glioma Characterization with Contrast Enhanced Ultrasound. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 484261
452. Prada F, Bene MD, Casali C et al. Intraoperative Navigated Angiosonography for Skull Base Tumor Surgery. *World Neurosurg* 2015; 84: 1699-1707
453. Prada F, Del Bene M, Saini M et al. Intraoperative cerebral angiosonography with ultrasound contrast agents: how I do it. *Acta Neurochir (Wien)* 2015; 157: 1025-1029
454. Prada F, Bene MD, Fornaro R et al. Identification of residual tumor with intraoperative contrast-enhanced ultrasound during glioblastoma resection. *Neurosurg Focus* 2016; 40: E7
455. Carotti M, Salaffi F, Manganelli P, Salera D, Simonetti B, Grassi W. Power Doppler sonography in the assessment of synovial tissue of the knee joint in rheumatoid arthritis: a preliminary experience. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 877-882
456. Wamser G, Bohndorf K, Vollert K, Bucklein W, Schalm J. Power Doppler sonography with and without echo-enhancing contrast agent and

- contrast-enhanced MRI for the evaluation of rheumatoid arthritis of the shoulder joint: differentiation between synovitis and joint effusion. *Skeletal Radiol* 2003; 32: 351-359
457. Cai XH, Yang SP, Shen HL et al. Application of contrast-enhanced ultrasonography and ultrasonography scores in rheumatoid arthritis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 20056-20064
458. Schueller-Weidenkamm C, Krestan C, Schueller G et al. Power Doppler sonography and pulse-inversion harmonic imaging in evaluation of rheumatoid arthritis synovitis. *Am J Roentgenol* 2007; 188: 504-508
459. Magarelli N, Guglielmi G, Di Matteo L et al. Diagnostic utility of an echo-contrast agent in patients with synovitis using power Doppler ultrasound: a preliminary study with comparison to contrast-enhanced MRI. *Eur Radiol* 2001; 11: 1039-1046
460. Shen HY, Chen SF, Wu CH, Chen WS, Wang TG, Chang KV. Contrast-enhanced sonography for the evaluation of neovascularization in tendinopathic tissues. *J Med Ultrasound* 2012; 20: 109-114
461. De Marchi A, Pozza S, Cenna E et al. In Achilles tendinopathy, the neovascularization, detected by contrast-enhanced ultrasound (CEUS), is abundant but not related to symptoms. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2018, 26: 2051-2058
462. Klauser A, Franz M, Arora R et al. Detection of vascularity in wrist tenosynovitis: power doppler ultrasound compared with contrast-enhanced grey-scale ultrasound. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R209
463. Genovese E, Ronga M, Recaldini C et al. Analysis of Achilles tendon vascularity with second-generation contrast-enhanced ultrasound. *Ultrasound* 2011; 39: 141-145
464. Klauser A, Frauscher F, Schirmer M et al. The value of contrast-enhanced color Doppler ultrasound in the detection of vascularization of finger joint in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 647-653
465. Zhao CY, Jiang YX, Li JC et al. Role of Contrast-enhanced Ultrasound in the Evaluation of Inflammatory Arthritis. *Chin Med J (Engl)* 2017; 130: 1722-1730
466. Hermann KG, Backhaus M, Schneider U et al. Rheumatoid arthritis of the shoulder joint: comparison of conventional radiography, ultrasound and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3338-3349
467. Doria AS, Kiss MH, Lotito AP et al. Juvenile rheumatoid arthritis of the knee: evaluation with contrast-enhanced color Doppler ultrasound. *Pediatr Radiol* 2001; 31: 524-531
468. Klauser A, Halpern EJ, Frauscher F et al. Inflammatory low back pain: high negative predictive value of contrast-enhanced color Doppler ultrasound in the detection of inflamed sacroiliac joints. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 440-444
469. Fiocco U, Stramare R, Coran A et al. Vascular perfusion kinetics by contrast-enhanced ultrasound are related to synovial microvascularity in the joints of psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 2015; 34: 1903-1912

470. Fiocco U, Cozzi L, Chieco-Bianchi F et al. Vascular changes in psoriatic knee joint synovitis. *J Rheumatol* 2001; 28: 2480-2486
471. Bonifati C, Elia F, Graceffa D et al. Clinical and Contrast-Enhanced Ultrasound Echography Outcomes in Psoriatic Arthritis Patients after One Year of Continuous Therapy with Anti-TNF Drugs. *ISRN Dermatol* 2014; 2014: 932721
472. Cozzi F, Raffeiner B, Beltrame V et al. Effects of mud-bath therapy in psoriatic arthritis patients treated with TNF inhibitors. Clinical evaluation and assessment of synovial inflammation by contrast-enhanced ultrasound (CEUS). *Joint Bone Spine* 2015; 82: 104-108
473. Song IH, Rediner U, Hermann KG, Burmester GR, Backhaus M. Contrast-enhanced ultrasound for the monitoring of the efficacy of intra-articular glucocorticosteroids in 2 patients with inflammatory knee joint synovitis. *Ultraschall Med* 2012; 33: E352-E354
474. Tamas MM, Bondor CI, Rednic N, Ghib LJ, Rednic S. The evolution of time-intensity curves of contrast enhanced ultrasonography in early arthritis patients with wrist involvement. *Med Ultrason* 2015; 17: 345-351
475. Kleffel T, Demharter J, Wohlgemuth W, Schalm J, Bohndorf K, Kirchhof K. Comparison of contrast-enhanced low mechanical index (Low MI) sonography and unenhanced B-mode sonography for the differentiation between synovitis and joint effusion in patients with rheumatoid arthritis. *Rofo* 2005; 177: 835-841
476. Ohrndorf S, Hensch A, Naumann L et al. Contrast-enhanced ultrasonography is more sensitive than grayscale and power Doppler ultrasonography compared to MRI in therapy monitoring of rheumatoid arthritis patients. *Ultraschall Med* 2011; 32 Suppl 2: E38-E44
477. Klauser A, Demharter J, De Marchi A et al. Contrast enhanced gray-scale sonography in assessment of joint vascularity in rheumatoid arthritis: results from the IACUS study group. *Eur Radiol* 2005; 15: 2404-2410
478. Song IH, Althoff CE, Hermann KG et al. Knee osteoarthritis. Efficacy of a new method of contrast-enhanced musculoskeletal ultrasonography in detection of synovitis in patients with knee osteoarthritis in comparison with magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 19-25
479. Gad EH, Abdelsamee MA, Kamel Y. Hepatic arterial and portal venous complications after adult and pediatric living donor liver transplantation, risk factors, management and outcome (a retrospective cohort study) *Ann Med Surg (London)* 2016; 8: 28-39
480. Sidhu PS, Shaw AS, Ellis SM, Karani JB, Ryan SM. Microbubble ultrasound contrast in the assessment of hepatic artery patency following liver transplantation: role in reducing frequency of hepatic artery arteriography. *Eur Radiol* 2004; 14: 21-30
481. Kim JS, Kim KW, Choi SH et al. Hepatic artery Occlusion after Liver Transplantation in Patients with Doppler Ultrasound Abnormality: Increasing Sensitivity of Contrast-Enhanced Ultrasound Diagnosis. *Korean J Radiol* 2019; 20: 459-468

482. Hom BK, Shrestha R, Palmer SL et al. Prospective evaluation of vascular complications after liver transplantation: comparison of conventional and microbubble contrast-enhanced US. *Radiology* 2006; 241: 267-274
483. Rübenthaler J, Paprottka KJ, Hameister E et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in monitoring vascular complications in patients after liver transplantation - diagnostic performance compared with histopathological results. *Clin Hemorheol Microcirc* 2017; 66: 311-316
484. Chen S, Wang X, Zhang B, Liu B, Pan H. Meta-analysis of the diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound for the detection of vascular complications after liver transplantation. *Rev Esp Enferm Dig* 2019; 111: 388-396
485. Rennert J, Farkas S, Georgieva M et al. Identification of early complications following pancreas and renal transplantation using contrast enhanced ultrasound (CEUS) – first results. *Clin Hemorheol Microcirc* 2014; 58: 343-352
486. Ito T, Kenmochi T, Nishikawa T et al. A Novel Screening Test for Detecting Graft Thrombosis After Pancreatic Transplantation Using Contrast-enhanced Ultrasonography With Sonazoid. *Transplant Proc* 2014; 46: 1917-1919
487. Schreyer AG, Landfried K, Zorger N et al. Transmural penetration of intravenously applied microbubbles during contrast-enhanced ultrasound as a new diagnostic feature in patients with GVHD of the bowel. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 1006-1011
488. Schreyer AG, Landfried K, Jung EM et al. Contrast-enhanced ultrasound for differential diagnosis of suspected GvHD in patients after allogeneic transplantation. *Clin Hemorheol Microcirc* 2011; 49: 129-136
489. Cao BS, Li L, Li YX. et al. Assessment of abnormal bowel perfusion using contrast-enhanced ultrasonography after small bowel transplantation: A case report. *J Clin Ultrasound* 2013; 41: 370-27
490. Sun Y, Yu M, Wie J, Gong X, Wang M, Wu G. Application of contrast-enhanced ultrasonography in a case of small bowel auto transplantation. *Clin Transplant* 2018; 32: e13418
491. Cai R, Tao L, Liang W, Lin M, Guo X, Huang XE. Application of Contrast-Enhanced Sonography on the Diagnosis of Acute and Chronic Rejection After Renal Transplantation. *Ultrasound Q* 2019; doi: 10.1097/RUQ.0000000000000449
492. Wang X, Yu Z, Guo R et al. Assessment of postoperative perfusion with contrast-enhanced ultrasonography in kidney transplantation. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 18399-18405
493. Jin Y, Yang C, Wu S et al. A novel simple noninvasive index to predict renal transplant acute rejection by contrast-enhanced ultrasonography. *Transplantation* 2015; 99: 636-641
494. Garcia Roch C, Munoz Cepeda MA, Garcia Garcia F, Ciampi Dopazo JJ, Pinto Varela JM, Diaz Crespo FJ. Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) efficiency in renal graft complications evaluation. *Nefrologia* 2018; 38: 444-446

495. Harvey CJ, Sidhu PS, Bachmann-Nielsen M. Contrast-enhanced ultrasound in renal transplants: applications and future directions. *Ultraschall in Med* 2013; 34: 319-321
496. Fernandez CP, Ripolles T, Martinez MJ et al. Diagnosis of acute cortical necrosis in renal transplantation by contrast-enhanced ultrasound: a preliminary experience. *Ultraschall in Med* 2013; 34: 340
497. Prantl L, Schremi S, Walter M. et al. Evaluation of microcirculation of free flaps of the lower leg by contrast harmonic imaging (CHI) with time intensity curve (TIC) analysis. *Clin Hemorheol Microcirc* 2008; 39: 343-350
498. Geis S, Prantl L, Dolderer J. et al. Postoperative Monitoring of Local and Free Flaps with Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) – Analysis of 112 Patients. *Ultraschall in Med* 2013; 34: 550-558
499. Prantl L, Pfister K, Kubale R et al. Value of high resolution ultrasound and contrast enhanced US pulse inversion imaging for the evaluation of the vascular integrity of free-flap grafts. *Clin Hemorheol Microcirc* 2007; 36: 203-216
500. Geis S, Prantl L, Gehmert S et al. TTP (time to peak) and RBV (regional blood volume) as valuable parameters to detect early flap failure. *Clin Hemorheol Microcirc* 2011; 48: 81-94
501. Dietrich CF, Greis C. How to perform contrast-enhanced ultrasound. *Dtsch Med Wochenschr* 2016; 141: 1019-1024
502. Albrecht T, Blomley M, Bolondi L et al. Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. January 2004. *Ultraschall Med* 2004; 25: 249-256
503. Kudo M, Izumi N, Kokudo N et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: consensus-based clinical practice guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version. *Dig Dis* 2011; 29: 339-364
504. Education and Practical Standards Committee E. Minimum Training Requirements for the Practice of Medical Ultrasound in Europe. Appendix 14: (CEUS) Contrast Enhanced Ultrasound. *Ultraschall in Med* 2010; 31: 426-427
505. Giesel FL, Delorme S, Sibbel R, Kauczor HU, Krix M. Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of incidental liver lesions: an economical evaluation in comparison with multi-phase computed tomography. *Ultraschall Med* 2009; 30: 259-268