

GE Healthcare

## Neue Möglichkeiten der kontrastmittelverstärkten Sonographie (CEUS) von Lebertumoren durch Bildfusion mit Spiral-CT oder MRT

Jung EM \*, Mehlich T \*\*

\* Institut für Röntgendiagnostik, Universitätsklinikum Regensburg

\*\* GE Healthcare, Solingen

### **Korrespondierender Autor:**

Ernst Michael Jung  
Institut für Röntgendiagnostik  
Universitätsklinikum Regensburg  
Franz-Josef-Strauss Allee 11  
93053 Regensburg  
e-mail: [emjung@gmx.de](mailto:emjung@gmx.de)

GE Ultraschall Deutschland GmbH  
Beethovenstr. 239  
42665 Solingen  
Tel.: + 49 212 2802 0  
[www.gehealthcare.com](http://www.gehealthcare.com)



GE imagination at work

## **Abstract:**

**Ziel:** Beurteilung und Charakterisierung der Vaskularisation und Perfusion von Lebertumoren durch Bildfusion zwischen dynamischer kontrastmittelverstärkter Sonographie, der Spiral-CT oder MRT mit Ultraschallnavigationstechnik.

**Material:** Zur Interventionsplanung wurden bei 30 Patienten mit histologisch gesicherten malignen Lebertumoren (18 x HCC, 8 x Metastasen, 1 x CCC, 1 x Lymphom) eine Bildfusion zwischen kontrastmittelverstärkter Sonographie (LOGIQ E9, GE), in 25 Fällen mit der kontrastmittelverstärkten Spiral-CT und in 5 Fällen mit der kontrastmittelverstärkten MRT durchgeführt. Alle Ultraschalluntersuchungen wurden von einem erfahrenen Untersucher mit einer Multifrequenzsonde (2-5 MHz, LOGIQ E9, GE) durchgeführt mit Dokumentation von dynamischen Bildsequenzen im True Agent Detection Mode des Contrast Harmonic Imaging (CHI). Eine Tumorbeurteilung erfolgte durch die Charakterisierung der Kontrastmitteldynamik und Mikroperfusion mit CHI, fusioniert mit der Spiral-CT oder MRT.

**Ergebnisse:** In 28/30 Fällen konnte eine exakte Übereinstimmung mit segmentaler Zuordnung der Tumorerläsionen, in 2/30 Fällen eine vergleichbare Lokalisation mit der Bildfusion von CHI und Referenzbildgebung erreicht werden. Durch die Bildfusion gelang in 27/30 Fällen eine sichere Tumor-Charakterisierung. In 3/300 Fällen (Lymphom nach Lebertransplantation, multifokales CCC, Metastasen eines neuroendokrinen Tumors) ergab sich erst durch die histologische Sicherung die Diagnose. Beim HCC gelang in allen 18 Fällen eine Beurteilung der Tumorperfusion in 16 Fällen nach lokaler Chemoembolisation (TACE) oder in 2 Fällen nach Radiofrequenzablation (RFA). Es ließen sich durch Bildfusion CEUS/CT mehr Läsionen nachweisen als nur mit der CT ( $p < 0,05$ )

**Fazit:** Durch Bildfusion von Spiral-CT oder MRT mit CHI ergeben sich durch das Erfassen der dynamischen Mikroperfusion neue Möglichkeiten für die Beurteilung, Intervention und das Therapie-Monitoring von Lebertumorherden.

## **Einleitung:**

Obwohl der native Ultraschall die am meisten verfügbare Bildgebung ist, gelingt erst mit der kontrastmittelverstärkten Ultraschalltechnik (CEUS) eine ausreichend sichere Detektion auch kleinerer Leberläsionen und eine sichere Charakterisierung von Tumorherden [1-5]. Als Nachteil gilt dabei insbesondere die Untersucherabhängigkeit der Methode. Die kontrastmittelverstärkte Spiral-CT, insbesondere die hochauflösende Multisclice-CT kann durch Erfassung der arteriellen und portalvenösen Kontrastierung Leberläsionen mit hoher diagnostischer Sicherheit erfassen und charakterisieren. Als nachteilig erweist sich, dass mit der CT eine kontinuierliche Kontrastmitteldynamik nicht zu erfassen ist. Dies gelingt auch nicht mit der kontrastmittelverstärkten MRT. Zusätzlich gibt es Kontraindikationen gegen Kontrastmittel für die CT und neuerdings auch für die MRT. Ultraschallkontrastmittel lassen sich demgegenüber u.a. auch bei eingeschränkter Nierenfunktion einsetzen.

Bei der Tumordetektion finden sich nicht selten Differenzen in der Gesamtzahl der Tumorherde zwischen CEUS, CT oder MRT. Besonders bei der Erfassung hypervaskularisierter Herde des hepatozellulären Karzinoms (HCC) kann es erhebliche Differenzen geben. Ideal wäre deshalb eine Fusion zwischen CEUS und CT oder zwischen CEUS und MRT, um die kontinuierliche Dynamik der CEUS mit Erfassung der Tumormikroperfusion und die hohe Ortsauflösung der CT und MRT zur Detektion, Charakterisierung und dem Aspekt eines verbesserten Interventionsmonitoring zu nutzen. Bezüglich der Bildfusion mit US, besonders CEUS, gibt es bisher erst wenig Erfahrungen [6-9].

Durch die Entwicklung neuer Sondentechnologien mit einem Navigationssystem mit GPS-Technologie, die Möglichkeit digitale Rohdaten der CT und MRT an einem Ultraschallgerät auszuwerten und die Verbesserung der Ultraschallkontrastmittelbildgebung mit niedrigem mechanischen Index (Low MI Technik) mit Contrast Harmonic Imaging (CHI) bieten die Voraussetzung für eine Bildfusion unter dem Aspekt der verbesserten Erfassung der Mikrozirkulation.

Ziel der eigenen Untersuchungen ist es, erste klinische Ergebnisse für die Beurteilung und Charakterisierung der Perfusion von Lebertumoren durch Bildfusion zwischen dynamischer kontrastmittelverstärkter Sonographie, der Spiral-CT oder MRT mit einer neuen Ultraschallnavigationstechnik vorzustellen.

## Material /Methode:

Magnetische Ortungssysteme bestimmen die Position von beweglichen Körpern in Relation zu einem fixierten Magnetfelderzeuger (Transmitter) innerhalb eines definierten Arbeitsbereichs.

Der LOGIQ E9 macht es möglich, während einer Sonographie-Untersuchung aktuelle Ultraschallbilder mit Computertomographie (CT)- oder Magnetresonanztomographie (MRT)-Volumendaten zu kombinieren.



Das **Volume Navigation (VNav)** des LOGIQ E9 arbeitet mit einem magnetischen Ortungssystem. Dabei messen zwei Sensoren, die am Schallkopf angebracht werden, präzise die vom Transmitter erzeugten, speziell definierten, dreidimensionalen Magnetfeldmuster. Drei jeweils um  $90^\circ$  zueinander stehende Magnetfelder sind so angelegt, dass der LOGIQ anhand der von den Sensoren aufgenommenen Magnetfelddaten die genaue räumliche Position sowie die Orientierung der Sensoren im Raum errechnen kann. Das magnetische Ortungssystem des LOGIQ E9 verwendet zur Erzeugung und Berechnung der Magnetfelder die Technik der 'transienten Elektromagnetik (TEM). Diese ermöglicht im Vergleich zu früheren Verfahren den Einsatz von verkleinerten Sensoren und weist dabei eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Interferenzen, ein niedrigeres Rauschen, höhere Aktualisierungsraten und eine verbesserte Genauigkeit auf. Zwei Sensoren, die in einem definierten Abstand zueinander positioniert sind, gleichen sich kontinuierlich untereinander ab. Dadurch lassen sich Effekte von leitenden Metallen, externe Störsignale und andere Fehler durch mathematische Korrekturen sicher beseitigen.



Eine weitere Funktionalität des Volume Navigation ist der **GPS Mode**.

Im GPS Mode können räumliche Positionsmarker platziert werden, die sich in Abhängigkeit zur Entfernung zum Transmitter in Ihrer Größe verändern.

So können beispielsweise multiple Läsionen markiert werden oder Interventionszugänge bestimmt werden, die mit der „GPS Zielführung“ leicht wieder aufgefunden werden können.

### **Studiendurchführung:**

Zur Interventionsplanung wurden bei 30 Patienten (18 Männer, 12 Frauen, Alter 43-72 Jahre, Median 55) mit histologisch gesicherten malignen Lebertumoren (18 x HCC, 8 x Metastasen, 1 x CCC, 1 x Lymphom) eine Bildfusion zwischen kontrastmittelverstärkter Sonographie (LOGIQ E9, GE), in 25 Fällen mit der kontrastmittelverstärkten Spiral-CT (Sensation 16, Siemens, Bolustriggerung, Zweiphasen CT, 5 mm Schichtdicke) und in 5 Fällen mit der kontrastmittelverstärkten MRT (1,5 T, Avanto, Siemens, Vibe 3 D dynamisch, 3 mm Schichtdicke, maximal 0,1 mmol/kg Körpergewicht GD DTPA und leberspezifisches Kontrastmittel Resovist®) durchgeführt. Alle Ultraschalluntersuchungen wurden von einem erfahrenen Untersucher mit einer Multifrequenzsonde (2-5 MHz, LOGIQ E9, GE) durchgeführt mit Dokumentation von dynamischen Bildsequenzen bis zu 3 Min, Flussdokumentation mit der FKDS, dem Power Doppler nativ und der Perfusion im True Agent Detection Mode des Contrast Harmonic Imaging (CHI). Eine Tumorbeurteilung erfolgte durch die Charakterisierung der Kontrastmitteldynamik und Mikroperfusion mit CHI, fusioniert mit der Spiral-CT oder MRT.

Nach der Registrierung in der Medianlinie in axialen Schichten wurde in angulierten Schnitten die dynamische Anpassung der Schnittführung zwischen CEUS und der CT oder MRT geprüft. Dabei wurden insbesondere Schnitte zur Erfassung zwerchfellnaher, schwierig einsehbarer Leberabschnitte, optimiert. Im Anschluss erfolgte die Dokumentation der Tumervaskularisation mit Hilfe der farbkodierten Duplexsonographie (FKDS) oder dem Power Doppler zur Erfassung der die Tumorherde versorgenden arteriellen Gefäße, der Beurteilung einer möglichen Pfortaderthrombose oder der Detektion von AV-Shunts.

Die dynamische Ultraschallkontrastmitteltechnik mit einer Bolusinjektion von 1 ml SonoVue® erfolgte mit reduziertem mechanischen Index ( $MI < 0,2$ ) mit Hilfe des Contrast Harmonic Imaging (CHI) in der Modalität des True Agent Detection. In Sweep-Technik erfolgte die vollständige Durchmusterung der gesamten Leber mit Speicherung digitaler Bildsequenzen von mindesten 2,5 Min Dauer. Ließen sich Tumorherde abgrenzen, so wurde durch eine zusätzliche Punktregistrierung im GPS-Modus der Bildfusion eine möglichst ortsgenaue Anpassung zur Charakterisierung der Tumorerkrankung mit CEUS und CT oder MRT angestrebt. Nachdem die Marker möglichst im Zentrum der Läsionen gesetzt wurden, ließen sich durch variable Größenzunahme oder Abnahme auch in angulierten Schnittebenen die Tumorerkrankungen in verschiedenen Kontrastmittelphasen der CEUS der CT oder MRT zuordnen. Ergaben sich während der dynamischen Untersuchung verbesserte Tumordetektionsmöglichkeiten in modifizierten Schnitten wurde ggfs. eine zweite Bolusinjektion mit 1 ml SonoVue® zur Tumorperfluationsanalyse genutzt. Für die Bolusinjektion von maximal 5 ml SonoVue® i.v. über eine cubitale Vene mit 10 ml NaCl wurde in allen Fällen das schriftliche Einverständnis eingeholt und insbesondere frühere Kontrastmittelreaktionen als Kontraindikationen gewertet. Ebenso lagen für die kontrastmittelverstärkte Spiral-CT oder MRT schriftliche Einverständniserklärungen vor, insbesondere eine eingeschränkte Nierenfunktion und Kontrastmittelunverträglichkeitsreaktionen galten als Kontraindikationen.

## Ergebnisse:

In allen untersuchten 30 Fällen konnten die digitalen Rohdaten der Spiral-CT (25/30 Fällen) oder der kontrastmittelverstärkten MRT (5/30 Fällen) in Rückenlage der Patienten unter Vermeidung deutlicher Atembewegungen unter Verwendung einer axialen Schichtführung, der Plane-Registration am Ultraschallgerät parallel geladen werden. Damit wurde bereits im fundamentalen B-Scan eine Verschiebung in kranio-kaudaler Richtung sowohl des geladenen CT oder MRT Datensatzes, wie auch Realtime im B-Bild erreicht. Orientierend wurde eine Übereinstimmung der Lebergrenzen in cranio-caudaler Richtung angestrebt.

Nach zusätzlicher Punktregistrierung mit Orientierung an markanten Gefäßstrukturen konnte in allen untersuchten Fällen im Anschluss eine gleichzeitige Darstellung auch schrägangulierter Schichten in der CT oder MRT beim gleichzeitigen Scannen im B-Scan erreicht werden.

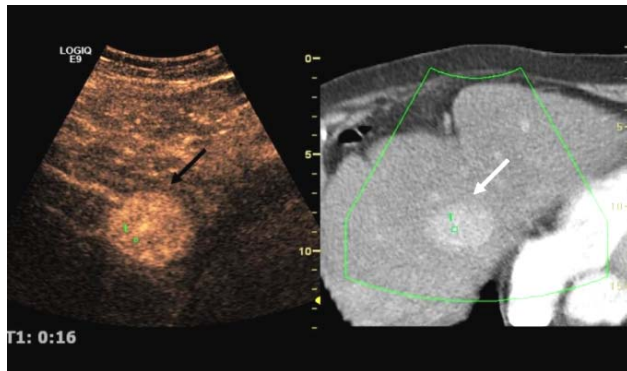
Eine Größenadaption bereits im B-Scan erkennbarer Tumorstrukturen konnte in 26/30 Fällen durch ein farbig markiertes Overlay zwischen CT oder MRT-Schicht und B-Scan erreicht werden.

In 4/30 Fällen waren Lebertumoren im B-Scan nicht ausreichend sicher abgrenzbar, somit ein Größenangleich im B-Scan nicht möglich. Mit CHI konnte dann in 28/30 Fällen eine exakte Übereinstimmung mit segmentaler Zuordnung der Tumorerläsionen, in 2/30 Fällen eine vergleichbare Lokalisation mit der Bildfusion von CHI und Referenzbildgebung erreicht werden.

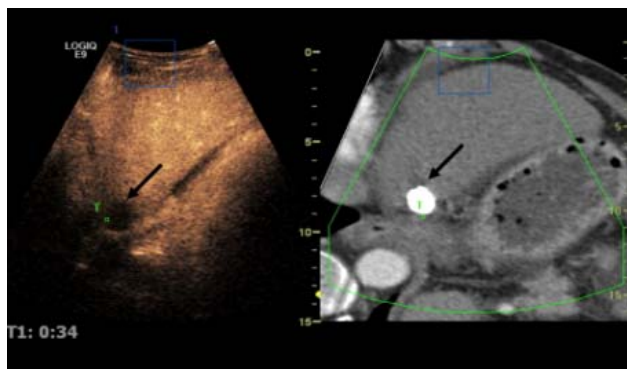
Durch die Bildfusion gelang in 27/30 Fällen eine sichere Tumor-Charakterisierung. In 3/30 Fällen (Lymphom nach Lebertransplantation, multifokales CCC, Metastasen eines neuroendokrinen Tumors) ergab sich erst durch die histologische Sicherung die Diagnose. Beim HCC gelang in allen 18 Fällen eine Beurteilung der Tumorperfusion in 16 Fällen nach lokaler Chemoembolisation (TACE) oder in 2 Fällen nach Radiofrequenzablation (RFA). In zwei Fällen konnte der Leberoberrand durch Colon-Interposition nicht vollständig sonographisch abgeklärt werden, wobei sich in der MRT zusätzlich 3 Herde < 1cm beim multifokalen HCC nachweisen ließen.

Die statistische Auswertung mit dem Wilcoxon-Test ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen der Zahl der Tumorherde (84 Herde), die durch Bildfusion zu dokumentieren waren und der CT mit MRT (79 Herde und den Kontrollen im Verlauf (86 Herde). Durch Bildfusion CHI mit CT ließen sich in den untersuchten 30 Fällen mehr Herde nachweisen als durch die Zweiphasen-CT alleine ( $p < 0.05$ ).

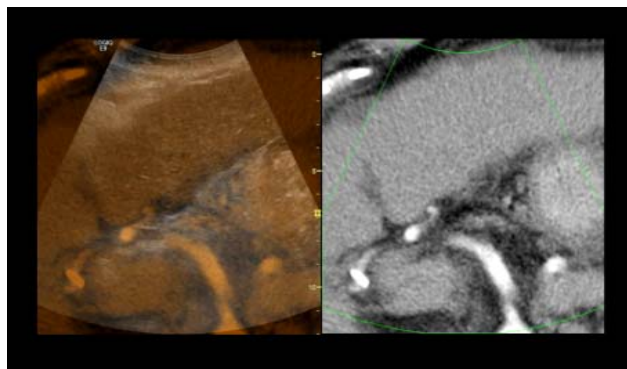
[Abb. 1-5]



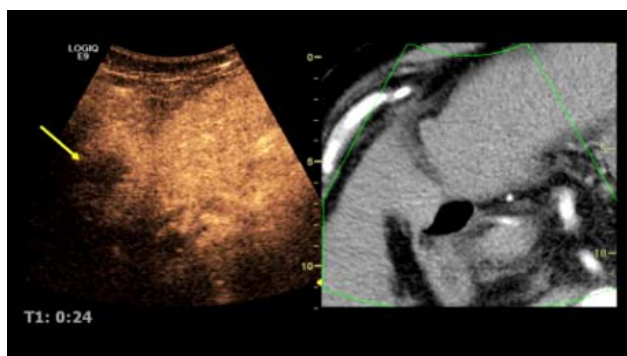
**Abb 1:** Bildfusion CEUS / CT bei HCC im Segment VIII der Leber.



**Abb 2:** Bildfusion CEUS / CT nach TACE (Chemoembolisation) bei HCC. GPS Modalität der Ultraschall-Navigationstechnik, grüner Marker im TU-Zentrum.



**Abb 3:** Overlay zur Bildfusion US/CT zur Tumordetektion vor geplanter RFA

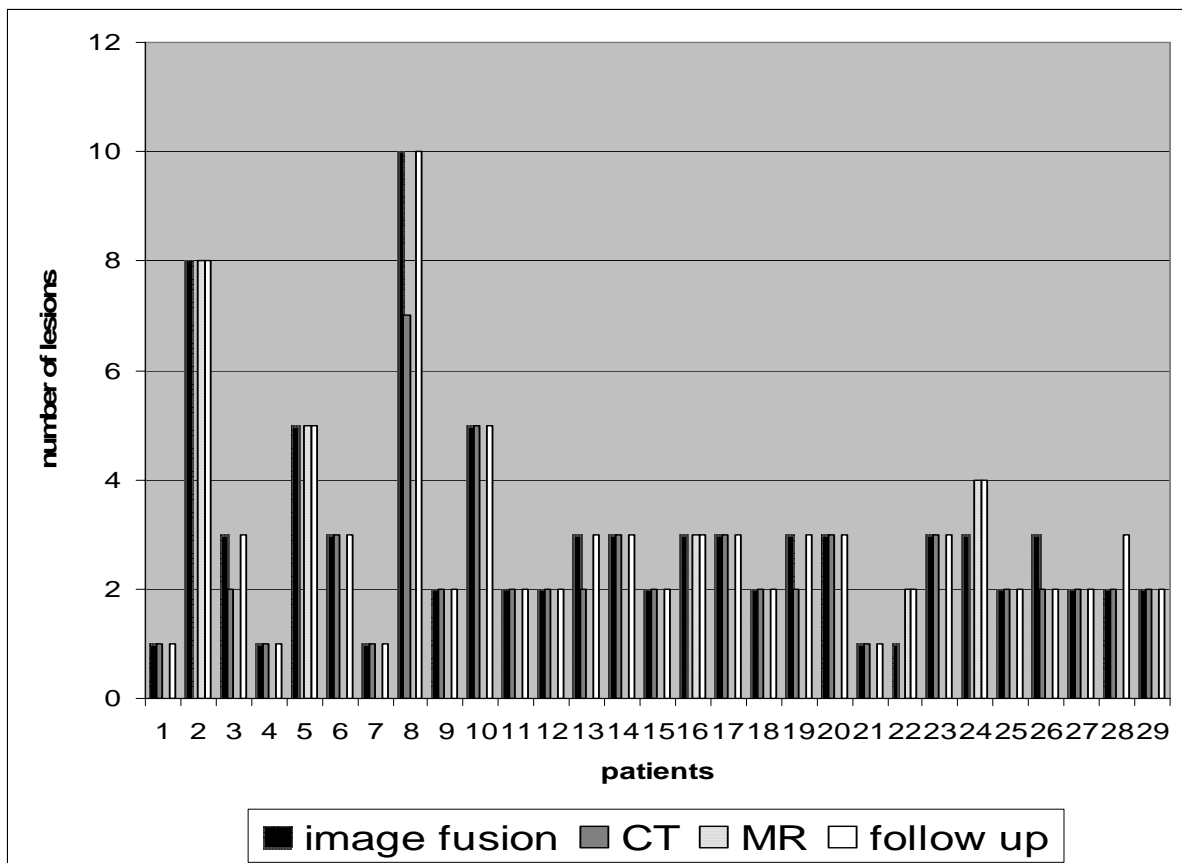


**Abb 4:** Bildfusion CEUS/CT zur Tumordetektion vor geplanter RFA. Die Tumorkläsion ist 24 sec nach Bolusinjektion von 1 ml SonVue® sicher zu lokalisieren.



Abb 5: RFA der Tumorläsion nahe des Lig. falciforme im Segment V der Leber.

Graphische Darstellung der Ergebnisse der Tumordetektion zwischen Bildfusion (schwarz) und Verlaufskontrolle (weiß) im Vergleich zur CT (grau) und MRT (gemustert).



## Diskussion:

Mit der kontrastmittelverstärkten Sonographie lassen sich Lebertumore mit einem hohen Maß an diagnostischer Sicherheit detektieren und charakterisieren [1-5]. In der Regel zeichnen sich maligne Leberläsionen, insbesondere durch eine verminderte Kontrastmittelanreicherung in der portalvenösen Phase und der späten venösen Phase aus. Mit der kontrastmittelverstärkten Mehrphasen Spiral-CT und der kontrastmittelerstärkten MRT ist die Kontrastmitteldynamik nur zu bestimmten Zeitpunkten zu erfassen, während CEUS eine kontinuierliche Dokumentation der Tumorperfusion ermöglicht. Mit der Bildfusion gelingt eine parallele Bildgebung unter Ausnutzung der Vorteile verschiedener Schnittbild-Verfahren [5-9].

Die in dieser Studie angewendete Technik ermöglicht eine Bildfusion zwischen digitalen Daten der Spiral-CT oder MRT und der Sonographie, insbesondere auch der kontrastmittelverstärkten Ultraschalldiagnostik (CEUS). Damit lassen sich die Vorteile der verschiedenen bildgebenden Verfahren, so die dynamische kontinuierliche Bilderfassung mit CEUS und die hohe Ortsauflösung der Spiral-CT oder MRT zu einer optimierten Detektion und Charakterisierung von Leberläsionen nutzen. Durch zusätzliche Marker im GPS Modus lassen sich in den verschiedenen Bildmodalitäten, insbesondere auch kleine Läsionen markieren und bezüglich der Kontrastmitteldynamik charakterisieren. Gerade bei zirrhotischem Umbau der Leber lassen sich Läsionen kleiner als 1 cm weder in der Spiral-CT, noch der MRT, noch dem nativen Ultraschall ausreichend sicher abgrenzen und charakterisieren.

Auch stellt das Speichern der digitalen Rohdaten mit dynamischen Bildsequenzen von über 3 Min Dauer bei Hochleistungs-Ultraschallgeräten mittlerweile kein Problem mehr dar. Dies bildet aber auch einen entscheidenden Vorteil gegenüber der kontrastmittelverstärkten CT oder MRT, bei der i.d.R. die Dokumentation nur einen fixen Zeitpunkt während der arteriellen und portalvenösen Kontrastmittelphase der Leber beinhaltet. Zusätzlich kann es erforderlich sein, neben der portalvenösen Phase auch noch eine späte Kontrastierung zu erfassen, was oftmals in Routineprotokollen der CT oder MRT nicht vorgesehen ist. Zur Erfassung maligner Läsionen eines HCC oder der Detektion von High flow Hämangiomen ist mitentscheidend, eine frühe arterielle Kontrastierung zu erfassen, bei der die herkömmliche arterielle Phase bereits nur noch teilweise die Läsionen erkennen lässt. Somit bietet die hier vorgestellte Technik der

Bildfusion zwischen CT, MRT und CEUS die Möglichkeit, bei unklaren Tumorenherden in der CT und MRT eine läsionenbezogene Charakterisierung vorzunehmen.

Es eröffnet sich die Möglichkeit Läsionen, die einer Detektion im nativen Ultraschall entgehen oder sich in herkömmlichen CEUS ohne Fusion nur schwierig lokalisieren lassen, so z.B. zwerchfellnahe, durch GPS Markierung in der CT oder MRT dann unter Ausnutzen optimaler Schallwinkel deutlich besser mit CEUS mit Bildfusion zu erfassen. Dies birgt das Potential für einen evtl. sicheren ultraschallgesteuerten Punktionszugang, ein verbessertes Therapie-Monitoring oder auch eine gezieltere Intervention, so bei der Chemoembolisation (TACE) oder Radiofrequenzablation (RFA) von malignen Leberläsionen. Bezüglich der Beurteilung, ob die Methode der Bildfusion Vorteile bei der Herddetektion bietet, sind Studien mit größeren Fallzahlen erforderlich. Entscheidende Vorteile der Methodik liegen sicherlich in dem Potential einer dynamischen Erfassung der Mikroperfusion der Leberläsionen durch CEUS und nicht nur der Vaskularisation in der Spiral-CT und MRT. Quantitative Perfusionsmessungen anhand der digitalen Rohdaten lassen sich dann zu einer verbesserten Tumorcharakterisierung nutzen. Idealerweise bietet sich die Methode der Bildfusion mit CEUS auch dann an, wenn Kontraindikationen keine Anwendung von Kontrastmitteln in der CT oder MRT ermöglichen. Insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion lassen sich Ultraschallkontrastmittel noch zur Perfusionsbildgebung nutzen. Beim Therapie-Monitoring eröffnet sich durch Fusion mit Ausgangsdaten eine genauere Beurteilungsmöglichkeit und letztendlich auch eine Möglichkeit der Strahlenreduktion durch Vermeiden von kurzzeitig wiederholten CT-Untersuchungen. Da die benötigten Mengen von Ultraschallkontrastmittel durch hochauflösende Sondentechnologien reduziert werden können, lassen sich auch diesbezüglich Verbrauchskosten einschränken.

Als nachteilig erweist sich, dass zur optimalen Bildfusion zum jetzigen Zeitpunkt die Lagerung der Patienten vergleichbar der des CT oder MRT sein muss, Verschiebungen durch die Atmung zu berücksichtigen sind und für eine optimale Kontrastierung ein ausreichend venöser Zugang erforderlich ist. Wie bei allen Kontrastmittelapplikationen ist ein schriftliches Einverständnis Voraussetzung und sind schwere Unverträglichkeitsreaktionen zu beachten.

Auch wenn die Methode der Real-Time-Bildfusion mit CEUS noch am Anfang steht und die Erfahrung des Ultraschalluntersuchers von entscheidender Bedeutung ist, deutet sich bereits jetzt das hohe Potential für eine optimierte Tumorperfusionsbildgebung an.

## Literatur:

1. EM. Jung, DA. Clevert, AG. Schreyer, S. Schmitt, J. Rennert, R. Kubale, S. Feuerbach and F. Jung, Evaluation of quantitative contrast harmonic imaging to assess malignancy of liver tumors: A prospective controlled two-center study, *World J Gastroenterol.* **21** (2007), 6356-64.
2. H.P. Weskott, Emerging roles for contrast-enhanced ultrasound, *Clin. Hemorheol. Microcirc.* (2008), in press.
3. EM. Jung, R. Kubale, KP. Jungius, W. Jung, M. Lenhart and Clevert DA, Vascularization of liver tumors - preliminary results with Coded Harmonic Angio (CHA), phase inversion imaging, 3D power Doppler and contrast medium-enhanced B-flow with second generation contrast agent (Optison®), *Clin Hemorheol Microcirc* **34** (2006), 483-497.
4. EM. Jung, R. Kubale and KP Jungius, Vascularization and perfusion of hepatocellular carcinoma: assessment with contrast-enhanced ultrasound using perflutren protein-type A microspheres, *Clin Hemorheol Microcirc* **33** (2005), 63-73.
5. S. Yukisawa, M. Ohto, Y. Masuya, S. Okabe, H. Fukuda, M. Yoshikawa, M. Ebara, H.Saisho, M. Ohtsuka, M. Miyazaki and F. Kondo, Contrast-enhanced three-dimensional sonography of small liver metastases with pathologic correlation, *J Clin Ultrasound* **35** (2007), 1-8.
6. L. Crocetti, R. Lencioni, S. Debeni, TC. See, CD. Pina and C. Bartolozzi, Target liver lesions for radiofrequency ablation: an experimental feasibility study using CT-US fusion system, *Best Prac Clin Rheumatol* **22** (2008), 1141-8.
7. W. Wein, S. Brunke, A. Khamene, MR. Callstrom and N. Navab, Automatic CT-ultrasound registration for diagnostic imaging and image-guided intervention, *Med Image Anal* **12** (2008), 577-85.
8. C. Ewertsen, HS. Grossjohann, KR. Nielson, S.Torp-pedersen and MB. Nielson. Biopsy guided by real-time sonography fused MRI: a phantom study, *AJR Am J Roentgenol* **190** (2008), 1671-4.
9. T. Wendler, M. Feuerstein, J. Traub, T. Lasser, J. Vogel, F. Daghighian, SI. Ziegler and N. Navab, Real-time fusion of ultrasound and gamma probe for navigated localization of liver metases, *Med Image Comput Comput Assist Interv Int Conf Med Image Comput Assisst Interv* **10** (2007), 252-60.