

Contrast enhanced ultrasound perfusion imaging

Eine neue Methode zur sonographischen Perfusionsmessung der Extremitätenmuskulatur

Elisabeth Rink¹, Daniel Dürschmied¹, Dorothee Harder¹, Qian Zhou¹,
Gabriele Freund¹, Alexandra Rossknecht² und Christoph Hehrlein¹

¹Abteilung für Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum Freiburg,
79106 Freiburg im Breisgau

²Ultrasound Europe, GE Healthcare Technologies, Solingen
Email: rink@medizin.ukl.uni-freiburg.de

Zusammenfassung. *Contrast enhanced ultrasound perfusion imaging* (CUPI) stellt eine neuartige Methode dar, mit der sowohl die Makrozirkulation der unteren Extremität als auch die Mikrozirkulation der Wadenmuskulatur in einem einzigen Untersuchungsgang erfasst werden kann. Insbesondere bei der Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) zeichnet sich CUPI als ein wertvolles diagnostisches Instrument aus, da es bei einfacher Handhabung verlässliche Ergebnisse liefert. Ziel der gegenwärtigen Forschung ist, den Einsatz von CUPI zur Erkennung von Mikrozirkulationsstörungen bei Diabetikern zu überprüfen und die Anwendung zur Stadieneinteilung der PAVK.

1 Problemstellung

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) und der Diabetes mellitus, der in häufigem Zusammenhang mit der PAVK steht, sind zwei weit verbreitete Erkrankungen, die mit einem hohen Leidensdruck für die Betroffenen verbunden sein können. Von der PAVK sind etwa 1/5 der über 65-jährigen betroffen [1]. Zudem ist die PAVK eine unterdiagnostizierte Erkrankung, die häufig untertherapiert bleibt und deren Früherkennung und rechtzeitige Therapie Spätfolgen verringern könnte [1]. Aufgrund der Schwere der Gefäßerkrankung PAVK ist ein zuverlässiges diagnostisches Instrument erstrebenswert. Dies gestaltet sich teilweise problematisch, da die angiologische Diagnostik durch andere Gefäßerkrankungen wie die Mediasklerose, Mikroangiopathien oder schlechte Schallbedingungen erschwert sein kann, was nicht zuletzt durch die Koexistenz eines Diabetes mellitus bedingt sein kann. So haben rund 50% der Diabetiker eine PAVK und umgekehrt leiden etwa 20% der symptomatischen PAVK-Patienten unter der Blutzuckerkrankheit [2, 3]. Ein valides, nicht-invasives und leicht praktikables diagnostisches Instrument wäre daher von großem Interesse. Darüber hinaus wäre eine genauere Beurteilung nicht nur von Makrozirkulationsstörungen sondern auch von Mikrozirkulationsstörungen wie etwa beim Diabetes mellitus oder der Sepsis ein mögliches Anwendungsgebiet einer solchen neuen Methode.

2 Stand der Forschung

Seit den späten 90er Jahren kommen sonographische Perfusionsmessungen auf verschiedenen Gebieten zum Einsatz. In der Echokardiographie dient *contrast enhanced ultrasound* (CEUS) der Ischämiediagnostik am Herzmuskel [4]. Ähnlich kann nach einem Schlaganfall durch die transkranielle Messung der Gehirnperfusion eine Aussage über die Lokalisation des geschädigten Areals erzielt und eine prognostische Abschätzung gemacht werden [5]. In der Lebersonographie stellt der Einsatz von Kontrastmittel eine nicht-invasive Möglichkeit zur Differenzierung zwischen benignen und malignen fokalen Leberläsionen dar [6]. Ein neues Einsatzgebiet stellt die Perfusionsmessung an der Extremitätenmuskulatur dar. Wie in Vorarbeiten unserer Gruppe demonstriert werden konnte, steht mit dem *contrast enhanced ultrasound perfusion imaging* (CUPI) eine neue diagnostische Methode zur Verfügung, mit der die Perfusion der Wadenmuskulatur und Störungen der Perfusion bei Patienten mit PAVK erfasst werden können [7]. Dabei gehen die Ergebnisse, die CUPI liefern kann, über die konventionelle Stenosenlokalisierung mittels Duplexsonographie hinaus, da sowohl die Makro- als auch die Mikrozirkulation in die Messung eingehen [8]. Gegenwärtiges Ziel unserer Forschung ist es, an größeren Fallzahlen zu untersuchen, ob mit CUPI zwischen verschiedenen Schweregraden der PAVK differenziert werden kann. Außerdem soll der Einfluss einer Störung der Mikrozirkulation – wie sie bei Diabetikern zu erwarten ist – mit CUPI untersucht und mit gesunden Kontrollen verglichen werden.

3 Methoden

30 PAVK-Patienten wurden mit 30 Kontrollpersonen ohne manifeste PAVK verglichen, 20 Diabetiker ohne PAVK mit 20 Probanden ohne Diabetes mellitus. Alle Patienten und Kontrollpersonen wurden vor Einschluss in die Studie einer angiologischen Basisdiagnostik unterzogen (Ermittlung des *ankle-brachial index* (ABI) durch Dopplerdruckmessung, Oszillographie in Ruhe und nach Belastung, Laufbandtest), die eine Zuordnung der Patienten und Kontrollen in die 3 Gruppen ermöglichte. Sowohl im Hinblick auf Alter und Geschlecht als auch auf die kardiovaskulären Risikofaktoren Hypertonie, Dyslipidämie und Rauchen gab es jeweils zwischen den beiden verglichenen Gruppen keinen signifikanten Unterschied (siehe Tab. 1 und 2). Im Anschluss an die angiologische Basisdiagnostik erfolgte eine intravenöse Injektion von 5 ml des Ultraschallkontrastmittels SonoVue® in eine periphere Armvene. Mittels niederenergetischem, harmonischem Ultraschall mit der 3–7 MHz-Sonde des LOGIQ 9 Ultraschallsystems (GE Healthcare Technologies, Ultrasound, Milwaukee, USA) wurde am Wadenmuskel der Patienten die Änderung der Kontrastintensität gemessen (*time intensity curve analysis*). Dazu wurde eine kreisrunde *region of interest* (ROI) von 4 cm Durchmesser im Bildabschnitt festgelegt, aus deren Rohdaten die zugehörige *time intensity curve* (TIC) ermittelt wurde. Die Dauer des *wash-in* des Kontrastmittels (Zeit von Beginn bis zur maximalen Kontrastierung), die sogenannte *time to peak intensity* (TTP),

Tabelle 1. Klinische Basiswerte: Studienpopulation PAVK vs. Kontrollpersonen

Variable/Parameter	Kontrolle (n = 30)	PAVK (n = 30)	p
Alter - Jahre	59,5 [28-81]	68 [38-93]	0,015
Geschlecht m / w	19 / 11	23 / 7	0,399
Rauchen - Anzahl	15	24	0,029
Dyslipidämie - Anzahl	9	16	0,115
arterielle Hypertonie - Anzahl	19	22	0,58
Diabetes - Anzahl	7	7	1
ankle-brachial index (ABI)	1,1 [0,9-1,36]	0,6 [0,3-0,8]	< 0,01
Rekompensationszeit im Belastungsoszilogramm - s	0 [0-60]	180 [0-390]	< 0,01
schmerzfreie Gehstrecke - m	nicht limitiert	67,5 [10-300]	

Tabelle 2. Klinische Basiswerte: Studienpopulation Diabetiker vs. Kontrollpersonen

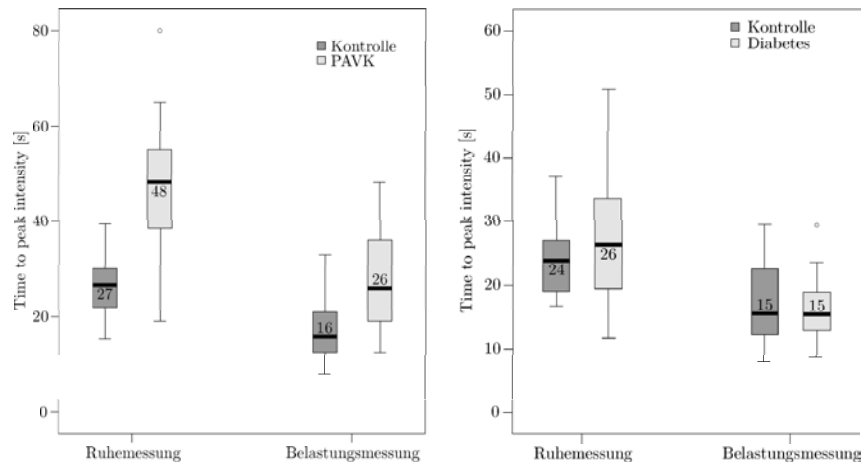
Variable/Parameter	Kontrollen (n = 20)	Diabetiker (n = 20)	p
Alter - Jahre	55,5 [24-81]	59,5 [38-76]	0,401
Geschlecht m / w	7 / 13	5 / 15	0,731
Rauchen - Anzahl	7	13	0,113
Dyslipidämie - Anzahl	3	5	0,695
arterielle Hypertonie - Anzahl	12	12	1
ankle-brachial index (ABI)	1,08 [0,91-1,3]	1,1 [0,96-1,36]	0,301
Rekompensationszeit im Belastungsoszilogramm - s	0 [0-45]	0 [0-60]	0,127

wurde als diagnostischer Parameter ermittelt. Ebenso kann jedoch auch durch Platzierung diverser kleiner ROIs in bestimmten Bildabschnitten auf die unterschiedlichen Komponenten der Perfusion fokussiert werden, indem bei der Bildanalyse gezielt Arterien, Venen oder der Muskel insgesamt betrachtet werden. Bei allen Patienten wurde sowohl eine Ruhemessung als auch eine standardisierte Belastungsmessung nach 30 Zehenständen durchgeführt. Die Auswertung der Daten erfolgte verblindet. Statistisch wurden die Daten dem Mann-Whitney U-Test und dem Fischer-Test unterzogen (siehe Tab. 1 und 2), wobei ein p-Wert $p < 0,01$ als statistisch signifikantes Ergebnis interpretiert wurde.

4 Ergebnisse

In der Auswertung der Studienpopulationen ergab sich eine signifikante Verlängerung der TTP in der Studiengruppe der PAVK-Patienten gegenüber dem gesunden Patientenkollektiv in beiden Messungen: Im Median lag die TTP in Ruhe bei 48 s [19 s – 80 s] bei den PAVK-Patienten gegenüber 27 s [15 s – 39 s] bei den Kontrollen (Mann-Whitney- $p < 0,01$). In der Belastungsmessung standen als Median 26 s [13 s – 48 s] bei den PAVK-Patienten 16 s [8 s – 33 s] in der Kontrollgruppe gegenüber (Mann-Whitney- $p < 0,01$) (siehe Abb. 1). Im klinischen Einsatz der TTP aus der Ruhemessung lässt sich bei einem Schwellenwert von $TTP = 35$ s mit einer Sensitivität von 83% bei einer Spezifität von 87% die Diagnose einer PAVK stellen. Eine Erhöhung des Schwellenwerts geht mit einer deutlichen Sensitivitätseinbuße einher, während bei Absenkung

Abb. 1. Boxplots. Time to peak intensity (TTP) der Kontrastmittel-wash-in-Kurven in der Wadenmuskulatur von Patienten mit PAVK (weiß) gegenüber Kontrollen (grau) (links) und von Diabetikern (weiß) gegenüber Kontrollen (grau) in Ruhe und nach Belastung (rechts). Horizontale Balken – Mediane, Whiskers – Spannweite.



des Schwellenwerts die Spezifität deutlich abnimmt bei nur geringfügigem Gewinn an Sensitivität (siehe Tab. 3). Das Patientenkollektiv der Diabetiker zeigte keinen signifikanten Unterschied in der *wash-in*-Dauer TTP unter Ruhebedingungen: im Median 24 s [17 s – 37 s] bei Gesunden und 26 s [12 s – 51 s] bei Diabetikern (Mann-Whitney-p = 0,441). Auch in der Belastungsmessung ergab sich mit 15 s [9 s – 29 s] bei den Diabetikern und 15 s [8 s – 30 s] bei den Kontrollen und mit einem Mann-Whitney-p von 0,914 kein signifikantes Ergebnis (siehe Abb. 1).

5 Diskussion

Das *contrast enhanced ultrasound perfusion imaging* CUPI stellt eine neue Methode zur Diagnostik der PAVK dar. Es kann als diagnostischer Test auf Vorhandensein einer PAVK unter Berücksichtigung der Sensitivität und Spezifität des Verfahrens angewandt werden. Es erscheint dabei angemessen, zur Beurteilung die TTP der Ruhemessung zu verwenden, da diese auch bei Immobilität des Patienten ermittelt werden kann, was bei weit fortgeschrittener PAVK häufig ein Problem darstellt. Genauere Untersuchungen zur Erfassung der Mikrozirkulation sind Gegenstand der gegenwärtigen Forschung. Durch die gezielte Auswahl diverser kleiner ROIs in der Bildanalyse konnten isolierte Darstellungen der arteriellen und venösen Perfusion als auch der Mikrozirkulation erzielt werden. Damit wurde erwiesen, dass CUPI Veränderungen der Mikrozirkulation erfassen kann. Die Auswahl der 4 cm ROI zur Datenanalyse beruht auf der Grundlage der Erfahrung, dass eine solche verhältnismäßig große ROI gegenüber Störeinflüssen während der Aufnahme am wenigsten anfällig ist. Eine Verlängerung der TTP

Tabelle 3. Sensitivität und Spezifität für verschiedene TTP-Schwellenwerte

Schwellenwert TTP Ruhemessung	Sensitivität	Spezifität
30 s	86,67%	73,33%
35 s	83,33%	86,67%
40 s	66,67%	100%

bei Diabetikern gegenüber Gesunden aufgrund einer Störung der Mikrozirkulation konnte dennoch bislang nicht gezeigt werden. Problematisch stellt sich dabei jedoch der möglicherweise zu geringe Anteil an Diabetikern mit manifesten Spätschäden im Sinne einer Retinopathie oder Nephropathie dar, die als Hinweis für das tatsächliche Vorhandensein einer Mikrozirkulationsstörung gewertet werden können. Daher wird eine Erfassung höherer Fallzahlen – insbesondere von Diabetikern mit diabetischen Folgeschäden – angestrebt, um die gegenwärtigen Ergebnisse zu überprüfen.

Literaturverzeichnis

1. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2004;172(1):95–105.
2. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286(11):1317–1324.
3. American Diabetes Association. Peripheral Arterial Disease in people with diabetes (Consensus statement). *Diabetes Care* 2003;26(12):3333–3341.
4. Janardhanan R, Burden L, Senior R. Usefulness of myocardial contrast echocardiography in predicting collateral blood flow in the presence of a persistently occluded acute myocardial infarction-related coronary artery. *Am J Cardiol* 2004;93(10):1207–1211.
5. Seidel G, Meyer-Wiethe K, Berdien G, et al. Ultrasound perfusion imaging in acute middle cerebral artery infarction predicts outcome. *Stroke* 2004;35(5):1107–1111.
6. Klein D, Jenett M, Gassel HJ, et al. Quantitative dynamic contrast-enhanced sonography of hepatic tumors. *Eur Radiol* 2004;14(6):1082–1091.
7. 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* 2005;p. im Druck (<http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/ehi636?ijkey=6IDMIOnFKh5DtUK&keytype=ref>).
8. Duerschmied D, Rink E, Harder D, et al. Quantitative Perfusionsanalyse der Extremitätenmuskulatur mit Ultraschall-Kontrastmittel bei arteriellen Durchblutungsstörungen (eingereicht).