

# Kontrastna sredstva za ultrasonografsko diagnostiko trebuha

## Contrast-enhancing agents for the abdominal ultrasonographic diagnostics

Dubravka Vidmar<sup>1</sup>

Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

Gastroenterolog 2011; 1: 7–15

*Ključne besede: dinamika perfuzije, karakterizacija incidentalomov, mikromehurčki, ultrazvočna kontrastna sredstva*

*Keywords: incidentaloma imaging, microbubbles, perfusion imaging, ultrasonographic contrast agents*

### Izvleček

Ultrazvočna kontrastna sredstva so odprla nove možnosti ultrazvočne diagnostike, katere diagnostična točnost se je v primerjavi z nativno preiskavo bistveno zvečala in na primerljivih področjih dosegla točnost računalniške tomografije (CT) in magnetnoresonančnega slikanja (MRI). Fizikalno gre za mikromehurčke, katerih nelinearni signal močno zveča kontrastnost slike. Danes uporabljamo tehniko z nizkim mehničnim indeksom, katere prototip je SonoVue™, ki omogoča gledanje žive slike in s tem oceno dinamike perfuzije organov. Kontrastno sredstvo je varno, ne zapušča žilja (*blood-pool*), uporaba pa ni odvisna od ledvične funkcije, ker se izloča skozi pljuča. Najpomembnejše diagnostično področje so jetra, predvsem karakterizacija incidentalomov. V naši ustanovi ga uporabljamo od maja 2007; kontrastna preiskava je postala sestavni del naše dnevne rutine. Istočasno jo poskušamo uvrstiti v diagnostične protokole, pri čemer se držimo navodil EFSUMB. Preiskava je zadržala že znane prednosti ultrasonografije: nima ionizirajočega sevanja ter je pomembno cenejša od kontrastno ojačenih CT in MRI.

### Abstract

Contrast-enhanced ultrasonography carries considerably greater diagnostic value when compared to conventional ultrasonography. Microbubbles, injected into the bloodstream, greatly enhance image contrast. Recent contrast media with low mechanical index (e.g. SonoVue™) can be used for live-blood flow imaging thus facilitating dynamic organ perfusion assessment. Contrast media are safe, do not leave blood pool and are excreted through the lungs; their use is thus not limited by renal function. Main diagnostic field of contrast enhanced ultrasound are liver incidentalomas. It was introduced in our institution in 2007 and is currently routinely used in accordance with EFSUMB protocols. This imaging modality retained all advantages of conventional ultrasonography: the absence of ionizing radiation and low cost when compared to contrast enhanced MR or CT imaging.

<sup>1</sup>Mag. Dubravka Vidmar, dr. med.

Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

## UVOD

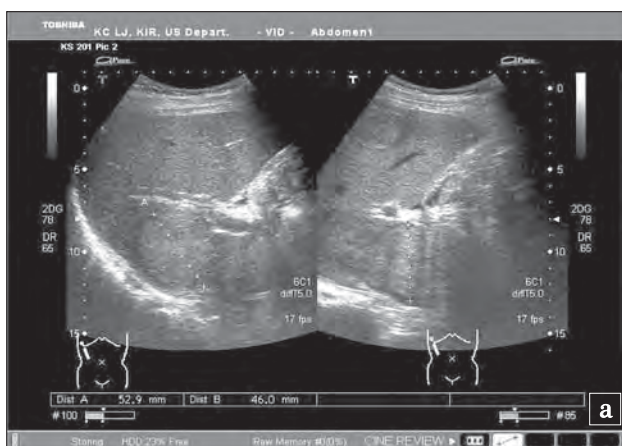
V 90. letih prejšnjega stoletja se je zdelo, da sta tako nativna ultrasonografija (US) *B-mode* kot barvna dopplerska ultrasonografija na nekaterih diagnostičnih področjih dosegli svoj skrajni domet in sta na razpolago le mnogo dražji digitalni metodi prečnega preseka – računalniška tomografija (CT) in magnetnoresonančna tomografija (MRI), ki uporabljata kontrastna sredstva (KS). Mesto US se je pomikalo v smer ambulantnih pregledov, namenjenih sledenju, medtem ko je bila npr. karakterizacija jetrnih incidentalomov, odkritih pri takih pregledih, možna le s CT ali MRI s KS. Konec 90. pa je prišlo do preobrata, s tem ko je v laboratorijih uspelo sintetizirati zelo drobne mehurčke plina, ki jim membrana omo-

goča obstojnost. Mehurčki vstopajo v žilni bazen in v kombinacijami z novimi programskimi opremami omogočajo povsem nove razsežnosti pregleda, kar bistveno večja diagnostično točnost in omogoča študij hemodinamike.

Idejo o ultrasonografskih kontrastnih sredstvih (US KS, angl. *CE US*) zasledimo v 60. letih prejšnjega stoletja, in sicer v kardiologiji. Joyner je po bolusu fiziološke raztopine, vbrizganem po katetru, opazoval v t.i. *M-modu* zvečano kontrastnost slike, kar je pravilno pripisal zelo drobnim zračnim mehurčkom v vbrizgani tekočini, ki pa so bili vendarle preveliki, da bi premostili pljučni krvni obtok, tako da je bila diagnostična uporabnost omejena le na oceno desno-levega spoja (1). Nato je bilo treba čakati do 90. let, da so mikromehurčki dobili stabilizacijsko membrano; s premerom, manjšim od eritrocita (2–7  $\mu\text{m}$ ), so lahko brez strahu pred embolizacijo prehajali skozi pljučni obtok in tako postali diagnostično uporabni za celo telo.

## FIZIKALNO OZADJE

Vzrokov, zakaj mikromehurčki ojačijo kontrastnost slike, je več. Prvi izhaja iz temeljnega vzroka nastajanja ultrazvočne slike, t.j. razlike v t.i. akustični impedanci ( $Z$ ), ki je med plinom in solidnim tkivom/tekočino še posebno velika. Tako bi mehurčki zvečali kontrastnost, četudi bi (teoretično) mirovali. Vendar pa mehurčki v snopu ultrazvočnega valovanja ne mirujejo, temveč oscilirajo. Od energije ultrazvočnega vala je odvisno, kako bodo oscilirali. Pri nizkih energijah oscilirajo linearno (se enakomerno krčijo in raztezajo), frekvenca osciliranja pa je za mehurček velikosti 3  $\mu\text{m}$  pribl. enaka emitirani frekvenci, primerni za pregled trebuha (3 MHz). Ta fenomen »srečnega naključja« (angl. *lucky coincidence*), ko obe frekvenci prideta v resonanco, je vzrok močnemu signalu. Ko energija ultrazvočnega vala narašča, začnejo mehurčki oscilirati nelinearno, se torej bolj raztezajo kot krčijo. Pri tem oddajajo poleg že omenjene temeljne frekvence še cel niz t.i. harmoničnih frekvenc, med katerimi najmočnejši signal daje dvakratna frekvenca insoniranja (angl. *second harmonic*).



Slika 1 a, b. Moški, 72 let. Stanje po delni hepatektomiji zaradi HCC v cirotičnih jetrih. Nativno vidne tri nove lezije, ki se s KS ojačajo značilno za HCC. Dodatno vidni dve novi drobni leziji. a. Nativna slika, tri lezije. b. KS, pozna faza, dodatno vidni še dve drobni leziji

Pri zelo veliki energiji ultrazvočnega vala pa se mehurček končno razpoči, pri čemer nastane še kratkotrajen, a zelo močan signal (2). Programska oprema ultrasonografskega aparata loči nelinearne signale mehurčkov od linearnih signalov tkiva in tako se kontrastnost slike močno zveča.

V preteklem desetletju sta se razvili dve temeljno različni tehniki uporabe US KS. Prva je bila tehnika pregleda z visokim mehničnim indeksom (MI), ki ga je predstavljal **Levovist™** (Schering, Berlin, 1996). Bistvo te tehnike je, da je bilo treba mehurčke insonirati z visokim MI, ker niso bili obstojni in pri nizkem MI niso dali dovolj močnega signala. Visok MI pa je povzročil hiter razpok mehurčkov, kar je onemogočalo gledanje žive slike. Zato je bilo treba razviti posebne tehnike gledanja (nizek *frame-rate*, da se omogoči dotok svežih mehurčkov, ter t.i. tehnika *sweep*). Ker ni zmožni dati žive slike, je Levovist™ izgubil veljavo in v Sloveniji ni več registriran.

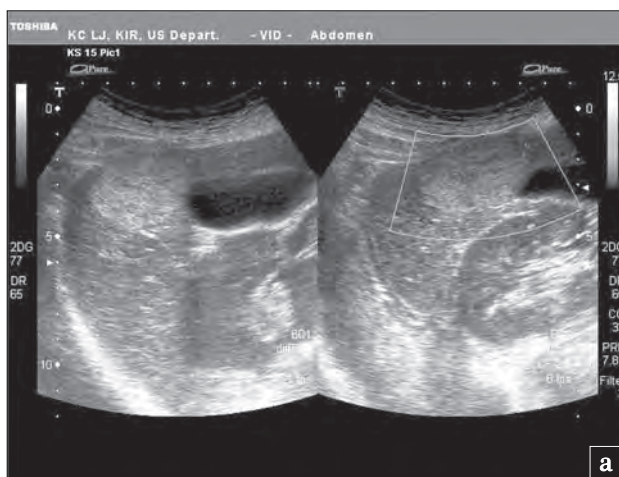
Tehniko pregleda z nizkim MI ( $< 0,2$ ) posebej US KS druge generacije **SonoVue™** (Bracco, Milano, Italija, 2001). Mehurček žveplovega heksafluorida (SF6) obdaja membrana iz fosfolipida, je obstojen in daje močan harmonični odgovor že pri nizkem MI. Dejstvo, da za močan signal ni potrebno mehurčkov razbijati, omogoča gledanje žive slike (*real-time*), s čimer se je SonoVue™ uveljavil prav na vseh področjih uporabe US KS, medtem ko tehnike z visokim MI ne priporočajo več (3).

## FIZIOLOGIJA

**SonoVue™** se po injiciranju zadržuje izključno v žilah in ne prestopa v intersticij (angl. *blood-pool agent*). Večino kontrastnega sredstva (plina) izdihajo preiskovanci skozi pljuča, kar traja povprečno 15 minut, minimalni del (membrana in njen stabilizacijski agens) pa se presnovita v jetrih. Tako je presnova popolnoma neodvisna od ledvične funkcije, kar je bistvena razlika od rentgenskih KS.

Način dajanja SonoVue™ je intravenski bolus z iglo premera najmanj 20 G, da preprečimo mehanično

poškodbo mehurčkov, temu pa sledi 5–10 ml fiziološke raztopine (3). Priporočeni odmerek, ki je odvisen tako od ultrazvočne aparature kot od okoliščin preiskave, je od 1,2 do 4,8 ml (4).



Slika 2 a, b, c. Ženska, 49 let, zdrava, incidentalom. Hemangiom.

a. nativna slika. b.. KS, venska faza c. KS, pozna faza

## VARNOST

Veliko pozornosti se posveča varnostnim dejavnikom US KS, saj se je doslej povsem neinvazivna ultrazvočna preiskava vsebinsko spremenila. V splošnem za SonoVue™ velja, da je zelo varen, saj ni nefro- ali kardiotoksičen, na njegovo uporabo ne vpliva ledvična funkcija, preobčutljivost nanj pa je manjša kot na rentgenska ali magnetnoresonančna kontrastna sredstva.

Obsežna raziskava, ki je zajela 23.188 preiskav v 28 italijanskih centrih, je pokazala, da je bilo le 29 neželenih odzivov na i.v. vbrizgani SonoVue™, med katerimi pa so le štirje zahtevali medicinsko ukrepanje. Incidenca resnih reakcij je bila 0,0086, kar je manj ali podobno kot za rentgenska in magnetnoresonančna kontrastna sredstva (5).

Kot kontraindikacije za preiskavo navajajo akutni koronarni sindrom in/ali druga nestabilna kardiološka stanja (ARDS, D-L spoj, hude motnje ritma, nestabilno arterijsko hipertenzijo) ter poznano preobčutljivost na SF6. Iz poskusov *in vitro* so znani tudi nekateri biološki efekti, za klinično uporabo pa je vsekakor pomembno vedeti, da SonoVue™ ne smemo uporabiti 24 ur pred načrtovanim zunajtelesnim drobljenjem kamnov (ESWL) zaradi možnosti krvavitve.

SonoVue™ ni registriran za nosečnice in doječe matere in trenutno tudi ne za otroke (< 18 let), vendar postopek registracije zanje že poteka. Pri vsakdanji klinični uporabi pa se SonoVue™ že široko uporablja tudi v tej starostni skupini, predvsem v diagnostiki poškodb parenhimskih organov (6). Tovrstne izkušnje imamo tudi v naši ustanovi.

Stališče Evropske federacije društev za rabo ultrazvoka v medicini in biologiji (EFSUMB), potrjeno tudi na zadnjem mednarodnem srečanju na temo US KS septembra 2009 v Bologni, je, naj pacient pred preiskavo podpiše privolitev, če je mlajši od 18 let, pa naj ga podpišejo starši ali skrbniki. Tako delamo tudi v naši ustanovi.

## KLINIČNA UPORABA

Začetne indikacije uporabe US s KS so veljale dopplerskim preiskavam, da bi ojačili signale v drobnih žilah. Ob napredovanju dopplerske programske opreme sodobnih aparatov se tega danes poslužujemo le izjemoma. Danes je indikacija za KS predvsem US ocena ojačenja žilja v organih, tako za difuzne spremembe kot za omejene lezije. Preiskavo so zato poimenovali *kontrastno ojačena perfuzijska angiosonografija*.

Največje indikacijsko področje KS US preiskav so **jetra**, vendar pa je uporaba že močno uveljavljena tudi v diagnostiki vranice, pankreasa, ledvic in prebavne cevi, širi pa se v resnici na prav vsa diagnostična področja – medoperacijsko US, prostato, dojko, ščitnico, skrotum, mehke dele sklepov, možgane (transkranično).

V jetrih si po pomembnosti sledijo naslednja področja:

- karakterizacija okroglih lezij
- odkrivanje nativno nevidnih metastaz
- nadzor in sledenje učinka RFA
- poškodba
- absces
- preiskave hemodinamike
- ocena učinka zdravil, ki delujejo na angiogenezo tumorjev.

Pri **karakterizaciji okroglih lezij** v jetrih izkoriščamo dejstvo, da lahko v živi sliki opazujemo vse tri faze: arterijsko, vensko (portalno) in pozno (sinusoidno).

Tabela 1. Faze pretoka

	Začetek	Konec
Arterijska	10–20 s	25–35 s
Venska (portalna)	30– 45 s	120 s
Pozna (sinusoidna)	> 120 s	M izginejo, 4–6 min

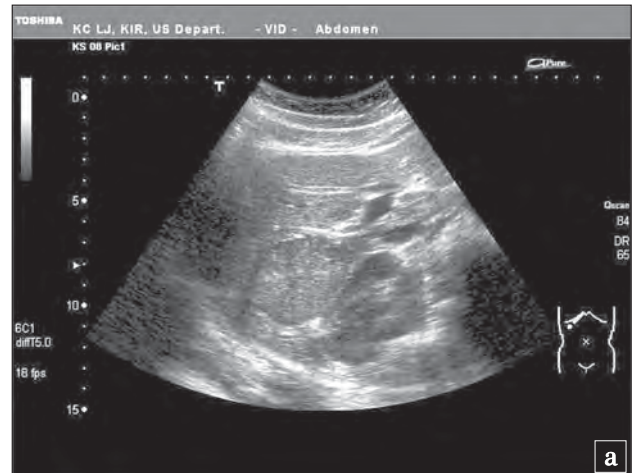
Razlikovanje *maligno / benigno* temelji na opazovanju venske, predvsem pa pozne faze: tedaj so maligne lezije hipoehogene, kar izhaja iz njihove izključno arterijske oskrbe brez portalnih ven, medtem ko so benigne lezije (z izjemo cist, abscesov, tromboziranega centralnega dela hemangioma ter centralne brazgotine pri fokalni nodularni hiperplaziji (FNH)) izoehogene ali celo zmerno hiperehogene (7).

Opazovanje *arterijske faze* pa nam omogoča:

- razlikovanje posameznih benignih lezij med seboj glede na vzorec ojačenja:
  - a) hemangiom se v zgodnji arterijski fazi značilno robno nodularno ojači, nato pa ojačenje napreduje centripetalno;
  - b) FNH v zgodnji arterijski fazi pokaže značilen kolesast razpored arterij (angl. spike wheel), kar lahko opazujemo le nekaj sekund, nato sledi intenzivno ojačenje celotne lezije;
  - c) adenom se v celoti intenzivno ojači, brez zgoraj opisanih značilnih vzorcev;
  - d) fokalna steatoza in/ali fokalni izpad steatoze ter regeneracijski noduli pri jetrni cirozi se v arterijski fazi izenačijo z okolnim parenhimom (»izginejo« brez posebnega načina ojačenja).
- odločanje v diagnostiki hepatocelularnega karcinoma (HCC): ojačenje HCC v pozni fazi je namreč močno odvisno od stopnje diferenciranosti, medtem ko se > 90 % vseh HCC v arterijski fazi intenzivno ojači (so hiperehogeni). V primeru dobro diferenciranih HCC, pri katerih iz pozne faze ne moremo zanesljivo sklepati na njihovo malignost (so izo- ali le blago hipoehogeni), se torej opremo na izkazano hiperehogenost v arterijski fazi (8, 9).

Uspešnost US s KS pri karakterizaciji okroglih lezij v jetrih so preverjale številne raziskave, vendar je bila najbolj odmevna tista, ki jo je delalo nemško Zdru-

ženje za rabo ultrazvoka v medicini in biologiji (DEGUM) in so jo izvedli na podlagi dveletnega preverjanja rezultatov iz 14 centrov; zajela je 1349 preiskovancev. Diagnostična točnost je bila za vse



Slika 3 a, b, c. Ženska, 42 let, zdrava, incidentalom. FNH a. nativna slika b. barvni dopler c. KS, pozna faza, vidna je centralna brazgotina

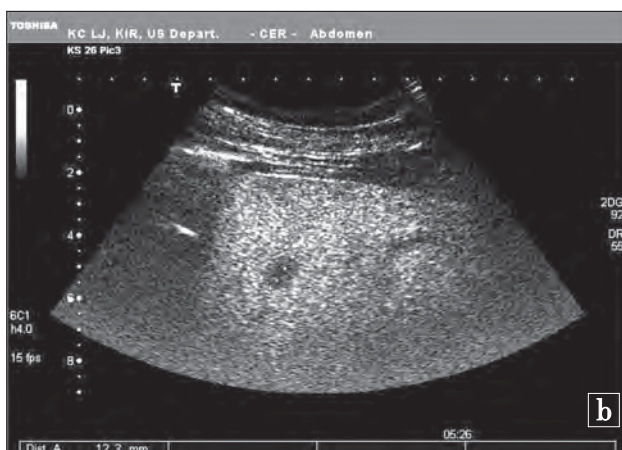
Tabela 2. Uspešnost KSUS v karakterizaciji okroglih lezij (4)

KSUS	Občutljivost	Specifičnost	PPV	NPV	Točnost
Vse lezije	95,8 %	83,1 %	95,4%	95,9 %	90,3 %
> 2 cm	96,5 %	86 %	96,5 %	96,4 %	92,2 %
< 2 cm	93,3 %	75,9 %	91,5 %	94,7 %	84,5 %

lezije 90,3-odstotna, za > 2 cm celo 92,2-odstotna, za < 2 cm pa 84,5-odstotna (4). Nekoliko kasneje se je pridružila francoska multicentrična raziskava, ki je zbrala podatke iz 15 centrov pri 874 preiskovancih in dala le za odtenek slabše rezultate (10). *Iz obeh raziskav sledi, da je KS US za karakterizacijo okroglih lezij v jetrih povsem enakovredna KS CT/MRI. Glede na veliko število jetrnih incidentalomov lahko prihrani veliko denarja, saj je v vseh evropskih drža-*

*vah cenejša od ostalih dveh metod. Bistveno se tudi zmanjša obremenjenost populacije z ionizirajočim sevanjem. V primeru benigne lezije lahko diagnostiko zaključimo, ob sumu na malignost lezije pa je potrebno diagnostiko razširiti z biopsijo ter ugotavljanjem razširjenosti bolezni zaradi načrtovanja zdravljenja (4, 10).*

*Odkrivanje nativno nevidnih metastaz v jetrih temelji na ugotovitvi, da je s kontrastno preiskavo možno videti tudi nativno nevidne metastaze, velike 5–10 mm, pri nativno vidnih metastazah pa odkriti še dodatne. Metastaze so v venski ter predvsem v pozni fazi (> 2 minuti) hipoehogene, v arterijski fazi pa se razlikujejo glede na stopnjo prekrvljenosti: hipervaskularizirane metastaze (nevroendokrini tumorji, melanom, ovariij, dojka...) se intenzivno ojačijo (hiperehogene), hipovaskularizirane metastaze (kolon, pljuča) pa se le kratkotrajno robno ojačijo, nato sledi hitro izplavljanje kontrasta (angl. wash-out), tako da je lezija že v arterijski fazi in vse do konca opazovanja hipoehogena. Številne raziskave so pokazale, da se delež odkritih metastaz pri KS US bistveno zveča glede na nativno preiskavo (od ~ 60 % na > 90 %), kar metodo izenači s KS CT/MRI oz. ju v posameznih primerih lahko celo preseže (11–13). Predvsem se izboljša odkritje metastaz, manjših od centimetra, ležečih pod kapsulo jeter ali v bližini ligamenta teres ter po kemoterapiji. Prav tako se izboljša občutljivost za odkrivanje metastaz z medoperacijsko US (14).*



Slika 4 a, b. Moški, 69 let. UZ kontrola po segmentektomiji zaradi HCC. Recidiv.  
a.nativna slika b. KS, pozna faza

Stališče, ali je potrebno onkološke bolnike rutinsko slediti s KS US, še ni povsem izoblikovano.

Tako pri karakterizaciji okroglih lezij kot pri odkrivanju metastaz v jetrih pa ostajajo enake **omejitve**, ki veljajo tudi pri nativnem US pregledu: slaba preglednost bolnika, pomembna atenuacija ultrazvočnega vala zaradi maščobne infiltracije ter globoko ležeče lezije so ovire tudi za KS US.

SonoVue™ se je izkazal primeren tudi za zgodnje **ocenjevanje učinka zdravil**, ki delujejo na angiogenezo tumorja. Ocena temelji na kvantitativni analizi krivulje intenzitete kontrastnega ojačenja lezije, ki jo omogoča posebna programska oprema. Tako skozi vpogled v mikrovaskularizacijo lezije dobimo informacijo o odzivu na zdravljenje, še preden morfološke spremembe postanejo vidne (15).

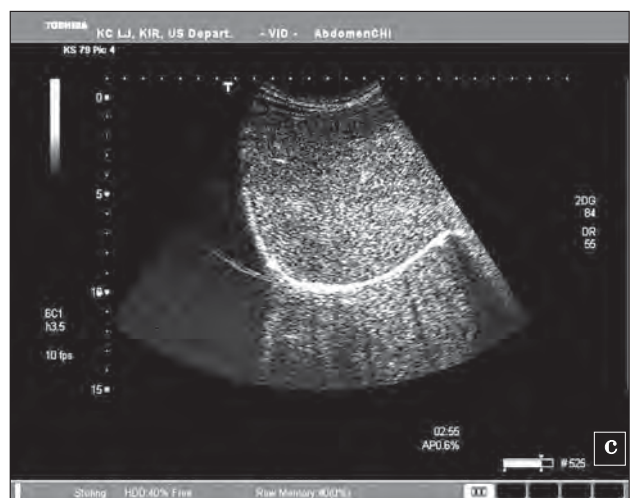
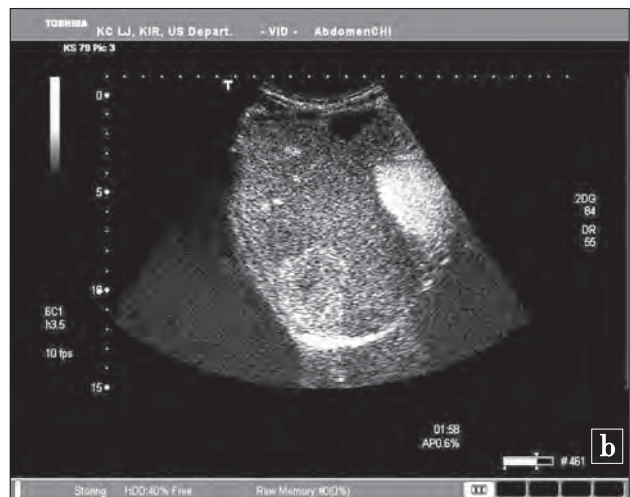
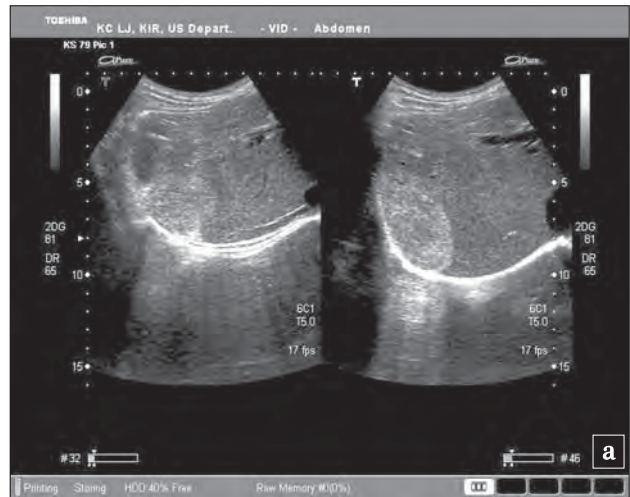
Vloga KS US preiskave **trebušne slinavke** je v izboljššanem prikazu omejenosti lezije in čedalje bolj tudi v njeni karakterizaciji, ne pa v izboljššanem odkrivanju (3). Preiskava se priporoča za:

- natančnejše zamejevanje lezije od okolice, zlasti ocene odnosa do žilja;
- karakterizacijo tumorjev: duktalni adenokarcinomi se s KS ne ojačijo (so hipohogeni), nevroendokrini tumorji pa se zaradi svoje hipervaskulariziranosti intenzivno ojačijo (hiperehogeni);
- razlikovanje med psevdocisto in cističnim tumorjem, ki ima navadno ožiljene septume in stenske vozličke;
- ločevanje solidnih (ožiljenih) od tekočinskih-nekrotičnih (neožiljenih) področij parenhima.

Množijo se tudi poročila o uporabi KS US v diagnostiki **prebavne cevi**: predvsem gre za oceno prekrvljenosti črevesne stene (vnetje – ishemija?), s čimer poskušajo spremljati aktivnost kroničnih črevesnih bolezni (predvsem Crohnove bolezni) (16). Prav tako se s kontrastnim sredstvom zelo dobro prikažejo morebitni abscesi v okolici črevesne stene ter fistule.

V diagnostiki **vranice** je največ poročil o uporabi KS US za oceno obsega poškodbe. Zelo dobro se prikažejo tudi neožiljena področja (infarkti, hematomi).

V tem letu pa smo zasledili tudi prvo poročilo o karakterizaciji okroglih lezij v vranici (17).



Slika 5 a, b, c. Ženska, 57, let; zdrava, incidentalom. Hemangiom  
a. nativna slika b. KS, venska faza. C. KS, pozna faza

## NAŠE IZKUŠNJE

V službi za ultrasonografsko diagnostiko Kliničnega inštituta za radiologijo UKC smo pričeli uporabljati SonoVue™ maja 2007, takoj ko smo pridobili aparat z ustrežno programsko opremo. Poprej smo imeli nekaj izkušenj s kontrastnim sredstvom prve generacije Levovistom, ki pa zaradi nezmožnosti gledanja žive slike niso bile vzpodbudne. Doslej smo pregledali 240 pacientov. Vsi so pred preiskavo obvezno podpisali privolitev, potem ko smo jim natančno pojasnili pomen in potek preiskave. Doslej smo US s KS dvakrat opravili pri mladostni osebi; v teh primerih je obrazec pisne privolitve podpisal eden od staršev. Z eno samo izjemo doslej pri preiskovancih nismo opazili nikakršnih stranskih pojavov. Le v enem primeru smo bili priča hudi reakciji na KS, ki je bila po oceni anestezi- sta značilno alergijska reakcija. Po i.v. danih kortikosteroidu, antihistaminiku ter analgetiku so v približno pol ure vsi simptomi izzveneli.

Med različnimi indikacijami za pregled je bila najpogostejša karakterizacija okroglih lezij v jetrih. Preiskavo smo uporabili tudi za oceno sprememb v vranici (karakterizacija okroglih lezij, poškodba) ter ledvici (ločevanje psevdotumorja od pravega tumorja ter atipične ciste od cističnega tumorja).

Pri karakterizaciji okroglih lezij v jetrih postopamo po priporočilih EFSUMB: ob prepričljivo benignem ojačenju lezije pri zdravem diagnostiko zaključimo in svetujemo le ultrasonografsko (nekontrastno) kontrolo. Ko je vzorec jasno malignen, se o nadaljnji diagnostiki dogovarjamo na konziliju za jetrne tumorje; v okrilju našega oddelka navadno opravimo tudi biopsijo. Enako delamo tudi v nejasnih primerih, ko US s KS ne da zaključka.

Vključitev kontrastne US preiskave v diagnostiko pomeni tudi pomemben prihranek denarja, če z njo nadomestimo drugi dve diagnostični metodi prečnega preseka: cena US s KS je v naši ustanovi 189 EUR, cena CT s KS je 334 EUR, cena MRI s KS pa kar 527 ali 717 EUR (odvisno od aparature, na kateri naredimo preiskavo).

## ZAKLJUČEK

US s KS je torej v preteklem desetletju postala široko uveljavljena preiskava, ki je v razvitih medicinskih centrih po celem svetu sestavni del dnevne rutine. Zlasti za jetra pa velja priporočilo EFSUMB, da nativni nekontrastni US pregled ne zadostuje več. Ob dodanem minimalnem tveganju zaradi vbizgavanja KS je preiskava ohranila prednosti ultrazvočne tehnologije – neizpostavljanje ionizirajočemu sevanju ter pomembno nižjo ceno v primerjavi s KS CT/MRI.

## Literatura

1. Gramiak R, Shah PM. Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol* 1968; 3: 356–66.
2. Burns P. Contrast ultrasound technology. In: Solbiati L, editor. *Contrast-enhanced ultrasound of liver disease*. Milan: Springer, 2003: 1–18.
3. EFSUMB study group et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast-enhanced ultrasound (CEUS) – update 2008. *Ultraschall in Med* 2008; 29: 28–44.
4. Strobel D, Seitz K, Blank W, Schuler A, Dietrich C, von Herbay A, et al. Contrast-enhanced ultrasound for characterization of focal liver lesions – diagnostic accuracy in clinical practice. *Ultraschall in Med* 2008; 29: 499–505.
5. Piscaglia F, Bolondi L. Italian society for ultrasound in medicine and biology (SIUMB) study group on ultrasound contrast agents. The safety of SonoVue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound in Med Biol* 2006; 32: 1369–75.
6. Thorelius L. Emergency real-time contrast-enhanced ultrasound for detection of solid organ injuries. *Eur Radiol* 2007; 17 (Suppl 6): 107–11.
7. Bolondi L, Correas JM, Lencioni R, Weskott HP, Piscaglia F. New perspectives for the use of contrast-enhanced liver ultrasound in clinical practice. *Digest Liver Dis* 2007; 39: 187–95.
8. Strobel D, Kleinecke C, Hänslér J, Frieser M, Händl T. Contrast-enhanced sonography for characterisation of hepatocellular carcinoma – correlation with histological differentiation. *Ultraschall in Med* 2005; 26 (4): 270–6.
9. Nicolau C, Catala V, Vilana R, Gilabert R, Bianchi L. Evaluation of hepatocellular carcinoma using SonoVue, a second generation ultrasound contrast agent: Correlation with cellular differentiation. *Eur Radiol* 2004; 14: 1092–9.
10. Tranquart F, Le Gouge A, Correas JM, Ladam Marcus V, Manzoni P, et al. Role of contrast-enhanced ultrasound in the blinded assessment of focal liver lesions in comparison with MDCT and CEMRI: Results from a multicentre clinical trial. *EJC Suppl* 2008; 6 (11): 9–15.

11. Albrecht T, Hohmann J, Oldenburg A, Skrok J, Wolf KJ. Detection and characterisation of liver metastases. *Eur Radiol* 2004; 14 (Suppl 8): P25–33.
12. Dietrich CF, Kratzer W, Strobe D, Danse E, Fessl R, Bunk A, et al. Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. *World Gastroenterol* 2006; 12 (11): 1699–705.
13. Knopke R, Kersting S, Bergert H, Bloomenthal JG, Saeger HD. Contrast-enhanced ultrasonography to detect liver metastases. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 201–7.
14. Leen E, Ceccotti P, Moug SJ, Glen P, MacQuarrie J, Angerson WJ, et al. Potential value of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during partial hepatectomy for metastases: An essential investigation before resection? *Ann Surg* 2006; 243: 236–40.
15. Lassau N, Brule A, Chami L, Benatsou B, Peronneau P. Evaluation of early response to antiangiogenic treatment with dynamic enhanced ultrasound. *J Radiologie* 2008; 89: 549–55.
16. Pauls S, Gabelmann A, Schmidt AR, Mittrach A, Haenle MM. 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: 2410–7.
17. Von Herbay A, Barreiros AP, Ignee A, Westendorff J, Gregor M. Contrast-enhanced ultrasonography with SonoVue. Differentiation between benign and malignant lesions of the spleen. *J Ultrasound Med* 2009; 28: 421–34.