

F. Frauscher¹ · L. Pallwein¹ · A. Klauser¹ · A. P. Berger² · F. Koppelstaetter¹
 J. Gradl¹ · M. Schurich¹ · J. Bektic² · G. M. Pinggera² · E. J. Halpern³ · W. Horninger²
 G. Bartsch² · D. zur Nedden¹
¹Klinik für Radiodiagnostik II, Medizinische Universität Innsbruck
²Klinik für Urologie, Medizinische Universität Innsbruck
³Department of Radiology, Thomas Jefferson University Philadelphia

Ultraschallkontrastmittel und Prostatakarzinom

Die American Cancer Society [1] berichtete über 230.110 neue Prostatakarzinomfälle im Jahr 2004, womit dies 33% aller neu aufgetretenen Karzinome bei Männern darstellt. Die Mortalität wurde mit 29.500 angegeben, damit ist das Prostatakarzinom die zweithäufigste krebserkrankte Todesursache bei Männern. Dies bedeutet, dass ca. 10% aller Karzinomtodesfälle durch das Prostatakarzinom verursacht sind. Zwischen 1988 und 1992 ist die Inzidenz des Prostatakarzinoms dramatisch gestiegen, was in erster Linie durch die frühzeitigere Diagnose mittels des prostataspezifischen Antigens (PSA) bedingt war. Anschließend ist die Inzidenz des Prostatakarzinoms gering gesunken, jedoch seit 1995 wieder deutlicher zunehmend, insbesondere durch die signifikant häufigere Detektion von Prostatakarzinomen bei jüngeren Männern (<65 Jahre). Diese Daten zeigen klar, dass das Prostatakarzinom ein enorm wichtiges medizinisches Problem mit sehr wesentlichen sozioökonomischen Auswirkungen darstellt.

Diagnostik des Prostatakarzinoms

Die klinische Forschung richtet sich insbesondere auf die frühzeitige Detektion des Prostatakarzinoms. Weitere Forschungsansätze zielen auf eine Optimierung des Stagings und Gradings, wodurch eine optimierte Therapie möglich ist. Heute basiert die Diagnose des Prostatakarzinoms in erster Linie auf der PSA-Bestimmung sowie auf der digitalen rektalen Untersuchung [26]. Die transrektale Sonographie wird

ebenfalls in der Diagnostik des Prostatakarzinoms eingesetzt [25]. Die digitale rektale Untersuchung ist jedoch keine zuverlässige Methode, da bis zu 80% der Karzinome damit nicht erfasst werden und nur bestimmte Areale der Prostata damit untersucht werden können [6]. Die PSA-Bestimmung zeigt eine sehr hohe Sensitivität bei jedoch reduzierter Spezifität. Die Wertigkeit der B-Bild-Sonographie zeigte in meh-

rerer Studien Sensivitäten von 44–90% bei Spezifitäten von 44–90% [8, 18]. Auch der Einsatz der 3D- und 4D-Sonographie hat die Wertigkeit nicht wesentlich verbessert (Abb. 1). Aufgrund dieser Ergebnisse ist die Rolle der transrektalen Sonographie bei der Detektion des Prostatakarzinoms limitiert, und die transrektale Sonographie wird in erster Linie zur ultraschallgeführten systematische Biopsie verwendet.

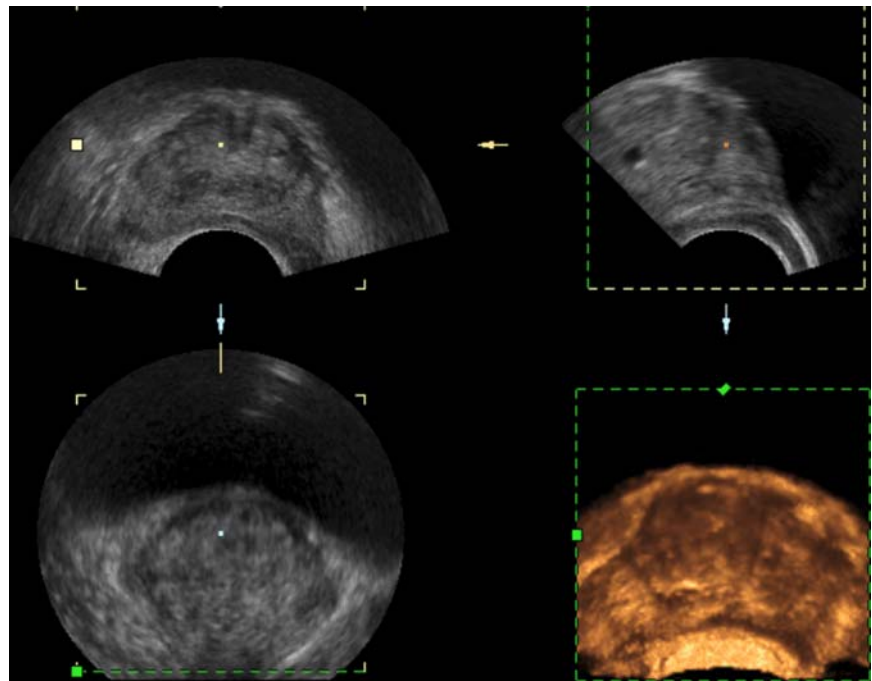


Abb. 1 ▲ 3D- und 4D-Sonographie bei einem Patienten mit Prostatakarzinom. Die 3D-Sonographie zeigt simultan die transversale (links oben), die sagittale (rechts oben) und die koronare Ebene (links unten). Weiter ist die Prostata in einer 4D-Sonographie dargestellt (rechts unten). Das Karzinom in der rechten peripheren Zone kann mit diesen Techniken jedoch nicht detektiert werden

Biopsie

Um eine konklusive Diagnose bzgl. des Vorliegens eines Prostatakarzinoms zu stellen, werden heute systematische Biopsien durchgeführt. Die Sextantenbiopsie, die lange Zeit als der „goldene Standard“ galt, hat eine Sensitivität von 50–85% [24]. Dies führte zur Entwicklung neuer Biopsiestrategien, welche in erster Linie auf eine höhere Biopsiezahl ausgerichtet sind [7, 12]. Diese höheren Biopsiezahlen sind jedoch auch mit einer höheren Rate von Komplikationen verbunden. Weiter haben Studien gezeigt, welche die Sextantenbiopsie mit einer 10-, 12-, 14-, oder 18-Stanzenbiopsie verglichen haben, dass dies oft zu keiner signifikanten Steigerung der Prostatakarzinomdetektionsrate führte [23]. Dies zeigt, dass die systematische Biopsie auch unter Verwendung höherer Biopsiezahlen keine optimale Methode zur Prostatakarzinomdiagnostik darstellt.

Bildgebende Verfahren

Die Kombination von PSA, digitaler rektaler Untersuchung und transrektaler Sonographie wird bei der Diagnostik des Prostatakarzinoms bzw. für das follow-up eingesetzt. Aufgrund der fehlenden Genauigkeit aller diagnostischen Verfahren, und da klinisch relevante Karzinome mit diesen Verfahren übersehen werden können, zeigt sich in immer mehr Studien ein Trend zu niedrigeren PSA-Werten, wobei hier insbesondere das PSA-Screeningprogramm des Landes Tirol ein Vorzeigemodell darstellt [2]. Daraus resultiert jedoch auch eine Zunahme von Patienten, die sich einer Prostatabiopsie zu unterziehen haben. Für eine exakte Erkennung und Lokalisation des Prostatakarzinoms und daran anschließend eine bildgebend gezielte Biopsie, ist es notwendig, das Prostatakarzinom zu visualisieren. Von den derzeit verfügbaren Bildgebungsverfahren sind Sonographie und MRT in der Lage, Prostatakarzinome frühzeitig zu erfassen [11]. Die MRT hat aufgrund der limitierten Verfügbarkeit und der relativ hohen Kosten im Vergleich zur Sonographie derzeit eine eingeschränkte Wertigkeit in der klinischen Routine. Die B-Bild-Sonographie basiert auf der Darstellung von Echogenitätsver-

Radiologe 2005 · 45:544–551
DOI 10.1007/s00117-005-1193-2
© Springer Medizin Verlag 2005

F. Frauscher · L. Pallwein · A. Klauser · A. P. Berger · F. Koppelstaetter · J. Gradl
M. Schurich · J. Bektic · G. M. Pinggera · E. J. Halpern · W. Horninger · G. Bartsch
D. zur Nedden

Ultraschallkontrastmittel und Prostatakarzinom

Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist das häufigste Malignom des Mannes und ist mit einer sehr hohen Mortalität verbunden. Die diagnostische Abklärung des Prostatakarzinoms basiert auf der Bestimmung des prostata-spezifischen Antigens (PSA), der digitalen rektalen Untersuchung und der transrektalen Sonographie. Aufgrund der diagnostischen Limitationen ist die ultraschallgeführte Prostatabiopsie das Verfahren der Wahl in der Prostatakarzinomdiagnostik. Mit neuen Bildgebungstechnologien ist es möglich, das Prostatakarzinom zu detektieren und

dadurch gezielte Biopsien aus diesen Arealen zu entnehmen. Die Einführung von Ultraschallkontrastmitteln („Echosignalverstärkern“) hat das diagnostische Potenzial dieser Methode signifikant gesteigert; dadurch ist es möglich, die Tumervaskularisation darzustellen.

Schlüsselwörter

Prostata · Prostatakarzinom ·
Ultraschallkontrastmittel ·
Dopplersonographie · Ultraschall

Ultrasound contrast agents and prostate cancer

Abstract

Prostatic carcinoma is the most frequent malignant disease in men and associated with very high mortality. The diagnostic work-up of prostatic carcinoma is based on tests to determine the level of prostate-specific antigen (PSA), digital rectal examination, and transrectal sonography. Due to diagnostic limitations, ultrasound-guided prostate biopsy is the method of choice for diagnosis of prostatic carcinoma. New imaging technologies allow detection of prostatic carcinoma, thus facilitating removal

of specific biopsy specimens from these regions. Introduction of ultrasound contrast agents (“echo signal enhancers“) significantly increased the diagnostic potential of this method, making it possible to visualize tumor vascularization.

Keywords

Prostate · Prostatic carcinoma ·
Ultrasound contrast agents ·
Doppler sonography · Ultrasound

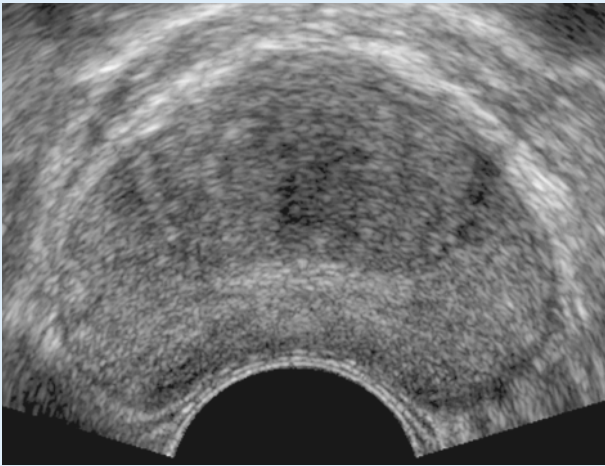


Abb.2 ▲ B-Bild-Sonographie der Prostata. Die B-Bild-Sonographie (10 MHz) zeigt kein suspektes Areal (Transversalschnitt). Die systematische Biopsie fand ein Prostatakarzinom in der peripheren Zone links

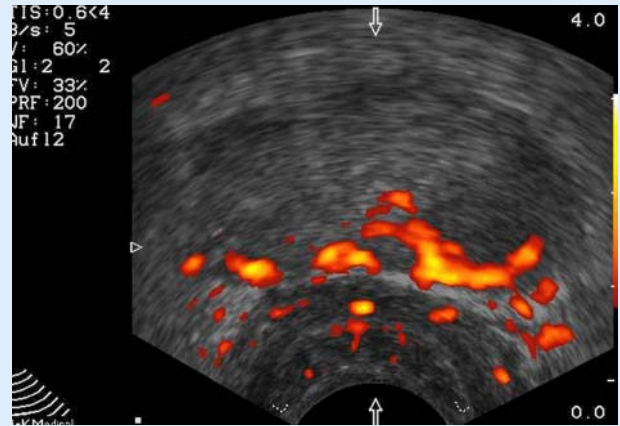


Abb.3 ▲ Powerdopplersonographie der Prostata bei einem Patienten mit Verdacht auf Prostatakarzinom. Die Powerdopplersonographie zeigt ein hypervaskuläres Areal (peripherer Vaskularisationstyp) in der peripheren Zone links. Dieses Areal bestätigte sich als Prostatakarzinom

änderungen des Prostatagewebes. Prostatakarzinome wurden ursprünglich als hyperechogen beschrieben; in der Folge zeigte sich, dass die Mehrzahl der Läsionen hypoechoogen sind, dies stellt das typische Kriterium für ein Prostatakarzinom dar [26]. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein hypoechoisches Areal tatsächlich ein Prostatakarzinom beinhaltet, liegt jedoch nur zwischen 3 und 51%. Es zeigen sich jedoch auch isoechogene Tumoren, die aufgrund der Morphologie nicht erfasst werden können (■ Abb. 2). Die Prostatakarzinomdetektion und -lokalisierung ist aufgrund der Limitation der normalen B-Bild-Sonographie somit eingeschränkt.

Kontrastmitteleinsatz

Im Rahmen der Entstehung des Prostatakarzinoms kommt es dadurch zu assoziierten Veränderungen des Stoffwechsels und damit verbunden zu Veränderungen der Tumorgewebepfusion [10]. Die Darstellung der Vaskularisation und hier besonders der Neovaskularisation stellt einen wesentlichen potenziellen Faktor zur Verbesserung der Prostatakarzinomdetektion dar. Durch die Verwendung von Ultraschallkontrastmitteln, die im Verlauf der letzten Jahre in die Ultraschalltechnologie Eingang gefunden haben, ist eine deutliche Verbesserung der Detektion kleiner Gefäße und Gefäße mit sehr langsamem Blutfluss, wie sie im Tumorgewebe vorliegen, möglich [13]. Dadurch kann die kontrastmittelverstärkte Sonographie eine

deutlich gesteigerte Erkennung von Vaskularisation im Vergleich zur herkömmlichen Farbdoppler- bzw. Powerdopplersonographie erzielen. Die Entwicklung spezifischer Kontrastmittelsonographietechnologien hat zu einer weiteren Verbesserung bei der Erfassung von Blutflussveränderungen geführt. Die vorliegende Arbeit zeigt die Entwicklungen bei der Evaluierung der Prostataperfusion im Rahmen der Detektion und Lokalisation des Prostatakarzinoms auf.

Prostatakarzinomstehung

Mehrere Studien haben gezeigt, dass Veränderungen des Metabolismus und der Perfusion für die Entstehung des Prostatakarzinoms essenziell sind [2]. Um ein rasches Wachstum des Karzinoms zu ermöglichen, ist ein hoher Grad von Glukoseumsatz notwendig. Diese Glukoseaufnahme korreliert mit der Tumoraggressivität und -prognose und ist in klinisch relevanten Tumoren höher als im Vergleich zum normalen Gewebe. Weiter wurde gezeigt, dass Hypoxien bei der Entstehung des Prostatakarzinoms beteiligt sind [9]. Hierbei zeigten sich höhere Werte von Hypoxien mit fortgeschrittenen klinischen Stadien assoziiert. Das heißt, dass der Tumor mit zunehmender Größe eine Sauerstoffabhängigkeit bekommt. Dieser kontinuierlich ansteigende Bedarf an Nähr- und Sauerstoff kann nur durch die Neubildung von Gefäßen realisiert werden, was im Rah-

men der Angiogenese erfolgt. Weiterhin kommt es zu einer Vasodilatation der zuführenden Gefäße, um die Blutflusskapazität zu erhöhen. Studien haben gezeigt, dass die Angiogenese mit einer erhöhten Mikrogefäßdichte korreliert [28]. Eine exakte Relation zwischen der Mikrogefäßdichte, dem Tumorstadium sowie der Tumorprognose ist weiterhin Bestandteil intensiver Forschung und ist noch nicht völlig geklärt. Die erwähnten Veränderungen bezüglich der Vaskularisation zeigen eindeutig das Potenzial von Bildgebungsmodalitäten für die Prostatakarzinomdetektion durch Evaluierung von Perfusions- bzw. Tumolvaskularisationsveränderungen.

Dopplertechnologien

Als Dopplerverfahren stehen einerseits die farbkodierte Duplexsonographie, die amplitudenkodierte Dopplersonographie („Powerdoppler“) sowie die spektrale Dopplermethode zur Verfügung. In der Farbdoppleruntersuchung wird die Frequenzverschiebung in 2 Farben kodiert und liefert daher Information über die Flussrichtung sowie auch eine semiquantitative Analyse über die Flussgeschwindigkeit der sich bewegenden Blutbestandteile, wobei dies in erster Linie die roten Blutkörperchen sind. Die Powerdopplertechnologie benützt die Intensität des Signals für die Farbkodierung. In der normalen Powerdopplersonographie gelangt nur ei-

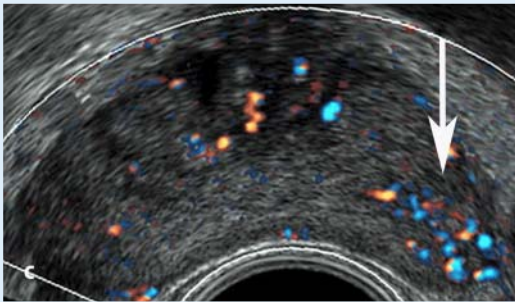
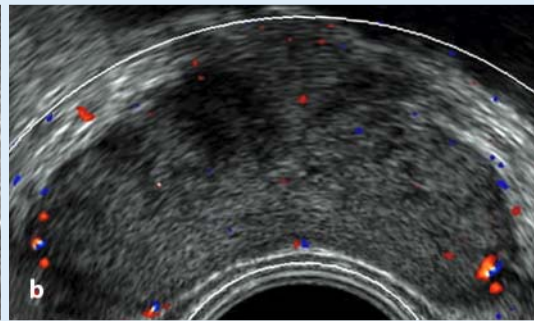
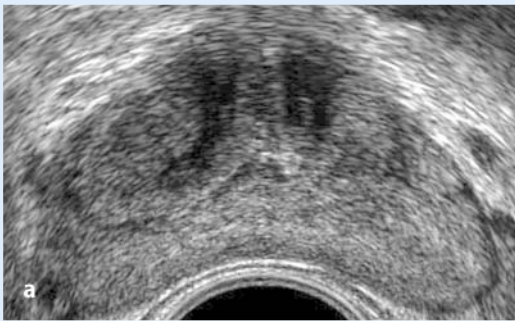


Abb. 4a-c ◀ **Kontrastmittelverstärkte Dopplersonographie der Prostata bei einem Patienten mit Verdacht auf ein Karzinom.** a Die B-Bild-Sonographie zeigt kein suspektes Areal. b Die native Dopplersonographie zeigt ebenfalls kein suspekt vaskularisiertes Areal. c Die kontrastmittelverstärkte-Dopplersonographie zeigt eindeutig ein hypervaskuläres Areal (Pfeil) links, welches sich als Prostatakarzinom bestätigte

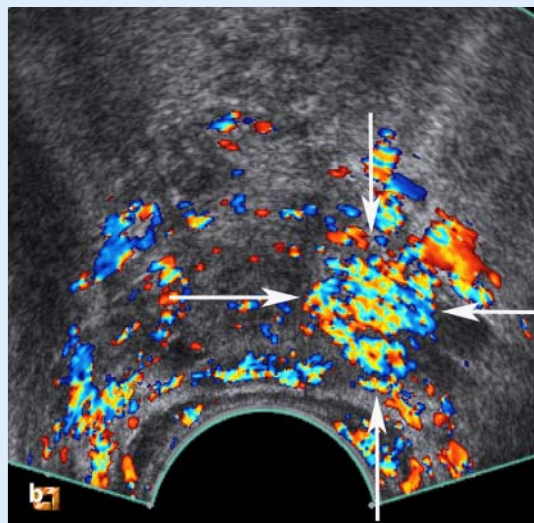


Abb. 5a,b ◀ **Kontrastmittelverstärkte Dopplersonographie der Prostata bei einem Patienten mit Verdacht auf ein Karzinom.** a Die B-Bild-Sonographie zeigt kein suspektes Areal im Apexbereich. b Die kontrastmittelverstärkte-Dopplersonographie zeigt ein hypervaskuläres Areal (Pfeile) links. Dieses Areal zeigte sich als Prostatakarzinom in der gezielten Biopsie

ne Farbe zur Darstellung, wobei hier keine Information über die Flussrichtung mehr vorliegt. Dieses Verfahren ist jedoch bei der Erfassung langsamerer Blutflüsse sensitiver. Studien haben gezeigt, dass das Prostatakarzinom in der Mehrzahl der Fälle hypervaskulär ist, wobei unterschiedliche Durchblutungsmuster wie ein peripherer, zentraler oder gemischter Flussmuster beschrieben wurden (■ **Abb. 3**). Erste Studien zeigten, dass die Farbdopplersonographie die Detektion des Prostatakarzinoms deutlich verbessert [22]. Folgestudien zeigten, dass die Farbdopplersonographie nur eine geringe Zusatzinformation zur normalen B-Bild-Sonographie liefert. Halpern u. Strup [18] berichteten, dass

die Farb- und Powerdopplersonographie nicht ausreicht, um die systematische Sextantenbiopsie zu ersetzen. Unal et al. [30] evaluierten die Wertigkeit der 3D-Powerdopplersonographie und zeigten, dass eine Unterscheidung zwischen benigner Prostatahyperplasie (BPH) und Prostatakarzinom in 81% der Fälle möglich war. Andere Studien berichteten, dass die Powerdopplersonographie für gezielte Biopsien hilfreich sein kann.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Einsatz der Farbdopplertechnologien für die Detektion und Lokalisation des Prostatakarzinoms nur begrenzt ist, insgesamt den positiven Vorhersagewert erhöht und die Detektion von Karzinomen

mit einem höheren Gleason-Score verbessert. Ein Hauptproblem liegt in der Limitation dieser Verfahren, da sehr kleine Gefäße mit langsamem Blutfluss, wie man sie insbesondere bei der Tumervaskularisation findet, nicht erfasst werden. Dies gab daraufhin Anlass zu neuen Studien unter Verwendung von Ultraschallkontrastmitteln.

Kontrastmittelverstärkte Ultraschallverfahren

In diesem Abschnitt wird der Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln für die Farb- bzw. Powerdopplersonographie sowie für das B-Bild-harmonic-imaging mit niedrigen mechanischen Indizes in der Diag-

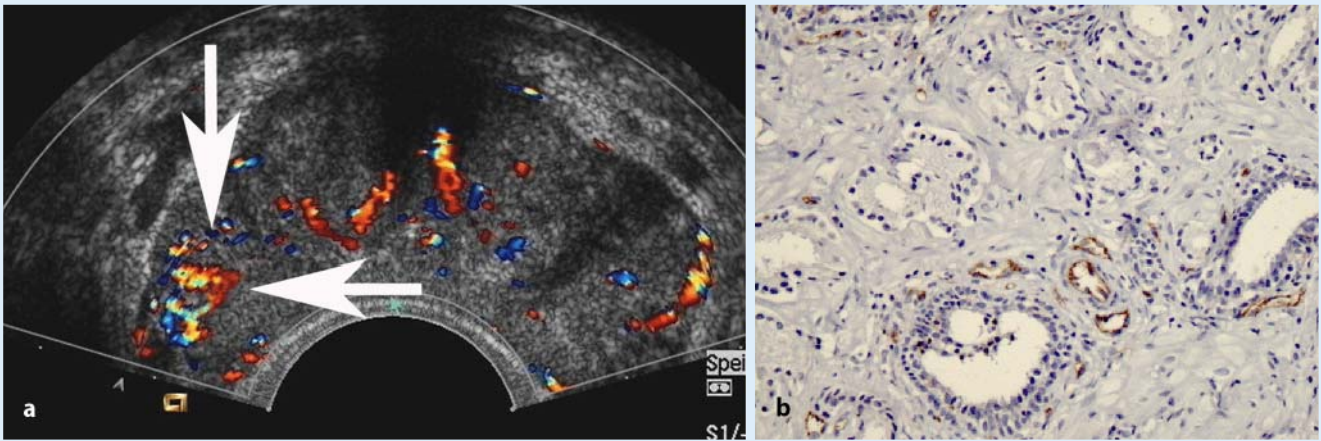


Abb. 6a,b ▲ Kontrastmittelverstärkte Dopplersonographie der Prostata bei einem Karzinompatienten und Korrelation mit der Mikrogefäßdichte. a Die kontrastmittelverstärkte Dopplersonographie zeigt ein hypervaskuläres Areal (Pfeile) rechts, dem Prostatakarzinom entsprechend. b Die Mikrogefäßdichte (braun gezeichnete Gefäße) aus diesem Areal war sehr hoch, was sehr gut mit der hohen Farbsignaldichte korrelierte

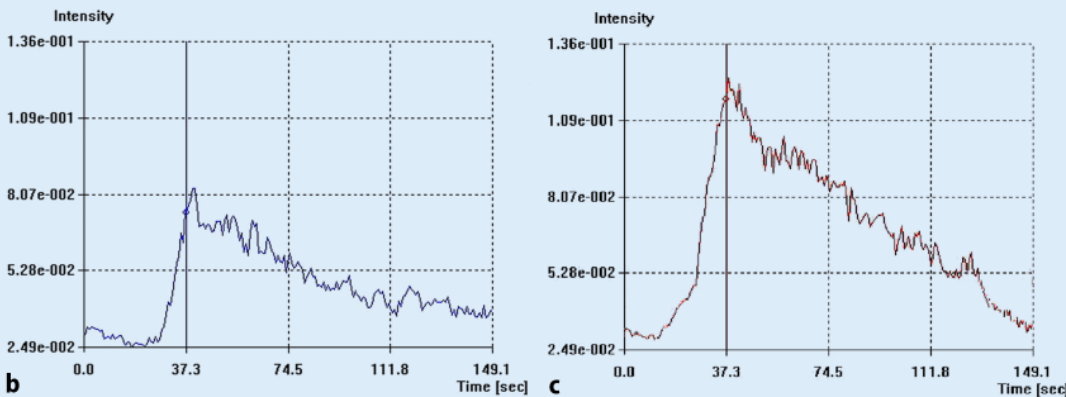
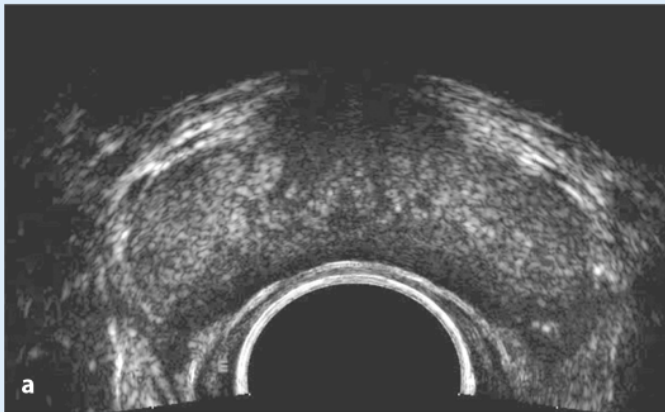


Abb. 7a-c ◀ B-Bild-harmonic-imaging-Sonographie der Prostata bei einem Patienten mit Verdacht auf Karzinom und Bestimmung der Zeit-Intensitäts-Kurve. a Die kontinuierliche B-Bild-harmonic-imaging-Sonographie zeigt kein suspekt anreichern des Areal. b Zeit-Intensitäts-Kurve von der rechten Seite: Die maximale Kontrastmittelanflutung ist relativ niedrig. c Zeit-Intensitäts-Kurve von der linken Seite: Die maximale Kontrastmittelanflutung ist deutlich höher mit einer rascheren Kontrastmittelanflutung und auch Kontrastmittelauswaschung. Die Biopsie detektierte ein linksseitiges Karzinom

nostik des Prostatakarzinoms diskutiert. Die Applikation des Ultraschallkontrastmittels erfolgt intravenös, normalerweise über eine Kubitalvene. Bei einer Bolusapplikation kommt es etwa 20–30 s nach intravenöser Applikation zu einer deutlichen Zunahme der Ultraschallreflexe aus dem Gefäßsystem der Prostata. Dieser Anstieg führt zu einer Erhöhung der Doppler-

frequenzverschiebung, und aufgrund der Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses sind Farb- und Powerdoppleruntersuchung deutlich sensitiver.

Steigerung der Sensitivität

Eine rezente Studie von Halpern et al. [20], in der kontrastmittelverstärkter Po-

werdopplerultraschall zum Einsatz kam, zeigte, dass die Detektion des Prostatakarzinoms verbessert werden konnte. Die Sensitivität wurde deutlich von 38 auf 65% verbessert, während die Spezifität sich unverändert bei ca. 80% zeigte.

Bogers et al. [4] führten eine Studie an 18 Patienten durch, die sich einer Prostatabiopsie unterzogen und fanden ebenfalls ei-

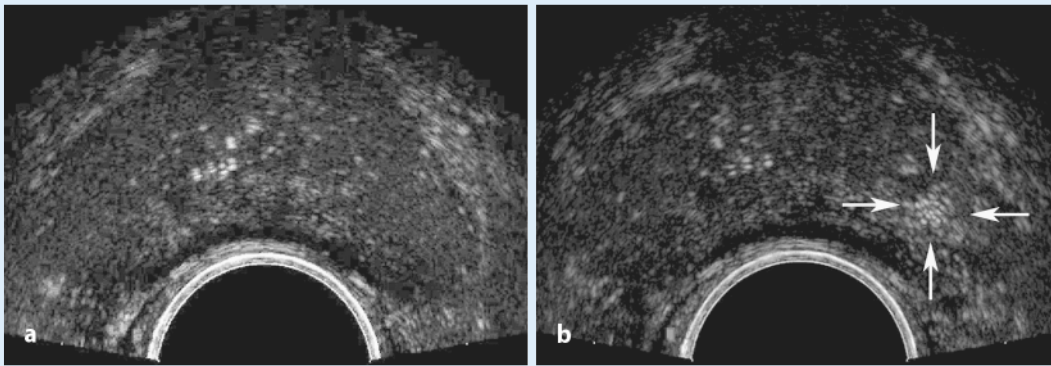


Abb. 8a,b ▲ **B-Bild-harmonic-imaging-Sonographie der Prostata bei einem Patienten mit Verdacht auf Karzinom.** a Die B-Bild-harmonic-imaging-Sonographie zeigt kein suspektes Areal. b 25 s nach Kontrastmittelgabe (Bolinjektion) zeigt sich ein rasch anreicherndes Areal links (Pfeile), das sich als Karzinom bestätigte

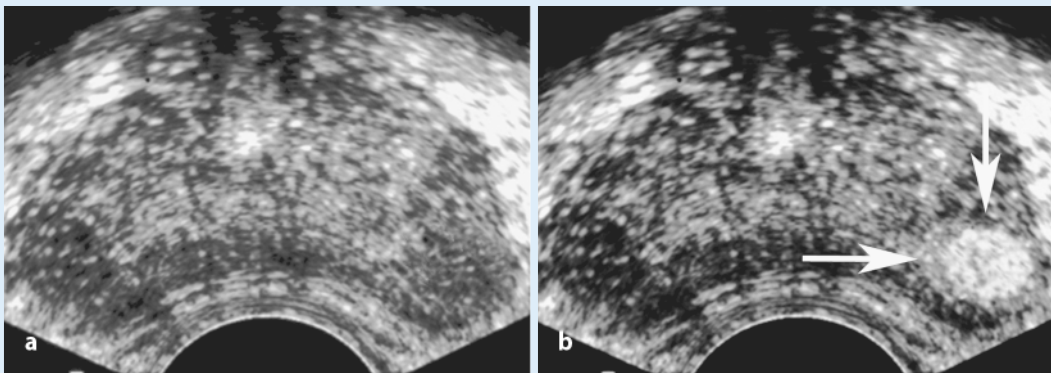


Abb. 9 ▲ **B-Bild-harmonic-imaging-Sonographie der Prostata bei einem Patienten mit Verwendung von „intermittent imaging“.** a Die kontinuierliche B-Bild-harmonic-imaging-Sonographie zeigt kein suspektes Areal. b Die B-Bild-harmonic-imaging-Sonographie mit reduzierter Bildrate (ein Bild/2 s) – intermittent imaging – zeigt ein eindeutig kontrastmittelanreicherndes Areal linksseitig (Pfeile). Dieses Areal wurde mittels Biopsie als Karzinom bestätigt

nen deutlichen Anstieg der Sensitivität von 35 auf 85% ohne wesentliche Änderung der Spezifität. Somit konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von Ultraschallkontrastmitteln die Sensitivität bei der Erkennung des Prostatakarzinoms signifikant erhöht. In einer Studie unserer Abteilung an 230 Patienten wurde die Wertigkeit der kontrastmittelverstärkten Farbdopplersonographie für gezielte Biopsien aus suspekt durchbluteten Arealen der Prostata aus der peripheren Zone evaluiert. Das Studienprotokoll umfasste hierbei die Entnahme von bis zu 5 gezielten Biopsien suspekt vaskularisierter Areale aus der peripheren Zone, wobei unmittelbar anschließend ein 2. Untersucher ohne Kenntnis der Farbdopplerbefunde eine systematische 10-Stanzenbiopsie durchführte. Im Rahmen dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Detektionsraten beider Verfahren annähernd gleich

war. Bezogen auf die Biopsiestanzen zeigte sich jedoch ein deutlicher Vorteil für die kontrastmittelverstärkte Farbdopplersonographie bei der Detektion des Prostatakarzinoms (■ **Abb. 4 und 5**; [15]). Sedelaar et al. [27] korrelierten die Mikrogefäßdichte mit der 3D-kontrastmittelverstärkten Powerdopplersonographie und konnten nachweisen, dass die Areale mit vermehrter Durchblutung mit einer höheren Mikrogefäßdichte korrelierten. In einer Studie an unserer Abteilung haben wir ebenfalls die computerunterstützt gemessene Farbsignaldichte mit der Mikrogefäßdichte verglichen. Hierbei zeigte sich eine sehr gute Korrelation, wobei wir schlussfolgerten, dass die kontrastmittelverstärkte Farbdopplersonographie in der Lage ist, die Tumorangiogenese darzustellen (■ **Abb. 6**; [29]).

Verteilung von Ultraschallkontrastmitteln

Mehrere Studien untersuchten die Verteilung von Ultraschallkontrastmitteln in der Prostata. Hierbei zeigte sich, dass die Anreicherung des Kontrastmittels mit sog. Time-Intensitätskurven evaluiert werden kann. Goossen et al. [17] zeigten in einer Studie unter Verwendung der kontrastmittelverstärkten Powerdopplersonographie und Bestimmung von Time-Intensitätskurven eine sehr hohe Genauigkeit für die Lokalisation des Prostatakarzinoms, wenn die Zeit bis zum Maximum der Kontrastanreicherung evaluiert wurde. Hierbei konnte eine Seitenzuordnung des Karzinoms bei 78% der Patienten richtig diagnostiziert werden. In Studien an unserer Abteilung haben wir Time-Intensitätskurven unter Verwendung der B-Bild-har-

monic-Sonographie sowie der Bolusapplikation des Ultraschallkontrastmittels SonoVue (Bracco, Milano, Italien) durchgeführt. Hierbei wurde ein Bolus von 4,8 ml appliziert und mit 10 ml NaCl nachgespült. Die vorläufigen Ergebnisse zeigen, dass Prostatakarzinome eine raschere Anreicherung des Kontrastmittels, eine höhere Kontrastmitteldichte sowie auch eine raschere Kontrastmittelausflutung zeigen (■ Abb. 7). Dies war zu normalem Prostatagewebe bzw. zu Untersuchungen bei Patienten mit BPH deutlich different.

Somit lässt sich aus diesen Studien klar nachweisen, dass das B-Bild-harmonic-Sonographieverfahren unter Ausnützung der nichtlinearen Eigenschaften der Ultraschallkontrastmittel die derzeit zukunfts-trächtigsten Verfahren darstellen. Die gewonnenen harmonischen Frequenzen werden hierbei hauptsächlich von den Ultraschallkontrastmittelmikrobläschen erzeugt, wobei bei der Phaseninversions- oder Pulsinversionsmethode nur die 2. harmonische Frequenz generiert und die normale Sendefrequenz herausgefiltert wird. Zukunftsweisend können hier auch höhere harmonische oder sogar subharmonische Frequenzen verwendet werden [3, 5]. Andere Verfahren sind sog. Single-pulstechnologien, welche durch die Verwendung nur eines einzelnen Sendepulses theoretisch eine noch minimiertere Ultraschallkontrastmittelzerstörung verursachen sollen (■ Abb. 8). Es ist jedoch zu sagen, dass beide Verfahren derzeit eine optimale Nutzung der Ultraschallkontrastmitteleigenschaften zur Erkennung des Prostatakarzinoms liefern. Die Kombination der Reflexionen der unterschiedlichen Pulse verstärkt signifikant die Reflexion, die von den Mikrobläschen stammt.

Karzinomdetektion

Die Verwendung hoher mechanischer Indizes, das sind Techniken, die auf der Zerstörung von Mikrobläschen basieren, kann auch zur Evaluierung der Prostatavascularisation und somit zur Prostatakarzinomdetektion eingesetzt werden. Die Zerstörung von Mikrobläschen mittels dieser Hochintensitätsechos („Flashechos“) in einem einzelnen Ultraschallschnitt resultiert in einer kompletten Zerstörung der Mikrobläschen. Dadurch kann die Anflu-

zung des Kontrastmittels, die als „replenishment“ bezeichnet wird, bestimmt werden. Der Vorteil dieser Technik ist, dass es im Vergleich zu Time-Intensitätskurven nicht einer höheren Dosisapplikation von Kontrastmittel bedarf, da dieses replenishment nur für mehrere Sekunden untersucht werden kann. Durch die Zerstörung der Mikrobläschen mit Hochintensitätssignalen, die reich an harmonischen Frequenzen sind, kann auch eine Verbesserung der Differenzierung von Signalen, die einerseits von den Mikrobläschen und andererseits vom Gewebe stammen, erzielt werden. Weitere Technologien bestehen in einer Summierung der einzelnen Ultraschallbläschen in einem festgelegten Ultraschallschnittbild. Dadurch kann es aufgrund dieses Summationsechos zu einer besseren Visualisierung der Kontrastmittelanreicherung kommen, was als sog. „Bubble-capturing-Verfahren“ bezeichnet wird [21]. Weiter kann man durch eine Verlängerung des Intervalls zwischen 2 Ultraschallpulsen das Ausmaß der Mikrobläschenanreicherung in den Tumorgefäßen verbessert evaluieren. Dieses Verfahren wird als „intermittent imaging“ bezeichnet, und Halpern et al. [19] konnten in einer Studie zeigen, dass dieses Verfahren die Erkennung des Prostatakarzinoms signifikant verbesserte (■ Abb. 9).

Fazit für die Praxis

Zahlreiche kontrastmittelverstärkte Technologien sind bereits zur Anwendung gekommen oder sind in Entwicklung, um die Genauigkeit der Prostatavascularisationsbestimmung, hierbei insbesondere der Prostatakarzinomvascularisation, zu verbessern. Zusätzlich werden neue Ultraschallkontrastmittelgenerationen entwickelt, welche noch optimaler mit den „Harmonic-imaging-Verfahren“ interagieren. Durch Verwendung von Ultraschallkontrastmitteln konnte eindeutig gezeigt werden, dass eine Verstärkung des Farb- und Powerdopplersignals erzielt werden kann und dadurch die Detektion und Lokalisation des Prostatakarzinoms verbessert werden konnte. Dadurch ist es möglich, gezielte Biopsien durchzuführen, und es konnte gezeigt werden, dass mit einer reduzierten Biopsiezahl die gleiche Detektionsrate

wie mit systematischen Biopsien mit bis zu doppelt so hohen Biopsiestanzen erreicht werden konnte [14, 15, 16]. Weiter wurde demonstriert, dass durch Verwendung von Harmonic-imaging-Verfahren die Eigenschaften der Ultraschallkontrastmittel signifikant verbessert werden können. Hier kann einerseits eine kontinuierliche Untersuchung bzw. eine Untersuchung mit verzögertem Bildaufbau, ein sog. „intermittent imaging“, verwendet werden [19]. Diese Verfahren haben ein großes Potenzial in der Erkennung der Prostatavascularisation und der Tumorigenese. Es konnte nachgewiesen werden, dass die kontrastmittelverstärkte Sonographie in der Lage ist, eine sehr hohe Korrelation mit der immunhistochemisch bestimmten Mikrogefäßdichte zu erzielen und dadurch auch zukunftsweisend ist für das Tumorgading und -staging [29]. Als Zukunftsaspekte sind spezielle „targeted“ Ultraschallkontrastmittel derzeit intensiv in Entwicklung. Diese Kontrastmittel binden selektiv am Prostatakarzinom und sollen dadurch eine exakte Trennung von Prostatakarzinom- und normalem Prostatagewebe ermöglichen. Die kontrastmittelverstärkte Sonographie der Prostata ist noch am Anfang und es liegen nur erste klinische Ergebnisse vor. Es ist sicherlich notwendig, hier ausgedehntere klinische Studien und insbesondere Multicenterstudien durchzuführen. Das Potenzial dieser Technik erscheint jedoch sehr groß, und es scheint möglich, dadurch die Detektion und Lokalisation des Prostatakarzinoms deutlich zu verbessern.

Korrespondierender Autor

Dr. F. Frauscher

Klinik für Radiodiagnostik II,
Medizinische Universität,
Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck, Österreich
E-Mail: ferdinand.frauscher@uibk.ac.at

Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

Literatur

1. American Cancer Society (2004) Cancer facts and figures. American Cancer Society, Atlanta

HIV/AIDS-Halbjahresbericht des RKI

Nach dem neuen HIV/AIDS-Halbjahresbericht des Robert Koch-Instituts ist die Zahl der neu diagnostizierten HIV-Infektionen im Jahr 2004 mit knapp 2000 Fällen gleich bleibend hoch. Allerdings hat sich bei homosexuellen Männern, die mit 47% die größte Betroffenengruppe darstellen, eine bereits im letzten Jahr beobachtete Zunahme der Infektionen weiter fortgesetzt. Die Zahl der HIV-Erstdiagnosen stieg in dieser Gruppe im Vergleich zum Vorjahr um 6%.

Das Schutzverhalten der sexuell aktiven Menschen ist, laut Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA), auch in weiteren Gruppen schlechter geworden. Benutzt beispielsweise zu Beginn einer neuen Beziehung im Jahr 2000 noch 78 Prozent Kondome, so waren es 2004 nur noch 70 Prozent. Eine Ursache hierfür ist der wachsende Therapieoptimismus, der viele Menschen dazu verleitet, das HI-Virus als ungefährlich einzuschätzen und deshalb in ihrem Schutzverhalten nachzulassen.

Neben HIV-Infektionen stellt insbesondere Syphilis eine Gefahr für gleichgeschlechtlich orientierte Männer dar. Im Jahr 2004 wurden insgesamt 3345 Fälle von Syphilis gemeldet (2934 im Jahr 2003).

Bei heterosexuellen Intimkontakten muss deutlich auf die steigenden Gefahren durch hohe HIV-Infektionsraten in Osteuropa und Infektionsrisiken durch zunehmende Prostitution hingewiesen werden. Aus diesen Gründen hat die BZgA ihre Aufklärung im Bereich der sexuell übertragbaren Krankheiten in Kooperation mit der Ärzteschaft intensiviert.

Quelle: Robert Koch-Institut (www.rki.de)

2. Bartsch G, Horninger W, Klocker H et al. (2001) Tyrol Prostate Cancer Screening Group. Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology* 58:417–424
3. Basude R, Wheatley MA (2001) Generation of ultraharmonics in surfactant based ultrasound contrast agents: use and advantages. *Ultrasonics* 39:437–444
4. Bogers HA, Sedelaar JPM, Beerlage HP et al. (1999) Contrast enhanced three-dimensional power Doppler angiography of the human prostate: correlation with biopsy outcome. *Urology* 54:97–104
5. Bouakaz A, Frigstad S, Ten Cate FJ, De Jong N (2002) Super harmonic imaging: a new imaging technique for improved contrast detection. *Ultrasound Med Biol* 28:59–68
6. Chang JJ, Shinohara K, Bhargava V, Presti JC jr (1998) Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection. *J Urol* 160:2111–2114
7. Cookson MS (2000) Update on transrectal ultrasound-guided needle biopsy of the prostate. *Mol Urol* 4:93–97
8. Cornud F, Belin X, Piron D et al. (1997) Color Doppler-guided prostate biopsies in 591 patients with an elevated serum PSA level: impact on Gleason score for nonpalpable lesions. *Urology* 49:709–715
9. Cvetkovic D, Movsas B, Dicker AP et al. (2001) Increased hypoxia correlates with increased expression of the angiogenesis marker vascular endothelial growth factor in human prostate cancer. *Urology* 57:821–825
10. Dang CV, Semenza GL (1999) Oncogenic alterations of metabolism. *Trends Biochem Sci* 24:68–72
11. Engelbrecht MR, Barentsz JO, Jager GJ et al. (2000) Prostate cancer staging using imaging. *BJU Int* 86:123–134
12. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL (1997) Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol* 157:199–202
13. Forsberg F, Merton DA, Liu JB et al. (1998) Clinical applications of ultrasound contrast agents. *Ultrasonics* 36(1–5):695–701
14. Frauscher F, Klauser A, Halpern EJ, Horninger W, Bartsch G (2001) Detection of prostate cancer with a microbubble ultrasound contrast agent. *Lancet* 357:1849–1850
15. Frauscher F, Klauser A, Volgger H et al. (2002) Comparison of contrast enhanced color Doppler targeted biopsy with conventional systematic biopsy: impact on prostate cancer detection. *J Urol* 167:1648–1652
16. Frauscher F, Klauser A, Berger AP et al. (2003) The value of ultrasound (US) in the diagnosis of prostate cancer. *Radiologie* 43:455–463
17. Goossen TEB, Sedelaar JPM, De la Rosette JJMCH, Van Leenders GJLH, Wijkstra H (2002) The value of dynamic contrast enhanced power Doppler ultrasound in the localization of prostate carcinoma. *Eur Urol* 1 [suppl 1]:91; abstr 355
18. Halpern EJ, Strup SE (2000) Using gray-scale and color and power Doppler sonography to detect prostatic cancer. *AJR Am J Roentgenol* 174:623–637
19. Halpern EJ, Verkh L, Forsberg F et al. (2000) Initial experience with contrast-enhanced sonography of the prostate. *AJR Am J Roentgenol* 174:1575–1580
20. Halpern EJ, Rosenberg M, Gomella LG (2001) Prostate cancer: contrast-enhanced US for detection. *Radiology* 219:219–225
21. Heynemann H, Jenderka KV, Zacharias M, Fornara P (2004) New techniques in uro-sonography. *Urologe-A* 43:1362–1370
22. Kelly IM, Lees WR, Rickards D (1993) Prostate cancer and the role of color Doppler US. *Radiology* 189:153–156
23. Naughton CK, Miller DC, Mager DE, Ornstein DK, Catalona WJ (2000) A prospective randomized trial comparing 6 versus 12 prostate biopsy cores: impact on cancer detection. *J Urol* 164:388–392
24. Norberg M, Egevad L, Holmberg L et al. (1997) The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. *Urology* 50:562–566
25. Rifkin MD (1997) *Ultrasound of the prostate*, 2nd edn. Lippincott-Raven, Philadelphia
26. Scardino PT, Weaver R, Hudson MA (1992) Early detection of prostate cancer. *Eur Urol* 40:285–293
27. Sedelaar JP, Van Leenders GJ, Hulsbergen-Van De Kaa CA et al. (2001) Microvessel density: correlation between contrast ultrasonography and histology of prostate cancer. *Eur Urol* 40:285–293
28. Siegal JA, Yu E, Brawer MK (1995) Topography of neovascularity in human prostate carcinoma. *Cancer* 75:2545–2551
29. Strohmeyer D, Frauscher F, Klauser A et al. (2001) Contrast-enhanced transrectal color Doppler ultrasonography (TRCDUS) for assessment of angiogenesis in prostate cancer. *Anticancer Res* 21:2907–2913
30. Unal D, Sedelaar JP, Aarnink RG et al. (2000) Three-dimensional contrast-enhanced power Doppler ultrasonography and conventional examination methods: the value of diagnostic predictors of prostate cancer. *BJU Int* 86:58–64