

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Direktor: Prof. Dr. med. Thomas J. Vogl

**Evaluierung des neuen leberspezifischen
MRT-Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA im Vergleich zu
Gd-BOPTA für Detektion und Charakterisierung fokaler
Leberläsionen, Gefäß- und Leberparenchyndarstellung im
Rahmen einer Doppelblindstudie**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Johann Wolfgang Goethe-Universität

Frankfurt am Main

vorgelegt von

Marie-Henriette Sattler

Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, 2006

Dekan: Prof. Dr. med. J. Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. med. T. Vogl

Koreferent: Prof. Dr. med. W. Bechstein

Tag der mündlichen Prüfung: 11.03.2008

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Fragestellung und Zielsetzung	5
1.2	Technische Untersuchungsmethoden in der Leberdiagnostik	7
1.2.1	Sonographie.....	7
1.2.2	Computertomographie (CT).....	9
1.2.3	Magnetresonanztomographie (MRT).....	12
1.3	Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie.....	21
1.3.1	Extrazelluläre Kontrastmittel	23
1.3.2	Gewebespezifische Kontrastmittel.....	23
1.4	Die Leber.....	24
1.4.1	Diffuse morphologische Veränderungen des Lebergewebes.....	26
1.4.1.1	Fettleber.....	26
1.4.1.2	Leberzirrhose.....	27
1.4.2	Fokale morphologische Veränderungen des Lebergewebes.....	29
1.4.2.1	Hepatozelluläres Karzinom (HCC).....	29
1.4.2.2	Lebermetastase	30
1.4.2.3	Fokal Noduläre Hyperplasie (FNH).....	31
1.4.2.4	Hämangiom	32
1.4.2.5	Zyste	33
2	Material und Methoden	34
2.1	Studienaufbau.....	34
2.2	Patientenkollektiv.....	35
2.3	Verwendete Kontrastmittel	36
2.3.1	Gd-EOB-DTPA.....	36
2.3.2	Gd-BOPTA.....	37
2.4	Die Untersuchung im MRT.....	38
2.5	Die Untersuchung im CT	39
2.6	Auswertungsverfahren	40
2.6.1	Messungen.....	40
2.6.2	Statistische Auswertung der Daten	41
2.6.3	Qualitative Auswertung der Daten.....	43
3	Ergebnisse	46
3.1	Patientenkollektiv.....	46
3.2	Reaktionen auf die Kontrastmittel	47
3.3	Statistische Auswertung der Gefäße	47
3.3.1	SNR-Werte (Signal-zu-Rauschen-Verhältnis).....	47
3.3.2	PE-Werte (Prozentuale Anreicherung)	52
3.4	Statistische Auswertung des Leberparenchyms	57
3.4.1	SNR-Werte (Signal-zu-Rauschen-Verhältnis).....	58
3.4.2	PE-Werte (Prozentuale Anreicherung)	62
3.5	Statistische Auswertung der untersuchten Leberläsionen.....	68

3.5.1	SIR-Werte (Läsion-zu-Leber-Verhältnis)	68
3.5.1.1	Die dynamische VIBE-Sequenz.....	68
3.5.1.2	Die T ₁ w GRE FS-Sequenzen	69
3.5.1.3	Die T ₂ w HASTE-Sequenz.....	71
3.5.2	SNR-Werte (Signal-zu-Rauschen-Verhältnis).....	73
3.5.2.1	Die dynamische VIBE-Sequenz.....	73
3.5.2.2	Die T ₁ w GRE FS-Sequenzen	75
3.5.2.3	Die T ₂ w HASTE-Sequenz.....	77
3.5.3	Die PE-Werte (Prozentuale Anreicherung).....	78
3.5.3.1	Die dynamische VIBE-Sequenz.....	78
3.5.3.2	Die T ₁ w GRE FS-Sequenzen	80
3.5.3.3	Die T ₂ w HASTE-Sequenz.....	82
3.6	Qualitative Auswertung der untersuchten Leberläsionen	83
3.6.1	Hepatozelluläres Karzinom (HCC)	83
3.6.2	Lebermetastase	86
3.6.3	Fokal Noduläre Hyperplasie (FNH).....	90
3.6.4	Hämangiom	94
3.6.5	Zyste	97
4	Diskussion	100
4.1	Sicherheit und Verträglichkeit	100
4.2	Wirksamkeit	102
4.2.1	Diagnostische Aussagekraft	102
4.2.2	Gefäße	105
4.2.3	Lebergewebe	108
4.2.4	Läsionen	110
4.2.4.1	Maligne Läsionen	110
4.2.4.2	Benigne Läsionen	113
5	Zusammenfassung.....	115
6	Literaturverzeichnis.....	119
7	Anhang	127
7.1	Abkürzungsverzeichnis	127
7.2	Danksagung	129
7.3	Curriculum vitae.....	130
7.4	Eidesstattliche Erklärung.....	131

1 Einleitung

1.1 Fragestellung und Zielsetzung

Durch zunehmende Therapiemöglichkeiten bei Tumorerkrankungen in den letzten Jahren gewinnt auch die genaue und frühzeitige Diagnosestellung weiter an Bedeutung. Häufig ist keine Leberteilresektion mehr nötig, vermehrt können atypische Resektionen oder minimal-invasive Eingriffe im Rahmen der interventionellen Radiologie durchgeführt werden, wie beispielsweise Alkoholinjektion, Radiofrequenz- und Laserablation oder Chemoembolisation. Zur Feststellung von Erkrankungen und Tumoren der Leber hat sich die Sonographie als Screeningmethode in der täglichen Praxis etabliert. In einigen Fällen von lokalen Leberläsionen ist aufgrund des Ultraschallbefundes bereits eine sichere Diagnose zu stellen (Kahn 2000), häufig muß die Verdachtsdiagnose aber mit weiteren bildgebenden Verfahren gesichert werden. Um sich im Einzelfall für die optimale Therapie mit der besten Prognose entscheiden zu können, müssen zunächst möglichst alle vorhandenen Tumore detektiert werden, danach ist es wichtig, die Läsionen zu charakterisieren. Vor allem die Frage nach der Dignität muß möglichst schnell und zuverlässig geklärt werden, um rechtzeitig entsprechende Therapieschritte einleiten zu können. Um die Zahl der diagnostisch notwendigen invasiven Eingriffe zu verringern bzw. die Komplikationsrate bei solchen Eingriffen niedrig zu halten, werden schon im Vorfeld möglichst detaillierte Informationen über Lage, Größe und Art eines Tumors erhoben. Aus diesen Gründen werden die nicht-invasiven Methoden ständig verbessert, es werden beispielsweise neue Kontrastmittel entwickelt, um die Qualität der Bildgebung in der MRT zu steigern (Louie 2005).

Im Rahmen dieser Dissertationsarbeit soll die diagnostische Wirksamkeit eines neu entwickelten MRT-Kontrastmittels zur Leberdarstellung, Gd-EOB-DTPA (Primovist[®], Schering-AG, Deutschland), im Vergleich zu einem etablierten Kontrastmittel, Gd-BOPTA (Multihance[®], Bracco, Italien), untersucht werden.

Gd-EOB-DTPA ist ein leberspezifisches Kontrastmittel. Die Substanz ist eine Weiterentwicklung des extrazellulären paramagnetischen Kontrastmittels Gd-DTPA (Magnevist[®], Schering-AG, Deutschland) und wird als Kontrastmittel für T₁-gewichtete Sequenzen verwendet. Es zeigt ein biphasisches Enhancement, zunächst ein unspezifisches durch die Leberperfusion, danach ein spezifisches durch die Aufnahme in die Leberzellen selbst (hepatobiliäre Phase).

Gd-BOPTA ist ein leberspezifisches Kontrastmittel, das auch in der Perfusionsphase der Leberdiagnostik eingesetzt werden kann. Es sollte also untersucht werden, inwiefern dieser Unterschied diagnostisch bedeutsam ist. Gd-EOB-DTPA soll auf „Nicht-Unterlegenheit“ (non-inferiority) gegenüber Gd-BOPTA geprüft werden.

Für die vorliegende Arbeit wurde bei Patienten mit bekannten oder vermuteten Lebertumoren eine MRT- und CT-Untersuchung durchgeführt. Dabei wurde ihnen im Rahmen einer Doppelblindstudie eines der beiden genannten leberspezifischen MRT-Kontrastmittel verabreicht und verschiedene Sequenzen vor und nach der Applikation erstellt. Die kontrastmittelverstärkte CT diente dabei als Referenzstandard bei der Detektion und wurde auch bei der Charakterisierung der Läsionen als Vergleichsdiagnostikum herangezogen.

In der vorliegenden Arbeit wurden zunächst Applikationssicherheit und Verträglichkeit von Gd-EOB-DTPA im Vergleich zu Gd-BOPTA untersucht, wobei sowohl das subjektive Empfinden der Patienten als auch objektive Meßgrößen wie Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz) und Laborwerte vor und nach der Kontrastmitteluntersuchung dokumentiert wurden.

Für die diagnostische Aussagekraft von Gd-EOB-DTPA wurde der Tumor-Leber-Kontrast und die Abgrenzbarkeit der Läsion zum umgebenden Gewebe beurteilt. Die Detektionsrate nach Gd-EOB-DTPA-Applikation wurde mit der Detektionsrate der Nativ-MRT, der Gd-BOPTA-verstärkten MRT und der kontrastmittelverstärkten CT verglichen.

Die untersuchten Leberläsionen wurden vor und nach Kontrastmittel-Applikation charakterisiert und die Ergebnisse von MRT- und CT-Untersuchung miteinander verglichen; wenn möglich wurden die Ergebnisse eines vorher festgelegten Referenzstandards in die Bewertung miteinbezogen. Dabei wurde die Diagnosesicherheit mittels einer Werteskala angegeben, um das subjektive Empfinden der beurteilenden Radiologen möglichst zu objektivieren. Weiterhin wurden Veränderungen im morphologischen Erscheinungsbild der Läsionen vor und nach Kontrastmittelgabe beurteilt.

Das Verhalten der Gefäße nach Gd-EOB-DTPA- und Gd-BOPTA-Applikation wurde insbesondere in den dynamischen Phasen untersucht und in Relation zu den Nativaufnahmen ausgewertet.

Bei der Auswertung der MRT-Bilder wurde hinsichtlich des Lebergewebes zwischen gesunder Leber, Fettleber und zirrhotischer Leber unterschieden und die Signalintensitätsänderung für beide Kontrastmittel im Vergleich zu den nativen Werten beurteilt.

1.2 Technische Untersuchungsmethoden in der Leberdiagnostik

1.2.1 Sonographie

Die Idee, Strukturen durch Ultraschall sichtbar zu machen, wurde erstmals im Ersten Weltkrieg von dem Franzose Paul Langevin umgesetzt, um Unterseeboote zu orten. Erst 1942 erfolgte die erste medizinische Anwendung durch den Neurologen Karl Dussik. Auch heute noch wird der Ultraschall in den meisten Fachbereichen als primäres bildgebendes Verfahren genutzt, da er für den Patienten unschädlich und gleichzeitig kostengünstig ist. Aus diesen Gründen wird nach wie vor der verstärkte Einsatz von Ultraschall im Klinikalltag propagiert (Li and Hann 2005).

Als Ultraschall bezeichnet man Schall mit einer Frequenz zwischen 20 kHz und 10 GHz. In der Diagnostik werden vorwiegend Frequenzen zwischen 1 und

20 MHz verwendet. Im Schallkopf befindet sich ein piezoelektrischer Kristall, z.B. Quarz; es wird eine elektrische Wechselspannung angelegt, durch die sich der Kristall ausdehnt und zusammenzieht und so eine Ultraschallwelle erzeugt (Laubenberger 1999). Haben zwei Stoffe eine unterschiedliche Impedanz, also einen unterschiedlichen Widerstand, so wird an ihrer Grenzfläche der Schall reflektiert. Der Schallkopf sendet kurze, gerichtete Schallwellenimpulse aus, die in den unterschiedlichen Geweben verschieden stark reflektiert und gestreut werden; das bezeichnet man als Echogenität. Aus der Zeit, die der Schallimpuls braucht, bis er wieder auf den Schallkopf trifft, wo das Signal registriert wird, kann die Position der reflektierenden Struktur errechnet werden (Kauffmann 2001). Strukturen geringer Echogenität, z.B. Flüssigkeiten, stellen sich auf dem Ultraschallbild dunkel dar, Strukturen hoher Echogenität, z.B. Gase oder Knochen, hell. Auf diese Weise entstehen Querschnittsbilder ohne Nebenwirkungen für den untersuchten Organismus. Damit der Schall nicht von der Luft zwischen dem Schallkopf und der Hautoberfläche reflektiert wird, überbrückt man diesen Luftspalt mit einem stark wasserhaltigen Gel.

Die Ausbreitung der Schallwellen hängt von den Eigenschaften des untersuchten Gewebes ab; die Schallwellengeschwindigkeit c lässt sich folgendermaßen beschreiben:

$$c = \sqrt{E/\rho};$$

E steht für die Elastizitäts- bzw. Kompressibilitätseigenschaften des Gewebes, ρ ist seine Dichte. Der Schallwellenwiderstand Z , also die akustische Impedanz, wird in folgender Gleichung dargestellt:

$$Z = c \rho.$$

Mit zunehmender Frequenz steigt das Auflösungsvermögen, aber auch die Absorption, d.h. die Energie der Schallwellen wird vermehrt in Wärme umgesetzt und die Schwingungsamplitude nimmt ab. Andererseits verringert sich mit abnehmender Frequenz auch die Eindringtiefe der Schallwellen. Um ein möglichst gutes Ergebnis zu erzielen, unterteilt man den zu untersuchenden

Bereich je nach Abstand zum Schallkopf in Nah- und Fernfeld. Für das Nahfeld sind Schallköpfe mit kleinen Kristallen und hohen Frequenzen ideal. Je kleiner der Kristall ist, desto größer ist die Divergenz des Fernfeldes, deswegen benutzt man für Untersuchungen des Fernfeldes große Kristalle und niedrige Frequenzen. Mit Hilfe der sogenannten TCG-Verstärkung (time compensated gain) werden Strukturen gleicher Echogenität auch aus unterschiedlicher Tiefe im gleichen Grauton abgebildet.

Eine der wichtigsten Darstellungsarten der registrierten Echos in der bildgebenden Diagnostik ist der zweidimensionale B-Mode (B = brightness). Hierbei entsteht ein zweidimensionales Bild durch das Aneinanderreihen eindimensionaler Bildreihen, die von unterschiedlichen Scannertypen stammen. Geschieht das so schnell, daß mindestens 20 Bilder pro Sekunde entstehen, lassen sich Bewegungsabläufe darstellen; man spricht dann von Real-Time-Sonographie.

Mit der Doppler- und Farbduplexsonographie lassen sich unter Ausnutzung des Dopplereffektes Strömungsgeschwindigkeiten in Gefäßen messen. Die verschiedenen Flußrichtungen und -geschwindigkeiten werden dabei mit einer Farbkodierung (blau-rot) sichtbar gemacht.

Zunehmend wird Ultraschall auch intraoperativ eingesetzt, beispielsweise um im Rahmen einer perkutanen Thermoablation einer Leberläsion den Nekrotisierungsgrad beurteilen zu können (Jung, Clevert et al. 2003); auch der laparoskopische Einsatz von Ultraschall wird vermehrt genutzt, da er für Operateure, die Erfahrung mit dem traditionellen Ultraschall haben, schnell zu erlernen ist (Santambrogio, Bianchi et al. 2002).

1.2.2 Computertomographie (CT)

Im Jahr 1967 entwickelte der englische Physiker Godfrey Newbold Hounsfield gemeinsam mit Allan McLeod Cormack die Computertomographie und erhielt

für diese Leistung den „Nobelpreis für Physiologie oder Medizin 1979“. Die erste CT-Aufnahme an einem Menschen wurde 1971 vorgenommen.

Bei der herkömmlichen CT werden Körperquerschnitte fächerförmig von Röntgenstrahlen durchleuchtet. Dabei wird nur die interessierende Schicht durchstrahlt, um die Strahlenbelastung für den Patienten nicht unnötig zu erhöhen. Um später ein dreidimensionales Bild rekonstruieren zu können, rotiert die Röntgenröhre für jeden Querschnitt einmal um die Körperlängsachse, auf der gegenüberliegenden Seite wird die Intensitätsminderung der Röntgenstrahlen hinter dem Körper gemessen. Hierfür gibt es verschiedene Modelle; es kann z.B. gegenüber der Röntgenröhre ein elektronischer Strahlendetektor-Kranz angebracht sein, der mitrotiert, oder, was bei den heutigen CT-Geräten üblich ist, die Detektoren sind in einem vollen 360° Kreis um den Patienten angebracht (Kauffmann 2001). In der Forschung werden bereits Geräte eingesetzt, die völlig ohne Rotation arbeiten. Bei diesen Geräten befindet sich um den Patienten herum ein 360°-Kreis mit Detektoren und ein Ring aus einem Material wie z. B. Wolfram, der als Target (Ziel) für einen Elektronenstrahl dient. Dieser Elektronenstrahl kann mittels elektrischer Felder in die gewünschte Position gelenkt werden, um dort eine Röntgenstrahlung entstehen zu lassen (Samei et al. 2005). Durch diese Technik können sehr viel schneller Bilder erzeugt werden, sogar Echtzeitaufnahmen (z. B. am Herzen) sind möglich.

Ein wichtiger Parameter bei der CT-Aufnahme ist die Schichtdicke. Bei den meisten Geräten kann sie zwischen 1 mm und 10 mm betragen. Kleine Schichtdicken haben den Vorteil, daß auch kleine Strukturen mit höherer Wahrscheinlichkeit abgebildet werden, allerdings ist die Strahlenbelastung stärker, je kleiner die gewählte Schichtdicke ist (Kauffmann 2001).

Die Röntgenstrahlung wird von den verschiedenen Geweben im Körper unterschiedlich geschwächt; es lassen sich über 2000 verschiedene Dichtewerte unterscheiden, die in 20 Graustufen dargestellt werden können und denen eine

CT-Zahl in Hounsfield-Einheiten (HE) zugeordnet werden kann. Luft hat definitionsgemäß auf der Hounsfield-Skala einen Absorptionswert von -1000, Wasser von 0. Alle anderen Dichtewerte werden mit folgender Formel in die Skala eingeordnet:

$$\text{CT-Zahl} = 1000 (\mu_x - \mu_{\text{Wasser}}) / (\mu_{\text{Wasser}});$$

μ ist der Schwächungskoeffizient und beschreibt, wie stark ein Röntgenstrahl beim Durchdringen einer Materie abgeschwächt wird.

Knochengewebe hat typischerweise einen Wert von ca. 400 HE, Metall von ca. 1000 HE. Da das menschliche Auge nur weniger als 30 Graustufen voneinander unterscheiden kann, gibt es die Möglichkeit, diagnostisch relevante Graustufenbereiche herauszugreifen und mit Hilfe der "Fenstertechnik" darzustellen; dieser eingestellten Fensterbreite wird dann die ganze Graustufenskala von weiß bis schwarz zugeordnet. Alle Dichtewerte oberhalb und unterhalb dieser Fensterwahl erscheinen im Bild weiß bzw. schwarz (Schinz 1987).

Durch den Einsatz CT-spezifischer Kontrastmittel lassen sich die Dichtewerte einzelner Strukturen verändern, so daß sich beispielsweise Tumore oder Gefäße stärker vom umgebenden Gewebe abheben und auf dem CT-Bild besser beurteilt werden können.

Bei den handelsüblichen Geräten bewegt sich der Tisch, auf dem sich der Patient befindet, nicht mehr wie bei den ersten Modellen schrittweise nach jedem Schnittbild um einige Millimeter in Längsrichtung, sondern kontinuierlich. Durch diese Spiraltechnik dauert eine gesamte Untersuchung nur wenige Sekunden, außerdem lassen sich mit Hilfe eines Computers aus den Daten lückenlose dreidimensionale Bilder erstellen. Durch die Zeitersparnis und die gute Qualität dieser Bilder hat sich diese Technik im klinischen Alltag durchgesetzt (Irie and Honda 2001) (Blum 2002); da hierbei eine enorme Datenmenge erhoben wird, ist allerdings auch eine stärkere interdisziplinäre Zusammenarbeit nötig, um die Möglichkeiten dieser Technik optimal zu nutzen

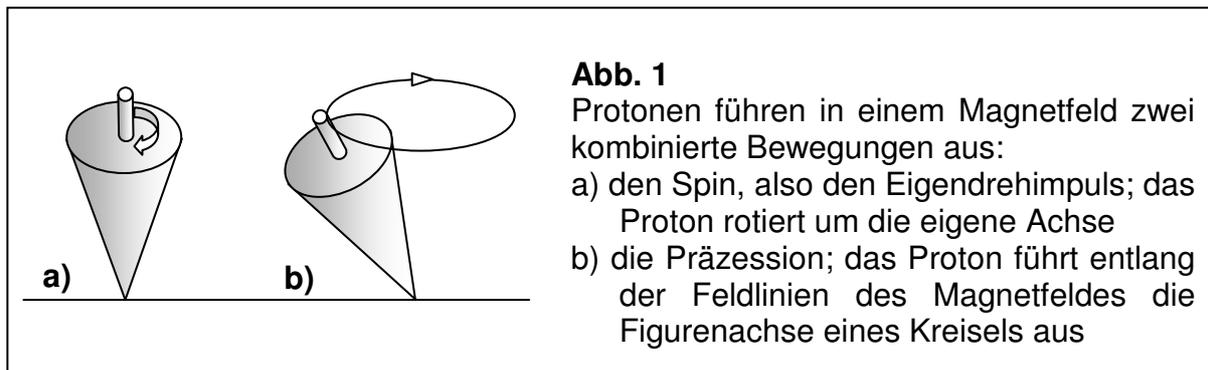
(Ceugnart and Taieb 2005). Bei vielen Geräten gibt es zusätzlich die Möglichkeit, eine höhere Auflösung zu erreichen, indem man die sogenannte HRCT-Technik (High Resolution CT) einsetzt, bei der sowohl Schichtdicke als auch die Pixel und Voxel kleiner sind als üblich.

1.2.3 Magnetresonanztomographie (MRT)

Bereits im Jahre 1946 wurde das technische Prinzip der MRT von Felix Bloch und Edward Mills Purcell unabhängig voneinander entdeckt. Für diese Entdeckung erhielten beide den „Nobelpreis für Physik 1952“. Paul C. Lauterbur und Sir Peter Mansfield entwickelten die MRT 1973 zu einem bildgebenden Verfahren weiter. Dafür bekamen sie - allerdings erst 30 Jahre später - den „Nobelpreis für Physiologie oder Medizin 2003“. Praktisch angewandt wird die MRT seit 1984; seitdem wurde sie kontinuierlich verbessert, so daß sie heute für die Diagnostik von Lebererkrankungen unverzichtbar geworden ist. Da sie in einigen Bereichen herkömmliche Methoden wie Sonographie und CT mittlerweile sogar übertrifft, wird sie immer häufiger auch als primäres bildgebendes Verfahren in der Leberdiagnostik herangezogen (Kahn 2000).

Die Funktionsweise der MRT beruht auf wenigen einfachen Prinzipien (Schild 1990): Im Kern aller Atome befinden sich Protonen, die sich permanent mitsamt ihrer positiven Ladung mit unterschiedlicher Geschwindigkeit um ihre Achse drehen; diese Bewegung wird als Spin bezeichnet. Der Gesamtdrehimpuls des Kerns (j) kann mit folgender Gleichung beschrieben werden: $j = L + s$, wobei L der Bahndrehimpuls (Bewegung im Kern) und s der Eigendrehimpuls (Spin) ist. Durch den Spin wird ein Proton-eigenes Magnetfeld erzeugt, wodurch sich die Protonen parallel oder antiparallel zum Erdmagnetfeld ausrichten. Der antiparallele Zustand ist dabei energiereicher und wird deswegen geringfügig seltener eingenommen. Es sind jedoch nur die Kerne mit einer ungeraden Anzahl an Protonen oder Neutronen, die einen von Null verschiedenen Spin und

damit verbunden ein magnetisches Moment besitzen. Gleichzeitig befinden sich die Protonen in einer ständigen Bewegung, der sogenannten Präzession, einer Kreiselbewegung, während der die Achse des Kreisels eine Kegelfigur umschreibt (siehe Abb. 1).



Die Präzessionsfrequenz, also die Anzahl der Rotationen um die Hauptfeldachse pro Sekunde, verhält sich proportional zu der Stärke des umgebenden Magnetfeldes. Sie lässt sich anhand der Larmor-Gleichung berechnen:

$\omega_0 = \gamma B_0$, wobei ω_0 die Präzessionsfrequenz (in Hertz oder Megahertz) und B_0 die Stärke des externen Magnetfeldes (in Tesla) ist; γ ist das sogenannte gyromagnetische Verhältnis und ist für verschiedene Substanzen unterschiedlich, für Protonen beträgt es 42,5 MHz/T. Tesla ist dabei die Einheit der Magnetfeldstärke; in der MRT werden üblicherweise Feldstärken zwischen 0,5 und 1,5 Tesla verwendet. 1 Tesla entspricht 10.000 Gauß, wobei das Magnetfeld der Erde etwa 0,5 Gauß beträgt (Patz 1986).

Sämtliche Protonen können als Vektoren betrachtet werden, also als gerichtete Kraft. Im Normalzustand sind diese Vektoren zufällig im Raum verteilt, so daß sich ihre magnetischen Kräfte gegenseitig aufheben, bis auf den geringen Überschuß an parallel ausgerichteten Protonen (etwa 1.000.007 parallele bei 1.000.000 antiparallelen Protonen) (Schild 1990). Das Verhältnis der Protonen in den jeweiligen Zuständen zueinander lässt sich anhand der Boltzmann-Verteilung berechnen:

$$N_{\text{antiparallel}} / N_{\text{parallel}} = \exp(-\Delta E / kT)$$

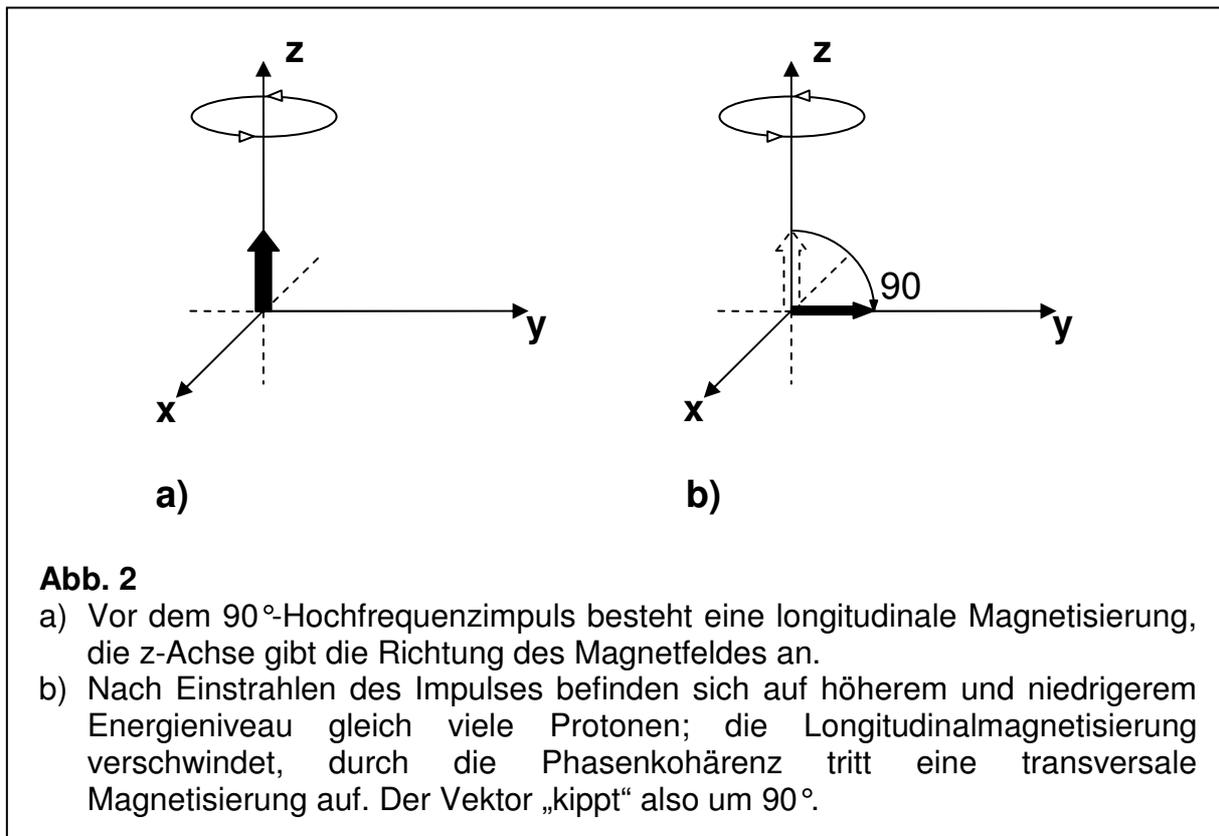
Hierbei ist k die Boltzmannkonstante ($1,3804 \cdot 10^{-23} \text{ J/K}$) und T die absolute Temperatur in Kelvin.

Je stärker das Magnetfeld ist, desto größer wird die Energiedifferenz zwischen den unterschiedlichen Energieniveaus und damit verbunden auch die Nettomagnetisierung, da sich durch eine Erhöhung der Stärke des externen Magnetfeldes das Verhältnis parallel/antiparallel zu Gunsten des parallelen Zustandes verändert. Je größer die Nettomagnetisierung, desto größer wird auch das MR-Signal, denn lediglich die überschüssigen Kerne lassen ein MR-Signal entstehen, da sich die übrigen Ladungen gegenseitig aufheben.

Bringt man also einen Patienten in ein starkes Magnetfeld, wie es sich in einem MR-Tomographen befindet, so wird er längs seiner Achse magnetisiert (Longitudinalmagnetisierung), das heißt in ihm wird ein neuer magnetischer Kraftvektor induziert. Diese Längsmagnetisierung lässt sich jedoch nicht messen, da sie in derselben Richtung wie das externe Magnetfeld verläuft.

Strahlt man nun einen Hochfrequenzimpuls in den MR-Tomographen ein, dessen Frequenz exakt mit der Präzessionsfrequenz der Protonen übereinstimmt, so können die Protonen einen Teil der Energie der Radiowelle aufnehmen; dieses Phänomen bezeichnet man als Resonanz. Durch die aufgenommene Energie wechseln die Protonen von dem parallelen in den antiparallelen Zustand, wodurch die Longitudinalmagnetisierung abnimmt; außerdem werden die Protonen bezüglich ihrer Präzession synchronisiert, sie sind „in Phase“. Ihre Magnetvektoren quer zum externen Magnetfeld addieren sich und es kommt zur Bildung eines Magnetvektors quer zum angelegten Magnetfeld (Transversalmagnetisierung). Der Winkel, um den die Gesamtmagnetisierung ausgelenkt wird, wird durch die eingestrahlte Energie beschrieben; so lenkt beispielsweise ein 90° -Impuls die Gesamtmagnetisierung um 90° aus (s. Abb. 2).

Da dieser Vektor sich ständig entsprechend der Protonenpräzession bewegt, entsteht ein Strom, der in Form eines MR-Signals aufgefangen und gemessen werden kann. Da das Magnetfeld an jeder Stelle des Körperquerschnitts unterschiedlich stark ist, ist auch die Präzessionsfrequenz unterschiedlich, so daß erkennbar ist, von welcher Stelle des Körpers das Signal stammt.



Nach jedem Hochfrequenzimpuls verlieren die Protonen die Energie wieder, d. h. sie relaxieren nach und nach. Dabei geben sie die Energie an ihre Umgebung, das sogenannte Gitter, ab. Deshalb wird die Longitudinalrelaxation auch als Spin-Gitter-Relaxation bezeichnet, die zugehörige Zeitkonstante als T_1 . Sie beschreibt die Zeit, die dafür nötig ist, das System nach einem 90°-Hochfrequenzimpuls auf 63 % seines Gleichgewichtszustandes zu bringen. Die Zeitkonstante der Transversalrelaxation, auch als Spin-Spin-Relaxation

bezeichnet, wird als T_2 abgekürzt. T_2 ist die Zeit, die benötigt wird, um das Signal auf 37 % seines Ausgangswertes zu vermindern (Van Geuns 1999).

Longitudinal- und Transversalmagnetisierung können zusammen als Summenvektor angesehen werden, der sich während der Relaxation zurück in Längsrichtung bewegt. Da er das gesamte magnetische Moment eines Gewebes darstellt, bewegt er sich hierbei spiralförmig. Der Strom, der dadurch induziert wird, wird als Signal bei der MRT empfangen. Je weiter der Vektor sich von der empfangenden Antenne entfernt, desto schwächer wird das Signal; dieses Signal wird als FID-Signal bezeichnet. FID steht für „free induction decay“ (Abklingen der freien Induktion).

Die Stärke der Longitudinalmagnetisierung (z-Achse) entspricht also der Signalintensität.

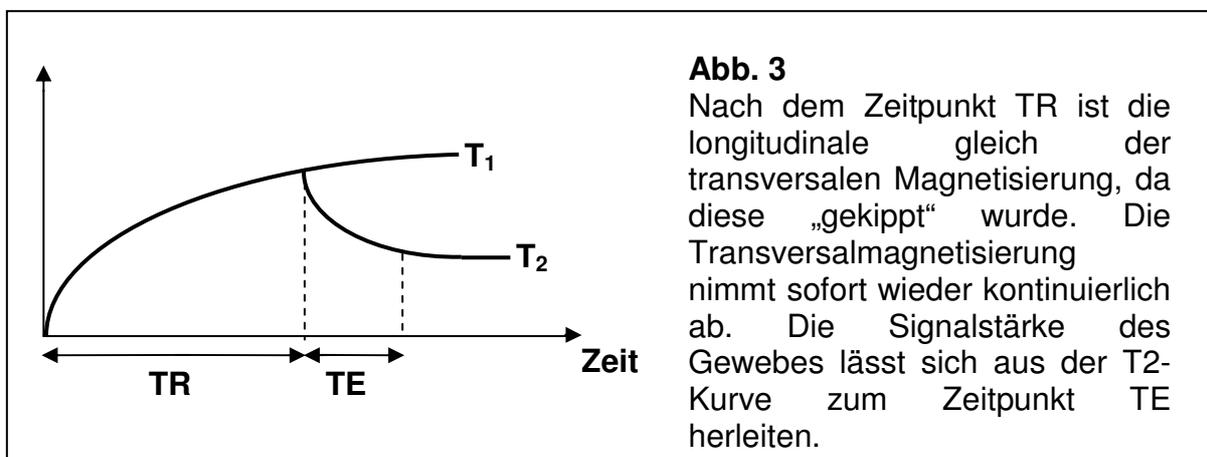
Angenommen, zwei Gewebe haben unterschiedliche Relaxationszeiten. Wird nach einem 90° -Impuls ein zweiter so eingestrahlt, daß er zu einem Zeitpunkt eintrifft, an dem das Gewebe mit dem höheren T_1 -Wert noch nicht vollständig relaxiert ist, dann ruft er in diesem Gewebe eine geringere Transversalmagnetisierung hervor als in dem anderen, also auch ein schwächeres Signal. Wählt man die TR = „time to repeat“ (Repetitionszeit) so lang, daß beide Gewebe vollständig relaxiert sind, sehen beide Gewebe auf dem MR-Bild sehr ähnlich aus. Da sich bei kürzerer TR die unterschiedliche Signalstärke bzw der Kontrast der Gewebe durch die unterschiedlichen T_1 -Werte ergibt, nennt man ein solches Bild T_1 -gewichtet ($T_1w = T_1$ weighted). Dabei gilt eine TR unter 500 ms als kurz, über 1500 ms als lang.

Ein anderer Faktor, der den Gewebekontrast beeinflusst, ist die Protonendichte bzw. Spindichte der verschiedenen Gewebe; einige Impulsfolgen bzw. Sequenzen lassen sich dazu verwenden, solche T_2 -gewichteten Bilder ($T_2w = T_2$ weighted) zu erzeugen. Wählt man also eine sehr lange TR, kommt in erster Linie die unterschiedliche Protonendichte und nicht die unterschiedliche Relaxationszeit zum Tragen.

Um ein T_2 -gewichtetes Bild zu erhalten, wird zunächst ein 90° -Impuls eingestrahlt, der zu einer Phasenkohärenz der Protonen führt, die allerdings sofort nach Abschalten des Impulses wieder nachlässt. Zu einem bestimmten Zeitpunkt $TE/2$ wird ein 180° -Impuls eingespielt, der bewirkt, daß die Präzession der Protonen genau entgegengesetzt verläuft, so daß nach einer weiteren Zeitspanne $TE/2$ erneut eine Phasenkohärenz und damit wieder ein stärkeres Signal, das Spin-Echo, vorliegt, das auch wieder nach Abschalten des Impulses nachlässt. TE steht für „Time to Echo“ (Echozeit) und bezeichnet die Zeit zwischen dem 90° -Impuls und dem Spin-Echo (als kurz bezeichnet man eine TE unter 30 ms, als lang eine über 80 ms). Dieses Spin-Echo ist aber schwächer als das erste Signal, und alle folgenden werden noch schwächer, da es immer inkonstante Inhomogenitäten im Gewebe gibt, die durch einen 180° -Impuls nicht neutralisiert werden. Diese sogenannten T_2 -Effekte bewirken also, daß die Signalstärke von Echo zu Echo abnimmt. Setzt man die Protonen keinem 180° -Impuls aus, ist die Relaxationszeit kürzer und wird als T_2^* bezeichnet, die zugehörigen Effekte als T_2^* -Effekte.

Die beschriebene Kombination aus 90° - und 180° -Impuls wird als Spin-Echo-Sequenz bezeichnet und ist eine häufig angewandte Methode in der MRT.

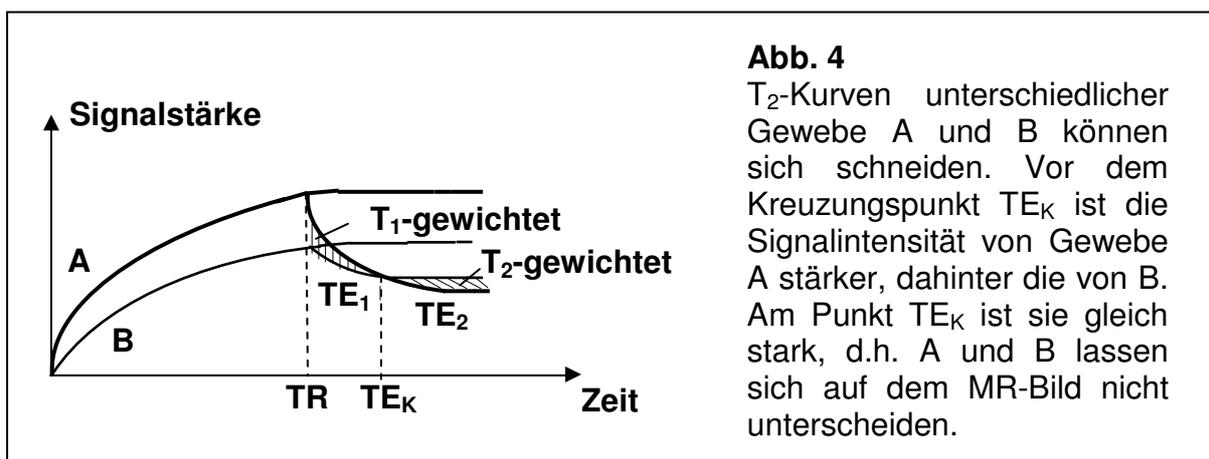
Kombiniert man T_1 und T_2 graphisch, kann man die Signalstärke eines Gewebes ermitteln (s. Abb. 3).



Wie sich ein Gewebe auf dem MRT-Bild darstellt, hängt allerdings auch noch von der gewählten Pulssequenz ab; es gibt Zeitpunkte, zu denen sich zwei Gewebe A und B nicht differenzieren lassen (s. Abb. 4).

Einfluß auf das MRT-Bild nimmt auch die Bewegung einiger Protonen, wie sie beispielsweise in Gefäßen vorkommt. Die Protonen, auf die der Hochfrequenzimpuls trifft, befinden sich möglicherweise zum Zeitpunkt der Signalaufzeichnung schon nicht mehr in dem betreffenden Gefäßabschnitt, so daß auch kein Signal zustande kommt und das Gefäß schwarz erscheint. Dies bezeichnet man als „Flow void“-Phänomen. Andererseits kann sich das Gefäß auch heller als erwartet darstellen, wenn das Signal eines zweiten 90°-Impulses anstatt durch eine teilrelaxierte Protonenmenge durch eine nachgeströmte vollrelaxierte Protonenmenge erzeugt wird. Außerdem gibt es diverse Inhomogenitäten, die durch unterschiedliche Strömungsrichtungen und –geschwindigkeiten innerhalb eines Gefäßes entstehen. Diese verschiedenen Phänomene macht man sich auf dem Gebiet der MR-Angiographie zunutze.

Neben der Spin-Echo-Sequenz gibt es einige weitere wichtige Pulssequenzen, die im Folgenden beschrieben werden sollen.



Pulssequenzen, die aus zwei 90°-Impulsen bestehen, nennt man je nach zeitlichem Abstand zwischen den Impulsen Saturation-Recovery- oder Partial-Saturation-Sequenz. Bei der Saturation-Recovery-Sequenz wählt man eine lange

TR, so daß T_2 -gewichtete Bilder entstehen, bei der Partial-Saturation-Sequenz mit kurzer TR entstehen T_1 -gewichtete Bilder.

Bei der Inversion-Recovery-Sequenz (IR-Sequenz) wird im Gegensatz zur schon beschriebenen Spin-Echo-Sequenz zuerst ein 180° -Impuls eingestrahlt, der die Richtung der Longitudinalmagnetisierung umkehrt, und danach ein 90° -Impuls, um ein meßbares Signal zu erhalten. Die Zeit zwischen 180° - und 90° -Impuls nennt man TI, also „Inversion time“ (Inversionszeit), die Zeit zwischen den Impulsfolgen wie bei anderen Pulssequenzen auch TR. Das entstehende Bild ist im Vergleich zur Partial-Saturation-Sequenz noch stärker T_1 -gewichtet. Strahlt man den 90° -Impuls in dem Moment ein, in dem die Longitudinalmagnetisierung gerade Null beträgt, entsteht durch das betreffende Gewebe kein Signal, so daß es auf dem Bild nicht dargestellt wird.

Um bei der Untersuchung Zeit zu sparen, hat man außerdem schnelle Sequenzen, auch Gradienten-Echo-Sequenzen genannt, entwickelt. Verkürzt man die TR, die den zeitintensivsten Faktor darstellt, reicht die verbleibende Zeit nicht, um den 180° -Impuls einzustrahlen, und die Longitudinalmagnetisierung erreicht zwischen den Pulsfolgen nicht das nötige Ausmaß. Diese Probleme werden gelöst, indem zur Rephasierung ein Magnetfeldgradient statt des 180° -Impulses eingesetzt wird. Das Magnetfeld des MRT wird kurzzeitig durch ein zweites, abgestuftes Magnetfeld überlagert, wodurch die Protonen schneller dephasieren. Kurz darauf wird es in umgekehrter Ausrichtung erneut eingeschaltet, wodurch die Protonen ähnlich wie nach einem 180° -Impuls wieder in Phase geraten und ein verstärktes Signal, das sogenannte Gradientenecho, zu empfangen ist. Um das Zurückkehren zur Longitudinalmagnetisierung zu beschleunigen, verwendet man außerdem statt eines 90° -Impulses Impulse, die kleinere Auslenkwinkel erzeugen, sogenannte Flip-Winkel (meist zwischen 10° und 35°).

Eine weitere Zeitersparnis kommt durch das Verwenden von „multislice imaging“ (Mehrschichttechnik) zustande, bei der man während der TR einer

Schicht bereits in anderen Schichten Messungen beginnt. Da dies zum Teil Einbußen an Qualität und eine Zunahme von Artefakten mit sich bringen kann, auf der anderen Seite jedoch mit dieser Technik auch kleinste Strukturen abgebildet werden können, sollte der Einsatz von Fall zu Fall erwogen werden (Morrin et al. 2000). Eine weitere Möglichkeit, Zeit zu sparen, ist die Verwendung von Kontrastmittel; dadurch lässt sich T_1 verkürzen und damit auch TR bzw. die Gesamtuntersuchungszeit, ohne daß die Stärke des Signals abnimmt.

Um einzelne Schichten untersuchen zu können, wird im MR-Gerät während der Einstrahlung des Hochfrequenzimpulses durch Gradientenspulen ein Gradientenfeld erzeugt, so daß der Körper des Patienten Schichten unterschiedlicher Magnetfeldstärke ausgesetzt ist. Dadurch weisen auch die Protonen in den verschiedenen Schichten unterschiedliche Präzessionsfrequenzen auf, so daß ein Hochfrequenzimpuls einer bestimmten Frequenz nur die Protonen der entsprechenden Schicht anregt. Da das Gradientenfeld, das auch Schichtselektionsgradient genannt wird, in beliebiger Ausrichtung angebracht werden kann, lassen sich nicht nur transversale, sondern die verschiedensten Schichten im Körper des Patienten selektiert darstellen.

Die Schichtdicke wird von dem Frequenzbereich des eingestrahnten Hochfrequenzimpulses bestimmt und von der Steilheit des Gradientenfeldes.

Um den genauen Punkt innerhalb einer Schicht zu bestimmen, von dem ein bestimmtes Signal ausgeht, wird ein weiteres Gradientenfeld so angelegt, daß die Präzessionsfrequenz der Protonen von einer Seite der Schicht zur anderen Seite hin ab- bzw. zunehmen. Dieser Gradient wird daher auch als Frequenzkodiergradient bezeichnet. Das Signal kann dadurch schon einer bestimmten Spalte innerhalb der Schicht zugeordnet werden; um den genauen Punkt bestimmen zu können, wird der sogenannte Phasenkodiergradient entlang dieser Spalte eingesetzt. Dadurch entsteht innerhalb der Protonen dieser Spalte ein Präzessionsfrequenz-Gefälle von einer Seite zur anderen hin. Der Gradient

wird wieder abgeschaltet, so daß die Protonen wieder eine identische Präzessionsfrequenz besitzen. Sie sind aber nicht mehr in Phase, ihre Vektoren bewegen sich versetzt zueinander. Alle Signale haben jetzt also entweder verschiedene Frequenzen, oder zwar diesselbe Frequenz, aber unterschiedliche Phasen, so daß ein Computer mittels Fourier-Transformation, einem mathematischen Verfahren, jedem Signal einen bestimmten Ort zuordnen und ein Bild erstellen kann.

1.3 Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie

Kontrastmittel dienen dazu, die Darstellung von Strukturen des Körpers in bildgebenden Verfahren zu verbessern. Man unterteilt Kontrastmittel danach, bei welchem bildgebenden Verfahren sie eingesetzt werden. Man unterscheidet vor allem Röntgenkontrastmittel und MRT-Kontrastmittel; in der Sonographie wird in erster Linie Wasser zur Kontrastverbesserung eingesetzt, da andere Ultraschall-Kontrastmittel noch zu viele Nebenwirkungen besitzen (Dijkmans et al. 2005), obwohl sie bei der Charakterisierung fokaler Leberläsionen Vorteile bringen können (Youk et al. 2003).

In der Röntgendiagnostik verwendet man Substanzen, die die Absorption der Röntgenstrahlen verstärken, also röntgenpositiv sind, oder abschwächen, sich also röntgennegativ verhalten. MRT-Kontrastmittel funktionieren anders; eine Kontrastverstärkung kommt hier durch die Beeinflussung der Relaxationszeiten T_1 und T_2 zustande.

Sie verbessern häufig die Detektion und Charakterisierung beispielsweise von fokalen Leberläsionen, wenn CT und Ultraschall keine aussagekräftigen Ergebnisse liefern (Harisinghani et al. 2001) (Balci and Semelka 2005). Geeignet sind sogenannte paramagnetische Substanzen, also Moleküle, die in verschiedenen Elektronenorbitalen ungepaarte Elektronen besitzen, deren parallele Spins sich zu einem Netto-Elektronenspin summieren. Hierdurch

entsteht ein starkes magnetisches Wechselfeld, das die Relaxation der nahegelegenen Protonen stimuliert. Bei diamagnetischen Molekülen sind die Orbitale paarweise besetzt, die entgegengesetzt ausgerichteten Spins heben ihr magnetisches Moment gegenseitig auf, so daß benachbarte Protonen unbeeinflusst bleiben. Je größer die Anzahl ungepaarter Elektronen ist, umso stärker ist die Kontrastmittelwirkung.

Solche paramagnetische Kontrastmittel sind vor allem die Metallionen der Übergangsmetalle und der Seltenen Erden. Einen besonders starken paramagnetischen Effekt weist das häufig eingesetzte Gd^{3+} -Ion mit 7 ungepaarten Elektronen auf. Eine weitere Möglichkeit besteht in dem Einsatz von superparamagnetischen Substanzen, z.B. Eisenoxidpartikel unterschiedlicher Größe. Durch die Anordnung paramagnetischer Atome in einem Kristallgitter wird ihr magnetisches Moment um den Faktor 10 - 1000 verstärkt, allerdings nur solange sie sich in einem externen Magnetfeld befinden. In dem fluktuierenden magnetischen Wechselfeld, das die ungepaarten Elektronen erzeugen, treten unter anderem Frequenzen auf, die mit der Präzessionsfrequenz der Protonen übereinstimmen und so die T_1 -Relaxationszeit verkürzen, gleichzeitig führt das magnetische Wechselfeld zu einem Verlust an Phasenkohärenz und damit zu einer Verkürzung der T_2 -Relaxationszeit. Generell bewirken paramagnetische Substanzen in niedrigen Konzentrationen vor allem eine Verkürzung der T_1 -Relaxationszeit mit einer Signalintensitätszunahme des Gewebes in T_1 -gewichteten Sequenzen, daher werden sie auch als T_1 - oder positive Kontrastmittel bezeichnet; erst in hohen Konzentrationen überwiegt die Verkürzung der T_2 -Relaxationszeit mit einer Abnahme der Signalintensität.

Superparamagnetische Substanzen führen durch ihr extrem hohes magnetisches Moment vor allem zu einer Verkürzung der T_2 -Relaxationszeit mit einer starken Abnahme der Signalintensität des Gewebes in T_2 -gewichteten Sequenzen; allerdings zeigen insbesondere geringe Konzentrationen kleiner superparamagnetischer Eisenoxidpartikel auch einen starken T_1 -Effekt.

Eine Einteilung der Kontrastmittel erfolgt nach den Eigenschaften und Anwendungsmöglichkeiten der einzelnen Substanzen.

1.3.1 Extrazelluläre Kontrastmittel

Die gebräuchlichen extrazellulären niedermolekularen Kontrastmittel bestehen aus dem Gd^{3+} -Ion als Zentralatom und einem Liganden und haben ein Molekulargewicht von höchstens 1 kDa. Dadurch, daß das Gd^{3+} -Ion in einem hydrophilen Komplex gebunden ist, wird seine toxische Wirkung aufgehoben (Carr and Hall 1984). Bekannte Vertreter dieser Gruppe sind ionische Kontrastmittel wie Gd-DTPA (Magnevist[®]) und Gd-DOTA (Dotarem[®]) und nicht-ionische Kontrastmittel wie Gd-DTPA-BMA (Omniscan[®]) und Gd-HP-DO₃A (Pro Hance[®]). Die Pharmakokinetik dieser Komplexe wird von den Liganden bestimmt, sie folgen nach intravenöser Applikation einer Kinetik 2. Ordnung; nach einer kurzen intravasalen Phase diffundieren sie ins Interstitium und verteilen sich im Extrazellulärraum. Die Elimination erfolgt renal, wobei selbst bei vorgeschädigter Niere bisher keine Verschlechterung der Nierenfunktion nachgewiesen werden konnte. Leichte Nebenwirkungen wie Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel etc. treten auch im Vergleich zu anderen Kontrastmitteln sehr selten auf, nämlich in etwa 1-2 % der Fälle, schwere anaphylaktoide Reaktionen seltener.

1.3.2 Gewebespezifische Kontrastmittel

Während extrazelluläre Kontrastmittel die Signalintensität unspezifisch steigern, führen diese Kontrastmittel zu einer gewebespezifischen Signalintensitätsänderung.

In der Leberdiagnostik werden vor allem hepatobiliäre paramagnetische T₁-Kontrastmittel und RES-spezifische T₂-Kontrastmittel (RES = retikulo-endotheliales System) eingesetzt, wenn ein Verdacht auf fokale Leberläsionen

besteht (Schneider et al. 2005). Hepatobiliäre Kontrastmittel sind beispielsweise Gd-BOPTA (Multihance[®]), Gd-EOB-DTPA (Primovist[®]) und Mn-DPDP (Teslascan[®]), wobei Mn-DPDP nicht als Bolus appliziert werden kann; nur dadurch erreicht es eine mit extrazellulären Kontrastmitteln vergleichbar niedrige Nebenwirkungsrate, während das Auftreten von Nebenwirkungen beim Einsatz von Gd-BOPTA und Gd-EOB-DTPA auch nach Bolusgabe selten ist.

RES-spezifische Kontrastmittel bestehen aus superparamagnetischen Eisenoxidpartikeln, auch SPIO (small particles of iron oxide) genannt, die mit Dextranen oder Carboxydextranen beschichtet sind, um die Verträglichkeit zu verbessern und eine intravasale Aggregation zu vermeiden. Sie werden über das RES in die Leberzellen aufgenommen und bewirken eine deutliche Abnahme der Signalintensität. Eingesetzt wird zum Beispiel AMI-25 (Endorem[®]) und SH U555A (Resovist[®]), das als Bolus appliziert werden kann. AMI-25 sollte langsam infundiert werden, da andernfalls häufiger ursächlich unklare Rückenschmerzen beobachtet wurden.

Außer für die Leber stehen auch noch für Lymphknoten spezifische Kontrastmittel zur Verfügung. Hierfür werden sehr kleine Eisenoxidpartikel, sogenannte USPIO (ultra small particles of iron oxide) verwendet. Sie werden nicht so schnell in die Leber aufgenommen und erreichen über Makrophagen Lymphsystem und Knochenmark. AMI-227 (Sinerem[®]) beispielsweise soll bei nicht pathologisch veränderten Lymphknoten zu einem homogenen Signalverlust führen, während metastatisch veränderte Lymphknoten sich in T₁-gewichteten Sequenzen heterogen hyperintens darstellen sollen. AMI-227 muß langsam infundiert werden, die Untersuchung erfolgt erst am nächsten Tag.

1.4 Die Leber

Die Leber ist das zentrale Stoffwechselorgan des menschlichen Körpers. Makroskopisch gliedert sie sich in Lobus dexter und sinister, also einen rechten

und linken Leberlappen. Im medialen Teil des rechten Lappens lassen sich außerdem zwei kleinere Lappen, Lobus caudatus ventral und Lobus quadratus dorsal abgrenzen. Unabhängig von dieser Einteilung gibt es noch die Gliederung in Segmente. Ihr liegt das Verzweigungsmuster der Leitungsbahn-Trias, bestehend aus A. Hepatica, V. portae und Gallengangsystem, zugrunde. Weit verbreitet ist das Modell von C. Couinaud aus dem Jahr 1957 (s. Abb. 5).

Die Einteilung nach Couinaud definiert 8 Lebersegmente, die durch die Trias eines Pfortaderastes, eines Leberarterienastes und eines Gallenganges versorgt bzw. drainiert werden. Dabei werden die Segmente 2 bis 4 vom linken Hauptast, die Segmente 5 bis 8 vom rechten Hauptast der Gefäßtrias versorgt. Der Lobus caudatus erhält Zuflüsse aus beiden Hauptästen. Von diesem Segmentmodell sind mehrere Variationen bekannt. Die häufigste Variante (Drenckhahn 1994) wird in ungefähr 48 % der Fälle angetroffen. Dabei wird die Vorderfläche des linken Leberlappens zu etwa gleichen Teilen von den Segmenten 1 bis 4 gebildet, während bei der zweithäufigsten Form, die in etwa 20 % der Fälle vorkommt, die Vorderseite des linken Leberlappens vor allem von den Segmenten 3 und 4 gebildet wird.

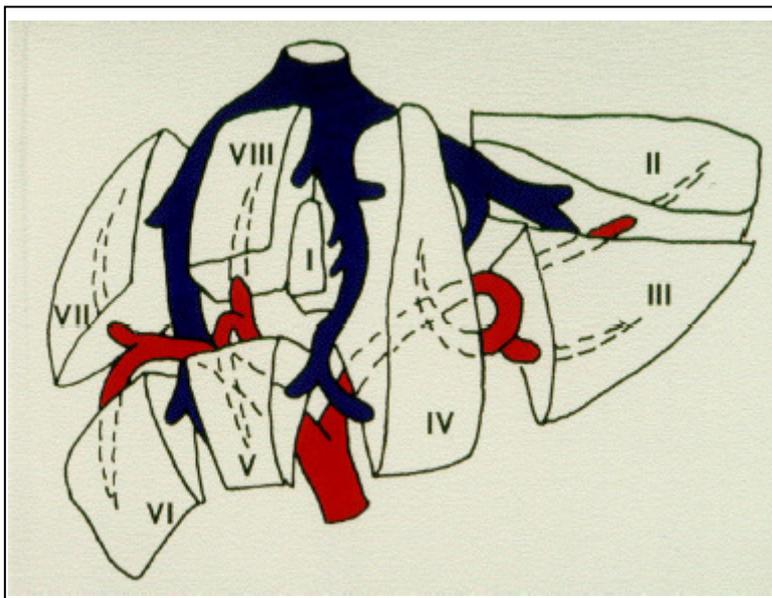


Abb. 5
Modifiziertes Modell der
Segmenteinteilung der
Leber nach Couinaud /
Bismuth

Da Blutversorgung und biliäre Drainage eines Segments unabhängig von den restlichen Segmenten sind, lassen sich Operationen am schonendsten

durchführen, wenn sich der Operateur bei Resektionen an diese funktionelle Gliederung hält.

1.4.1 Diffuse morphologische Veränderungen des Lebergewebes

1.4.1.1 Fettleber

Studien zufolge haben etwa 10 – 24 % der Gesamtbevölkerung eine Steatosis hepatis (Dam-Larsen et al. 2004). Ein vermehrter Fettgehalt der Leber liegt bereits bei einem Fettgehalt über 5 % vor. Bei bis zu 50 % Fettgehalt spricht man von einer Leberzellverfettung, bei mehr als 50 % von einer Fettleber. Hauptursache einer Verfettung der Leber ist zu hoher Alkoholkonsum. Der toxische Alkohol schädigt die Leber zum einen direkt, zum anderen verändert er Stoffwechselfvorgänge in der Leberzelle so, daß vermehrt Fette in die Zelle eingelagert statt abtransportiert werden. Ständiger Alkoholkonsum induziert das Cytochrom-P450-abhängige mikrosomale ethanoxidierende System, so daß der Alkohol nicht mehr nur von der Alkoholdehydrogenase abgebaut wird. Der dadurch gesteigerte Sauerstoffverbrauch führt zu einer läppchenzentralen Hypoxie, wodurch das lebertoxische Alkohol-Abbauprodukt Azetaldehyd langsamer zu Essigsäure abgebaut wird, außerdem kommt es zu einer verminderten Oxydierung der Fettsäuren, so daß die Hepatozyten verfetten.

Neben dem übermäßigen Alkoholkonsum sind einige Stoffwechselkrankheiten wie Diabetes mellitus oder Morbus Wilson Risikofaktoren für die Entstehung der Fettleber. Auch eine Schwangerschaft kann zu einer meist reversiblen Form der Leberverfettung führen. Hat eine Fettleber andere Ursachen als Alkohol, bezeichnet man das Krankheitsbild als „nichtalkoholische Steatohepatitis“ (NASH).

Wird die Ursache einer Fettleber konsequent behandelt, wobei Alkoholkarenz immer zur Behandlung dazugehört, ist sie reversibel, andernfalls kann sie im weiteren Verlauf in eine Leberzirrhose übergehen. Laut Dam-Larsen et al.

(Dam-Larsen et al. 2004) wurden in einer Studie 215 Fettlebern biopsiert, ca. die Hälfte alkoholisch bedingt, die andere Hälfte nicht; in den folgenden 9 Jahren entwickelten 22 Patienten der ersten Gruppe eine Zirrhose, aber nur einer der NASH-Patienten. Auch war die Todesrate in der ersten Gruppe signifikant erhöht.

Die Fettleber zeigt sich im Ultraschall als vergrößerte, verformbare Leber mit erheblich vermehrter Echogenität. Im Labor ist vor allem mit einer Erhöhung der γ -GT zu rechnen, bei Fettleberhepatitis zusätzlich mit erhöhten Transaminasen. In einer Biopsie lassen sich fein- bis grobtropfige Fetteinlagerungen erkennen; in der MRT kann man speziell in den fettgewichteten Sequenzen (FS = fat saturation) den erhöhten Fettgehalt der Leber nachweisen.

1.4.1.2 Leberzirrhose

Die Leberzirrhose ist das gemeinsame Endstadium einer Vielzahl von chronischen Erkrankungen und Schädigungen der Leber und ist gekennzeichnet durch die Zerstörung der Läppchen- und Gefäßstruktur der Leber mit entzündlicher Fibrose und Ausbildung bindegewebiger Septen. Die Hauptursachen einer Zirrhose in Europa sind die toxische Schädigung durch Alkohol und Infektionen, meist durch das Hepatitis B- oder C-Virus hervorgerufen. In einer kanadischen Studie (Ramstedt 2003) zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem durchschnittlichen Pro-Kopf-Alkoholkonsum der Bevölkerung und der Leberzirrhose-Todesrate.

Andere Gründe für eine Zirrhose sind beispielsweise Autoimmunerkrankungen der Leber, chronische Entzündungen durch Gallestau oder metabolische Lebererkrankungen. Die Leberzirrhose wird nach den Kriterien der WHO (World Health Organisation) anhand morphologischer Kriterien definiert. Es zeigen sich diffuse, über die ganze Leber verbreitete fibrotische Veränderungen, die durch einen bindegewebigen Umbau des Leberparenchyms entstehen. Die

normale Läppchenstruktur ist nicht mehr nachweisbar, sondern durch knötchenartige Neubildungen ersetzt. Es bilden sich fibrotische Stränge, so daß die Blutversorgung der einzelnen Leberläppchen gestört wird und weitere Zellen absterben und durch Bindegewebe ersetzt werden. Das Bindegewebe schrumpft im Laufe der Zeit, dadurch werden Form und Funktion sich neu bildender Leberzellen gestört. Die Durchblutung und der Galleabfluss sind behindert. Die Leber wird härter und höckeriger und, häufig nach einer anfänglichen Größenzunahme, im Endstadium meist kleiner; der zirrhotische Umbau ist irreversibel. Geheilt werden können Patienten, die an einer Leberzirrhose leiden, nur durch eine Lebertransplantation. Gentherapie als Heilansatz befindet sich noch im Forschungsstadium, wird aber für die Zukunft als vielversprechend angesehen (Yang and Gao 2004).

Schreitet die Leberzirrhose fort, kann dies unter anderem zu Komplikationen wie Aszites, Ösophagusvarizen, Hepatischer Enzephalopathie oder einem Leberzellkarzinom führen. Anhand der klinischen und laborchemischen Symptome erfolgt eine Einteilung von A (leichte Zirrhose) bis D (sehr schwere Zirrhose) nach Child-Pugh (Greten 2001).

Eine Ultraschalluntersuchung liefert meist erste Hinweise darauf, ob eine Zirrhose vorliegt. In diesem Fall weist die Leber eine vermehrte Echogenität auf, sie wirkt inhomogen und knotig verändert. Im Labor können unter anderem die Cholinesterase, der Quickwert, Antithrombin III und Albumin i.S. erniedrigt sein, während mit einer Erhöhung der Leberenzyme und des Ammoniaks zu rechnen ist. Die sicherste Diagnose liefert jedoch die Leberpunktion mit histologischer Untersuchung der entnommenen Probe; man kann die oben beschriebenen bindegewebigen Veränderungen nachweisen. Auch in der MRT lässt sich eine Zirrhose nachweisen, insbesondere durch den Einsatz von Kontrastmitteln; die zirrhotische Leber kann dadurch auf dem MRT-Bild verändert erscheinen, da sie weniger Kontrastmittel aufnimmt als eine gesunde Leber.

1.4.2 Fokale morphologische Veränderungen des Lebergewebes

1.4.2.1 Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Schon seit Jahren steigt die Inzidenz des HCC weltweit an (Okuda 2000).

Ungefähr 80 % aller hepatozellulären Karzinome entstehen auf dem Boden einer Leberzirrhose, die bereits vor Jahren als wichtiger Risikofaktor für die Entstehung des HCC identifiziert wurde (Polterauer 1982). Die Häufigkeit für das Auftreten eines HCC hängt auch von der Ursache der Leberzirrhose ab. Für Patienten mit einer chronischen Hepatitis B- oder C-Virusinfektion ist das Risiko, an einem HCC zu erkranken, sehr hoch; durchschnittlich entwickeln im Jahr ca. 0,5 % dieser Patienten ein Leberzellkarzinom. Bei alkoholischer Leberzirrhose und Leberzirrhose aufgrund einer Hämochromatose ist das Risiko an einem hepatozellulären Karzinom zu erkranken ebenfalls erhöht (Gerharz 2001); ist die Grunderkrankung eine Autoimmunhepatitis oder ein Morbus Wilson, ist das Risiko etwas geringer. Fast 70 % der westlichen Leberzirrhosen entstehen durch übermäßigen Alkoholkonsum (Saunders 1981).

Um die Wahrscheinlichkeit, an einem HCC zu erkranken, niedrig zu halten, sollten die oben genannten Risikofaktoren konsequent behandelt oder von vorneherein vermieden werden.

Nach Schätzungen von Epidemiologen könnten durch weltweite Impfungen gegen das Hepatitis B-Virus in der Kindheit bis zu 60 % aller hepatozellulären Karzinome verhindert werden. Eine erfolgreiche Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C bzw. eine konsequente Senkung der Körpereisenspeicher durch regelmäßige Aderlässe bei Patienten mit Hämochromatose reduziert ebenfalls die Häufigkeit von Lebertumoren.

Erste diagnostische Hinweise liefern Ultraschall der Leber und die Bestimmung des Alpha-Fetoproteins (AFP) aus dem Blut; dieser Tumormarker ist jedoch bei bis zu 30 % der Patienten falsch negativ. Bei einem auffälligen Befund muss die

Diagnose mit einer MRT- oder CT-Untersuchung gesichert werden. In der Regel sollte ein verdächtiger Leberherd punktiert werden um die Diagnose histologisch zu bestätigen. Die Prognose beim HCC ist immer noch ungünstig. Ohne Behandlung beträgt die 3-Jahres-Überlebensrate selbst bei kleinen Tumoren nur 13 % (Choi 1990). Die erfolgreichste Behandlungsmethode ist die Resektion, die jedoch nur in 10-20 % aller Fälle durchgeführt werden kann und auch dann eine Rezidivrate von ca. 50 % aufweist. Ein weiterer kurative Therapieansatz ist die Lebertransplantation (Jeng 2000), die ähnlich gute Ergebnisse wie die Leberteileresektion hervorbringt. Einspritzen von konzentriertem Alkohol in den Tumor, Radiothermoablation oder eine intraarterielle Chemotherapie sind bisher vorwiegend palliative Therapien.

1.4.2.2 Lebermetastase

Lebermetastasen sind sekundäre Lebertumoren. Sie entstehen aus Absiedlungen von Krebszellen, die aus anderen Tumoren über Blut- oder Lymphgefäße in die Leber gelangen und sich dort weiter vermehren. Bei etwa einem Drittel aller Patienten mit bösartigen Tumoren lassen sich Lebermetastasen nachweisen. Häufigste Primärtumore sind das kolorektale Karzinom und das Pankreaskarzinom (Greten 2001), aber auch das Magenkarzinom, das Bronchialkarzinom, das Mammakarzinom, das Uteruskarzinom, Schilddrüsenkarzinome und das maligne Melanom. Grundsätzlich kann jeder maligne Tumor Lebermetastasen bilden. Symptome treten häufig erst spät auf und sind unspezifisch. Die Diagnose lässt sich mittels Sonographie, CT oder MRT stellen; ist der Primärtumor bekannt, ist keine Probebiopsie nötig, die Metastase sollte direkt im Ganzen entfernt werden; denn eine Resektion stellt bisher mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 24-38 % (Yoon and Tanabe 1999) die beste Therapiemöglichkeit dar. Bei unbekanntem Primärtumor sollte eine Gewebeprobe entnommen und histologisch untersucht werden. Das

Untersuchungsergebnis kann Hinweise auf die Herkunft der Metastase geben bzw. klären, ob es sich nicht doch um einen primären Lebertumor handelt.

Die Therapiemöglichkeiten hängen sehr vom jeweiligen Stadium der Tumorerkrankung ab; in frühen Stadien mit wenig Metastasen ist durch eine Leberteilektomie die vollständige Heilung möglich. In weiter fortgeschrittenen, inoperablen Stadien besteht die Möglichkeit, durch eine neoadjuvante venöse Chemotherapie oder eine gezielte intraarterielle Chemotherapie eine Tumorverkleinerung zu bewirken, wodurch die Metastase evtl. operabel wird. Weitere Behandlungsmöglichkeiten sind die Chemoembolisation, die Laserinduzierte Interstitielle Thermotherapie (LITT) und die Alkoholinjektion, außerdem die Kryo- und Hyperthermie.

1.4.2.3 Fokal Noduläre Hyperplasie (FNH)

Die Fokal Noduläre Hyperplasie ist ein gutartiger, bindegewebiger Lebertumor mit einer Inzidenz von 1-2 %, der besonders häufig bei Frauen im Alter zwischen 20 und 50 Jahren zu finden ist (Uggowitz et al. 2000).

Ätiologisch ist die FNH eine hyperplastische Reaktion auf eine vorbestehende Gefäßmalformation der Leber (Ji et al. 2000). In den meisten Fällen tritt eine FNH solitär auf, sie ist jedoch auch überzufällig häufig mit anderen Gefäßmißbildungen wie Hämangiomen oder Adenomen vergesellschaftet, so daß eine gemeinsame Ätiologie dieser Läsionen naheliegend scheint (Di Carlo et al. 2003). Sie ist scharf begrenzt, kann gestielt sein und besitzt keine Kapsel. Ein charakteristisches Merkmal ist die zentrale sternförmige Narbe mit einer grossen Arterie, deren Äste radiär in die Peripherie ziehen; zwischen diesen Ästen befinden sich Hepatozyten. Das narbige Gewebe innerhalb der FNH besteht aus vergrößerten Portalfeldern mit zuführenden Gefässen und Gallengängen.

Die Größe der Läsionen verändert sich in der Regel nicht, es sind jedoch Fälle beschrieben, in denen es durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva oder durch eine Schwangerschaft zu einer Grössenzunahme kam. In anderen Studien konnte

jedoch kein Zusammenhang zur Einnahme oraler Kontrazeptiva festgestellt werden (Mathieu and Dhumeaux 2000). Eine Tendenz zur malignen Entartung ist nicht bekannt, selten kann es zu Komplikationen wie Blutungen oder Nekrosen kommen. Die meisten Patienten mit einer FNH sind asymptomatisch. Die Diagnose wird mit Hilfe von Sonographie, CT oder MRT gestellt. Gerade im Kontrastmittel-verstärkten MRT zeigt sich ein für die FNH typisches Anflutungsverhalten. Die Laborwerte sind meist normal, eine Leberbiopsie ist in der Regel nicht notwendig; die Läsion sollte allerdings beobachtet werden. Solange keine Komplikationen auftreten, ist eine Behandlung nicht nötig (Hussain et al. 2004).

1.4.2.4 Hämangiom

Leberhämangiome sind die häufigsten gutartigen mesenchymalen Lebertumore beim Menschen, sie kommen in Leberautopsien mit einer Inzidenz von ca. 7 % vor (Karhunen 1986). Diese sogenannten Blutschwämmchen sind in den meisten Fällen angeborene Gefäßmißbildungen und können einzeln oder beidseitig auftreten. Die meisten Patienten sind zwischen 30 und 50 Jahre alt, Frauen sind 3 mal häufiger betroffen als Männer. Eine deutliche Grössenzunahme konnte zwar bei einzelnen Patienten beobachtet werden, die Gründe für dieses eher ungewöhnliche Wachstumsverhalten sind jedoch ungeklärt. Fälle von Entartung sind nicht bekannt. Komplikationen wie spontane oder traumatische Rupturen sind insgesamt selten; wenn sie auftreten, sind meist grosse, peripher gelegenen Tumoren betroffen. Häufiger kommt es im Rahmen von Leberbiopsien und Feinnadelpunktionen zu Rupturen oder Einblutungen in das Hämangiom. Aus diesem Grund wurden diese Untersuchungsmethoden weitgehend von den bildgebenden Verfahren, also Sonographie, CT und MRT, abgelöst. Häufig werden Hämangiome bei Ultraschalluntersuchungen als Zufallsbefund entdeckt, sie erscheinen als echoreiche rundliche Tumoren in der Leber, die direkt einem Gefäß benachbart sind.

Die meisten Patienten sind beschwerdefrei und benötigen keine Behandlung; ist das Hämangiom jedoch symptomatisch und hat eine Größe > 10 cm, sollte es reseziert werden (Popescu et al. 2001). Eine weitere Möglichkeit mit guten Langzeiterfolgen stellt die lokale Ethanol-Injektion dar (Veriasova et al. 2003).

1.4.2.5 Zyste

Leberzysten sind gutartige flüssigkeitsgefüllte Hohlräume der Leber. Sie sind meist angeboren, können aber auch im Rahmen degenerativer Prozesse erworben sein, und kommen mit einer Häufigkeit von bis zu 15 % in der gesunden Bevölkerung vor. Sie lassen sich sehr gut sonographisch nachweisen, typischerweise stellt sich eine Zyste echofrei und glatt begrenzt mit dorsaler Schallverstärkung dar. Auch im CT oder MRT sind sie deutlich von anderen Läsionen zu unterscheiden.

Sie verursachen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle keine Beschwerden und entarten nicht; aus diesem Grund müssen sie in der Regel auch nicht therapiert werden, es sei denn eine große Zyste verursacht Beschwerden oder drückt auf V. cava oder Gallenwege. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, die Zyste zu punktieren und mit 96-prozentigem Ethanol zu veröden (Krechler et al. 2000). Hierbei sollte aber ein Sicherheitsabstand zur Leberoberfläche eingehalten werden. Die Zyste kann auch, wenn die Entfernung notwendig ist und es sich nicht um eine parasitäre Zyste handelt, laparoskopisch gefenstert werden, da dies nachweislich auch langfristig zu einer Verbesserung der Beschwerden führt (Civello et al. 2005).

2 Material und Methoden

2.1 Studienaufbau

Es handelt sich bei der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie um eine multizentrisch angelegte, randomisierte Doppelblindstudie in der Phase IIIb der klinischen Prüfung.

Die Daten der vorliegenden Arbeit stammen aus der Untersuchung von 32 Patienten im eigenen Kollektiv. Die Hälfte der Patienten erhielt Gd-EOB-DTPA, der Kontrollgruppe wurde Gd-BOPTA appliziert. Innerhalb von 24 Stunden vor der MRT-Untersuchung und 24 Stunden danach wurden die Patienten körperlich untersucht, ihre Vitalparameter dokumentiert und eine umfassende laborchemische Untersuchung von Blut und Urin anhand des Studienprotokolls vorgenommen.

Vitalparameter und subjektives Befinden des Patienten wurden außerdem 5, 10 und 20 Minuten nach Injektion des Kontrastmittels und nach Abschluß der gesamten Untersuchung überprüft. Innerhalb von 4 Wochen vor oder nach der Studien-MRT wurde als Referenzstandard eine CT-Untersuchung der Leber durchgeführt.

Die Genehmigung der Studie durch eine unabhängige Ethikkommission lag bereits zu Beginn der Studie vor; der Aufbau der Studie entspricht den Bestimmungen der Deklaration von Helsinki und den ICH-GCP-Richtlinien vom 17.01.1997.

Alle Probanden wurden von einem approbierten Arzt über den Ablauf der Studie, Risiken und mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt und stimmten der freiwilligen Teilnahme schriftlich zu.

2.2 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasste 32 Patienten. Die Auswahl der Patienten erfolgte nach festgelegten Ein- und Ausschlußkriterien. Studienteilnehmer waren Männer oder Frauen mit bekannten oder auch nur vermuteten fokalen Leberläsionen. Es sollte ausreichend gesundes Lebergewebe vorhanden sein, daß eine ROI (region of interest) mit einem Mindestdurchmesser von 2cm vermessen werden konnte; Lebergewebe schließt dabei diffuse Leberpathologien mit ein. Es wurde 4 Wochen vor oder nach der MRT-Untersuchung eine CT-Untersuchung erstellt. Die Patienten mussten außerdem willens und dazu in der Lage sein, an allen geforderten Untersuchungen und Nachuntersuchungen der Studie teilzunehmen. Außerdem musste für jeden Patienten eine schriftliche, vom Patienten unterschriebene Aufklärung und Einverständniserklärung vorliegen.

Folgende Ausschlußkriterien wurden definiert:

- Patienten, die unter 18 Jahre alt sind
- Patienten, die schon einmal an einer Studie zu Gd-EOB-DTPA oder innerhalb von 30 Tagen vor Eintritt in die Studie an einer anderen Medikamentenstudie teilgenommen haben
- stillende Patientinnen
- Patientinnen, bei denen eine Schwangerschaft nicht ausgeschlossen wurde
- Patienten mit Kontraindikationen gegen MRT-Untersuchungen
- Patienten, bei denen eine Kontrastmittelgabe oder eine Leberbiopsie 24 Std vor oder nach der Studienuntersuchung geplant ist
- Patienten, die 4 Wochen vor der Studienuntersuchung ein anderes Leberspezifisches Agens erhalten haben
- Patienten, die in der Vergangenheit oder während des Zeitraums der Studie ein intra-arterielles Lipidol-Kontrastmittel erhalten haben oder sollen

- Patienten, die sich in einer zytotoxischen Chemo- oder Radiotherapie befinden oder deren klinischer und laborchemischer Zustand aus anderen Gründen instabil ist
- Patienten, bei denen während des Studien-Zeitraums eine Operation vorgenommen werden soll
- Patienten, bei denen 2 Wochen vor der MRT-Untersuchung oder zwischen CT- und MRT-Untersuchung eine lokale oder systemische Lebertumor-Therapie stattfinden soll
- Patienten mit schweren anaphylaktischen Reaktionen auf Medikamente in der Vorgeschichte
- Patienten mit einer bekannten oder vermuteten schweren Niereninsuffizienz (Kreatininclearance < 30 ml/min)

2.3 Verwendete Kontrastmittel

Den Patienten wurde entweder eine Dosis von 0,025 mmol/kg KG von Gd-EOB-DTPA oder 0,05 mmol/kg KG von Gd-BOPTA intravenös als Bolus verabreicht, gefolgt von 20 ml einer 0,9 prozentigen Kochsalzlösung. Beides wurde mit einer Geschwindigkeit von etwa 2 ml/s injiziert.

2.3.1 Gd-EOB-DTPA

Gd-EOB-DTPA (Gadolinium-Ethoxy-Benzyl-Diethylen-Triamin-Pentaacetyl-Acid) ist ein ionisches, stark wasserlösliches Gadolinium-Chelat. Die Dosierungsempfehlung des Herstellers beträgt 0,025 mmol/kg KG bei einer Konzentration von 0,25 mol/l. Chemisch gesehen ist es eine Weiterentwicklung des extrazellulären paramagnetischen Kontrastmittels Gd-DTPA (Magnevist[®]), dem eine lipophile Ethoxybenzylgruppe angehängt wurde (Huppertz 1997), und wird als Kontrastmittel für T₁-gewichtete Sequenzen verwendet. Es wird von

den Hepatozyten durch einen organischen Anionen-Transporter in der Zellmembran aufgenommen und zeigt eine biphasisches Enhancement; zunächst ein unspezifisches durch die Leberperfusion, danach ein spezifisches durch die Aufnahme in die Zellen. Die hepatobiliäre Phase erreicht ihr Maximum 10-20 min nach Injektion. Die Ausscheidung erfolgt zu 50 % renal, der Rest wird ATP-abhängig unter Mitwirkung der Gluthation-S-Transferase hepatobiliär ausgeschieden (Kaplowitz 1980). Die Halbwertszeit im Blut ist nur kurz, die hepatobiliäre Ausscheidung folgt dabei einer Sättigungskinetik (Michaelis-Menten-Kinetik), während sich die renale Ausscheidung linear steigern lässt (Eliminationskinetik 1.Ordnung).

Die Osmolalität von Gd-EOB-DTPA bei 37°C beträgt 0.884 osmol/kg H₂O, die Viskosität 1,23 mPa*s. Die Plasma-Eiweiß-Bindung beträgt ebenso wie bei Gd-BOPTA etwa 10%.

2.3.2 Gd-BOPTA

Gd-BOPTA (Gadolinium-Benzyl-Oxy-Propionin-Tetra-Acetat) ist ein wasserlösliches, lipophiles Chelat und wird wie Gd-EOB-DTPA als Kontrastmittel für T₁-gewichtete Sequenzen verwendet; es kann ebenfalls als Bolus injiziert werden. Die Dosierungsempfehlung des Herstellers beträgt 0,05 mmol/kg KG bei einer Konzentration von 0,5 mol/l. Die Ausscheidung erfolgt zu 95% renal, die restlichen 5% werden über einen ATP-abhängigen organischen Anionen-Transporter in die Hepatozyten aufgenommen und unverändert mit der Galle ausgeschieden, so daß es nicht nur als extrazelluläres, sondern auch als leberspezifisches Kontrastmittel eingesetzt werden kann (Kirchin et al. 1998). Die hepatobiliäre Phase erreicht ihr Maximum allerdings erst 40-120 min nach Injektion. Die Osmolalität von Gd-BOPTA bei 37°C beträgt 1,97 osmol/kg H₂O, die Viskosität 5,3 mPa*s.

2.4 Die Untersuchung im MRT

Zunächst wurde dem Patienten zur späteren Kontrastmittelinjektion noch vor der Platzierung auf dem Untersuchungstisch ein peripherer venöser Zugang gelegt, an den ein elektronisch gesteuertes Infusionssystem angeschlossen wurde.

Die Untersuchung wurde in einem Gerät der Firma Siemens (Siemens Sonata) durchgeführt, bei allen Patienten wurde eine Phased-Array-Körperspule eingesetzt. Bei jedem Patienten wurde eine Übersichtssequenz in drei Ebenen (localizer) und eine koronare True-FISP-Sequenz erstellt, um die Leber für die weitere Untersuchung möglichst genau zu lokalisieren und atemabhängige Verschiebungen berücksichtigen zu können.

Vor der Kontrastmittelgabe wurden folgende Nativuntersuchungen durchgeführt:

- T₂-gewichtete HASTE-Sequenz (half-fourier single shot turbo spin-echo): TR unbegrenzt, Echo-Abstand 4-5 ms/TE effektiv 60-90 ms, Flip-Winkel 90-150°, Zahl der Anregungen 0,5-1, Matrix-Größe > 160x256 (Ausschnitt möglichst klein, aber mit vollständiger Leber), Schichtdicke 5-8 mm, Lücke zwischen den Schichten < 25%, angehaltener Atem während der Untersuchung
- T₁-gewichtete 3D-GRE-Sequenz mit Fettsättigung: TR/TE < 10 ms bzw so kurz wie möglich, Flip-Winkel < 30°, effektive Matrix-Größe > 128x256 (Ausschnitt möglichst klein, aber mit vollständiger Leber), effektive Schichtdicke < 4 mm, keine Lücke zwischen den Schichten, angehaltener Atem während der Untersuchung, sogenannte dynamische VIBE-Sequenz (VIBE = volumetric interpolated breathhold examination)
- T₁-gewichtete 2D-GRE-Sequenz mit Fettsättigung: TR/TE 100-200 ms/4-5 ms (für 1,0 T Scanner: TE < 8 ms), Flip-Winkel 70-80°, effektive Matrix-Größe 160x256 (Ausschnitt möglichst klein, aber mit vollständiger Leber), Schichtdicke 5-8 mm, Lücke zwischen den Schichten < 25%, angehaltener Atem während der Untersuchung

Nach der Kontrastmittelgabe wurden folgende Sequenzen erstellt:

- Dynamische, T_1 -gewichtete 3D-GRE-Sequenz mit Fettsättigung 15, 45 und 120 s post injectionem: Ausführung entsprechend der T_1 -gewichteten 3D-GRE-Sequenz vor Kontrastmittelgabe
- T_1 -gewichtete GRE-Sequenz mit Fettsättigung 10, 20 und 40 min post injectionem: Ausführung entsprechend der T_1 -gewichteten 2D-GRE-Sequenz vor Kontrastmittelgabe
- T_2 -gewichtete HASTE-Sequenz 10, 20 und 40 min post injectionem: Ausführung entsprechend der T_2 -gewichteten HASTE-Sequenz vor Kontrastmittelgabe

Abweichungen von diesem Untersuchungsmuster wurden im Protokoll vermerkt. Während der gesamten Untersuchung wurden die Parametereinstellungen nicht verändert.

2.5 Die Untersuchung im CT

Als Referenzstandard wurde bei allen Patienten innerhalb von 4 Wochen vor bzw nach der MRT-Untersuchung eine biphasische Multidetektor-CT-Untersuchung durchgeführt.

Zur späteren Kontrastmittelinjektion wurde dem Patienten zunächst ein peripherer venöser Zugang gelegt, an den ein elektronisch gesteuertes Infusionssystem (Power Injector) angeschlossen wurde. Die Untersuchung wurde in einem Gerät der Firma Siemens (Siemens Volume Zoom oder Siemens Sensation 16) durchgeführt, hierbei wurden folgende Einstellungen beachtet:

120-150 kV, effektive 150-250 mA*s pro Schicht, Collimation 2-3,75, Pitch < 1, rekonstruierte Schichtdicke < 3 mm.

Es erfolgt eine Nativaufnahme, dann werden 100-150 ml Kontrastmittel mit einer Geschwindigkeit von 3-5 ml/s in die Vene injiziert. Es folgen Aufnahmen der arteriellen Phase nach ca. 20-30 s und der portovenösen Phase nach 50-70 s. Abweichungen von diesen Angaben wurden im Protokoll vermerkt.

2.6 Auswertungsverfahren

Ausgewertet wurden alle MRT-Sequenzen der 32 untersuchten Patienten und ihre CT-Daten.

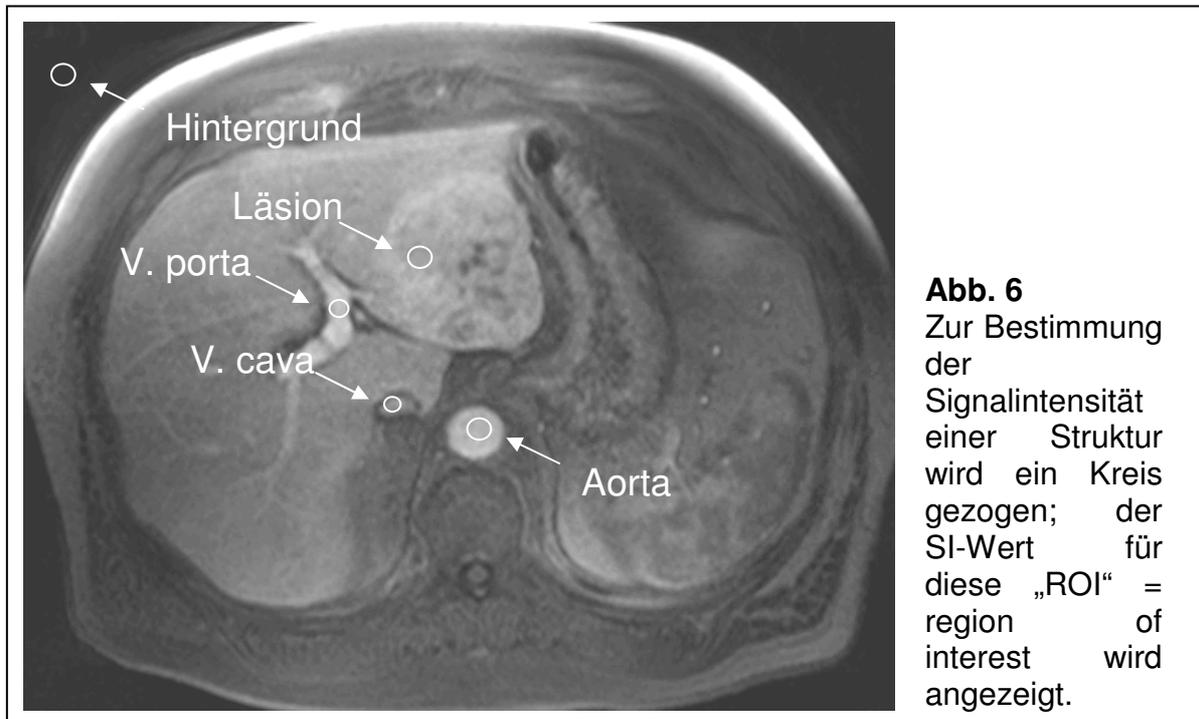
2.6.1 Messungen

Die Signalintensitäten der verschiedenen Strukturen wurden pro Patient in allen Sequenzen möglichst auf derselben Schnittebene und an derselben Position gemessen. Hierfür wurde die ROI-Technik (ROI = Region Of Interest) verwendet, mit deren Hilfe sich Signalintensitäten ausgewählter Regionen beurteilen lassen, indem elektronische Kreise um die entsprechende Stelle des MRT-Bildes gezogen werden. Eine ROI sollte an möglichst homogener Bildstelle „gelegt“ werden, um die Standardabweichung des Wertes niedrig zu halten. Außerdem wurde auch darauf geachtet, daß die Größe der ROI-Kreise möglichst wenig variierte, um auch hier die Wahrscheinlichkeit für Fehler durch eine konstante Messweise gering zu halten.

Signalintensitäten wurden für folgende Strukturen gemessen (s. beispielhaft Abb. 6):

- Läsion; die ROI wurde hierbei - soweit beurteilbar - nicht in Narben- oder Nekrosegewebe der Läsion gelegt
- Zwei verschiedene Bereiche im Lebergewebe neben der Läsion
- Linker und rechter Leberlappen, möglichst ohne Gefäße oder Gallengänge im Messbereich
- Aorta, V. Cava und V. Porta

- Milz
- Muskel
- Hintergrund; dieser Wert ist nötig, um das Hintergrundrauschen der verschiedenen Sequenzen beurteilen und ggf. mit einberechnen zu können



Bei den CT-Bildern wurden in entsprechender Weise Hounsfield-Einheiten (HE) gemessen; da im CT-Bild kein Hintergrundrauschen besteht, wurde dieser Wert ausgelassen.

2.6.2 Statistische Auswertung der Daten

Folgende Berechnungen wurden durchgeführt:

$$SIR = SI_{Läsion} / SI_{Leber}$$

SIR (Signal-Intensity-Ratio) bezeichnet das Verhältnis der Signalintensitäten (SI) von Läsion zu umgebenden Lebergewebe. Als SI-Wert der Leber wurde der Mittelwert der beiden direkt neben der Läsion gemessenen Leberwerte eingesetzt.

- $SNR = SI_{Läsion}/SI_{Hintergrund}$

SNR (Signal-Noise-Ratio) bezeichnet das Verhältnis der Signalintensität der Läsion zu der des Hintergrundrauschens

- $PE = (SI_{postKM} - SI_{präKM})/SI_{präKM}$

PE (Percentage Enhancement) bezeichnet die prozentuale Anreicherung eines Kontrastmittels im Gewebe. Hierfür wird der SI-Nativwert ($SI_{präKM}$) von dem SI-Wert nach Kontrastmittelgabe (SI_{postKM}) subtrahiert und das Ergebnis durch den SI-Nativwert dividiert.

Mit Hilfe dieser berechneten Werte wurden beide Kontrastmittel bezüglich des Verhaltens der Läsionen, der Gefäße und des Lebergewebes miteinander verglichen.

Bewertungskriterien bei der Untersuchung der Läsionen waren Abgrenzbarkeit zum umgebenden Gewebe, also im jeweiligen Vergleich zum Nativwert Stärke der relativen SI-Veränderung nach Kontrastmittelgabe, und Treffsicherheit der Diagnosestellung im Vergleich zur Nativ-Diagnose.

Bei Beurteilung der Gefäße wurde das Maß der Kontrastmittel-Anreicherung im Vergleich zum Nativwert, aber auch im zeitlichen Verlauf nach der Injektion betrachtet.

Es wurden Unterschiede in der Anreicherung bei Vorliegen einer Leberzirrhose, einer Fettleber oder gesunden Lebergewebes untersucht.

Hinsichtlich der statistischen Auswertung wurden folgende Werte bestimmt:

- Mittelwert; der Mittelwert ist das arithmetische Mittel der Meßwerte, berechnet sich also aus der Summe der Meßwerte dividiert durch ihre Anzahl.
- Standardabweichung; dieser Wert ist ein Maß für die Streuung der Meßwerte. Trägt man die Standardabweichung zu beiden Seiten des

Mittelwertes auf, liegen bei Normalverteilung ca. 67% der Werte in diesem Intervall.

- Minimum und Maximum, also kleinster und größter Wert

Um festzustellen, ob die gemessenen Werte in einer Normalverteilung vorliegen, wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt.

Außerdem wurde für alle Werte ein t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt, um eine Signifikanz im Vergleich des unterschiedlichen Anreicherungsverhaltens der beiden Kontrastmittel feststellen zu können. Sofern ein Patient mehrere Läsionen der gleichen Art aufwies, wurde für diese statistischen Berechnungen ein Mittelwert dieser Läsionen als Grundlage benutzt, um ein Akkumulieren einer möglichen individuellen Besonderheit zu vermeiden und die gewünschte Stichprobensituation nicht zu verfälschen.

Bei beiden Tests wird eine Irrtumswahrscheinlichkeit p berechnet; bei $p < 0,05$ besteht eine Signifikanz bezüglich der jeweiligen Fragestellung.

2.6.3 Qualitative Auswertung der Daten

Zur qualitativen Auswertung wurde jede untersuchte Läsion einzeln betrachtet und ihre Charakterisierung vor und nach Kontrastmittelgabe untersucht. Für jede Art von Leberläsion war von vorneherein ein Referenzstandard (SOR = standard of reference) festgelegt, der sogenannte Goldstandard. Dieser sollte in einem angemessenen zeitlichen Rahmen zur MRT-Untersuchung stehen (s. Tabelle 1). In den Fällen, in denen kein solcher Referenzstandard vorlag, wurden die Ergebnisse der CT-Untersuchung als Alternative herangezogen.

Zusätzlich zur Charakterisierung lässt sich eine Klassifizierung durchführen; hierbei werden die Läsionen nach dem Kriterium benigne/maligne eingeteilt.

Tabelle 1: SOR (Referenzstandard) für die Charakterisierung von Leberläsionen

Art der Läsion	SOR-Zeitfenster	bevorzugte SOR-Untersuchung	alternative SOR-Untersuchungen
HCC	3 Monate vor/nach MRT	Histopathologie (OP, Biopsie)	AFP-Erhöhung <u>und</u> CT <u>und</u> Zirrhose-Nachweis
Metastase	3 Monate vor/nach MRT	Histopathologie (OP, Biopsie)	Primärtumor <u>und</u> Marker <u>und</u> Follow-up-Untersuchung
FNH	12 Monate vor/nach MRT	Histopathologie (OP, Biopsie)	KM-verstärkte MRT <u>oder</u> Leberszintigrafie
Hämangiom	12 Monate vor/nach MRT	KM-verstärkte MRT	Leberszintigrafie
Zyste	12 Monate vor/nach MRT	Sonografie	-

Zur Charakterisierung wurden sowohl T₁- als auch T₂-gewichtete Sequenzen vor und nach Kontrastmittelgabe bewertet; nach Kontrastmittelgabe wurde zunächst die Dynamik der arteriellen und venösen Phase sowie der Equilibrium-Phase beurteilt, dann das Verhalten der Läsion nach 10, 20 und 40 min, also in der Spätphase.

Um die Zuordnung einer Läsion zu einem bestimmten Lebersegment möglichst zu objektivieren, wurde jeder Läsionslokalisierung auf einer Skala von 1 bis 5 ein Wert zugeordnet, der das Vertrauen in die festgestellte Segmentzuordnung widerspiegeln soll; so bedeutet der Wert 1, daß das entsprechende Segment als sicher nicht betroffen gilt, während 5 für einen sicheren Segmentbefall steht.

Weiterhin wurde die Diagnose vor Eintritt in die Studie mit dem Ergebnis nach der Untersuchung verglichen; kam es hier zu unterschiedlichen Ergebnissen bei Anwendung der verschiedenen Untersuchungsmethoden, wurde dies vermerkt und in die Bewertung mit einbezogen.

Zusätzlich wurde die Morphologie der Läsionen beschrieben (oval, rund, polygonal, etc.), ihre Begrenzung (scharf oder unscharf begrenzt), ihr Signalverhalten (hyperintens, isointens, hypointens oder gemischt) und andere Merkmale (Narben, Kapseln, Nekrosen, etc.).

Zunächst wurde aus allen Sequenzen zu jeder Phase das Bild herausgesucht, das für Phase und Läsion charakteristisch ist. Die einzelnen dynamischen Phasen wurden nach folgenden Gesichtspunkten untersucht und bewertet: Vorhandensein von Enhancement (komplett, partiell oder nicht vorhanden), Art des Enhancements (heterogen oder homogen), Kontrastmitteldynamik (keine KM-Aufnahme, stagnierende KM-Aufnahme, KM-Aufnahme von zentral nach peripher oder umgekehrt (Irisblendenphänomen), Auswaschen des KM (wash-out)). Die Spätphasen wurden nur nach Vorhandensein von Enhancement (komplett, teilweise oder nicht vorhanden) und Art des Enhancements (heterogen oder homogen) eingeteilt.

Es wurden die MRT-Nativbilder und die Aufnahmen nach Kontrastmittelgabe von zwei erfahrenen Radiologen bewertet und mit den CT-Bildern der jeweiligen Läsion verglichen. Hierbei wurden die oben genannten Kriterien berücksichtigt.

Als Referenzstandard bei der Detektion diente die CT-Untersuchung, da in den meisten Fällen keine besser geeignete Alternative, z.B. eine Leberteileresektion, zur Verfügung stand.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Unter Berücksichtigung der grundsätzlichen Auswahlfaktoren, die bereits beschrieben wurden, wurden 32 Patienten in die Studie aufgenommen, 14 Frauen im Alter von 35 - 75 Jahren und 18 Männer im Alter von 31 - 79 Jahren. Das durchschnittliche Alter betrug 57 Jahre. Das Gewicht der Männer lag zwischen 58 und 120 kg und betrug durchschnittlich 81,8 kg. Das Gewicht der Frauen lag zwischen 46 und 104 kg bei durchschnittlich 67,6 kg. Die Körpergröße der Männer lag durchschnittlich bei 1,74 m, die Werte befanden sich alle zwischen 1,57 und 1,96 m. Die Körpergröße der Frauen lag zwischen 1,58 und 1,70 m bei durchschnittlich 1,65 m. Die MRT-Untersuchungen fanden im Zeitraum vom 11.10.2002 bis zum 29.01.2003 statt.

Von den 32 Patienten wiesen 30 Patienten eine oder mehrere Läsionen auf; insgesamt wurden folgende 51 Läsionen untersucht:

- 8 HCC
- 23 Metastasen
- 8 FNH
- 8 Hämangiome
- 4 Zysten

12 der 32 Patienten zeigten diffuse morphologische Veränderungen im Sinne einer Leberzirrhose, die bei 7 Patienten auf eine chronische Hepatitis B oder C zurückzuführen war. Bei 4 weiteren Patienten konnte eine Steatosis hepatis festgestellt werden.

Bei einer Patientin wurde auf ihren Wunsch hin keine CT durchgeführt.

3.2 Reaktionen auf die Kontrastmittel

Die Patienten wurden während der MRT-Untersuchung und speziell nach der Kontrastmittelapplikation überwacht, die Vitalparameter wurden in regelmäßigen Abständen überprüft. Auch bei der Follow-up-Untersuchung 24 Stunden später wurde jeder Patient nach Nebenwirkungen befragt.

Bei keinem der Patienten kam es während der Kontrastmittelinjektion oder im Verlauf der Untersuchung zu einer relevanten Änderung des Blutdrucks oder des Pulses. Es konnten bei keinem Patienten lokale Unverträglichkeitsreaktionen aufgrund der Kontrastmittelgabe an der Injektionsstelle festgestellt werden.

Die Auswertung der untersuchten Laborparameter ergab bei keinem der Patienten eine relevante Reaktion auf die Kontrastmittelgabe.

Es wurde also bei keinem der 32 Patienten eine unerwünschte Arzneimittelwirkung dokumentiert.

3.3 Statistische Auswertung der Gefäße

Es wurde in allen Sequenzen für beide Kontrastmittel untersucht, wie sich die Darstellung von Aorta, V. cava und V. porta nach Kontrastmittelgabe verändert.

3.3.1 SNR-Werte (Signal-zu-Rauschen-Verhältnis)

Betrachtet man die SNR-Werte, die die Signalintensitäten unter Einberechnung des Hintergrundrauschens darstellen, zeigt sich in allen Sequenzen ein ähnliches Anreicherungsmuster. In den dynamischen VIBE-Sequenzen (VIBE = volumetric interpolated breathhold examination) sind die Nativwerte aller drei Gefäße in beiden Patientengruppen etwa 38. In der Aorta lässt sich nach Gd-BOPTA-Applikation in der arteriellen Phase ein starker SNR-Anstieg auf 255,47 beobachten. Während der Wert der Aorta in der venösen Phase bereits wieder etwas abfällt auf 239,2 und in der Equilibrium-Phase nur noch 172,32

beträgt, erreichen V. cava und V. porta nach Gd-BOPTA-Applikation hier den Höhepunkt ihrer Signalintensitäten mit 192,06 und 237,45. Der Anstieg des V. porta-Wertes erfolgt etwas später als der des V. cava-Wertes; dieser beträgt arteriell 107,51, der der V. porta nur 84,78. In der Equilibrium-Phase hat die V. cava einen Wert von 144,52, die V. porta einen von 161,41 erreicht, also beide Werte immernoch deutlich erhöht gegenüber den Nativwerten.

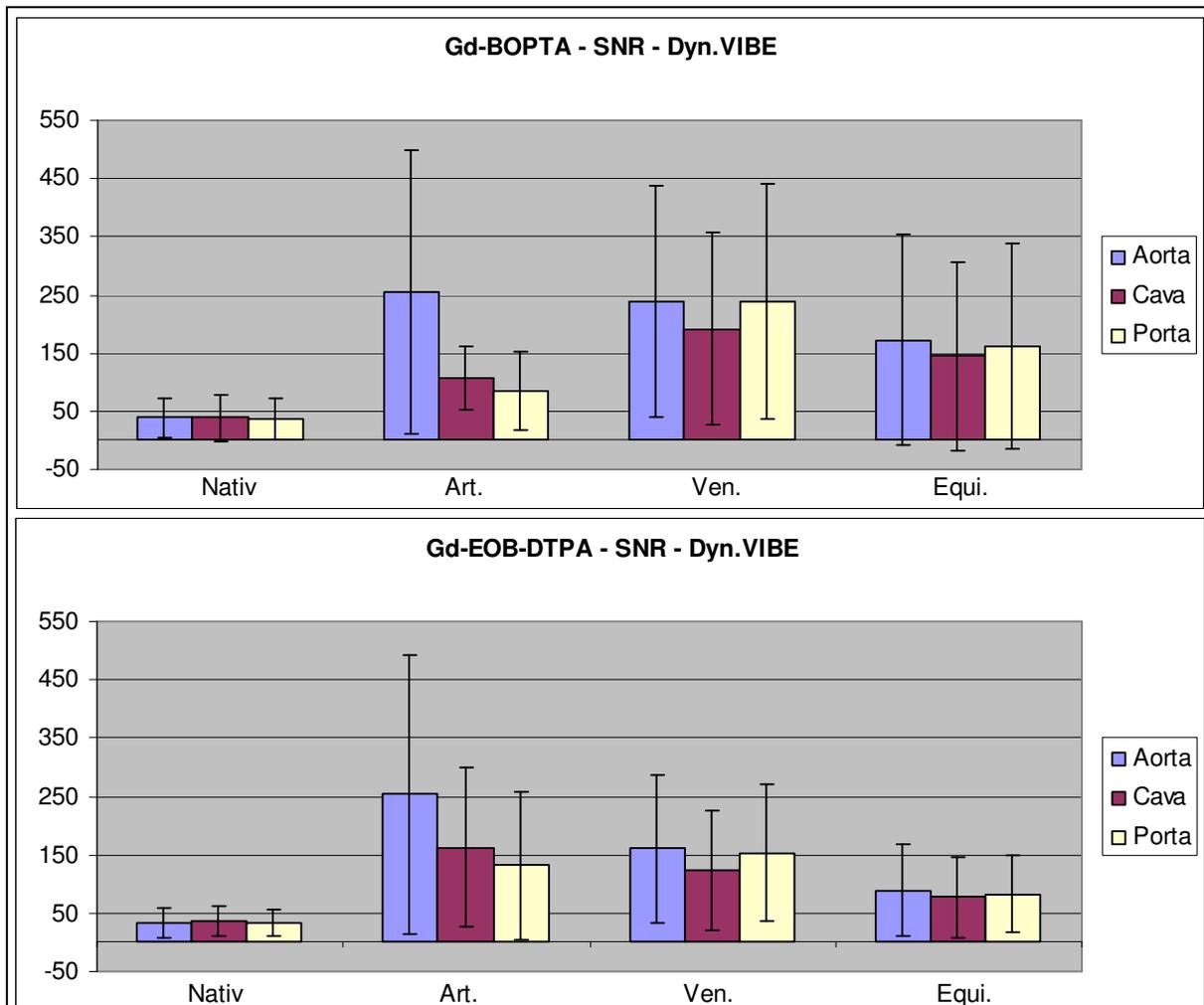


Abb. 7

SNR der dynamischen VIBE-Sequenzen bei Gd-BOPTA (oben) und Gd-EOB-DTPA (unten).

Die ungewöhnlich hohen Standardabweichungen entstehen durch nach oben oder unten verlagerte „Ausreißer“. Da jedoch die Kurven dieser Patienten sich in ihrem Verlauf in gleicher Weise wie die Gesamtkurve verhalten, sind die Daten voll verwertbar.

Nach Gd-EOB-DTPA-Applikation erreicht die Aorta in der arteriellen Phase ihren Höchstwert von 253,98. Dieser sinkt in der venösen Phase ab auf 160,24

und beträgt in der letzten Phase nur noch 88,43. Auch die V. cava ist bereits in der arteriellen Phase auf ihrem Höchstwert von 253,98, der absolut gesehen weit höher liegt als der entsprechende Wert bei Gd-BOPTA; in der venösen Phase fällt er allerdings bereits wieder ab auf 160,24 und in der Equilibrium-Phase beträgt er nur noch 88,43. Die V. porta mit einem arteriellen Wert von 131,46 erreicht bei Gd-EOB-DTPA ebenfalls wie bei Gd-BOPTA ihren Höchstwert von 153,36 erst in der venösen Phase, der absolute Wert ist jedoch niedriger als bei Gd-BOPTA. In der Equilibrium-Phase ist ihr Wert auf 83,04 abgesunken, liegt also schon wieder nah am Nativwert. Dies entspricht auch etwa der Höhe der anderen drei Gefäße zu diesem Zeitpunkt.

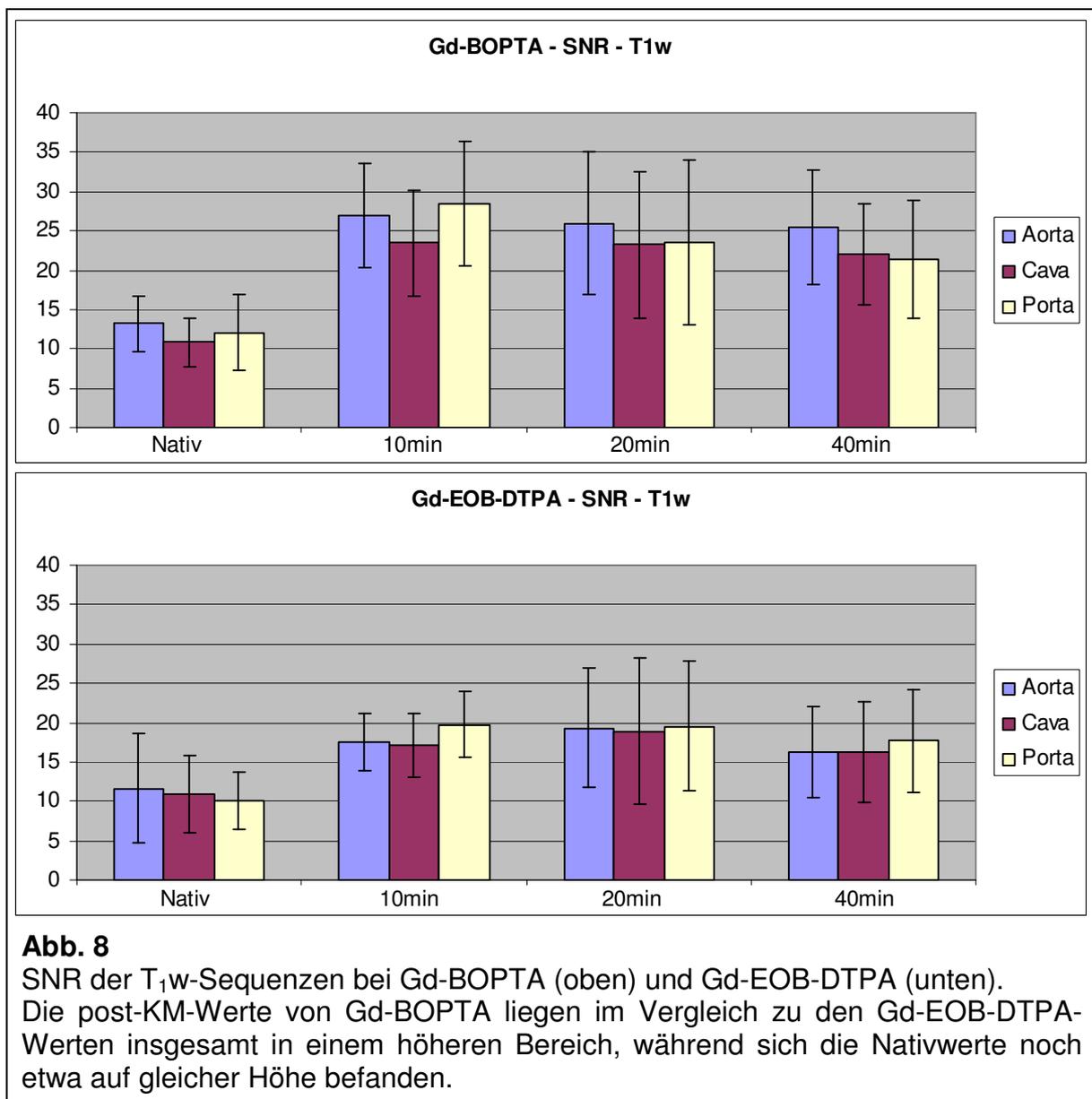
Die SNR-Werte wurden mittels t-Test für unabhängige Stichproben untersucht; die Unterschiede zwischen beiden Kontrastmitteln sind in den oben beschriebenen dynamischen VIBE-Sequenzen nicht signifikant, die Werte der Gd-EOB-DTPA-Untersuchung sind also als gleichwertig zu den Werten der Gd-BOPTA-MRT einzustufen.

Das Verhalten der Gefäße in den dynamischen Sequenzen zeigt Abb. 7.

Die Zahlenwerte zu den folgenden T_{1w} -Sequenzen beziehen sich auf die T_{1w} in-phase; sollten in der T_{1w} opposed-phase deutliche Abweichungen von dem Kurvenverlauf der T_{1w} in-phase bestehen, wird dies erwähnt.

In allen T_{1w} -Sequenzen zeigen sich nach Gd-BOPTA-Applikation nach 10 min deutlich höhere Signalintensitäten der Gefäße als in den Nativaufnahmen. Der Wert der Aorta steigt von 13,16 auf 26,95 nach 10 min an und fällt dann langsam auf einen 40 min-Wert von 25,5 ab. Die V. cava zeigt einen ähnlichen Verlauf; ihr Wert steigt zunächst von 10,86 nativ auf einen 10 min-Wert von 23,46 an und fällt dann allmählich auf einen 40 min-Wert von 22,08 ab. Auch der V. porta-Wert steigt nach 10 min von 12,08 auf 28,48 an und fällt dann langsam ab und erreicht so nach 40 min einen Wert von 21,4; in der T_{1w} opposed-phase fallen die Werte von Aorta und V. cava erst nach 40 min ab.

In der Gd-EOB-DTPA-Vergleichsgruppe steigt der SNR-Wert der Aorta von 11,64 nach 10 min auf 17,62 und dann weiter auf 19,28 nach 20 min an; nach 40 min ist er auf 16,24 abgefallen. Die V. cava verhält sich genauso, nur liegen die Werte jeweils etwa 0,5 niedriger als bei der Aorta; der 40 min-Wert ist identisch. Auch die V. porta zeigt ein ähnliches Anstiegsmuster. Ihr Nativwert von 10,08 erhöht sich nach 10 min auf 19,77; diesen Wert hält sie auch nach 20 min noch, nach 40 min fällt er leicht ab auf 17,68.



Ein t-Test für unabhängige Stichproben belegt, daß mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ davon ausgegangen werden kann, daß

Gd-EOB-DTPA in der Aorta in den T_1 w-Sequenzen zu allen untersuchten Zeitpunkten signifikant niedrigere SNR-Werte aufweist als Gd-BOPTA. Bezüglich der V. cava besteht nur zu den Zeitpunkten 10 und 40 min ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der beiden Kontrastmittel, bei der V. porta betrifft dies nur den 10 min-Wert; die übrigen Werte unterscheiden sich nicht signifikant (s. Abb. 8).

In den folgenden T_2 w HASTE-Sequenzen fehlt bei beiden Kontrastmitteln der 10 min-Wert.

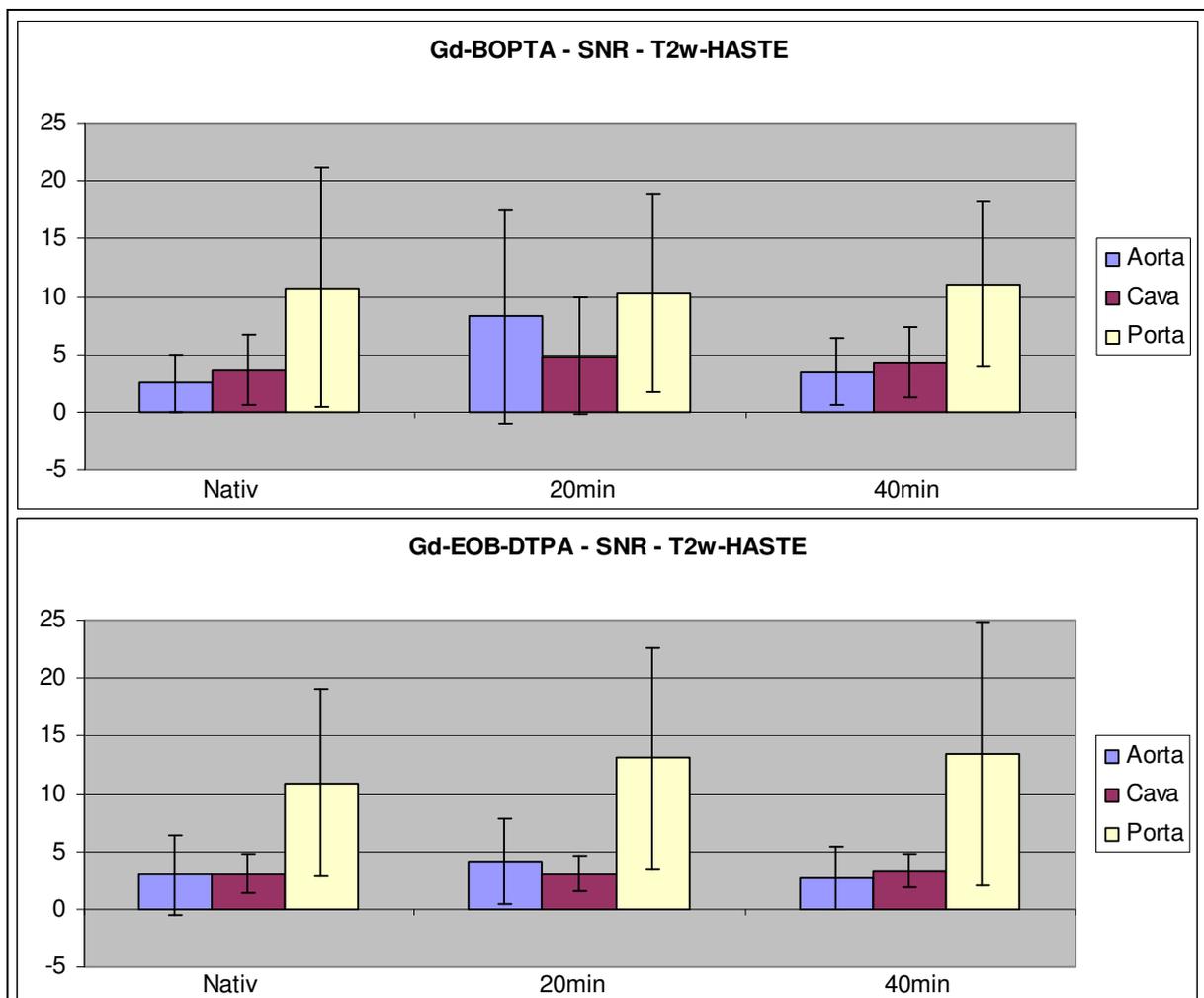


Abb. 9

SNR der T_2 w HASTE-Sequenzen bei Gd-BOPTA (oben) und Gd-EOB-DTPA (unten).

Auch hier kann man ungewöhnlich hohe Standardabweichungen beobachten. Die Kurven dieser „Ausreißer“ verhalten sich in ihrem Verlauf in gleicher Weise wie die Gesamtkurve, sind jedoch nach oben oder unten verlagert.

Der Wert der Aorta steigt von 2,5 nativ auf 8,28 nach 20 min und fällt nach 40 min auf 3,49. Die Veränderungen der V. cava sind geringer. Ihr Wert steigt nach 20 min von 3,65 auf 4,87 und sinkt nach 40 min kaum merklich ab auf 4,27. Der Wert der V. porta ist zu allen drei Zeitpunkten etwa gleich bei 10,7.

Nach Gd-EOB-DTPA-Gabe verhalten sich die Gefäße ähnlich wie nach der Gd-BOPTA-Applikation. Die Aorta hat einen Nativwert von 2,99, der nach 20 min auf 4,14 ansteigt und nach 40 min auf 2,7 abfällt. Die V. cava hält zu allen drei Zeitpunkten einen Wert von etwa 3,1. Die V. porta hat die höchsten Werte; sie steigt vom Nativwert 10,95 auf 13,11 nach 20 min bzw. 13,4 nach 40 min.

Ein t-Test für unabhängige Stichproben zeigt, dass zwischen beiden Kontrastmitteln kein signifikanter Unterschied in der T₂w HASTE-Sequenz besteht ($p > 5\%$). Da beides T₁-Kontrastmittel sind, ist auch keine bedeutende Veränderung in dieser Sequenz zu erwarten gewesen (s. Abb. 9).

3.3.2 PE-Werte (Prozentuale Anreicherung)

Die dynamischen VIBE-Sequenzen bei Gd-EOB-DTPA und Gd-BOPTA zeigen ausgesprochen ähnliche Kurvenverläufe, wenn auch die Gd-EOB-DTPA-Werte auch hier insgesamt etwas niedriger liegen.

Der PE-Wert der Aorta ist in der arteriellen Phase mit 7,63 am höchsten, sinkt venös auf 5,06 und dann weiter auf 4,13 in der Equilibrium-Phase. Die V. cava verändert ihren Wert kaum; er beträgt arteriell 4,33, venös 4,5 und zuletzt 3,93. Der V. porta-Wert steigt zur venösen Phase hin an, und zwar von 2,75 arteriell auf 4,85, um danach wieder abzufallen auf 3,77.

Auch bei Gd-EOB-DTPA zeigt die Aorta ihre stärkste Anreicherung in der arteriellen Phase mit 5,7. Im weiteren Verlauf fällt der Wert zunächst auf 3,56 und erreicht dann in der Equilibrium-Phase 2,61. Die Kurve der V. cava fällt zwar nur leicht, aber fast linear ab von 2,87 arteriell über 2,45 venös auf 2,1. Der Wert der V. porta steigt auch hier zur venösen Phase von arteriell 1,98 auf 3,32 an und sinkt in der Equilibrium-Phase auf 2,24 ab.

Ein t-Test für unabhängige Stichproben zeigt mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$, daß sich das prozentuale Enhancement für Gd-EOB-DTPA und Gd-BOPTA signifikant unterscheidet; bei der Aorta betrifft diese Aussage alle untersuchten Zeitpunkte, bei den Venen sind nur die Werte der venösen Phase und der Equilibrium-Phase im Kontrastmittelvergleich verschieden (s. Abb. 10).

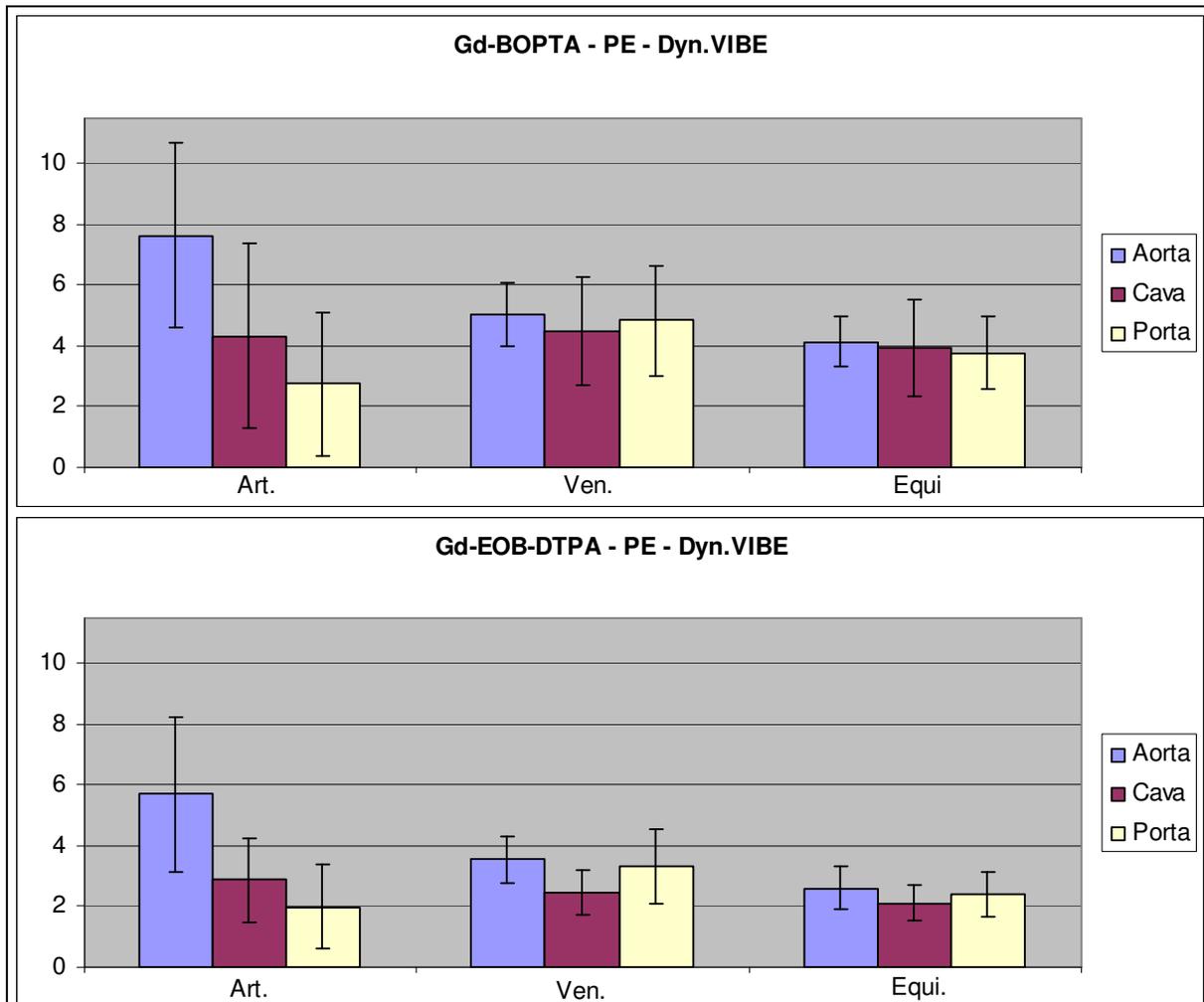


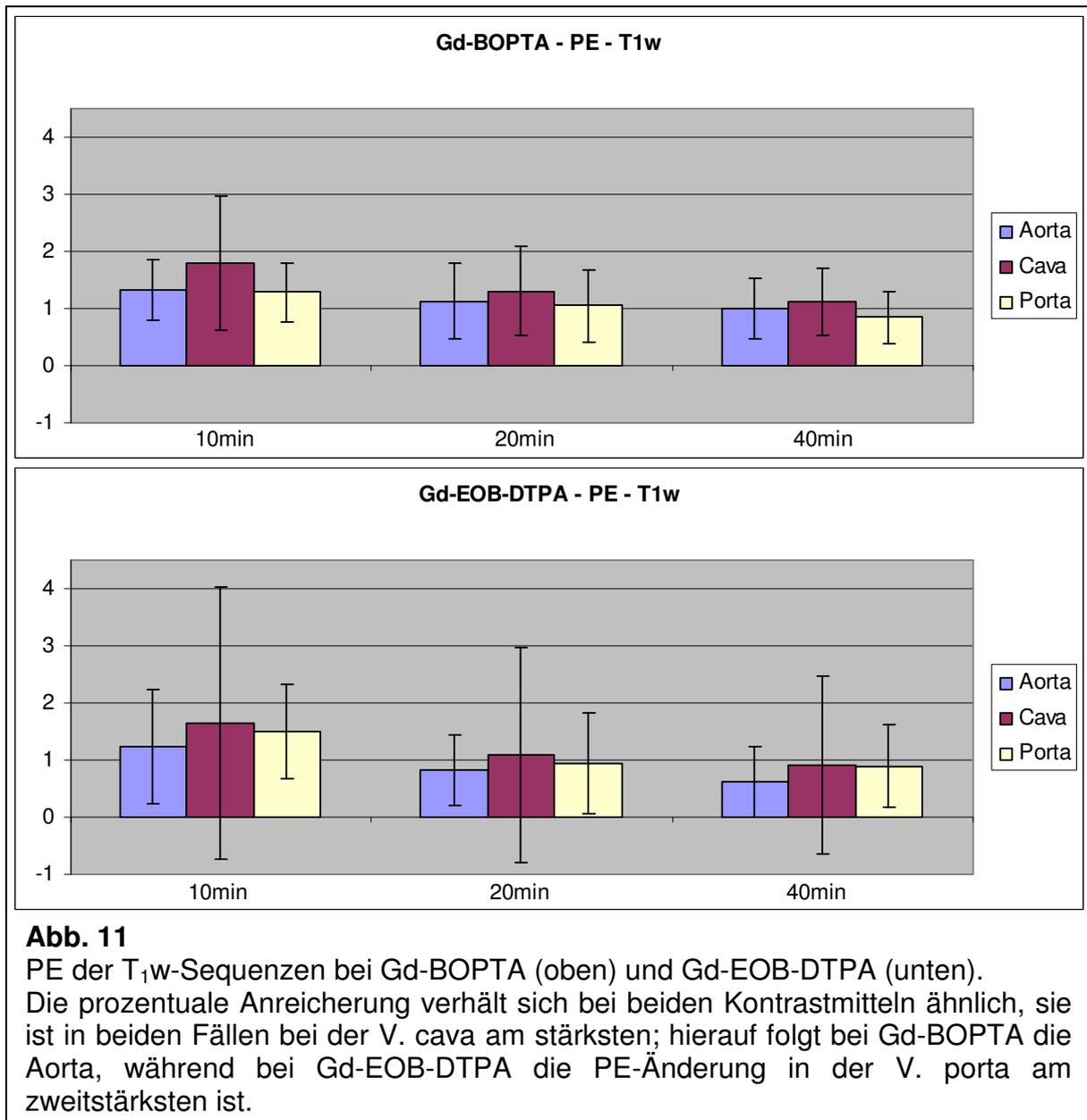
Abb. 10

PE der dynamischen VIBE-Sequenzen bei Gd-BOPTA (oben) und Gd-EOB-DTPA (unten).

Die relative Anreicherung verhält sich bei beiden Kontrastmitteln ähnlich, auch wenn Gd-BOPTA in einigen Phasen signifikant höhere Werte erreicht als Gd-EOB-DTPA.

Die Zahlenwerte zu den folgenden T_1w -Sequenzen beziehen sich auch hier auf die T_1w in-phase; sofern in der T_1w opposed-phase deutliche Abweichungen von dem T_1w in-phase-Kurvenverlauf bestehen, wird dies erwähnt.

In den T_1w -Sequenzen weisen alle drei Gefäße bei beiden Kontrastmitteln nach 10 min die höchste prozentuale Anreicherung auf und sinken danach kontinuierlich ab.



In der Gd-BOPTA-Gruppe sinkt der Wert der Aorta linear von 1,33 nach 10 min über 1,13 nach 20 min auf einen 40 min-Wert von 1 ab. Die V. cava hat die höchsten Werte. Ihr Nativwert von 1,8 sinkt auf einen 20 min-Wert von 1,31 und weiter auf 1,11. Die V. porta hat nach 10 min einen Wert von 1,28, dieser sinkt auf 1,05 und erreicht nach 40 min 0,84. In der T_1w opposed-phase beginnt der Aorta-Wert erst zum 40 min-Meßpunkt hin abzusinken.

Nach Gd-EOB-DTPA-Applikation beträgt der 10 min-Wert der Aorta 1,24 und sinkt nahezu linear auf einen 40 min-Wert von 0,61. Die V. cava hat auch hier die höchsten Werte; ihr 10 min-Wert von 1,65 sinkt auf 1,08 und weiter auf einen 40 min-Wert von 0,92. Die V. porta hat einen 10 min-Wert von 1,5; 20 und 40 min-Wert liegen beide etwa bei 0,93.

Ein t-Test für unabhängige Stichproben zeigt, daß kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kontrastmitteln besteht ($p > 0,05$) (s. Abb. 11).

Für die folgenden T_2w HASTE-Sequenzen liegen keine 10 min-Werte vor.

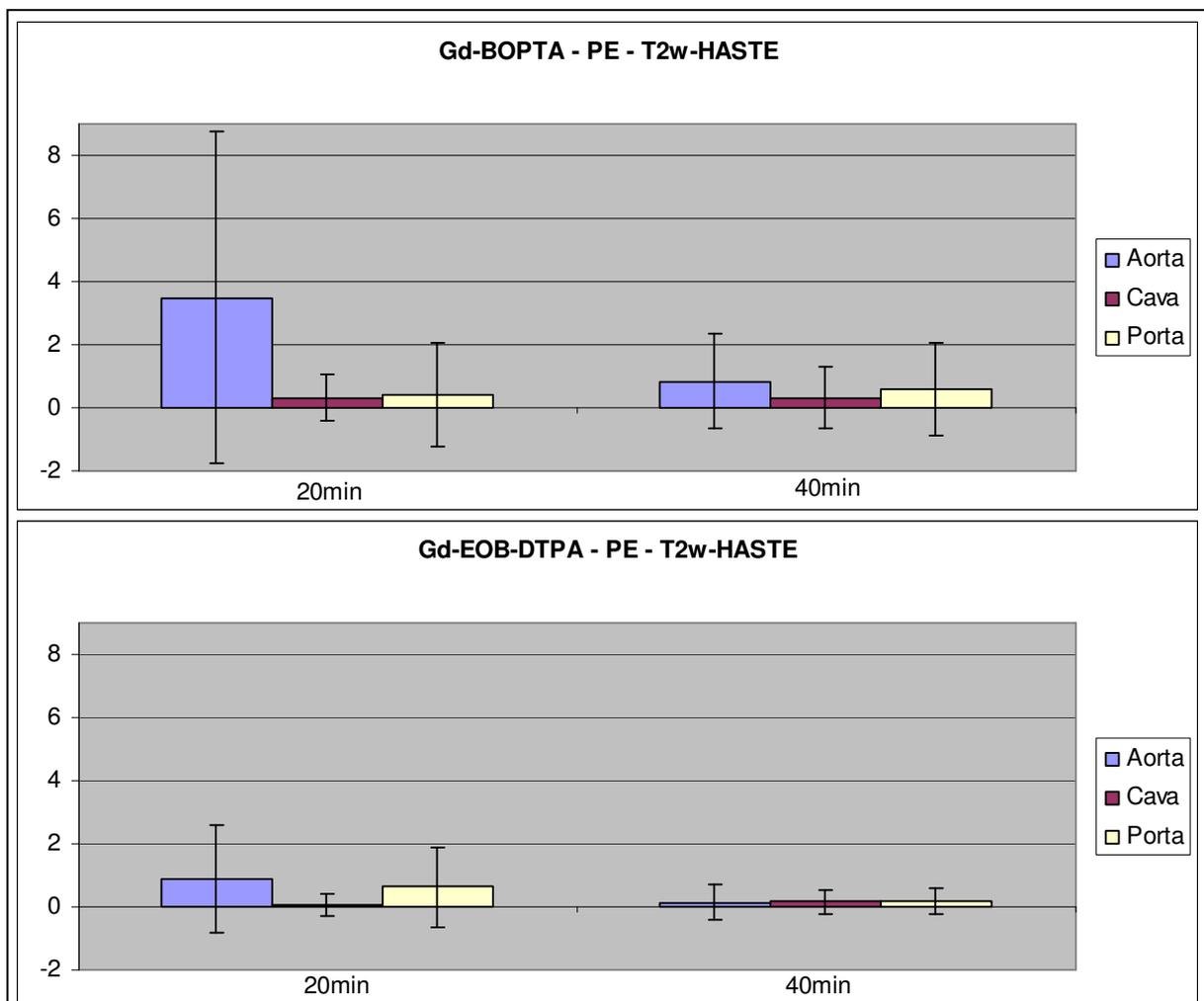


Abb. 12

PE der T_2w HASTE-Sequenzen bei Gd-BOPTA (oben) und Gd-EOB-DTPA (unten).

Die SI-Veränderungen, die der PE-Wert darstellt, sind bei allen drei Gefäßen bei Gd-BOPTA und Gd-EOB-DTPA nur sehr gering; es besteht kein signifikanter Unterschied. Da es sich in beiden Fällen um T_1 -Kontrastmittel handelt, waren keine starken Veränderungen zu erwarten gewesen.

Nach Gabe von Gd-BOPTA ist die Anreicherung der Aorta nach 20 min mit einem Wert von 3,49 relativ stark, nach 40 min beträgt sie nur noch 0,85. V. cava und V. porta ändern ihren PE-Wert zu beiden Zeitpunkten nicht, er liegt für die V. cava bei 0,31, für die V. porta bei 0,45.

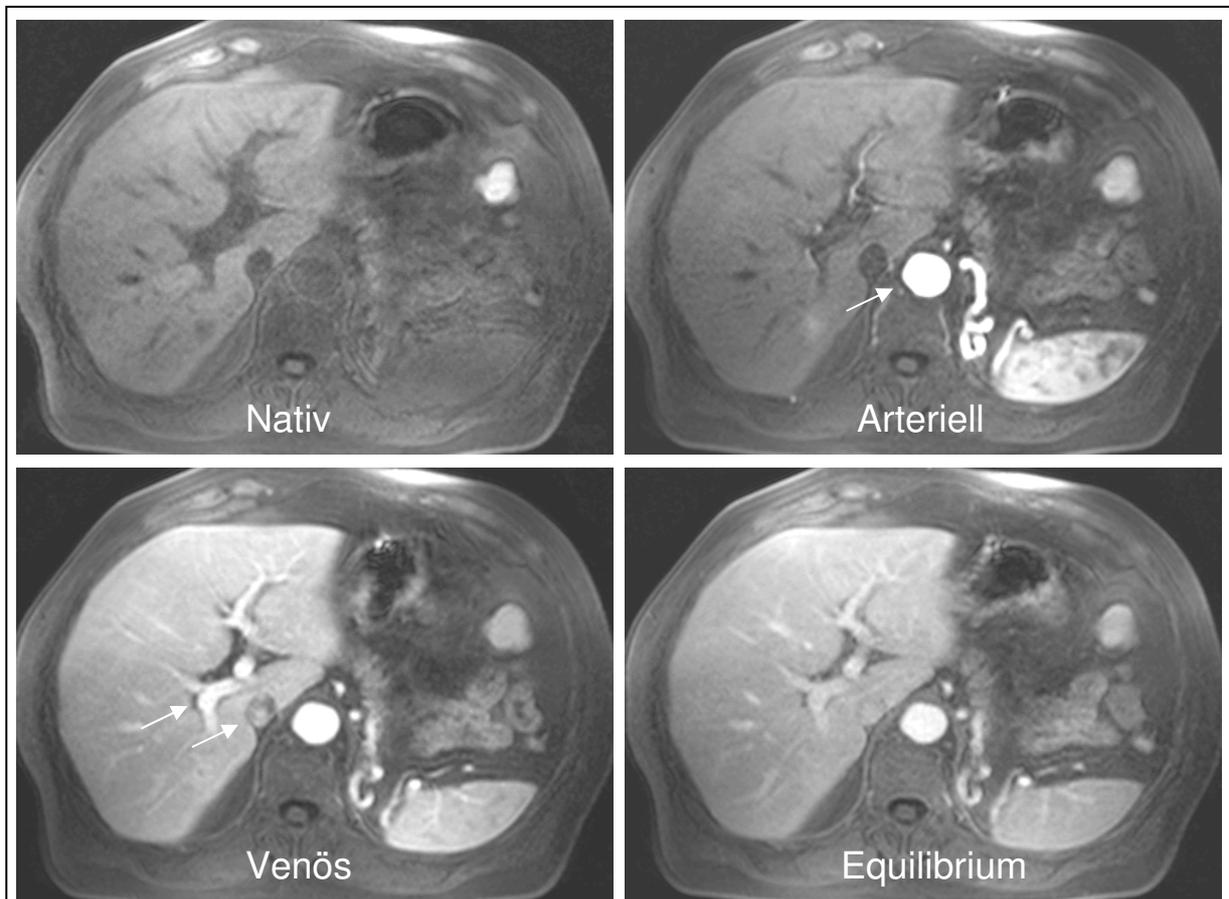


Abb. 13

Dynamische VIBE-Sequenz der Gefäße nach Gd-BOPTA-Applikation. Auf der Nativaufnahme stellen sich Aorta, V. cava und V. porta hypointens dar. In der arteriellen Phase befindet sich Kontrastmittel in der Aorta (s. Pfeil), sie ist stark hyperintens abgebildet. In der venösen Phase nimmt die Signalintensität in den Venen (s. Pfeile) zu, in der Aorta bereits wieder ab. In der letzten Phase ist es zu einem Ausgleich der Kontrastmittelkonzentration im arteriellen und venösen System gekommen.

Auch bei den Gd-EOB-DTPA-Werten ist die Anreicherung in der Aorta nach 20 min mit einem Wert von 0,9 am stärksten. Während der Wert der V. cava nach 20 min nur knapp 0,1 beträgt, hat die V. porta zu diesem Zeitpunkt einen Wert von 0,62. Nach 40 min sind die Werte aller drei Gefäße auf etwa 0,16 abgesunken. Insgesamt wirken einige der Gd-BOPTA-Werte höher als die

entsprechenden Gd-EOB-DTPA-Werte, ein t-Test für unabhängige Stichproben ergibt jedoch, daß dieser Unterschied nicht signifikant ist ($p > 5\%$) (s. Abb. 12).

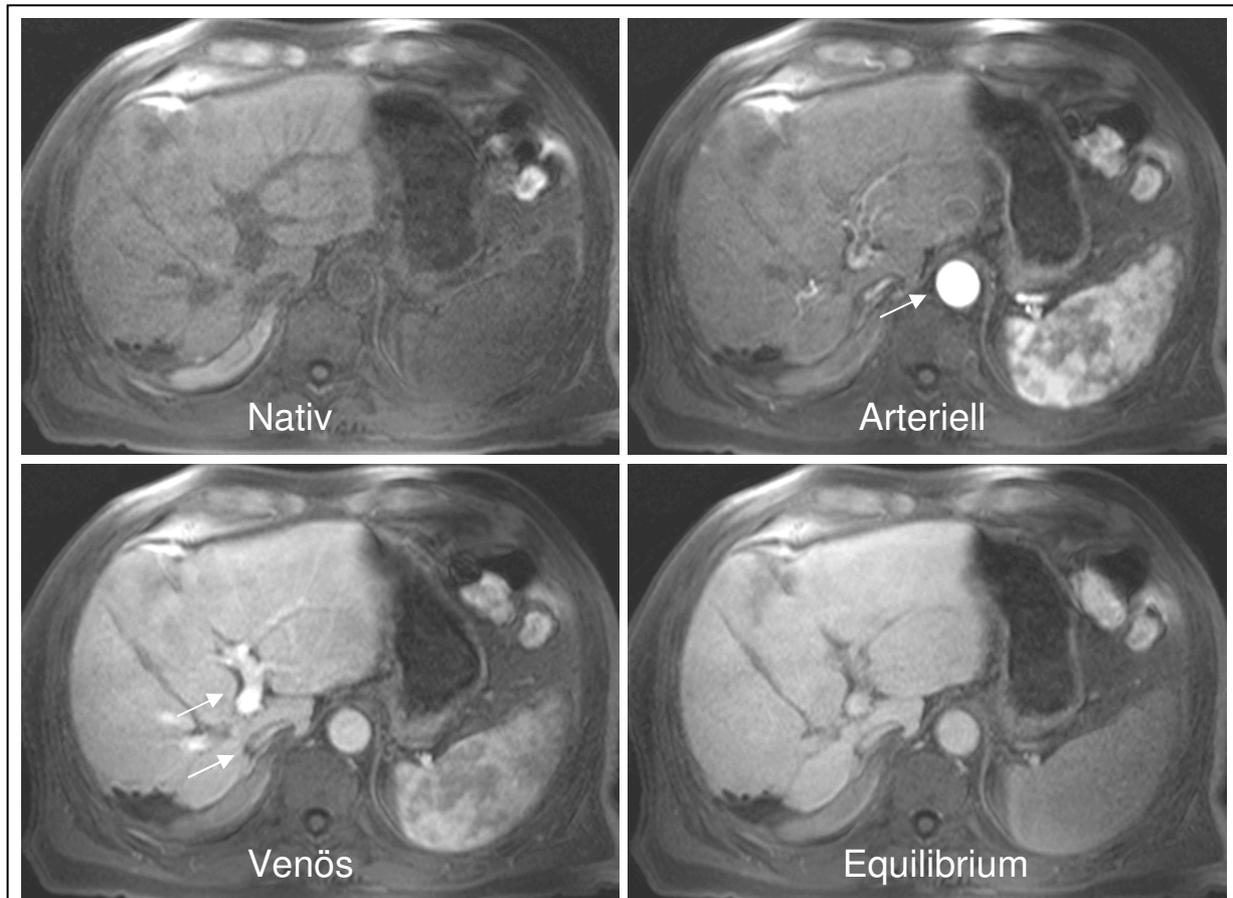


Abb. 14

Dynamische VIBE-Sequenz der Gefäße nach Gd-EOB-DTPA-Applikation. Nativ stellen sich Aorta, V. cava und V. porta hypointens dar. In der arteriellen Phase befindet sich Kontrastmittel in der Aorta (s. Pfeil), sie ist hyperintens abgebildet. In der venösen Phase nimmt die Signalintensität in den Venen zu (s. Pfeile), in der Aorta bereits wieder ab. In der letzten Phase ist es zu einem Ausgleich der Kontrastmittelkonzentration im arteriellen und venösen System gekommen, die Gefäße sind nahezu isointens.

3.4 Statistische Auswertung des Leberparenchyms

Zur Untersuchung des Kontrastmittelverhaltens bezüglich des Leberparenchyms wurden die Patienten zunächst in 3 Gruppen unterteilt; Patienten mit gesundem Lebergewebe ($n = 16$), Patienten mit Leberzirrhose ($n = 12$) und Patienten mit Fettleber ($n = 4$).

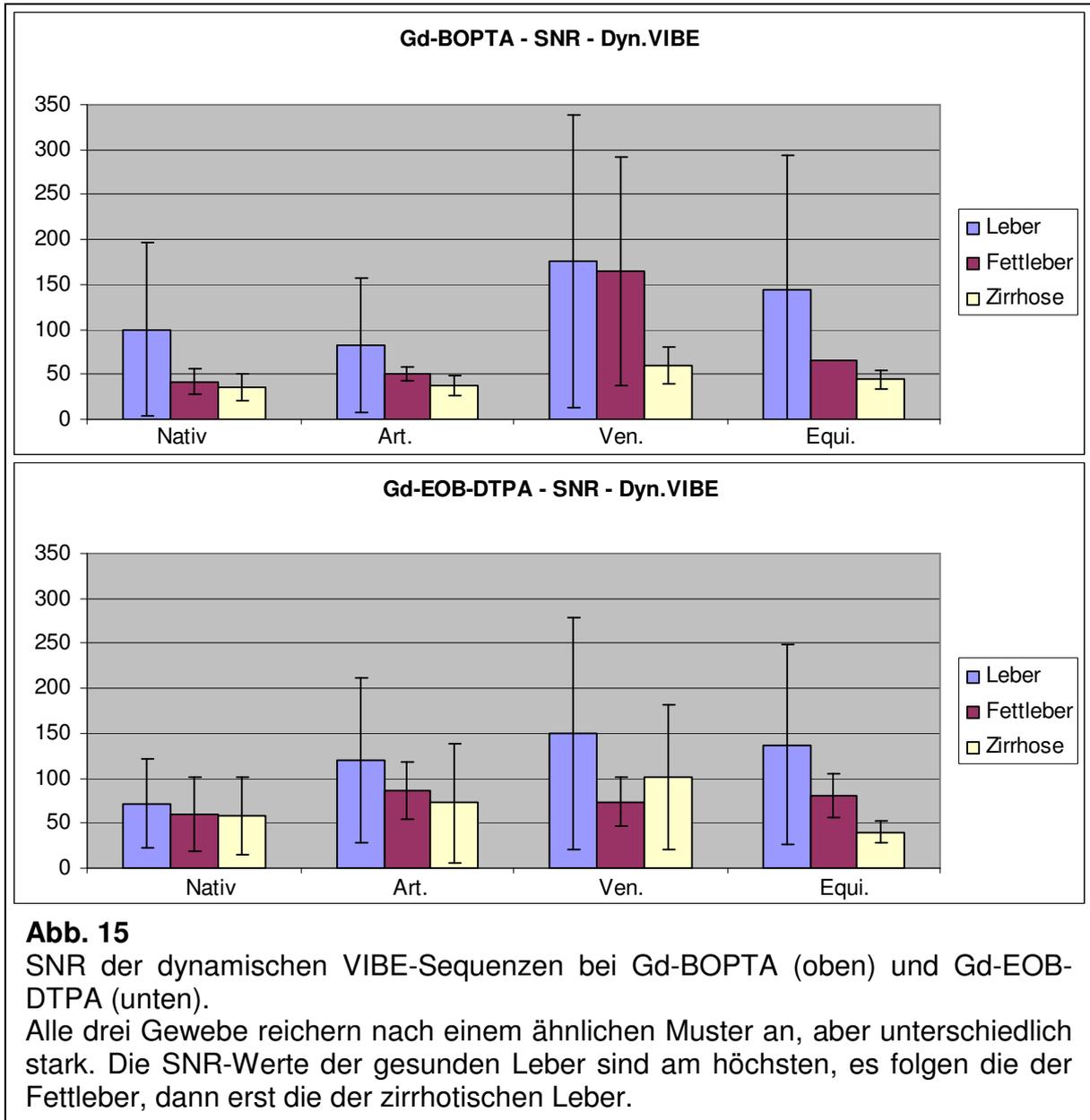
Auch hier wurde für Gd-EOB-DTPA und Gd-BOPTA jeweils ein Vergleich der Signalintensitäten vor und nach Kontrastmittelgabe angestellt.

3.4.1 SNR-Werte (Signal-zu-Rauschen-Verhältnis)

In den dynamischen VIBE-Sequenzen bei Gd-BOPTA zeigt der SNR-Wert für gesundes Lebergewebe in der arteriellen Phase einen leichten Abfall von 100 auf 82,38, steigt dann in der venösen Phase an auf 176,31, um in der Equilibrium-Phase wieder leicht abzufallen auf 143,7. Bei der Fettleber beträgt der Nativwert 42, der arterielle Wert liegt mit 50,15 etwas höher. Auch hier ist der venöse Wert mit 164,8 der höchste, der Equilibrium-Wert liegt mit 65,7 bereits fast wieder auf Höhe des Nativwertes. Die zirrhotische Leber dagegen verändert sich über die gesamte Zeit nur wenig. Ihr Wert steigt in der arteriellen Phase kaum merklich an von 35,13 nativ auf 37,16, erreicht venös 59,99 und fällt danach bis fast auf 44,48.

Betrachtet man dagegen das Verhalten nach Gd-EOB-DTPA-Applikation, zeigt sich, daß der Wert des gesunden Lebergewebes bereits in der arteriellen Phase deutlich ansteigt, nämlich von 71,34 auf 120,47, und diesen Anstieg bis zu einem venösen Wert von 150,07 fast linear beibehält. Erst in der Equilibrium-Phase kommt es zu einem leichten Abfall auf 137,48. Der Fettleber-Wert steigt ebenfalls in der arteriellen Phase an, allerdings nur von 59,79 auf 86,5, also schwächer als der Wert der gesunden Leber, und ändert sich in den beiden folgenden Phasen nur geringfügig. Die zirrhotische Leber zeigt in der arteriellen Phase einen noch weniger starken Anstieg, nämlich von 58,12 nativ auf 72,65, führt diesen leichten Anstieg jedoch ähnlich wie das gesunde Gewebe nahezu linear bis zu einem venösen Wert von 101,13 fort. In der Equilibrium-Phase fällt der SNR-Wert stark ab bis auf 39,9.

Ein t-Test für unabhängige Stichproben ergibt, daß der in den Stichproben gefundene Unterschied zwischen Gd-EOB-DTPA und Gd-BOPTA nicht signifikant ist (s. Abb. 15).



Im Folgenden werden die T_1w GRE FS-Sequenzen behandelt. Zahlenwerte beziehen sich auch hier auf die T_1w in-phase; sofern in der T_1w opposed-phase deutliche Abweichungen von dem T_1w in-phase-Kurvenverlauf bestehen, wird dies erwähnt.

Nach Injektion von Gd-BOPTA steigt der SNR-Wert der gesunden Leber von 18,89 nativ fast linear an bis zu einem 20 min-Wert von 25,75 und erhöht sich auch nach 40 min noch etwas auf 26,74. Der SNR-Wert der Fettleber steigt von 15,99 nativ über 18,2 auf einen 20 min-Wert von 23,4 und steigt nach 40 min

noch etwas weiter auf 26,76. Auch der Nativwert der zirrhotischen Leber erhöht sich fast linear von 16,43 auf einen 20 und 40 min-Wert von ca. 22. Das gesunde Lebergewebe zeigt insgesamt die höchsten SNR-Werte, das Zirrhose-Gewebe die niedrigsten.

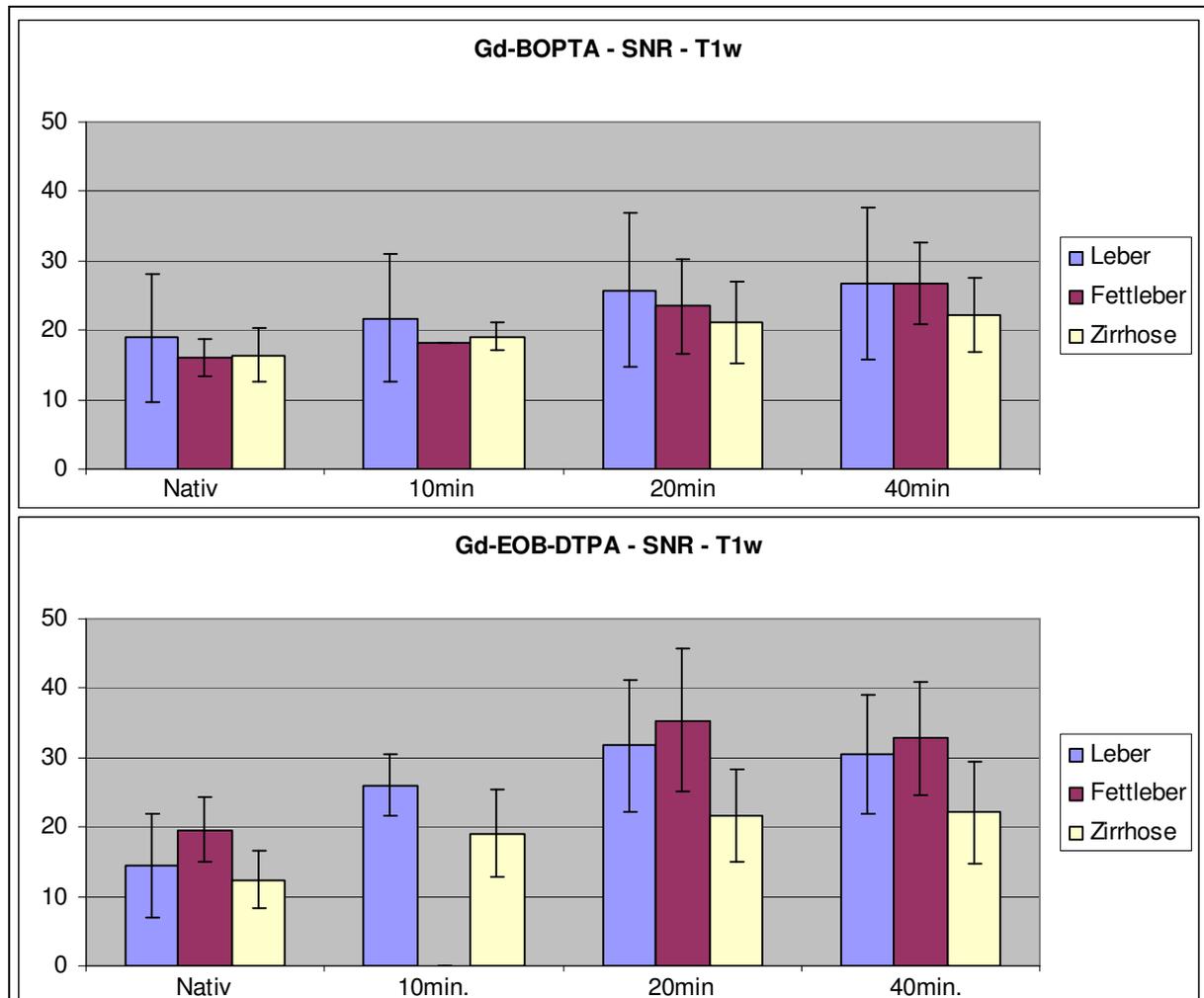


Abb. 16

SNR der T_1w -Sequenzen bei Gd-BOPTA (oben) und Gd-EOB-DTPA (unten). Gd-EOB-DTPA zeigt nach KM-Applikation bei gesunder Leber und Fettleber insgesamt höhere SNR-Werte als Gd-BOPTA, die Werte der zirrhotischen Leber unterscheiden sich im KM-Vergleich nicht, verändern sich aber auch im zeitlichen Verlauf am wenigsten.

In den T_1w -Sequenzen der Gd-EOB-DTPA-Bilder steigt der SNR-Wert der gesunden Leber von 14,5 nativ auf 26 nach 10 min und weiter auf 31,71 nach 20 min. Nach 40 min sinkt er kaum merklich ab auf 30,47. Für die Fettleber wurde kein 10 min-Wert gemessen. Der Nativwert von 19,61 erhöht sich nach 20 min auf 35,39 und sinkt nach 40 min ganz leicht ab auf 32,76. Auch der Wert der

zirrhotischen Leber erhöht sich von 12,4 nativ auf 19,03 nach 10 min; der 20 und 40 min-Wert beträgt auch hier etwa 22. Allerdings erreicht hier nicht das gesunde Gewebe die höchsten Werte, sondern am ehesten die Fettleber. Der Unterschied zwischen beiden Kontrastmitteln erreicht jedoch im t-Test für unabhängige Stichproben keine Signifikanz ($p > 0,05$) (s. Abb. 16).

Für die T_2w HASTE-Sequenzen liegen keine 10 min-Werte vor.

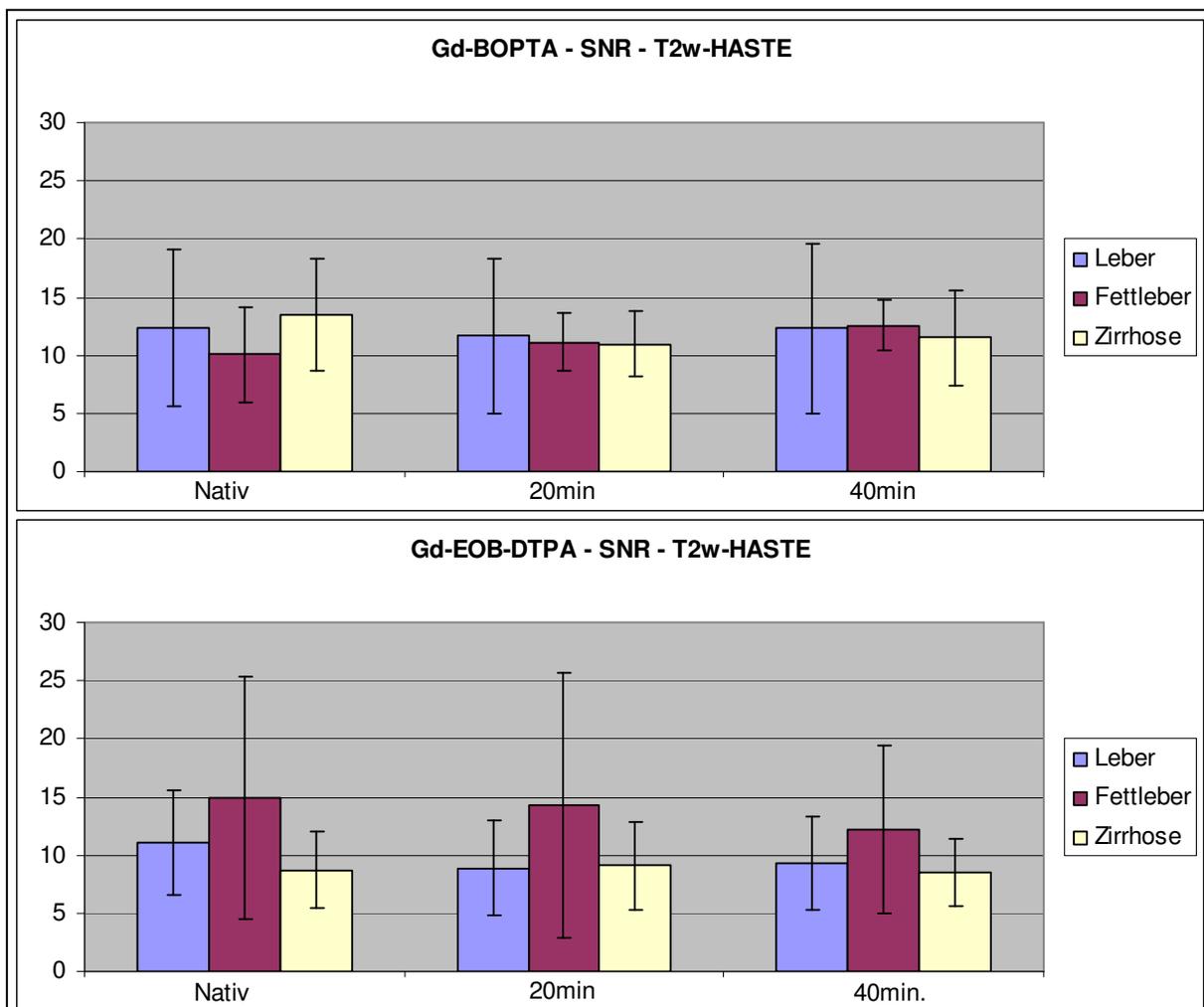


Abb. 17

SNR der T_2w HASTE-Sequenzen bei Gd-BOPTA (oben) und Gd-EOB-DTPA (unten).

Zwischen beiden Kontrastmitteln zeigt sich kein signifikanter Unterschied der SNR-Werte nach 20 und 40 min. Insgesamt sind die Werte der Zirrhose bei Gd-BOPTA höher, die Werte der Fettleber bei Gd-EOB-DTPA.

In den T_2w HASTE-Sequenzen finden sich in der Gd-BOPTA-Gruppe nach 20 und 40 min keine großen Veränderungen der SNR-Werte gegenüber den

Nativwerten. Die gesunde Leber hat zu allen drei Zeitpunkten einen Wert um 12. Der Wert der Fettleber steigt ganz leicht an von 10,07 nativ über 11,13 bis zu einem 40 min-Wert von 12,53.

Auch nach Gd-EOB-DTPA-Gabe sind nur leichte Veränderungen der Werte nach 20 und 40 min erkennbar. Der SNR-Wert der gesunden Leber sinkt von 11,07 nativ auf einen 20 und 40 min-Wert von etwa 9 ab. Der Fettleber-Wert sinkt von 14,93 nativ über 14,28 auf einen 40 min-Wert von etwa 12,23 ab. Das zirrhotische Gewebe hat einen Nativwert von 8,74, dieser erhöht sich nach 20 min leicht auf 9,07 und sinkt dann nach 40 min wieder auf seine ursprüngliche Höhe ab. Signifikante Unterschiede zwischen Gd-EOB-DTPA und Gd-BOPTA gibt es im t-Test für unabhängige Stichproben nicht (s. Abb. 17).

3.4.2 PE-Werte (Prozentuale Anreicherung)

In den dynamischen VIBE-Sequenzen ist zu sehen, daß nach Gd-BOPTA-Applikation der PE-Wert des gesunden Lebergewebes in der arteriellen Phase von 0,39 auf 0,95 ansteigt und dann in der Equilibrium-Phase wieder etwas abfällt auf 0,77. Der PE-Wert der Fettleber beträgt arteriell nur 0,04 und steigt venös stark an auf 0,88, danach kommt es zu einem leichten Abfall auf 0,7. Das zirrhotische Gewebe hat einen arteriellen Wert von 0,37, der in der venösen Phase deutlich ansteigt auf 0,87 und in der letzten Phase 0,96 erreicht.

Bei Gd-EOB-DTPA kommt es ebenfalls zu einem PE-Anstieg; die gesunde Leber hat einen arteriellen Wert von 0,3, der über 0,75 venös in der Equilibrium-Phase 0,98 erreicht. Der Wert der Fettleber steigt von arteriellen 0,26 auf 0,68 und weiter auf 0,88.

Die zirrhotische Leber hat von vorneherein die höchsten Werte. Arteriell beträgt ihr PE-Wert 0,92 und steigt venös auf 1,4 an. In der Equilibrium-Phase zeigt sich ein weiterer leichter Anstieg auf 1,52.

Insgesamt werden nach Gd-EOB-DTPA-Applikation etwas höhere absolute Werte erreicht als in den Gd-BOPTA-Sequenzen.

Im t-Test für unabhängige Stichproben wird jedoch deutlich, daß keiner dieser beschriebenen Unterschiede signifikant ist (s. Abb. 18).

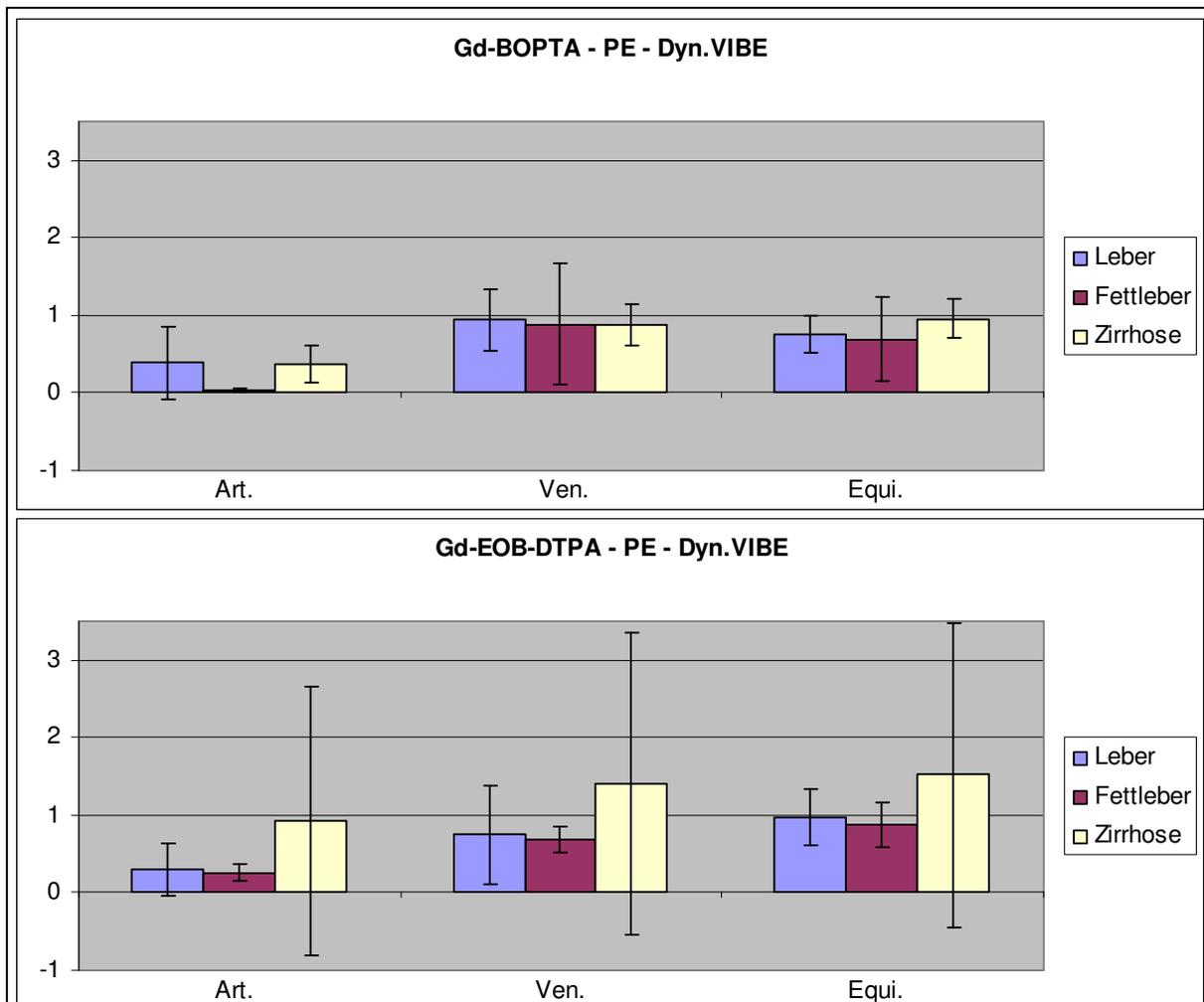


Abb. 18

PE der dynamischen VIBE-Sequenzen bei Gd-BOPTA (oben) und Gd-EOB-DTPA (unten).

Der prozentuale Anstieg der Signalintensitäten ist bei Gd-EOB-DTPA und Gd-BOPTA nicht signifikant unterschiedlich.

Die hohen Standardabweichungen der Zirrhose bei Gd-EOB-DTPA kommen wieder durch Kurvenverlagerung nach oben bzw. unten zustande.

Es folgen die T_1w -Sequenzen. Zahlenwerte beziehen sich auch hier wieder auf die T_1w in-phase; sofern in der T_1w opposed-phase deutliche Abweichungen von dem T_1w in-phase-Kurvenverlauf bestehen, wird dies erwähnt.

In den T_1w -Sequenzen zeigt bei Gd-BOPTA der Wert der gesunden Leber keine Veränderung, er beträgt nach 10, 20 und 40 min etwa 0,4. Auch der PE-Wert der Fettleber ändert sich über die Zeit nicht und beträgt etwa 0,49. Die Leberzirrhose hat einen 10 min-Wert von 0,24, der auf einen 20 und 40 min-Wert von 0,32 ansteigt.

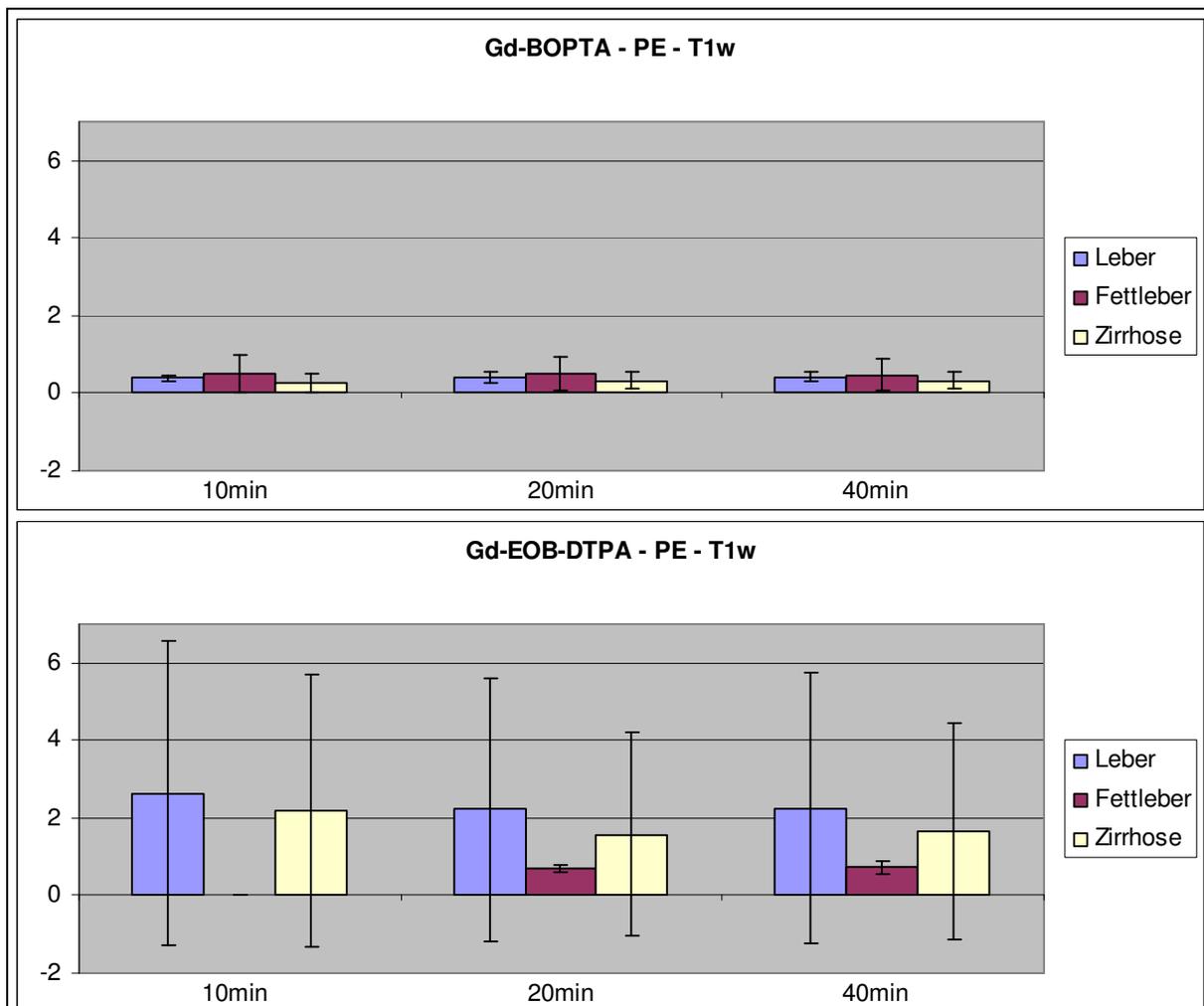


Abb. 19

PE der T_1w -Sequenzen bei Gd-BOPTA (oben) und Gd-EOB-DTPA (unten).

Der prozentuale Anstieg der Signalintensitäten ist bei beiden Kontrastmitteln zu allen Zeitpunkten jeweils nahezu gleichbleibend, allerdings erreicht Gd-EOB-DTPA deutlich höhere Werte. Die teilweise extrem hohen Standardabweichungen entstehen durch interindividuelle Unterschiede in der Höhe des Kurvenverlaufs.

In den T_1w -Sequenzen zeigt bei Gd-EOB-DTPA die gesunde Leber nach 10 min einen Wert von 2,63, nach 20 und 40 min ist die prozentuale Anreicherung gleich stark und beträgt 2,2. Für die Fettleber wurde kein 10 min-Wert

gemessen. Der 20 und 40 min-Wert beträgt etwa 0,72. Der Wert der zirrhotischen Leber fällt von 2,19 auf einen 20 min-Wert von 1,58 und steigt danach ganz leicht an auf 1,66. Insgesamt liegen die Werte nach Gd-EOB-DTPA-Applikation deutlich höher als nach Gabe von Gd-BOPTA, z. T. erreichen die Werte ein vierfaches der Gd-BOPTA-Werte. Allerdings sind nach Anwendung des t-Tests für unabhängige Stichproben nur die 20 und 40 min-Werte der gesunden Leber bei beiden Kontrastmitteln signifikant unterschiedlich mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ (s. Abb. 19).

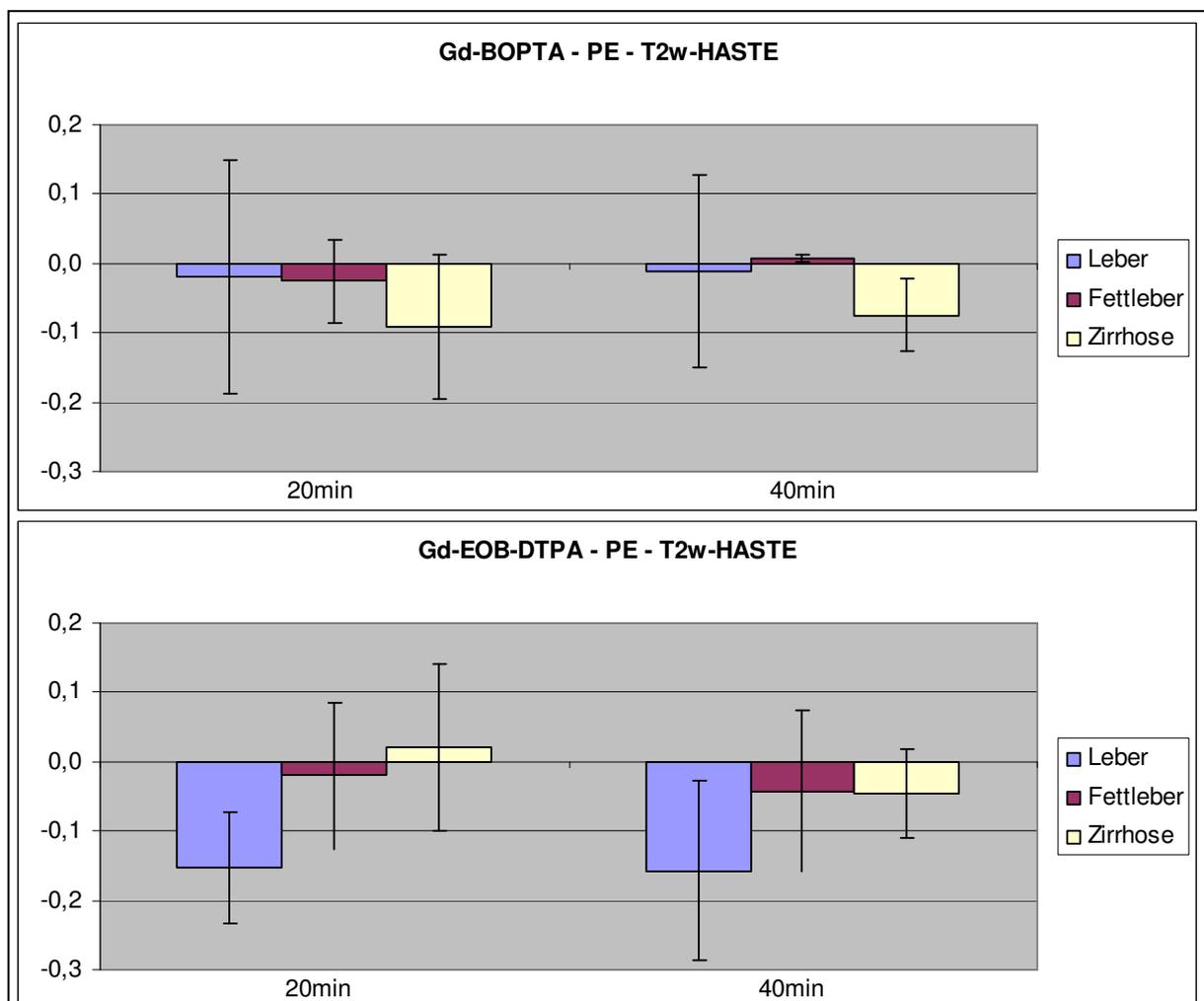


Abb. 20

PE der T₂w HASTE-Sequenzen bei Gd-BOPTA (oben) und Gd-EOB-DTPA (unten).

Das prozentuale Enhancement ist bei beiden Kontrastmitteln zu allen Zeitpunkten etwa Null, Unterschiede zeigen sich größtenteils erst in der zweiten Stelle nach dem Komma und sind daher nicht bedeutsam.

In den T₂w HASTE-Aufnahmen liegen die PE-Werte aller drei Gewebe um den Nullpunkt herum. Dies trifft für Gd-EOB-DTPA und Gd-BOPTA gleichermaßen zu.

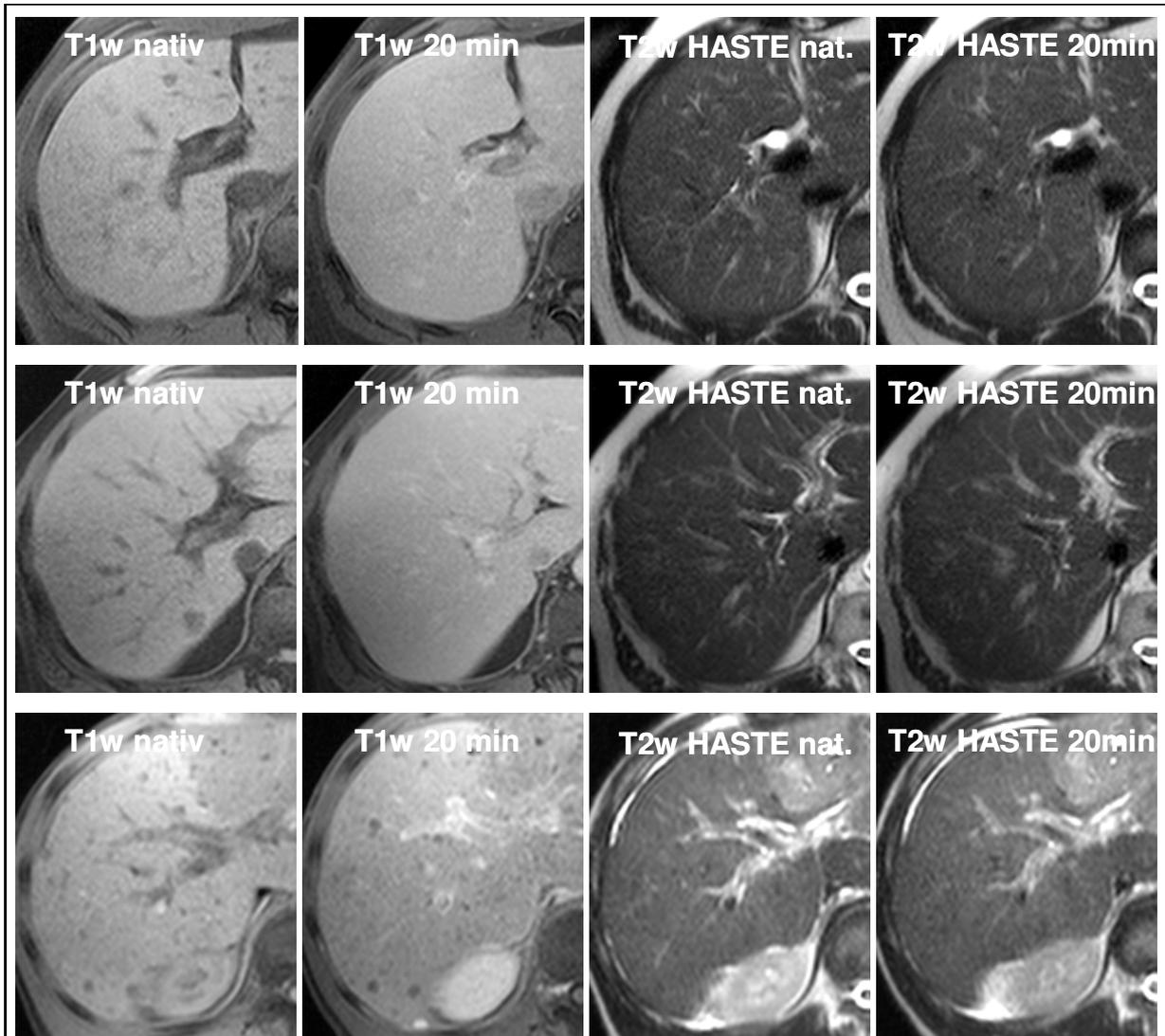


Abb. 21

Oberste Reihe: Gd-BOPTA-Untersuchung einer gesunden Leber

Mittlere Reihe: Gd-BOPTA-Untersuchung einer Fettleber

Unterste Reihe: Gd-BOPTA-Untersuchung einer zirrhotischen Leber

Die gesunde Leber zeigt die deutlichsten Strukturen; die Fettleber erscheint etwas weniger scharf, während die zirrhotische Leber eine unscharfe Abgrenzung der einzelnen Strukturen zueinander aufweist.

In der Gd-BOPTA-Gruppe sind die Werte der zirrhotischen Leber am stärksten negativ mit $-0,09$, nach der Gabe von Gd-EOB-DTPA sind es die der gesunden mit $-0,15$. Betrachtet man die Zahlenwerte der anderen beiden Gewebe, so fällt auf, daß sich die Werte bei Gd-BOPTA in einem Bereich zwischen $-0,03$ und $0,01$ bewegen, bei Gd-EOB-DTPA zwischen $-0,04$ und $0,02$. Diese Unterschiede sind so gering, daß alle Werte als 0 angesehen werden müssen; demnach besteht auch keine Signifikanz im t-Test für unabhängige Stichproben (s. Abb. 20).

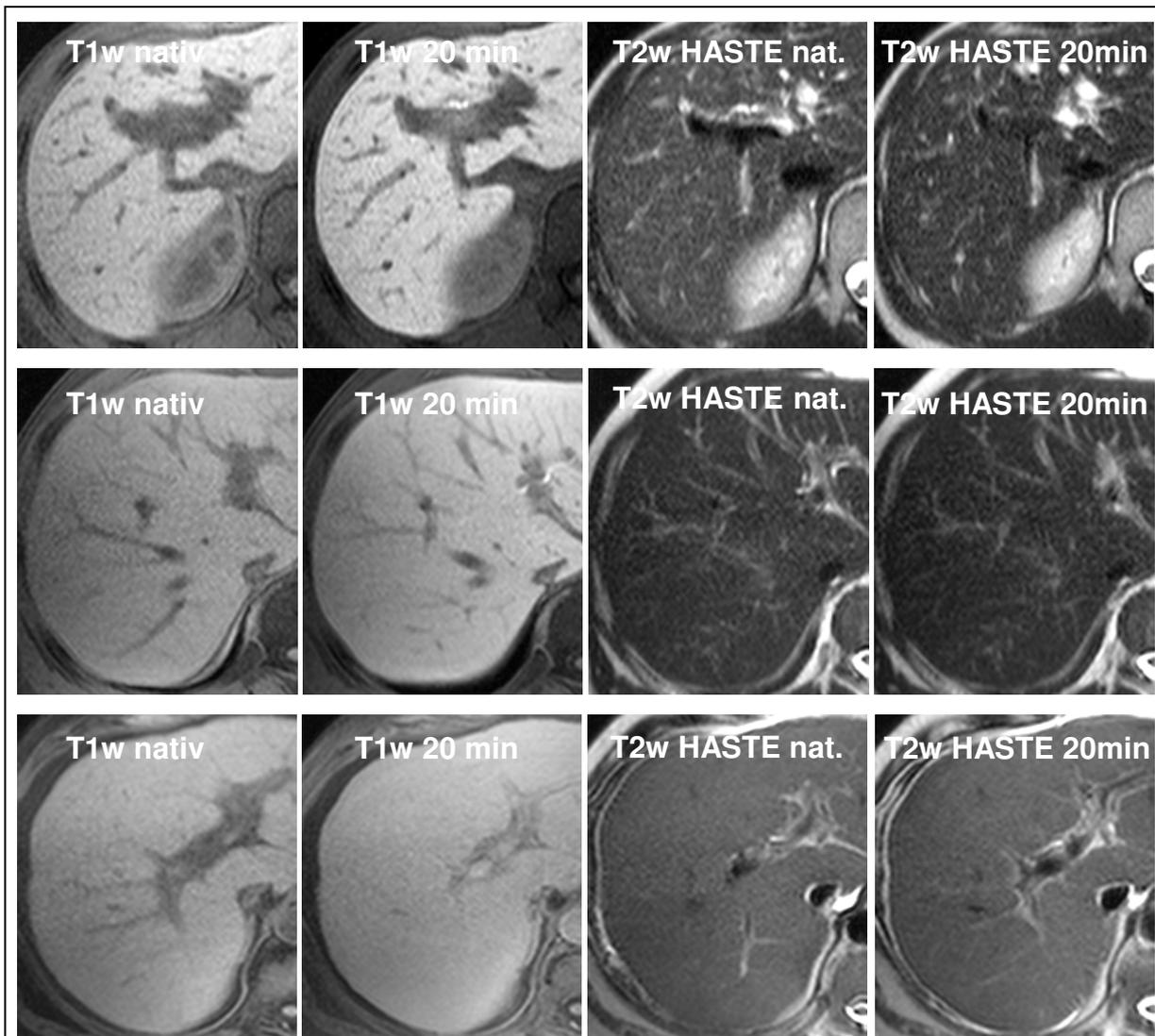


Abb. 22

Oberste Reihe: Gd-EOB-DTPA-Untersuchung einer gesunden Leber

Mittlere Reihe: Gd-EOB-DTPA-Untersuchung einer Fettleber

Unterste Reihe: Gd-EOB-DTPA-Untersuchung einer zirrhotischen Leber

Die gesunde Leber zeigt die deutlichsten Strukturen; die Fettleber erscheint etwas weniger scharf, während die zirrhotische Leber eine unscharfe Abgrenzung der einzelnen Strukturen zueinander aufweist.

3.5 Statistische Auswertung der untersuchten Leberläsionen

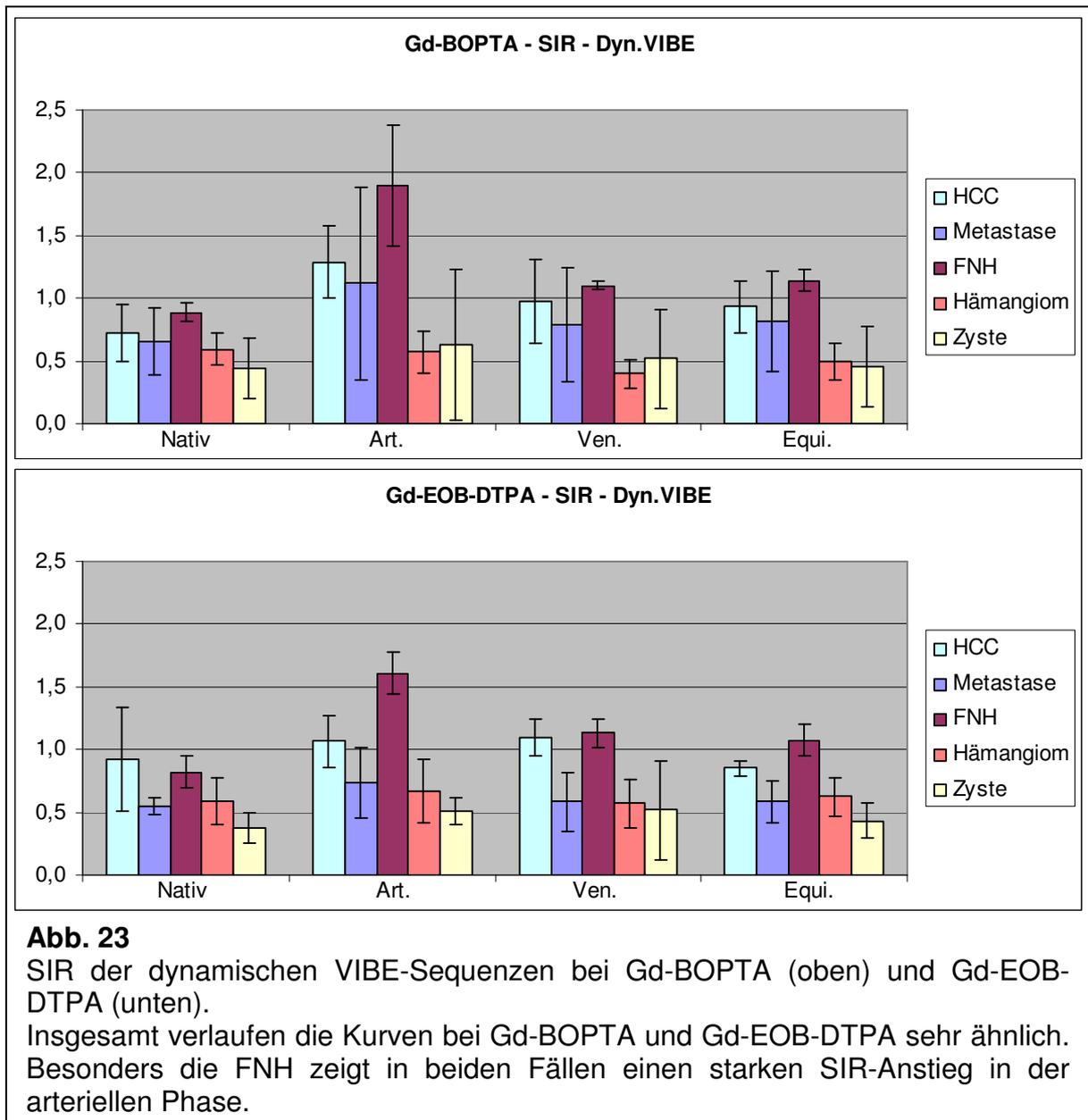
3.5.1 SIR-Werte (Läsion-zu-Leber-Verhältnis)

3.5.1.1 Die dynamische VIBE-Sequenz

Der SIR-Wert des HCC steigt in den dynamischen VIBE-Sequenzen nach Gd-BOPTA-Applikation in der arteriellen Phase von 0,73 nativ auf 1,29 an. In der venösen Phase fällt der Wert wieder ab auf 0,98 und ändert sich auch in der Equilibrium-Phase nicht mehr nennenswert. Ebenso verhält sich der Wert der Metastase, allerdings steigt dieser von 0,65 auf 1,12 und fällt dann auf 0,79 ab. Auch die gutartigen Läsionen zeigen ein solches Anreicherungsmuster. Die FNH erreicht die höchsten Werte; ihr SIR-Wert steigt von 0,89 nativ auf 1,9 arteriell an, um dann auf 1,1 abzusinken. Das Hämangiom ändert seinen Nativwert von 0,59 nicht, in der venösen Phase sinkt er etwas ab und erreicht dann einen Equilibriumwert von 0,5. Bei der Zyste ist ein leichter SIR-Anstieg von nativ 0,44 auf arteriell 0,63 festzustellen, die Werte sinken jedoch bis zur Equilibriumphase wieder auf 0,46.

Bei Gd-EOB-DTPA hat das HCC einen Nativwert von 0,93, der sich zu 1,07 arteriell steigert und erst in der Equilibriumphase wieder auf 0,85 absinkt. Auch hier verhält sich die Metastase sehr ähnlich, allerdings mit niedrigeren Werten; der Nativwert verändert sich von 0,55 über 0,74 arteriell zu 0,58 in den beiden anderen Phasen. Die FNH mit 0,82 nativ erreicht auch hier die höchsten Werte arteriell mit 1,61, die in der Equilibriumphase auf 1,08 absinken. Der Wert des Hämangioms steigt kaum von 0,59 nativ auf 0,67 arteriell und sinkt danach direkt wieder auf Nativwert-Höhe ab. Die Zyste mit einem Nativwert von 0,38 erreicht arteriell und venös Werte von 0,51 und sinkt dann auf 0,43 ab.

Für alle 5 Läsionstypen besteht zwischen den beiden Kontrastmitteln im t-Test für unabhängige Stichproben kein Unterschied ($p > 0,05$) (s. Abb. 23).



3.5.1.2 Die T_{1w} GRE FS-Sequenzen

Die Zahlenwerte im folgenden beziehen sich auf die T_{1w} in-phase; sofern in der T_{1w} opposed-phase deutliche Abweichungen von dem T_{1w} in-phase-Kurvenverlauf bestehen, wird dies erwähnt.

In der T_{1w} in-phase ist in der Gd-BOPTA-Gruppe der Nativwert des HCC 1,07. Nach 20 min ist der Wert auf 1,47 angestiegen, während er sich 10 min nach Kontrastmittelgabe auf 1,14 befand, sich also kaum erhöht hatte. Nach 40 min

ist er bereits wieder auf Nativwert-Niveau. Die Metastase ist nach 10 min auf einem Wert von 1,16 bei einem Nativwert von 0,82, dann beginnt er bereits wieder abzusinken auf 0,98 nach 20 min bzw. 0,93 nach 40 min. Die FNH steigert ihren SIR-Wert von 0,92 nativ auf 1,08 nach 10 min; dieser Wert hält sich auch nach 20 und 40 min plateauförmig. Für das Hämangiom, das einen Nativwert von 0,78 hat, wurde kein 10 min-Wert gemessen. Allerdings hat sein SIR-Wert nach 20 min noch eine Höhe von 0,98 und ist auch nach 40 min nur wenig abgesunken auf 0,9. Der Wert der Zyste hält sich sehr konstant bei etwa 0,5.

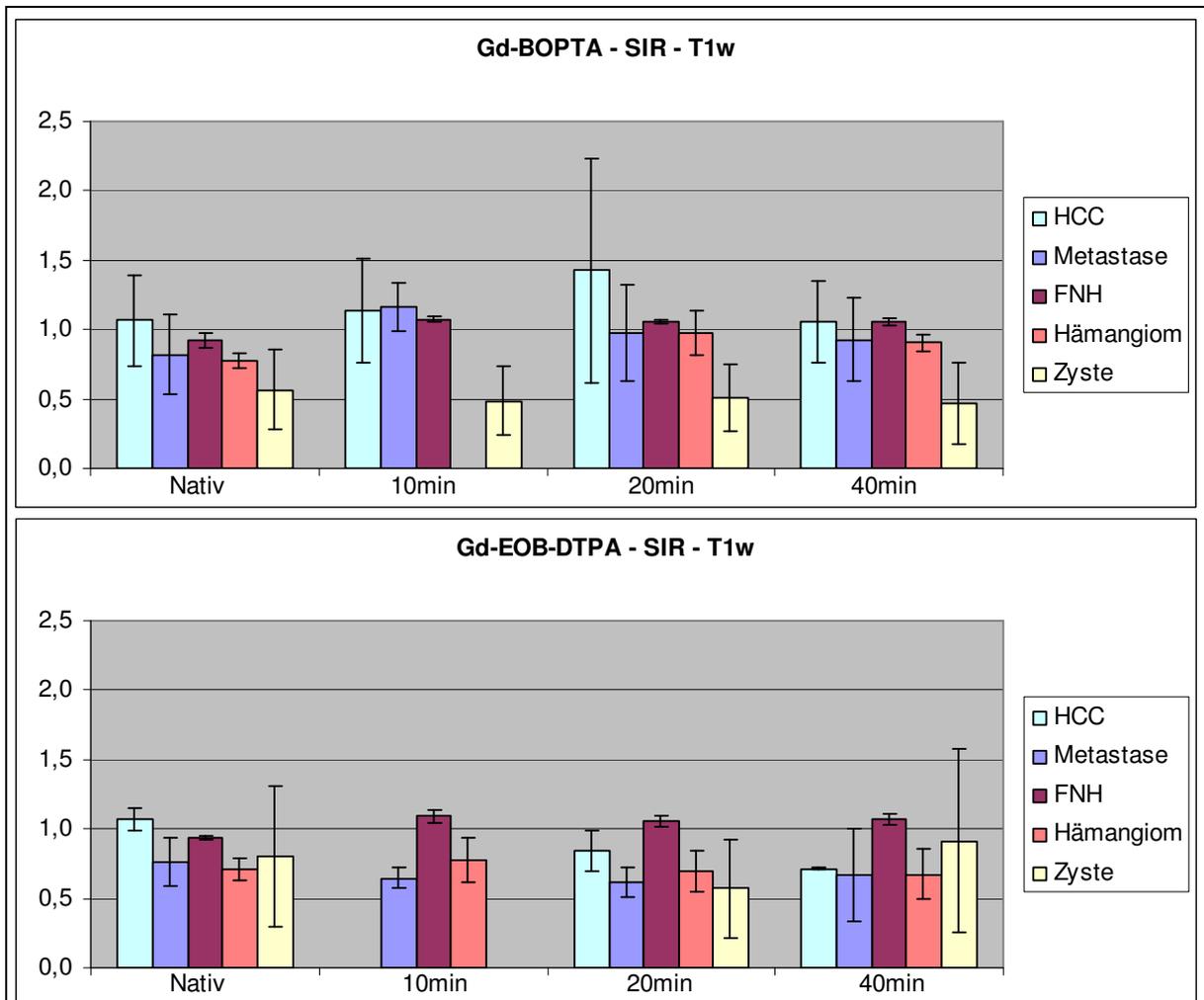


Abb. 24

SIR der T₁w-Sequenzen bei Gd-BOPTA (oben) und Gd-EOB-DTPA (unten). Die durchweg hohen Standardabweichungen der Zyste bei EOB entstehen durch interindividuelle Unterschiede in der Höhe des Kurvenverlaufs.

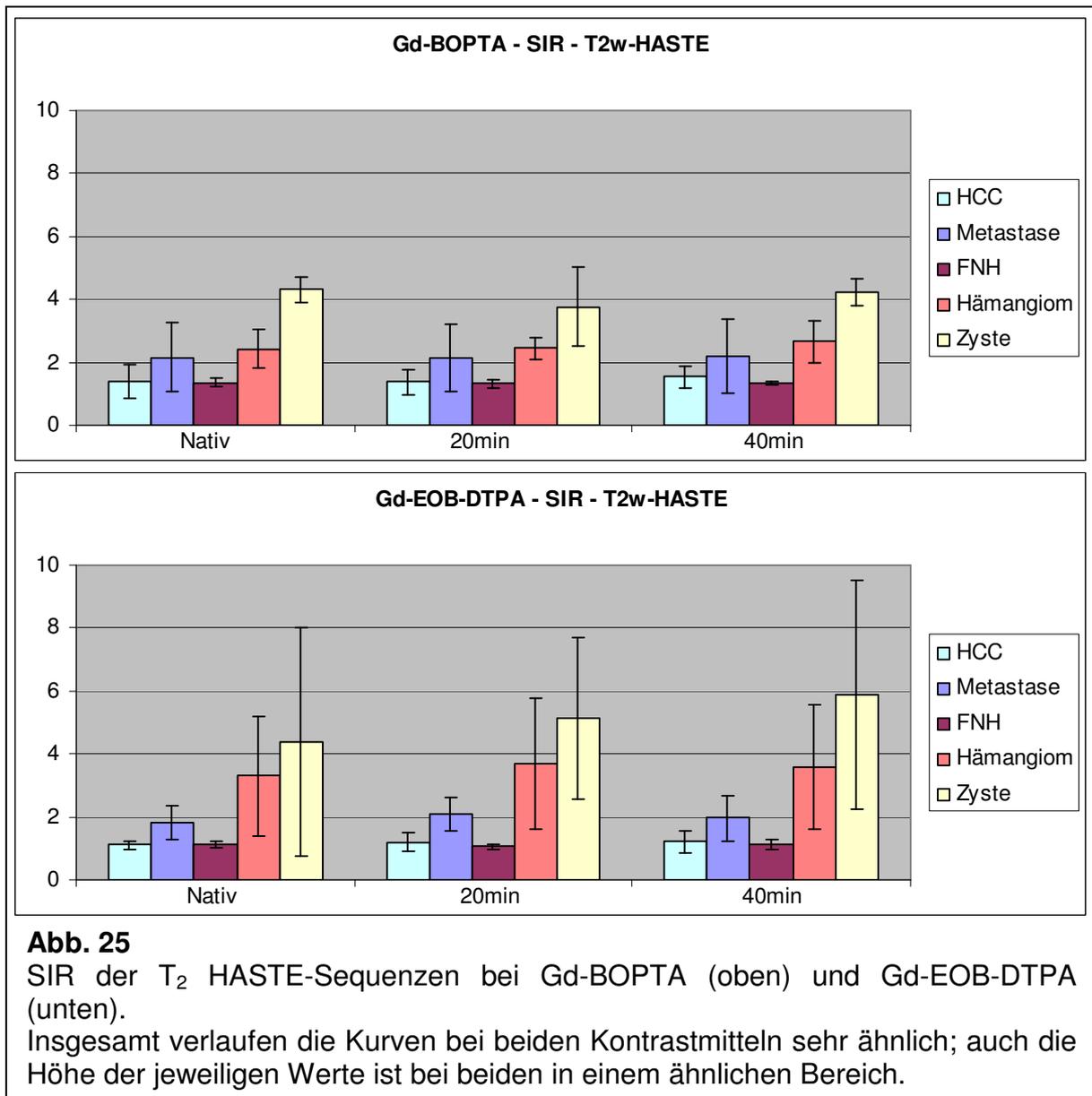
Bei Gd-EOB-DTPA gibt es für das HCC keine 10 min-Werte. Auch hier ist der Nativwert 1,07, befindet sich jedoch nach 20 min nur auf 0,85 und sinkt nach 40 min weiter ab auf 0,72. Die Metastase hat einen Nativwert von 0,76 und bleibt zu allen drei weiteren Meßpunkten konstant auf etwa 0,65. Die FNH zeigt Werte, die denen bei Gd-BOPTA sehr ähnlich sind; ihr Nativwert beträgt 0,94, danach hält sich der Wert bis zur letzten Messung auf etwa 1,09. Das Hämangiom erfährt eine leichte SIR-Erhöhung von 0,71 nativ auf 0,78 nach 10 min und sinkt danach direkt wieder auf Höhe des Nativwertes und bleibt dort. Für die Zyste gibt es keinen 10 min-Wert. Sie hat einen Nativwert von 0,8, sinkt nach 20 min auf 0,57 ab und ist nach 40 min auf 0,92 angestiegen. In der T₁w opposed-phase sind im Gegensatz dazu 20 und 40 min-Wert beide niedrig.

Für HCC, FNH, Hämangiom und Zyste besteht zwischen den beiden Kontrastmitteln im t-Test für unabhängige Stichproben kein Unterschied ($p > 0,05$). Die Metastasen, die auch die höchste Fallzahl aufweisen, zeigen im Kontrastmittelvergleich zu den Zeitpunkten 10, 20 und 40 min mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ einen signifikanten Unterschied in ihren Werten (s. Abb. 24).

3.5.1.3 Die T₂w HASTE-Sequenz

Für die T₂w HASTE-Untersuchung gibt es keine 10 min-Werte.

Das HCC bei Gd-BOPTA verändert seinen SIR-Wert nur wenig; der 20 min-Wert entspricht in etwa seinen Nativwert von 1,41, nach 40 min ist mit 1,53 auch kein deutlicher Anstieg zu vermerken. Die Metastase behält zu allen drei Zeitpunkten ihren Nativwert von 2,15 bei. Auch die FNH ändert ihren Nativwert von 1,34 weder nach 20 noch nach 40 min. Das Hämangiom behält seinen Nativwert von 2,41 zwar nach 20 min noch bei, dann steigt sein SIR-Wert aber zu einem 40 min-Wert von 2,66 an. Die Zyste hat mit Abstand die höchsten Werte, ihr Nativwert von 4,32 sinkt zwar nach 20 min etwas ab auf 3,76, erreicht aber nach 40 min wieder 4,24.



Bei Gd-EOB-DTPA verlaufen die Kurven ähnlich. Das HCC hat einen Nativwert von 1,11, der nach 20 min auf 1,21 steigt und sich auch nach 40 min noch auf dieser Höhe hält. Der SIR-Wert der Metastase beträgt nativ 1,82, steigt nach 20 min auf 2,08 und erreicht nach 40 min 1,97, ändert sich also kaum. Die FNH hat nativ eine SIR von 1,13. Dieser Wert ändert sich auch im Verlauf nicht. Das Hämangiom hat einen Nativwert von 3,31, nach 20 min ist es zu einer Steigerung auf 3,71 gekommen, wobei der Wert nach 40 min wieder etwas absinkt auf 3,61. Auch bei Gd-EOB-DTPA hat die Zyste die höchsten Werte, nämlich 4,4 nativ, 5,15 nach 20 min und sogar 5,88 nach 40 min (s. Abb. 25).

Nur für die FNH lässt sich im t-Test für unabhängige Stichproben im 40 min-Wert ein signifikanter Unterschied zwischen Gd-EOB-DTPA und Gd-BOPTA nachweisen ($p < 0,05$); bei allen anderen Läsionen besteht keine Signifikanz.

3.5.2 SNR-Werte (Signal-zu-Rauschen-Verhältnis)

3.5.2.1 Die dynamische VIBE-Sequenz

Bei Gd-BOPTA steigt der SNR-Wert des HCC in den dynamischen VIBE-Sequenzen von 36,43 nativ auf 64,09 in der arteriellen Phase an. In der venösen Phase erreicht das HCC mit 79,64 seinen Höchstwert und fällt dann in der Equilibrium-Phase auf 71,36 ab. Die Metastase erreicht insgesamt die höchsten Werte. Von 81,42 nativ steigt ihr Wert arteriell auf 119,72 und weiter auf 251,46, wo er sich auch in der Equilibrium-Phase weiter hält. Der Wert der FNH zeigt auch einen deutlichen Anstieg von 17,43 nativ auf 58,2 arteriell, sinkt dann jedoch auf 37,34 venös bzw. 34,86 in der Equilibrium-Phase ab. Das Hämangiom ändert seinen Nativwert von 16,4 nicht, lediglich in der venösen Phase sinkt es etwas ab auf 14,28. Bei der Zyste ist ein SNR-Anstieg von nativ 5,88 auf arteriell 15,8 festzustellen, die Werte sinken jedoch bis zur Equilibriumphase wieder auf 12,99.

Bei Gd-EOB-DTPA hat das HCC einen Nativwert von 74,5, der arteriell zu 91,25 ansteigt und in der venösen Phase sogar 132,5 erreicht. Zur Equilibrium-Phase liegt kein Wert vor. Der SNR-Wert der Metastase verändert sich von 24,2 nativ zu 37,03 arteriell. In der venösen Phase sinkt der Wert etwas ab auf 30,97 und steigt dann wieder auf 46,29 in der Equilibrium-Phase. Die FNH mit einem Nativwert von 24,17 erreicht einen Wert von 60,38 arteriell und 83,71 venös; in der letzten Phase sinkt der Wert dann auf 65,06 ab. Der Wert des Hämangioms steigt langsam von 26,08 nativ auf 43,26 arteriell und sinkt danach wieder leicht ab auf 37,9. Die SNR-Werte der Zyste steigen von 32,5 auf knapp über 50 und bleiben dort.

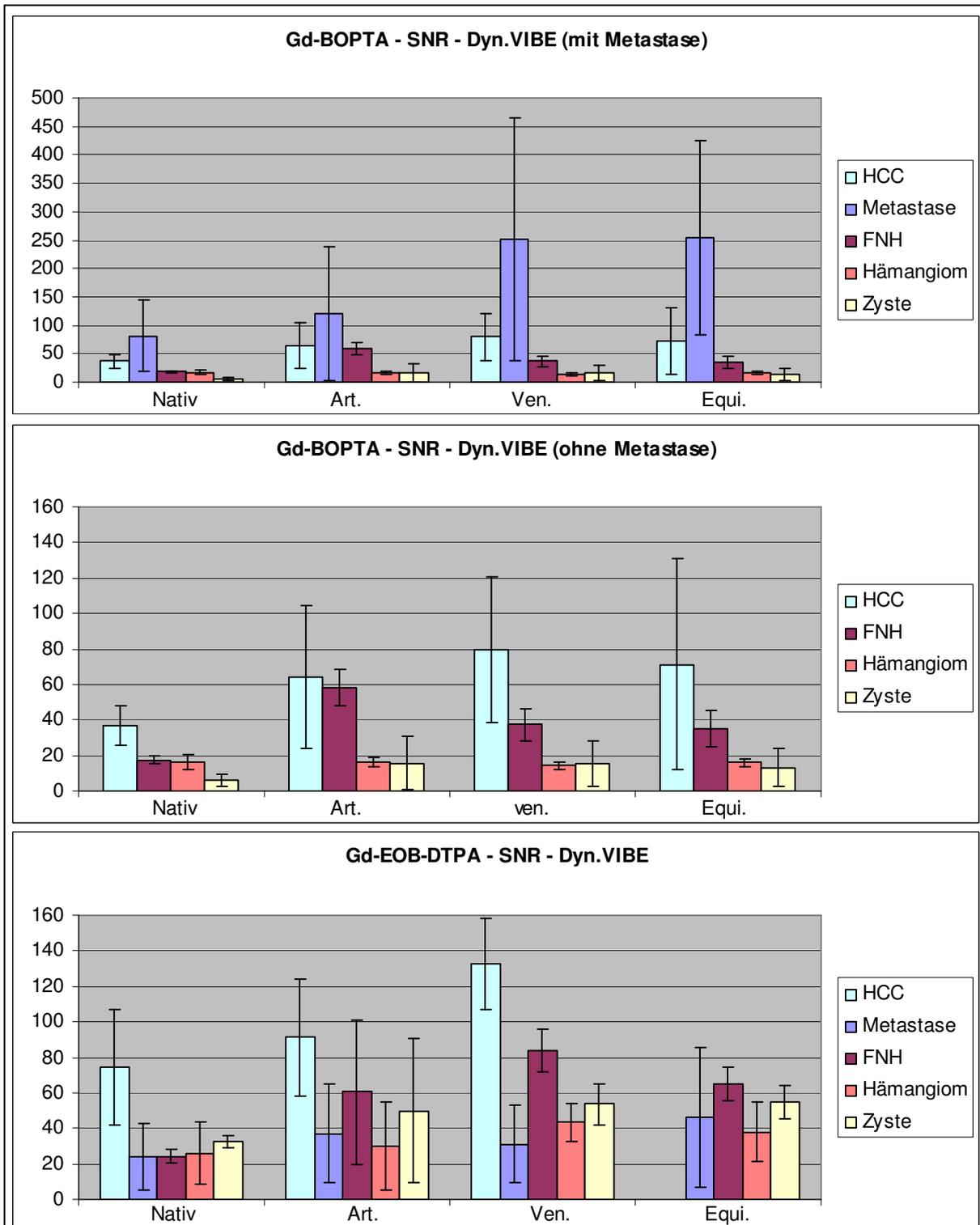


Abb. 26

SNR der dynamischen VIBE-Sequenzen bei Gd-BOPTA (oben) und Gd-EOB-DTPA (unten).

Die mittlere Grafik zeigt einen Ausschnitt aus der oberen Grafik, um die niedrigeren Werte optisch besser darzustellen.

Nach BOPTA-Applikation erreicht die Metastase bei weitem die höchsten SNR-Werte, nach EOB-Applikation das HCC. Die zweithöchsten Werte erreicht in beiden Fällen die FNH. Dennoch sind diese Unterschiede im t-Test für unabhängige Stichproben nicht signifikant.

Ein t-Test für unabhängige Stichproben belegt, daß in der dynamischen VIBE-Sequenz für keine der untersuchten Läsionen ein Unterschied im SNR-Wert besteht; Gd-EOB-DTPA und Gd-BOPTA zeigen ein gleichwertiges Anreicherungsverhalten (s. Abb. 26).

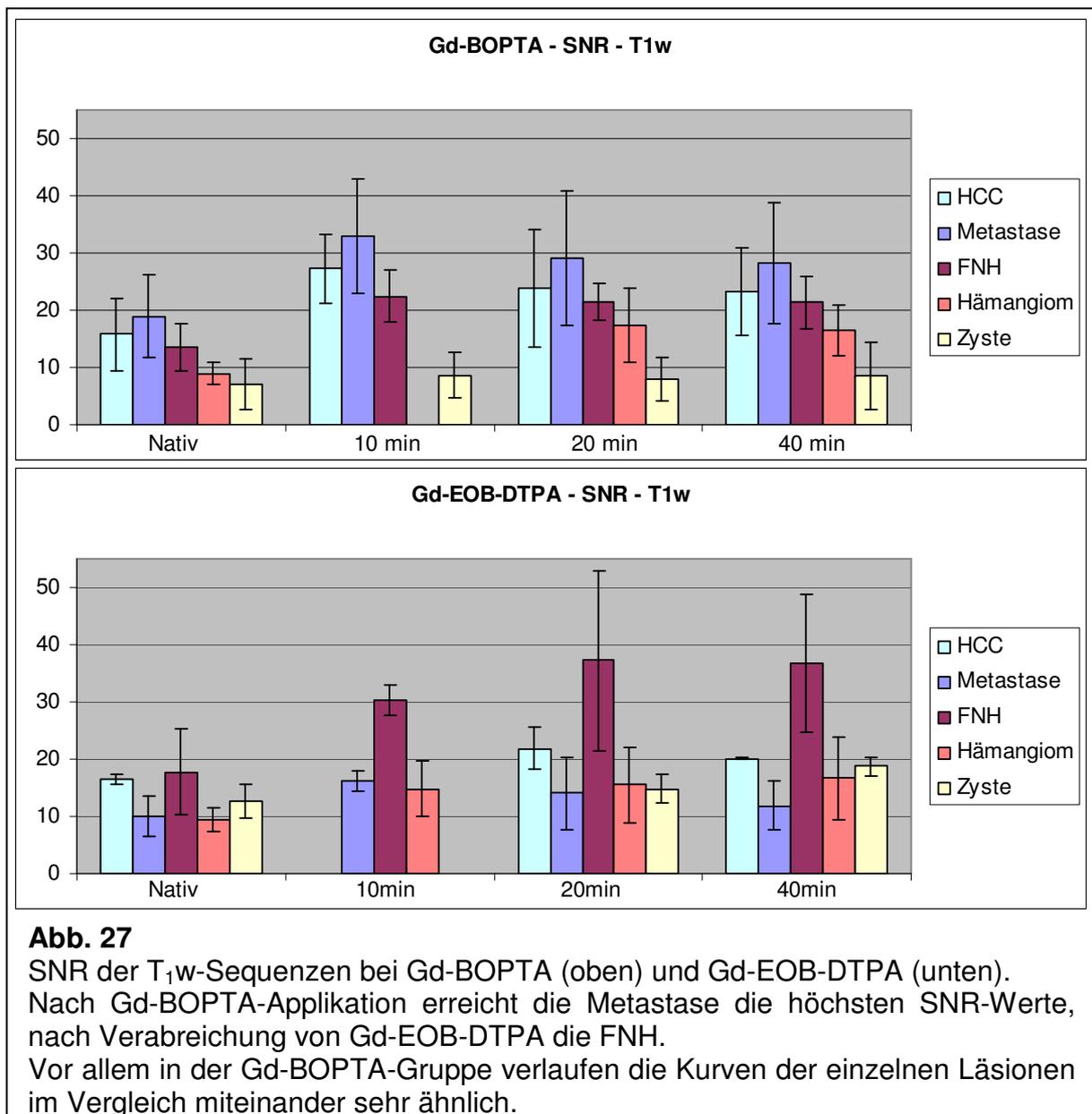
3.5.2.2 Die T_{1w} GRE FS-Sequenzen

Die Zahlenwerte im folgenden beziehen sich auch hier auf die T_{1w} in-phase; sofern in der T_{1w} opposed-phase deutliche Abweichungen von dem T_{1w} in-phase-Kurvenverlauf bestehen, wird dies erwähnt.

Der 10 min-Wert des HCC ist bei Gd-BOPTA mit 27,28 gegenüber dem Nativwert 15,81 deutlich erhöht. Nach 20 und 40 min ist der Wert auf 23,7 abgesunken. Die Metastase zeigt einen ähnlichen Verlauf; zunächst steigt ihr Wert von 18,91 nativ auf 32,8 nach 10 min, dann verharrt er nach 20 und 40 min bei 29,2 bzw 28,16. Lediglich in der T_{1w} opposed-phase steigt der Wert nach 40 min noch mal an, und zwar von 29,5 auf 35,19. Auch die benignen Tumoren folgen dem bisherigen Verlaufsmuster. Der Wert der FNH steigt von nativ 13,65 nach 10 min auf 22,49 und sinkt dann auf einen 20 und 40 min-Wert von 21,5 ab. Das Hämangiom hat einen Nativwert von 8,97. Es wurde kein 10 min-Wert gemessen, aber nach 20 min ist der SNR-Wert auf 17,36 erhöht und auch nach 40 min ist er bei einer Höhe von 16,4 kaum abgesunken. Die Zyste zeigt kaum Veränderung; ihr Nativwert von 7,07 steigt nach 10 min minimal an auf 8,63 und bleibt nach 20 und 40 min in einem Bereich zwischen 8 und 8,4.

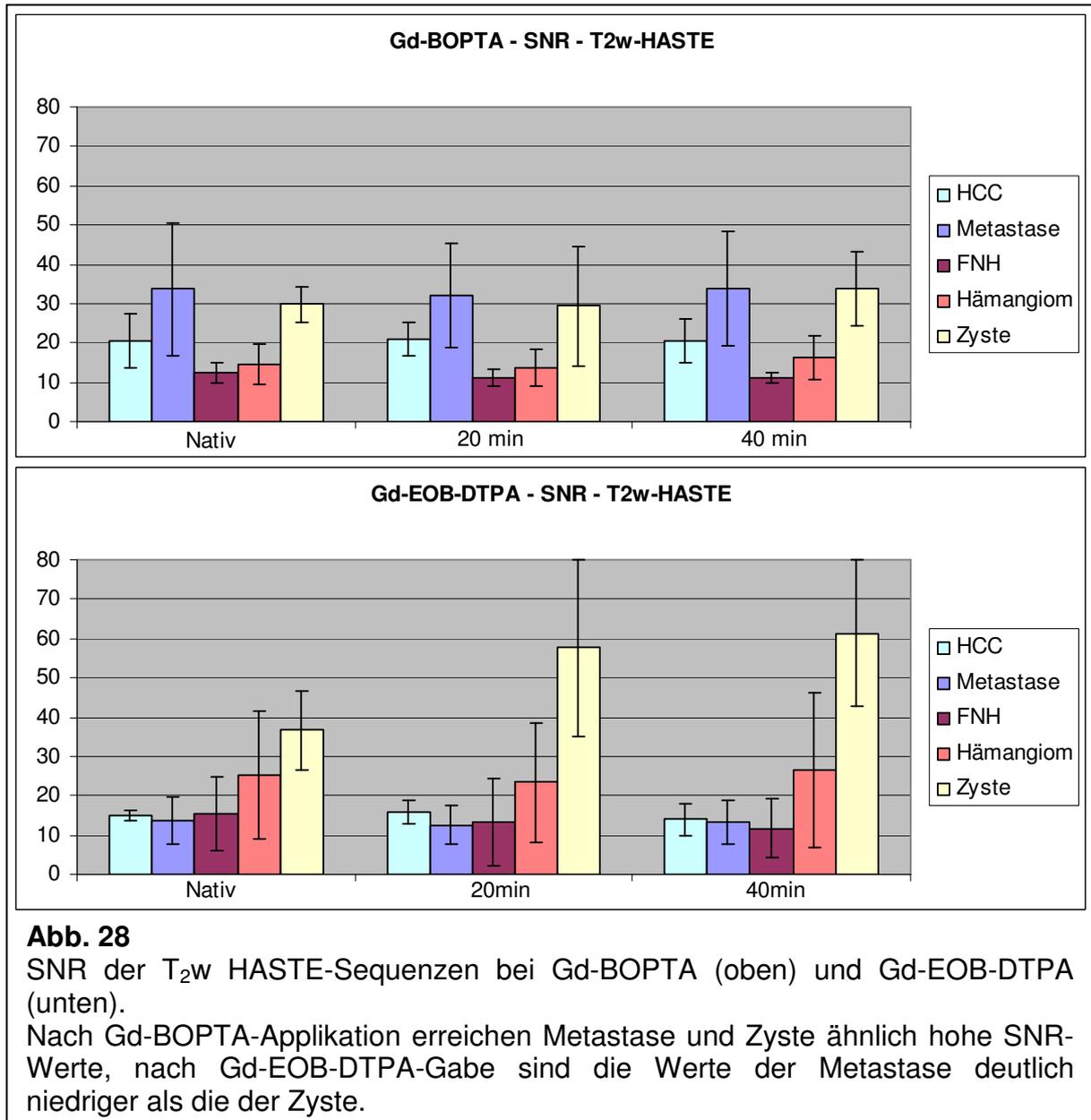
Bei Gd-EOB-DTPA wurde für das HCC kein 10 min-Wert gemessen. Es hat einen Nativwert von 16,44 und steigt nach 20 min an auf 21,86. Auch nach 40 min ist es bei einem Wert von 20,11 kaum abgesunken. Der FNH-Wert steigt von 17,77 nativ über einen 10 min-Wert von 30,23 bis auf 37,28 nach 20 min an. Nach 40 min ist er kaum merklich auf 36,81 abgesunken. Das Hämangiom hat einen Nativwert von 9,28. Dieser steigt nach 10 min auf 14,84 und dann allmählich weiter auf einen Höchstwert von 16,71 nach 40 min. Für die Zyste

wurde kein 10 min-Wert gemessen. Ihr Nativwert von 12,63 verändert sich nach 20 min nur leicht zu 14,75 und steigt nach 40 min noch etwas weiter auf 18,73. Für HCC, FNH, Hämangiom und Zyste besteht zwischen den beiden Kontrastmitteln im t-Test für unabhängige Stichproben kein Unterschied ($p > 0,05$). Die Metastasen, die die höchste Fallzahl aufweisen, zeigen im Kontrastmittelvergleich nach 20 und 40 min mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ einen signifikanten Unterschied in ihren Werten (s. Abb. 27).



3.5.2.3 Die T₂w HASTE-Sequenz

Für die T₂w HASTE-Sequenz wurden keine 10 min-Werte gemessen.



Nach Gd-BOPTA-Applikation ändert sich der Wert des HCC nicht; er beträgt sowohl nativ als auch nach 20 und 40 min etwa 20,65. Auch die Metastase ändert ihren Wert kaum; er beträgt nativ und nach 40 min etwa 33,7, nach 20 min kam es zu einem sehr geringen Abfall auf 31,9. Die FNH hat einen Nativwert von 12,48, die 20 und 40 min-Werte betragen beide 11,14. Auch das Hämangiom ändert seinen Wert über die Zeit kaum. Er beträgt nativ 14,58, nach

20 min 13,7 und nach 40 min 16,25. Die Zyste hat sowohl nativ als auch nach 20 min einen SNR-Wert von etwa 29,5. Nach 40 min beträgt er etwas mehr, nämlich 33,67.

Nach Gabe von Gd-EOB-DTPA ändert sich beim HCC der Nativwert 15 zu 15,85 nach 20 min und sinkt nach 40 min auf 13,95 ab; insgesamt bleiben die Werte also etwa auf einem Niveau. Der SNR-Wert der Metastase bewegt sich zu allen drei Messzeiten um 13, ändert sich also nicht nennenswert. Die FNH hat einen Nativwert von 15,41. Dieser sinkt nach 20 min ab auf 13,24 und nach 40 min weiter auf 11,69. Der SNR-Wert des Hämangioms fällt von 25,38 nativ leicht ab auf 23,34 nach 10 min und steigt danach an auf 26,55. Die SNR-Werte der Zyste steigen von 36,63 nativ deutlich an auf 57,68 nach 10 min und erreichen nach 40 min ihren Höchstwert mit 61,36.

Im t-Test für unabhängige Stichproben besteht zwischen den beiden Kontrastmitteln für HCC, FNH, Hämangiom und Zyste kein Unterschied ($p > 0,05$). Die Metastasen zeigen im Kontrastmittelvergleich nach 20 und 40 min mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ einen signifikanten Unterschied in ihren Werten (s. Abb. 28).

3.5.3 Die PE-Werte (Prozentuale Anreicherung)

3.5.3.1 Die dynamische VIBE-Sequenz

Nach Gd-BOPTA-Applikation zeigt das HCC in allen dynamischen Sequenzen eine etwa gleich starke prozentuale Anreicherung; der arterielle PE-Wert beträgt 1,5, die beiden anderen 1,45. Auch die Anreicherung der Metastase ist ziemlich gleichmäßig. In der arteriellen Phase hat sie einen Wert von 1,18, steigt in der venösen Phase leicht an auf 1,27 und erreicht in der Equilibrium-Phase wieder 1,15. Die FNH hat arteriell das stärkste prozentuale Enhancement mit 2,5, sinkt dann auf 1,84 ab und hat in der Equilibrium-Phase immerhin noch einen Wert von 1,49. Beim Hämangiom ist die prozentuale Anreicherung arteriell 0, steigt

auf 0,14 venös und erreicht in der letzten Phase 0,29. Die Zyste hat einen arteriellen PE-Wert von 0,62, steigt venös auf 1,1 und sinkt dann wieder auf 0,82 ab.

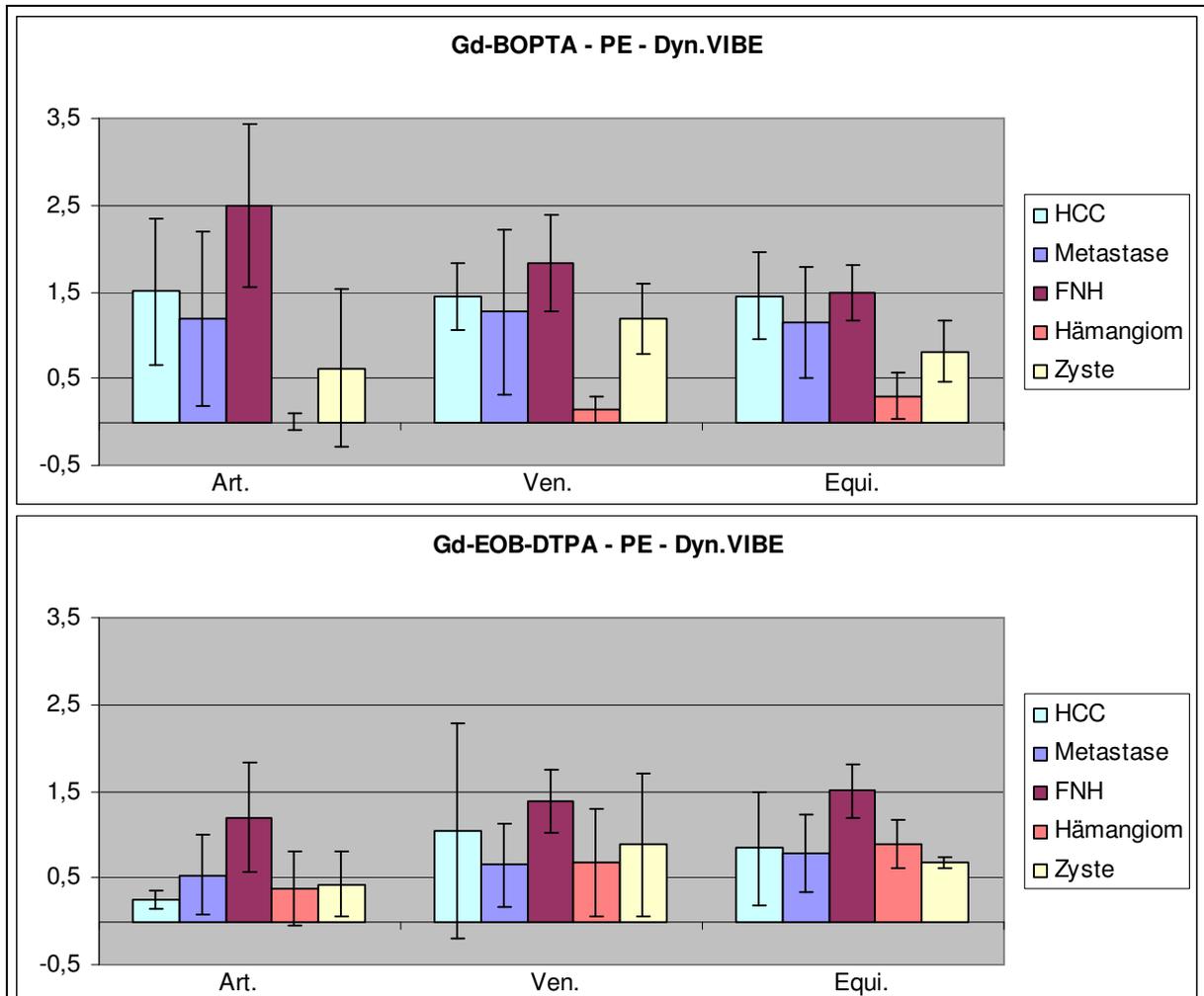


Abb. 29

PE der dynamischen VIBE-Sequenzen bei Gd-BOPTA (oben) und Gd-EOB-DTPA (unten).

Bei beiden Kontrastmitteln reichert die FNH am stärksten an, allerdings in einem eher gegenläufigen Muster, wenn man den zeitlichen Verlauf betrachtet.

Bei Gd-EOB-DTPA verläuft die prozentuale Anreicherung des HCC anders. Der arterielle Wert von 0,25 steigt in der venösen Phase bis auf 1,05 an, um dann etwas abzusinken auf 0,84. Die Metastase mit einem arteriellen Wert von 0,53 und einem venösen von 0,65 erreicht in der Equilibrium-Phase einen Wert von 0,78. Ähnlich sieht auch das Verlaufsmuster der FNH aus; sie hat einen arteriellen Wert von 1,2, dieser steigt venös auf 1,39 und weiter auf 1,51 in der

letzten Phase. Auch das Hämangiom weist eine gleichmäßige Steigung auf, es zeigt 0,38 arteriell, 0,67 venös und schließlich 0,89 in der Equilibrium-Phase. Die Zyste hat arteriell einen PE-Wert von 0,43. Venös steigt dieser Wert etwas an auf 0,89 und sinkt dann etwas ab auf 0,68.

Ein t-Test für unabhängige Stichproben zeigt, daß in der dynamischen VIBE-Sequenz für keine der untersuchten Läsionen ein signifikanter Unterschied im PE-Wert besteht; Gd-EOB-DTPA und Gd-BOPTA verhalten sich gleichwertig (s. Abb. 29).

3.5.3.2 Die T_{1w} GRE FS-Sequenzen

Auch hier beziehen sich die Zahlenwerte im folgenden auf die T_{1w} in-phase; sollten Werte in der T_{1w} opposed-phase deutlich von dem T_{1w} in-phase-Kurvenverlauf abweichen, wird dies erwähnt.

Die prozentuale Anreicherung des HCC nach Gd-BOPTA-Applikation ist nach 10 und 20 min gleich und beträgt 0,62. Nach 40 min sinkt dieser Wert auf 0,48 ab. Die Metastase zeigt nach 10 min das stärkste prozentuale Enhancement mit 0,82, das danach absinkt auf 0,66 nach 20 min bzw. 0,6 nach 40 min. Die FNH hat nach 10 min einen PE-Wert von 0,69, zu beiden anderen Zeitpunkten beträgt er 0,6. Beim Hämangiom liegt kein 10 min-Wert vor, der 20 min-Wert ist 0,72. Nach 40 min ist dieser Wert auf 0,58 abgesunken. Das prozentuale Enhancement der Zyste beträgt nach 10 min 0,24, steigt dann leicht an auf 0,32 nach 20 min und sinkt beim 40 min-Wert wieder ab auf 0,21.

Bei Gd-EOB-DTPA wurde für das HCC kein 10 min-Wert gemessen. Der 20 min-Wert beträgt 0,41, der 40 min-Wert ist auf 0,24 abgesunken. Die Metastase hat ihr stärkstes Enhancement nach 10 min mit 0,46 und sinkt dann auf 0,27 nach 20 min bzw. 0,16 nach 40 min ab. Die FNH hat zu allen drei Zeitpunkten eine gleich starke prozentuale Anreicherung mit einem Wert um 1. Auch der PE-Wert des Hämangioms verändert sich nur wenig; er beträgt nach 10 min 0,84, sinkt dann leicht ab auf 0,74 bzw. 0,79 im weiteren zeitlichen Verlauf.

Lediglich in der T₁w opposed-phase bleibt der 40 min-Wert nicht auf einer Höhe mit den anderen, sondern sinkt deutlich ab auf 60 bis 70 % des 20 min-Wertes. Für die Zyste liegt kein 10 min-Wert vor. Der 20 min-Wert beträgt 0,18 und steigt nach 40 min auf 0,82 an; der 40 min-Wert hat jedoch eine sehr hohe Standardabweichung und ist daher nur bedingt zu verwenden; in der T₁w opposed-phase sinkt der 40 min-Wert im Vergleich zum 20 min-Wert ab.

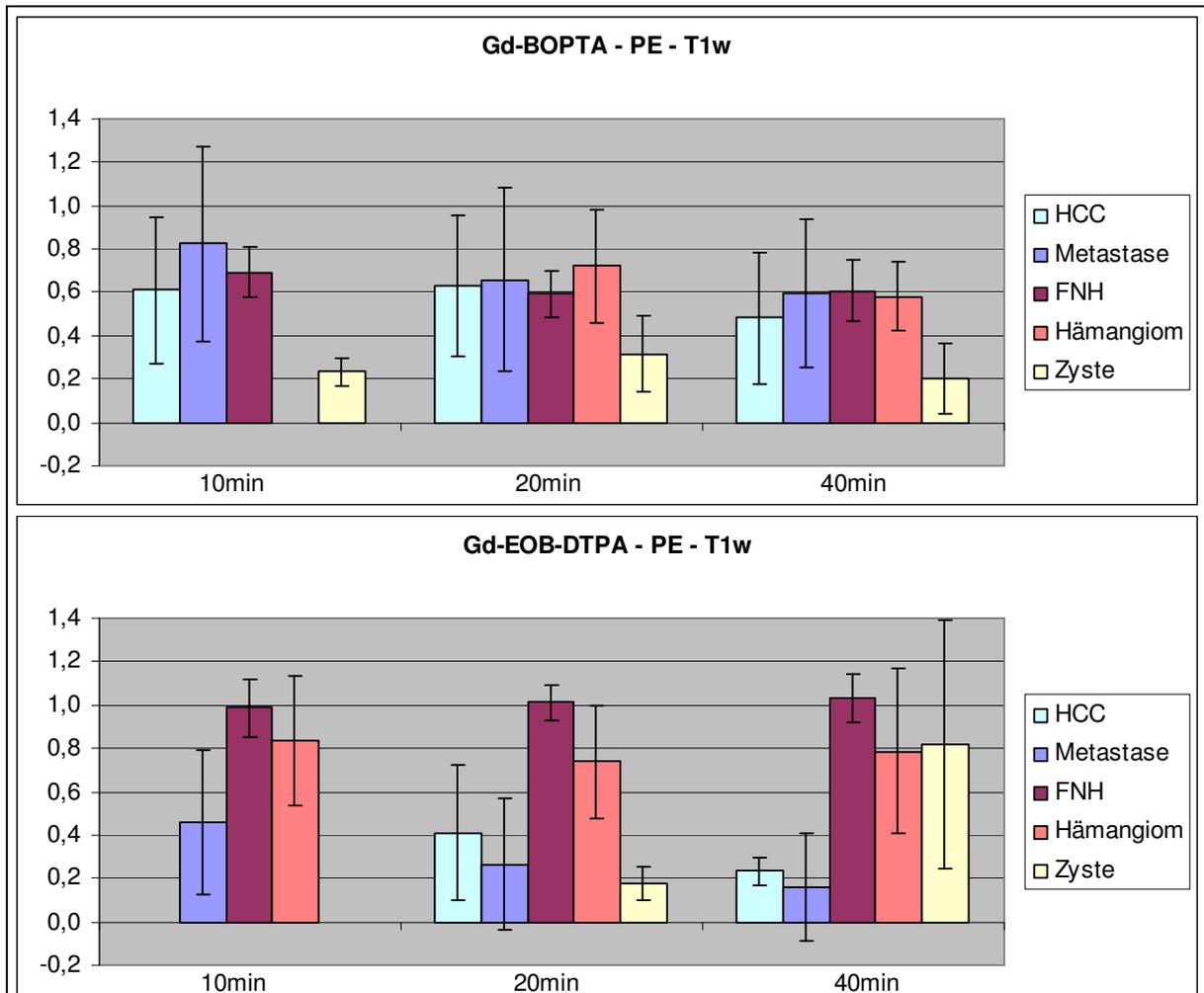


Abb. 30

PE der T₁w-Sequenzen bei Gd-BOPTA (oben) und Gd-EOB-DTPA (unten).

Bei Gd-BOPTA liegen die Werte aller Läsionen außer dem der Zyste in einem ähnlichen Bereich, während sich bei Gd-EOB-DTPA die Werte von FNH und Hämangiom von den übrigen Läsionen abheben.

Für HCC, Hämangiom und Zyste besteht zwischen den beiden Kontrastmitteln im t-Test für unabhängige Stichproben kein Unterschied ($p > 0,05$). Metastase und FNH zeigen nach 40 min mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$

einen signifikanten Unterschied zwischen den Gd-EOB-DTPA- und den Gd-BOPTA-Werten (s. Abb. 30).

3.5.3.3 Die T_{2w} HASTE-Sequenz

Für die T_{2w} HASTE-Sequenz wurde kein 10 min-Wert gemessen.

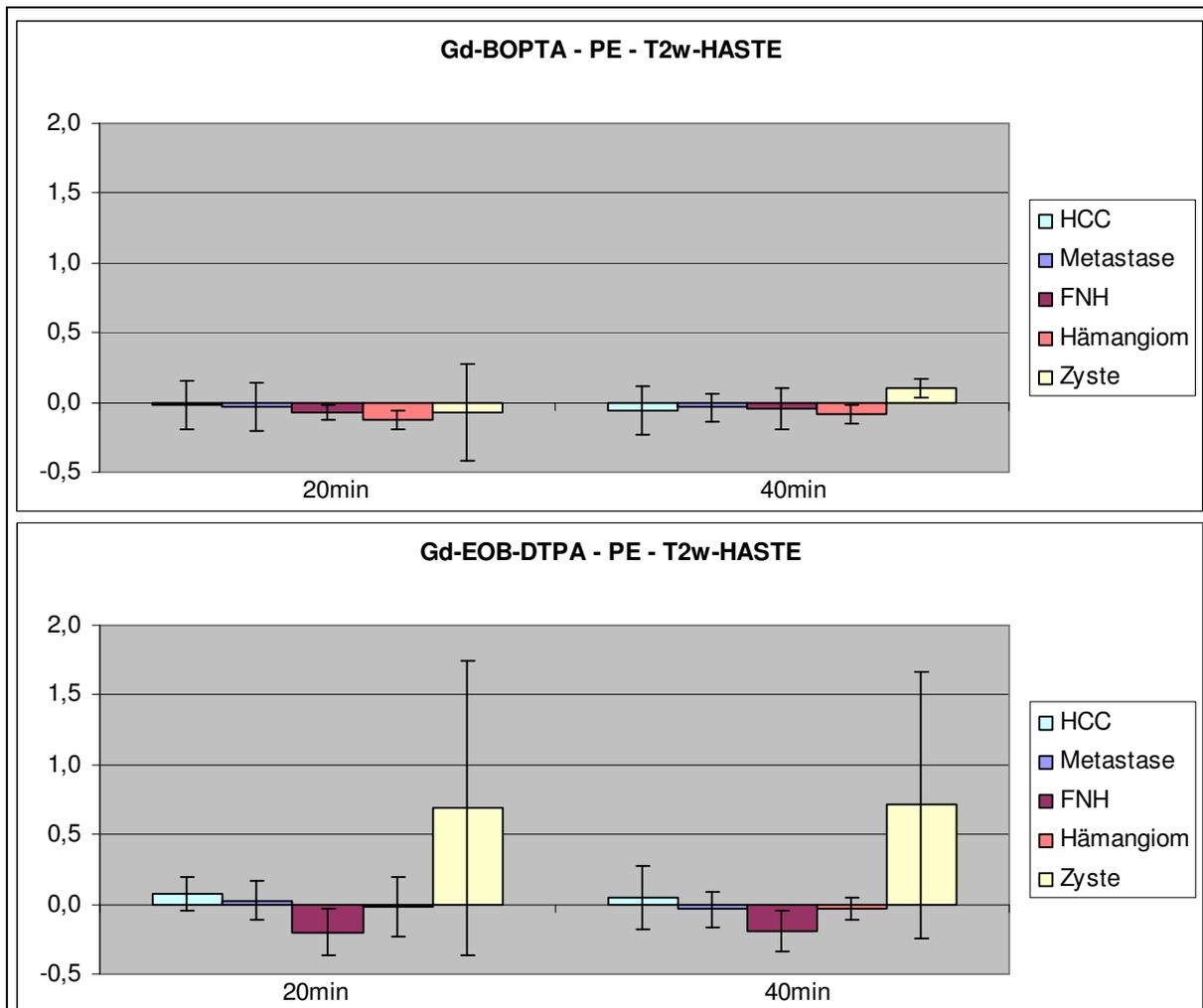


Abb. 31

PE der T_{2w} HASTE-Sequenz bei Gd-BOPTA (oben) und Gd-EOB-DTPA (unten). Bei beiden Kontrastmitteln liegen die Werte aller Läsionen um 0, lediglich der der Zyste liegt in der Gd-EOB-DTPA-Gruppe etwas höher. Die hohe Standardabweichung dieses Wertes kommt durch interindividuell unterschiedlich hohe Kurvenverläufe zustande.

Nach Gd-BOPTA-Applikation befinden sich sowohl die 20 min- als auch die 40 min-Werte aller Läsionen bis auf den 40 min-Wert der Zyste in dem Bereich zwischen -0,02 und -0,1. Diese Unterschiede sind so gering, daß man von

gleichbleibenden Werten sprechen kann. Aus der Reihe fällt nur die Zyste. Sie hat einen 20 min-Wert von -0,08 und einen 40 min-Wert von 0,1. Da jedoch der 20 min-Wert eine extrem hohe Standardabweichung aufweist, ist er nur bedingt verwertbar.

Bei den Gd-EOB-DTPA-Werten zeigt sich ein ähnliches Bild. Alle Läsionen haben konstante 20 und 40 min-Werte. Bei HCC, Metastase und Hämangiom betragen diese Werte um 0. Die FNH hat den Wert -0,2, die Zyste 0,7.

Ein t-Test für unabhängige Stichproben zeigt, daß in der T₂w HASTE-Sequenz für keine der untersuchten Läsionen ein signifikanter Unterschied im PE-Wert besteht (s. Abb. 31).

3.6 Qualitative Auswertung der untersuchten Leberläsionen

3.6.1 Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Es wurden insgesamt 8 HCC untersucht, 6 mit Gd-BOPTA und 2 mit Gd-EOB-DTPA. Alle 8 HCC sind polygonal, 7 nicht scharf begrenzt.

In den dynamischen Phasen zeigt sich bei allen 8 Fällen ein inkomplettes Enhancement in der arteriellen und venösen Phase, in 4 Fällen kam es als Zeichen der Malignität nach Gd-verstärkter MRT (Mahfouz et al. 1994) zu einem peripheren wash-out-Phänomen zur Equilibrium-Phase hin; in 5 der Fälle ist die Anreicherung homogen, bei 3 HCC ist sie heterogen.

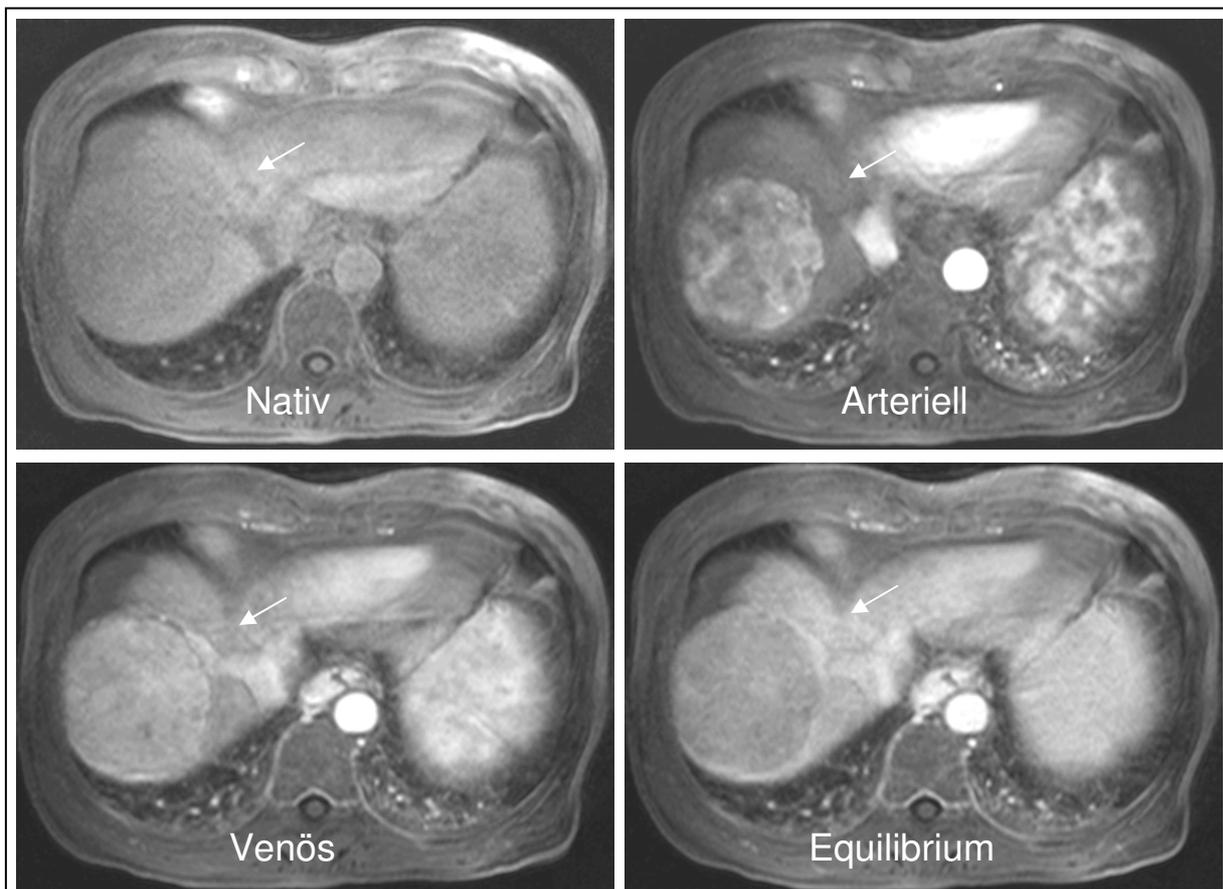
In der T₁w-Sequenz verhalten sich 4 der Läsionen nativ hypointens, 2 stellen sich isointens dar und 2 iso-hyperintens. Nach Kontrastmittelgabe sind 4 HCC hypointens, eins iso-hypointens, 2 isointens und ein HCC hyperintens.

In der T₂w HASTE-Sequenz verhalten sich 4 der Läsionen nativ und in der Spätphase hyperintens, 3 iso-hyperintens und eine hypointens.

Eine Narbe stellt sich sowohl vor als auch nach Kontrastmittelgabe dar, eine Nekrose zeigt sich erst post Kontrastmittelgabe. In einem Fall kann eine Pseudokapsel beobachtet werden, die sich als hyperintensere Randsaum darstellt (s. Tabelle 2).

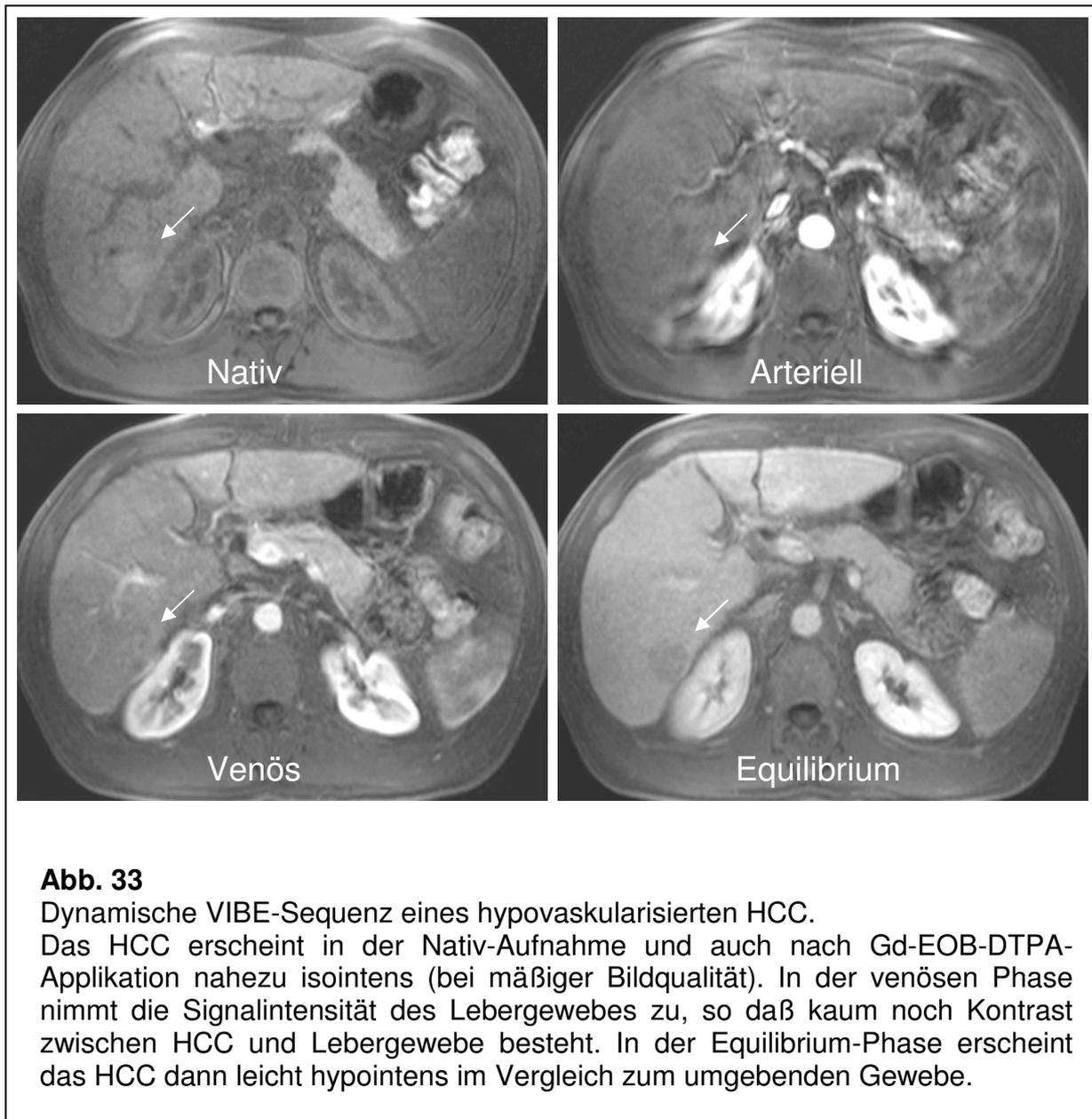
Tabelle 2

KM	Fall	Läs.	Dynamik prä	Dynamik post	Muster	T1 prä	T1 post	T2 prä	T2 post
BOPTA	8	1	hypoint.	hyperint.	heterogen	hypoint.	hypoint.	hyperint.	hyperint.
BOPTA	10	1	hypoint.	hyperint.	heterogen	hypoint.	hypoint.	hyperint.	hyperint.
BOPTA	10	2	isointens	hyperint.	homogen	hypoint.	hypoint.	hypoint.	hypoint.
BOPTA	13	1	hypoint.	hypoint.	homogen	hypoint.	isointens	hyperint.	hyperint.
BOPTA	31	1	hypoint.	isointens	homogen	isointens	hyperint	hyperint	hyperint
BOPTA	32	1	isointens	hyperint.	heterogen	iso-hypo	iso-hypo	iso-hyper	iso-hyper
EOB	17	1	iso-hyper	iso-hyper	homogen	iso-hyper	hypoint.	iso-hyper	iso-hyper
EOB	17	2	iso-hypo	isointens	homogen	isointens	isointens	iso-hyper	iso-hyper

**Abb. 32**

Dynamische VIBE-Sequenz eines hypervaskularisierten HCC.

Während das HCC in der Nativ-Aufnahme leicht hypointens erscheint, wird es nach Gd-BOPTA-Applikation heterogen hyperintens. In der venösen Phase nimmt auch die Signalintensität des Lebergewebes zu, so daß sich der Kontrast verringert. In der Equilibrium-Phase ist das HCC bereits wieder leicht hypointens im Vergleich zum umgebenden Gewebe.



Die Diagnose HCC wurde bei allen Untersuchungsmethoden gestellt. Die Diagnosesicherheit war nach Gd-BOPTA-Gabe in allen 8 Fällen genauso hoch wie nach Nativ-MRT oder CT.

Die Segmentzuordnung bleibt vor und nach Kontrastmittelgabe identisch, auch bezüglich der Sicherheit der Aussage. Bei den Aussagen, die aufgrund der CT-Bilder getroffen wurden, ist in zwei Fällen die Sicherheit der Zuordnung geringer als im Nativ-MRT. Dies betrifft einen Fall aus der Gd-BOPTA-Gruppe und einen aus der Gd-EOB-DTPA-Gruppe. Die Resultate konnten also durch

den Einsatz der Kontrastmittel gegenüber der Nativuntersuchung nicht verbessert werden (s. Tabelle 3).

Tabelle 3

KM	Fall	Läs.	CT		MRT prä KM		20 min post KM		40 min post KM	
			Seg.	Sich.	Seg.	Sich.	Seg.	Sich.	Seg.	Sich.
BOPTA	8	1	6,(5)	5,(5)	6,(5)	5,(5)	6,(5)	5,(5)	6,(5)	5,(5)
BOPTA	10	1	4,(2,3)	5,(5,5)	4,(2,3)	5,(5,5)	4,(2,3)	5,(5,5)	4,(2,3)	5,(5,5)
BOPTA	10	2	2	5	2	5	2	5	2	5
BOPTA	13	1	8,(7)	4,(4)	8,(7)	5,(5)	8,(7)	5,(5)	8,(7)	5,(5)
BOPTA	31	1	5,(6)	5,(5)	5,(6)	5,(5)	5,(6)	5,(5)	5,(6)	5,(5)
BOPTA	32	1	7,(8)	5,(5)	7,(8)	5,(5)	7,(8)	5,(5)	7,(8)	5,(5)
EOB	17	1	6	5	6	5	6	5	6	5
EOB	17	2	6	4	6	5	6	5	6	5

Die Ziffer ohne Klammer bezeichnet das Segment des Läsionszentrums, die eingeklammerte Ziffer den Ausdehnungsbereich der Läsion. Die Sicherheit dieser Aussagen wird durch eine Ziffer zwischen 1 (eindeutig nicht betroffen) und 5 (eindeutig betroffen) ausgedrückt.

3.6.2 Lebermetastase

Es wurden insgesamt 23 Metastasen untersucht, 13 mit Gd-BOPTA und 10 mit Gd-EOB-DTPA. Alle 23 Metastasen weisen eine polygonale Form auf. Nur eine der Metastasen ist scharf begrenzt.

In den dynamischen Phasen zeigt sich nur bei 3 Fällen ein komplettes Enhancement in der arteriellen und venösen Phase, in den übrigen ist es nicht vollständig ausgeprägt. In 7 Fällen kam es zu einem peripheren wash-out-Phänomen zur Equilibrium-Phase hin; dies ist ein typisches Zeichen von Malignität (Mahfouz et al. 1994). Die Anreicherung des Kontrastmittels in der Läsion ist bei 10 Metastasen homogen, bei 13 Metastasen stellen sich heterogen dar.

In der T₁w-Sequenz verhalten sich 16 der Läsionen nativ hypointens, 4 stellen sich iso-hypointens dar, 2 isointens und eine hyperintens. Nach Kontrastmittelgabe sind 14 HCC hypointens, eins iso-hypointens, 5 isointens, 2 iso-hyperintens und ein HCC hyperintens.

In der T₂w HASTE-Sequenz verhalten sich 19 der Läsionen im Nativzustand hyperintens, 3 iso-hyperintens und eine isointens. Nach Kontrastmittelgabe stellen sich 22 Metastasen hyperintens dar und eine iso-hyperintens.

In 2 Fällen zeigt sich vor und nach Kontrastmittelgabe eine zentrale Nekrose (s. Tabelle 4).

Tabelle 4

KM	Fall	Läs.	Dynamik prä	Dynamik post	Muster	T1 prä	T1 post	T2 prä	T2 post
BOPTA	6	1	hypoint.	iso-hypo	heterogen	hypoint.	iso-hypo	hyperint.	hyperint.
BOPTA	6	2	hypoint.	isointens	homogen	hypoint.	isointens	hyperint.	hyperint.
BOPTA	7	1	hypoint.	hyperint.	heterogen	hypoint.	isointens	hyperint.	hyperint.
BOPTA	7	2	hypoint.	hyperint.	heterogen	hypoint.	isointens	hyperint.	hyperint.
BOPTA	11	2	hypoint.	hypoint.	heterogen	hypoint.	hypoint.	hyperint.	hyperint.
BOPTA	19	1	hypoint.	hypoint.	homogen	hypoint.	hypoint.	hyperint.	hyperint.
BOPTA	19	2	hypoint.	hypoint.	homogen	hypoint.	hypoint.	hyperint.	hyperint.
BOPTA	23	1	hypoint.	hypoint.	homogen	iso-hypo	isointens	isointens	hyperint.
BOPTA	23	2	isointens	iso-hyper	homogen	isointens	isointens	hyperint.	iso-hyper
BOPTA	23	3	isointens	hyperint.	heterogen	isointens	iso-hyper	iso-hyper	hyperint.
BOPTA	23	4	hypoint.	hypoint.	homogen	iso-hypo	iso-hyper	hyperint.	hyperint.
BOPTA	28	1	iso-hyper	hyperint.	heterogen	hyperint.	hyperint.	hyperint.	hyperint.
BOPTA	29	1	hypoint.	hyperint.	homogen	hypoint.	hypoint.	hyperint.	hyperint.
				-	-		-		-
EOB	1	1	hypoint.	hypoint.	homogen	hypoint.	hypoint.	hyperint.	hyperint.
EOB	1	2	hypoint.	hypoint.	heterogen	hypoint.	hypoint.	hyperint.	hyperint.
EOB	5	1	hypoint.	hypoint.	heterogen	hypoint.	hypoint.	hyperint.	hyperint.
EOB	5	2	hypoint.	isointens	heterogen	iso-hypo	hypoint.	iso-hyper	hyperint.
EOB	5	3	iso-hypo	iso-hyper	homogen	iso-hypo	hypoint.	iso-hyper	hyperint.
EOB	21	1	hypoint.	hypoint.	heterogen	hypoint.	hypoint.	hyperint.	hyperint.
EOB	21	2	hypoint.	isointens	heterogen	hypoint.	hypoint.	hyperint.	hyperint.
EOB	21	3	hypoint.	hypoint.	heterogen	hypoint.	hypoint.	hyperint.	hyperint.
EOB	28	1	hypoint.	hypoint.	homogen	hypoint.	hypoint.	hyperint.	hyperint.
EOB	29	1	hypoint.	hypoint.	heterogen	hypoint.	hypoint.	hyperint.	hyperint.

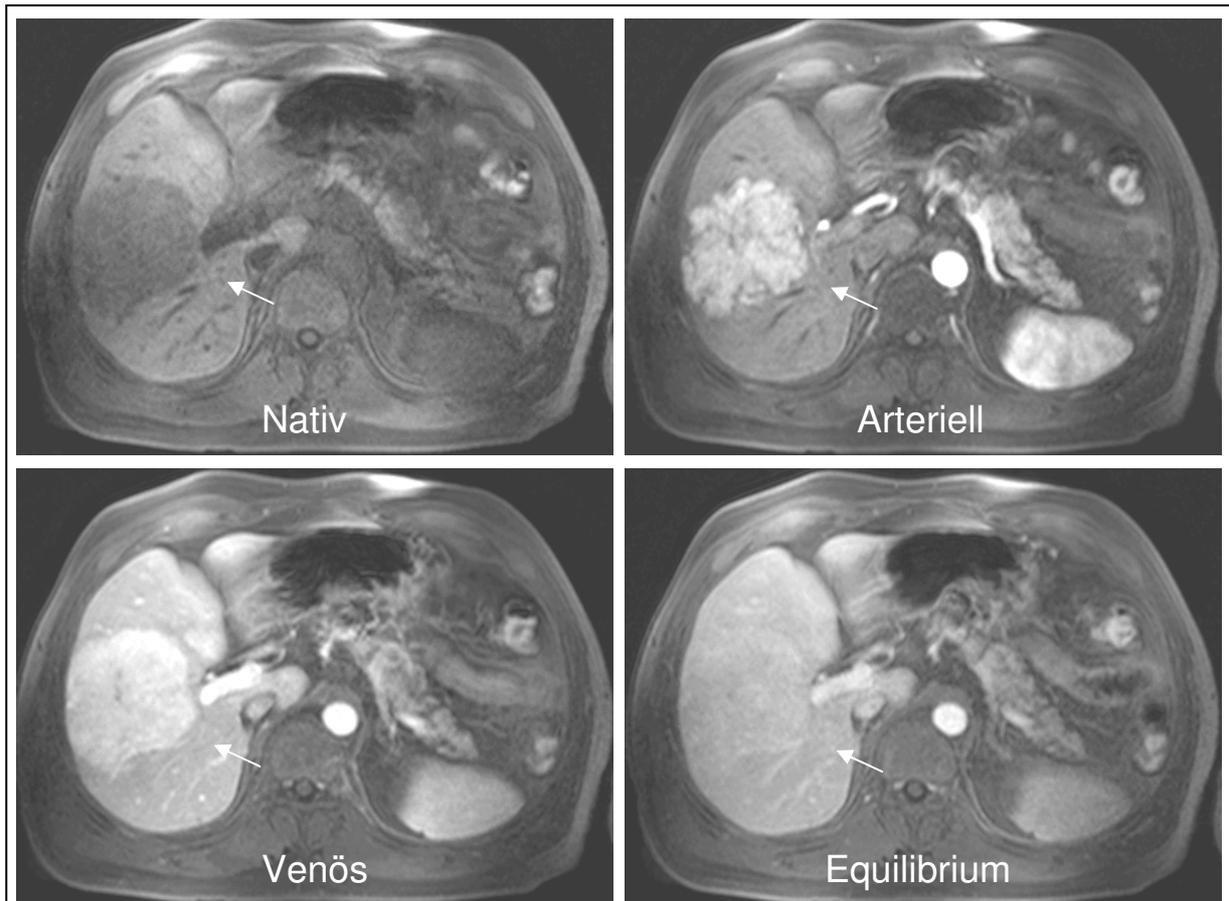


Abb. 34

Dynamische VIBE-Sequenz einer hypervaskularisierten Metastase bei rektalem Adenokarzinom.

Die Metastase stellt sich in der Nativ-Aufnahme hypointens dar, nach Gd-BOPTA-Gabe erscheint sie hyperintens und lobuliert. Venös vermindert sich der Kontrast zum umgebenden Lebergewebe wieder und es kommt zu einem Wash-out-Phänomen, so daß die Metastase in der letzten Phase beinahe isointens erscheint.

Die Diagnose Metastase wurde bei allen Untersuchungsmethoden gestellt.

Zwei Läsionen wurden bei der CT-Untersuchung nicht gesehen und erst im Nativ-MRT erkannt. Bei 3 Läsionen erhöhte sich die Sicherheit der Aussage von 4 in der CT-Untersuchung auf 5 in der Nativ-MRT-Untersuchung.

Die Diagnosesicherheit war nach Gd-BOPTA-Gabe in 12 von 13 Fällen genauso hoch wie bei dem Nativ-MRT, in einem Fall erhöhte sich die Sicherheit der Aussage von 4 in der CT- und Nativ-MRT-Untersuchung durch den Einsatz des Kontrastmittels auf 5. Bei den mit Gd-EOB-DTPA untersuchten Metastasen ließ sich die Diagnosesicherheit durch den Einsatz des Kontrastmittels nicht weiter erhöhen.

Diese Änderungen lassen sich Tabelle 5 entnehmen.

Tabelle 5

KM	Fall	Läs.	CT		MRT prä KM		20 min post KM		40 min post KM	
			Seg.	Sich.	Seg.	Sich.	Seg.	Sich.	Seg.	Sich.
BOPTA	6	1	4,(2)	5,(4)	4,(2)	5,(4)	4,(2)	5,(5)	4,(2)	5,(5)
BOPTA	6	2			5	5	5	5	5	5
BOPTA	7	1	4	5	4	5	4	5	4	5
BOPTA	7	2	5,(8)	5,(5)	5,(8)	5,(5)	5,(8)	5,(5)	5,(8)	5,(5)
BOPTA	11	2	2,(3,4)	5,(5,5)	2,(3,4)	5,(5,5)	2,(3,4)	5,(5,5)	2,(3,4)	5,(5,5)
BOPTA	19	1	6,(5)	5,(5)	6,(5)	5,(5)	6,(5)	5,(5)	6,(5)	5,(5)
BOPTA	19	2	3	5	3	5	3	5	3	5
BOPTA	23	1	2	5	2	5	2	5	2	5
BOPTA	23	2	8	5	8	5	8	5	8	5
BOPTA	23	3	2	5	2	5	2	5	2	5
BOPTA	23	4	6	5	6	5	6	5	6	5
BOPTA	28	1	4,(5,8)	5,(5,5)	4,(5,8)	5,(5,5)	4,(5,8)	5,(5,5)	4,(5,8)	5,(5,5)
BOPTA	29	1			6	5	6	5	6	5
				-	-		-		-	
EOB	1	1	2	5	2	5	2	5	2	5
EOB	1	2	8,(4,5)	5,(5,5)	8,(4,5)	5,(5,5)	8,(4,5)	5,(5,5)	8,(4,5)	5,(5,5)
EOB	5	1	5,(6)	4,(4)	5,(6)	5,(5)	5,(6)	5,(5)	5,(6)	5,(5)
EOB	5	2	4	4	4	5	4	5	4	5
EOB	5	3	6	4	6	5	6	5	6	5
EOB	21	1	7	5	7	5	7	5	7	5
EOB	21	2	4,(2)	5	4,(2)	5	4,(2)	5	4,(2)	5
EOB	21	3	5,(6)	5	5,(6)	5	5,(6)	5	5,(6)	5
EOB	22	1	7	5	7	5	7	5	7	5
EOB	30	1	4,(2,3,8)	5,(5,5,5)	4,(2,3,8)	5,(5,5,5)	4,(2,3,8)	5,(5,5,5)	4,(2,3,8)	5,(5,5,5)

Die Ziffer ohne Klammer bezeichnet das Segment des Läsionszentrums, die eingeklammerte Ziffer den Ausdehnungsbereich der Läsion. Die Sicherheit dieser Aussagen wird durch eine Ziffer zwischen 1 (eindeutig nicht betroffen) und 5 (eindeutig betroffen) ausgedrückt.

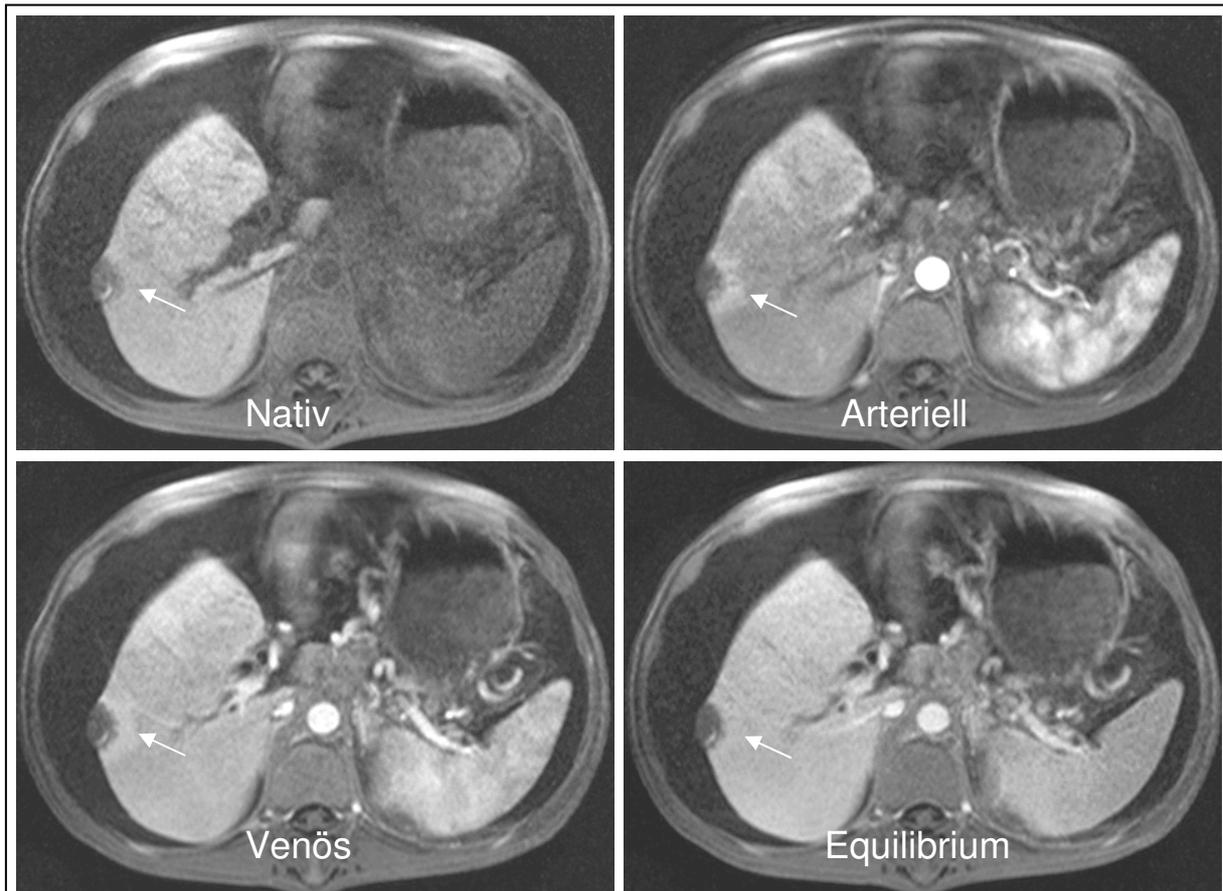


Abb. 35

Dynamische VIBE-Sequenz einer hypovaskularisierten Metastase bei unbekanntem Primärtumor.

Die Signalintensität der Metastase verändert sich nach Gabe von Gd-EOB-DTPA kaum, allerdings verstärkt sich der Kontrast zum umliegenden Gewebe durch eine hyperintense Zone um die Metastase herum, die am ehesten auf eine Hyperämie in diesem Bereich zurückzuführen ist.

3.6.3 Fokal Noduläre Hyperplasie (FNH)

Insgesamt wurden 8 FNH untersucht, 4 mit Gd-BOPTA und 4 mit Gd-EOB-DTPA. Alle 8 FNH sind polygonal, 7 FNH sind nur teilweise scharf begrenzt.

In den dynamischen Phasen zeigt sich bei 7 FNH ein inkomplettes Enhancement in der arteriellen und venösen Phase; bei 3 der Fälle ist die Anreicherung homogen, 5 FNH stellen sich heterogen dar.

In der T₁w-Sequenz verhält sich 1 der Läsionen nativ hypointens, 5 stellen sich iso-hypointens dar und 2 isointens. Nach Kontrastmittelgabe sind 5 FNH

isointens und 3 iso-hyperintens. Grazioli et al. untersuchten im Rahmen einer Studie 50 Patienten mit 83 FNH; in der Spätphase konnten auch sie nach Gd-BOPTA-Gabe bei allen bis auf eine FNH eine Hyper- bis Isointensität feststellen (Grazioli et al. 2003). Dieses typische Enhancement-Verhalten wurde auch in weiteren Studien beobachtet (Hussain et al. 2004).

In der T₂w HASTE-Sequenz verhalten sich 4 der Läsionen nativ und in der Spätphase hyperintens und 4 iso-hyperintens. 3 Narben stellen sich sowohl vor als auch nach Kontrastmittelgabe dar (s. Tabelle 6).

Tabelle 6

KM	Fall	Läs.	Dynamik prä	Dynamik post	Muster	T1 prä	T1 post	T2 prä	T2 post
BOPTA	4	1	hypoint.	hyperint.	heterogen	iso-hypo	isointens	hyperint.	hyperint.
BOPTA	4	2	iso-hypo	hyperint.	heterogen	hypoint.	isointens	hyperint.	hyperint.
BOPTA	4	3	isointens	hyperint.	heterogen	isointens	isointens	iso-hyper	iso-hyper
BOPTA	25	2	iso-hypo	iso-hyper	homogen	isointens	iso-hyper	hyperint.	hyperint.
				-	-		-		-
EOB	14	1	hypoint.	hyperint.	heterogen	iso-hypo	iso-hyper	iso-hypo	iso-hyper
EOB	24	1	iso-hypo	hyperint.	homogen	iso-hypo	isointens	iso-hyper	iso-hyper
EOB	24	2	iso-hypo	hyperint.	homogen	iso-hypo	iso-hyper	iso-hyper	iso-hyper
EOB	24	3	hypoint.	hyperint.	heterogen	iso-hypo	isointens	hyperint.	hyperint.

Die Diagnose FNH wurde bei allen Untersuchungsmethoden gestellt.

3 Läsionen sind bei der CT-Untersuchung nicht zu sehen, 2 hiervon werden im Nativ-MRT sichtbar, die dritte erst nach Gd-EOB-DTPA-Gabe.

Die Sicherheit der Aussagen ist bei allen Untersuchungen gleich, sofern eine Läsion gesehen werden kann.

Die Diagnosesicherheit ist nach Gd-BOPTA-Gabe in allen 4 Fällen genauso hoch wie bei dem Nativ-MRT. Nach Gd-EOB-DTPA-Gabe bleibt die Sicherheit der Aussage in 3 Fällen gleich, im 4. Fall ist die FNH erst nach Kontrastmittelgabe zu sehen (s. Tabelle 7).

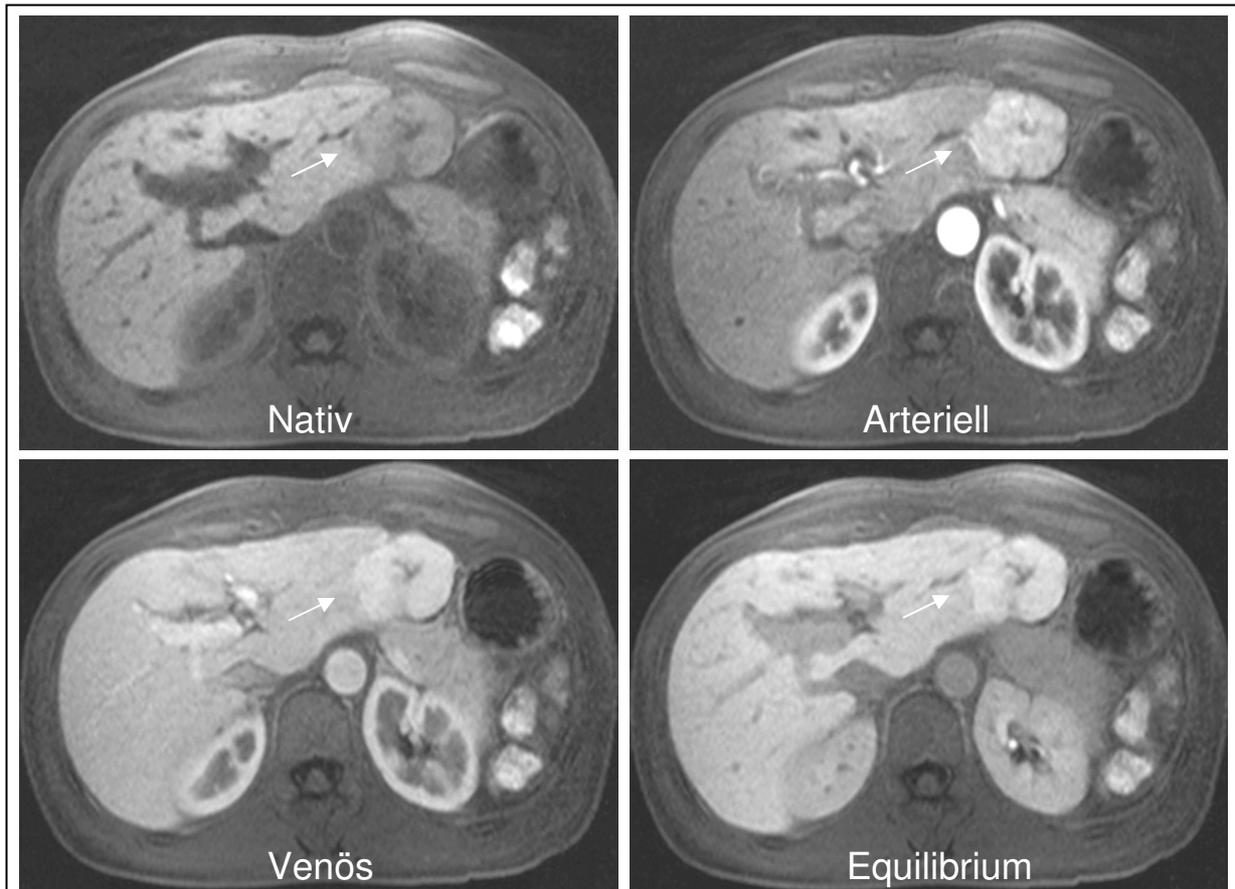


Abb. 36

Dynamische VIBE-Sequenz einer FNH.

In der nativen Aufnahme stellt sich die FNH leicht hypointens dar; es lässt sich eine typische zentrale Narbe erkennen. In der arteriellen Phase, nach Applikation von Gd-EOB-DTPA, wird die FNH hyperintens, die zentrale Narbe bleibt unverändert. In den beiden späteren Aufnahmen vermindert sich der Kontrast zum Lebergewebe, da sich dessen Signalintensität ebenfalls erhöht.

Tabelle 7

KM	Fall	Läs.	CT		MRT prä KM		20 min post KM		40 min post KM	
			Seg.	Sich.	Seg.	Sich.	Seg.	Sich.	Seg.	Sich.
BOPTA	4	1	4,8,(2)	5,5,(5)	4,8,(2)	5,5,(5)	4,8,(2)	5,5,(5)	4,8,(2)	5,5,(5)
BOPTA	4	2	6,(7)	5,(5)	6,(7)	5,(5)	6,(7)	5,(5)	6,(7)	5,(5)
BOPTA	4	3	5	5	5	5	5	5	5	5
BOPTA	25	2	5	5	5	5	5	5	5	5
			-	-	-	-	-	-	-	-
EOB	14	1	3,(2)	5,(5)	3,(2)	5,(5)	3,(2)	5,(5)	3,(2)	5,(5)
EOB	24	1			3	5	3	5	3	5
EOB	24	2			8	5	8	5	8	5
EOB	24	3					7	5	7	5

Die Ziffer ohne Klammer bezeichnet das Segment des Läsionszentrums, die eingeklammerte Ziffer den Ausdehnungsbereich der Läsion. Die Sicherheit dieser Aussagen wird durch eine Ziffer zwischen 1 (eindeutig nicht betroffen) und 5 (eindeutig betroffen) ausgedrückt.

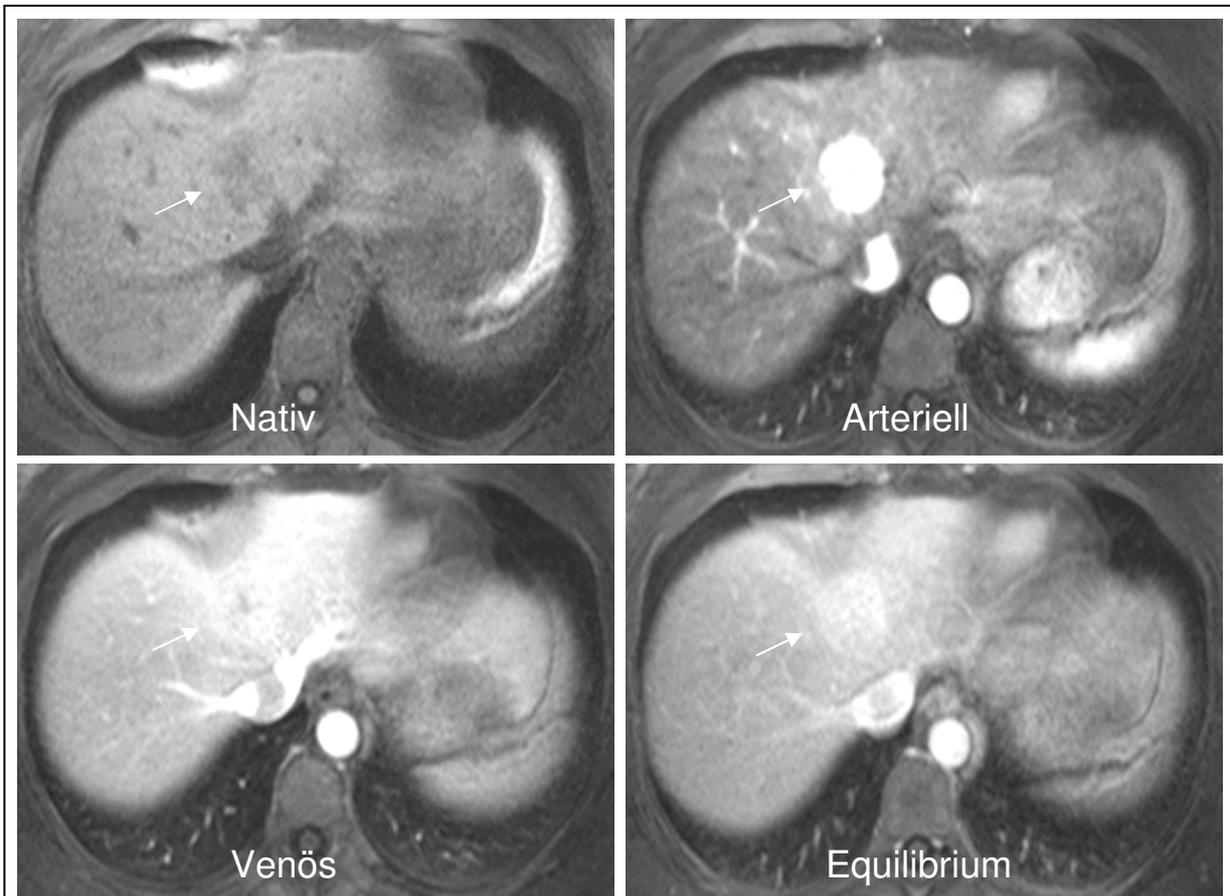


Abb. 37

Dynamische VIBE-Sequenz einer FNH.

In der Nativ-Aufnahme erscheint die FNH isointens, die zentrale Narbe ist bereits erkennbar. Nach Gd-BOPTA-Applikation wird die FNH in der arteriellen Phase hyperintens, die zentrale Narbe bleibt unverändert. In den beiden späteren Aufnahmen vermindert sich der Kontrast zum Lebergewebe, da sich dessen Signalintensität ebenfalls erhöht.

3.6.4 Hämangiom

8 Hämangiome wurden insgesamt untersucht, 4 mit Gd-BOPTA und 4 mit Gd-EOB-DTPA. Alle 8 Hämangiome sind polygonal, 2 Hämangiome sind scharf begrenzt, die übrigen 6 nur teilweise.

4 Hämangiome zeigen in den dynamischen Phasen ein typisches zentripetales Enhancement nach Kontrastmittelgabe, 4 zeigen kaum Enhancement und sind teilweise thrombosiert.

Die Anreicherung ist in allen 8 Fällen heterogen, In der T₁w-Sequenz verhalten sich alle 8 Läsionen nativ hypointens, nach Kontrastmittelgabe sind 6 Hämangiome weiterhin hypointens, eins isointens und nur eins deutlich hyperintens.

In der T₂w HASTE-Sequenz verhalten sich sämtliche Läsionen nativ und in der Spätphase hyperintens (s. Tabelle 8).

Tabelle 8

KM	Fall	Läs.	Dynamik prä	Dynamik post	Muster	T1 prä	T1 post	T2 prä	T2 post
BOPTA	16	1	hypoint.	hypoint.	heterogen	hypoint.	hypoint.	hyperint.	hyperint.
BOPTA	16	2	hypoint.	hypoint.	heterogen	hypoint.	hypoint.	hyperint.	hyperint.
BOPTA	16	3	hypoint.	hypoint.	heterogen	hypoint.	hyperint.	hyperint.	hyperint.
BOPTA	16	4	hypoint.	hypoint.	heterogen	hypoint.	isointens	hyperint.	hyperint.
				-	-		-		-
EOB	12	1	hypoint.	hypoint.	heterogen	hypoint.	hypoint.	hyperint.	hyperint.
EOB	20	1	hypoint.	isointens	heterogen	hypoint.	hypoint.	hyperint.	hyperint.
EOB	24	4	hypoint.	hypoint.	heterogen	hypoint.	hypoint.	hyperint.	hyperint.
EOB	27	1	hypoint.	hypoint.	heterogen	hypoint.	hypoint.	hyperint.	hyperint.

Die Diagnose Hämangiom wurde bei allen Untersuchungsmethoden gestellt. Eine Läsion wurde bei der CT-Untersuchung und bei der MRT-Nativ-Untersuchung nicht gesehen; sie wurde erst nach Gd-EOB-DTPA-Gabe erkannt. Die Diagnosesicherheit ist sowohl nach Gd-BOPTA-Gabe als auch nach Gd-EOB-DTPA-Applikation genauso hoch wie bei dem Nativ-MRT, sofern eine Läsion gesehen werden konnte (s. Tabelle 9).

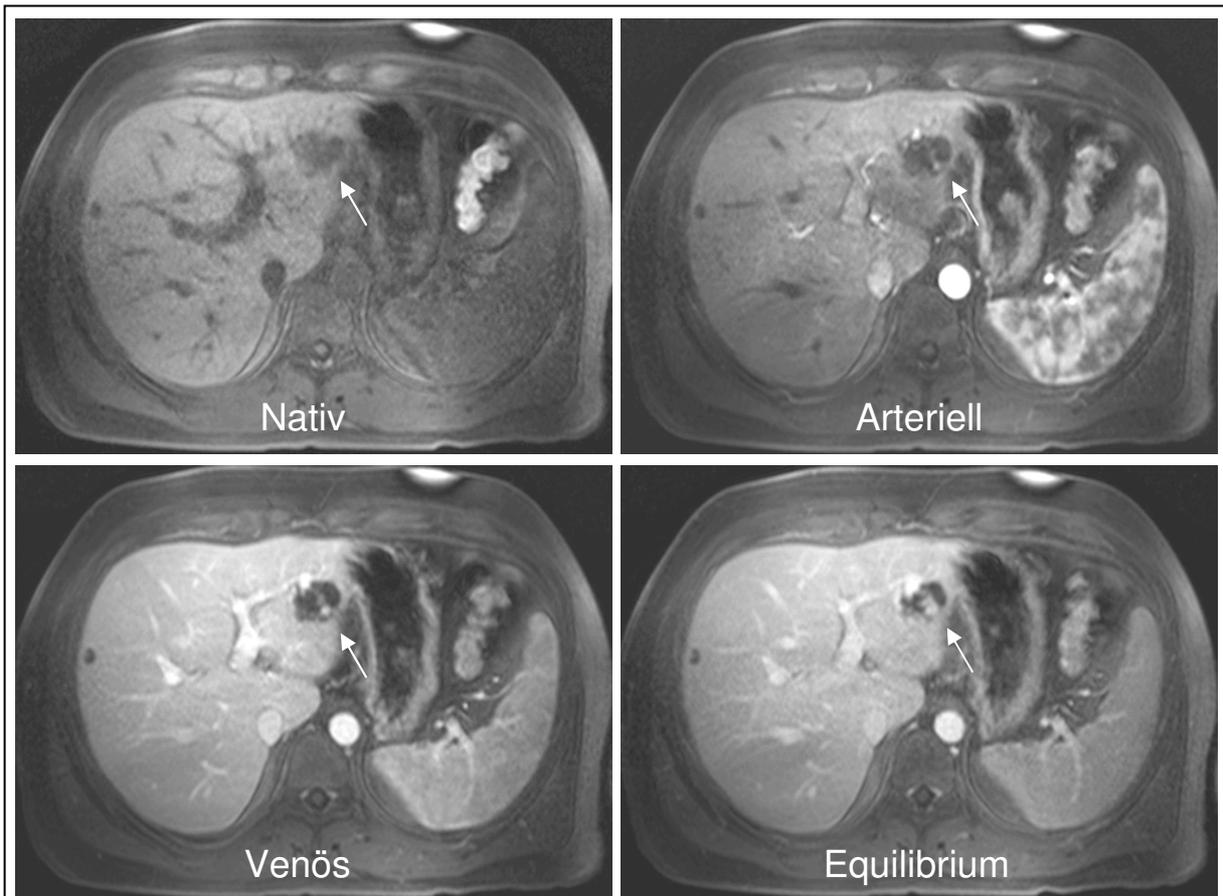


Abb. 38

Dynamische VIBE-Sequenz eines Hämangioms.

In der Nativaufnahme verhält sich das Hämangiom hypointens; nach Gd-BOPTA-Gabe beginnt die Kontrastmittelanreicherung im Randbereich und setzt sich in den folgenden Aufnahmen zur Mitte des Hämangioms hin fort. Dieses zentripetale Anflutungsverhalten ist typisch für das Hämangiom (Irisblendenphänomen).

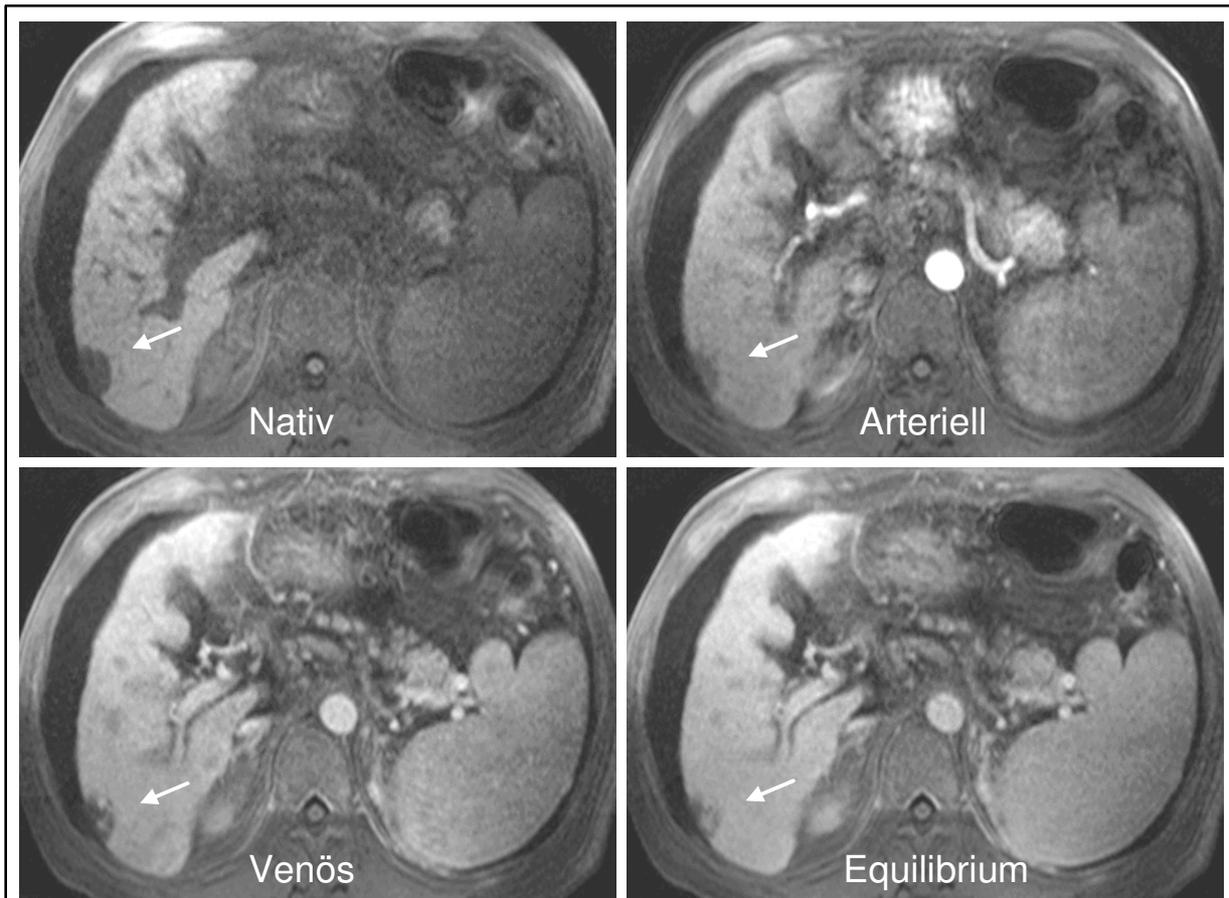


Abb. 39

Dynamische VIBE-Sequenz eines Hämangioms.

In der Nativaufnahme erscheint das Hämangiom hypointens. In der arteriellen Phase kommt es zu einem Anfluten des Kontrastmittels (Gd-EOB-DTPA) im Randbereich des Hämangioms, das sich in den folgenden Phasen zentripetal fortsetzt (Irisblendenphänomen).

Tabelle 9

KM	Fall	Läs.	CT		MRT prä KM		20 min post KM		40 min post KM	
			Seg.	Sich.	Seg.	Sich.	Seg.	Sich.	Seg.	Sich.
BOPTA	16	1	7	5	7	5	7	5	7	5
BOPTA	16	2	3,(2)	5,(5)	3,(2)	5,(5)	3,(2)	5,(5)	3,(2)	5,(5)
BOPTA	16	3	5,(8)	5,(5)	5,(8)	5,(5)	5,(8)	5,(5)	5,(8)	5,(5)
BOPTA	16	4	7	5	7	5	7	5	7	5
				-	-		-		-	
EOB	12	1	6	5	6	5	6	5	6	5
EOB	20	1	6	5	6	5	6	5	6	5
EOB	24	4					8	5	8	5
EOB	27	1	4,8,(2)	5,5,(5)	4,8,(2)	5,5,(5)	4,8,(2)	5,5,(5)	4,8,(2)	5,5,(5)

Die Ziffer ohne Klammer bezeichnet das Segment des Läsionszentrums, die eingeklammerte Ziffer den Ausdehnungsbereich der Läsion. Die Sicherheit dieser Aussagen wird durch eine Ziffer zwischen 1 (eindeutig nicht betroffen) und 5 (eindeutig betroffen) ausgedrückt.

3.6.5 Zyste

Insgesamt wurden 4 Zysten untersucht, 2 mit Gd-BOPTA und 2 mit Gd-EOB-DTPA. 2 der Zysten haben eine runde Form, 2 sind polygonal begrenzt. Alle 4 Zysten sind scharf begrenzt.

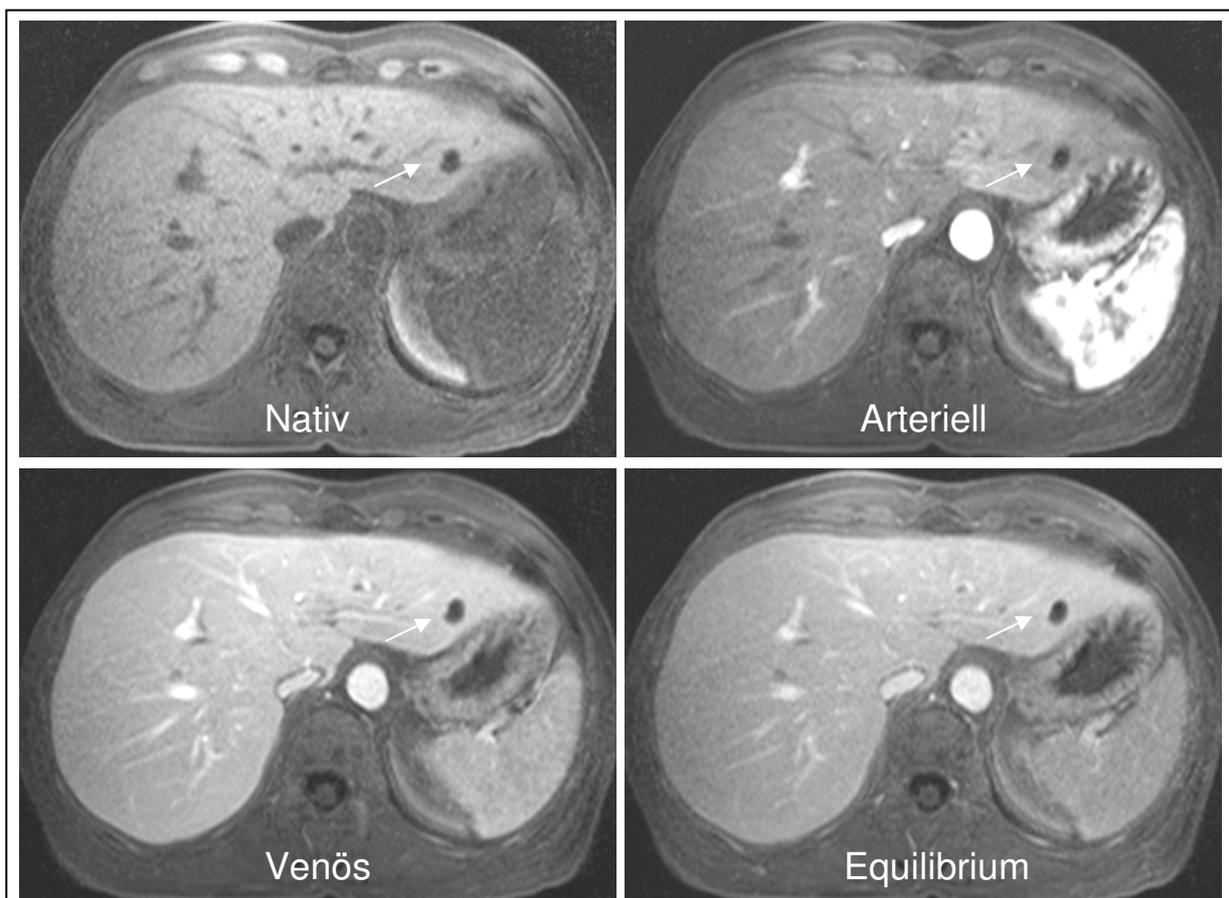


Abb. 40

Dynamische VIBE-Sequenz einer Zyste.

Die Zyste erscheint hypointens und reichert in keiner der Phasen Kontrastmittel (Gd-BOPTA) an. Durch die vermehrte Signalintensität des Lebergewebes in der venösen Phase wird der Kontrast zur Zyste verstärkt.

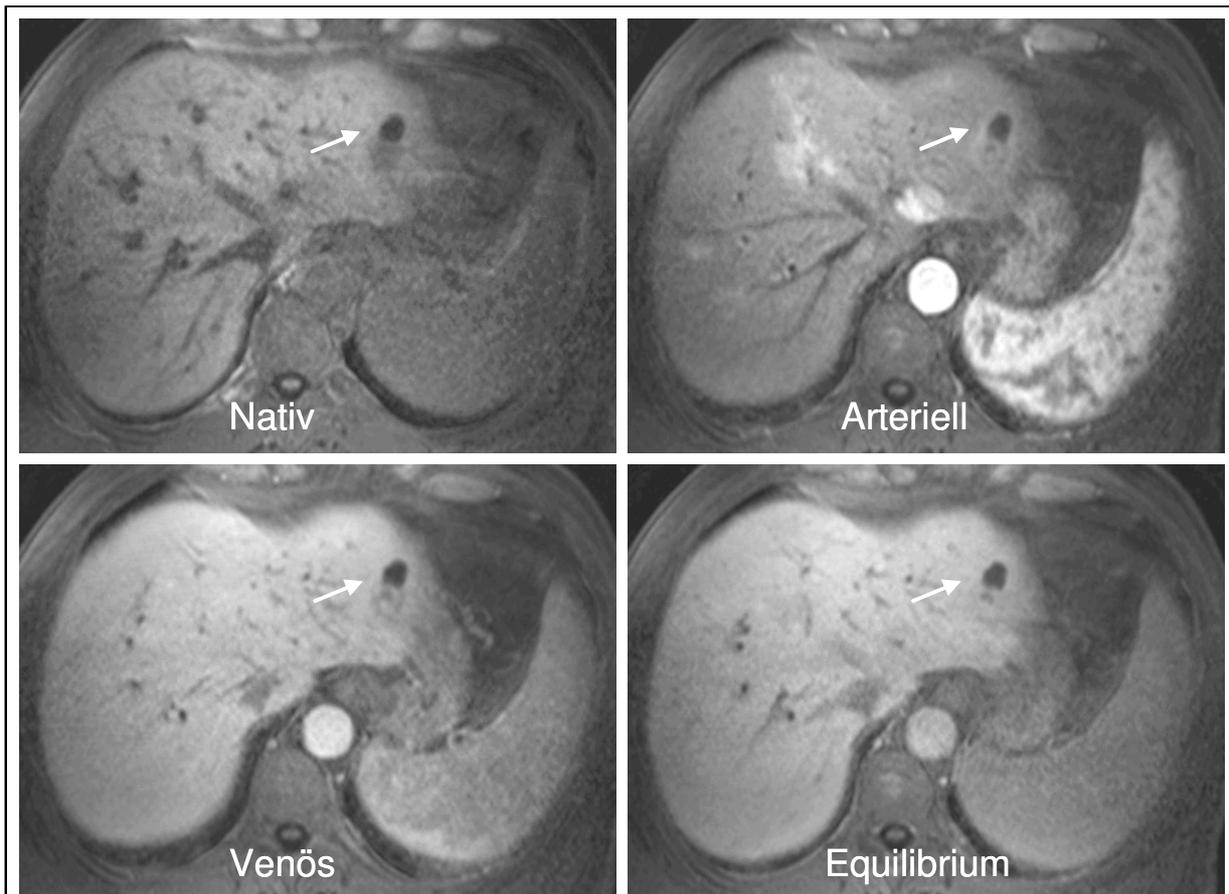


Abb. 41

Dynamische VIBE-Sequenz einer Zyste.

Die Zyste erscheint hypointens und reichert in keiner der Phasen Kontrastmittel (Gd-EOB-DTPA) an. Durch die vermehrte Signalintensität des Lebergewebes in der venösen Phase wird der Kontrast zur Zyste verstärkt.

Tabelle 10

KM	Fall	Läs.	Dynamik prä	Dynamik post	Muster	T1 prä	T1 post	T2 prä	T2 post
BOPTA	11	1	hypoint.	hypoint.	homogen	hypoint.	hypoint.	hyperint.	hyperint.
BOPTA	25	1	hypoint.	hyperint.	homogen	hypoint.	hypoint.	hyperint.	hyperint.
				-	-		-		-
EOB	3	1	hypoint.	hypoint.	homogen	hypoint.	hypoint.	hyperint.	hyperint.
EOB	3	2	hypoint.	hypoint.	homogen	hypoint.	hypoint.	hyperint.	hyperint.

In den dynamischen Phasen zeigt sich bei einer Zyste ein leichter atypischer Anstieg der Signalintensität in der arteriellen und venösen Phase, die übrigen zeigen keine Veränderung. Alle 4 Läsionen stellen sich homogen dar.

In der T₁w-Sequenz verhalten sich alle 4 Läsionen nativ und nach Kontrastmittelgabe hypointens.

In der T₂w HASTE-Sequenz stellen sich alle 4 Läsionen nativ und in der Spätphase hyperintens dar (s. Tabelle 10).

Die Diagnose Zyste wurde bei allen Untersuchungsmethoden gestellt.

Alle 4 Läsionen wurden bereits in der CT-Untersuchung und im Nativ-MRT gesehen. Bei einer Läsion erhöhte sich die Sicherheit der Aussage von 4 in der CT-Untersuchung auf 5 in der Nativ-MRT-Untersuchung.

Die Diagnosesicherheit war sowohl nach Gd-BOPTA- als auch nach Gd-EOB-DTPA-Gabe im Vergleich zum Nativ-MRT weder erhöht noch erniedrigt. In beiden Fällen ließ sich also die Diagnosesicherheit durch den Einsatz der Kontrastmittel nicht weiter verbessern (s. Tabelle 11).

Tabelle 11

KM	Fall	Läs.	CT		MRT prä KM		20 min post KM		40 min post KM	
			Seg.	Sich.	Seg.	Sich.	Seg.	Sich.	Seg.	Sich.
BOPTA	11	1	2	5	2	5	2	5	2	5
BOPTA	25	1	8	4	8	5	8	5	8	5
				-	-		-		-	
EOB	3	1	4,(5,6)	5,(5,5)	4,(5,6)	5,(5,5)	4,(5,6)	5,(5,5)	4,(5,6)	5,(5,5)
EOB	3	2	2	5	2	5	2	5	2	5

Die Ziffer ohne Klammer bezeichnet das Segment des Läsionszentrums, die eingeklammerte Ziffer den Ausdehnungsbereich der Läsion. Die Sicherheit dieser Aussagen wird durch eine Ziffer zwischen 1 (eindeutig nicht betroffen) und 5 (eindeutig betroffen) ausgedrückt.

4 Diskussion

4.1 Sicherheit und Verträglichkeit

Ein neu entwickeltes Medikament muß einige Bedingungen und Auflagen erfüllen, bevor es zur breiten Anwendung im klinischen Alltag zugelassen werden kann. Die Wirksamkeit muß nachgewiesen werden, ein Dosisbereich muß definiert werden, die Anwendung sollte einfach und sicher sein. Im Mittelpunkt steht jedoch bei allen diesen Untersuchungen immer die Sicherheit des Patienten, also die Frage nach möglichen unerwünschten Wirkungen.

Keiner der 32 Patienten, deren Daten dieser Arbeit zugrunde liegen, zeigte unerwünschte Arzneimittelwirkungen. 16 dieser Patienten erhielten Gd-EOB-DTPA, das also im vorliegenden Fall eine sehr gute Verträglichkeit aufwies. Dieses positive Ergebnis war zu erhoffen, da es sich um eine Weiterentwicklung des ebenfalls nebenwirkungsarmen extrazellulären Kontrastmittels Gd-DTPA (Magnevist®) handelt. Im breiten klinischen Einsatz kam es bei diesem Kontrastmittel nur bei unter 1 % der Patienten zu unerwünschten Wirkungen (Niendorf 1991).

Die Arbeiten von Hamm et al. (Hamm et al. 1995) und von Reimer et al. (Reimer et al. 1996) bestätigen die sehr gute Verträglichkeit von Gd-EOB-DTPA; in Phase I der klinischen Prüfung wurden laut Hamm et al. bei 7 von 32 Probanden (21,9 %) insgesamt 10 leichte unerwünschte Wirkungen festgestellt, hiervon standen 5 sicher mit der Kontrastmittelgabe in Zusammenhang. Es wurden Dosierungen zwischen 10 und 100 mol/kg KG verabreicht; bei einer Dosierung von 25 mmol/kg KG, wie sie in der Studie zu der vorliegenden Arbeit festgelegt war, trat bei Hamm et al. nur bei einer Person eine unerwünschte Wirkung sicher auf, und zwar Schmerzen an der Injektionsstelle. In einer Placebo-Vergleichsgruppe traten immerhin bei 2 von 12 Personen (16,7 %) unerwünschte Wirkungen auf.

In der Studie zur Phase II der klinischen Prüfung wurden von Reimer et al. 33 Probanden untersucht; bei keinem von ihnen trat eine unerwünschte Wirkung auf. Da in Phase I der klinischen Prüfung die Erfassung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen genauer durchgeführt wird als in den späteren Phasen, werden in Phase I üblicherweise die höchsten Raten solcher Wirkungen erfasst. Auch die 16 Patienten, die Gd-BOPTA erhielten, waren frei von unerwünschten Wirkungen. In Phase I der klinischen Prüfung zeigte sich in den entsprechenden Studien auch für Gd-BOPTA ein zufriedenstellendes Ergebnis bezüglich der Nebenwirkungsrate (Vogl et al. 1992). Betrachtet man allerdings einige Studien der Phase II oder III, so zeigte sich eine geringgradig höhere Rate an unerwünschten Wirkungen als bei Gd-EOB-DTPA. Bei Tanimoto et al. (Tanimoto et al. 1999) werden bei einer Dosis von 0,1 mmol/kg KG bei 2 von 43 Patienten (4,6 %) in Phase II, bzw. bei 5 von 98 Patienten (5,1 %) in Phase III unerwünschte Wirkungen in Form von Übelkeit und Oberbauchbeschwerden vermerkt.

Gd-EOB-DTPA schneidet also hinsichtlich der Verträglichkeit sogar besser ab als Gd-BOPTA, welches jedoch auch gut vertragen wird.

Auch im Vergleich zu weiteren MRT-Kontrastmitteln wie beispielsweise Mn-DPDP (Teslacan[®]) ist die Nebenwirkungsrate von Gd-EOB-DTPA sehr niedrig. Mn-DPDP gilt, solange es nicht als Bolus appliziert wird, als relativ nebenwirkungsarm in der Gruppe der gewebspezifischen hepatobiliären Kontrastmittel. Aber es traten in einer Studie der Phase III (Torres et al. 1997) bei 46 von 624 Patienten (7,4 %) insgesamt immerhin 63 unerwünschte Wirkungen auf, vor allem Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, wovon allerdings nur 16 Fälle (2,7 %) als sicher durch das Kontrastmittel hervorgerufen galten.

Sehr viel häufiger kommt es zu unerwünschten Nebenwirkungen bei dem Einsatz von AMI-25 (Endorem[®]), einem RES-spezifischen SPIO-Kontrastmittel. Nach häufigen Zwischenfällen in der Phase I der klinischen Prüfung, vor allem

hämodynamische und allergische Reaktionen (Gandon et al. 1991), musste die chemische Zusammensetzung mehrfach geändert werden (Bellin et al. 1994) (Weissleder 1994), bis der weitere Einsatz gestattet werden konnte. Trotzdem blieb eine Nebenwirkungsrate von bis zu 10 % (Hamm 1994), vor allem Rückenschmerzen (Chachuat and Bonnemain 1995), bestehen.

Ein anderes gängiges SPIO-Kontrastmittel, SH U555A (Resovist[®]), ist allerdings nebenwirkungsärmer; dies liegt vermutlich an der geringen Partikelgröße und der unverzweigten Struktur des Moleküls (Kopp et al. 1997). Gd-EOB-DTPA besitzt also auch im Vergleich zu anderen gängigen leberspezifischen Kontrastmitteln eine sehr gute Sicherheit und Verträglichkeit.

4.2 Wirksamkeit

4.2.1 Diagnostische Aussagekraft

Die Untersuchungen über die unerwünschten Nebenwirkungen von Gd-EOB-DTPA haben gezeigt, daß es eine sehr gute Verträglichkeit hat, so daß die Sicherheit der Patienten ausreichend gewährleistet ist. Um den Einsatz eines neuen Medikaments im klinischen Alltag durchzusetzen, muß außerdem eine gute Wirksamkeit nachgewiesen werden, in Fall eines Kontrastmittels also eine hohe diagnostische Aussagekraft.

Eine Anforderung an ein MRT-Kontrastmittel ist es, Läsionen mit möglichst hoher Treffsicherheit zu detektieren. Dabei sollte es zu möglichst wenigen falsch-negativen oder falsch-positiven Untersuchungsergebnissen kommen, da beides eine rechtzeitige und angemessene Behandlung verhindern kann und damit den Patienten gefährdet.

Nach Detektion einer Läsion ist die nächste wichtige Anforderung an das Kontrastmittel die möglichst genaue Charakterisierung der Läsion. Hier ist vor allem die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Läsionen von

Bedeutung, da auch hier falsche Ergebnisse zu Fehlbehandlungen führen können.

In der vorliegenden Studie ist ersichtlich geworden, daß die MRT-Untersuchung bezüglich der Detektionsrate, aber auch der Diagnosesicherheit der biphasischen kontrastverstärkten CT-Untersuchung überlegen ist; das gilt bereits bei nativen Aufnahmen, noch mehr aber nach Applikation eines der beiden Kontrastmittel (s. Ergebnisteil 3.6).

Es wurden 51 Läsionen untersucht. 5 dieser Läsionen (ca. 10 %) waren im CT nicht zu sehen, 2 davon (Metastasen) wurden im nativen MRT sichtbar, die 3 anderen (2 FNH, 1 Hämangiom) konnten erst nach Gd-EOB-DTPA-Applikation gesehen werden.

Bei weiteren 6 Läsionen (3 Metastasen, 2 HCC, 1 Zyste) konnte die Diagnosesicherheit von Stufe 4 im CT auf Stufe 5 im Nativ-MRT erhöht werden. Bei einer weiteren Läsion (Zyste) erhöhte sich die Diagnosesicherheit von Stufe 4 im CT und im Nativ-MRT auf Stufe 5 nach Gd-BOPTA-Applikation.

Es gab keine Läsion, die einen Vorteil bezüglich ihrer Detektion oder ihrer Segmentzuordnung aus der CT-Untersuchung gegenüber der Nativ-MRT gezogen hätte; es gibt allerdings Untersuchungen, bei denen eine CT einer Nativ-MRT bezüglich der Läsionsdetektion überlegen war (Jung et al. 2005). In einer anderen Studie erwiesen sich beide Methoden als gleichwertig, was die Detektion von Metastasen betrifft (Bartolozzi et al. 2004).

Der Einsatz der kontrastmittelverstärkten MRT gegenüber der nativen MRT-Untersuchung brachte in der vorliegenden Studie mindestens gleichwertige, häufig bessere Ergebnisse hervor. Auch Semelka et al. beschreibt für fokale Leberläsionen signifikant bessere Detektionsraten durch den Einsatz von Gadolinium-verstärkter MRT im Unterschied zur CT (Semelka et al. 2001). Schima beschreibt eine signifikante Verbesserung bei der Detektion von fokalen

Leberläsionen durch den Einsatz von gewebespezifischen MRT-Kontrastmitteln gegenüber einer CT-Untersuchung (Schima 2002).

Unabhängig von den bereits im Vorfeld bekannten Läsionen, die näher untersucht wurden, fanden sich in der vorliegenden Studie nach Kontrastmittelgabe Läsionen, die zuvor im Nativ-MRT nicht gesehen wurden. Im Nativ-MRT fanden sich in der Gd-BOPTA-Gruppe insgesamt 49 Läsionen (einschließlich der näher untersuchten), in der Gd-EOB-DTPA-Gruppe insgesamt 50. Nach Gd-BOPTA-Applikation fanden sich bei 3 Patienten insgesamt 16 Läsionen mehr (11 Läsionen davon allein bei einem Patienten), also 65 (32,6 % Zunahme). Durch die Untersuchung mit Gd-EOB-DTPA wurden bei 8 Patienten insgesamt ebenfalls 16 Läsionen mehr gefunden, also 66 (32 % Zunahme). Die Zahl der betroffenen Segmente erhöhte sich nach Gd-BOPTA-Applikation von 57 auf 63 (10,5 % Zunahme), durch die Gd-EOB-DTPA-Untersuchung von 49 auf 60 (22,4 % Zunahme).

Die Erhöhung der Läsions-Detektionen gegenüber der Nativ-Untersuchung war in der vorliegenden Studie bei beiden Kontrastmitteln etwa gleich, allerdings betraf sie in der Gd-EOB-DTPA-Gruppe 50 % der Patienten, in der Gd-BOPTA-Gruppe nur etwa 18,8 %. Mit Gd-EOB-DTPA wurden also etwa gleichviele Läsionen erfasst wie mit Gd-BOPTA, während andere MRT-Kontrastmittel wie AMI-25 Gd-BOPTA in dieser Hinsicht unterlegen sein sollen (Grazioli et al. 2003).

Die hohe Detektionsrate hängt damit zusammen, daß Gd-EOB-DTPA die diagnostischen Eigenschaften von extrazellulären und leberspezifischen Kontrastmitteln kombiniert. Prinzipiell besteht die Gefahr, daß die Zunahme der Detektionen mit einem häufigeren Auftreten falsch-positiver Ergebnisse einhergeht, wie es teilweise von den superparamagnetischen Eisenoxiden her bekannt ist (Helmberger et al. 1999) (Reimer et al. 2000).

4.2.2 Gefäße

Sowohl Gd-BOPTA als auch Gd-EOB-DTPA werden als Bolus injiziert; dadurch lassen sich mit Hilfe schneller Abbildungssequenzen die verschiedenen Perfusionsphasen (z.B. arteriell, venös) einzeln darstellen.

Dies ermöglicht zum einen Aussagen über den Gefäßverlauf, was beispielsweise für die Planung von Lebersegmentresektionen von Bedeutung ist, zum anderen kann es das Anreicherungsmuster von Läsionen sichtbar machen, was die Charakterisierung dieser erleichtert. Es sind mehrere Variationen von Couinauds Segmentmodell bekannt, selbst die häufigste (Drenckhahn 1994) kommt nur bei ungefähr 48 % der Patienten vor; in diesem Fall wird die Vorderfläche des linken Leberlappens von den Segmenten 1 bis 4 gebildet, während bei der zweithäufigsten Form, die bei etwa 20 % der Patienten vorkommt, die Vorderseite des linken Leberlappens vor allem von den Segmenten 3 und 4 gebildet wird. Gerade der Verlauf der Pfortaderäste kann ausschlaggebend für die segmentale Zuordnung einer Läsion und damit für die Operationsplanung sein.

Aus diesem Grund ist es bei jedem Patienten, bei dem eine Lebersegmentresektion, eine Chemoembolisation oder eine immer häufiger werdende Lebertransplantation (Harihara et al. 2000) durchgeführt werden soll, ausgesprochen wichtig, seinen individuellen Gefäßverlauf zu kennen.

Zur Gefäßdarstellung kann neben Gd-EOB-DTPA ein weiteres organspezifisches Kontrastmittel, SH U555A (Resovist[®]), verwendet werden, aber auch einige extrazelluläre Kontrastmittel wie Gd-DTPA (Magnevist[®]), Gd-DOTA (Dotarem[®]), Gd-DTPA-BMA (Omniscan[®]) und Gd-HP-DO₃A (Pro Hance[®]). Sie zeigen pharmakodynamisch ähnliche Eigenschaften wie Gd-EOB-DTPA (Oudkerk et al. 1995) (Shellock and Kanal 1999).

Gd-BOPTA nimmt mit seiner sehr geringen Organspezifität von 3-5 % (Kirchin et al. 1998) eine Stellung zwischen extrazellulären und leberspezifischen Kontrastmitteln ein.

In der dynamischen Phase gibt es 3 Faktoren, die das entstehende MRT-Bild beeinflussen:

1. Injektionsgeschwindigkeit,
2. Konzentration,
3. Relaxivität.

Bezüglich der Injektionsgeschwindigkeit wurde bereits festgestellt, daß die Verabreichung als Bolus Bedingung dafür ist, die verschiedenen Perfusionsphasen im MRT einzeln betrachten zu können. Dies ist sowohl mit Gd-BOPTA als auch mit Gd-EOB-DTPA möglich.

Der zweite Faktor ist die Konzentration, in der ein Kontrastmittel verabreicht wird. Gd-BOPTA wird üblicherweise in der vom Hersteller empfohlenen Dosierung verabreicht, also 0,05 mmol/kg KG in 0,5 M Lösung; das ist nur die halbe Menge Gd-Atome im Vergleich zu einer Untersuchung mit dem herkömmlichen extrazellulären Kontrastmittel Gd-DTPA (Magnevist[®]), bei dem die empfohlene Dosierung 0,1 mmol/kg KG in 0,5 M Lösung beträgt.

Bei Gd-EOB-DTPA ist die verabreichte Menge an Gd-Atomen noch geringer; Die Dosierung laut Hersteller beträgt 0,025 mmol/kg KG in 0,25 M Lösung; das ist wiederum nur die halbe Menge Gd-Atome im Vergleich zu einer Untersuchung mit Gd-BOPTA.

Eine hohe Relaxivität, der dritte Faktor, bedeutet, daß die Kontrastmittel-Moleküle einen hohen Anteil an ungepaarten Elektronen besitzen, die ein starkes magnetisches Wechselfeld erzeugen und damit eine Relaxation der nahegelegenen Protonen bewirken; je stärker die Relaxivität ist, desto stärker ist die Kontrastmittelwirkung.

Die Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA und Gd-BOPTA haben beide eine starke Proteinbindung und damit auch eine hohe Relaxivität, vor allem im Vergleich zu

den extrazellulären Kontrastmitteln. Für Gd-EOB-DTPA beträgt sie in der Leber etwa $16,6 \text{ mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$, für Gd-BOPTA etwa $30 \text{ mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (Reimer et al. 1996) (Schneider et al. 2003).

Allerdings zeigte sich in der vorliegenden Studie in der dynamischen Aufnahme der Aorta zwischen beiden Kontrastmitteln nur ein geringer Unterschied; das prozentuale Enhancement war in der arteriellen Phase am stärksten und betrug nach Gd-BOPTA-Applikation 7,63, nach Gd-EOB-DTPA-Applikation 5,7. Wie zu erwarten war, erreichte das prozentuale Enhancement der Venen seine Höchstwerte in der venösen Phase, so betrug beispielsweise der PE-Wert der V.porta nach Gd-BOPTA-Applikation 4,85, nach Gd-EOB-DTPA-Applikation 3,32. In den Venen wurde der Unterschied zwischen den beiden Kontrastmitteln erst in der venösen Phase und der Equilibriumphase signifikant, in der Aorta war er es bereits in der arteriellen Phase. Der maximale Signalintensitäts-Anstieg war also sowohl in der Aorta als auch in den Venen nach Gd-EOB-DTPA-Gabe geringfügig niedriger als nach Gd-BOPTA-Applikation.

Betrachtet man die T_1w -Sequenzen der Gefäße, zeigten Aorta und beide Venen bei beiden Kontrastmitteln ihre höchste prozentuale Anreicherung nach 10 min mit etwa 1,3 (Aorta) bzw. 1,7 (V. porta), daraufhin fielen die Werte beider Gruppen gleichmäßig ab. Ein t-Test für unabhängige Stichproben ergab, daß der in den Stichproben gefundene Unterschied im prozentualen Enhancement von Gd-EOB-DTPA versus Gd-BOPTA nicht signifikant ist ($p > 0,05$).

Ein Vorteil der VIBE-Sequenz im Vergleich zur konventionellen T_1w GRE FS-Sequenz besteht darin, daß Gefäßdarstellung und Darstellung der Leber in einem Aufnahmedurchgang möglich ist. Dadurch ist eine mögliche Gefäßbeteiligung bei einer Leberläsion deutlicher und mit weniger Untersuchungsschritten möglich. Nach Kopka et al. (Kopka et al. 1999) ist durch eine MR-Angiographie (MRA) im Vergleich zur digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) eine bessere Darstellung der Pfortader sowie eine gleichwertige Darstellung der Leberarterien möglich. Nach den

Ergebnissen von Zeh et al. (Zeh et al. 1999) ist eine alleinige MRA unter Verzicht auf eine DSA eine ausreichende Vorbereitung auf eine Chemoembolisation der Leber. Aber auch bei der Detektion von fokalen Leberläsionen bewirkt der Einsatz von dynamischen VIBE-Sequenzen eine signifikante Verbesserung gegenüber den herkömmlichen Sequenzen (Dobritz et al. 2002).

4.2.3 Lebergewebe

Da die Leber zum Großteil aus der Pfortader und nur zu etwa einem Viertel aus der Leberarterie versorgt wird, zeigte das Lebergewebe nach Bolus-Applikation beider Kontrastmittel in der arteriellen Phase nur einen sehr geringen Signalintensitäts-Anstieg; das Kontrastmittel hatte zu diesem Zeitpunkt die peripheren Lebersinusoide noch nicht erreicht und das kontrastmittelfreie Pfortaderblut diffundiert in den Extravasalraum. Aus diesem Grund ist die arterielle Phase am besten geeignet zur Darstellung hypervaskularisierter Tumoren.

In der venösen Phase zeigte die Leber bei beiden Kontrastmitteln einen deutlichen Anstieg der Signalintensitäten, in der Gd-EOB-DTPA-Gruppe geringfügig höher, es bestand jedoch in keiner der dynamischen Phasen ein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) im Kontrastmittelvergleich. Da sich in dieser Phase meistens noch Kontrastmittel im arteriellen System befindet, können hypervaskularisierte Läsionen und normales Lebergewebe ähnlich erscheinen, was die Abgrenzung erschwert. Allerdings lassen sich in dieser Phase hypovaskularisierte Tumoren gut darstellen.

Eine Schwierigkeit in der Diagnostik fokaler Leberläsionen kann die Leberzirrhose darstellen. Im Gegensatz zur Fettleber, einem reversiblen Vorstadium der Zirrhose, ist die zirrhotische Leber irreversibel geschädigt. Die morphologischen Veränderungen wie bindegewebige Septen, Regeneratknoten und Unregelmäßigkeiten in der Blutversorgung können die Abgrenzung fokaler

Leberläsionen erschweren. Durch den Untergang der Hepatozyten kann die spezifische Kontrastmittelaufnahme gestört sein, während Regeneratknoten häufig Hepatozyten mit einer ungestörten Kontrastmittelaufnahme besitzen; da auch hochdifferenzierte HCC prinzipiell Kontrastmittel aufnehmen können und häufig auf dem Boden einer Zirrhose entstehen, scheint hier die Verwechslungsgefahr groß. In einer Studie von Reimer et al. hatte allerdings eine Leberzirrhose keinen wesentlichen negativen Effekt auf die Aufnahme von Gd-EOB-DTPA; es wurden Patienten mit bekanntem HCC und einer Zirrhose solchen ohne Zirrhose gegenübergestellt und es fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des SIR- oder SNR-Wertes. (Reimer 2005). Dieses Ergebnis spricht dafür, daß die Diagnostik des HCC durch eine Leberzirrhose nicht beeinträchtigt sein muß.

In den T₁w-Sequenzen lagen die Gd-EOB-DTPA-Werte insgesamt höher als die Gd-BOPTA-Werte, teilweise um ein mehrfaches.

Dieser Unterschied zwischen beiden Kontrastmitteln ist jedoch für Fettleber und zirrhotische Leber nicht signifikant; dies kann unter anderem auch daran liegen, daß die Fallzahlen niedriger sind als die der gesunden Leber. Für das gesunde Lebergewebe zeigte Gd-EOB-DTPA ebenfalls höhere Werte als Gd-BOPTA; ein t-Test für unabhängige Stichproben belegt, daß dieses Ergebnis für den 20 und 40 min-Wert mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ signifikant ist.

Im Gegensatz zu Gd-BOPTA, dessen hepatospezifische Phase etwa 40-120 min post injectionem liegt, ist bei Gd-EOB-DTPA der Kontrast üblicherweise bereits 10-20 min nach der Injektion optimal. Dadurch lässt sich mit Gd-EOB-DTPA in einer Sitzung eine dynamische Gefäßdarstellung und eine hepatospezifische Aufnahme anfertigen, was ein Vorteil von Gd-EOB-DTPA gegenüber den anderen gängigen leberspezifischen Kontrastmitteln ist (Reimer et al. 2004).

Wodurch dieser zeitliche Unterschied zustande kommt, ist nicht vollständig geklärt. Das Transport-System ist in beiden Fällen das gleiche; das

Kontrastmittel wird über membrangebundene Anionentransporter, die auch Bilirubin binden (Glutathion-S-Transferase = GST), in die Hepatozyten aufgenommen.

Da auch die Aufnahmegeschwindigkeit in die Hepatozyten bei beiden Kontrastmitteln nahezu gleich sein soll (Pascolo et al. 1999), könnte eine unterschiedliche Verteilung des aufgenommenen Kontrastmittels im Intra- und Extrazellulärraum für die unterschiedliche Dauer bis zur hepatospezifischen Phase verantwortlich sein.

4.2.4 Läsionen

Im Folgenden geht es um das Verhalten der verschiedenen Läsionen nach Kontrastmittelgabe. Besonderes Augenmerk wird hierbei auf die Detektion und Charakterisierung von malignen Tumoren gerichtet, deren weitere Behandlung für den Patienten von besonderer Bedeutung ist. Gerade das HCC kann leicht mit einer benignen Läsion wie einem Adenom, einer FNH oder einem Regeneratknoten verwechselt werden (Gerharz 2001).

Die Signalintensität einer Läsion ändert sich in den dynamischen Sequenzen unspezifisch aufgrund der Durchblutung; bei der Detektion von fokalen Leberläsionen bewirkt der Einsatz von dynamischen VIBE-Sequenzen eine signifikante Verbesserung gegenüber den herkömmlichen Sequenzen (Dobritz et al. 2002). In den hepatospezifischen Spätaufnahmen kommt die Zellstruktur einer Läsion vollständig zum Tragen.

4.2.4.1 Maligne Läsionen

Bei Reimer et al. (Reimer et al. 1997) wurden für HCC und Metastasen dynamische Sequenzen nach Gd-EOB-DTPA-Applikation unter Verwendung einer T₁-gewichteten FLASH-Sequenz (TR/TE/Flipwinkel 106/5/70) erstellt; das HCC erreichte dabei seinen maximalen PE-Wert von 0,51 während der

ersten 60 s nach Injektion, die Metastasen erreichten einen Wert von 0,61, und zwar 90 - 120 s nach Injektion. In der vorliegenden Studie betrug der PE-Höchstwert des HCC 1,05 und lag in der venösen Phase, also ebenfalls bei 45-60 s. Der Maximalwert der Metastase wurde auch erst etwas später erreicht, nämlich ca. 120 s post injectionem in der Equilibriumsphase und betrug 0,78. Nach Gd-BOPTA-Applikation blieben die PE-Werte beider maligner Läsionen während der gesamten dynamischen Phasen weitgehend konstant; das HCC zeigte ein Enhancement von 1,45 mit einem tendenziellen Anstieg in der arteriellen Phase, die Metastase lag bei 1,18 mit einem tendenziellen Anstieg in der venösen Phase. Dabei bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den PE-Werten bei Gd-EOB-DTPA und Gd-BOPTA ($p > 0,05$).

In der Spätphase kam es zu einem unterschiedlichen Anreicherungsverhalten; während hochdifferenzierte HCC Kontrastmittel aufnehmen können, bleibt ein entsprechendes Enhancement in niedriger differenzierten HCC üblicherweise aus (Ni and Marchal 1997). Es ist allerdings schon beschrieben worden, daß gelegentlich auch mittelgradig differenzierte HCC Kontrastmittel anreichern (Fujita et al. 1997); das könnte daran liegen, daß der Anionentransporter, der für die Aufnahme des Kontrastmittels in die Zelle verantwortlich ist (GST), in seiner Aktivität nur begrenzt vom Differenzierungsgrad der jeweiligen Zelle abhängt. Ob es zu einem Enhancement kommt, hängt also von zwei Faktoren ab, der Differenzierung der Tumorzellen und der GST-Aktivität der Tumorzellen.

Trotz dieser Schwierigkeit, manche der HCC zu diagnostizieren, erzielen in der Literatur sowohl Gd-EOB-DTPA als auch Gd-BOPTA dabei bessere Ergebnisse als beispielsweise Mn-DPDP, das über den Vitamin B6-Stoffwechsel in die Leber transportiert wird. Im Tiermodell konnte eine niedrigere Rate an falsch-negativen Befunden für Gd-EOB-DTPA verzeichnet werden (Marchal et al. 1993) (Ni et al. 1994) (Tsuda et al. 2004). In einer klinischen Studie mit 96 Patienten (Youk et al. 2004) gab es nach einer Gd-BOPTA-Untersuchung nur

12,5 % falsch-negative Befunde, während nach Gabe von Mn-DPDP 27,6 % falsch-negativ diagnostiziert wurden.

In der vorliegenden Studie sank der PE-Wert des HCC bei Gd-EOB-DTPA von 0,41 nach 20 min auf einen 40 min-Wert von 0,24 ab, in der Gd-BOPTA-Gruppe sank der Wert entsprechend von 0,62 auf 0,48 ab. Allerdings bestand zwischen den beiden Kontrastmitteln für das HCC zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied. Reimer et al. (Reimer et al. 1997) erhielten für das HCC unter Verwendung der bereits oben beschriebenen T_{1w} FLASH-Sequenz ohne Fettsättigung (TR/TE/Flipwinkel 106/5/70) 10 bzw. 20 min nach Gd-EOB-DTPA-Injektion die Werte 0,62 bzw. 0,48.

Die entsprechenden PE-Werte für Metastasen nach Gd-EOB-DTPA-Gabe betragen bei Reimer et al. etwa 0,45 bzw. 0,4. Die eigenen Messungen lieferten für Metastasen, die mit Gd-EOB-DTPA untersucht wurden, ähnliche PE-Werte, allerdings sanken sie nach 40 min bis auf 0,16 ab. Die Metastasen der Gd-BOPTA-Gruppe ergaben Werte von 0,82 nach 10 min, die nach 40 min auf 0,48 abgesunken waren, also ebenfalls auf etwa die Hälfte des 20 min-Werts. Ein t-Test für unabhängige Stichproben ergab, daß dieser in den Stichproben gefundene Unterschied für den 40 min-Wert signifikant ist.

Da Lebermetastasen keine Hepatozyten enthalten, sollten sie eigentlich nach Abflutung des Kontrastmittels aus den Gefäßen nur noch ein geringes „Rest“-Enhancement aufweisen. Dennoch zeigten die Metastasen bei beiden Kontrastmitteln selbst nach 40 min teilweise noch ein deutliches Enhancement. Dies konnte bereits in einer früheren Studie von Vogl et al. (Vogl et al. 1996) beobachtet werden; da intrahepatische Tumoren einen grossen Extrazellularraum aufweisen, könnte dort Kontrastmittel hineindiffundiert sein und so die hohen Werte bewirken. Dieses Phänomen ist bereits bei Hamm et al. (Hamm et al. 1987) für Gd-DTPA beschrieben worden.

Betrachtet man die SIR- und SNR-Werte für HCC und Metastasen, so zeigte das HCC zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied im

Kontrastmittelvergleich. Die Metastase zeigte in den T_1w -Sequenzen für beide Werte nach 10, 20 und 40 min eine Signifikanz; ein t-Test für unabhängige Stichproben belegt, daß in der Grundgesamtheit der Patienten mit Lebermetastasen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ davon ausgegangen werden kann, daß Gd-EOB-DTPA in einigen Sequenzen etwas niedrigere SNR- und SIR-Werte erreichte als Gd-BOPTA.

4.2.4.2 Benigne Läsionen

Die benignen Läsionen zeigen in der dynamischen Phase teilweise ein typisches Enhancement-Muster, beispielsweise das Irisblendenphänomen beim Hämangiom. In der Spätphase hängt auch ihr Verhalten von dem Vorkommen von Hepatozyten ab. In Hämangiom und Zyste kommen im Normalfall keine funktionsfähigen Leberzellen vor, so daß meist zwischen nativer und später T_1w -Sequenz kein großer Unterschied im Läsion-Leber-Kontrast zu sehen ist. Im Gegensatz dazu befinden sich in einer FNH funktionstüchtige Hepatozyten (Ji et al. 2000), so daß hier in der Spätphase der Kontrast zwischen Läsion und Lebergewebe zunehmen kann (Stroszczyński et al. 2004).

Für die Detektion und Charakterisierung der meisten Läsionen bietet die MRT mit Kontrastmittel einen Vorteil gegenüber der MRT ohne Kontrastmittel, wie bereits Hamm et al. untersucht und festgestellt haben (Hamm et al. 1994).

Zysten sind aufgrund ihres typischen Erscheinungsbildes in den meisten Fällen bereits im Nativ-MRT eindeutig zu identifizieren (Edelmann 1996). Auch in der vorliegenden Studie ließ sich durch eine Kontrastmittel-verstärkte MRT keine Verbesserung in der Detektion oder Charakterisierung von Zysten erreichen.

Anders verhält es sich beispielsweise für die FNH; bereits in früheren Studien wurde gezeigt, daß für die Detektion von diesen Läsionen eine Gd-verstärkte MRT mit dynamischen Sequenzen der Nativ-MRT überlegen ist (Taupitz and Hamm 1995) (Mortele et al. 2002). Dies ist besonders wichtig, da gerade in

Nativaufnahmen die Verwechslungsgefahr mit einem HCC groß ist (Rummeny and Peters 1992).

Für das Hämangiom wird von Edelman eine Kombination von nativer MRT und dynamischer Kontrastmittel-verstärkter MRT empfohlen (Edelman 1996), andere Autoren beschränken sich in ihrer Empfehlung auf den Einsatz der Kontrastmittel-verstärkten MRT, da sie sich in entsprechenden Studien als signifikant besser bei der Detektion von Hämangiomen, aber auch von anderen Leberläsionen erwiesen hat (Rummeny and Peters 1992) (Numminen et al. 2004). Diese Erkenntnisse konnten in der vorliegenden Studie bestätigt werden; dabei gab es nur wenige Unterschiede zwischen Gd-EOB-DTPA und Gd-BOPTA.

In den einzelnen dynamischen Phasen bestand für keinen PE-Wert der untersuchten benignen Läsionen ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kontrastmitteln, die FNH erreichte unter den benignen Läsionen die höchsten PE-Werte mit 2,5 in der arteriellen Phase nach Gd-BOPTA-Applikation bzw. 1,5 in der Equilibriumphase nach Gd-EOB-DTPA-Gabe.

Während Hämangiom und Zyste auch in allen anderen Sequenzen im t-Test für unabhängige Stichproben keinen Unterschied zwischen Gd-EOB-DTPA und Gd-BOPTA aufwiesen ($p > 0,05$), und zwar weder im PE-, noch im SIR- oder SNR-Wert, zeigte die FNH einen signifikant höheren 40 min-PE-Wert in den T_1w -Sequenzen nach Gd-EOB-DTPA-Applikation als nach Gd-BOPTA-Gabe. In dieser T_1w -Sequenz war bereits der 40 min-SIR-Wert der FNH signifikant höher nach Gd-EOB-DTPA-Applikation als nach Verabreichung von Gd-BOPTA.

5 Zusammenfassung

Durch eine ständige Weiterentwicklung nicht-invasiver Untersuchungsmethoden in der Diagnostik von Lebertumoren ist es heute möglich, ohne operative Eingriffe detaillierte Informationen über Lage, Größe und Art eines Tumors zu erhalten. Die Magnetresonanztomographie hat insbesondere durch den Einsatz von Kontrastmitteln eine hohe Qualität erreicht.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es festzustellen, ob der Einsatz des neu entwickelten Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA in der MRT-Diagnostik im Vergleich zum herkömmlichen Gd-BOPTA gleichwertige Ergebnisse hervorbringt.

Hierfür wurden beide Kontrastmittel im Rahmen einer Studie der Phase III der klinischen Prüfung in einem Doppelblindversuch je 16 Patienten verabreicht.

Die hierbei gemessenen MRT-Daten wurden daraufhin auf Unterschiede zwischen den beiden Kontrastmitteln bezüglich der Detektion und Charakterisierung fokaler Leberläsionen untersucht, außerdem wurde das Verhalten von zirrhotischem und gesundem Lebergewebe und von größeren Gefäßen in den verschiedenen Sequenzen zu mehreren Zeitpunkten ausgewertet. Die Patienten wurden vor und nach Kontrastmittel-Gabe untersucht und nach unerwünschten Nebenwirkungen befragt.

Dabei konnten folgende Resultate erhoben werden:

Gd-EOB-DTPA zeigte eine sehr gute Verträglichkeit, die sich in der vorliegenden Studie als gleichwertig zu Gd-BOPTA erwies. Einen Vorteil gegenüber Gd-BOPTA bietet Gd-EOB-DTPA durch eine frühere leberspezifische Phase; auf diese Weise lassen sich Untersuchungen, die sonst evtl. in zwei Sitzungen durchgeführt werden müssten, in einer kürzeren Zeit in einem einzigen Untersuchungsdurchgang vornehmen; durch den Einsatz von Gd-EOB-DTPA kann also eine Kostenreduktion erreicht werden.

Bezüglich der Detektionsrate hat sich gezeigt, daß die Nativ-MRT einen Vorteil gegenüber der CT-Untersuchung darstellt, da ca. 4 % der untersuchten Läsionen erst in der Nativ-MRT detektiert werden konnten. Ebenfalls konnte die Diagnosesicherheit bei ca. 12 % der untersuchten Läsionen erhöht werden. Eine weitere Steigerung von Detektionsrate und Diagnosesicherheit wurde vor allem durch den Einsatz der kontrastmittelverstärkten MRT erreicht. Die Detektionsrate und Diagnosesicherheit wurden durch beide Kontrastmittel erhöht, unterschieden sich jedoch nicht signifikant voneinander.

Weiterhin erhöhte sich durch Gd-EOB-DTPA-Gabe die Sensitivität gegenüber der nativen MRT-Untersuchung, es wurden ca. 32 % mehr Läsionen detektiert, etwa 22 % mehr Segmente waren beteiligt. Auch nach Gd-BOPTA-Gabe kam es zu einer gesteigerten Sensitivität, es wurden auch ca. 32 % mehr Läsionen gefunden, allerdings waren nur etwa 11 % mehr Segmente beteiligt.

Bei der Darstellung der Gefäße erreichte Gd-BOPTA in einigen Sequenzen höhere SNR- und PE-Werte (SNR-Werte der T_{1w} in-Sequenzen, PE-Werte der dynamischen Sequenzen). Bei der Leberdarstellung waren teilweise die PE-Werte von Gd-EOB-DTPA höher (T_{1w} in-Sequenzen). Bei der Untersuchung der Läsionen erreichte Gd-BOPTA in einigen Sequenzen für die Metastasen höhere SIR-, SNR- und PE-Werte, für die FNH waren jedoch die SIR- und PE-Werte nach Gd-EOB-DTPA-Verabreichung teilweise höher (in allen Fällen T_{1w} in-Sequenzen).

Da für sämtliche übrigen gemessenen Werte im t-Test für unabhängige Stichproben kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kontrastmitteln besteht ($p > 0,05$), kann Gd-EOB-DTPA insgesamt als hochwertiges, Gd-BOPTA gleichgestelltes hepatospezifisches MRT-Kontrastmittel betrachtet werden und ist sicherlich für den breiten klinischen Einsatz gut geeignet.

6 **Summary**

Due to constant innovations in the field of non-invasive examination methods concerning the diagnostic of liver tumors, it is possible today to obtain detailed information about the localisation, size and dignity of a tumor. Particularly the use of contrast agents has increased quality of magnetic resonance imaging (MRI).

The aim of this doctoral thesis was the comparison of the newly developed contrast agent Gd-EOB-DTPA with the conventionally used contrast agent Gd-BOPTA, and to detect differences in the quality of both agents concerning MRI-diagnostic of liver tumors.

For this purpose the two contrast agents were administered to patient groups of 16 each. This was in line of a double-blinded clinical trial of phase III.

The collected MRI-data were assayed for differences of the two contrast agents concerning detection and characterisation of focal liver lesions. Furthermore differences in the display of cirrhotic and healthy liver tissue and major blood vessels were investigated in context of different points in time and miscellaneous MRI-sequences. The patients were examined before and after the administration of the contrast agent and were interviewed about adverse effects.

It was possible to collect the following results:

Gd-EOB-DTPA was tolerated as good as Gd-BOPTA. An advantage of the use of Gd-EOB-DTPA was the earlier emergence of the liver specific phase, which could enable the accomplishment of special MRI-examinations in one session, rather than in two as it is necessary when using conventional contrast agents. In that case the use of Gd-EOB-DTPA could lead to a reduction in costs.

It was noticeable that concerning the detection rate using native MRI was advantageous compared to the use of computed tomography - 4 % of the examined lesions were not detected until MRI examination. Additionally the certitude of the diagnosis was increased in 12 % of the examined lesions.

A further gain in detection rate and certitude was achieved by the use of contrast agents. Both contrast agents lead to an increase in sensitivity and specificity but did not differ significantly.

The application of Gd-EOB-DTPA allowed the detection of 32 % more lesions that were not detected using native MRI, and it revealed that 22 % more liver segments were affected. In the MRI using Gd-BOPTA too 32 % more lesions were detected, but only 11 % more liver segments showed involvement.

Regarding the display of blood vessels the use of Gd-BOPTA in parts provided a higher Signal-Noise-Ratio (SNR) and Percentage Enhancement (PE) than Gd-EOB-DTPA (SNR in the T_1w in-sequences, PE in the dynamic sequences).

Some of the liver tissue showed higher PE values after Gd-EOB-DTPA-application than after injection of Gd-BOPTA (T_1w in-sequences).

Concerning the examination of the lesions metastases produced higher SIR (Signal-Intensity-Ratio), SNR and PE values in some sequences when Gd-BOPTA was used, whereas when the examined lesion was a FNH these values were higher when Gd-EOB-DTPA was used (in both cases T_1w in-sequences).

As the students' t-test revealed no significant difference between the two contrast agents ($p > 0,05$), Gd-EOB-DTPA can be considered as a high quality liver specific contrast agent that should produce equivalent outcome to Gd-BOPTA in a wider clinical use.

7 Literaturverzeichnis

- Balci, N. and R. Semelka (2005). "Contrast agents for MR imaging of the liver." Radiol Clin North Am **43**(5): 887-98
- Bartolozzi, C., F. Donati, et al. (2004). "Detection of colorectal liver metastases: a prospective multicenter trial comparing unenhanced MRI, MnDPDP-enhanced MRI, and spiral CT." Eur Radiol **14**(1): 14-20
- Bellin, M., S. Zaim, et al. (1994). "Liver metastases: safety and efficacy of detection with superparamagnetic iron oxide in MR imaging." Radiology **193**(3): 657-63
- Bluemke DA, Sahani D, Amendola M, et al. (2005) "Efficacy and safety of MR imaging with liver-specific contrast agent: U.S. multicenter phase III study". Radiology, **237**(1): 89-98
- Blum, A. (2002). "Volumic and multislice CT: principles, applications and future prospects." JBR-BTR **85**(2): 82-99
- Brody JM, Schafer L, Tung GA, et al. (2005). "Conspicuity of liver hemangiomas: short tau inversion recovery, T1, and T2 imaging with gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid." J Magn Reson Imaging **21**(4): 391-7
- Carr, D. H. B., J.; Bydder, G.M.; Steiner, R.E.; Weinmann, H.J.; Speck, U.; and A. S. Y. Hall, I.R. (1984). "Gadolinium-DTPA as a Contrast Agent in MRI: Initial Clinical Experience in 20 Patients." AJR Am J Roentgenol **143**: 215-224.
- Ceugnart, L. and S. Taieb (2005). "Multislice CT: technical principles and new trends in medical imaging and radiotherapy." Cancer Radiother **9**(4): 223-9
- Chachuat, A. and B. Bonnemain (1995). "European clinical experience with Endorem. A new contrast agent for liver MRI in 1000 patients." Radiologie **35**(11 Suppl 2): S274-6
- Choi, T. E., C.; Fan, S.; Francis, P.; Wong, J. (1990). "Results of Surgical Resection for Hepatocellular Carcinoma." Hepato-gastroenterology **3**(7): 172-175.
- Civello, I., D. Matera, et al. (2005). "Laparoscopic fenestration of symptomatic non-parasitic cysts of the liver." Hepatogastroenterology **52**(63): 849-51.
- Dam-Larsen, S., M. Franzmann, et al. (2004). "Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death." Gut **53**(5): 750-5.
- Danet IM, Semelka RC, Leonardou P, et al. (2003). "Spectrum of MRI appearances of untreated metastases of the liver." AJR Am J Roentgenol **181**(3): 809-17
- Deckers F, Corthouts B, Nackaerts Y, et al. (1997). "The influence of MR field strength on the detection of focal liver lesions with superparamagnetic iron oxide." Eur Radiol, **7**(6): 887-92.
- De Haen, C. and L. Gozzini (1993). "Soluble-type hepatobiliary contrast agents for MR imaging." J Magn Reson Imaging **3**(1): 179-86.

- De Wilt, J., R. De Man, et al. (1998). "Hepatocellular adenoma in 20 patients; recommendations for treatment." Ned Tijdschr Geneeskd **142**(45): 2459-63.
- Di Carlo, I., G. Urrico, et al. (2003). "Simultaneous occurrence of adenoma, focal nodular hyperplasia, and hemangioma of the liver: are they derived from a common origin?" J Gastroenterol Hepatol **18**(2): 227-30.
- Dickfeld T, Kato R, Zviman M, et al. (2006). "Characterization of radiofrequency ablation lesions with gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging." J Am Coll Cardiol **47**(2): 370-8.
- Dijkmans, P., C. Visser, et al. (2005). "Adverse reactions to ultrasound contrast agents: Is the risk worth the benefit? [In Process Citation]." Eur J Echocardiogr **6**(5): 363-6
- Dobritz, M., T. Radkow, et al. (2002). "VIBE with parallel acquisition technique - a novel approach to dynamic contrast-enhanced MR imaging of the liver." Rofo **174**(6): 738-41.
- Drenckhahn, D., Fahimi, D., Fleischhauer, K. (1994). "Beninghoff Anatomie." 905-906.
- Edelmann, R. R. (1996). Clinical Magnetic Resonance Imaging. Philadelphia, WB Saunders Company.
- Fenlon HM, Tello R, de Carvalho VL, et al. (2000). "Signal characteristics of focal liver lesions on double echo T2-weighted conventional spin echo MRI: observer performance versus quantitative measurements of T2 relaxation times." J Comput Assist Tomogr **24**(2): 204-11
- Fink, C., S. Ley, et al. (2004). "3D pulmonary perfusion MRI and MR angiography of pulmonary embolism in pigs after a single injection of a blood pool MR contrast agent." Eur Radiol **14**(7): 1291-6.
- Fujita, M., R. Yamamoto, et al. (1997). "Paradoxical uptake of Gd-EOB-DTPA by hepatocellular carcinoma in mice: quantitative image analysis." J Magn Reson Imaging **7**(4): 768-70.
- Gandon, Y., J. Heautot, et al. (1991). "Superparamagnetic iron oxide: clinical time-response study." Eur J Radiol **12**(3): 195-200.
- Gerharz, C. (2001). "[Liver cell carcinoma--pathomorphology and differential diagnosis]." Schweiz Rundsch Med Prax **90**(1-2): 3-5.
- Grazioli, L., G. Morana, et al. (2003). "MRI of focal nodular hyperplasia (FNH) with gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA) and SPIO (ferumoxides): an intra-individual comparison." J Magn Reson Imaging **17**(5): 593-602.
- Greten, H. (2001). Innere Medizin. Stuttgart, New York, Georg -Thieme - Verlag.
- Hamm, B., Reichel, M., Vogl, Th., Taupitz, M., Wolf, K.-J. (1994). "Superparamagnetische Eisenpartikel: Klinische Ergebnisse in der MR-Diagnostik von Lebermetastasen." Fortschr Röntgenstr **160**(1): 52-58.

- Hamm, B., T. Staks, et al. (1995). "Phase I clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a hepatobiliary MR contrast agent: safety, pharmacokinetics, and MR imaging." Radiology **195**(3): 785-92.
- Hamm, B., R. Thoeni, et al. (1994). "Focal liver lesions: characterization with nonenhanced and dynamic contrast material-enhanced MR imaging." Radiology **190**(2): 417-23.
- Hamm, B., K. Wolf, et al. (1987). "Conventional and rapid MR imaging of the liver with Gd-DTPA." Radiology **164**(2): 313-20.
- Hammerstingl R, Zangos S, Schwarz W, et al. (2002) "Contrast-enhanced MRI of focal liver tumors using a hepatobiliary MR contrast agent: detection and differential diagnosis using Gd-EOB-DTPA-enhanced versus Gd-DTPA-enhanced MRI in the same patient." Acad Radiol **9**(1): 119-20
- Harihara, Y., M. Makuuchi, et al. (2000). "Living-related liver transplantation in adults compared with children." Transplant Proc **32**(7): 2160-1.
- Harisinghani, M., K. Jhaveri, et al. (2001). "MRI contrast agents for evaluating focal hepatic lesions." Clin Radiol **56**(9): 714-25.
- Hawighorst H, Schoenberg SO, Knopp MV, et al. (1999). "Hepatic lesions: morphologic and functional characterization with multiphase breath-hold 3D gadolinium-enhanced MR angiography--initial results." Radiology **210**(1): 89-96
- Helmberger, T., M. Gregor, et al. (1999). "[Comparison of dual-phase helical CT with native and ferum oxide-enhanced magnetic resonance imaging in detection and characterization of focal liver lesions]." Radiologe **39**(8): 678-84.
- Hermann, H.-J. (2004). Nuklearmedizin. München, Jena, Urban und Fischer.
- Huppertz, A. (1997). Vergleich der Verträglichkeit und der Kinetik der MRI-Leberkontrastmittel Resovist® (SH U 555 A) und Eovist® (SH L 569 B). Aachen, Shaker-Verlag.
- Huppertz A, Balzer T, Blakeborough A, et al. (2004). "Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoxetic acid-enhanced MR images with intraoperative findings". Radiology (United States), **230**(1): 266-75
- Huppertz A, Haraida S, Kraus A, et al. (2005) "Enhancement of focal liver lesions at gadoxetic acid-enhanced MR imaging: correlation with histopathologic findings and spiral CT--initial observations". Radiology (United States), **234**(2): 468-78
- Hussain, S., T. Terkivatan, et al. (2004). "Focal nodular hyperplasia: findings at state-of-the-art MR imaging, US, CT, and pathologic analysis." Radiographics **24**(1): 3-17; discussion 18-9.
- Irie, H. and H. Honda (2001). "[Multislice CT of the abdomen]." Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi **61**(3): 67-74.
- Jafari F, Nayeri N, Tahsini M, et al. (1999). "Differentiation of hepatic cavernous hemangioma from metastases by rare sequence MR imaging." Magn Reson Imaging **17**(5): 669-77

- Jeng, L. L., W.; Hung, M.; Lee, C.; Chien, R.; Chiu, C.; Chen, C. (2000). "Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma." Transplantation Proceedings **32**: 2171-2172.
- Ji, Y., X. Zhu, et al. (2000). "Hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia: a series of 24 patients with clinicopathological and radiological correlation." Chin Med J (Engl) **113**(9): 852-7.
- Jung, E., D. Clevert, et al. (2003). "[Contrast-enhanced ultrasound with Optison in percutaneous thermoablation of liver tumors]." Rofo **175**(10): 1403-12.
- Jung, G., L. Poll, et al. (2005). "Differential diagnosis of focal liver lesions using contrast-enhanced MRI with SHU 555 A in comparison with unenhanced MRI and multidetector spiral-CT." Rofo **177**(11): 1571-7.
- Jung G, Breuer J, Poll LW, et al. (2006) "Imaging characteristics of hepatocellular carcinoma using the hepatobiliary contrast agent Gd-EOB-DTPA." Acta Radiol, **47**(1): 15-23
- Kaczynski, J. H., G.; Wallerstedt, S. (1998). "Incidence, Etiologic Aspects and Clinicopathologic Features in Intrahepatic Cholangiocellular Carcinoma." Acta Oncologica **37**(1): 87-83.
- Kahn, T. (2000). "Value of CT and MRI in malignant hepatobiliary tumors." Zentralbl Chir **125**(7): 610-5.
- Kaplowitz, N. (1980). "Physiological significance of glutathione-S-transferases." Am. J. Physiol. **239**: 439-444.
- Karhunen, P. (1986). "Benign hepatic tumors and tumor like conditions in men." J Clin Pathol **39**: 183-188.
- Kauffmann, G., Moser, E., Sauer, R. (2001). Radiologie. München, Wien, Baltimore, Urban und Schwarzenberg.
- Kirchin, M., G. Pirovano, et al. (1998). "Gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA). An overview." Invest Radiol **33**(11): 798-809.
- Kopka, L., J. Rodenwaldt, et al. (1999). "Hepatic blood supply: comparison of optimized dual phase contrast-enhanced 3-dimensional MR angiography and digital subtraction angiography." Radiology **211**(1): 51-8.
- Kopp, A., M. Laniado, et al. (1997). "MR imaging of the liver with Resovist: safety, efficacy, and pharmacodynamic properties." Radiology **204**(3): 749-56.
- Krechler, T., M. Kalab, et al. (2000). "Diagnosis and treatment of hepatic cysts." Vnitr Lek **46**(7): 395-7.
- Laubenberger, T., Laubenberger, J. (1999). Technik der medizinischen Radiologie. Köln, Deutscher Ärzteverlag.
- Li, D. and L. Hann (2005). "A practical approach to analyzing focal lesions in the liver." Ultrasound Q **21**(3): 187-200.
- Louie, A. (2005). "Magnetic resonance imaging contrast agents in the study of development." Curr Top Dev Biol **70**: 35-56
- Mahfouz, A., B. Hamm, et al. (1994). "Peripheral washout: a sign of malignancy on dynamic gadolinium-enhanced MR images of focal liver lesions." Radiology **190**(1): 49-52.

- Marchal, G., X. Zhang, et al. (1993). "Comparison between Gd-DTPA, Gd-EOB-DTPA, and Mn-DPDP in induced HCC in rats: a correlation study of MR imaging, microangiography, and histology." Magn Reson Imaging **11**(5): 665-74.
- Mathieu, D. K., H.; Maison, P.; Rahmouni, A.; Cherqui, D.; Zafrani, E.; and D. Dhumeaux (2000). "Oral Contraceptive Use and Focal Nodular Hyperplasia of the Liver." Gastroenterology **118**: 560-564.
- Morrin, M., R. Farrell, et al. (2000). "MR cholangiopancreatography of pancreaticobiliary diseases: comparison of single-shot RARE and multislice HASTE sequences." Clin Radiol **55**(11): 866-73.
- Mortele, K., M. Praet, et al. (2002). "Focal nodular hyperplasia of the liver: detection and characterization with plain and dynamic-enhanced MRI." Abdom Imaging **27**(6): 700-7.
- Ni, Y. and G. Marchal (1997). "Clinical implications of studies with MnDPDP in animal models of hepatic abnormalities." Acta Radiol **38**(4 Pt 2): 724-31.
- Ni, Y., G. Marchal, et al. (1994). "MR imaging evaluation of liver enhancement by Gd-EOB-DTPA in selective and total bile duct obstruction in rats: correlation with serologic, microcholangiographic, and histologic findings." Radiology **190**(3): 753-8.
- Niendorf, H. P., Haustein, J., Cornelius, I., Alhassan, A., Clauss, W. (1991). "Safety of Gadolinium-DTPA: Extended clinical experience." Magnetic Resonance in Medicine **22**: 222-228.
- Novelline, R. A. (2001). Squires Radiologie. Stuttgart, New York, Schattauer.
- Numminen, K., J. Halavaara, et al. (2004). "Liver tumour MRI: what do we need for lesion characterization?" Scand J Gastroenterol **39**(1): 67-73.
- Okuda, K. (2000). "Hepatocellular carcinoma." Journal of Hepatology **32**: 225-236.
- Oudkerk, M., P. Sijens, et al. (1995). "Safety and efficacy of dotarem (Gd-DOTA) versus magnevist (Gd-DTPA) in magnetic resonance imaging of the central nervous system." Invest Radiol **30**(2): 75-8.
- Pascolo, L., F. Cupelli, et al. (1999). "Molecular mechanisms for the hepatic uptake of magnetic resonance imaging contrast agents." Biochem Biophys Res Commun **257**(3): 746-52.
- Patz, S. (1986). "Basic physics of nuclear magnetic resonance." Cardiovasc Intervent Radiol **8**(5-6): 225-37.
- Polterauer, P. U., W. (1982). "Das Primäre Leberkarzinom; Autoptische Ergebnisse bei 268 Patienten." Onkologie **5**(2): 76-78.
- Popescu, I., S. Ciurea, et al. (2001). "Liver hemangioma revisited: current surgical indications, technical aspects, results." Hepatogastroenterology **48**(39): 770-6.
- Ramstedt, M. (2003). "Alcohol consumption and liver cirrhosis mortality with and without mention of alcohol--the case of Canada." Addiction **98**(9): 1267-76.

- Reimer, P., N. Jahnke, et al. (2000). "Hepatic lesion detection and characterization: value of nonenhanced MR imaging, superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging, and spiral CT-ROC analysis." Radiology **217**(1): 152-8.
- Reimer, P., E. Rummeny, et al. (1997). "Enhancement characteristics of liver metastases, hepatocellular carcinomas, and hemangiomas with Gd-EOB-DTPA: preliminary results with dynamic MR imaging." Eur Radiol **7**(2): 275-80.
- Reimer, P., E. Rummeny, et al. (1996). "Phase II clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA: dose, safety aspects, and pulse sequence." Radiology **199**(1): 177-83.
- Reimer, P., G. Schneider, et al. (2004). "Hepatobiliary contrast agents for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development and applications." Eur Radiol **14**(4): 559-78.
- Reimer, P., Schulte, B., Breuer, J. (2005). "Wird der Nachweis von HCC mit dem neuen hepatobiliären MR-Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA durch eine Leberzirrhose beeinträchtigt?" Fortschr Röntgenstr(177).
- Rummeny, E. and P. Peters (1992). "[Status and development of new clinical contrast media for MR diagnosis of liver diseases]." Radiologe **32**(5): 225-31.
- Ryeom HK, Kim SH, Kim JY, et al. (2004). "Quantitative evaluation of liver function with MRI Using Gd-EOB-DTPA" Korean J Radiol **5**(4): 231-9
- Saito K, Kotake F, Ito N, et al. (2005) "Gd-EOB-DTPA enhanced MRI for hepatocellular carcinoma: quantitative evaluation of tumor enhancement in hepatobiliary phase". Magn Reson Med Sci, **4**(1): 1-9
- Samei, E., J. Dobbins, et al. (2005). "A framework for optimising the radiographic technique in digital X-ray imaging." Radiat Prot Dosimetry **114**(1-3): 220-9.
- Santambrogio, R., P. Bianchi, et al. (2002). "Ultrasound-guided interventional procedures of the liver during laparoscopy: technical considerations." Surg Endosc **16**(2): 349-54.
- Saunders, J. W., J.; Davies, P.; Paton, A. (1981). "A 20-year prospective study of cirrhosis." British Medical Journal **282**: 263-266.
- Schild, H. H. (1990). MRI made easy. Berlin.
- Schima W, Saini S, Petersein J, et al. (1999). "MR imaging of the liver with Gd-BOPTA: quantitative analysis of T1-weighted images at two different doses." J Magn Reson Imaging **10**(1): 80-3
- Schima, W. (2002). Organ specific MRI contrast media in general practice. Wien Med Wochenschr Suppl.
- Schinz (1987). Radiologische Praxis in Klinik und Praxis. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag.

- Schneider G, Kirchin MA, Pirovano G, et al. (2001). "Gadobenate dimeglumine-enhanced magnetic resonance imaging of intracranial metastases: effect of dose on lesion detection and delineation." *J Magn Reson Imaging* **14**(5): 525-39
- Schneider, G., R. Maas, et al. (2003). "Low-dose gadobenate dimeglumine versus standard dose gadopentetate dimeglumine for contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the liver: an intra-individual crossover comparison." *Invest Radiol* **38**(2): 85-94.
- Schneider, G., P. Reimer, et al. (2005). "Contrast agents in abdominal imaging: current and future directions." *Top Magn Reson Imaging* **16**(1): 107-24
- Segers J, Le Duc G, Laumonier C, et al. (2005) "Evaluation of Gd-EOB-DTPA uptake in a perfused and isolated mouse liver model: correlation between magnetic resonance imaging and monochromatic quantitative computed tomography". *Invest Radiol*, **40**(9): 574-82
- Semelka, R., D. Martin, et al. (2001). "Focal liver lesions: comparison of dual-phase CT and multisequence multiplanar MR imaging including dynamic gadolinium enhancement." *J Magn Reson Imaging* **13**(3): 397-401.
- Shellock, F. and E. Kanal (1999). "Safety of magnetic resonance imaging contrast agents." *J Magn Reson Imaging* **10**(3): 477-84.
- Stroszczyński, C., G. Gaffke, et al. (2004). "Current status of MRI diagnostics with liver-specific contrast agents. Gd-EOB-DTPA and Gd-BOPTA." *Radiologe* **44**(12): 1185-91.
- Tanimoto, A., R. Kuwatsuru, et al. (1999). "Evaluation of gadobenate dimeglumine in hepatocellular carcinoma: results from phase II and phase III clinical trials in Japan." *J Magn Reson Imaging* **10**(3): 450-60.
- Taupitz, M. and B. Hamm (1995). "Value of MRI in diagnosis of focal liver lesions." *Radiologe* **35**(11 Suppl 2): S243-7.
- Torres, C., B. Lundby, et al. (1997). "MnDPDP for MR imaging of the liver. Results from the European phase III studies." *Acta Radiol* **38**(4 Pt 2): 631-7.
- Tsuda, N., N. Kato, et al. (2004). "Potential for differential diagnosis with gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging in experimental hepatic tumors." *Invest Radiol* **39**(2): 80-8.
- Uggowitzner, M., C. Kugler, et al. (2000). "Current status of diagnostic imaging of focal nodular hyperplasia of the liver." *Rofo* **172**(9): 727-38.
- Van Geuns, R., Wielopolski, P., De Bruin, H., Rensing, B., Van Ooijen, P., Hulshoff, M., Oudkerk, M., De Feyter, P. (1999). "Basic principles of magnetic resonance imaging." *Prog Cardiovasc Dis* **42**: 149-156.
- Veriasova, N., V. Polysalov, et al. (2003). "[Long-term results of local ethanol injection therapy in the treatment of hemangiomas of the liver]." *Vestn Khir Im I I Grek* **162**(3): 22-6.
- Vogl, T., S. Kummel, et al. (1996). "Liver tumors: comparison of MR imaging with Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA." *Radiology* **200**(1): 59-67.

- Vogl, T., W. Pegios, et al. (1992). "Gadobenate dimeglumine--a new contrast agent for MR imaging: preliminary evaluation in healthy volunteers." AJR Am J Roentgenol **158**(4): 887-92.
- Weinmann HJ, Ebert W, Misselwitz B, et al. (2003) "Tissue-specific MR contrast agents".
Eur J Radiol (Ireland), **46**(1): 33-44
- Weissleder, R. (1994). "Liver MR imaging with iron oxides: toward consensus and clinical practice." Radiology **193**(3): 593-5.
- Yang, R. and J. Gao (2004). "Progress in gene therapy of liver cirrhosis." Sheng Li Ke Xue Jin Zhan **35**(1): 30-4.
- Yoon, S. and K. Tanabe (1999). "Surgical treatment and other regional treatments for colorectal cancer liver metastases."
Oncologist **4**(3): 197-208.
- Youk, J., C. Kim, et al. (2003). "Contrast-enhanced agent detection imaging: value in the characterization of focal hepatic lesions."
J Ultrasound Med **22**(9): 897-910.
- Youk, J., J. Lee, et al. (2004). "MRI for detection of hepatocellular carcinoma: comparison of mangafodipir trisodium and gadopentetate dimeglumine contrast agents." AJR Am J Roentgenol **183**(4): 1049-54.
- Yoshikawa K, Inoue Y, Akahane M, et al. (2003) "Phantom and animal studies of a new hepatobiliary agent for MR imaging: comparison of Gd-DTPA-DeA with Gd-EOB-DTPA." J Magn Reson Imaging **18**(2): 204-9
- Zangos S, Hammerstingl R, Mack MG, et al. (2001) "Renal enhancement and excretion of the hepatobiliary contrast agent Gd-EOB-DTPA"
Rofo **173**(11): 1034-40
- Zech CJ, Schoenberg SO, Herrmann KA, et al. (2004). "Modern visualization of the liver with MRT. Current trends and future perspectives"
Radiologe **44**(12): 1160-9
- Zeh, H., P. Choyke, et al. (1999). "Gadolinium-enhanced 3D MRA prior to isolated hepatic perfusion for metastases."
J Comput Assist Tomogr **23**(5): 664-9.

8 **Anhang**

8.1 **Abkürzungsverzeichnis**

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
AFP	Alpha-Fetoprotein
Art.	Arteriell
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CT	Computertomographie
Equi.	Equilibrium
FID	Abklingen der freien Induktion (Free Induction Decay)
FNH	Fokale Noduläre Hyperplasie
FS	Fettsättigung (fat saturation)
GRE	Gradienten-Echo-Sequenz
GST	Glutathion-S-Transferase
HASTE	Half Fourier Single Shot Turbo Spin Echo-Sequenz
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HRCT	High Resolution CT
MRA	Magnetresonanz-Angiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NASH	nichtalkoholische Steatohepatitis
Nat.	Nativ
KG	Körpergewicht
KM	Kontrastmittel
LITT	Laserinduzierte Interstitielle Thermotherapie
Läs.	Läsion
Nat.	Nativ
MRT	Magnetresonanztomographie
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PE	Prozentuale Anreicherung (Percentage Enhancement)

RES	Retikulo-Endotheliales System
Seg.	Segment
Sich.	Sicherheit
SI	Signalintensität
SNR	Signal-zu-Rauschen-Verhältnis
SOR	Vergleichsstandard (Standard of Reference)
SPIO	Superparamagnetische Eisenoxide
TE	Echozeit (Time to Echo)
TR	Repetitionszeit (Time to Repeat)
T ₁	Zeitkonstante der Longitudinalrelaxation
T ₂	Zeitkonstante der Transversalrelaxation
T _{1w}	T ₁ -gewichtet (T ₁ weighted)
USPIO	Ultrakleine superparamagnetische Eisenoxide
V.	Vena
Ven.	Venös
VIBE	Volumetric interpolated body examination
WHO	Weltgesundheitsorganisation

8.2 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die zu dem Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Insbesondere Herrn Prof. Dr. med. Thomas J. Vogl für die freundliche Überlassung des interessanten Dissertationsthemas und seine wissenschaftliche Betreuung während der experimentellen und theoretischen Arbeitsphasen.

Den Kolleginnen und Kollegen des Instituts für Radiologie und Röntgendiagnostik der Goethe-Universität Frankfurt am Main für ihre Hilfe bei vielen klinischen und technischen Fragen, insbesondere Frau Dr. med. Hammerstingl für die Betreuung und Korrektur meiner Arbeit.

Den Kolleginnen und Kollegen der Chirurgischen und Gastroenterologischen Abteilung für die Patientenüberweisungen und die gute Zusammenarbeit.

Herrn Dr. med. Christian Müller für seine Überarbeitung der Statistik und seine hilfreichen Ratschläge.

Herrn Dr. med. Tim Bläsner für seine konstante emotionale Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit und seine umfangreiche Hilfe bei ihrer Endkorrektur.

Und meinen Eltern ebenso wie meinem Bruder für ihre uneingeschränkte Unterstützung und den Rückhalt, den sie mir während der Erstellung meiner Dissertation ebenso wie während meines bisherigen Lebens gegeben haben.

8.3 Curriculum vitae

Persönliche Daten

Geburtsdatum / Ort	13.01.1979
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Familienstand	Ledig
Eltern	Heinrich Sattler, Zahntechnikermeister Marie Sattler, Bürokauffrau

Schulbildung

09/1985 - 08/1989	Besuch der Friedrich-Ebert-Grundschule in Bad Homburg
09/1989 - 08/1998	Besuch der Kaiserin-Friedrich-Schule in Bad Homburg

Beruflicher Werdegang

04/1999	Beginn des Medizinstudiums in Frankfurt am Main
03/2001	Physikum
03/2002	1. Staatsexamen
04/2004	2. Staatsexamen
05/2004 – 04/2005	Praktisches Jahr im Klinikum zum Heiligen Geist in Frankfurt am Main
04/2005	3. Staatsexamen
05/2005	Approbation

(Ort und Datum) (Unterschrift)

8.4 Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre, daß ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation
mit dem Titel

„Evaluierung des neuen leberspezifischen MRT-Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA im Vergleich zu Gd-BOPTA für Detektion und Charakterisierung fokaler Leberläsionen, Gefäß- und Leberparenchympdarstellung im Rahmen einer Doppelblindstudie“

in dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Uniklinik Frankfurt am Main unter Betreuung und Anleitung von Herrn Prof. Dr. med. Thomas J. Vogl mit Unterstützung durch Frau Dr. med. Renate Hammerstingl ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

(Ort und Datum) (Unterschrift)