

Aus dem Institut für Klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Dr. h. c. M. Reiser

**MRT-Leberdiagnostik mit dem leberspezifischen  
Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Armin Kraus

aus

München

2003

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h. c. M. Reiser

Mitberichterstatter: Prof. Dr. A. M. Kellerer

Priv. Doz. Dr. M. Bilzer

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 17.07.2003

# Inhalt

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>7</b>
1.1 Epidemiologie von Leberläsionen.....	7
1.2 Bildgebende Leberdiagnostik .....	10
1.2.1 Anforderungen an die Diagnostik .....	10
1.2.2 Sonographie .....	11
1.2.3 Computertomographie .....	12
1.2.4 Angiographie .....	14
1.2.5 Magnetresonanztomographie.....	14
1.3 Kontrastmittel in der Leber-MRT.....	16
1.3.1 Extrazelluläre Kontrastmittel .....	17
1.3.2 Leberspezifische MRT-Kontrastmittel.....	19
1.4 Fragestellung .....	24
<b>2. Methoden</b> .....	<b>26</b>
2.1 Substanzbeschreibung.....	26
2.2 GCP in der klinischen Prüfung .....	27
2.3 Studienbeschreibung.....	28
2.3.1 Patienten .....	28
2.3.2 Durchführung.....	29
2.4 Sicherheit und Verträglichkeit.....	30
2.5 Statistische Berechnungen.....	33
2.6 Bildgebung .....	34

2.6.1	CT-Untersuchung .....	34
2.6.2	MRT-Untersuchung .....	34
2.7	OP-Technik .....	42
2.8	Goldstandard.....	43
2.9	Untersuchungen mit einer 3D-Sequenz.....	45
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>46</b>
3.1	Abweichungen vom Prüfplan.....	46
3.2	Sicherheit und Verträglichkeit.....	46
3.3	Bildgebung .....	48
3.3.1	Dynamische Bildgebung .....	48
3.3.2	Gefäßdarstellung.....	54
3.3.3	Leberspezifische Kontrastgebung .....	62
3.3.4	Zeitfenster der leberspezifischen Kontrastgebung .....	67
3.3.5	Galleausscheidung.....	70
3.3.6	Sensitivität und Spezifität .....	74
3.3.7	Charakterisierung .....	77
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>80</b>
4.1	Sicherheit und Verträglichkeit.....	80
4.2	Diagnostische Wirksamkeit .....	82
4.2.1	Sensitivität und Spezifität .....	82
4.2.2	Gefäßdarstellung.....	84
4.2.3	Leberspezifische Bildgebung .....	88
4.2.4	Charakterisierung .....	90
4.2.5	Hepatobiliäre Ausscheidung .....	92
4.3	Kosteneffizienz.....	93

<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>98</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>99</b>
<b>7. Anhang.....</b>	<b>119</b>
7.1 Abkürzungen.....	119
7.2 Patientendaten in Studie A.....	121
7.3 Patientendaten in Studie B.....	122
<b>Danksagung .....</b>	<b>123</b>
<b>Curriculum vitae.....</b>	<b>125</b>



# 1. Einleitung

## 1.1 Epidemiologie von Leberläsionen

Lebertumoren gehören weltweit zu den häufigsten primären Neoplasien [103]. Quantitativ noch bedeutsamer sind die sekundären Lebertumoren (Metastasen). Diese treten bei Patienten mit einem extrahepatischen Malignom mit einer Inzidenz von 38%-50% auf [92], [113]. Häufigste Lokalisationsorte dieser Primärtumoren sind Kolon, Mamma, Lunge, Pankreas, Magen und Niere. Morphologisch erscheinen Lebermetastasen entweder einzeln, multizentrisch oder als diffuse Aufhebung der Parenchymstruktur. Lebermetastasen können sehr unterschiedliche Grösse und Wachstumsgeschwindigkeit aufweisen. Auch können sie im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe hypo- oder hypervaskularisiert sein und einen unterschiedlichen Anteil an fibrotischem oder nekrotischem Material aufweisen. Ihr Wachstum kann entweder diffus oder infiltrativ erfolgen. Die Resektion stellt bislang mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 24-38% [113] die beste Therapieoption dar. Neue Techniken wie die Radiofrequenzablation, die perkutan oder nach Laparotomie angewendet wird, sowie die Lasertherapie zeigen sehr ermutigende Ergebnisse. Für eine umfassende Einschätzung ist es jedoch noch zu früh.

Die Inzidenz von primären hepatozellulären Karzinomen (HCC) steigt [103]. Weltweit gehören HCCs mit [68] über 400000 Neuerkrankungen pro Jahr zu den häufigsten zum Tode führenden malignen Tumoren überhaupt, wobei das Auftreten im asiatischen Raum am höchsten ist. Eine Ursache dafür ist die häufige lokale Inzidenz der Leberzirrhose als deutlich erhöhter Risikofaktor für die Entstehung des HCC [72]. Die Leberzirrhose ist definitionsgemäss eine irreversible Fibrosierung der Leber nach Parenchymuntergang und regeneratischem Parenchymbau, wobei anschliessend die Wiederherstellung der normalen Leberarchitektur nicht mehr möglich ist. In Asien stellt die Leberzirrhose durch Aufnahme von Aflatoxinen aus der Nahrung [11] sowie der dort hohen Inzidenz chronischer B- und C-Hepatitis [68] ein grosses Problem dar. Die Inzidenz chronischer Hepatitis steigt auch in der übrigen Welt [68] so dass auch dort eine zunehmende Anzahl von Leberzirrhosen zu beobachten ist. Bis zum Beginn der neunziger Jahre waren Bluttransfusionen eine Hauptinfektionsquelle für Hepatitis C [56]. Durch verbesserte Screeningmethoden, die im Jahre 1990 und 1992 eingeführt wurden, konnte das Risiko für eine Hepatitis C Infektion bei einer Bluttransfusion auf 1:103000 gesenkt werden. Aus diesem Grund

ist im Moment ein Höhepunkt in der Inzidenz von Hepatitis C Erkrankungen zu verzeichnen. Obwohl [21] die Inzidenz der Hepatitis D-Superinfektion bei HbsAg-Trägern in Europa während der letzten 20 Jahre von 25% auf 8% abgenommen hat, erhöht sich durch sie das Entstehungsrisiko für das HCC im Vergleich zur chronischen Hepatitis B um das dreifache [19] und die Mortalität der durch Hepatitis B bedingten Zirrhosen um das Doppelte. Es werden in der Literatur auch ethnische Faktoren als Ursache für die Entstehung des HCC genannt [11].

Ein weiterer Faktor für die Entstehung von Leberzirrhosen in der westlichen Welt ist der Alkoholkonsum [83], durch den zwei Drittel der Zirrhosen dort bedingt sind. Als seltene Ursachen für die Leberzirrhose kommen die [18] Hämochromatose, die Autoimmunhepatitis und die toxische oder metabolische Fettleber in Betracht.

Die Differentialdiagnose zwischen HCC und Lebermetastase ist klinisch von grosser Bedeutung, da sich die therapeutischen Konzepte stark unterscheiden. Eine maligne Leberläsion bei einem Patienten mit einer Leberzirrhose ist mit hoher Wahrscheinlichkeit ein HCC, während bei einem Patienten ohne Zirrhose eine maligne Läsion eher für eine Metastase spricht und somit der Primärtumor ausfindig gemacht werden muss. Die Prognose beim HCC ist immer noch ungünstig. Die 3-Jahres-Überlebensrate beträgt ohne Behandlung selbst bei kleinen Tumoren lediglich 13% [12], wobei die derzeit beste Behandlungsmöglichkeit, die Resektion, aufgrund der Lage des Tumors bzw. einer zugrundeliegenden Zirrhose nur in 10-20% aller Fälle zur Verfügung steht. Nach erfolgter Resektion besteht eine Rezidivrate von 50%. Wenn bei grossen Läsionen und/oder eingeschränkter Leberfunktion eine Resektion nicht möglich ist, stellt die Transplantation eine Therapieoption mit kurativem Ansatz dar [41]. Die mit dieser Methode erzielte 1-Jahresüberlebensrate von 80% ist mit den Ergebnissen der Leberteilresektion vergleichbar. Als nichtchirurgische Therapie kommen die Chemotherapie und die Chemoembolisation in Betracht, wobei durch sie bisher keine kurative Behandlung möglich ist. Ferner gibt es neuere Ergebnisse durch den Einsatz von thermoablativen Verfahren, wobei noch keine Langzeitresultate vorliegen.

Cholangiozelluläre Karzinome (CCC) stellen bei einer [43] Inzidenz von 0,5 pro 100000 eine seltene Entität dar, machen jedoch etwa 14% der primären malignen Lebertumoren aus [72]. Der Tumor geht von den Gallengangepithelien aus und kann intrahepatisch entweder zentral oder peripher lokalisiert sein. Extrahepatische Tumoren des Gallengangsystems bezeichnet man als Klatskin-Tumoren. Über die Ätiologie des CCC ist wenig bekannt, jedoch besteht eine Korrelation zwischen dem Vorhandensein von Gallensteinen und dem Auftreten eines CCC. Die erhöhte Inzidenz des CCC in Südostasien hängt mit dem dort häufiger auftretenden Befall durch Leberegel zusammen [43]. Weitere wichtige Ursachen für die Entstehung eines CCC sind die

Colitis ulcerosa und der M. Crohn. Bei diesen beiden Krankheiten [42] werden möglicherweise Exotoxine, die aus zerstörtem Darmgewebe stammen, über die Pfortader zur Leber transportiert. Diese Exotoxine bewirken die Bildung von Immunkomplexen, die zur Leberschädigung in Form der primär sklerosierenden Cholangitis führen. Kongenitale Gallengangsanomalien und Thorotrast-Exposition erhöhen das CCC-Risiko ebenfalls [43]. Der Zusammenhang zwischen CCC und Leberzirrhose ist geringer als beim HCC. Das CCC metastasiert primär lymphogen. Die Prognose beim CCC ist schlecht. Es spricht kaum auf Chemotherapie an und eine Resektion ist selten möglich. Die Überlebenszeit nach Diagnosestellung beträgt selten länger als 1 Jahr.

Den Lebermalignomen stehen die weitaus häufigeren gutartigen Lebertumoren gegenüber. Der zahlenmässig bedeutsamste Tumor ist das kavernöse Hämangiom, welches mit einer Inzidenz von etwa 7% in Leberautopsien vorkommt [46]. Es besteht aus mit Blut gefüllten erweiterten Gefässstrukturen, die von Endothel umgeben sind. Die meisten Hämangiome sind kleiner als 5 cm [81] und treten als einzelne Läsionen auf, jedoch sind auch multiple Hämangiome sowie Grossformen zu beobachten. Das Leberhämangiom wird oft inzidenziell entdeckt und ist meist asymptomatisch. Eine Unterform ist das infantile Hämangioendotheliom, welches bereits kongenital vorliegt oder während der ersten beiden Lebensjahre auftritt. Es enthält arteriovenöse Shunts, die gross genug sein können, um ein Herzversagen auszulösen. Die maligne Transformation dieses Tumors ist in Einzelfällen beschrieben worden.

Zweithäufigster benigner Lebertumor ist die Leberzyste. Meist handelt es sich dabei um eine angeborene Malformation des Gallengangepithels, die während der fetalen Entwicklung des Gallengangsystems verschwindet. Leberzysten können einzeln oder multipel auftreten.

Die fokale noduläre Hyperplasie (FNH) ist ein benigner Tumor mit einer Inzidenz von etwa 1-2%, der häufiger bei Frauen als bei Männern auftritt und meist asymptomatisch ist. Die Ursache der FNH ist ungeklärt, jedoch gibt es Hinweise darauf [110], dass die FNH durch vaskuläre Malformation oder vaskuläre Schädigung verursacht sein könnte. Sie enthält Hepatozyten, Gallenwegselemente, Kupffer-Zellen und fibröses Gewebe oft in Form eines zentralen sternförmigen Nidus. Histologisch ähnelt das Bild einer fokalen Zirrhose. Eine maligne Transformation tritt nicht auf. Die Entstehung einer FNH ist mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Verbindung gebracht worden. Nach den Ergebnissen von Mathieu et al. [61] besteht ein solcher Zusammenhang jedoch nicht.

Das hepatozelluläre Adenom ist ein gutartiger, [81] aus Hepatozyten bestehender Tumor mit einer Inzidenz von etwa 1%. Es tritt gehäuft bei Frauen unter der Einnahme oraler Kontrazeptiva auf und verschwindet nach Beendigung der Einnahme teilweise wieder. Bei Männern sind

Adenome selten und es besteht ein Zusammenhang mit der Einnahme anabolischer Steroide. Leberadenome erscheinen gewöhnlich als solitäre, scharf abgegrenzte Läsion. In 25 % der Fälle treten multiple Adenome auf. Der Tumor ist von einer fibrösen Kapsel von variabler Dicke umgeben. Die Hepatozyten innerhalb eines Adenoms sehen mikroskopisch ähnlich wie normale Leberzellen auf, jedoch fehlt eine lobuläre Anordnung. Die Zellen sind gross und reich an Glykogen. Als Komplikation kann es zu einer Blutung des Tumors in die Bauchhöhle kommen, die als chirurgischer Notfall zu behandeln ist. Eine maligne Transformation des Tumors ist in Einzelfällen beschrieben worden, so dass eine sichere Unterscheidung zur FNH bedeutsam ist, welche keine Entartungstendenz zeigt.

## **1.2 Bildgebende Leberdiagnostik**

### **1.2.1 Anforderungen an die Diagnostik**

Anforderungen an die Diagnostik und die Therapie maligner Lebertumoren sind eine genaue Bestimmung der Anzahl, Grösse sowie der Lokalisation der Läsionen, da hiervon die Entscheidung über Resektion, Hemihepatektomie, Radiofrequenzablation, Lasertherapie, Chemoembolisation oder Transplantation abhängt. Dieselben Faktoren sind auch bei der onkologischen Therapie für das Ansprechen auf ein Therapieschema von Bedeutung. Zwei wichtige Parameter für die Detektionsfähigkeit eines Bildgebungsverfahrens sind die Grössen Sensitivität und Spezifität. Unter Sensitivität versteht man die Anzahl der richtig detektierten Läsionen bezogen auf alle vorhandenen Läsionen. Unter Spezifität versteht man die Anzahl der richtig detektierten Läsionen bezogen auf alle detektierten Läsionen. Für eine Resektion in Frage kommen Patienten, [113] bei denen ein extrahepatisches Tumorwachstum ausgeschlossen ist, alle Läsionen mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 1cm reseziert werden können und nach der Resektion noch ausreichend funktionierendes Lebergewebe vorhanden ist. Bei Fehlen einer Leberdysfunktion können bis zu 75% des Lebergewebes entfernt werden, ohne dass es zum Leberversagen kommt. Eine wenig invasive und komplikationsarme Therapiemethode für Lebermetastasen ist die Thermoablation. Dabei werden Hochfrequenzelektroden perkutan unter Ultraschall- oder CT-Kontrolle in die Läsionen eingebracht und das umgebende Gewebe durch Hitze koaguliert. Umgebende kleine Gefässe werden ebenfalls verödet. Bei grösseren Gefässen entsteht durch den höheren Blutfluss ein

Kühlungseffekt, so dass diese intakt bleiben. Die geringe Reichweite der Koagulationswirkung von 1,5-2,5 cm stellt eine Limitation dieses Verfahrens dar.

### **1.2.2 Sonographie**

Die Sonographie findet aufgrund ihrer breiten Verfügbarkeit, ihrer Nicht-Invasivität sowie der relativ geringen Kosten vielfach Verwendung als Tumor-Screeningmethode (siehe Abb. 1:). Die Sensitivität hat sich durch zunehmende Erfahrung mit der Methode sowie durch verbesserte technische Geräte in den letzten zehn Jahren deutlich verbessert und erreicht Werte, die zwischen 34% [58] und über 90% [24] angegeben werden. Durch die heute verwendeten Geräte mit Schallköpfen von 3,5 MHz wird eine Auflösung erreicht, mit der Tumoren ab einer Grösse von ca. 1 cm sicher diagnostiziert werden können [24]. Durch Zuhilfenahme von Farbdarstellung und Duplex-Doppler-Technik ist eine nicht-invasive Darstellung der Gefässbeteiligung sowie der hämodynamischen Verhältnisse möglich. Die Sonographie eignet sich ausserdem zur Durchführung von Biopsien und Drainagen unter Sichtkontrolle sowie für Nachuntersuchungen und Verlaufskontrollen. Nachteile der Sonographie sind die bei einigen Patienten eingeschränkte Beurteilbarkeit durch Fettleibigkeit oder bei Darmgasüberlagerung. Die Ergebnisse der Sonographie sind weitgehend untersucherabhängig und nur eingeschränkt reproduzierbar. Fokale Leberläsionen können anhand ihrer Echogenität (hyper-, hypo-, oder isoechogen, mit scharfer oder unscharfer Randdarstellung), ihrer Ausdehnung auf die einzelnen Segmente sowie der möglichen Beteiligung von Gefässstrukturen voneinander unterschieden werden. In den letzten Jahren wurden verschiedene Techniken für die Durchführung einer Ultraschalluntersuchung wie z. B. Tissue harmonic imaging (THI) [111], 3D-Darstellung [8] oder die Anwendung von Kontrastmitteln [1], [2] vorgestellt. Sie befinden sich alle im experimentellen Stadium und werden routinemässig noch nicht eingesetzt.

Abb. 1: Lebermetastase im Ultraschall. Es zeigt sich eine echoarme Raumforderung (Pfeil) mit einer echoreichen Binnenstruktur (zentrale Nekrose, sog. „Bulleye“-Phänomen)



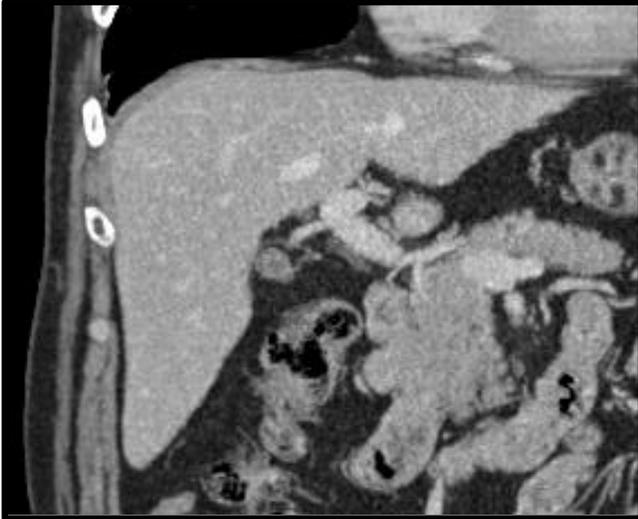
Das derzeitige Standardverfahren der Routinediagnostik ist die Computertomographie (CT) in Spiral-CT Technik, bei der [64] Datenaufnahme und Patientenvorschub durch den Einsatz einer stetig rotierenden Gantry und einer thermisch hochbelastbaren Röntgenröhre gleichzeitig erfolgen. Diese Technik bietet mehrere Vorteile. Erstens ist es möglich, das Zentrum der rekonstruierten Schicht auf einen beliebigen Punkt der z-Achse zu legen, wobei sich die einzelnen Schichten sehr stark überlappen dürfen. Dadurch werden Teilvolumenartefakte vermindert, so dass kleine Läsionen besser sichtbar gemacht werden. Zweitens ist das Verfahren schnell genug, um mehrere Aufnahmedurchgänge in den verschiedenen Phasen der Kontrastverstärkung (z. B. arteriell, portal-venös, spät) durchzuführen. Drittens bietet das Aufnahmeverfahren der Spiral-CT die Möglichkeit zu weiteren Rekonstruktionen wie etwa 3D-Rekonstruktionen mit vermindertem „Treppenstufeneffekt“ oder paraaxialen Darstellungen (z.B. sagittal, koronar oder schräg, siehe Abb. 2:). Eine weitere deutliche Verbesserung der Methode wurde seit 1997 durch den Einsatz der Multi-Detektor-Spiral-CT Technik (MDCT) erzielt. In der ersten Phase der Kontrastmittelverteilung befindet sich das Kontrastmittel in den Leberarterien, die ihre Blutversorgung im Regelfall über den Truncus coeliacus aus der Aorta beziehen. Diese sogenannte arterielle Phase zeigt noch minimalen Kontrast im Leberparenchym und ist besonders wichtig zum Nachweis hypervaskularisierter Läsionen [74] wie HCCs und hypervaskularisierter Metastasen von Nieren-, Schilddrüsenkarzinomen und Karzinoidmetastasen sowie den benignen hypervaskularisierten Läsionen wie Adenomen und FNHs. Der Zeitpunkt des maximalen Kontrastes kann individuell auf zwei Arten bestimmt

werden. Eine Möglichkeit [73] besteht in der Verabreichung eines Testbolus und der Durchführung von Probescans. Günstiger ist es, den Kontrastmittelbolus der Untersuchung selbst zum Start des Scans zu nutzen („Care-Bolus“). Dabei werden an einer geeigneten Tischposition „Monitorscans“ durchgeführt und Messregionen festgelegt, an denen die Kontrastanflutung gemessen wird. Sobald ein vorher festgelegter Schwellenwert überschritten ist, wird die Spiral-CT automatisch gestartet. Etwa 60 s nach Injektion befindet sich das Kontrastmittel im Pfortadersystem und in den Lebervenen. Dies wird als portalvenöse Phase bezeichnet und zeigt maximalen Kontrasteffekt zwischen Lebergewebe und hypovaskularisierten Läsionen, v.a. hypovaskularisierten Metastasen. Etwa 2 min nach Injektion ist das Kontrastmittel zu grössten Teil in das Interstitium diffundiert, so dass maximale Kontrastmittelanreicherung in ödematösem sowie entzündetem Gewebe erkennbar ist.

Die Spiral-CT zeichnet sich durch kurze Aufnahmezeiten, weite Verfügbarkeit sowie der Möglichkeit zur Rekonstruktion in verschiedenen Ebenen aus. Als Nachteile der Computertomographie sind die Strahlenexposition des Patienten, die geringen Dichteunterschiede zwischen Läsionen und normalem Lebergewebe sowie die Notwendigkeit der Verwendung jodhaltiger Kontrastmittel und die damit verbundene Gefahr allergischer Reaktionen zu nennen.

Die Computertomographie besitzt für fokale Leberläsionen insgesamt eine Sensitivität von 73-96% und Spezifität von 48-76% [7], [34], [102]. Eine weitere Möglichkeit zur Kontrastmitteldarstellung der Leber ist die arterielle portovenöse Computertomographie (CTAP) [104]. Dabei wird ein während einer angiographischen Intervention ein Katheter in den Truncus coeliacus oder die Leberarterie vorgeschoben und das Kontrastmittel wird während einer folgenden CT-Untersuchung direkt in diese Gefässe injiziert, um einen höheren intrahepatischen Kontrast zu erzielen. Dieses Verfahren bietet eine mittlere Sensitivität von 88% bis 100% [84], [86], jedoch nur eine Spezifität von 44% bis 68% aufgrund von intrahepatischen Perfusionseffekten, welche zu vielen falsch-positiven Diagnosen führen. Die CTAP wird nur noch selten durchgeführt, da sie durch die MRT-Untersuchung mit leberspezifischen Kontrastmitteln ersetzt worden ist [86].

Abb. 2: Coronare Rekonstruktion einer MDCT Untersuchung der Leber



#### 1.2.4 Angiographie

Die Angiographie der Leber stellt ein invasives bildgebendes Verfahren dar. Ein Katheter wird intraarteriell zumeist über die Femoralarterie eingeführt. Zunächst erfolgt eine kurze Übersichtsaufnahme der Aorta mit anschließender selektiver Katheterisierung des Truncus coeliacus und der A. mesenterica superior. Zusätzlich kann eine weitere selektive Katheterisierung der A. hepatica communis erfolgen. Über den Katheter wird jodhaltiges Kontrastmittel injiziert. Die Angiographie der Leber wird heute hauptsächlich zum Zweck der therapeutischen Intervention wie z. B. der intraarteriellen Chemotherapie oder Chemoembolisation durchgeführt.

#### 1.2.5 Magnetresonanztomographie

Bei der Magnetresonanztomographie (MRT) wird die Eigenschaft von Atomkernen genutzt, sich in einem starken statischen Magnetfeld  $B_0$  parallel oder antiparallel dieser Feldlinien in der Richtung z auszurichten. Ein im  $90^\circ$ -Winkel dazu eingestrahktes rotierendes Magnetfeld führt zu einer Auslenkung der ausgerichteten Kerne um  $90^\circ$  in Bezug auf z. Durch diese Quermagnetisierung  $M_{xy}$  wird in einer Empfangsspule im MRT-Gerät ein Signal erzeugt, aus dem die Bildinformation rekonstruiert werden kann. Die Zeit zwischen zwei  $90^\circ$ -Impulsen

bezeichnet man als Repetitionszeit (TR), die Zeit zwischen  $90^\circ$ -Impuls und Detektion des Empfangssignals als Echozeit (TE). Bei modernen Bildgebungssequenzen werden die Atomkerne nicht mehr um  $90^\circ$ , sondern um einen kleineren Winkel ( $\alpha$ ) ausgelenkt. Nach Ende des  $90^\circ$ -Impulses kehren die ausgelenkten Kerne mit der Relaxationszeit T1 in  $B_0$ -Richtung zurück. Zusätzlich geraten die Kerne in xy-Richtung ausser Phase, so dass die Quermagnetisierung mit der Relaxationszeit T2 abnimmt. Bei kurzer TR und TE sind die Kerne zwischen den einzelnen  $90^\circ$ -Impulsen noch nicht vollständig in z-Richtung zurückgekehrt und man erhält ein T1-gewichtetes Bild. Im T2-gewichteten Bild (lange TR und TE) wirkt sich vor allem die im Vergleich zur T1-Zeit kürzere T2-Zeit aus. Substanzen mit langer T2-Zeit wie z. B. Flüssigkeit verfügen länger als umgebendes Gewebe über eine Quermagnetisierung  $M_{xy}$  und erscheinen deshalb im T2-gewichteten Bild signalintensiv.

Die native Magnetresonanztomographie fokaler Leberläsionen weist im Vergleich zur CT [34], [75] eine vergleichbare und im Vergleich zum Ultraschall [24] eine höhere Sensitivität und Spezifität mit Werten von 82% bis 93% für die Sensitivität und 71% bis 89% für die Spezifität auf. Die MRT benötigt keine ionisierenden Strahlen und wird als gesundheitsneutral eingestuft. Nachteile der MRT sind der hohe Zeit- und Kostenaufwand [55] der Untersuchung, die begrenzte Verfügbarkeit der Geräte sowie die eingeschränkte Akzeptanz bei Patienten mit Platzangst.

Die magnetresonanztomographische Untersuchung der Leber erfolgt am besten in einem Gerät mit hoher magnetischer Feldstärke (1,0-1,5 T), wodurch eine hohe räumliche Auflösung [93], hoher Bildkontrast sowie kurze Aufnahmezeiten möglich sind. Zum Empfang des MR-Signals soll am besten eine Body-Array-Spule verwendet werden, die sowohl eine hohe Signalausbeute als auch einen grossen Abbildungsbereich bietet. Standardmässig erfolgt eine Bildgebung mit T1- und T2-Wichtung. Ergänzend können eine Half Fourier Single Shot Turbo Spin Echo Sequenz (HASTE), die eine schnelle Variante der normalen T2-gewichteten Sequenz darstellt oder eine Chemical Shift Imaging Sequenz (CSI) [60], durch die der Fettgehalt einer Läsion dargestellt werden kann, durchgeführt werden. Ausserdem können angiographische Bildsequenzen [6], [32], [33] oder Sequenzen zur Darstellung des Gallen- und Pankreasgangsystems (MRCP) [5] verwendet werden. Um Bewegungsartefakte durch Atmung, Gefässpulsation und Herzaktion zu reduzieren, erfolgt die Datenakquisition in Atemanhaltetechnik in Aufnahmedurchgängen von 10-20 Sekunden Dauer. T1-gewichtete Bilder bieten, insbesondere bei Verwendung der GRE-Technik, eine gute räumliche Auflösung und sind damit v.a. für die Tumordetektion geeignet. Das T2-gewichtete Bild bietet dagegen den besseren Weichteilkontrast, so dass mit ihm Detektion und weitere differentialdiagnostische

Aussagen über eine erfasste Läsion möglich sind. Dies trifft vor allem auf die Unterscheidung zwischen einem Hämangiom, der häufigsten gutartigen Leberläsion, und einer Metastase zu. Hämangiome erscheinen aufgrund ihrer langen T1- und T2-Werte im T1-gewichteten Bild hypointens und im T2-gewichteten Bild stark hyperintens. Metastasen erscheinen im T1-gewichteten Bild hypointens und im T2-gewichteten Bild hyperintens, jedoch weniger stark als Hämangiome.

Durch die Verwendung geeigneter Kontrastmittel können Sensitivität und Spezifität in der Detektion von Leberläsionen noch deutlich gesteigert werden. Erst damit ergibt der Einsatz der MRT trotz erhöhtem Zeit- und Kostenaufwand einen deutlichen Vorteil gegenüber der CT und bietet sich als Routineuntersuchung an.

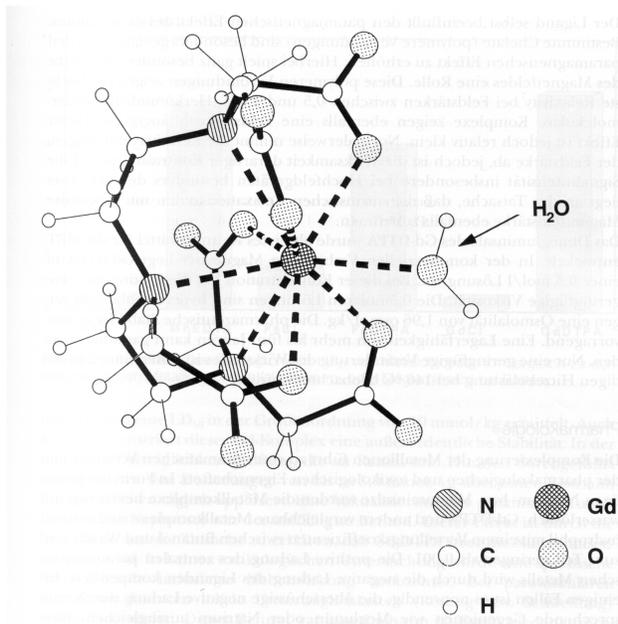
### **1.3 Kontrastmittel in der Leber-MRT**

In der MRT-Bildgebung wird die Signalintensität des Gewebes durch die jeweiligen Geräteparameter TR und TE sowie die Gewebeparameter T1 und T2 bestimmt. Kontrastmittel beeinflussen T1- und T2-Relaxationszeiten und verändern damit die Signalintensitäten der dargestellten Strukturen. Eine Verkürzung der T1-Zeit führt zu einer Zunahme der Signalintensität, eine Verkürzung der T2-Zeit führt zu einer Abnahme der Signalintensität. Paramagnetische gadoliniumhaltige Kontrastmittel verkürzen vor allem die T1-Zeit und bewirken damit, dass kontrastmittelenthaltende Strukturen im Vergleich zur Umgebung heller dargestellt werden, so dass sich ein verbesserter Bildkontrast im Vergleich zur Nativaufnahme ergibt. Die paramagnetischen Kontrastmittelteilchen wirken dabei als T1-Relaxationszentren. Sie verursachen schnell fluktuierende Felder, durch welche sowohl die T1- als auch die T2-Zeit (bei diagnostischer Dosis im Bild nicht erkennbar) verkürzt werden. Da eine Verkürzung der T1-Zeit die Signalintensität erhöht, wirken gadoliniumhaltige Substanzen als „positive Kontrastmittel“ (siehe Tab. 1:). Superparamagnetische Kontrastmittel wie Ferrite und Magnetite wirken [66] als T2-Relaxationszentren und beeinflussen damit die Homogenität des von aussen angelegten Magnetfeldes. Dadurch kommt es zu einer zunehmenden Phasenverschiebung der Protonen in der x-y-Ebene und damit zu einer Verkürzung der transversalen Relaxationszeit T2. Dies bewirkt eine Signalreduktion in der kontrastmittelenthaltenden Struktur, so dass superparamagnetische Substanzen als „negative“ Kontrastmittel wirken (siehe Tab. 2:). Für die dynamische Bildgebung ist zusätzlich die Dosis und die Injektionsgeschwindigkeit eines Kontrastmittels von Bedeutung, da nur eine Applikation in einem Bolus von ausreichender Dosierung eine exakte Gefäßdarstellung erlaubt [82].

### 1.3.1 Extrazelluläre Kontrastmittel

Magnevist<sup>®</sup> (Gd-DTPA, gadopentetate dimeglumine, Schering AG, Deutschland) war das erste verfügbare extrazelluläre MRT-Kontrastmittel. Es besteht aus einer gadoliniumhaltigen Verbindung, welche die T1-Relaxivität des Gewebes deutlich stärker verringert als die T2-Relaxivität, so dass es die Signalintensität im T1-gewichteten Bild erhöht. Das Gd<sup>3+</sup>-Ion ist in einem hydrophilen Komplex gebunden (siehe Abb. 3:), so dass die toxische Wirkung [9] des freien Gd-Ions aufgrund der sehr geringen Löslichkeit [106] (Stabilitätskonstante 22,1) des Komplexes ausgeschaltet ist, was die Voraussetzung für die [9] gute Verträglichkeit der Substanz darstellt. Bei 40° C und 0,47 T besitzt Magnevist<sup>®</sup> in Humanplasma eine Relaxivität von 5,0 L x mmol<sup>-1</sup> x sec<sup>-1</sup>, bei 2 T und 40° C eine Relaxivität von 5,5 L x mmol<sup>-1</sup> x sec<sup>-1</sup>. Für die 0,5 molare Lösung wird für die abdominelle Diagnostik eine Dosis von 0,1 mmol/kg Körpergewicht (KG) empfohlen und als Bolus injiziert. Magnevist<sup>®</sup> ist ein ausschliesslich extrazelluläres Kontrastmittel, das über die Nieren ausgeschieden wird.

Abb. 3: Formel von Gd-DTPA (Magnevist<sup>®</sup>, Schering AG, Deutschland) [105]

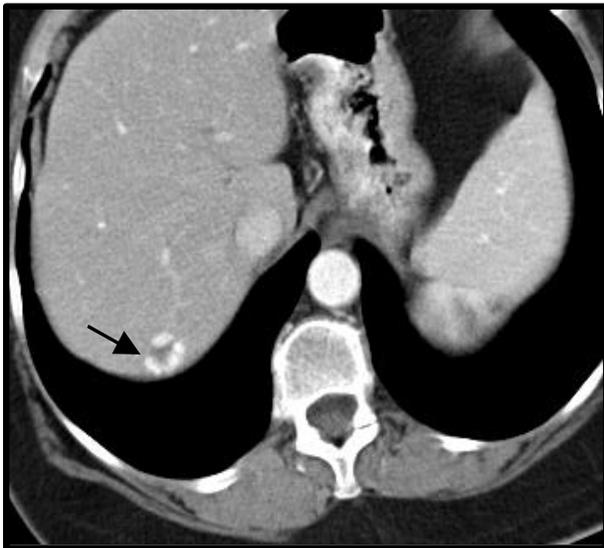


Bei den Gadoliniumchelaten können ionische Verbindungen (z.B. Gd-DTPA und Gd-DOTA), bei denen der Komplex freie elektrische Ladungen trägt, von nichtionischen Verbindungen (z.B. Gd-

DTPA-BMA, GD-HP-DO3A, Gadobutrol) unterschieden werden. Da die nichtionischen Kontrastmittel gegenüber dem Blut eine geringere Hyperosmolarität als ionische Kontrastmittel aufweisen, wurde für sie eine bessere Verträglichkeit erwartet. Aufgrund der [66] geringen zugeführten Teilchenmenge konnten jedoch keine Verträglichkeitsunterschiede festgestellt werden. Omniscan® (Gd-BMA, Amersham Health, GB) und Prohance® (Gd-HP-DO3A, Bracco-Byk-Gulden, Italien) sind weitere extrazelluläre gadoliniumhaltige Kontrastmittel. Ihre Eigenschaften sind denjenigen von Magnevist® insgesamt sehr ähnlich [69], [89]. Der Kontrasteffekt bei der Darstellung der Leber ergibt sich aus der Darstellung der Blutgefäße und des hepatischen Extrazellularraumes ohne Organspezifität. Da der maximale Kontrast mit Magnevist® für hypointense Läsionen bereits innerhalb der ersten 2 Minuten [29] nach Injektion erreicht wird, eignet es sich als Kontrastmittel hauptsächlich zur Darstellung der Vaskularisierung eines Tumors. In der dynamischen Bildgebung können verschiedene Zeitpunkte unterschieden werden: Eine arterielle Phase ca. 15-30 Sekunden nach Injektion, eine portal-venöse Phase ca. 50-70 Sekunden nach Injektion und eine extrazelluläre oder Äquilibriumphase ca. 2 min nach Injektion. Zur Diagnose von Hämangiomen kann eine zusätzliche Spätphase > 5 min nach Injektion hilfreich sein. Die meisten malignen Tumoren [62] besitzen eine bessere arterielle Gefäßversorgung als das umliegende Gewebe, während ihre portalvenöse Versorgung gering ist. Bei normalem Lebergewebe stammen dagegen ungefähr drei Viertel des Blutflusses aus der Pfortader. Wenn die Aufnahmen während der portalvenösen Phase akquiriert werden, ist die Kontrastmittelanreicherung im Lebergewebe grösser als in den Neoplasien. Da die meisten Tumoren einen grossen interstitiellen Raum besitzen [29], ist die Anreicherung eines extrazellulären Kontrastmittels im Tumorgewebe einige Minuten nach Injektion höher als in der Umgebung, so dass diese Tumoren auf den verzögerten Aufnahmen isointens oder hyperintens erscheinen. Sollte der Tumor dagegen einen hohen Anteil an nekrotischem Material besitzen, was bei Metastasen oft der Fall ist, bleibt er nach Kontrastmittelgabe hypointens. Obwohl Hämangiome oft bereits im Nativbild durch hohe Signalintensitäten in stark T2-gewichteten Aufnahmen zu erkennen sind, liefern Aufnahmen mit extrazellulären Kontrastmitteln oft wichtige Zusatzinformationen. Hämangiome zeigen unmittelbar nach Kontrastmittelgabe eine periphere Anreicherung, während der Rest der Läsion erst später aufgefüllt wird. Innerhalb der folgenden 5-30 min füllen sich die grossen miteinander in Verbindung stehenden Gefässe, so dass das beim Hämangiom typische „Irisblendenphänomen“ entsteht (siehe Abb. 4:). Obwohl auch Leberzysten im nativen MRT mit hoher Sensitivität erkannt werden, hilft das völlige Fehlen einer Kontrastmittelaufnahme selbst in der Peripherie bei der Abgrenzung zu einer nekrotischen Metastase, da diese eine Anreicherung zeigt. Die fokale noduläre Hyperplasie (FNH) erscheint abhängig vom Vaskularisierungsgrad

iso- bis hyperintens. Bei Vorhandensein eines zentralen Nidus erscheint dieser im nativen T2-Bild meist hell und im T1-Bild meist dunkel, wodurch eine zuverlässige Differentialdiagnose jedoch meist noch nicht möglich ist. Eine Aufnahme mit extrazellulärem Kontrastmittel kann zur Diagnosesicherung beitragen, da die FNH typischerweise hypervaskularisiert ist, so dass die Aufnahmen in der arteriellen Phase 15-30 s nach Kontrastmittelbolus eine relative Hyperintensität der Läsion zeigen. Während der portalvenösen Phase stellt sich die FNH meist isointens oder hyperintens dar. Der zentrale Nidus reichert sich in den ersten 1-2 Minuten nach Kontrastmittelgabe gewöhnlich nicht an und zeigt in den verzögerten Aufnahmen eine typische Hyperintensität. Leberzelladenome werden im T1w-Bild im allgemeinen iso- bis hypointens dargestellt und zeigen gelegentlich eine signalintensive Einblutung. Sie besitzen oft eine Kapsel, durch die sie vom gesunden Lebergewebe getrennt sind.

Abb. 4: Hämangiom in der CT (Pfeil). Das typische „Irisblendenphänomen“ ist deutlich erkennbar

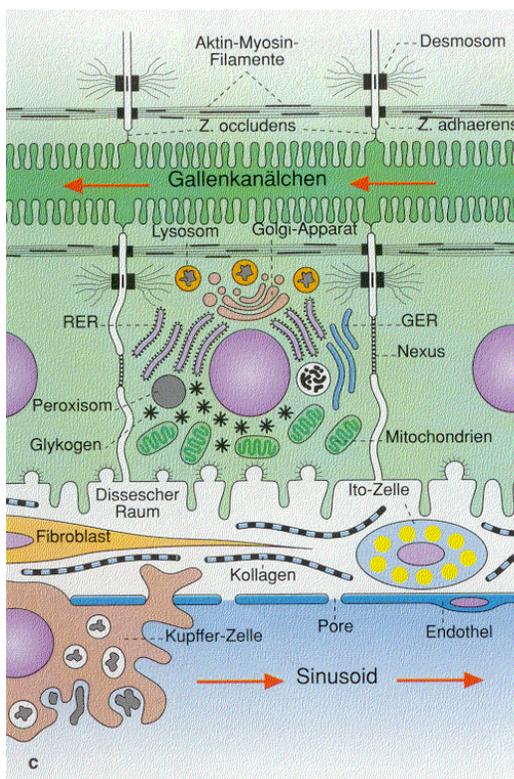


### 1.3.2 Leberspezifische MRT-Kontrastmittel

Den extrazellulären Kontrastmitteln stehen die leberspezifischen Substanzen gegenüber. Man kann diese grundsätzlich in Substanzen, die von den Hepatozyten aufgenommen werden und solche, die vom retikuloendothelialen System (RES) der Leber phagozytiert werden, einteilen. Bei der ersten Gruppe handelt es sich um Stoffe, die sich möglichst selektiv in den Leberzellen

anreichern und das MR-Bild beeinflussen. RES-Kontrastmittel sind Partikel, welche von einem Phagozytosesystem der Leber aus Makrophagen, die von Zellen des Knochenmarks abstammen und sich in der Wand der Lebersinusoiden befinden, aufgenommen werden (siehe Abb. 5):. Zusätzlich erfolgt eine Aufnahme in das retikuloendotheliale System von Milz, Lymphknoten und Knochenmark. Die Partikel unterliegen dort dem normalen Eisenmetabolismus. Bei den Eisenoxidpartikeln sind die superparamagnetischen Eisenoxidpartikel (SPIO), die einen relativ grossen Durchmesser (60-180 nm) aufweisen, von den ultrakleinen Partikeln (USPIO), die einen Durchmesser kleiner als 20 nm besitzen, zu unterscheiden. Beide Substanzklassen besitzen eine Dextran- bzw. Carboxydextranhülle, durch die die Partikelaggregation verhindert wird. Die SPIO besitzen im Vergleich zu den USPIO eine kürzere Plasmahalbwertszeit [108]. Im T1-Bild ist die Relaxivität von USPIO höher als diejenige der SPIO.

Abb. 5: Darstellung der Architektur einer Leberzelle, des Disseschen Raumes und der angrenzenden Sinusoide mit einer wandständigen Kupferschen Sternzelle [109]. T1-Kontrastmittel werden von den Hepatozyten aufgenommen, während SPIO und USPIO vom RES phagozytiert werden



Tab. 1: Physikalisch-chemische Eigenschaften der „positiven“ MRT-Kontrastmittel

Kontrastmittel	Magnevist®	Gd-EOB-DTPA	Teslascan®	Multihance®
Osmolalität in Osmol/kg H <sub>2</sub> O	1,96	0,89	0,29	1,97
Viskosität in mPas	2,9	1,22	0,8	5,4
pH-Wert	7,2	7,4	6-7	7,0
Konzentration in mol/l	0,5	0,25	0,00005	0,5
Abb. 1: T1-Relaxivität im Plasma in mmol <sup>-1</sup> x sec <sup>-1</sup>	5,5 bei 2 T und 40° C	8,6 bei 2 T und 40° C	1,6 bei 0,47 T und 40° C	7,7 bei 2 T und 23° C

**Multihance®** (Gd-BOPTA, gadobenate dipentate, Bracco-Byk-Gulden, Italien) besteht aus einem [49] paramagnetischen Gadoliniumkomplex. Dieser Komplex besitzt eine hohe Stabilitätskonstante von 22,6. Von der Substanz werden beim Menschen 95% renal ausgeschieden, während die restlichen 5% über einen ATP-abhängigen multispezifischen Transporter für organische Anionen in die Hepatozyten aufgenommen und unverändert mit der Galle ausgeschieden werden. Die Relaxivität von Multihance® beträgt bei 23° C und 2 T 7,7 L x mmol<sup>-1</sup> x sec<sup>-1</sup>. Die Dosierungsempfehlung des Herstellers beträgt 0,05 mmol/kg Körpergewicht bei einer Konzentration von 0,5 mol/L. Die Substanz kann als Bolus injiziert werden. Multihance® verbessert den Kontrast zwischen einer Läsion und umgebendem Lebergewebe und erhöht somit die Anzahl der erkennbaren Läsionen im Vergleich zum Nativbild [71]. Da ausserdem gutartige und hochdifferenzierte hepatozelluläre Tumoren Multihance® in unterschiedlichem Masse aufnehmen, ist es auch hilfreich bei der Artdiagnose, vor allem bei der Unterscheidung zwischen hepatozellulären und nicht-hepatozellulären Tumoren. Durch den geringen in die Hepatozyten aufgenommen Anteil ist die Leberspezifität von Multihance® jedoch begrenzt. Da sich der maximale Kontrast zwischen Läsion und Lebergewebe 40-120 min nach Kontrastmittelgabe einstellt, ist eine zweite MRT-Untersuchung nach Aufnahme der Dynamiken notwendig. Dadurch kann die Sensitivität gegenüber der dynamischen Bildgebung allein gesteigert werden [49].

**Teslascan®** (MnDPDP, mangafodipir, Amersham Health, GB) ist ein [94] paramagnetischer Komplex aus zweiwertigem Mangan und einem organischen Liganden. Es besteht aus einer blutisotonen Lösung mit physiologischem pH-Wert. Die Dosierung beträgt 5 µmol/kg Körpergewicht. In der [96] Phase III der klinischen Prüfung wurden bei 7,4% der Patienten

unerwünschte Ereignisse registriert. Im Blut wird [95] aus dem Komplex Mangan freigesetzt, welches in die [39] Leber sowie in Pankreas, Nieren, Nebennieren und Milz aufgenommen wird. Die Substanz wird über die Galle sowie anfänglich auch über die Nieren ausgeschieden. Mangan verkürzt die T1-Relaxationszeit benachbarter Protonen und bewirkt somit eine Signalverstärkung. Auf T2-gewichteten Bildern zeigt es in diagnostischer Dosierung keinen messbaren Effekt. Im Vergleich zu nativen T1-Aufnahmen führt die Anwendung von Teslascan<sup>®</sup> zu einem [96] verbesserten Nachweis von Metastasen. Hepatozelluläre Karzinome zeigen nach Teslascan<sup>®</sup>-Gabe eine vom Differenzierungsgrad abhängige unterschiedliche Signalverstärkung, undifferenzierte HCCs (Grad IV) [65] sollen nach Teslascan<sup>®</sup>-Gabe hypointens bleiben. Aufgrund einer paradoxen Aufnahme in niedrig differenzierten HCCs können hoch- und niedrigdifferenzierte HCCs ein ähnliches Kontrastverhalten zeigen [14]. Eine Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen ist nur eingeschränkt möglich.

Das von Advanced Magnetix Inc., Massachusetts synthetisierte superparamagnetische Ferridex<sup>®</sup> (AMI 25), das in Deutschland von der Guerbet GmbH unter dem Namen **Endorem<sup>®</sup>** vertrieben wird, ist ein Kontrastmittel aus der Gruppe der SPIO. Es handelt sich dabei um eine stabile, kolloidale Suspension aus [17] dextransumhüllten Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Partikeln mit einem Durchmesser von 80-150 nm [98]. Superparamagnetische Kontrastmittel [66] verkürzen vor allem die T2-Zeit und führen damit zu einer Signalreduktion in dem entsprechenden Gewebsareal. Bei der Anwendung von Endorem<sup>®</sup> besteht die Gefahr allergischer Nebenwirkungen [26]. Durch den Dextrananteil kann es zur Bildung von Polysaccharid-Antikörper-Komplexen kommen, wodurch eine Aktivierung des Komplementsystems erfolgt [23]. Die Komplementspaltprodukte C3a, C4a und C5a werden als Anaphylatoxine bezeichnet. Sie binden an Oberflächenrezeptoren auf Granulozyten, Mastzellen, auf den Zellen des Bronchialsystems und des Gefäßendothels. Vor allem die Bindung von C5a führt bei den Gewebsmastzellen zu einer massiven Histaminfreisetzung, durch die die Symptome des anaphylaktischen Schocks wie Bronchialkonstriktion, Gefäßdilatation und Tachykardie ausgelöst werden können. Da es bei schneller Injektion zu einem Blutdruckabfall kommen kann, wird Endorem<sup>®</sup> vor der Untersuchung in Form einer 30-minütigen Infusion mit einer Dosierung von 15 µmol Fe/kg Körpergewicht verabreicht, so dass eine dynamische Gefäßdarstellung nicht möglich ist. Lebermetastasen [66] sowie niedrig differenzierte lebereigene Tumoren besitzen kein retikuloendotheliales System (RES) und nehmen superparamagnetische Eisenoxide (SPIO) nicht oder nur geringfügig auf. Damit bleibt Tumorgewebe im T2-gewichteten Bild hell, während das umliegende Lebergewebe dunkel erscheint. Aus der je nach Art und Differenzierung der

Tumoren unterschiedlichen Aufnahme für SPIO ergeben sich Möglichkeiten für eine Artdiagnose von Lebertumoren.

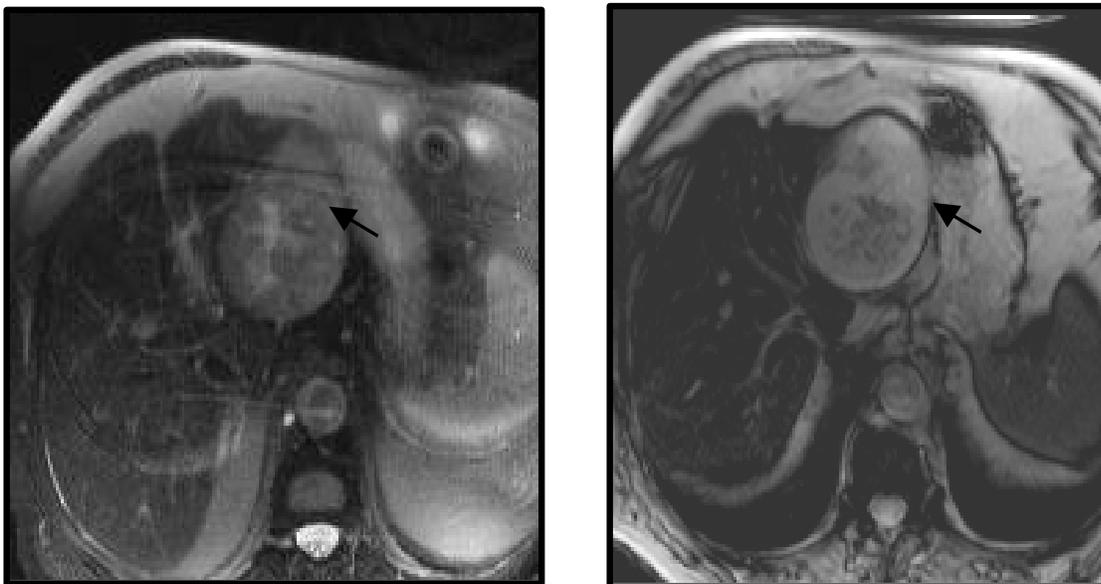
Tab. 2: physikalisch-chemische Eigenschaften verschiedener SPIO/USPIO Formulierungen

Substanz	Endorem®	Resovist®	Sinerem® (USPIO)
Partikeldurchmesser in nm	80-150	62	30
Osmolalität in osmol/kg H <sub>2</sub> O	0,290	0,324	0,365
Konzentration	15 µmol Fe/kg	10 µmol Fe/ kg	2,6 mg Fe/kg
T2-Relaxivität im Plasma	107 l/mmol x s bei 0,47 T und 40 °C	164 l/mmol x s bei 0,47T und 40 °C	5,4x10 <sup>4</sup> M sec <sup>-1</sup> bei 0,47 T

**Resovist®** (SH U 555 A, Schering AG, Deutschland) besteht aus [52] carboxy-dextranumhüllten superparamagnetischen Maghemite- ( $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) und in geringerer Anzahl Magnetitekristallen (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>). Die Substanz besitzt eine T2-Relaxivität von ca. 164 l/mmol s bei 0,47 T und 40 °C und die Bluthalbwertszeit beträgt ca. 8 min. Es kann im Unterschied zu dem bisher erhältlichen RES-Kontrastmittel Endorem® aufgrund seiner besseren Verträglichkeit als intravenöser Bolus injiziert werden, so dass eine dynamische Gefäßdarstellung möglich ist. Die Dosis ist mit 8-12 µmol Fe/kg Körpergewicht im Vergleich zu Endorem® geringer. Bereits in den [101] ersten 2 min nach Injektion zeigt sich mit Resovist® ein durch die Anflutungsphase bedingter deutlicher Abfall der Signalintensität des Lebergewebes im T2-Bild. Die Messung in der statischen Phase, in der die Substanz von den RES-Zellen aufgenommen worden ist, kann 10 min [88] nach Injektion erfolgen. Eine verbesserte Darstellung von Lebertumoren gegenüber dem Nativbild ist in der dynamischen Phase [40] durch verbesserte Gefäßdarstellung und in der statischen Phase [52] möglich. Metastasen und CCCs verfügen über kein RES, so dass in ihnen keine Phagozytose von Eisenoxidpartikeln erfolgt. Bei HCCs [92] vom hochdifferenzierten Typ besitzen die Tumorzellverbände häufig Sinusoide und eine Abgrenzung durch Endothelzellen. Bei niedrig differenzierten HCCs ist eine Abgrenzung der Tumorzellverbände durch Endothel noch gelegentlich vorhanden. Beim pleomorphen Typ des HCCs fehlen Endothelzellen. Durch den im Vergleich zum normalen Lebergewebe verminderten Gehalt an RES-Zellen erscheinen maligne Lebertumoren im Vergleich zum umliegenden Gewebe im T2-Bild heller (siehe ). Tumoren mit

intaktem RES [78] wie Regeneratknoten, Adenome und FNHs nehmen Eisenoxidpartikel spezifisch auf und zeigen im Gegensatz zu den malignen Lebertumoren eine signifikante Signalreduktion im T2-gewichteten Bild.

Abb. 6: Darstellung eines HCC (Pfeil). Links eine native HASTE Sequenz, rechts eine T2\*-gewichtete Sequenz 40 Minuten nach Gabe von SPIO. Das entdifferenzierte HCC zeigt keine wesentliche Kontrastmittelaufnahme, während das übrige Parenchym deutlich an Signal verliert: hierdurch ist eine bessere Abgrenzung der Läsion möglich.



## 1.4 Fragestellung

Unter Applikation der bisher verfügbaren extrazellulären Kontrastmittel oder leberspezifischen Kontrastmittel ist eine optimale Detektion fokaler Leberläsionen noch nicht gewährleistet. Es soll deshalb in einer Phase III der klinischen Prüfung geklärt werden, inwieweit mit Gd-EOB-DTPA (gadopentetate dimeglumine, Schering AG, Deutschland), einem neuen, leberspezifischen T1-Kontrastmittel eine Verbesserung in der MRT-Diagnostik der Leber erzielt werden kann. Es werden dazu zwei Studien durchgeführt, die mit Studie A und Studie B bezeichnet werden. In einzelnen werden dabei die folgenden Punkte bearbeitet:

### **Sicherheit und Verträglichkeit von Gd-EOB-DTPA**

Hierbei sollen zum einen die subjektiven Begleitreaktionen beobachtet werden und zum anderen soll nach objektiven Parametern besonders der Hämodynamik, der Hämatologie und der klinisch-chemischen Parameter in Blut und Urin gesucht werden.

### **Sensitivität und Spezifität von Gd-EOB-DTPA**

Die Bestimmung der Sensitivität und Spezifität der Erfassung fokaler Leberläsionen im Vergleich zu einem Goldstandard ist das primäre Ziel von Studie A.

### **Eignung von Gd-EOB-DTPA zur Charakterisierung fokaler Leberläsionen**

Die Artdiagnostik fokaler Leberläsionen ist das primäre Ziel von Studie B und ein sekundäres Ziel von Studie A.

### **Quantitative Auswertung**

Es soll untersucht werden, welchen Einfluss Gd-EOB-DTPA auf die Signalintensität des Leberparenchyms und der Läsionen sowie auf die daraus abgeleiteten Größen Signal-zu-Rauschen, Enhancement, Kontrast und Kontrast-zu-Rauschen in der dynamischen und statischen Bildgebung hat.

### **Eignung von Gd-EOB-DTPA zur Gefäßdarstellung**

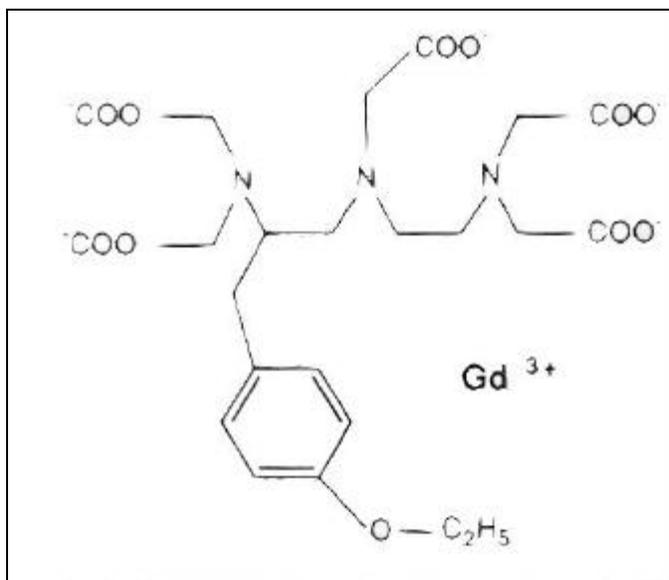
Es soll geklärt werden, inwieweit Gd-EOB-DTPA als leberspezifisches Kontrastmittel auch die Anforderungen, die im Hinblick auf die Gefäßdarstellung an ein extrazelluläres Kontrastmittel gestellt werden, erfüllen kann.

## 2. Methoden

### 2.1 Substanzbeschreibung

Gd-EOB-DTPA ist ein gadoliniumhaltiges, gut wasserlösliches Kontrastmittel mit der in Abb. 7: gezeigten Strukturformel. Es unterscheidet sich von dem in 1.3.1 beschriebenen MRT-Kontrastmittel Magnevist<sup>®</sup> durch eine lipophile Ethyl-Oxy-Benzylgruppe [38], so dass die Substanz spezifisch von den Hepatozyten aufgenommen und biliär ausgeschieden wird. Für die Aufnahme in die Zelle ist der Albumin-bindende organische-Anionen-Transporter, der nur eine niedrige Spezifität aufweist, verantwortlich, wohingegen die biliäre Ausscheidung in einem ATP-abhängigen Prozess unter Mitwirkung der Gluthation-S-Transferase [45] erfolgt. Der Tierversuch an der Ratte [13] zeigt dabei eine zu 70% biliäre und zu 30% renale Ausscheidung der Substanz, wohingegen Gd-EOB-DTPA beim Menschen zu annähernd gleichen Teilen biliär und renal ausgeschieden wird [27]. Die Plasmaeiweissbindung von Gd-EOB-DTPA liegt ähnlich wie bei Gd-BOPTA bei ungefähr 10%.

Abb. 7: Strukturformel von Gd-EOB-DTPA [13]



## 2.2 GCP in der klinischen Prüfung

Der Studienplan wurde nach den Richtlinien der GCP (Good Clinical Practice) erstellt. Bei GCP handelt es sich um einen internationalen ethischen und wissenschaftlichen Qualitätsstandard für klinische Prüfungen [53]. GCP basiert auf den beiden Regelwerken GMP (Good Manufacturing Practice) und GLP (Good Laboratory Practice). Bei GMP handelt es sich um Regelungen zur Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung pharmazeutischer Produkte, bei GLP um ein Verordnungswerk für nichtklinische Versuche. Wichtigster Punkt sind dabei die Sicherheit und die Rechte der Versuchspersonen. Grundlage von GCP sind die SOP (Standard Operating Procedures), welche die Verantwortung und die Abläufe einer klinischen Studie regeln. Dabei handelt es sich um standardisierte, eingehende, schriftliche Anweisungen des Sponsors für die Aktivitäten, die im Zusammenhang mit klinischen Prüfungen notwendig sind. Sie stellen damit eine Arbeitsgrundlage für die Funktionen und Aktivitäten einer bestimmten Studie dar. Als Sponsor [54] wird dabei ein Individuum oder eine Organisation bezeichnet, die die Verantwortung für das Initiieren, Organisieren und/oder Finanzieren einer klinischen Prüfung übernimmt. Wenn nach den SOP vorgegangen wird, soll eine Qualitätskontrolle, die alle Personen betrifft, welche in Planung, Durchführung, Monitoring, Bewerten und Berichten einer Studie involviert sind, durchgeführt werden. Zusätzlich zur Qualitätskontrolle soll eine Qualitätssicherung erfolgen. Das Personal, das die Qualitätssicherung durchführt, muss unabhängig sein von jenem Personal, welches in den Aktivitäten für eine bestimmte klinische Prüfung involviert ist. Als hervorstechende Elemente von GCP sind die folgenden Punkte zu nennen: Die Nachvollziehbarkeit von Experimenten soll bis zu 15 Jahre lang gewährleistet sein, d.h. die Daten sollen korrekt dokumentiert und vernünftig archiviert sein, um bei einer eventuellen Inspektion schnellstmöglich vorgelegt werden zu können. Weiterhin sollen unerwünschte Ereignisse zentral, kontinuierlich und weltweit erfasst werden, damit schwere unerwünschte Ereignisse früh erkannt werden. Was die Prüfpräparate betrifft, so sollen diese nur im Rahmen der Prüfung angewendet werden, so dass nachvollziehbar gemacht werden muss, wo die Prüfpräparate während und nach der klinischen Prüfung verblieben sind. Der nächste wichtige Punkt ist der Schutz des Individuums, so dass der Prüfplan und die Probandeninformation einer von der Prüfung unabhängigen und sachkundigen Ethikkommission vorgelegt werden müssen. Diese Kommission besteht sowohl aus medizinischen als auch aus nichtmedizinischen Mitgliedern und soll die folgenden Punkte beurteilen:

- Die Eignung des Leiters der klinischen Prüfung bezüglich seiner fachlichen Qualifikation und Erfahrung.

- den vorgelegten Prüfplan, aus dem alle die Studie betreffenden Informationen hervorgehen müssen, im Hinblick auf die Ziele der Studie und die wissenschaftliche Effektivität des Prüfplans, ob z.B. mit der geringstmöglichen Zahl von Probanden fundierte Schlussfolgerungen gezogen werden können.
- Die Vollständigkeit und allgemeine Verständlichkeit der schriftlichen Probandeninformation, sowie das Ausmass, in dem die Teilnahme von Probanden entgolten wird und die Vorkehrungen, die für den Fall der Schädigung eines Probanden durch die Prüfung getroffen wurden (Abschluss des gesetzlich geforderten Versicherungsschutzes). Durch diesen ist jeder an der Prüfung teilnehmende Proband gemäss § 40 Abs. 3 des AMG in einem angemessenen Verhältnis zu den mit der klinischen Prüfung verbundenen Risiken gegen Gesundheitsschäden versichert, die bei der Durchführung der Prüfung auftreten können.

Entsprechend den GCP-Guidelines erfolgt in diesen beiden Studien eine genaue schriftliche und mündliche Aufklärung der Patienten über Ablauf und Ziel der Studie. Die Teilnahme ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden. Ausserdem werden nur volljährige Patienten in die Studie eingeschlossen. Es war eine Patientenversicherung vorhanden. Beide Studien wurden von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt.

## **2.3 Studienbeschreibung**

Bei beiden Studien handelt es sich um multizentrische, nicht verblindete Prüfungen der Phase III. Die Prüfsubstanz Gd-EOB-DTPA wird jeweils in einer Dosierung von 25  $\mu\text{mol/kg}$  Körpergewicht verabreicht. In der hier vorliegenden Arbeit werden ausschliesslich Ergebnisse aus einem einzigen Zentrum ausgewertet.

### **2.3.1 Patienten**

Es wurden insgesamt 22 Personen in Studie A und 17 Personen in Studie B eingeschlossen, bei denen fokale Leberläsionen bekannt waren oder ein solcher Verdacht bestand. Es waren 23 männliche und 16 weibliche Patienten im Alter zwischen 31 und 76 Jahren (Median 64 Jahre).

Das Gewicht der Patienten betrug zwischen 44 und 115 kg (Median 73 kg). Es wurden Kontrastmittelvolumina zwischen 4,4 ml und 11,5 ml verabreicht (Median 7,3 ml).

Entsprechend dem Goldstandard handelt es sich bei den Läsionen um Metastasen (n=19), HCCs (n=11), CCCs (n=3) und in Adenome (n=2), FNH (n=1), Zystadenom (n=1), und Regeneratknoten (n=1). In einem Fall war keine intrahepatische Läsion feststellbar. Nach Punkt 2.2 von ICH [112] soll mit der in einer klinischen Studie gewonnenen Information der Nutzen für den Patienten und die Allgemeinheit grösser sein als das vom Studienpatienten zu tragende Risiko. Für die Teilnahme an beiden Studien kamen deshalb folgende Patienten in Betracht: In Studie A wurden Patienten, bei denen eine biphasische Spiral-CT der Leber und eine Leberoperation bis zu 6 Wochen danach geplant war, eingeschlossen. In Studie B wurden Patienten, bei denen routinemässig eine biphasische Spiral-CT der Leber geplant war, eingeschlossen. Weitere Voraussetzung war eine geplante oder bereits durchgeführte Untersuchung, die als Goldstandard (siehe 2.8) verwendet werden konnte. Im Fall einer erfolgten Resektion oder Biopsie wurde eine histologische Untersuchung des Präparates vorgenommen.

### 2.3.2 Durchführung

Die Untersuchungen liefen in beiden Studien weitgehend gleich ab, Einzelheiten sind Tab. 3: - Tab. 6: zu entnehmen. Bei beiden Studien wurde im Zeitraum von **24 Stunden vor** der MRT-Untersuchung zunächst eine Anamnese der Studienpatienten durchgeführt, wobei diese nach ihren demographischen Daten, ihrer Medikation und nach Vorerkrankungen gefragt wurden. Weiterhin erfolgte eine körperliche Untersuchung und die Messung der Vitalparameter (Blutdruck und Herzfrequenz). Aus den Vorbefunden wurde der Grund für die geplante Operation (Studie A) und Informationen über die bekannten Läsionen und über das weitere therapeutische Vorgehen erhoben. Dabei wurden bereits bekannte Lebererkrankungen in diffuse und fokale Prozesse eingeteilt. Bei Vorliegen einer Leberzirrhose wurde diese nach der Child-Pugh-Skala in Stadium A, B oder C eingeteilt. **Vor der MRT-Untersuchung** gaben die Patienten eine Urinprobe ab, ihnen wurde eine Braunüle in die Armvene gelegt und es wurden Blutproben entnommen, bei denen Gerinnungstests sowie hämatologische und klinisch-chemische Untersuchungen durchgeführt wurden. Ausserdem wurden dabei Blutdruck und Herzfrequenz gemessen und in Studie B wurde zusätzlich ein EKG abgeleitet. Nach Beendigung der **nativen MRT-Sequenzen** erfolgte die Injektion des Kontrastmittels. Unmittelbar nach Injektion erfolgte

die dynamische Bildgebung. **5 min nach Injektion** wurden Blutdruck und Herzfrequenz gemessen. 8 und 20 Minuten nach Injektion erfolgten weitere Aufnahmen. **Sofort nach Beendigung der MRT-Untersuchung** erfolgte eine weitere Messung von Blutdruck und Herzfrequenz. Die Messung wurde 4 Stunden, 20-28 Stunden und in Studie B zusätzlich nach 68-76 Stunden nach Injektion wiederholt. Eine weitere Blutentnahme erfolgte 4 Stunden und 24 Stunden nach Injektion, in Studie B zusätzlich nach 68-76 Stunden, eine weitere Urinprobe wurde von den Patienten 24 Stunden nach Injektion abgegeben, in Studie B zusätzlich 68-76 Stunden. In Studie B erfolgten noch EKG-Messungen 2-4 Stunden, 20-28 Stunden und 68-76 Stunden nach Injektion. Vor oder bis 4 Wochen nach der MRT-Untersuchung wurde eine biphasische Spiral-CT durchgeführt.

## **2.4 Sicherheit und Verträglichkeit**

Eine „Nebenwirkung“ einer Behandlung ist dem GCP/ICH-Standard zufolge jede unerwünschte Wirkung während der Prüfdauer unabhängig vom Zusammenhang mit der Prüfsubstanz. Im Falle dieser beiden Studien werden der Zeitpunkt, die Dauer, die maximale Intensität, der Zusammenhang mit dem Präparat sowie die Gegenmassnahmen des Untersuchers festgehalten. Ist eine Nebenwirkung lebensbedrohlich oder zum Tode führend, wird sie als serious adverse event (SAE) bezeichnet. Diese wird sofort an den Sponsor gemeldet und mit grösster Sorgfalt analysiert.



Tab. 5: Routineparameter, welche in beiden Studien bestimmt wurden

LDH	Albumin	Quick
alkalische Phosphatase	Thrombozyten	aPTT
$\gamma$ -GT	Erythrozyten	Harnstoff
GOT	Hämoglobin	Chlorid
GPT	Hämatokrit	Natrium
Serum-Cholinesterase	Leukozyten	Kalium
Gesamtbilirubin	Lymphozyten in %	Totale Eisenbindungskapazität
Bilirubin direkt	Monozyten in %	Harnsäure
Kreatinin	Eosinophile Granulozyten in %	Gesamtprotein
Glucose	Neutrophile Granulozyten in %	Calcium
Cholesterin	Basophile Granulozyten in %	Amylase
Phosphat	Triglyceride	Eisen im Serum, Ferritin
Urinstatus: Leukozyten, Erythrozyten		

Tab. 6: Prüfungsspezifische Parameter der beiden Studien

Prüfung A	Prüfung B
<b>Urinstatus:</b>	<b>Urinstatus:</b>
Gesamtprotein	Zylinder
Albumin	$\alpha$ 1-Mikroglobulin/Kreatinin
	Kristalle
	Glucose
	Gesamtprotein/Kreatinin
	$\beta$ -NAG/Kreatinin
	Albumin/Kreatinin
	Gesamtprotein/Kreatinin
	pH-Wert

Im Laufe der Prüfung A wurde den Probanden insgesamt 3 mal Blut entnommen und 2 mal der Urin analysiert, während in der Prüfung B 4 Blutentnahmen und 3 Urinanalysen stattfanden. In beiden Studien wurden jeweils 37 Serum- und 2 Urinparameter und zusätzlich spezifisch in Prüfung A 3 und in Prüfung B 7 Urinparameter bestimmt. Dies diente zum einen der Gewährleistung der Probandensicherheit während des Experiments und zum anderen, um einen möglichen Einfluss der verabreichten Substanz auf diese Parameter zu erfassen. In Studie B wurde mit einem automatischen Elektrokardiographen der Marke MAC 1100, Marquette Heillige GmbH, Deutschland zu festgelegten Messzeitpunkten ein EKG abgeleitet. Die Blutdruckmessungen erfolgten mit einem MR-kompatiblen Gerät der Marke CRITIKON DIMAP Vital Daten Monitor 8100, Deutschland.

## 2.5 Statistische Berechnungen

Für die vorgenommenen statistischen Auswertungen werden zunächst die dafür verwendeten Größen definiert:

Signal-zu-Rausch-Verhältnis (S/N):

$$S/N = SI(\text{Leber}) / SI(\text{Hintergrund})$$

Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (C/N):

$$C/N = (SI(\text{Läsion}) - SI(\text{Leber})) / SD(\text{Hintergrundrauschen})$$

$$\% \text{Enhancement} = (SI \text{ post KM} - SI \text{ prä KM}) / SI \text{ prä KM} \times 100$$

$$\text{Kontrast} = (SI(\text{Leber}) - SI(\text{Läsion})) / (SI(\text{Leber}) + SI(\text{Läsion}))$$

SI(Leber) ist hierbei die Signalintensität des normalen Lebergewebes, SI(Läsion) ist die Signalintensität der Läsion, SI(Hintergrund) ist die Signalintensität des Hintergrundes ausserhalb des gemessenen Volumens und SD(Hintergrundrauschen) ist die Standardabweichung des

Hintergrundrauschens. Dabei ist laut Messprotokoll die ventrale Richtung als phasenkodierende Richtung und die laterale Richtung als die frequenzkodierende Richtung festgelegt.

### **Statistische Tests**

Die Signalintensitäten vor und nach Kontrastmittelgabe wurden unter Verwendung des t-Tests für verbundene Stichproben miteinander verglichen. Subjektive Bewertungen der Bildqualität wurden mit dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben miteinander verglichen.

## **2.6 Bildgebung**

### **2.6.1 CT-Untersuchung**

Eine **Spiral-CT** 4 Wochen vor oder nach der MRT-Untersuchung ist Einschlusskriterium für beide Studien. Es wurde in Studie A in 11 Fällen ein einzeliges Spiral-CT Gerät vom Typ Somatom Plus 4, in 8 Fällen ein 4-zeiliges Multidetektor-CT Gerät vom Typ Somatom Plus 4 Volume Zoom, Siemens AG, Deutschland, in 1 Fall ein externes Gerät vom Typ Somatom AP SP, Siemens AG, Deutschland und in 1 Fall ein unbekanntes externes CT-Gerät verwendet. In 2 Fällen wurde keine CT durchgeführt.

Die Aufnahmen erfolgten in der arteriellen Perfusionsphase ca. 25 Sekunden nach und in der portalvenösen Phase ca. 50 Sekunden nach Kontrastmittelinjektion. Das iodhalige nichtionische Kontrastmittel mit einer Konzentration von 300 mg I/ml wurde durch einen Injektor mit einer Geschwindigkeit von 4 mL/s in einer Gesamtmenge von 120 ml verabreicht. Dabei wurden die folgenden Parameter bei craniocaudaler Aufnahmetechnik angewendet: Röhrenspannung 120 kV, Röhrenstrom 185 mAs, rekonstruierte Schichtdicke 5 mm, Pitch 1,5, Kollimator 4x2,5 mm.

### **2.6.2 MRT-Untersuchung**

Die **MRT-Untersuchung** erfolgte in 1 Fall mit einem Gerät vom Typ Symphony der Siemens AG, Deutschland, Feldstärke 1,5 T und in allen anderen Fällen mit einem Gerät vom Typ Magnetom Vision der Siemens AG, Deutschland, Feldstärke 1,5 T.

Die T2-gewichteten Sequenzen vor und 20 min nach Kontrast dienten einerseits dazu, zu zeigen, dass der T2-Effekt von Gd-EOB-DTPA vernachlässigbar gering ist, andererseits ist die T2-Sequenz aufgrund ihrer hohen Sensitivität ein wichtiger Bestandteil der Leber-MRT. Die T1-Sequenzen vor sowie 8 min, 10 min und 20 min nach Kontrastmittelgabe dienten dazu, die Abbildungseigenschaften von Gd-EOB-DTPA in der hepatozytären Phase zu erfassen. Das Zeitfenster der hepatozytären Phase wird laut Phase II-Studie [77] mit 20 bis 45 min nach Injektion angegeben. 10–15 Sekunden nach Injektion begann die Aufnahme dynamischer T1-gewichteter Bilder im Abstand von jeweils 30 Sekunden. Die Messungen wurden fünfmal wiederholt. Damit sollte die Verwendbarkeit von Gd-EOB-DTPA zur Gefäßdarstellung und zur Perfusionsdarstellung der Läsionen gezeigt werden. Mit der MR-Cholangiographie nach Kontrastmittelgabe soll die Ausscheidung des Kontrastmittels über die Gallenwege dargestellt werden. Die Phase I der Prüfung von Gd-EOB-DTPA hat bereits gezeigt, dass [5] eine Darstellung der intrahepatischen Gallenwege, der extrahepatischen Gallenwege und der Gallenblase mit einer stark T1-gewichteten GRE-Sequenz möglich ist. Bei den nativen Sequenzen wurden (siehe Tab. 7:) eine T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo-Sequenz (TSE) mit Fettunterdrückung in Breathhold (TR/TE/ $\alpha$  3800/88/160; 13 Schichten; 8 mm Schichtdicke; 2 mm Schichtabstand; Matrix 165x256; 1 Aufnahmedurchgang; mit Fettsättigung; Messzeit ca. 22 s ; FOV 340-380 mm), eine HASTE-Sequenz (TR/TE/ $\alpha$  4,4/90/150; 15 Schichten; 8 mm Schichtdicke; 2 mm Schichtabstand; Matrix 160x256; 1 Aufnahmedurchgang; keine Fettsättigung; Messzeit ca. 20 s; FOV 360-380 mm); eine T1-gewichtete GRE-Sequenz ohne Fettsättigung (TR/TE/ $\alpha$  141,8/4,1/75; 18 Schichten; 8 mm Schichtdicke; 2 mm Schichtabstand; Matrix 160x256; 1 Aufnahmedurchgang; Messzeit ca. 22 s; FOV 360-380 mm); eine T1-gewichtete GRE-Sequenz mit Fettsättigung (TR/TE/ $\alpha$  124/4,8/75; 4 Schichten; 8 mm Schichtdicke; 2 mm Schichtabstand; Matrix 160x256; 1 Aufnahmedurchgang; Messzeit ca. 20 s; FOV 360-380 mm), eine hochauflösende T1-gewichtete Sequenz (TR/TE/ $\alpha$  127,7/4,2/60; 15 Schichten; 5 mm Schichtdicke; 1 mm Schichtabstand; Matrix 192x512; 1 Aufnahmedurchgang; keine Fettsättigung; Messzeit ca. 24 s; FOV 370 mm), eine Magnetresonanz-Cholangiographie-Sequenz (TR/TE/ $\alpha$  6,8/2,3/50; 22 Partitionen; Stapeldicke 103 mm; effektive Schichtdicke 4,68 mm; Matrix 205x256; 1 Aufnahmedurchgang; Fettsättigung; Messzeit ca. 28 s; FOV 380 mm) und eine RARE-Sequenz (TR/TE/ $\alpha$  1200/1300/135; FOV 333x380; Matrix 205x256, Fettsättigung; Aufnahmezeit 3,8 s) durchgeführt. Anschliessend erfolgte die Gabe des Kontrastmittels als manuelle Injektion über den peripheren Zugang mit einer Geschwindigkeit von 1-2 ml/s. Der Injektionsschlauch wurde anschliessend mit 0,9%iger Kochsalzlösung gespült. Da es sich bei Gd-EOB-DTPA um eine 0,25 molare Lösung handelt, entsprach das

Injektionsvolumen bei der Dosierung von 25 µmol/kg Körpergewicht 1 ml pro 10 kg Körpergewicht. 10-15 s nach Beendigung der Injektion erfolgte fünfmal die dynamische Bildgebung mit der T1-gewichteten GRE-Sequenz im Abstand von jeweils ca. 30 s (siehe Tab. 8). Ca. 8 und 20 Minuten nach Injektion von Gd-EOB-DTPA wurden die hochauflösende T1-GRE-Sequenz und ca. 8, 10 und 20 min nach Injektion die T1-gewichtete GRE-Sequenz mit Fettsättigung durchgeführt. 20 Minuten nach Injektion wurde zusätzlich die T2-gewichtete TSE-Sequenz durchgeführt. Die MR-Cholangiographie wurde anschliessend erneut durchgeführt. Zum Vergleich wurde bei 17 konsekutiven Patienten aus der Routine bei Verwendung derselben T1-gewichteten GRE-Sequenz ohne Fettsättigung nach Gabe von Magnevist® (0,1 mmol/kg Körpergewicht; 75 kg Mensch: 15 ml) die Signalintensität der Aorta, des Truncus coeliacus, der A. mesenterica superior, der V. cava inferior, der Leber und der Pfortader gemessen.

Tab. 7: :Sequenzen vor Kontrastmittelgabe

Sequenz	Parameter
T2w TSE	(TR/TE/α 3800/88/160); 13 Schichten; 8 mm Schichtdicke; 2 mm Schichtabstand; Matrix 160x256; 1 Aufnahmedurchgang; Fettsättigung; Aufnahmezeit ca. 20 s; FOV 340-380 mm
HASTE	(TR/TE/α 4,4/90/150); 15 Schichten; 8 mm Schichtdicke; 2 mm Schichtabstand; Matrix 160x 256; 1 Aufnahmedurchgang; keine Fettsättigung; Aufnahmezeit ca. 20 s; FOV 360-380 mm
T1w GRE ohne Fettsättigung	(TR/TE/α 141,8/4/75); 18 Schichten; 8 mm Schichtdicke; 2 mm Schichtabstand; Matrix 160x256; 1 Aufnahmedurchgang; keine Fettsättigung; Aufnahmezeit ca. 22 s; FOV 360-380 mm
T1w GRE mit Fettsättigung	(TR/TE/α 124/4,1/75); 4 Schichten; 8 mm Schichtdicke; 2 mm Schichtabstand; Matrix 160x256; 1 Aufnahmedurchgang; Fettsättigung; Aufnahmezeit ca. 22 s; FOV 360-380 mm
Hochauflösende T1w GRE	(TR/TE/α 127,7/4,2/60); 15 Schichten; 5 mm Schichtdicke; 1 mm Schichtabstand; Matrix 192x256; 1 Aufnahmedurchgang; keine Fettsättigung; Aufnahmezeit ca. 24 s; FOV 370 mm
RARE-Sequenz	(TR/TE/α 1200/1300/135); FOV 333x380; Matrix 205x256, Fettsättigung; Aufnahmezeit ca. 3,8 s
MR- Cholangiographie	(TR/TE/α 6,8/2,3/50); 22 Partitionen; Stapeldicke 103 mm; effektive Schichtdicke 4,68 mm; Matrix 205x 256; 1 Aufnahmedurchgang; Fettsättigung; Aufnahmezeit ca. 28 s; FOV 380 mm

Tab. 8: Sequenzen nach Kontrastmittelgabe

Sequenz	Zeitpunkt
Dynamische T1w GRE Sequenzen ohne Fettsättigung	Beginn sofort nach Beendigung der Injektion, danach fünfmal im Abstand von je ca. 30 s
Hochauflösende T1w GRE	ca. 8 min und 20 min nach Kontrastmittelgabe
T1w GRE mit Fettsättigung	ca. 10, 15 (coronare Rekonstruktion) und 20 min nach Kontrastmittelgabe
T2 gewichtete FSE	ca. 20 min nach Kontrastmittelgabe
MR-Cholangiographie	ca. 20 und 36 min nach Kontrastmittelgabe

Um die Qualität der mit Gd-EOB-DTPA gewonnenen MRT-Bilder auszuwerten und um sie mit der CT sowie mit dem Goldstandard vergleichen zu können, wurden für beide Studien ein Standard zur Auswertung festgelegt. Ein Teil der zu erhebenden Grössen wird als primäre Zielgrössen, der andere Teil als sekundäre Zielgrössen erhoben. **In Studie A besteht die primäre Zielgrösse** in der Sensitivität, mit der Läsionen im MRT-Bild vor und nach Kontrast erfasst werden können (siehe Tab. 9); wobei ein Vergleich mit dem Goldstandard stattfindet. Dabei werden jeweils die Aufnahmen vor Kontrast (T1w und T2w) und nach Kontrast (Dynamiken und hepatozytäre Phase) zusammen ausgewertet. Zur Bestimmung der Sensitivität wurden im einzelnen die folgenden Punkte bestimmt:

Tab. 9: Primäre Zielgrössen für Studie A

• Zahl der Läsionen
• Grösse der Läsionen
• Lokalisation
• Grösster Durchmesser der kleinsten Läsion

In der **Studie B wird die primäre Zielgrösse** durch den Anteil an Läsionen, die im MRT-Bild vor Kontrast (T1w und T2w) bzw. vor Kontrast, in den Dynamiken und in der hepatozytären Phase zusammen erfasst und im Vergleich zu einem Goldstandard richtig charakterisiert worden sind, gebildet. Läsionen ohne Bezugsstandard wurden für die Bestimmung der primären Zielgrösse

nicht verwendet. Für die Charakterisierung werden in beiden Studien dieselben Kategorien verwendet. Die **Charakterisierung** wird aufgrund der Form und des Kontrastverhaltens für jede einzelne Läsion vorgenommen. Die Charakterisierung wird in Studie A auch für die durch Spiral-CT, intraoperativen Ultraschall und Pathologie erfassten Läsionen durchgeführt, in Studie B für die MRT, die Spiral-CT und den Goldstandard. Die dabei verwendeten Kategorien sind Tab. 10: zu entnehmen.

Tab. 10: Kategorien für die Charakterisierung

• Hepatozelluläres Karzinom	• Hämangiom
• Cholangiozelluläres Karzinom	• Adenom
• Metastase*	• Fokal noduläre Hyperplasie
• Fokales Lymphom	• Abszess
	• Fokale Leberfibrose
	• Regeneratknoten
	• Fokale Fettinfiltration
	• Fokale Aussparung in einer Fettleber
	• Hydatidzyste
	• Leberzyste
	• Nicht einzuordnende Läsion oder sonstige

\* Im Falle einer Metastase wird eine Lokalisation für den Primärtumor angegeben

Die Grösse der Läsionen wird mit kleiner als 1 cm bzw. grösser oder gleich 1 cm angegeben. In der Bildgebung stellt die Grösse von 1 cm einen kritischen Wert als Nachweisgrenze für Läsionen dar. Bei der **Lokalisation** wird das Segment gemäss der Einteilung nach Couinaud [15] angegeben, in dem sich das Zentrum der Läsion befindet. Im Falle einer Ausdehnung in weitere Segmente werden diese ebenfalls angegeben. Um die Nachweisgrenze für kleine Läsionen festzustellen, wird in Studie A der grösste Durchmesser der kleinsten sichtbaren Läsion bestimmt.

Tab. 11: : Sekundäre Zielgrößen für Studie A

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klassifizierung</li> <li>• Morphologie</li> <li>• Charakterisierung</li> <li>• Sicherheit der Beurteilung (für Segmentausdehnung, Klassifizierung und Charakterisierung)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Kontrastmittel-Dynamik</li> <li>• SI-Messungen</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bildqualität</li> <li>• Artefakte</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrastierungsmuster</li> <li>• Gefäßdarstellung</li> <li>• Tumor-/Gefäßabgrenzung</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnostische Information</li> <li>• Änderung der OP-Planung</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Darstellung der Gallenwege</li> <li>• Verträglichkeit</li> </ul>

Tab. 12: Sekundäre Zielgrößen für Studie B

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klassifizierung/Genauigkeit</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit der Charakterisierung und Klassifizierung</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Segmentale Ausdehnung</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Morphologie</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dynamisches Enhancement</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enhancement während der hepatozytären Phase</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor-/Gefäßabgrenzung</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verträglichkeit</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• SI-Messungen für Läsionen mit Bezugsstandard</li> </ul>

Zusätzlich zu den primären Zielgrößen werden mehrere **sekundäre Zielgrößen** erhoben (siehe Tab. 11.; Tab. 12:). Dabei wird für jede Läsion eine **Klassifizierung** in maligne, benigne oder nicht bestimmbar vorgenommen. Sollten die Läsionen als nicht zählbar gewertet sein, erfolgt die Klassifizierung für den gesamten Läsionstyp. Dieselbe Klassifizierung wird zusätzlich in Studie A für die in der Spiral-CT, im intraoperativen Ultraschall und in der Pathologie erfassten Läsionen, in Studie B für die in der Spiral-CT und mit dem Goldstandard erfassten Läsionen vorgenommen. Die **Morphologie der Läsionen** wird in beiden Studien sowohl vor Kontrast (T1w und T2w getrennt) als auch in der hepatozytären Phasen (T1w und T2w getrennt) beschrieben. Die Begrenzung der einzelnen Läsionen wird als gut abgrenzbar, schlecht abgrenzbar oder sonstig beschrieben. Eine eventuell vorhandene Kapsel wird als vollständig, unvollständig oder sonstig beschrieben. Das Erscheinungsbild der Läsionen wird als gleichförmig, nicht gleichförmig oder sonstig beschrieben. Ein eventuell vorhandener Nidus wird als im Vergleich zum umliegenden Tumorgewebe hypointens oder hyperintens beschrieben. Es wird festgehalten, ob innerhalb des Tumors nekrotische Anteile vorliegen. Die Form der Läsion wird als oval, rund, gelappt oder sonstig eingeteilt. Bei einer eventuellen **Gefäßverdrängung** durch einen Tumor wird angegeben, ob eine Gefäß-, Gallengangs-, oder sonstige Destruktion einer Struktur zu erkennen ist. In Bezug auf das **Signalverhalten einer Läsion** wird beschrieben, ob sich die Läsion im Vergleich zum normalen Lebergewebe isointens, hypointens (die Läsion erscheint dunkler als das umliegende Gewebe) oder hyperintens (die Läsion erscheint heller als das umliegende Gewebe) darstellt. Sollte bei einem der oben genannten Punkte die Option „sonstig“ gewählt worden sein, wird eine zusätzliche Beschreibung gegeben.

Für einige der erhobenen Zielgrößen wird in einer Fünfpunkte-Skala die Sicherheit bewertet, mit der diese angegeben werden konnten. Für den Punkt Segmentausdehnung bedeutet für jedes Segment 1=sicher nicht betroffen, 2=vielleicht nicht betroffen, 3=unklar, 4=vielleicht betroffen, 5=sicher betroffen. Es werden dazu die Aufnahmen vor Kontrast (T1w und T2w zusammen) sowie nach Kontrast (Dynamiken, T1w und T2w zusammen) getrennt ausgewertet. Die selbe Auswertung erfolgt auch für die Spiral-CT-Aufnahmen. Die diagnostische Sicherheit, mit der die Klassifizierung vorgenommen werden konnte (**confidence in classification**), wird ebenfalls in einer Fünfpunkte-Skala bewertet. Die Skala reicht dabei von 1=niedrig bis 5=hoch. Dabei werden die Aufnahmen vor Kontrast (T1w zusammen mit T2w) und nach Kontrast (T1w zusammen mit T2w) ausgewertet. Die diagnostische Sicherheit, mit der die Charakterisierung vorgenommen werden konnte (**confidence in characterization**), wird nach demselben Schema bestimmt. In beiden Fällen bedeutet 1=niedrig, dass die vorgenommene Klassifizierung/Charakterisierung zweifelhaft ist und 5=hoch, dass sich der Auswerter der vorgenommenen Klassifizierung/Charakterisierung sicher ist. Falls die Läsionen als nicht zählbar gelten sollten,

wird die Skala in beiden Fällen auf den Läsionstyp angewendet. Die Sicherheit der Klassifizierung/Charakterisierung wird auch für die Spiral-CT-Bilder bestimmt.

In der **dynamischen Bildgebung** wird von den 5 T1-gewichteten GRE-Sequenzen jene Phase, auf der zum frühestmöglichen Zeitpunkt das Enhancement der Leberarterien und ihrer Äste dargestellt ist, als arterielle Phase bezeichnet. Die Phase, auf der zum frühestmöglichen Zeitpunkt die Portalvenen und ihre Äste dargestellt sind, wird als portalvenöse Phase bezeichnet. Die Phase, in welcher das Enhancement in Lebergefässen und Parenchym vergleichbar ist, wird als Äquilibriumphase bezeichnet. Das Enhancement wird in der dynamischen Bildgebung, wobei alle dynamischen Sequenzen zusammen betrachtet werden, für die arterielle, die portalvenöse und die Äquilibriumphase sowie für die T1-Bilder in der hepatozytären Phase bestimmt und nach den folgenden Kriterien bewertet: Wenn ein Enhancement vorhanden ist, wird angegeben, ob die gesamte Läsion oder ein Teil davon betroffen ist. Ein eventuelles Enhancement wird mit den Kriterien randständig, homogen oder heterogen beschrieben. Bei der Beschreibung der **Abgrenzbarkeit von Tumor und Gefässen** werden in Studie A die Bilder vor Kontrast (T1w zusammen mit T2w), die Dynamiken und die Bilder nach Kontrast (T1w zusammen mit T2w) ausgewertet, in Studie B die Bilder vor Kontrast (T1w und T2w), die T1-gewichteten Bilder während der Dynamik und während der hepatozytären Phase 20 min nach Kontrast. Die Abgrenzbarkeit von Tumor und Gefässen wird in einer Fünfpunkte-Skala gewertet, die sich von 1=nicht abgrenzbar bis 5=vollständig abgrenzbar erstreckt. Dieselbe Auswertung wird in Studie A für die Spiral-CT-Bilder vorgenommen. In Studie B wird zusätzlich der **zeitliche Verlauf des Kontrastes** in den drei Phasen arteriell, portal-venös und Äquilibriumphase beschrieben. Dabei wird festgehalten, ob eine Kontrastierung sichtbar ist, ob die Kontrastierung zunimmt, ob die Kontrastierung am Rand der Läsion beginnt und später im Zentrum zunimmt oder umgekehrt (zentripetale oder zentrifugale Perfusion) oder ob der Kontrast in den in den späteren Phasen der Dynamik wieder abnimmt.

Die **Signalintensitätsmessungen** für die normale Leber und die Läsionen erfolgen für die T1-gewichteten GRE-Sequenzen und die T2-gewichteten Sequenzen vor und nach Kontrast und in allen 5 dynamischen Bildsätzen. Dabei wird in Studie A die Signalintensität der Läsion, für die eine Operation geplant ist, die Signalintensität des normalen Lebergewebes, eines Wirbelkörpers und des Hintergrundes gemessen, um die in 2.5 genannten Grössen zu berechnen. In Studie B erfolgt die Messung für Läsionen mit einem Goldstandard. In beiden Studien muss eine Läsion, deren Signalintensität gemessen wird, grösser als 1 cm sein. Die Messung erfolgt jeweils in der am ehesten repräsentativen Schicht. Bei der

Signalintensitätsmessung des normalen Lebergewebes wurde ein Bereich ohne Blutgefässe und Artefakte gewählt. Die Signalintensität des Hintergrundes wurde soweit möglich ventral, bei Vorliegen von Artefakten lateral des Bildvolumens gemessen, da die Bildaquisition von rechts nach links erfolgt ist. Die Signalintensität des Wirbelkörpers diente als interner Vergleichsstandard. Sie wurde sowohl vor Kontrast als auch nach Kontrast (in den Dynamiken und in der hepatozytären Phase) gemessen. In allen Fällen wurden Bereiche mit Nekrosen, periphere Bereiche einer Läsion sowie Blutgefässe bei der Signalintensitätsmessung vermieden.

Die **Bildqualität** der T1w- und T2w-Sequenzen vor Kontrast, der Dynamiken und der T1w- und T2w-Sequenzen nach Kontrast wurde in Studie A für die einzelnen Sequenzen subjektiv mit den Kategorien „schlecht“, „zufriedenstellend“, „gut“ und „sehr gut“ bewertet. Im Falle der Bewertung „schlecht“ wurden Gründe dafür angegeben. Die selbe Bewertung wurde in Studie A auch für die MR-Cholangiographie vorgenommen (siehe Tab. 13).

Tab. 13: Bei den MR-Cholangiographie Sequenzen wird angegeben, welche der folgenden Strukturen des Gallengangssystems sich kontrastiert darstellen.

• Gallenblase
• Ductus cysticus
• Ductus choledochus
• Rechter und linker Ductus hepaticus

## 2.7 OP-Technik

Nach Couinaud [15] wird die Leber in 8 Segmente eingeteilt, deren Grenzen durch die rechte, mittlere und linke Lebervene und in transversaler Ebene durch die Bifurkation der Pfortader markiert werden. Diese Einteilung wird auch zur Planung und Beschreibung der gängigen Leberresektionen verwendet. Dies sind [36] die Segmentresektion, die Hemihepatektomie rechts (V+VI+VII+VIII) oder links (II+III+IV) und die erweiterte Hemihepatektomie rechts (Iva+b+V+VI+VII+VIII) und links ((I)+II+III+IVa+IVb+V+VIII). Laut einer Studie von [79] Rieker et al. besteht eine grosse Variabilität der Anatomie des rechten Leberlappens, so dass ca. 16% der Leberherde falsch lokalisiert werden, wenn die Segmenteinteilung starr nach den drei Ebenen

der Lebervenen und den Aufzweigungen der Pfortader vorgenommen wird. Wenn statt dessen die Lebersegmente denjenigen Ästen der Pfortader zugeordnet werden, zu denen sie die engste anatomische Beziehung haben, kann sich eine andere Segmenteinteilung ergeben, da periphere Pfortaderäste die Ebene zwischen Lebervene und unterer Hohlvene kreuzen können. Von der falschen Segmentzuordnung besonders betroffen ist die Lokalisation zwischen Segment 6 und 7 sowie zwischen Segment 7 und 8.

## 2.8 Goldstandard

Um zu überprüfen, inwieweit die Anwendung von Gd-EOB-DTPA die Möglichkeiten zur Detektion sowie zur Charakterisierung fokaler Leberläsionen verbessert, wurden die Ergebnisse der MRT-Untersuchung mit einem **Standard of Reference (SOR)** verglichen. In Studie A dient eine histopathologische Untersuchung des OP-Präparates als Goldstandard in Bezug auf Detektionsgenauigkeit und segmentale Ausdehnung der Läsion. In den Fällen, in denen keine Resektion erfolgt ist, dient eine intraoperative Ultraschalluntersuchung als Goldstandard. Wenn dies nicht möglich ist, wird eine zusätzliche Untersuchung in Form von CT, MRT, Ultraschall, Biopsie oder sonstige Untersuchung innerhalb von 3 Monaten nach der MRT-Untersuchung als Goldstandard verwendet. Im Hinblick auf die Charakterisierung wird die Genauigkeit anhand der Ergebnisse einer Leberoperation, Biopsie oder Zytologie überprüft. In Studie A ist eine geplante Leberoperation in einem Zeitraum von 6 Wochen nach MRT-Untersuchung Einschlusskriterium. In Studie B variiert der Goldstandard für die Charakterisierung mit der Art der Läsion. Da hier auch benigne Läsionen charakterisiert werden sollen, bei denen eine Operation nicht notwendig ist, wird für diese Läsionen ein allgemein anerkanntes nicht-invasives Diagnoseverfahren als Bezugsstandard akzeptiert. Dabei wurde ein bevorzugtes Verfahren sowie ein erstes und zweites Alternativ-Verfahren definiert. Das Diagnoseverfahren wurde entweder in dem in Tab. 14: angegebenen Zeitraum vor oder bis zu 3 Monaten nach der MRT-Untersuchung durchgeführt. Eine histopathologische Untersuchung wurde nur dann als alleingültiger Bezugsstandard für die Charakterisierung verwendet, wenn eine eindeutige Gewebs- und Artdiagnose der Läsion vorlag. Konnte die Läsion lediglich als benigne oder maligne klassifiziert werden, wurde noch ein zusätzlicher Vergleichsstandard verwendet. Für die Histopathologie kann in Studie B entweder ein durch perkutan, intraoperativ oder laparoskopisch durchgeführte Biopsie (Stanzzylinder- oder Feinnadelbiopsie) oder chirurgisch durch Segmentresektion, Hemihepatektomie, Transplantation oder Tumorresektion gewonnenes Präparat verwendet

werden. Für die Szintigraphie kann entweder eine Untersuchung mit Tc-Schwefel-Kolloid oder radioaktiv markierten Erythrozyten durchgeführt werden.

Tab. 14: Goldstandards für Studie B

Art der Läsion	Zeitraumen des SOR	Bevorzugter SOR	1. alternativer SOR	2. alternativer SOR
Maligne Läsionen	3 Monate	Histopathologie		
Adenom	6 Monate	Histopathologie		
FNH	12 Monate	Histopathologie	Kontrast-verstärkte MRT	Szintigraphie
Hämangiom	12 Monate	Kontrastverstärkte MRT	Szintigraphie	
Abszess	2 Wochen	Laboruntersuchung mit Aspiration und Kultur		
Amöbenabszess	2 Wochen	Serologie+kontrast-verstärkte MRT	Sonographie und Serologie	
Fokale Leberfibrose	12 Monate	Histopathologie		
Regeneratknoten	4 Wochen	Histopathologie		
Hydatidzyste	2 Wochen	Sonographie und Serologie		
Leberzyste	12 Monate	Sonographie		
Andere	ausgenommen	Histopathologie	Für fokale Fettinfiltration: in- und opposed phase MRT	Klinisch akzeptierte Standarduntersuchung

## 2.9 Untersuchungen mit einer 3D-Sequenz

In der modernen dynamischen Leberbildgebung werden zunehmend 3D-Sequenzen verwendet. Durch diese Sequenzen ist eine bessere Gefässdarstellung möglich, so dass Läsionen mit höherer Sicherheit lokalisiert werden können, was die Möglichkeiten der chirurgischen Intervention verbessert. Die Verwendung solcher Sequenzen war im Prüfplan der hier durchgeführten Multizenterstudie nicht vorgesehen. Aufgrund der zunehmenden Bedeutung von 3D-Sequenzen wurden an einem separaten Patientengut aus der Routine Untersuchungen mit einer solchen Sequenz durchgeführt.

13 Patienten mit Leberläsionen wurden in die Untersuchungsserie eingeschlossen. Die klinische Diagnose lautete Metastase in 4 Fällen, Hämangiom in 5 Fällen, Hämangiom kombiniert mit Zysten in 1 Fall, HCC oder CCC in 3 Fällen. Bei allen Patienten wurde jeweils eine 2D GRE-Sequenz (TR/TE/ $\alpha$  142/4,1/75), FOV 360 mm, 18 Schichten, Matrix 160 x 256, 20 mm Schichtdicke **und** in einem zweiten Untersuchungsdurchgang >24 h später eine volumeninterpolierte Sequenz (VIBE) (TR/TE/ $\alpha$  5,2/2,6/25), FOV 350 mm, 4 x 24 Schichten, 1,875 mm interpolierte Schichtdicke, durchgeführt. Als Kontrastmittel wurde in allen Fällen Magnevist® in einer Dosierung von 0,1 mmol/ kg Körpergewicht (75 kg: 15 ml) verwendet. Die Bildgebung erfolgte nativ sowie 10 Sekunden (arterielle Phase), 50 Sekunden (portalvenöse Phase), 120 Sekunden (Äquilibriumphase) und 8 Minuten nach Injektion (Spätphase). Die quantitative Bildauswertung erfolgte durch 3 in der abdominalen MR-Bildgebung erfahrene Radiologen. Dabei wurden die Gesamtzahl der Läsionen sowie ihre Grösse und Segmentzuordnung bestimmt. Die Sicherheit der Klassifizierung (benigne oder maligne) der Läsionen sowie der Charakterisierung wurden mit den Kategorien 1=nicht klassifizierbar/charakterisierbar bis 5=sicher klassifizierbar/charakterisierbar bewertet. Die Segmentzuordnung wurde mit 1=Segment nicht betroffen, 2=Segment vielleicht betroffen und 3=Segment betroffen bewertet. Die Qualität der Gefässdarstellung (Aorta, A. mesenterica superior, Truncus coeliacus, V. cava inferior und Pfortader) wurde auf einer Skala von 1=schlecht bis 5=sehr gut bewertet. Signalintensitäten wurden in den Gefässstrukturen Aorta, A. mesenterica superior, Truncus coeliacus, V. cava inferior und Pfortader, im Leberparenchym, in der Rückenmuskulatur und ventral ausserhalb des Bildvolumens (Hintergrundrauschen) gemessen. Daraus wurden die Grössen SNR, Enhancement, Kontrast und CNR berechnet. Die statistische Auswertung erfolgte für die quantitativen Grössen Sicherheit der Klassifizierung/Charakterisierung mit dem Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben und für die Signalintensitäten mit dem t-Test für abhängige Stichproben.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1 Abweichungen vom Prüfplan**

Der erste Patient der Studie A zog während des Studienverlaufs sein Einverständnis zurück. Bei einem Patienten in Studie A und bei einem Patienten in Studie B wurde keine CT durchgeführt.

In Studie A wurde bei 9 Patienten kein 20-28 Stunden-Wert in den Blut- und Urinproben, in Studie B bei 2 Patienten kein 20-28 Stunden-Wert und bei 5 Patienten kein 68-72-Stunden-Wert in den Blut- oder Urinproben entweder aus Gründen der OP-Planung oder aus patientenbezogenen Gründen bestimmt. In Studie B wurde in diesen Fällen auch kein EKG abgeleitet. Von 3 Patienten liegen keine Blutparameter vor.

### **3.2 Sicherheit und Verträglichkeit**

Bei keinem der insgesamt 39 Patienten wurden subjektive Nebenwirkungen verzeichnet. Die hämodynamischen Parameter Blutdruck und Puls zeigten zu den einzelnen Messzeitpunkten kaum Veränderungen. Die im Serum gemessenen Enzymaktivitäten blieben durch die Gd-EOB-DTPA-Gabe ebenfalls unbeeinflusst. Das Gesamtbilirubin, die totale Eisenbindungskapazität und der Ferritinspiegel blieben durch die Gd-EOB-DTPA-Gabe weitgehend unverändert. (Siehe Abb. 8; Abb. 9; Abb. 10:)

Abb. 8: Hämodynamische Parameter- keine wesentliche Änderung von Blutdruck und Herzfrequenz durch die Gabe von Gd-EOB-DTPA

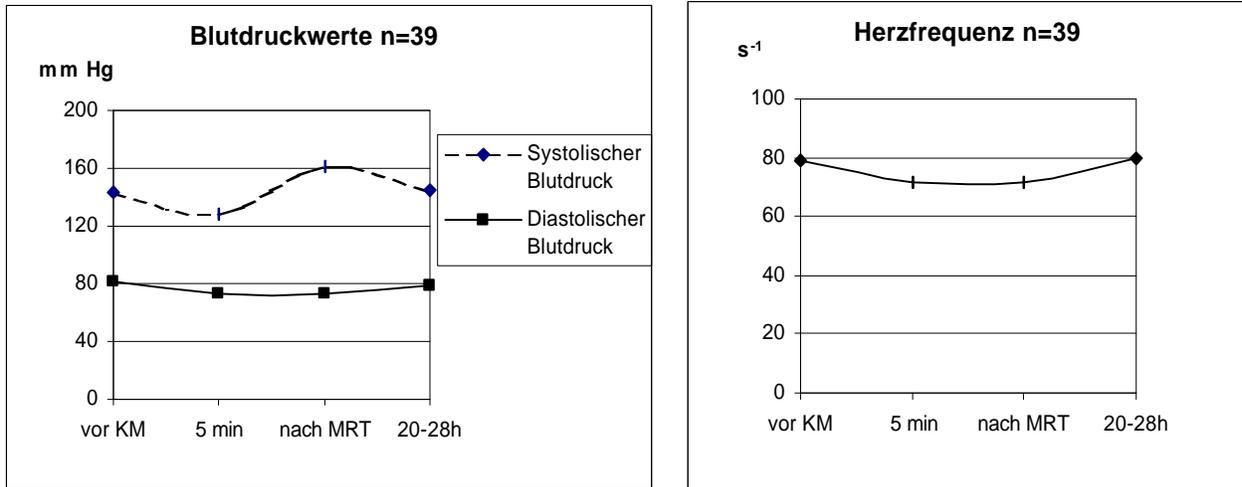


Abb. 9: Enzymaktivitäten im Serum- keine Veränderungen der Leberwerte durch Gd-EOB-DTPA-Gabe. Dies ist von besonderer Bedeutung, da sich der Gd-Komplex intrazellulär anreichert.

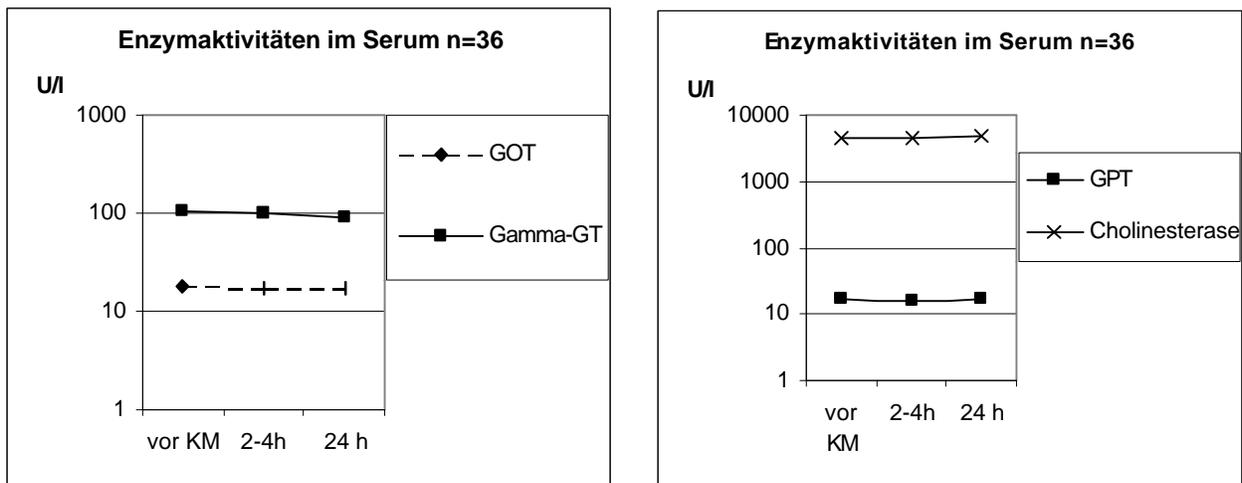
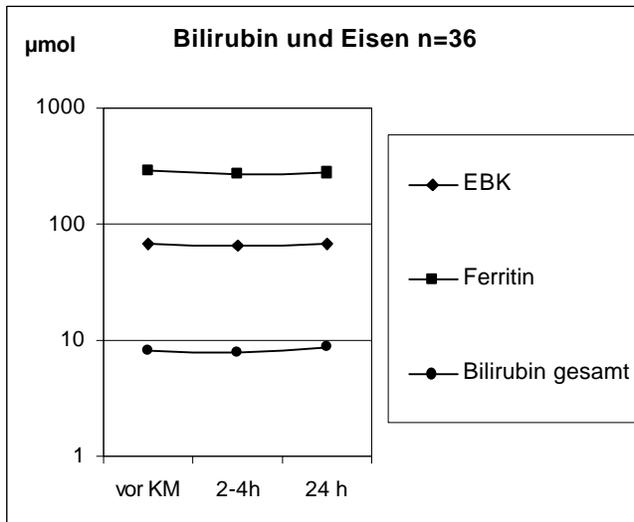


Abb. 10: Bilirubin und Eisen im Serum- keine Veränderung der totalen Eisenbindungskapazität (EBK), des Serumferritins und des Gesamtbilirubins durch die Gd-EOB-DTPA-Gabe



### 3.3 Bildgebung

#### 3.3.1 Dynamische Bildgebung

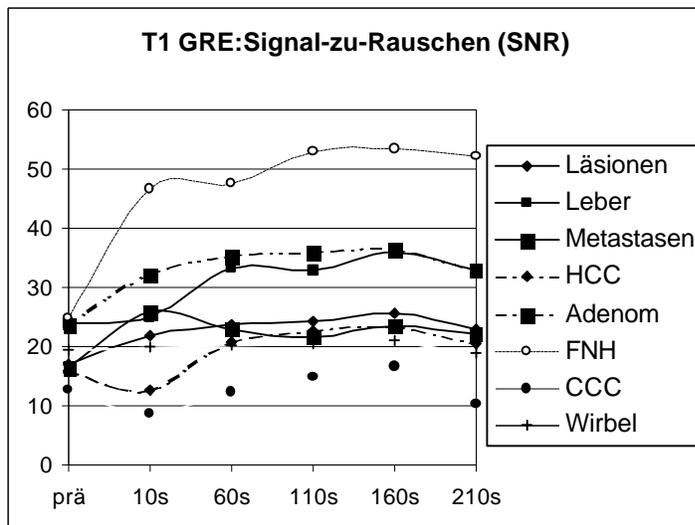
In der dynamischen Bildgebung zeigt das Signal-Rausch-Verhältnis der Leber (n=39) einen Anstieg, der im Zeitraum zwischen 10 und 60 s nach Kontrastmittelgabe am deutlichsten ist (siehe Tab. 15; Abb. 11:). Das Signal-Rausch-Verhältnis der Leber bleibt in den nächsten 100 Sekunden der dynamischen Bildgebung weitgehend gleich. Der Maximalwert wird nach 160 s erreicht, woraufhin das SNR wieder leicht abfällt. Das SNR des Wirbelkörpers (n=39) zeigt während der dynamischen Bildgebung keine wesentliche Änderung. Das mittlere SNR aller Läsionen (n=42) zeigt einen leichten kontinuierlichen Anstieg bis zum Zeitpunkt 160 s nach Injektion, wonach wieder eine leichte Abnahme erfolgt. Das SNR der Metastasen (n=19) zeigt 10 s nach Injektion einen Anstieg. Die nächsten 100 Sekunden nimmt es wieder ab und bleibt während der beiden nächsten Messzeitpunkte ungefähr gleich. Es befindet sich dabei leicht über dem Ausgangsniveau. Das SNR der HCCs (n=13) zeigt eine leichte Abnahme in den ersten 10 Sekunden nach Injektion. Anschliessend erfolgt eine Zunahme bis 160s nach Injektion und eine anschliessende Abnahme. Das SNR der CCCs (n=3) zeigt in den ersten 10 s der dynamischen

Bildgebung eine Abnahme und anschliessend eine Zunahme bis 160 s nach Injektion. In den nächsten 50 s erfolgt wieder eine deutliche Abnahme. Das SNR der Läsionen insgesamt, der Metastasen, der HCCs, der CCCs und des Wirbelkörpers liegt dabei zu allen Messzeitpunkten unterhalb des SNR der Leber. Das SNR der Adenome (n=3) zeigt einen Anstieg bis 160 Sekunden nach Injektion, welcher in den ersten 60 s am stärksten ausgeprägt ist. Anschliessend erfolgt eine Abnahme des SNR. Das SNR der FNHs (n=2) zeigt einen steilen Anstieg in den ersten 10 s nach Injektion und eine weitere langsame Zunahme bis 160 s nach Injektion. Anschliessend nimmt das SNR wieder leicht ab. Das SNR der Adenome liegt zu den Zeitpunkten 10 s, 60 s, und 110 s über dem SNR der Leber und zu den Zeitpunkten 160 s und 210 s fast auf derselben Höhe wie das SNR der Leber. Das SNR der FNHs liegt zu allen Messzeitpunkten der Dynamik über dem SNR der Leber.

Tab. 15: Signal-zu-Rauschen in der dynamischen T1 GRE-Sequenz

<b>SNR</b>	<b>Läsion n=42</b>	<b>Leber n=39</b>	<b>Wirbel n=39</b>	<b>HCC n=13</b>	<b>CCC n=3</b>	<b>Adenom n=3</b>	<b>FNH n=2</b>	<b>Meta- stasen n=19</b>
<b>Prä</b>	17,04	24,05	19,36	16,05	12,79	23,83	24,75	16,37
<b>10s</b>	22,01	25,25	19,95	12,67	8,52	32,04	46,65	26,04
<b>60s</b>	23,74	33,36	20,26	20,71	12,50	35,32	47,67	23,07
<b>110s</b>	24,23	32,96	20,53	22,62	14,77	36,07	53,08	21,54
<b>160s</b>	25,69	35,98	21,08	23,47	16,87	36,40	53,41	23,54
<b>210s</b>	22,93	32,92	18,96	20,51	10,30	32,94	52,16	22,17

Abb. 11: Signal-zu-Rauschen in der dynamischen T1 GRE-Sequenz: stärkste SNR-Zunahme bei den FNHs, schwächste SNR-Zunahme bei den CCCs



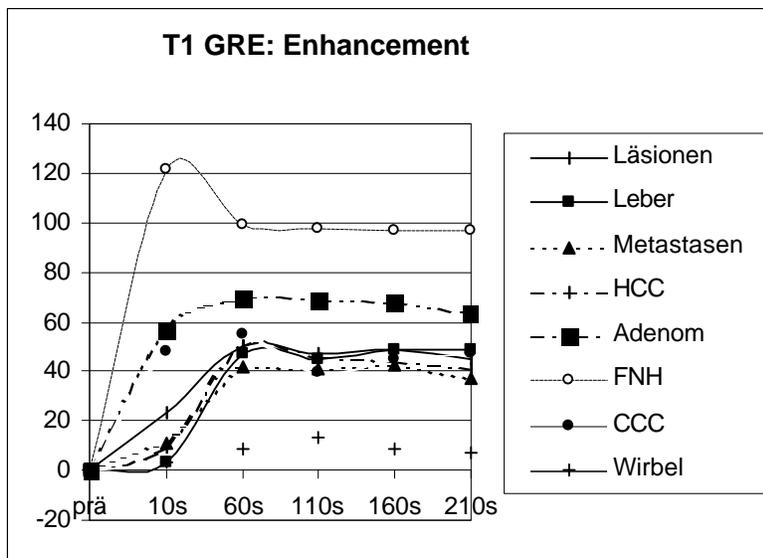
Das Enhancement der Leber (n=39) steigt in der ersten 10 s nach Injektion kaum an, nimmt jedoch in den nächsten 50 s um über 40% zu und bleibt dann auf einem Plateau (siehe Tab. 16; Abb. 12:). Das maximale Enhancement beträgt 48,6% zum Zeitpunkt 210 s nach Injektion. Das Enhancement der Läsionen (n=38) insgesamt steigt in den ersten 60 s nach Injektion fast linear auf einen Wert von etwa 50 Prozent an bleibt und dann während der restlichen Messzeitpunkte auf einem Plateau. Das maximale Enhancement der Läsionen beträgt 50,6% 60 s nach Injektion. Das Enhancement der Metastasen (n=16) steigt bis 60 s nach Injektion auf einen Wert von ungefähr 40% und zeigt bei den weiteren Messungen wenig Änderung. Das maximale Enhancement der Metastasen beträgt 42,6% zum Zeitpunkt 60 s nach Injektion (siehe Abb. 14; Abb. 15:). Das Enhancement der HCCs (n=12) zeigt während der ersten 10 s nach Injektion einen geringen und in den folgenden 50 s einen deutlichen Anstieg. Das maximale Enhancement liegt bei 50,4% zum Zeitpunkt 60 s nach Injektion. Das Enhancement der CCCs (n=3) steigt in den ersten 60 s nach Injektion deutlich an und fällt während der nächsten 50 s wieder ab, worauf in den nächsten 150 s wieder ein leichter Anstieg folgt. Das maximale Enhancement der CCCs beträgt 55,0% 60 s nach Injektion. Das Enhancement der Adenome (n=3) steigt in den ersten 60 s nach Injektion deutlich an und bleibt bis 160 s nach Injektion auf einem Plateau, worauf eine leichte Abnahme folgt. Das maximale Enhancement der Adenome beträgt 69,3% zum Zeitpunkt 60 s nach Injektion. Das Enhancement der FNHs (n=2) steigt während der ersten 10 s nach Injektion steil an, fällt während der nächsten 50 s wieder leicht ab und bleibt während der restlichen Messzeitpunkte auf einem Plateau. Das maximale

Enhancement der FNHs beträgt 121,5% 10 s nach Injektion. Das Enhancement des Wirbelkörpers (n=35) zeigt einen geringfügigen Anstieg bis 110 s nach Injektion mit anschließender kontinuierlicher Abnahme. Das maximale Enhancement des Wirbelkörpers beträgt 13,6% zum Zeitpunkt 110 s nach Injektion.

Tab. 16: Prozentwerte des Enhancements von Leber, Wirbelkörper und Läsionen

%Enhancement	Leber n=36	Läsion n=38	Wirbel n=35	CCC n=3	Adenom n=3	FNH n=2	Meta- stasen n=16	HCC n=12
10s	3,18	23,41	3,24	47,74	56,55	121,5 0	11,06	9,53
60s	47,56	50,58	8,63	55,01	69,29	99,33	42,08	50,37
110s	44,91	47,08	13,59	39,66	68,83	97,42	41,03	45,49
160s	48,62	48,42	8,67	44,91	68,24	96,85	42,62	44,05
210s	48,64	44,67	6,86	47,03	63,49	96,77	37,55	40,92

Abb. 12: Enhancement in der dynamischen T1 GRE-Sequenz- die FNHs zeigen das stärkste arterielle Enhancement, gefolgt von den Adenomen



Das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (CNR) der Läsionen insgesamt (n=42) ist vor Injektion im negativen Bereich und steigt in den ersten 10 s nach Injektion bis nahe zum Nullwert (siehe Tab. 17.; Abb. 13:). In den nächsten 50 s wird das CNR wieder negativ und zeigt zu den übrigen Messzeitpunkten keine wesentliche Änderung. Der grösste Wert wird zum Zeitpunkt 110s nach Injektion gemessen. Das CNR der Metastasen (n=19) beginnt mit einem negativen Wert, nähert sich in den ersten 10 Sekunden nach Injektion dem Nullwert und zeigt an den weiteren Messzeitpunkten eine kontinuierliche Abnahme. Der grösste Wert ist zum Zeitpunkt 210 s nach Injektion erreicht. Das CNR der HCCs (n=13) ändert sich bis zum Zeitpunkt t=10 s fast nicht, nimmt bis zum Zeitpunkt t=110 s ab, steigt bis zum Zeitpunkt t=160 s wieder an und zeigt bis zum letzten Messzeitpunkt t=210 s wieder eine leichte Abnahme. Der grösste Abstand zum Nullwert wird zum Zeitpunkt t=110 s erreicht. Das CNR der CCCs (n=3) liegt vor Kontrastmittelgabe im negativen Bereich, nähert sich in den ersten 10 s nach Injektion dem Nullwert und zeigt anschliessend bis zum Zeitpunkt t=160 s eine kontinuierliche Abnahme. Bis zum Zeitpunkt t=210 s erfolgt wieder eine Zunahme des CNR. Der grösste Abstand zum Nullwert für das CNR der CCCs wird zum Zeitpunkt 160 s nach Injektion erreicht. Das CNR der Adenome (n=3) liegt vor Kontrastmittelgabe im positiven Bereich und steigt bis 10 s nach Injektion deutlich. Bis zum Zeitpunkt t=160 s nimmt das CNR der Adenome wieder ab und steigt bis zum Zeitpunkt t=210 s nochmals deutlich an. Das CNR der FNHs (n=2) liegt vor Kontrastmittelgabe im positiven Bereich. Nach Injektion steigt es bis zum Zeitpunkt t=160 s an und nimmt anschliessend wieder leicht ab.

Tab. 17: CNR-Werte in der dynamischen T1-GRE-Sequenz

<b>CNR</b>	<b>Läsionen n=42</b>	<b>Metastasen n=19</b>	<b>HCC n=13</b>	<b>CCC n=3</b>	<b>Adenom n=3</b>	<b>FNH n=2</b>
<b>prä</b>	-12,20	-24,02	-9,14	-18,88	19,56	40,37
<b>10s</b>	-0,72	-12,10	-8,21	-13,13	58,32	85,84
<b>60s</b>	-18,07	-32,52	-10,41	-23,89	10,06	101,65
<b>110s</b>	-19,89	-32,79	-25,41	-32,36	7,87	118,06
<b>160s</b>	-17,24	-36,60	-6,41	-32,78	5,37	122,57
<b>210s</b>	-17,13	-43,65	-9,74	-14,21	37,21	118,49

Abb. 13: Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisse in der dynamischen T1-GRE Sequenz

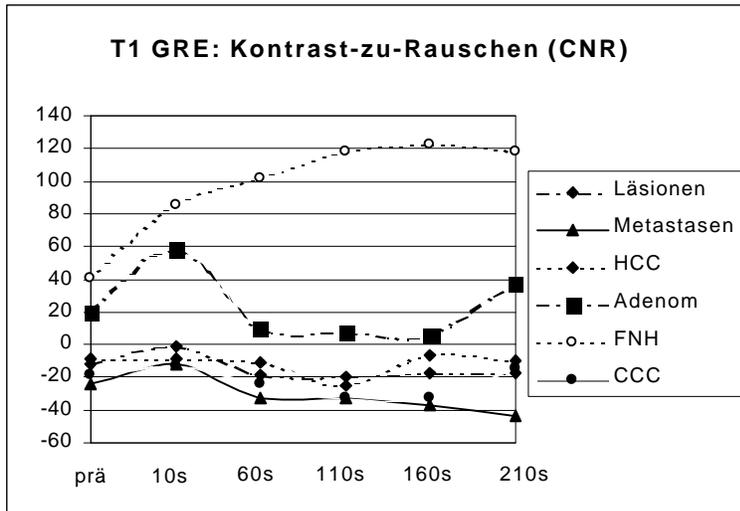
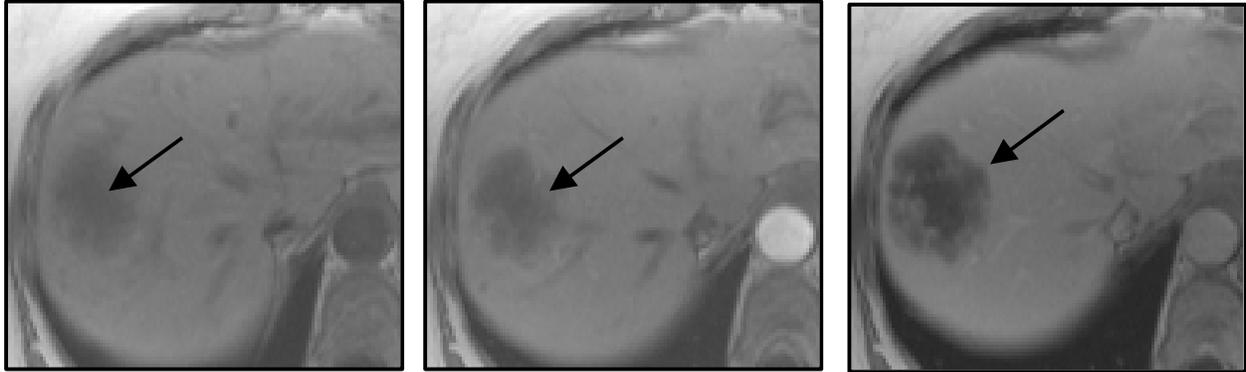


Abb. 14: Die Abbildungen zeigen eine hypervaskularisierte Metastase eines Leiomyosarkoms (Pfeil) in der T1-gewichteten GRE-Sequenz (TR/TE/ $\alpha$  141,8/4,1/75) zu den Zeitpunkten nativ, 10 s und 50 s nach Gabe von Gd-EOB-DTPA. 10 s nach Injektion zeigt die Metastase ein deutliches Enhancement, das nach 50 s wieder abgenommen hat.



Abb. 15: Die Abbildungen zeigen die hypovaskularisierte Metastase (Pfeil) eines Adenokarzinoms vor Kontrastmittelgabe sowie 10 s und 50 s nach Gabe von Gd-EOB-DTPA (TR/TE/ $\alpha$  141,8/4/75). Peripheres Enhancement der zentral nekrotischen Läsion mit einem Maximum in der portalvenösen Phase



### 3.3.2 Gefäßdarstellung

#### 3.3.2.1 Gefäßdarstellung mit der dynamischen T1-gewichteten GRE-Sequenz

Bei 10 Patienten wurden die Signalintensitäten in der dynamischen Bildgebung für die Aorta, den Truncus coeliacus, die Arteria mesenterica superior und die Pfortader nach Gabe von Gd-EOB-DTPA gemessen. Die Aorta zeigt nach Gabe von Gd-EOB-DTPA die stärkste Zunahme und die stärkste absolute Signalintensität zum Zeitpunkt 10s nach Injektion. Anschliessend erfolgt eine fast lineare Abnahme. Bei der Arteria mesenterica superior wird die maximale Signalintensität zum Zeitpunkt 10 Sekunden nach Injektion erreicht. Anschliessend erfolgt eine kontinuierliche Intensitätsabnahme. Die Signalintensitäten liegen zu allen Zeitpunkten unterhalb der Intensitäten in der Aorta. Der Truncus coeliacus zeigt einen fast identischen Intensitätsverlauf wie die Arteria mesenterica superior bei etwas geringerer Signalstärke. Bei der V. portae wird das Intensitätsmaximum 60 Sekunden nach Injektion erreicht. Anschliessend erfolgt eine fast lineare Abnahme. Bei der V. cava inf. wird das Intensitätsmaximum 60 Sekunden nach Injektion erreicht. Die V. cava inf. zeigt zu allen Zeitpunkten die niedrigste Signalintensität der gemessenen Strukturen. Der Signalintensitätsverlauf ist nach Gabe von Gd-DTPA für alle gemessenen Strukturen ähnlich (siehe Abb. 16:). Die Signalintensität ist nach

Gabe von Gd-DTPA um etwa das doppelte höher als nach Gabe von Gd-EOB-DTPA (siehe Tab. 18.; Tab. 19:).

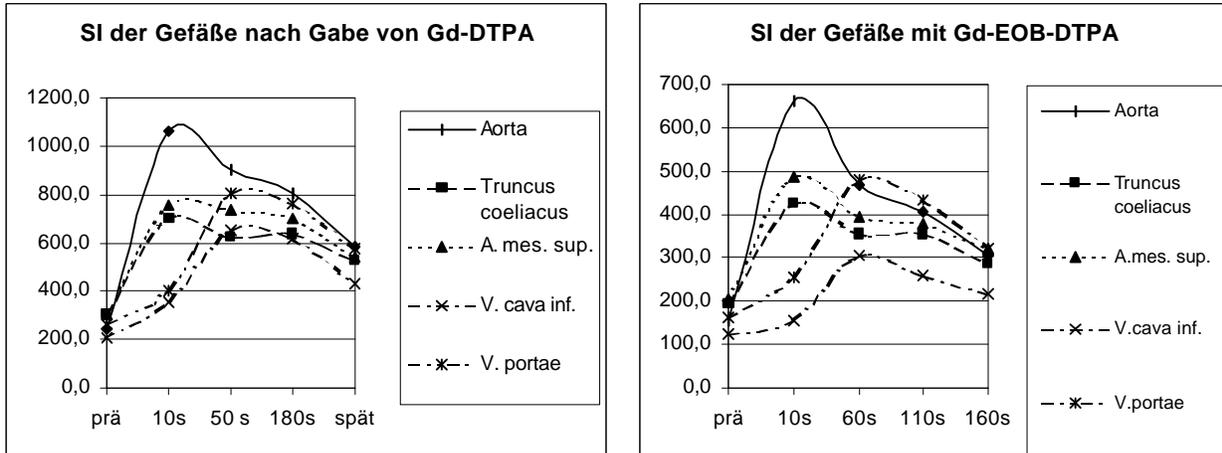
Tab. 18: Signalintensitäten der Gefäße nach Gabe von Gd-EOB-DTPA (n=10)

<b>SI</b>	<b>Aorta</b>	<b>Truncus</b>	<b>A.mes.sup.</b>	<b>V.cava inf.</b>	<b>V.portae</b>
<b>Prä</b>	154,57	194,83	203,75	123,09	161,47
<b>10s</b>	661,94	425,03	486,83	155,94	255,36
<b>60s</b>	467,53	356,91	394,83	304,74	480,33
<b>110s</b>	407,01	355,65	379,96	260,97	431,35
<b>160s</b>	304,27	284,95	321,62	216,49	319,30

Tab. 19: Signalintensitäten der Gefäße nach Gabe von Gd-DTPA (n=17)

<b>SI</b>	<b>Aorta</b>	<b>Truncus</b>	<b>A.mes.sup.</b>	<b>V.cava inf.</b>	<b>V.portae</b>
<b>Prä</b>	239,5	308,0	308,4	208,0	261,5
<b>10s</b>	1058,2	699,2	759,0	351,2	402,9
<b>50 s</b>	900,3	622,0	733,7	650,6	804,8
<b>180s</b>	806,5	638,9	703,5	616,6	765,5
<b>Spät</b>	580,3	527,8	539,8	433,3	573,5

Abb. 16: Signalintensitäten der Gefäße in der dynamischen T1-GRE-Sequenz nach Gabe Gd-DTPA und von Gd-EOB-DTPA



### 3.3.2.2 Gefäßdarstellung mit der 3D-Sequenz

In einem Kollektiv von 13 Patienten wurden die Signalintensitäten der Leber sowie der Aorta, des Truncus coeliacus, der A. mesenterica superior, der V. portae und der V. cava inf. in einer 2D GRE-Sequenz und einer 3D VIBE-Sequenz gemessen.

Die Auswertung ergibt für die T1-gewichtete 2D GRE-Sequenz in allen gemessenen Strukturen eine höhere Signalintensität und ein höheres SNR (siehe Abb. 17:). Das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis zwischen Leber und Läsionen in der portalvenösen Phase ist in der 2D GRE-Sequenz höher, der gepaarte t-Test für verbundene Stichproben ergibt jedoch keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,47$ ). Das Enhancement der kleinen arteriellen Gefäßstrukturen Truncus coeliacus und Arteria mesenterica superior ist in der VIBE-Sequenz in der arteriellen Phase signifikant höher ( $p=0,01$  und  $p=0,007$ ) (siehe Abb. 18; Abb. 21; Abb. 22:). Der Kontrast zwischen Leber und Läsionen ist in der VIBE-Sequenz in der portalvenösen Phase signifikant höher ( $p=0,04$ ). 2 von 3 Auswertern detektierten mit der VIBE-Sequenz im Vergleich zur 2D GRE-Sequenz 68 statt 63 und 68 statt 66 Läsionen. Ein Auswerter detektierte mit beiden Sequenzen 64 Läsionen (siehe Abb. 20:). Bei der Segmentzuordnung bewertete Auswerter 1 mit der VIBE-Sequenz 46 Lebersegmente als sicher betroffen, 5 als vielleicht betroffen, Auswerter 2 bewertete 39 Segmente als sicher betroffen, 7 als vielleicht betroffen und Auswerter 3 bewertete 44 Segmente als sicher betroffen und 5 als vielleicht betroffen. Mit der 2D GRE-Sequenz bewertete Auswerter 1 41 Segmente als sicher betroffen, 2 als vielleicht betroffen, Auswerter 2

bewertete 43 Segmente als sicher betroffen, 8 als vielleicht betroffen und Auswerter 3 bewertete 38 Segmente als sicher betroffen und 6 als vielleicht betroffen (siehe Abb. 19:). Alle drei Auswerter bewerteten die Gefäßdarstellung mit der VIBE-Sequenz im Vergleich zur 2D GRE-Sequenz als besser (siehe Tab. 20:). Die Klassifizierung und Charakterisierung der Läsionen ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Sequenzen. Auswerter 2 und 3 bewerteten die Klassifizierungs- und Charakterisierungssicherheit mit der VIBE-Sequenz besser als mit der 2D GRE-Sequenz. Der Unterschied war in keinem der Fälle signifikant. Auswerter 1 bewerte die Klassifizierungssicherheit mit der VIBE-Sequenz als schlechter. Der Unterschied war nicht signifikant ( $p=0,4$ ).

Abb. 17: SNR in der 2D GRE- und in der VIBE-Sequenz. Die 2D GRE-Sequenz liefert ein höheres SNR

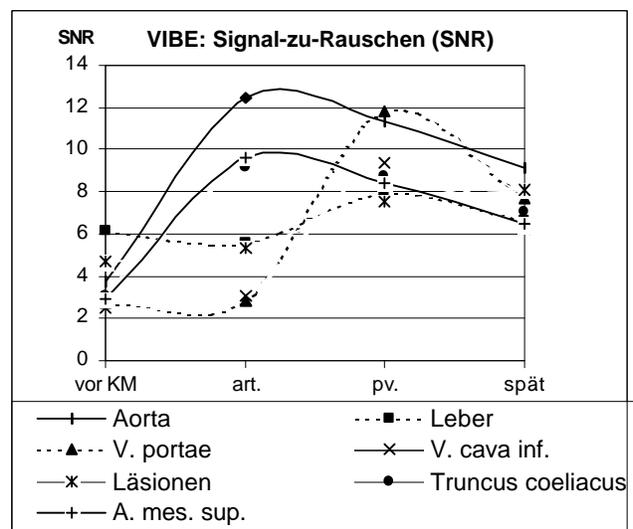
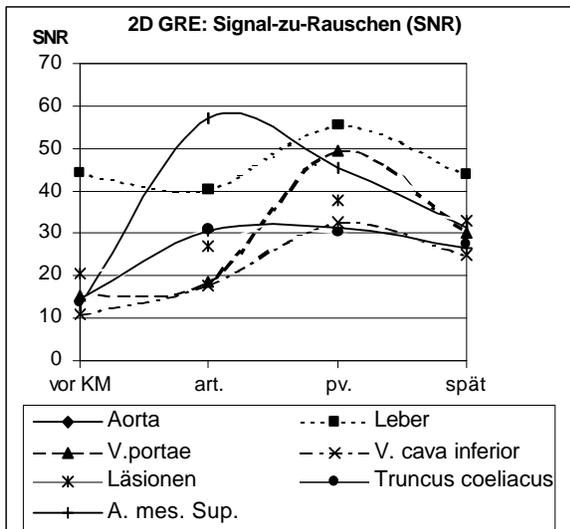
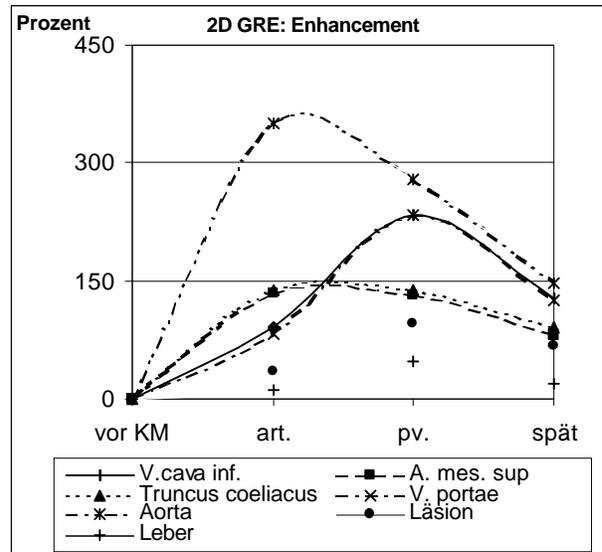
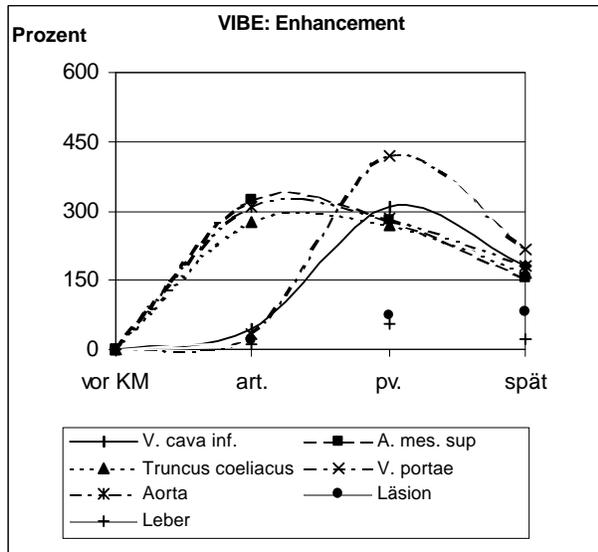


Abb. 18: Enhancement in der 2D GRE- und in der VIBE-Sequenz. Signifikant höheres Enhancement der kleinen intrahepatischen Gefäßstrukturen in der VIBE-Sequenz



Tab. 20: Alle drei Auswerter bewerteten die Gefäßdarstellung mit der VIBE-Sequenz im Vergleich zur GRE-Sequenz als besser. Die Sicherheit der Klassifizierung und Charakterisierung der Läsionen ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Sequenzen.

<b>Auswerter 1</b>	VIBE	GRE	p-Wert
Leberarterie	4,69	1,92	0,002
Lebervene	4,31	3,31	0,06
Pfortader	4,85	3,62	0,005
Klassifizierung	4,77	4,9	0,4
Charakterisierung	4,24	4,22	0,88
<b>Auswerter 2</b>	VIBE	GRE	p-Wert
Leberarterie	4,46	1,69	0,002
Lebervene	3,59	2,77	0,066
Pfortader	4,23	2,77	0,003
Klassifizierung	4,29	4,18	0,48
Charakterisierung	4,03	3,79	0,12
<b>Auswerter 3</b>	VIBE	GRE	p-Wert
Leberarterie	4,15	1,42	0,003
Lebervene	4,15	1,25	0,002
Pfortader	4,85	3,75	0,01
Klassifizierung	4,61	4,45	0,36
Charakterisierung	3,97	3,84	0,64

Abb. 19: 2 von 3 Auswertern erzielten mit der VIBE-Sequenz eine höhere Sicherheit bei der Beurteilung der Segmentzuordnung der Läsionen im Vergleich zur 2D GRE-Sequenz.

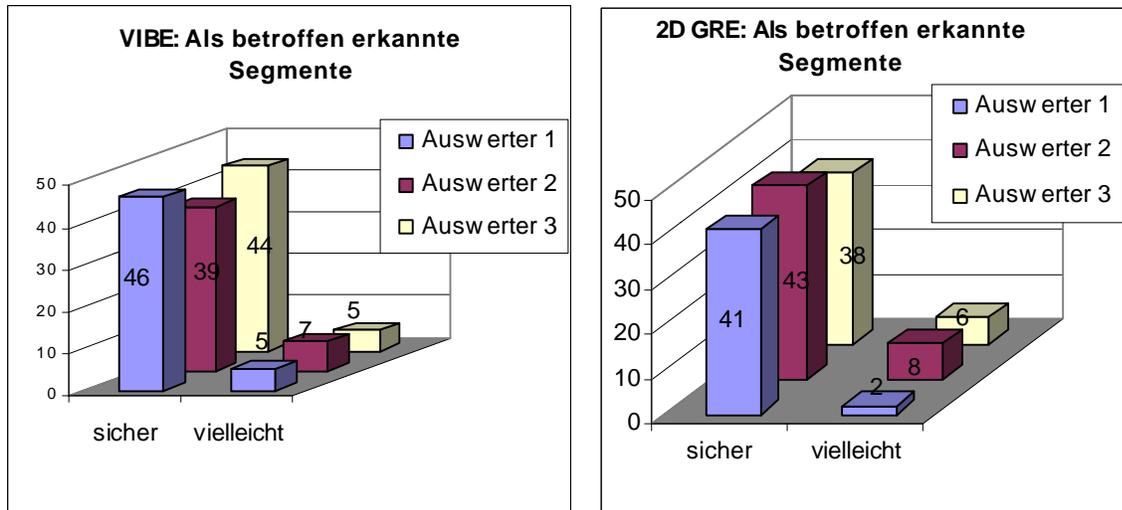


Abb. 20: 2 von 3 Auswertern detektierten mit der VIBE-Sequenz mehr Läsionen als mit der 2D GRE-Sequenz, ein Ausw erner detektierte auf beiden Sequenzen gleich viele Läsionen.

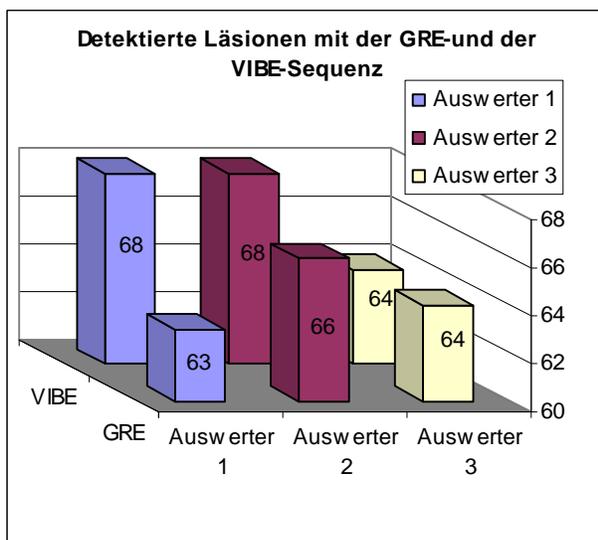


Abb. 21: Darstellung eines HCC mit der 3D-Sequenz bei Gabe von Gd-EOB-DTPA. In der arteriellen Phase ist das den Tumor versorgende Gefäß (Tumorfeeder) deutlich erkennbar (Pfeil). In der portalvenösen Phase zeigen sich arteriovenöse Shunts am Rand des Tumors (gestrichelte Pfeile). (TR/TE/ $\alpha$ 142/4,1/75)

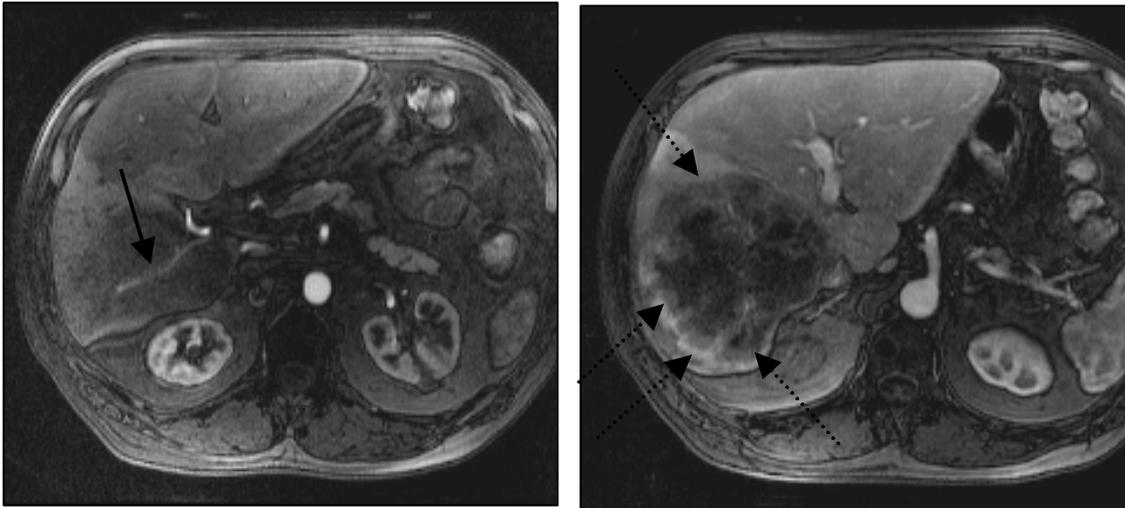
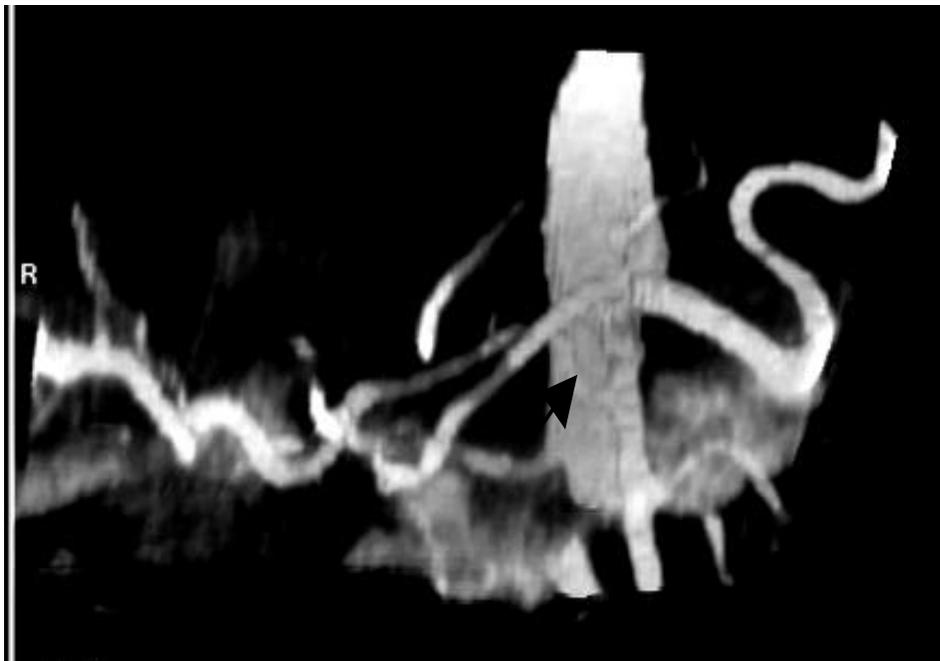


Abb. 22: 3D-Rekonstruktion einer VIBE-Sequenz nach Gabe von Gd-EOB-DTPA. Es ist eine zusätzliche arterielle Gefäßversorgung der Leber (Pfeil) aus der A. mesenterica superior (Truncus hepatomesentericus) erkennbar. (TR/TE/ $\alpha$  142/4,1/75)



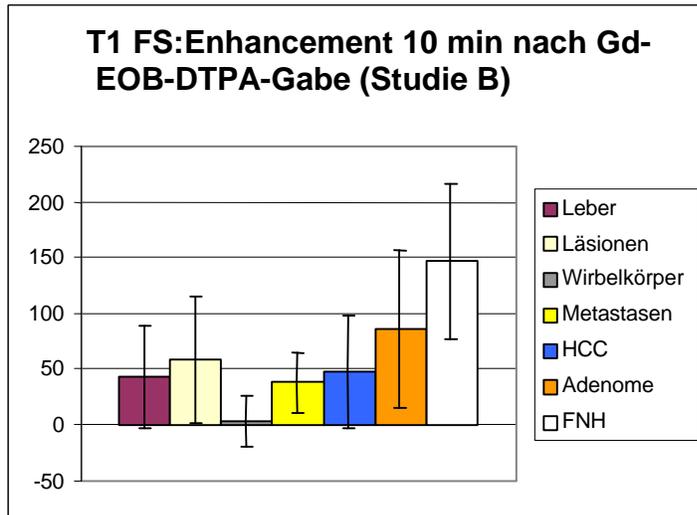
### 3.3.3 Leberspezifische Kontrastgebung

Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis, das Enhancement sowie das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis wird in Studie A und in Studie B für die Leber, den Wirbelkörper und für die Läsionen bestimmt. Da nur für Studie B Werte für den Zeitpunkt ca. 8 Minuten nach Kontrastmittelgabe vorliegen, während zu den Zeitpunkten vor und 20 Minuten nach Injektion in beiden Studien Werte gemessen wurden, werden für die Mittelwerte vor und 20 Minuten nach Kontrastmittelgabe beide Studien einbezogen, während sich der Mittelwert für die Messungen 10 Minuten nach Kontrastmittelgabe nur aus Studie B ergibt (siehe Tab. 21: ,Abb. 23:). Die statistischen Tests zwischen dem 10- und dem 20-Minuten-Wert werden mit dem t-Test für verbundene Stichproben nur für Studie B durchgeführt. In der Studie B wurde 10 min nach Injektion das Enhancement in der fettgesättigten T1-Sequenz bestimmt. Das Enhancement der Leber (n=17) beträgt 43,3%, das mittlere Enhancement aller Läsionen (n=21) beträgt 58,1%. Das Enhancement der Wirbelkörper (n=17) beträgt 3,2%, d.h. es findet keine Kontrastmittelaufnahme statt. Obwohl es sich bei den Metastasen (n=6) um Fremdgewebe handelt, zeigen sie ein Enhancement von 37,7%, das Enhancement der HCCs (n=8) beträgt 47,3%, das Enhancement der Adenome (n=3) beträgt 84,9% und das Enhancement der FNHs (n=2) beträgt 145,9%.

Tab. 21: Prozentuales Enhancement in der fettgesättigten T1w-Sequenz ca. 10 min nach Injektion (Studie B)

<b>Enhancement nach 10 min</b>	<b>Leber n=17</b>	<b>Läsionen n=21</b>	<b>Wirbel n=17</b>	<b>Metastasen n=6</b>	<b>HCC n=8</b>	<b>Adenom n=3</b>	<b>FNH n=2</b>
	43,26	58,11	3,42	37,66	47,35	84,89	145,90

Abb. 23: Enhancement ca. 10 min nach Gd-EOB-DTPA-Gabe (Studie B)

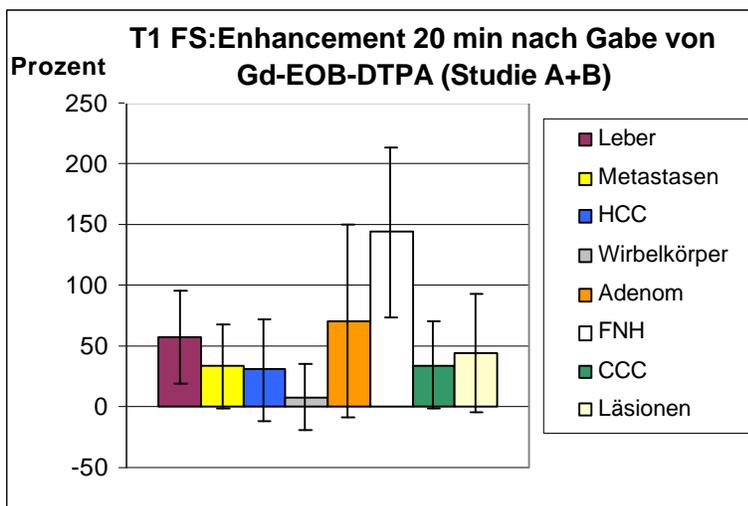


20 Minuten nach Injektion wurde das Enhancement in der fettgesättigten T1w-Sequenz bestimmt (siehe Tab. 22.; Abb. 24:). Dabei wurden die Werte der Studie A und der Studie B zusammen verwendet. Das Leberparenchym (n=38) zeigt ein Enhancement von 56,9%. Dies stellt eine Steigerung im Vergleich zum 10-Minuten-Wert dar. Der Vergleich der Werte aus Studie B für das Leberparenchym zum Zeitpunkt 10 Minuten und 20 Minuten nach Kontrastmittelgabe ergibt jedoch keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,85$ ). Das Enhancement aller Läsionen (n=42) beträgt nach 20 Minuten 44,2%. Dies stellt eine Abnahme im Vergleich zum 10-Minuten-Wert dar, die jedoch im Test für Studie B nicht signifikant ist ( $p=0,24$ ). Das Enhancement der Metastasen (n=19) beträgt nach 20 Minuten 33,6% (siehe Abb. 27.; Abb. 36:). Damit ist eine nicht-signifikante Abnahme erfolgt ( $p=0,86$ ). Das Enhancement der HCCs (n=13) beträgt 30,6%, womit eine nicht-signifikante Abnahme ( $p=0,07$ ) des Enhancements im Vergleich zum 10-Minuten-Wert vorliegt. Das Enhancement der Wirbelkörper (n=38) beträgt 7,6%, was eine Steigerung ( $p=0,04$ ) im Vergleich zum 10-Minuten-Wert bedeutet. Das Enhancement der Adenome (n=3) beträgt 70,5%, was eine Abnahme im Vergleich zum 10-Minuten-Wert darstellt. Das Enhancement der FNHs (n=2) beträgt 143,9% und das Enhancement der CCCs (n=3) beträgt 34,5%. Aufgrund der geringen Zahl wird hier auf einen Test verzichtet.

Tab. 22: Prozentuales Enhancement in der fettgesättigten T1w-Sequenz 20 min nach Injektion von Gd-EOB-DTPA

Enhancement nach 20 min	Leber n=38	Läsion n=42	Wirbel n=38	Meta stasen n=19	HCC n=13	Adenom n=3	FNH n=2	CCC n=3
	56,92	44,24	7,55	33,61	30,67	70,52	143,94	34,47

Abb. 24: Enhancement in der fettgesättigten T1w-Sequenz nach 20 min

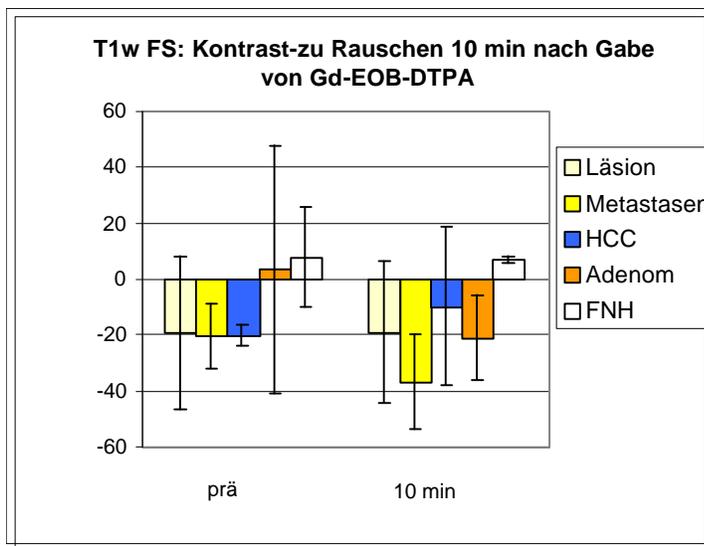


In der T1w FS-Sequenz beträgt in Studie B das CNR der Läsionen (n=21) in der nativen Bildgebung  $-19,3 \pm 27,48$  (siehe Tab. 23.; Abb. 25:). Das CNR der Metastasen (n=6) beträgt  $-20,30 \pm 11,85$ . Das CNR der HCCs (n=8) beträgt  $-20,10 \pm 3,76$ . Das CNR der Adenome (n=3) beträgt  $3,32 \pm 44,25$ . Das CNR der FNHs (n=2) beträgt  $7,79 \pm 14,62$ . 8 Minuten nach Gd-EOB-DTPA zeigt das CNR der Läsionen mit  $-19,05 \pm 25,30$  nur eine geringe Änderung. Die Änderung des CNR der Metastasen fällt mit  $-36,70 \pm 16,83$  stärker aus, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant ( $p=0,07$ ). Das CNR der HCCs beträgt nach 10 Minuten  $-9,73 \pm 28,15$ , was ebenfalls keine signifikante Änderung darstellt ( $p=0,32$ ). Das CNR der Adenome beträgt nach 10 min  $-20,93 \pm 15,21$ . Das CNR der FNHs beträgt nach 10 min  $6,98 \pm 1,44$ . Aufgrund der geringen Anzahl wird für Adenome und FNHs auf einen statistischen Test verzichtet.

Tab. 23: CNR-Werte in der fettgesättigten T1w-Sequenz vor Injektion und nach 10 min

CNR	Läsion n=21	Metastasen n=6	HCC n=8	Adenom n=3	FNH n=2
Prä KM	-19,31	-20,30	-20,10	3,32	7,79
10 min	-19,05	-36,70	-9,73	-20,93	6,98

Abb. 25: CNR vor und 10 min nach Injektion von Gd-EOB-DTPA für Studie B- das CNR ist für Metastasen und Adenome erhöht, für die Läsionen insgesamt, für HCCs und FNHs erniedrigt.



In den Studien A und B zusammen beträgt das CNR der Läsionen (n=42) in der nativen T1w FS-Sequenz  $-17,60 \pm 22,57$  (siehe Tab. 24., Abb. 26.). Das CNR der Metastasen (n=19) beträgt  $-18,21 \pm 16,81$ . Das CNR der HCCs (n=13) beträgt  $-18,35 \pm 7,82$ . Das CNR der CCCs (n=3) beträgt  $-10,26 \pm 7,57$ . Das CNR der Adenome (n=3) beträgt  $3,32 \pm 44,25$ . Das CNR der FNHs (n=2) beträgt  $7,79 \pm 17,62$ . 20 min nach Injektion beträgt das CNR der Läsionen  $-22,66 \pm 24,61$ . Das CNR der Metastasen beträgt  $-28,24 \pm 21,60$ . Das CNR der HCCs beträgt  $-15,76 \pm 23,31$ . Das CNR der CCCs beträgt  $-26,09 \pm 20,02$ . Das CNR der Adenome beträgt  $-15,27 \pm 12,08$ . Das CNR der FNHs beträgt  $4,49 \pm 4,28$ . Der Unterschied ist nur für die Metastasen signifikant ( $p=0,003$ ).

Tab. 24: CNR-Werte in der fettgesättigten T1w- Sequenz vor Injektion und nach 20 min

CNR	Läsion n=42	Metastasen n=19	HCC n=13	CCC n=3	Adenom n=3	FNH n=2
<b>prä</b>	-17,60	-18,21	-18,35	-10,26	3,32	7,79
<b>20 min</b>	-22,66	-28,24	-15,76	-26,09	-15,27	4,49

Abb. 26: CNR-Werte für Studie A und B vor und 20 Minuten nach Injektion. Das CNR ist für die Läsionen insgesamt, die Metastasen, die CCCs und die Adenome erhöht und für die HCCs und FNHs verringert.

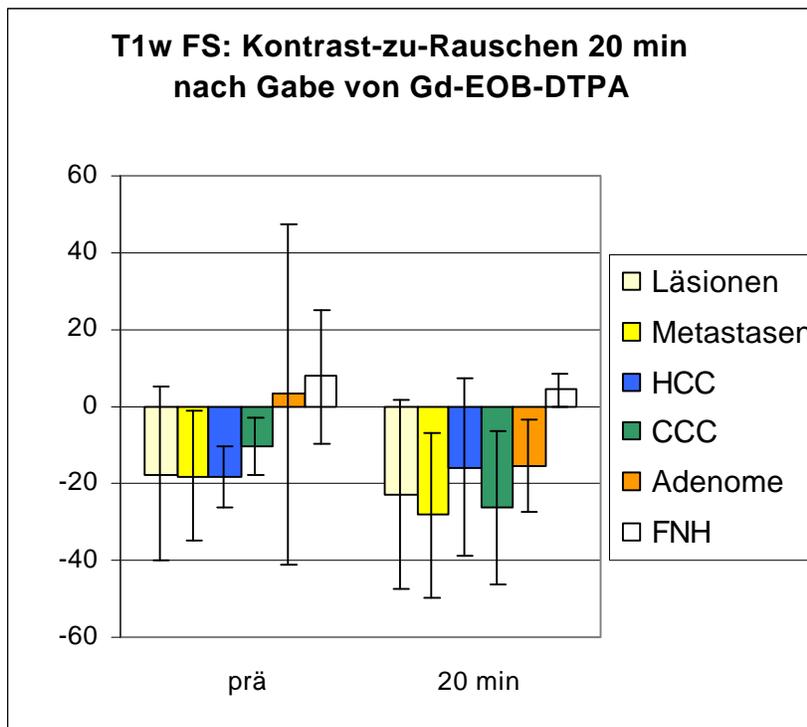
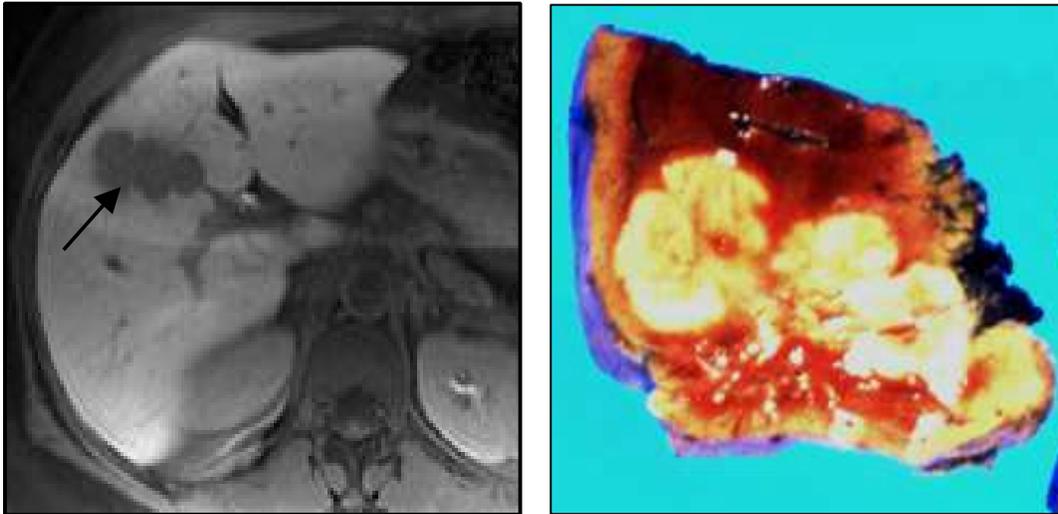


Abb. 27: Die Abbildung zeigt die Metastase eines Plattenepithelkarzinoms 20 min nach Gabe von Gd-EOB-DTPA (Pfeil). Aufgrund der Kontrastmittelaufnahme in der Leber und der fehlenden Kontrastmittelaufnahme in der Metastase ergibt sich ein hoher Kontrast. Rechts ist eine Abbildung des Resektates zu sehen. (TR/TE/ $\alpha$  124/ 4,1 / 75)



### 3.3.4 Zeitfenster der leberspezifischen Kontrastgebung

Um das Zeitfenster zu bestimmen, in dem in der hepatozytenspezifischen Bildgebung durch Gd-EOB-DTPA die höchstmögliche Signalintensität erzielt wird, wurde bei 33 Patienten die Signalintensität von Leberparenchym und Läsionen in einer weiteren T1-gewichteten GRE-Sequenz mit Fettsättigung bestimmt, die in einem Zeitraum zwischen 10 und 20 Minuten nach Injektion angefertigt wurde. Für das Lebergewebe und die Läsionen wird das höchste SNR im Zeitraum 11 bis 12 Minuten nach Injektion erzielt (siehe Abb. 28; Abb. 29).

Abb. 28: SNR der Leber in der fettgesättigten T1w GRE-Sequenz. Das SNR ist 11 bis 12 min nach Injektion von Gd-EOB-DTPA am höchsten

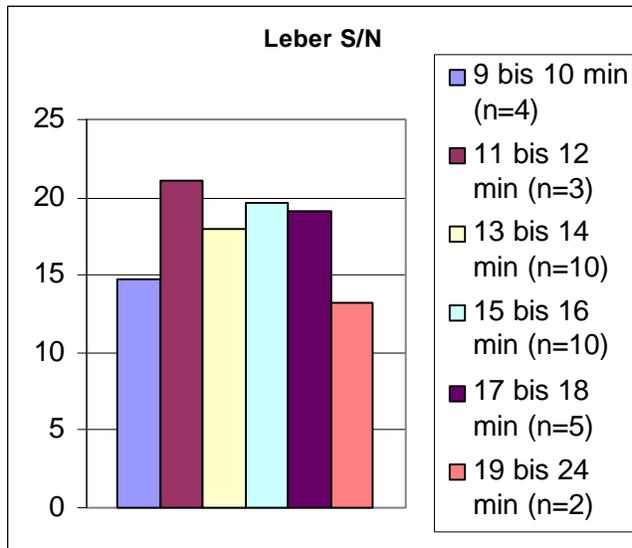
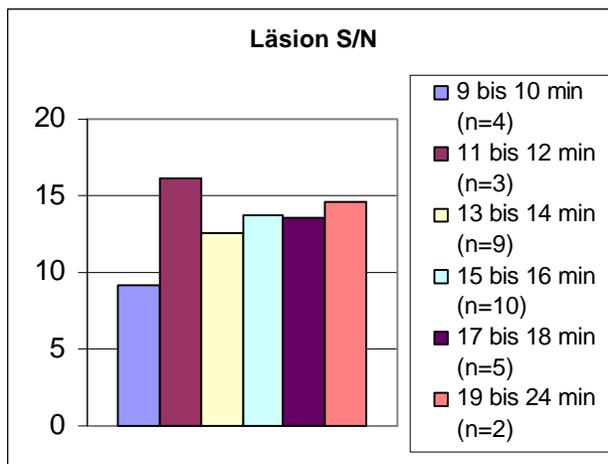


Abb. 29: SNR der Läsionen in der fettgesättigten T1w GRE-Sequenz. Das SNR ist 11 bis 12 min nach Injektion von Gd-EOB-DTPA am höchsten



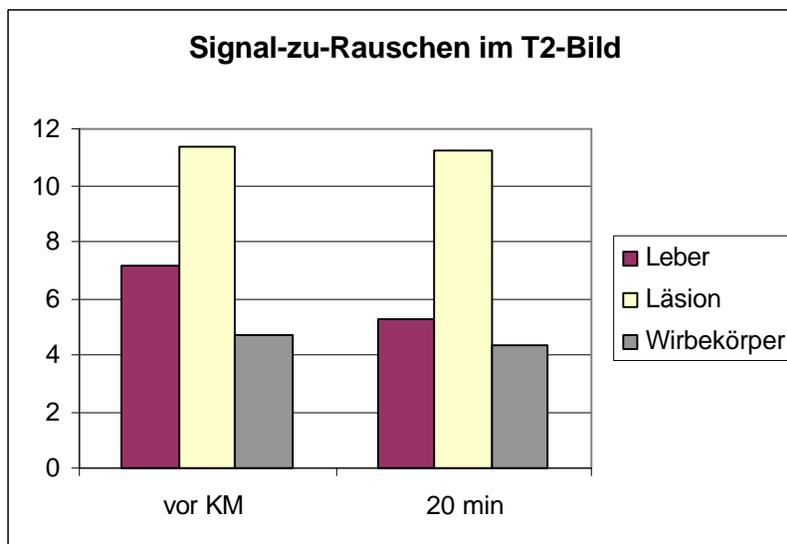
Im T2-gewichteten Bild zeigen die Strukturen Leberparenchym, Läsionen und Wirbelkörper 20 Minuten nach Gd-EOB-DTPA-Gabe keine Zunahme des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses (siehe Tab. 25; Abb. 30:). Der Unterschied in den SNRs war in keinem der drei Fälle signifikant ( $p=0,06$ ;

$p=0,91$ ;  $p=0,79$ ). Das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis zwischen Leber und Läsionen zeigt ebenfalls keine signifikante Zunahme ( $p=0,23$ ).

Tab. 25: SNR-Werte im T2w-Bild vor und 20 min nach Injektion

T2w FS	Leber n=22	Läsion n=21	Wirbel n=22
vor KM	7,16	11,39	4,68
Nach 20 min	5,27	11,26	4,33

Abb. 30: Signal-zu-Rauschen im T2w-Bild: zwischen den Werten vor und 20 min nach Injektion von Gd-EOB-DTPA besteht kein signifikanter Unterschied

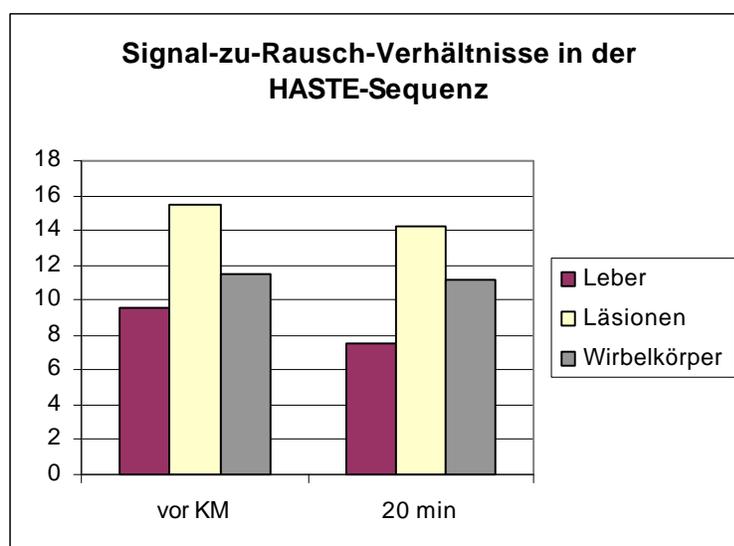


In der HASTE-Sequenz zeigen die Strukturen Leberparenchym, Läsionen und Wirbelkörper keine signifikante Zunahme des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses. ( $p=0,10$ ;  $p=0,88$ ;  $p=0,57$ ) (siehe Tab. 26.; Abb. 31.). Das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis zwischen Leber und Läsionen zeigt ebenfalls keine signifikante Zunahme ( $p=0,83$ ).

Tab. 26: SNR-Werte für die HASTE-Sequenz

HASTE	Leber n=17	Läsion n=21	Wirbel n=17
vor KM	9,62	15,49	11,48
Nach 10 min	7,57	14,22	11,12

Abb. 31: SNR in der HASTE-Sequenz- zwischen den Werten vor und 20 min nach Injektion von Gd-EOB-DTPA besteht kein signifikanter Unterschied



### 3.3.5 Galleausscheidung

In der T1-gewichteten HR-Sequenz (n=16) zeigt die Gallenblase im nativen Bild ein SNR von 4,18, der Ductus choledochus zeigt ein SNR von 3,89, der Ductus hepaticus dexter zeigt ein SNR von 3,69 und der Ductus hepaticus sinister zeigt ein SNR von 3,85 (siehe Tab. 27; Abb. 32). Ca. 20 min nach Gabe von Gd-EOB-DTPA zeigt die Gallenblase ein SNR von 29,52, der Ductus choledochus zeigt ein SNR von 22,41, der Ductus hepaticus dexter zeigt ein SNR von 25,23 und der Ductus hepaticus sinister zeigt ein SNR von 28,03. Ca. 36 min nach Gabe von Gd-EOB-DTPA zeigt die Gallenblase ein SNR von 26,02, der Ductus choledochus zeigt ein SNR von 15,87, der Ductus hepaticus dexter zeigt ein SNR von 14,75 und der Ductus hepaticus sinister zeigt ein SNR von 15,70. Das CNR der Gallenblase im Vergleich zum Leberparenchym beträgt

in der T1w HR-Sequenz vor Gabe von Gd-EOB-DTPA -12,39, das CNR des Ductus choledochus beträgt -10,47, das CNR des Ductus hepaticus dexter beträgt -10,94 und das CNR des Ductus hepaticus sinister beträgt -11,42 (siehe Tab. 28; Abb. 33). Ca. 20 min nach Gabe von Gd-EOB-DTPA beträgt das CNR der Gallenblase -14,18, das CNR des Ductus choledochus beträgt -6,30, das CNR des Ductus hepaticus dexter beträgt -4,46 und das CNR des Ductus hepaticus sinister beträgt -10,00. Ca. 36 min nach Gabe von Gd-EOB-DTPA beträgt das CNR der Gallenblase 28,32, das CNR des Ductus choledochus beträgt 7,91, das CNR des Ductus hepaticus dexter beträgt 3,75 und das CNR des Ductus hepaticus sinister beträgt 3,10.

Tab. 27: Signal-zu-Rausch-Verhältnisse der Gallengangstrukturen in der T1w HR-Sequenz

<b>T1w HR: S/N n=16</b>	<b>Gallenblase</b>	<b>Ductus choledochus</b>	<b>Ductus hepaticus dext.</b>	<b>Ductus hepaticus sin.</b>
Nativ	4,18	3,89	3,69	3,85
20 min	29,52	22,41	25,23	28,03
36 min	26,02	15,87	14,75	15,70

Tab. 28: Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisse der Gallengangstrukturen in der T1w HR-Sequenz

<b>T1w HR: C/N n=16</b>	<b>Gallenblase</b>	<b>Ductus choledochus</b>	<b>Ductus hepaticus dext.</b>	<b>Ductus hepaticus sin.</b>
Nativ	-12,39	-10,47	-10,94	-11,42
20 min	-14,18	-6,30	-4,46	-10,00
36 min	28,32	7,91	3,75	3,10

Abb. 32: SNR der ableitenden Gallenwege in der T1w HR-Sequenz

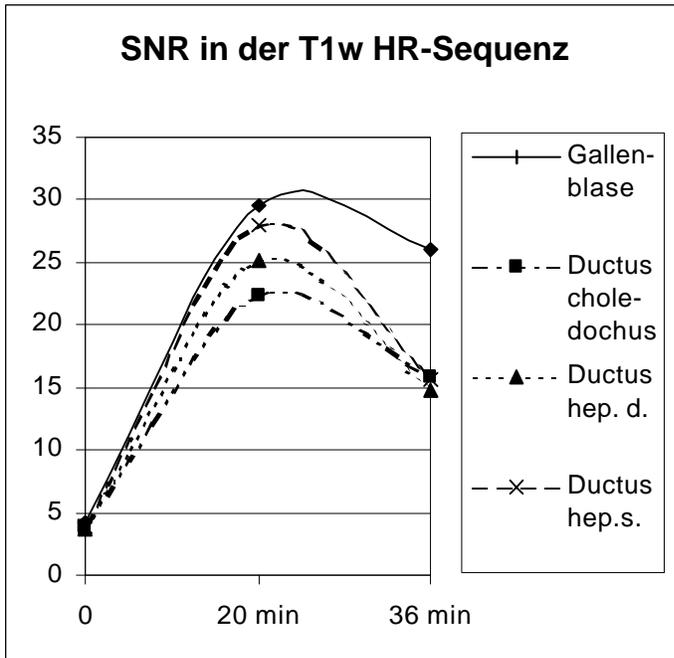
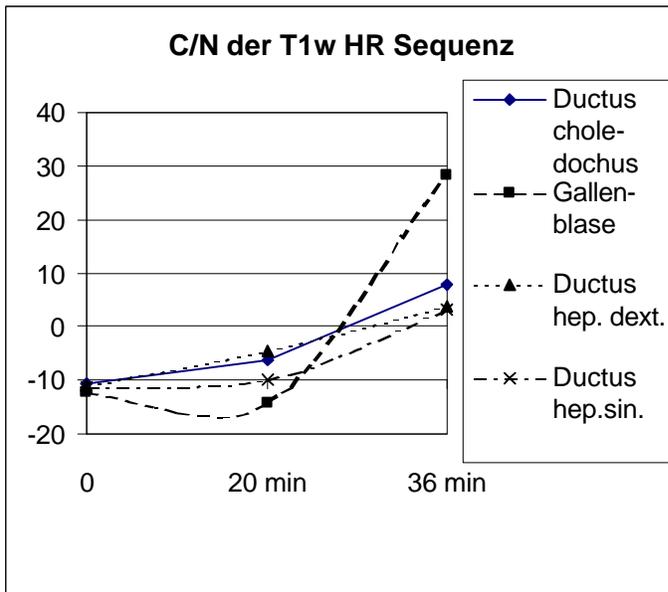


Abb. 33: CNR der Gallenwege in der T1w HR-Sequenz



In der RARE-Sequenz beträgt das SNR des Ductus choledochus 5,81, das SNR der Gallenblase 15,27, das CNR des Ductus choledochus 19,94 und das CNR der Gallenblase

62,15. In der Cholangiographie-Sequenz ca. 30 min nach Gabe von Gd-EOB-DTPA beträgt das SNR des Ductus choledochus 28,10, das SNR der Gallenblase 25,71, das CNR des Ductus choledochus 63,12 und das CNR der Gallenblase 54,82 (siehe Tab. 29; Abb. 34; Abb. 35).

Tab. 29: SNR und CNR in der RARE- und der MR-Cholangiographie Sequenz

SNR	Ductus chol.	Gallenblase	CNR	Ductus chol.	Gallenblase
RARE n=20	5,81	15,27		19,94	62,15
MR-Cholangiographie nach 30 min n=27	28,10	25,71		63,12	54,82

Abb. 34: SNR und CNR in der RARE-Sequenz und in der Cholangiographie-Sequenz ca. 30 min nach Gabe von Gd-EOB-DTPA

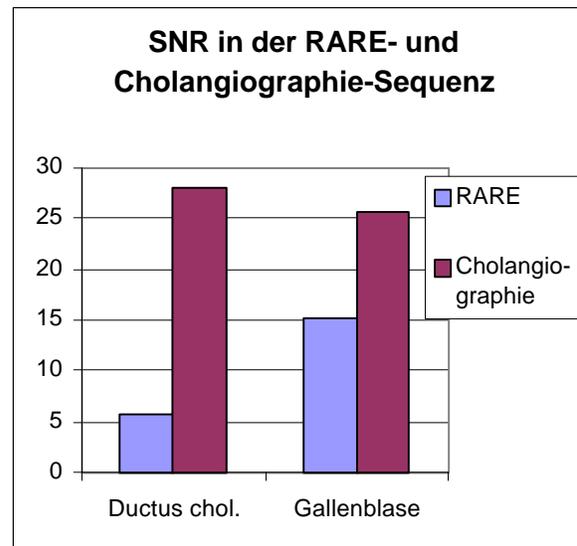
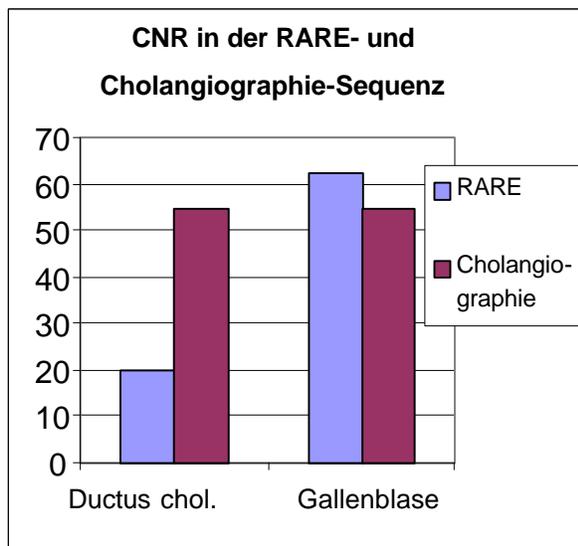
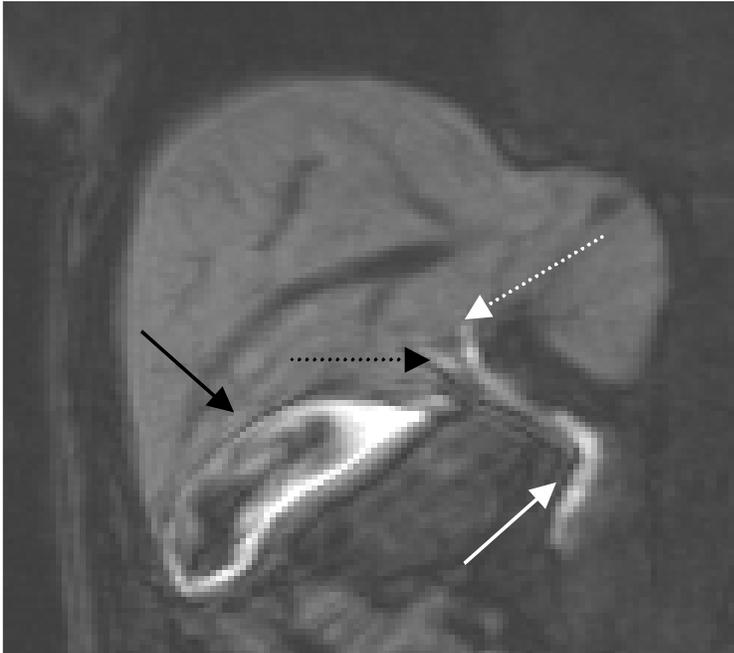


Abb. 35: Ca 30 min nach Gabe von Gd-EOB-DTPA stellen sich in der Cholangiographie-Sequenz die Gallenblase (schwarzer Pfeil), der Ductus choledochus (weisser Pfeil) sowie der rechte und linke Ductus hepaticus (gestrichelter schwarzer und gestrichelter weisser Pfeil) kontrastiert dar. (TR/TE/ $\alpha$  6,8/2,3/50). Partielle Signalauslöschung in der Gallenblase aufgrund der hohen Konzentration von Gd-EOB-DTPA während der Ausscheidung



### 3.3.6 Sensitivität und Spezifität

Da nur in Studie A bei jedem Patienten eine Operation vorgesehen war, ist nur in dieser Studie ein Goldstandard für die Lokalisation jeder in der Bildgebung erkannten Läsion vorhanden. Deshalb wird die Sensitivität und Spezifität von Gd-EOB-DTPA nur für diese Studie bestimmt (siehe Tab. 30:). In 12 Fällen erfolgte eine Leberresektion, so dass die histopathologische Diagnose des Resektats als Goldstandard für die MRT- und CT-Untersuchung in Bezug auf Anzahl und Art der Läsionen sowie ihre segmentale Ausdehnung verwendet werden konnte. Für Läsionen in nicht-resezierten Segmenten wurde ein intraoperativer Ultraschall alleine in 7 Fällen, kombiniert mit Resektion in 9 Fällen als Goldstandard verwendet. In 2 Fällen wurde eine zusätzliche diagnostische oder therapeutische Massnahme in Form von CT, MRT, Ultraschall, Biopsie oder sonstige innerhalb von 3 Monaten nach der MRT-Untersuchung als Vergleichsstandard verwendet. Bei diesen Läsionen wurde die Signalintensität gemessen und die Abbildungsqualität bewertet, eine Bestimmung der Sensitivität und Spezifität erfolgte für

diese beiden Fälle nicht. Bei 1 Patient war keine intrahepatische Läsion nachweisbar. Im Goldstandard wurden insgesamt 47 Läsionen beschrieben. In allen nativen Sequenzen zusammen sind insgesamt 39 Läsionen gesehen worden. Falsch positive Ergebnisse lagen nicht vor. Dies ergibt eine Sensitivität von 83% und eine Spezifität von 100%. Die T2-gewichteten Sequenzen allein zeigten 40 Läsionen mit 1 falsch positiven Ergebnis. Dies ergibt eine Sensitivität von 83% und eine Spezifität von 98%. 20 Minuten nach Kontrastmittelgabe waren auf den fettgesättigten T1-Sequenzen 44 Läsionen zu sehen. Dabei lag 1 falsch positives Ergebnis vor. Dies ergibt eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 98% für Gd-EOB-DTPA in der fettgesättigten T1-Sequenz. In der biphasischen kontrastverstärkten Spiral-CT wurden insgesamt 33 Läsionen beschrieben. Falsch positive Ergebnisse lagen nicht vor. Für die Patienten, die eine Spiral-CT erhielten, ergab der Goldstandard 45 Läsionen. Das ergibt eine Sensitivität von 73% und eine Spezifität von 100%.

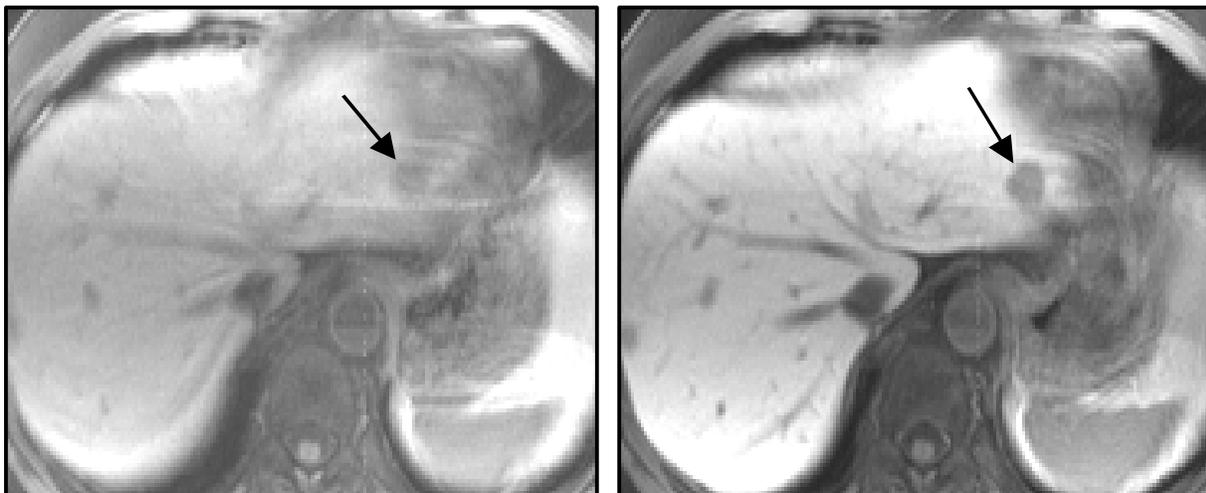
Für die Segmentverteilung ergab der Goldstandard die Zahl von insgesamt 67 betroffenen Segmenten (siehe Tab. 31:). In der nativen MRT wurden in allen Sequenzen zusammen 57 betroffene Segmente beschrieben, wobei 3 falsch positive Ergebnisse vorlagen. Dies ergibt für die native MRT eine Sensitivität von 81% und eine Spezifität von 95% im Hinblick auf die segmentale Lokalisation der Läsionen. 20 Minuten nach Kontrastmittelgabe waren in der fettgesättigten T1-Sequenz 63 betroffene Segmente zu sehen. 2 falsch positive Ergebnisse lagen vor. Daraus ergibt sich eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 97% nach Gd-EOB-DTPA-Gabe. In der biphasischen kontrastverstärkten Spiral-CT wurden insgesamt 54 betroffene Segmente beschrieben. Für die Patienten, die eine CT erhielten, ergab der Goldstandard insgesamt 61 betroffene Segmente. 4 Ergebnisse waren falsch positiv. Daraus ergibt sich eine Sensitivität von 82% und eine Spezifität von 93% für die biphasische Spiral-CT im Hinblick auf die Segmentverteilung der Läsionen.

Tab. 30: Sensitivität und Spezifität der Detektion in den verschiedenen Abbildungsverfahren

Abbildungsverfahren	Zahl der Läsionen im Goldstandard	Richtig positive	Falsch positive	Sensitivität	Spezifität
Native T1w + T1wFS	47	38	1	83%	100%
T2w FS	47	40	1	83%	98%
Native Sequenzen+ dynamische Sequenzen + T1wFS nach 20 min	47	44	1	91%	98%
Biphasische Spiral-CT	45	33	0	73%	100%

Tab. 31: Sensitivitäten und Spezifitäten der Segment-Lokalisation in den verschiedenen Abbildungsverfahren

Abbildungsverfahren	Zahl der Segmente im Goldstandard	Richtig positive	Falsch positive	Sensitivität	Spezifität
Native T1w + T1wFS	67	57	3	81%	95%
T1w FS nach 20 min	47	44	1	91%	98%
Biphasische Spiral-CT	61	54	4	82%	93%

Abb. 36: Bild einer subkardial gelegenen Metastase im Segment 2 (Pfeil). 20 min nach Gabe von Gd-EOB-DTPA ist eine schärfere Abgrenzung der Metastase im Vergleich zum Nativbild möglich. (TR/TE/ $\alpha$  124/4,1/75)

### 3.3.7 Charakterisierung

In Studie A und B wurden vor Gd-EOB-DTPA-Gabe 65 Läsionen charakterisiert, für die ein Goldstandard vorlag (siehe Tab. 32:). Die Charakterisierung war in 5 Fällen falsch und somit in 92% der Fälle richtig. 20 Minuten nach Injektion wurden 71 Läsionen mit einem Goldstandard charakterisiert (siehe Abb. 37: 0, Abb. 39:). Dabei war eine Charakterisierung falsch, so dass 99% der Läsionen richtig charakterisiert wurden. In allen nativen Sequenzen wurde die Dignität der Läsionen mit einer durchschnittlichen Sicherheit von 3,3 klassifiziert, während nach 20 Minuten die Läsionen mit einer durchschnittlichen Sicherheit von 4,1 klassifiziert wurden (1=niedrig bis 5=hoch). Der Wilcoxon-Test ergab hier einen statistisch signifikanten Wert ( $p < 0,001$ ).

Die Charakterisierung erfolgte vor Gd-EOB-DTPA-Gabe mit einer durchschnittlichen Sicherheit von 2,7 Punkten, während nach 20 Minuten die Läsionen mit einer durchschnittlichen Sicherheit von 3,8 Punkten erfolgte. Der Wilcoxon-Test ergab hier einen statistisch signifikanten Wert ( $p < 0,001$ ). In der biphasischen Spiral-CT wurden von 55 Läsionen, für die ein Goldstandard vorlag, 51 richtig charakterisiert. Damit war die Charakterisierung in 93% der Fälle richtig.

Tab. 32: Anzahl der richtig charakterisierten Läsionen in den einzelnen Abbildungsverfahren

<b>Abbildungsverfahren</b>	<b>Zahl der charakterisierten Läsionen mit Goldstandard</b>	<b>Richtige Charakterisierungen</b>
Native T1w + T1wFS	65	60 (92%)
T1w FS nach 20 min	71	70 (99%)
Biphasische Spiral-CT	55	51 (93%)

Abb. 37: Die Abbildung zeigt eine unterschiedliche Aufnahme von Gd-EOB-DTPA in unterschiedlich differenzierten HCCs 10 min nach Injektion in der fettgesättigten T1w-Sequenz. Links ist ein gutdifferenziertes HCC Grad I, in der Mitte ein mittelgradig differenziertes HCC Grad II, rechts ein geringgradig differenziertes HCC Grad III zu sehen. (TR/TE/ $\alpha$  124/4,1/75)

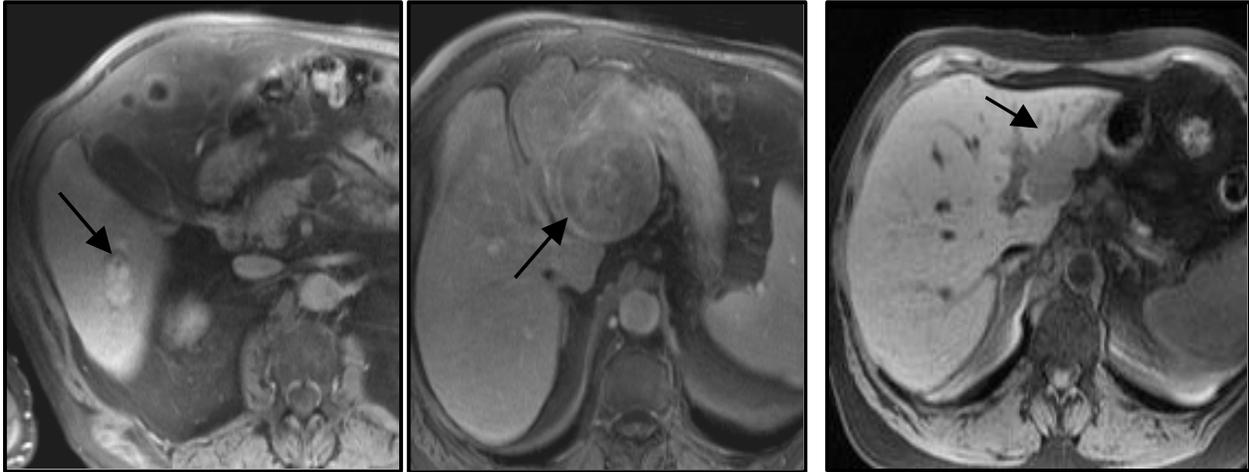


Abb. 38: Die Abbildung zeigt zwei Leberzelladenome nativ (links) und nach Gabe von Gd-EOB-DTPA (Pfeil). In der arteriellen Phase ohne Fettsättigung in der Mitte (TR/TE/ $\alpha$  141,8/4/75) ist ein homogenes Enhancement, in der leberspezifischen Phase rechts mit Fettsättigung ist eine hyperintense inhomogene Läsion mit klarer Begrenzung erkennbar. (TR/TE/ $\alpha$  124/4,1/75)

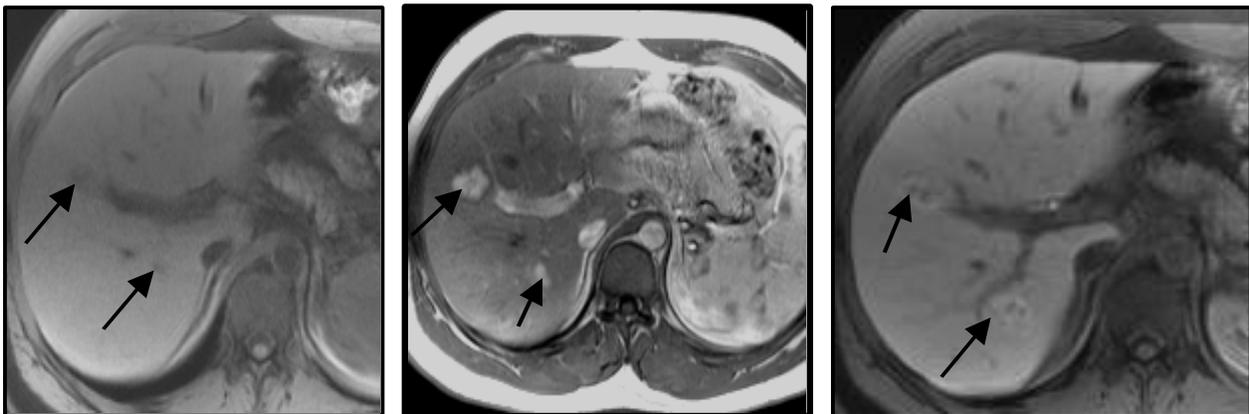
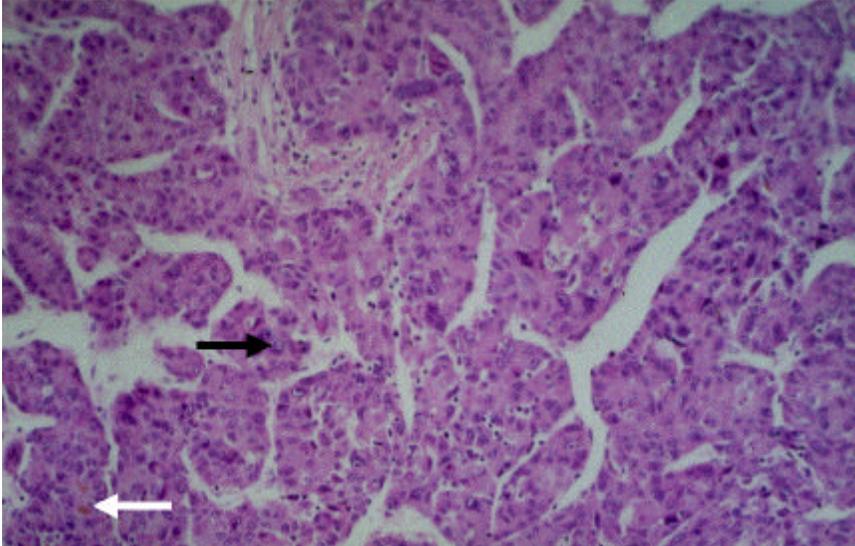


Abb. 39: Histologischer Schnitt eines HCC in 200facher Vergrößerung. Atypische makrotrabekuläre Epithelverbände mit deutlicher Kernpleomorphie (schwarzer Pfeil) und seltener Gallebildung (weisser Pfeil); Hämatoxylin-Eosin-Färbung



## 4. Diskussion

### 4.1 Sicherheit und Verträglichkeit

Ein intravenös appliziertes Kontrastmittel zur Darstellung der Leber in der MRT sollte für den Einsatz in der klinischen Routine eine einfache Handhabung, eine gute Verträglichkeit sowie eine Anhebung des Bildkontrastes über einen längeren Zeitraum, d.h. ein ausreichendes diagnostisches „Zeitfenster“ aufweisen.

Bei der Frage nach der Tauglichkeit eines neuen Arzneimittels steht die Sicherheit des Patienten an vorrangiger Stelle. Bei den Studien, die dieser Arbeit zugrunde liegen, ist Gd-EOB-DTPA 40 Patienten verabreicht worden. Es sind dabei keine Nebenwirkungen aufgetreten, so dass Gd-EOB-DTPA als gut verträgliches Kontrastmittel bezeichnet werden kann. Dies deckt sich mit den bisherigen Veröffentlichungen zu diesem Kontrastmittel sowohl von Hamm et al. [28] zur Phase I als auch von Reimer et al. [77] zur Phase II der klinischen Prüfung. Hamm beschreibt in der Phase I bei 7 von 32 Probanden (22%) leichte Nebenwirkungen, bzw. keine Nebenwirkung bei 12 weiteren Versuchspersonen. Von den insgesamt 10 gezählten Nebenwirkungen wurden 5 als sicher mit der Kontrastmittelgabe in Zusammenhang stehend gewertet. Es wurden dabei verschiedene Dosierungen verabreicht, wobei bis zu der in dieser Studie verwendeten Dosierung von 25  $\mu\text{mol/kg}$  Körpergewicht lediglich 1 Nebenwirkung in Form von Schmerzen an der Injektionsstelle als definitiv mit dem Kontrastmittel in Zusammenhang stehend gewertet wurde. Nach Placebogabe traten 2 Nebenwirkungen bei 12 Probanden (17%) auf. In der Studie von Reimer traten bei 33 Probanden keine Nebenwirkungen auf. Es ist ein bekannter Effekt, dass in der Phase I aufgrund der genaueren Erfassung mehr Nebenwirkungen gezählt werden. Die Verträglichkeit von Gd-EOB-DTPA entspricht den Erwartungen bezüglich der Verträglichkeit eines stabilen Gd-Komplexes, welcher in Form von Gd-DTPA (Magnevist®) mit ebenfalls guter Verträglichkeit seit Jahren in der klinischen Routine eingesetzt wird. Was die Verträglichkeit der übrigen bisher in der Routine eingesetzten oder noch in der Prüfung befindlichen Leberkontrastmittel betrifft, so können nicht alle diese Anforderung vollständig erfüllen. Die bei der Anwendung von Multihance® auftretenden Nebenwirkungen erscheinen, obwohl nach der Durchführung der [100] Phase I der Prüfung als akzeptabel bewertet, im Vergleich zu Gd-EOB-DTPA geringgradig höher. Laut einer Arbeit [91] von Tanimoto et al. zur Phase II und III sind in

der Phase II der Prüfung von Gd-BOPTA bei 2 von 43 Patienten (4,6%) bei einer Dosis von 0,1 mmol/kg Körpergewicht Nebenwirkungen in Form von Übelkeit und Oberbauchschmerzen aufgetreten. In der Phase III traten mit derselben Dosis bei 5 von 98 Patienten (5,1%) Nebenwirkungen auf. Bei all diesen Fällen verschwanden die Symptome innerhalb einer Stunde ohne Therapie.

Auch die Anzahl der nach Gabe des manganhaltigen Kontrastmittels Mn-DPDP (Teslascan<sup>®</sup>) beobachteten Nebenwirkungen ist höher als bei Gd-EOB-DTPA. In der [96] europäischen Phase III Multicenter-Studie wurde das Mittel 624 Patienten verabreicht, wobei bei 46 Patienten (7,4%) insgesamt 63 unerwünschte Ereignisse registriert wurden, wovon 16 als mit dem Kontrastmittel zusammenhängend eingestuft wurden. Die Nebenwirkungen bestanden in Kopfschmerzen (n=12). Erbrechen (n=9), Übelkeit (n=8), Wärme-/Hitzegefühl (n=7) und sonstigen (n=10).

Bei dem häufig verwendeten Eisenoxid-Kontrastmittel Endorem<sup>®</sup> werden deutliche Nebenwirkungen beobachtet. In ersten klinischen Anwendungen war das Verträglichkeitsprofil ungenügend. Es traten sowohl [22] schwere hämodynamische Reaktionen als auch allergische Nebenwirkungen auf. Aufgrund dieser Vorfälle stoppte die amerikanische Gesundheitsbehörde FDA (Food and Drug Administration) zwischenzeitlich die klinische Anwendung der Substanz, woraufhin die Formulierung mehrfach geändert wurde [3], [107]. Ausserdem wurde dazu übergegangen, die Substanz als langsame Infusion in 5%iger Glucose gelöst zu geben, was zu Applikationszeiten von mehr als 30 Minuten führt und ferner den Einsatz in der Routinediagnostik umständlich macht, so dass eine ambulante Durchführung oft nicht möglich ist. Trotz der geänderten Verabreichungsform ist die Gabe von Endorem<sup>®</sup> weiterhin bei 6 bis 10% der Untersuchungen mit unerwünschten Wirkungen verbunden [26]. Rückenschmerzen stellen mit einer Inzidenz von 4,5% die häufigste Nebenwirkung dar [10].

Im Gegensatz dazu haben sich bei Verwendung einer anderen SPIO-Formulierung (Resovist<sup>®</sup>) bisher kaum Nebenwirkungen gezeigt. In der Phase I werden von [28] Hamm et al. bei den 32 von ihnen untersuchten gesunden Probanden keine kardiovaskulären Nebenwirkungen beschrieben. Die dabei verabreichte Dosis lag mit 40  $\mu\text{mol Fe/kg}$  Körpergewicht deutlich über der in der Phase II von Kopp et al. [52] empfohlenen Dosis von 8  $\mu\text{mol Fe/kg}$  Körpergewicht. Als Grundlage für die gute Verträglichkeit von Resovist<sup>®</sup> kommen dieser Studie zufolge die geringe Partikelgrösse der niedermolekularen Substanz sowie die unverzweigte Struktur des Moleküls, wodurch die Opsonierung der Partikel durch das Immunsystem langsamer erfolgt, infrage. Ausserdem ist die durch eine Resovist<sup>®</sup>-Dosis aufgenommene Eisenmenge im Vergleich zum Gesamtkörpereisen gering.

Insgesamt kann man die Sicherheit und Verträglichkeit von Gd-EOB-DTPA im Vergleich zu den anderen verfügbaren leberspezifischen Kontrastmitteln als sehr gut bezeichnen. Die Verträglichkeit kommt derjenigen eines extrazellulären Kontrastmittels wie Magnevist® sehr nahe, welches im breiten klinischen Einsatz eine Nebenwirkungsrate von unter 1% aufweist [67].

## **4.2 Diagnostische Wirksamkeit**

### **4.2.1 Sensitivität und Spezifität**

Da mit Gd-EOB-DTPA zum ersten Mal ein hoch leberspezifisches Kontrastmittel mit einem Verträglichkeitsprofil verfügbar ist, welches mit dem eines extrazellulären Kontrastmittels vergleichbar ist, ist eine Grundvoraussetzung für den breiten klinischen Einsatz erfüllt.

Der entscheidende Parameter für eine klinische Verbreitung ist aber die diagnostische Aussagekraft der Substanz. Diese kann in zwei Hauptziele aufgeteilt werden: zum einen die Fähigkeit, Läsionen mit grösstmöglicher Sicherheit zu detektieren. Falsch-negative Ergebnisse ziehen eine unzureichende Behandlung des Patienten nach sich, besonders im Hinblick auf die operative Behandlung. Falsch-positive Ergebnisse wirken sich schlecht aus, da Patienten falsch als inoperabel eingestuft werden. Das zweite Ziel im Hinblick auf die diagnostische Aussagekraft leberspezifischer Kontrastmittel ist die Fähigkeit, Läsionen möglichst genau zu charakterisieren. Wesentlich ist hier vor allem die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Läsionen, da bei benignen Läsionen in den meisten Fällen keine therapeutische Intervention notwendig ist, während das Vorliegen einer malignen Leberläsion die Intervention in Form eines chirurgischen Eingriffs, in Form von thermodynamischen Verfahren und/oder zytostatischer Therapie notwendig macht. Beide Punkte sind die durch die bisher verfügbaren diagnostischen Verfahren noch nicht hinreichend gelöst. Was die Detektionsrate betrifft, so ist in den vorliegenden beiden Studien die MRT nach Gd-EOB-DTPA-Gabe der biphasischen kontrastverstärkten Computertomographie überlegen. In der CT wurden die Läsionen mit einer Sensitivität von 73% und einer Spezifität von 100% erfasst, während die MRT nach Gd-EOB-DTPA-Gabe eine Sensitivität von 94% und eine Spezifität von 98% aufweist. Als Goldstandard für die Detektion nicht-resezierter Läsionen diente in Studie A der intraoperative Ultraschall. Für diese Methode werden Sensitivitäten zwischen 80% und 98% [7], [24], [44], [84] und Spezifitäten von etwa 95%

[7], [84] angegeben. Bei den falsch-negativen Befunden handelt es sich überwiegend um kleine Metastasen (1- 3 mm) dicht an der Leberoberfläche, da ein Bereich bis 0,5 cm unterhalb der Leberoberfläche durch intraoperativen Ultraschall nur schlecht dargestellt werden kann. In der Literatur wird berichtet, dass [7], [50] durch zusätzliche Palpation der Leberoberfläche eine Sensitivität erreicht werden kann, die nahe bei 100% liegt. Da jedoch die Spezifität beider Methoden unter 100% liegt, ist es möglich, dass sich die falsch-positiven Ergebnisse beider Methoden bei gemeinsamer Verwendung addieren und dass dadurch die Sensitivität auf Kosten der Spezifität gesteigert wird. Es ist eine Limitation dieser Studie, dass bei nicht-resezierten Läsionen eine Technik als Goldstandard verwendet wurde, deren Sensitivität und Spezifität unterhalb von 100% liegt. Da jedoch in der Literatur der intraoperative Ultraschall [24], [44] als das exakteste bildgebende Verfahren genannt wird, erscheint seine Verwendung als Goldstandard zumindest für die nicht-resezierten Läsionen gerechtfertigt.

Da mit Gd-EOB-DTPA mehr Läsionen erfasst werden, wird das Auftreten falsch-positiver Ergebnisse wahrscheinlicher. Das Auftreten falsch-positiver Ergebnisse ist ein Problem, das von der Verwendung superparamagnetischer Eisenoxide her bekannt ist. Bei der Verwendung von Endorem<sup>®</sup> wird von einer Spezifität zwischen 82% und 89% [4], [34], [75] berichtet. Die Spezifität der biphasischen Spiral-CT, die [34] mit 48% insgesamt und mit 35% für Läsionen <10 mm angegeben wird, fällt noch deutlich geringer aus.

Die arterielle portovenöse Computertomographie (CTAP) zeigt sehr häufig falsch-positive Ergebnisse. Bei dieser Untersuchungsart handelt es sich um eine Perfusionsdarstellung, so dass eine Unterscheidung zwischen Perfusionsdefizit/Hyperperfusion und Läsion schwierig ist. Die Leber besitzt eine doppelte Gefäßzufuhr aus Leberarterie und Pfortader, welche voneinander abhängige Systeme darstellen [74]. Verschiedenartige Verbindungen zwischen diesen Systemen in Form von transsinusoidalen, transvasalen, transtumoralen und peribiliären Routen können auftreten. Als Ursachen für Perfusionsstörungen kommen Pfortaderthrombose, Leberzirrhose, Tumoren, Trauma, kongenitale Gefäßanomalien, Lebervenenverschluss, Steal-Phänomen durch hypervaskularisierte Tumoren, entzündliche Veränderungen oder Parenchymkompression in Frage. Für die Spezifität der CTAP werden Werte von 44% bis 91% [59], [86], [87] angegeben. Grund für die geringe Spezifität der CTAP ist das Vorhandensein von Perfusionsausfällen, die als hypovaskularisierte Läsionen gedeutet werden. Aufgrund der höheren Spezifität von Endorem<sup>®</sup> wird die CTAP seit Einführung dieser Substanz nur noch selten verwendet. Gd-EOB-DTPA würde bei der in der eigenen Studie bestimmten Spezifität von 98% also eine Verbesserung hinsichtlich der Vermeidung falsch positiver Ergebnisse sowohl gegenüber der MRT mit Endorem<sup>®</sup> als auch gegenüber der CTAP darstellen.

Die hohe Detektionsrate hängt damit zusammen, dass Gd-EOB-DTPA die diagnostischen Möglichkeiten sowohl der bisher verfügbaren extrazellulären Kontrastmittel als auch der leberspezifischen Kontrastmittel kombiniert. Durch seine Bolusinjizierbarkeit bewirkt Gd-EOB-DTPA in der arteriellen Phase einen minimalen Parenchymkontrast in der Leber, da die Gefäßversorgung der Leber zu ungefähr 75% aus der Pfortader und zu 25% aus der Leberarterie kommt. Das Kontrastmittel hat zu diesem Zeitpunkt die peripheren Lebersinusoide noch nicht erreicht, so dass kontrastmittelfreies Pfortaderblut in den Extravasalraum diffundiert. Dieser Zeitpunkt ist ideal zur Darstellung hypervaskularisierter Tumoren wie HCC, Hämangiom, FNH, Adenom und Metastasen von neuroendokrinen Tumoren, Nierenzellkarzinomen und Mammakarzinomen. Während der portalvenösen Phase zeigt die Leber ein deutliches Enhancement. Da sich in den meisten Fällen noch Kontrastmittel im arteriellen System befindet, können hypervaskularisierte Tumoren und normales Leberparenchym ähnliches Enhancement zeigen, was die Abgrenzung erschwert. Die portalvenöse Phase ist ein geeigneter Zeitpunkt zur Darstellung hypovaskularisierter Tumoren, wie z. B. der meisten Metastasen.

#### **4.2.2 Gefäßdarstellung**

Durch die Verfügbarkeit von bolus-injizierbaren Kontrastmitteln sowie von schnellen Abbildungssequenzen kann die Verteilung eines Kontrastmittels im vaskulären Kompartiment dargestellt werden. Durch die Verwendung schneller Abbildungssequenzen können mit diesen Kontrastmitteln spezielle Perfusionsphasen (z.B. arteriell, portal-venös) dargestellt werden, so dass zum einen die Gefäßanatomie, zum anderen das Perfusionsmuster von Läsionen sichtbar gemacht werden kann.

Im Bereich der Gefäßdarstellung konkurriert das neue Gd-EOB-DTPA mit den bisher verfügbaren extrazellulären Kontrastmitteln. Dazu zählen Magnevist<sup>®</sup> (Gd-DTPA, Schering AG, Deutschland), Pro Hance<sup>®</sup> (Gd-HP-DO3A, Bracco SpA, Italien), Omniscan<sup>®</sup> (Gd-DTPA-BMA, Amersham Health, GB) und Dotarem<sup>®</sup> (Gd-DOTA, Guerbet, Frankreich). Diese Substanzen zeigen pharmakodynamisch ähnliche Eigenschaften [69], [89]. Zur Gruppe der organspezifischen injektionsfähigen und damit für eine dynamische Bildgebung verwendbaren Kontrastmittel gehören Gd-EOB-DTPA und Resovist<sup>®</sup> (SH U555A, Schering AG, Deutschland). Die Organspezifität von Multihance<sup>®</sup> (Gd-BOPTA, Bracco-Byk-Gulden, Italien) ist mit 3-5% [49] gering, so dass Gd-BOPTA eine Intermediärschubstanz zwischen extrazellulären und leberspezifischen Kontrastmitteln darstellt.

Durch Bildgebung in den spezifischen Perfusionsphasen (arterielle Phase, portal-venöse Phase) ist eine genaue Darstellung der Gefässanatomie möglich, so dass für die Planung von Interventionen wie Lebersegmentresektion oder Chemoembolisation wichtige Informationen gewonnen werden können. Zum anderen besteht die Möglichkeit, das Perfusionsmuster von Läsionen zu erfassen, was für die Artdiagnose von besonderer Bedeutung ist. Im Hinblick auf Interventionen kommt der Gefässdarstellung in der Leber eine entscheidende Bedeutung zu. Bei der Planung einer Resektion ist die Darstellung der Pfortaderäste ausschlaggebend für die segmentale Lokalisation eines Tumors und damit für die Operationsplanung. 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 rechten Hauptast, die Segmente 5 bis 8 vom linken Hauptast der Gefässtrias versorgt. Der Lobus caudatus erhält Zuflüsse aus beiden Hauptästen. Von diesem Segmentmodell sind mehrere Variationen bekannt. Die häufigste Variante [16] wird in ungefähr 48% der Fälle angetroffen. Dabei wird die Vorderfläche des rechten 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 rechten Leberlappens vor allem von den Segmenten 3 und 4 gebildet wird. Bei der Chemoembolisation eines HCC ist eine genaue Kenntnis der Gefässversorgung des Tumors sowie der Perfusion des Restparenchyms notwendig, so dass hier eine genaue Darstellung der arteriellen Gefässe sowie der Pfortader notwendig ist. Da in zunehmendem Masse [31] Lebertransplantationen von verwandten Lebendspendern durchgeführt werden, ist auch aus diesem Grund eine genaue Gefässdarstellung und damit Segmentzuordnung erforderlich. In der dynamischen Phase, in welcher sich das KM zum grössten Teil im intravasalen Kompartiment befindet, wird die Qualität eines Kontrastmittels von folgenden Faktoren beeinflusst: Relaxivität, Konzentration und Injektionsgeschwindigkeit. Die Relaxivität definiert die Kontrastierungsfähigkeit, also die „Leuchtkraft“ eines Kontrastmittels. Die Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA und Multihance® weisen durch ihre stärkere Proteinbindung im Vergleich zu den extrazellulären Kontrastmitteln höhere Relaxivitäten auf. Zwischen den extrazellulären Kontrastmitteln einerseits und den lipophilen Kontrastmitteln Multihance® und Gd-EOB-DTPA andererseits besteht im Hochmagnetfeld (2,0 T) ein geringerer Unterschied. (Magnevist®:  $5,0 \text{ mmol}^{-1} \times \text{sec}^{-1}$ ; Multihance®:  $11,1 \text{ L} \times \text{mmol}^{-1} \times \text{sec}^{-1}$ ; Gd-EOB-DTPA:  $11,7 \text{ L} \times \text{mmol}^{-1} \times \text{sec}^{-1}$  bei 0,47 T und 40° C). Gd-EOB-DTPA ist das KM mit der höchsten Relaxivität, gefolgt von Multihance® und Magnevist®. Der zweite, das dynamische Kontrastverhalten beeinflussende Faktor ist die Konzentration. Der bisherige Standard der extrazellulären Leberdarstellung ist Magnevist®, welches überwiegend in der vom Hersteller

empfohlenen Dosierung von 0,1 mmol/kg verwendet wird (75 kg=15 ml). Bei einer Konzentration von 0,5 Mol/l wird im Vergleich zu Multihance<sup>®</sup> die doppelte Menge Gd-Atome verabreicht (hier 0,05 mmol/kg bei ebenfalls 0,5 M Lösung, 15 ml bei 75 kg). In der Literatur, insbesondere im Rahmen der Phase II und III der klinischen Entwicklung wird häufig eine Dosierung von 0,1 mmol/kg verwendet, während vom Hersteller die Dosierung von 0,05 mmol/kg empfohlen wird. Bei Gd-EOB-DTPA wird eine nochmals geringere Dosis an Gd-Atomen verabreicht. Die Dosis beträgt 0,025 mmol/kg Gadolinium in einer 0,25 molaren Lösung (75 kg Mensch: 7,5 ml), so dass nur  $\frac{1}{4}$  der Gd-Dosis im Vergleich zur Untersuchung mit Magnevist<sup>®</sup> verwendet wird. Die eigenen Ergebnisse zeigen, dass Gd-EOB-DTPA bei niedrigerer verabreichter Gd-Menge einen im Verhältnis dazu höheren Gefässkontrast bewirkt, da mit Magnevist<sup>®</sup> durch eine vierfach höhere Gd-Dosis in der Aorta eine im Schnitt nur 1,8-fach erhöhte Signalintensität erzielt wurde. Durch die Verwendung hoch kontrastmittelsensitiver Sequenzen kann der durch Gd-Kontrastmittel hervorgerufenen Gefässkontrast noch weiter gesteigert werden. Lee et al. [57] führten eine volumeninterpolierte 3D-GRE-Sequenz (TR/TE/ $\alpha$  4,2/1,8/12; Fettsättigung; Pixelgrösse < 2,5 mm) unter Verwendung von Magnevist<sup>®</sup> in einer Dosierung von 0,1 mmol/kg Körpergewicht (75 kg Mensch:15 ml) durch. Da die Sequenz keine Zwischenschichtabstände aufweist, kann eine 3D-Rekonstruktion des Datensatzes zur Gefässdarstellung erfolgen. Die eigenen Ergebnisse zeigen, dass auch mit der Dosierung von Gd-EOB-DTPA eine Darstellung der intrahepatischen Gefässversorgung durch eine 3D-Rekonstruktion mit einer Genauigkeit möglich ist, die für die Beantwortung chirurgischer Fragestellungen ausreichend ist. Bei 2 Patienten, bei denen bei der Durchführung der VIBE-Sequenz Gd-EOB-DTPA als Kontrastmittel verwendet wurde, ergaben die im Vergleich zur Rückenmuskulatur ermittelten CNR-Werte für die arterielle Phase 18,3 und für die portalvenöse Phase 12,9. Dieser Unterschied ist Vergleichbar mit dem Signalintensitätsunterschied, der zwischen Magnevist<sup>®</sup> und Gd-EOB-DTPA bei Verwendung einer konventionellen 2D GRE-Sequenz ermittelt wurde. In beiden Fällen sind die Werte für Magnevist<sup>®</sup> um etwas weniger als das doppelte höher. In der Studie von Lee et al. zeigte die Leber in der arteriellen Phase 29% des maximalen Enhancements, in der eigenen Studie 23%. Rofsky et al. [80] verwendeten die VIBE-Sequenz mit einer rekonstruierten Schichtdicke von 8 mm (interpoliert). Die dabei gemessenen SNR-Werte für die Aorta betragen nativ und in der arteriellen Phase  $18,9 \pm 10,7$  bzw.  $75,7 \pm 19,8$ . Die eigenen Messungen ergaben Werte von  $3,74 \pm 1,39$  bzw.  $12,47 \pm 5,88$ . Das von Rofsky gemessene höhere SNR kann mit der verwendeten Schichtdicke von 8 mm zusammenhängen, während bei den eigenen Messungen eine effektive Schichtdicke von 3,75 mm verwendet wurde. In beiden Fällen erfolgt aber ein SNR-Anstieg um etwa das vierfache. Die Aussagekraft der eigenen 3D-

Untersuchungen mit Gd-EOB-DTPA wird dadurch limitiert, dass kein Goldstandard zur Verfügung stand, aufgrund dessen eine Aussage über falsch-positive und falsch-negative Ergebnisse getroffen werden könnte. Durch Verwendung der VIBE-Sequenz konnte jedoch sowohl die Anzahl der erfassten Läsionen als auch die Sicherheit, mit der Segmente als betroffen gewertet wurden, gesteigert werden. Während bei der VIBE-Sequenz eine Darstellung des Leberparenchyms und der Gefäße erfolgt, steht bei den MR-Angiographiesequenzen die Gefäßdarstellung im Vordergrund. Dabei ist die gadoliniumverstärkte Magnetresonanz-Angiographie bei der Darstellung der Abdominalgefäße (MRA) der [114] MIP-Darstellung und der [90] time-of-flight-(TOF)-MRA sowie der Phasenkontrast-(PC)-MRA überlegen. Nach den Ergebnissen von Kopka et al. [51] ist durch MRA im Vergleich zur digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) eine bessere Darstellung der Pfortader sowie eine vergleichbare Darstellung der Leberarterien möglich. Eine Chemoembolisation der Leber kann nach den Ergebnissen von Zeh et al. [114] aufgrund der Information einer MRA unter Verzicht auf eine DSA vorgenommen werden. Bei der Charakterisierung von Läsionen ist eine Gd-verstärkte MRA nach den Ergebnissen von Hawighorst et al. [32] einer T1-gewichteten FLASH Sequenz überlegen. Auch mit der biphasischen Spiral-CT ist [97] durch Volume-Rendering eine 3D-Darstellung von Lebergefäßen und Läsionen möglich, die bei der Beantwortung chirurgischer Fragestellungen hilfreich sein kann.

Es ist ein Vorteil der VIBE-Sequenz im Vergleich zur konventionellen 2D GRE-Sequenz, dass eine exakte Gefäßdarstellung und eine Darstellung der Leber in einem Aufnahmedurchgang möglich ist. Wie die eigenen Ergebnisse zeigen, ist mit der VIBE-Sequenz im Vergleich zur 2D GRE-Sequenz eine verbesserte Segmentzuordnung von Läsionen möglich, was für die Beantwortung chirurgischer Fragestellungen wichtig ist, sowie eine verbesserte Detektionsrate von Leberläsionen möglich. Dafür ausschlaggebend ist die bessere Gefäßdarstellung, das Fehlen von Zwischenschichtabständen und der höhere Kontrast zwischen Leberparenchym und Läsionen während der Perfusionsphase. Dadurch wird die Diagnosefindung trotz des stärkeren Hintergrundrauschens, das vor allem in der nativen Bildgebung deutlich wird, im Vergleich zur 2D GRE-Sequenz verbessert.

Die Enhancementwerte, die Reimer et al. [76] bei Verwendung von Gd-EOB-DTPA in der dynamischen Bildgebung für Metastasen und HCCs unter Verwendung einer T1-gewichteten FLASH-Sequenz (TR/TE/ $\alpha$  106/5/70) fanden, sind den eigenen Ergebnissen sehr ähnlich. Dort wurden für Metastasen maximale Enhancementwerte von 61% im Zeitraum 90-120 Sekunden nach Injektion und für HCCs maximale Enhancementwerte von 51% während der ersten 60 Sekunden nach Injektion beschrieben. Die eigenen Ergebnisse zeigen für Metastasen maximale

Enhancementwerte von knapp über 40% im Zeitraum 60-160 Sekunden nach Injektion und für HCCs ein maximales Enhancement von 50% 60 Sekunden nach Injektion. Das niedrigere Enhancement für die Metastasen in den eigenen Ergebnissen sowie das grössere Zeitfenster könnte mit der kleinen Fallzahl der Phase II und III sowie mit dem heterogenen Patientenkollektiv erklärt werden.

### 4.2.3 Leberspezifische Bildgebung

Bei der Verwendung von Endorem<sup>®</sup> muss die Substanz ausserhalb des MR-Gerätes als Infusion über 30 Minuten verabreicht werden, und die Bildgebung soll laut Herstellerempfehlung frühestens 30 Minuten nach Ende der Infusion erfolgen, so dass sich insgesamt eine Wartezeit von mindestens einer Stunde ergibt. Multihance<sup>®</sup> wird als Bolus im MR-Gerät verabreicht. In der hepatozytären Phase sollen Aufnahmen 40-120 Minuten nach Injektion durchgeführt werden. Die eigenen Ergebnisse zeigen für Gd-EOB-DTPA, dass das höchste Signal-zu-Rausch-Verhältnis bereits 10 bis 20 Minuten nach Injektion erzielt wird. Damit ist es möglich, sowohl eine dynamische Gefässdarstellung als auch eine Aufnahme in der hepatozytären Phase in einem einzigen Untersuchungsdurchgang durchzuführen. Die Gründe, warum sich der Aufnahmezeitpunkt für Gd-EOB-DTPA und Multihance<sup>®</sup> so stark unterscheidet, sind nicht völlig geklärt. Für beide Kontrastmittel sind in der Literatur [70] annähernd gleiche Aufnahmegeschwindigkeiten in die Hepatozyten beschrieben. Von Multihance<sup>®</sup> wird ein geringerer Anteil (3-5 %) [49] als von Gd-EOB-DTPA (ca. 50 %) [27] in die Hepatozyten aufgenommen. Eine mögliche Ursache für die unterschiedliche Zeitdauer bis zum Signalanstieg im Leberparenchym ist eine unterschiedliche Verteilung der beiden Substanzen im Gefässsystem und im Extrazellulärraum. In diesem Fall könnte die Substanzmenge pro Zeiteinheit, die an die jeweiligen Transportsysteme bindet, verschieden sein.

Resovist<sup>®</sup> bietet [101] als bisher einziges superparamagnetisches Eisenoxid-Kontrastmittel die Möglichkeit der dynamischen und der leberspezifischen Bildgebung in einem einzigen Untersuchungsdurchgang. Bei Verwendung einer T2-gewichteten Turbo-FLASH-Sequenz für die dynamische Bildgebung tritt eine Signalintensitätsminderung der Leber 22 Sekunden nach Injektion auf und erreicht nach 44 bis 90 Sekunden ein Maximum. Eine Analyse der statischen Bildgebung ist laut den Ergebnissen von Shamsi [88] ab einem Zeitpunkt 10 Minuten nach Injektion möglich. Unter Verwendung einer T2-gewichteten SE-Sequenz konnten [101] statt 58 Läsionen 75 Läsionen erfasst werden, was einer um 29% höheren Detektionsrate entspricht. Bei

den zusätzlich entdeckten Läsionen handelt es sich ausschliesslich um Metastasen, so dass hier die Detektionsrate um die Hälfte erhöht ist. Unter Verwendung der superparamagnetischen Kontrastmittel Resovist® und Endorem® fanden Ward et al. [102] eine Sensitivität von 80,6% für die Detektion von Metastasen, so dass die diagnostische Wirksamkeit dieser beiden SPIO in der organspezifischen Phase vergleichbar ist.

In der multizentrischen Phase III von Multihance® [71] wurden in der Nicht-verblindeten Auswertung in den nativen T1w- und T2w-Sequenzen zusammen 85,5% der Läsionen und nach Kontrastmittelgabe (dynamische Bildgebung und hepatozytäre Phase 60-120 Minuten nach Injektion) 95,3% der Läsionen erfasst. Die Anwendung von Mn-DPDP (Teslascan®) ergab laut einer Studie von Kettritz [48] für Metastasen eine Detektionsrate, die mit derjenigen von Magnevist® vergleichbar ist (28 von 29 bzw. 29 von 29 Läsionen). Die Detektionsrate von Zysten war für Teslascan® geringer als von Magnevist® (10 von 15 bzw. 15 von 15). Am grössten war der Unterschied bei HCCs. Mit Teslascan® wurden 5 von 12, mit Magnevist® 12 von 12 Läsionen richtig detektiert. Die Detektionsrate aller Läsionen in dieser Studie betrug für Teslascan® mit einer T1-gewichteten SE Sequenz mit Fettsättigung 79%, für Magnevist® 98%. Die Detektionsrate aller Läsionen mit einer T2-gewichteten SE- Sequenz mit Fettsättigung betrug im Vergleich dazu 85%.

20 Minuten nach Injektion fanden Reimer et al. [77] in der Phase II Studie bei der Dosierung von 25 µmol/kg Gd-EOB-DTPA mit einer fettgesättigten, T1-gewichteten FLASH-Sequenz (TR/TE/α 150/6/70) unter Verwendung eines 1,0 T Gerätes 20 Minuten nach Injektion von Gd-EOB-DTPA ein Enhancement der Leber von 77,9 ± 38,0%, während eigene Messungen ein Leber-Enhancement von 56,9% ± 38,0% ergaben. Das CNR der Metastasen in dieser Studie beträgt mit derselben Sequenz 20 Minuten nach Injektion 12,0 ± 6,9 (n=7). Die eigenen Messungen ergaben zu diesem Zeitpunkt ein CNR der Metastasen von -18,2 ± 21, 6 (n=19). Reimer et al. [76] fanden für Gd-EOB-DTPA unter Verwendung einer T1-gewichteten FLASH-Sequenz ohne Fettsättigung (TR/TE/α 106/5/70), 8 mm Schichtdicke für Metastasen 10 bzw. 20 Minuten nach Kontrastmittelgabe vergleichbare Enhancementwerte von ca. 45% bzw. ca. 40%. Im Vergleich dazu liefern die eigenen Messungen bei Verwendung einer T1-gewichteten FLASH-Sequenz mit Fettsättigung Werte von 38% bzw. 34%. Für HCCs wurden von Reimer et al. 10 bzw. 20 Minuten nach Injektion Enhancementwerte von ca. 62% bzw. ca. 48% angegeben. Eigene Messungen ergaben für die HCCs Enhancementwerte von 47% bzw. 31%. Die prozentuale Abnahme des Enhancements zwischen dem 10- und dem 20-Minuten-Wert ist für Metastasen und HCCs mit 5% und 4% bzw. 14% und 16% sehr ähnlich. Da es sich bei Metastasen um

nicht-hepatozytäres Gewebe handelt, wurde für Metastasen nach Abflutung des Kontrastmittels aus den Gefässen praktisch kein Enhancement erwartet. Die Ergebnisse zeigen jedoch für die Metastasen sowohl für den 10- als auch für den 20-Minuten-Wert ein Enhancement von 38% bzw. 34%. In einer Studie von Vogl et al. [99] wurde das Enhancement von Metastasen 20 Minuten nach Injektion von Gd-EOB-DTPA und 10 Minuten nach Injektion von Magnevist® unter Verwendung einer FLASH GRE Sequenz ohne Fettsättigung (TR/TE/ $\alpha$  100/5/80) bestimmt. Dabei wurden Enhancement-Werte von ca. 33% für Gd-EOB-DTPA 20 Minuten nach Injektion und ca. 68% für Magnevist® 10 Minuten nach Injektion gefunden. Ein möglicher Grund für diese hohen Werte ist die Tatsache, dass intrahepatische Tumoren einen grossen Extrazellularraum aufweisen und das Enhancement durch den in den Extrazellularraum diffundierten Kontrastmittelanteil bedingt ist. Dieses Phänomen ist [29] für Magnevist® bereits beschrieben worden. Mit Gd-EOB-DTPA wurden in der nativen fettgesättigten T1-FLASH-Sequenz von Reimer [77] nativ 13 Metastasen und 20 Minuten nach Gd-EOB-DTPA-Gabe 18 Metastasen erfasst. In der eigenen Studie wurden nativ in Studie A 20 Metastasen und 20 Minuten nach Gd-EOB-DTPA-Gabe 24 Metastasen erfasst. Damit sind von Reimer et al. 38% mehr Metastasen und in der eigenen Studie 20% mehr Metastasen entdeckt worden. In Studie A und Studie B zusammen wurden nativ 30 Metastasen und 20 Minuten nach Injektion 34 Metastasen entdeckt, so dass 13% mehr Metastasen erfasst wurden. Sowohl die eigenen Ergebnisse als auch die Ergebnisse von Reimer zeigen, dass die Detektionsrate von Gd-EOB-DTPA während der organspezifischen Bildgebung der Detektionsrate von Mn-DPDP überlegen ist. Auch im Vergleich zu den SPIO (Endorem®) zeigen die eigenen Ergebnisse für Gd-EOB-DTPA eine höhere Sensitivität [34], [102].

Für die biphasische kontrastverstärkte Spiral-CT wird in der Literatur eine Sensitivität von 73,5-96% für die Detektion maligner Leberläsionen angegeben [34], [102]. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der eigenen Studie, in der maligne Leberläsionen in der Spiral-CT mit einer Sensitivität von 73,3% erfasst werden konnten.

#### **4.2.4 Charakterisierung**

20 Minuten nach Gd-EOB-DTPA-Gabe wurden 99% der entdeckten Läsionen richtig charakterisiert. Diese hohe Zahl kommt durch das kleine, hochselektierte Patientengut und die aufwendige Auswertung zustande.

Bei dem manganhaltigen Kontrastmittel Mn-DPDP stellt die Charakterisierung fokaler Leberläsionen ein Problem dar. Während laut Ergebnissen von Murakami et al. [63] das Enhancement von HCCs mit der histologischen Differenzierung korreliert, konnten diese Ergebnisse in den Untersuchungen von Coffin et al. [14] nicht bestätigt werden. Dort findet sich kein signifikanter Unterschied im CNR zwischen hochdifferenzierten HCCs (Grad I und II) und niedrig differenzierten HCCs (Grad III und IV). Eine Unterscheidung zwischen benignen und malignen Tumoren ist laut dieser Studie nur eingeschränkt möglich. In der Studie von Kettritz [48] konnten mit Mn-DPDP von 12 HCCs nur 4 richtig charakterisiert werden, während mit Gd-DTPA 12 von 12 HCCs richtig charakterisiert wurden. Mit Mn-DPDP wurden 26 von 29 Metastasen richtig charakterisiert, während mit Gd-DTPA 29 von 29 Metastasen richtig charakterisiert werden konnten. Die Charakterisierungsrate in dieser Studie betrug für alle Läsionen unter Verwendung von Mn-DPDP 53% (33 von 62), unter Verwendung von Gd-DTPA 97% (60 von 62). Bei Verwendung einer T2-gewichteten FS-Sequenz betrug die Rate an richtigen Charakterisierungen 74% (45 von 62).

Von Ni et al. wurde im Tierversuch die Aufnahme von Gd-EOB-DTPA durch das HCC untersucht. Dabei wurde beobachtet, dass ein positives Enhancement nur in hochdifferenzierten HCCs (Grad I) und nicht in geringer differenzierten HCCs (Grad II bis IV) auftritt. In einem anderen [20] Tierversuch ist jedoch eine paradoxe Aufnahme von Gd-EOB-DTPA in mittelgradig differenzierten HCCs beschrieben worden. Als möglicher Grund dafür wird die Aktivität der Glutathion-S-Transferase (GST) angegeben, die für den Transport von Gd-EOB-DTPA durch die Hepatozyten verantwortlich ist [85]. Die GST-Aktivität und die Zelldifferenzierung korrelieren nicht immer miteinander, so dass ein positives Enhancement nicht mit dem Erhalt hepatozytärer Funktionen in HCC-Zellen erklärt werden kann.

In einer Studie von Reimer et al. [75] konnten unter Verwendung einer T2-gewichteten TSE-Sequenz 20 bis 30 Minuten nach Resovist<sup>®</sup>-Gabe auf den kontrastverstärkten T2w-Sequenzen allein 73,1% und auf den nativen und kontrastverstärkten T2w-Sequenzen zusammen 85,3% der Läsionen richtig als benigne oder maligne klassifiziert werden. Eine richtige Artdiagnose war auf den kontrastverstärkten Sequenzen allein in 66,2% der Fälle und auf den nativen und kontrastverstärkten T2w-Sequenzen zusammen in 70,1% der Fälle möglich. In der eigenen Studie konnten auf allen nativen Sequenzen 89%, auf den nativen und kontrastverstärkten Sequenzen zusammen 99% der Läsionen richtig charakterisiert werden. Die dabei vorliegende 1 Fehlcharakterisierung ist in der MRT als HCC gedeutet worden. Die Pathologie ergab einen Tumor an der Grenze zwischen Adenom und HCC, der aber noch als Adenom gewertet wurde.

Damit ist die mit Gd-EOB-DTPA in der organspezifischen Phase erzielte Charakterisierungsrate höher als diejenige von Teslascan® [48] und Resovist® [75].

Die Rate an richtig klassifizierten Läsionen mit einer biphasischen kontrastverstärkten Spiral-CT betrug in der Studie von Reimer 69,5%, die Rate an richtigen Artdiagnosen 71,7%. In der eigenen Studie konnten mit der biphasischen kontrastverstärkten Spiral-CT 93% der Läsionen richtig charakterisiert werden, was in etwa der Charakterisierungsrate der nativen MRT entspricht. Damit besitzt die native MRT sowohl im Hinblick auf die Detektions- als auch auf die Charakterisierungsrate keine wesentlichen Vorteile gegenüber der Spiral-CT. Die moderne Multidetektor-CT bietet wie die MRT die Möglichkeit der multiplanaren Rekonstruktion. Das CT-Bild weist im Vergleich zum MRT-Bild eine höhere Homogenität und eine geringere Anzahl an Rekonstruktionsartefakten auf. Ein weiterer Vorteil des CT-Bilddatensatzes ist das Fehlen von Gaps. Aufgrund der geringeren Untersuchungsdauer ist die Patientencompliance höher, so dass Bewegungs- und Atemartefakte seltener auftreten. In der eigenen Studie stellen das sehr selektierte Patientengut und die kleine Fallzahl eine Limitation dar.

#### **4.2.5 Hepatobiliäre Ausscheidung**

20 Minuten nach Injektion wurde in Studie A und B eine MR-Cholangiographie Sequenz zur Darstellung der Gallengänge durchgeführt. Die Messungen von Bollow et al. [5] ergaben, dass eine verlässliche Darstellung der intrahepatischen Gallenwege nur für die Dosierung von 10  $\mu\text{mol/kg}$  im Zeitraum 45-60 Minuten nach Injektion möglich war. In den höheren Dosisgruppen (25-100  $\mu\text{mol/kg}$ ) war die Darstellung der intrahepatischen Gallengänge durch die höhere Signalintensität der Leber überlagert.

Die eigenen Ergebnisse zeigen dagegen, dass die intrahepatischen Gallengänge sowohl mit der T1w HR Sequenz als auch mit der MR-Cholangiographie Sequenz mit ausreichendem CNR darstellbar sind. Mit der MR-Cholangiographie Sequenz ist in 68% der untersuchten Fälle eine Darstellung der intrahepatischen Gallenwege bis auf Segmentebene möglich. Ein möglicher Grund für die schlechtere Darstellbarkeit der Gallenwege in der Studie von Bollow ist die Wahl der Sequenzen. In dieser Studie wurde lediglich eine konventionelle T1w GRE Sequenz (TR/TE/ $\alpha$  105/5/80), verwendet, mit welcher im Vergleich zu einer hochkontrastmittelsensitiven Sequenz wie der MR-Cholangiographie Sequenz keine gleichwertige Darstellung der Gallenwege erzielt werden kann.

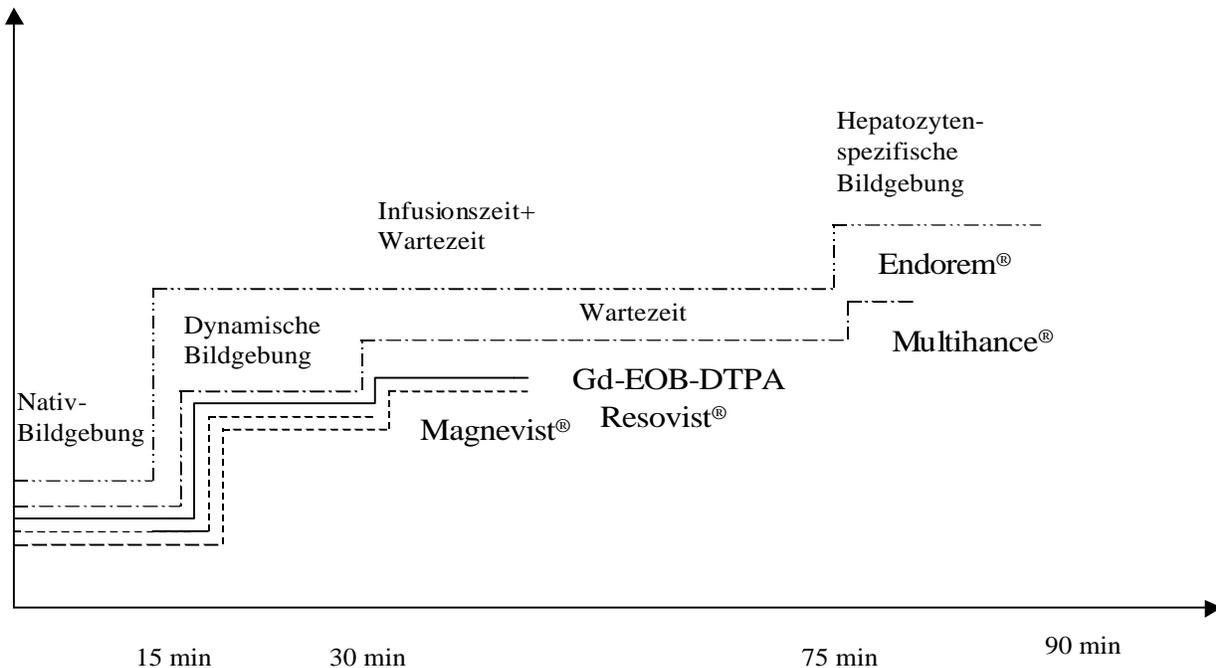
### 4.3 Kosteneffizienz

Die Dauer der MRT-Untersuchung fällt für die einzelnen Kontrastmittel unterschiedlich aus (siehe Abb. 40:). Nachdem der Patient im MR-Gerät positioniert worden ist, wird eine Localizer-Sequenz angefertigt. Unter Zuhilfenahme dieser Sequenz wird die Schichtführung für axiale T1- und T2-gewichtete Sequenzen geplant. Diese können mit Fettunterdrückung durchgeführt werden. Zusätzlich kann eine HASTE-Sequenz durchgeführt werden. Nach Sichtung der nativen Sequenzen entscheidet der Radiologe, ob die Verwendung von Kontrastmittel zur Diagnosefindung erforderlich ist. Die Dauer aller nativen Sequenzen beträgt ca. 15 Minuten. Bei Verwendung eines extrazellulären Kontrastmittels (z. B. Magnevist®) wird die Substanz injiziert, während sich der Patient im MR-Gerät befindet. Es werden 3 bis 4 dynamische Sequenzen durchgeführt: arterielle Phase, portal-venöse Phase, Äquilibriumphase und Spätphase. Die Gesamtdauer der Untersuchung bei Verwendung eines extrazellulären Kontrastmittels beträgt maximal 25-30 Minuten. Bei Verwendung des leberspezifischen Kontrastmittels Multihance® wird die Substanz dem Patienten ebenfalls im MR-Gerät verabreicht. Es werden dieselben nativen und dynamischen Sequenzen wie für extrazelluläre Kontrastmittel durchgeführt. Anschliessend wird die erste MRT-Untersuchung beendet. Nach einem Zeitraum von 40-120 Minuten erfolgt die Bildgebung in der hepatozytenspezifischen Phase mit einer zweiten MRT-Untersuchung. Nach erneuter Positionierung des Patienten im MR-Gerät wird eine Localizer-Sequenz durchgeführt. Anschliessend werden T1-gewichtete SE-Sequenzen in verschiedenen Ebenen durchgeführt, was etwa 10-15 Minuten in Anspruch nimmt. Die Gesamtdauer der Untersuchung mit Multihance® beträgt 35-45 Minuten mit einem Intervall von 40-120 Minuten zwischen den Untersuchungen. Bei Verwendung von Endorem® wird das Kontrastmittel nach Durchführung der nativen Sequenzen ausserhalb des MR-Gerätes verabreicht. Die Substanz wird als Infusion in 100ml 5%iger Glucoselösung mit einer Geschwindigkeit von 2-4 ml pro Minute innerhalb eines Zeitraumes von mindestens 30 Minuten verabreicht. Laut Empfehlung des Herstellers soll zwischen Beendigung der Infusion und MRT-Untersuchung ein Zeitraum von mindestens 30 Minuten und höchstens 6 Stunden liegen. Bei der zweiten MRT-Untersuchung wird zuerst eine Localizer-Sequenz durchgeführt. Anschliessend werden T2- und T2\*-gewichtete Sequenzen in verschiedenen Ebenen durchgeführt. Zusätzlich kann eine T1-gewichtete Sequenz durchgeführt werden, da der intravasale Anteil des SPIO zu einer Verkürzung der T1-Zeit führt, was eine hyperintense Darstellung von Gefätsstrukturen bewirkt. Die leberspezifische Bildgebung dauert etwa 15 Minuten. Insgesamt beträgt die Untersuchungsdauer mit Endorem® 30 Minuten, die Aufenthaltszeit des Patienten beträgt jedoch

mehr als 90 Minuten. Mit Resovist<sup>®</sup> zeigt sich in den [101] ersten 2 min nach Injektion ein durch die Anflutungsphase bedingter deutlicher Abfall der Signalintensität des Lebergewebes im T1w- und im T2w-Bild. Die Messung in der statischen Phase, in der die Substanz von der RES-Zellen aufgenommen worden ist, kann 10 min nach Injektion erfolgen, also im selben Untersuchungsgang wie die dynamischen Messungen.

Durch Gd-EOB-DTPA ist es möglich, eine Gefäßdarstellung und eine hepatozytenspezifische Bildgebung in einem einzigen Untersuchungsdurchgang durchzuführen, was die Gesamtdauer der Untersuchung deutlich verkürzt. Für die nativen Sequenzen werden 15 bis 20 Minuten, für die dynamische Bildgebung etwa 10 Minuten benötigt. Wie aus der Phase II [77] der klinischen Prüfung bekannt ist, ist eine hepatozytenspezifische Bildgebung nach 20 Minuten möglich, so dass die hepatozytenspezifische Bildgebung im Anschluss an die Dynamiken erfolgen kann. Während bei Multihance<sup>®</sup> und bei Endorem<sup>®</sup> der Patient nach der ersten Untersuchung aus dem Gerät geholt werden muss und bei der zweiten Untersuchung die Positionierung des Patienten im MR-Gerät und das erneute Durchführen einer Localizer-Sequenz erforderlich ist, entfallen diese Schritte bei einer Untersuchung mit Gd-EOB-DTPA. Wie diese Studie zeigt, ist eine hepatozytenspezifische Bildgebung mit ausreichendem CNR der Läsionen bereits 11 bis 12 Minuten nach Injektion von Gd-EOB-DTPA möglich, so dass die hepatozytenspezifische Bildgebung direkt im Anschluss an die Dynamiken durchgeführt werden kann, was die Gesamtdauer der Untersuchung noch weiter verkürzt. Dadurch ist eine bessere Auslastung des MR-Gerätes und damit eine Kosteneinsparung möglich.

Abb. 40: Zeitdauer der MRT-Untersuchung bei der Verwendung der einzelnen Kontrastmittel



Die Kernspintomographie der Leber gilt als kostenintensives Diagnoseverfahren. Nach dem einfachen Satz der GOÄ (Stand 2001) kostet eine Sonographie der Leber 11,66 €, eine CT des Abdomens 151,57 €, eine Szintigraphie der Leber 75,78 €, eine Angiographie des Bauchraumes mit einer Serie 116, 59 €, eine Punktion der Leber 214,57 € und eine native MRT der Leber 256,50 €. Bei Verwendung von Endorem® steigern sich die Kosten der MRT auf 556 € [35]. Eine Probeparotomie der Leber kostet 1718 €. Da jedoch abdominelle Ultraschalluntersuchungen 20 mal häufiger als CT und über 200 mal häufiger als MRT angewendet werden, verursachen Ultraschalluntersuchungen [25] 74% der Kosten für Schnittbilddiagnostik, während CT und MRT 22% bzw. 4% der Kosten ausmachen. Dabei beträgt der Anteil der Kosten für elektromedizinische Geräte in Deutschland weniger als 0,8% der Gesamtausgaben im Gesundheitswesen. Hoffmann [37] gibt die durchschnittlichen Kosten für eine Lebertransplantation mit 73525,80 € an. Davon entfallen nur 2055,63 € oder 2,8% auf radiologische Leistungen (Röntgen, Ultraschall, CT, Angiographien und MRT). Ausserdem hat sich gezeigt, dass durch den Einsatz leistungsfähiger Diagnostik die Gesamtkosten einer Behandlung verringert werden können. Helmberger et al. konnten zeigen, dass [35] in einem Patientengut von 52 Patienten mit fokalen Leberläsionen die Kosten für unnötige bzw. falsche Therapien um 86,1% (97691 €) höher gewesen wären, wenn die Diagnose allein mit der

biphasischen Spiral-CT und nicht zusätzlich mit der eisenoxidverstärkten MRT gestellt worden wäre. Bei alleiniger Diagnose durch native MRT wären Mehrkosten von 77,1% (87464 €) entstanden, während durch die Diagnose mit nativer und kontrastverstärkter MRT lediglich Mehrkosten von 3,3% ( 3739 €) im Vergleich zu den tatsächlichen Therapiekosten entstanden wären. Einen wichtigen Beitrag zur Kosteneffektivität liefert die Vermeidung von Stufendiagnostik. Für die Diagnostik von Metastasen [25] wählt man beispielsweise für die Detektion zwischen MRT und CT und für die Artdiagnostik zwischen MRT und Punktion. Statt dessen soll nur ein Verfahren angewendet werden, das möglichst alle diagnostischen Fragestellungen ausreichend beantwortet („one stop shopping“). Für die Leberdiagnostik bedeutet dies, das mit einer einzigen Untersuchung nach Möglichkeit eine Gefäßdarstellung, eine Detektion der Läsionen, eine Artdiagnose und eine Darstellung der Gallenwege möglich ist. Da es sich bei der MRT um ein nicht-invasives Verfahren handelt, können im Vergleich zu einem invasiven Verfahren wie z.B. der CTAP Kosten eingespart werden. Sowohl die [87] Kosten für personellen Aufwand als auch für Material, z.B. für Katheter, sind bei der MRT geringer als bei der CTAP. Bei der CTAP ist ausserdem eine Überwachung des Patienten erforderlich, um auf Komplikationen wie z.B. Blutungen reagieren zu können. Semelka [87] gibt die Kosten für eine CTAP im Vergleich zu einer MRT der Leber mit extrazellulärem Kontrastmittel als dreimal so hoch an. Die Gesamtkosten der Patientenbehandlung konnten laut dieser Studie durch Einsatz der MRT im Vergleich zur CTAP um 64% gesenkt werden.

Durch den Einsatz von Gd-EOB-DTPA ist es möglich, diese Ziele mit einer einzigen MRT-Untersuchung zu erreichen. Gd-EOB-DTPA liefert einen ausreichenden Gefäßkontrast, mit dem auch das Anfertigen einer 3D-Rekonstruktion oder einer MR-Angiographie möglich ist. Zusätzlich ist eine gute Detektion von Läsionen in der hepatozytenspezifischen Phase möglich. Die dynamische Phase in Kombination mit der hepatozytenspezifischen Phase eignet sich für die Artdiagnostik. Da Gd-EOB-DTPA über die Gallenwege ausgeschieden wird, ist zusätzlich eine funktionelle Darstellung der Ausscheidungsfunktion sowie eine Darstellung der Anatomie der Gallenwege möglich.

Eine Gesamtwertung der Untersuchung mit Gd-EOB-DTPA ergibt, dass es sich um ein im Vergleich zur CT für den Patienten wenig belastendes Verfahren handelt, da der Patient keinen ionisierenden Strahlen ausgesetzt ist und kein jodhaltiges Kontrastmittel verabreicht werden muss, welches mit 5,3% [47] eine deutlich höhere Nebenwirkungsrate als MRT-Kontrastmittel zeigt. Im Vergleich zur biphasischen Spiral-CT und zur nativen MRT ist eine verbesserte Detektion und eine verbesserte Artdiagnostik möglich. Wie Helmberger bewies, [35] ist die MRT mit SPIO wegen der Möglichkeit einer verbesserten Therapieplanung eine kostensparende

Untersuchung. Die Anwendung von Gd-EOB-DTPA verspricht eine noch stärkere Kosteneinsparung aufgrund der kürzeren Untersuchungsdauer, der höheren Sensitivität und Spezifität und der Möglichkeit eines echten „one stop shopping“ durch Darstellung von Gefäßen, Parenchym und Gallenwegen.

## 5. Zusammenfassung

Im Rahmen einer Phase III der klinischen Prüfung wurde Gd-EOB-DTPA insgesamt 40 Patienten verabreicht. Neben einer sehr guten Verträglichkeit zeichnet sich Gd-EOB-DTPA dadurch aus, dass es im Vergleich zu den bisher zur Leberdarstellung verwendeten Kontrastmitteln eine schnellere und bessere Diagnosefindung erlaubt. Es besitzt eine sehr gute Verträglichkeit, so dass die Substanz für die breite klinische Anwendung geeignet ist. Eine MRT-Untersuchung mit Gd-EOB-DTPA liefert Informationen, für die sonst die Durchführung einer CT, einer Angiographie und einer Gallenwegsdarstellung nötig wären. Es erlaubt eine exzellente Gefäßdarstellung, wodurch die genaue Segmentzuordnung und Darstellung der Gefäßversorgung einer Läsion möglich ist, was bei der Planung von Resektion und anderen Interventionen von Bedeutung ist. Durch die Informationen aus der dynamischen Phase ist eine Artdiagnostik von Läsionen mit hoher Genauigkeit möglich. Aufgrund seiner Leberspezifität besitzt Gd-EOB-DTPA eine hohe Detektionsgenauigkeit von Läsionen während der organspezifischen Phase. Durch die biliäre Ausscheidung von Gd-EOB-DTPA ist eine exakte Darstellung der intra- und extrahepatischen Gallenwege möglich. Da bereits 11 bis 12 Minuten nach Injektion eine für die Bildgebung ausreichende Aufnahme in die Hepatozyten stattgefunden hat, ist eine dynamische und eine leberspezifische Bildgebung während eines einzigen Untersuchungsdurchgangs möglich. Durch die Möglichkeit einer besseren Geräteauslastung und der Fähigkeit, innerhalb eines einzigen Untersuchungsdurchgangs Informationen zu gewinnen, für die sonst die Durchführung mehrerer Einzeluntersuchungen im Sinne einer Stufendiagnostik notwendig wären, leistet Gd-EOB-DTPA einen wichtigen Beitrag zu einer effizienten und kostengünstigen Diagnosefindung.

## 6. Literaturverzeichnis

- [1] **Albrecht, T.; Hoffmann, CW.; Schettler, S.; Overberg, A.; Ilg, M.; Wolf, K.**  
Improved detection of liver metastases with phase inversion imaging during the liver-specific phase of the ultrasound contrast agent Levovist  
*Eur. Radiology 1999: 9 (Suppl. 3): 388*
- [2] **Bauer, A.; Blomley, M.; Leen, E.; Cosgrove, D.; Schliefl, R.**  
Liver-specific imaging with SHU 563A: Diagnostic potential of a new class of ultrasound contrast media  
*Eur. Radiology 1999: 9 (Suppl. 3): 349-352*
- [3] **Bellin, M.-F.; Zaim, S.; Auberton, E.; Sarfati, G.; Duron, J.-J.; Khayat, D.; Grellet, J.**  
Liver metastases: Safety and efficacy of detection with superparamagnetic iron oxide in MR Imaging  
*Radiology 1994: 193: 657-663*
- [4] **Bluemke, D.; Paulson, E.; Choti, M.; DeSena, S.; Clavien, P.**  
Detection of Hepatic Lesions in Candidates for Surgery:  
Comparison of Ferrumoxides-Enhanced MR Imaging and Dual-Phase Helical CT  
*AJR 2000: 175: 1653-1658*
- [5] **Bollow, M.; Taupitz, M.; Hamm, B.; Staks, T.; Wolf, K.J.; Weinmann, H.J.**  
Gadolinium-ethoxybenzyl-DTPA as a hepatobiliary contrast agent for use in MR-cholangiography: results of an in vivo phase-I clinical evaluation  
*Eur. Radiol. 1997: 7: 126-132*

- [6] **Bongartz, G.**  
MR-Angiographie  
*in: Reiser, M.; Semmler, W. (Hrsg.): Magnetresonanztomographie  
Berlin Heidelberg 1997: Springer-Verlag: 432-452*
- [7] **Boutkan, H.; Luth, W.; Meyer, S.; Cuesta, E.; van Heuzen, W.; Prevoo, W.**  
The impact of intraoperative ultrasonography of the liver on the surgical strategy of patients with gastrointestinal malignancies and hepatic metastases  
*European Journal of Surgical Oncology 1992: 18: 342-346*
- [8] **Brandl, H.; Gritzky, A.; Haizinger, M.**  
3D ultrasound: A dedicated system  
*Eur. Radiology 1999: 9 (Suppl. 3): 331-333*
- [9] **Carr, D.H.; Brown, J.; Bydder, G.M.; Steiner, R.E.; Weinmann, H.J.; Speck, U.; Hall, A.S.; Young, I.R.**  
Gadolinium-DTPA as a Contrast Agent in MRI: Initial Clinical Experience in 20 Patients  
*AJR 1984: 143: 215-224*
- [10] **Chachuat, A.; Bonnemain, B.**  
European clinical experience with Endorem  
A new contrast agent for liver MRI in 1000 patients  
*Radiologe 1995: 35 (Suppl.2): 274-276*
- [11] **Chin, P.; Chu, D.; Clarke, K.; Odom-Maryon, T.; Yen, Y.; Wagman, L.**  
Ethnic Differences in the Behavior of Hepatocellular Carcinoma  
*Cancer 1999: 85( 9): 1931-1936*

- [12] **Choi, T.; Edward, C.; Fan, S.; Francis, P.; Wong, J.**  
Results of Surgical Resection for Hepatocellular Carcinoma  
*epato-gastroenterology 1990: 37: 172-175*
- [13] **Clément, O.; Mühler, A.; Vexler, V.; Berthezène, Y.; Brasch, R.**  
Gadolinium-Ethoxybenzyl-DTPA, a New Liver-Specific Magnetic Resonance  
Contrast Agent  
*Investigative Radiology 1992: 27: 612-619*
- [14] **Coffin C.; Diche, T.; Mahfouz, A.; Alexandre, M.; Caseiro-Alves, F.;  
Rahmouni, A.; Vasile, N.; Mathieu, D.**  
Benign and malignant hepatocellular tumors:  
evaluation of tumoral enhancement after mangafodipir trisodium injection on MR  
imaging  
*Eur. Radiol. 1999: 9: 444-449*
- [15] **Couinaud, C.**  
Liver Anatomy:  
Portal (and Suprahepatic) or Biliary Segmentation  
*Digestive Surgery 1999: 16: 459-467*
- [16] **Drenckhahn, D.; Fahimi, D.; Fleischhauer, K.**  
Leber und Gallenblase  
*in: Drenckhahn, D.; Zenker, W. (Hrsg.): Beninghoff Anatomie  
München Wien Baltimore 1994: Urban und Schwarzenberg Verlag: 905-906*
- [17] **Duda, S.H.; Laniado, M.; Kopp, A.F.; Grönweller, E.; Aichler, K.P.; Pavone, P.;  
Jehle, E.; Claussen, C.D.**  
Superparamagnetic iron oxide:  
Detection of focal liver lesions at high-field-strength MR imaging  
*JMRI 1994: 44: 309-314*

- [18] **Fargioni, S.; Fracanzani, A.; Piperno, A.; Braga, M.; D'Alba, R.; Ronchi, G.; Fiorelli, G.**  
Prognostic Factors for Hepatocellular Carcinoma in Genetic Hemochromatosis  
*Hepatology* 1994: 20(6): 1426-1431
- [19] **Fattovich, G.; Guistina, G.; Christensen, E.; Pantalena, M.; Zagni, I.; Reali, G.; Schalm, S.; the european Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep)**  
Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B  
*Gut* 2000: 46: 420-426
- [20] **Fujita, M.; Yamamoto, R.; Takahashi, M.; Tsuji, T.; Yamanaka, T.; Miyazawa, T.; Fritz-Zieroth, B.; Terada, N.; Kuroda, C.**  
Paradoxical Uptake of Gd-EOB-DTPA by Hepatocellular Carcinoma in Mice: Quantitative Image Analysis  
*JMRI* 1997: 7: 768-770
- [21] **Gaeta, G.; Stroffolini, T.; Charamonte, M.; Ascione, T.; Stronaiuolo, S. L.; Sagnelli, E.; Brunetto, M.; Rizetto, M.**  
Chronic Hepatitis D: A Vanishing Disease ?  
An Italian Multicenter Study  
*Hepatology* 2000: 32(4): 824-827
- [22] **Gandon, Y.; Heautot, J.-F.; Brunet, F.; Guyader, D.**  
Superparamagnetic iron oxide: Clinical time response study  
*European Journal of Radiology* 1991: 12: 195-200
- [23] **Giertz, H.; Flohé, L.; Göthert, M.; Peskar, A.; Resch, K.**  
Mediatoren der Entzündung und Allergie  
*in Forth. W.; Henschler, D.; Rummel, W.; Starke, K.: Pharmakologie und Toxikologie, 7. Auflage*  
*Heidelberg Berlin* 1998: Spektrumverlag: 319-327

- [24] **Hagspiel, K.D.; Neidl, K.F.W.; Eichenberger, A.C.; Weder W.; Marincek, B.**  
Detection of Liver Metastases: Comparison of Superparamagnetic Iron Oxide-enhanced and Unenhanced MR Imaging at 1.5 T with Dynamic CT, Intraoperative US, and Percutaneous US  
*Radiology* 1995; 196: 471- 478
- [25] **Hamm, B.**  
Kosten-Nutzen-Überlegungen zur modernen Schnittbilddiagnostik am Beispiel der Oberbauchorgane  
*Radiologe* 1996; 36: 292-299
- [26] **Hamm, B.; Reichel, M.; Vogl, Th.; Taupitz, M.; Wolf, K.-J.**  
Superparamagnetische Eisenpartikel: Klinische Ergebnisse in der MR-Diagnostik von Lebermetastasen  
*Fortschr Röntgenstr* 1994; 160 (1): 52–58
- [27] **Hamm, B.; Staks, T.; Mühler, A.; Bollow, M.; Taupitz, M.; Frenzel, T.; Wolf, K.; Weinmann, H.-J.; Lange, L.**  
Phase I Clinical Evaluation of Gd-EOB-DTPA as a Hepatobiliary MR Contrast Agent: Safety, Pharmacokinetics, and MR-Imaging  
*Radiology* 1995; 195: 785-792
- [28] **Hamm, B.; Staks, Th.; Mühler, A.; Taupitz, M.; Maibauer, R.; Speidel, A.; Hupperts, A.; Frenzel, Th.; Lawaczeck, R.; Wolf, K. J.; Lange, L.**  
Contrast Enhanced MR Imaging of Liver and Spleen:  
First experience in humans with a new superparamagnetic iron oxide  
*IMRI* 1994; 4: 659-668
- [29] **Hamm, B.; Wolf, K.-J.; Felix, R.**  
Conventional and Rapid MR Imaging of the Liver with GD-DTPA  
*Radiology* 1987; 164: 313-320

- [30] **Hamm, B.; Wolf, K.-J.; Felix, R.**  
Conventional and Rapid MR Imaging of the Liver with GD-DTPA  
*Radiology* 1987; 164: 313-320
- [31] **Harihara, Y.; Makuuchi, H.; Kawarasaki, H.; Takayama, T.; Kubota, K.; Ito, M.; Mizuta, K.; Yoshino, H.; Hirata, M.; Kita, Y.; Sano, S.; Hisatomi, S.; Kusaka, K.; Miura, Y.; Taniai, N.; Asato, H.; Nakatsuka, T.; Hashizume, K.**  
Living-Related Liver Transplantation in Adults Compared with Children  
*Transplantation Proceedings* 2000; 32: 2160-2161
- [32] **Hawighorst, H.; Schoenberg, S. O.; Knopp, M.; Essig, M.; Miltner, P.; van Kaick, G.**  
Hepatic Lesions: Morphologic and Functional Characterization with Multiphase Breath-hold 3D Gadolinium-enhanced MR Angiography- Initial Results  
*Radiology* 1999; 210: 89-96
- [33] **Hawighorst, H.; Schoenberg, S.O; Schlemmer, H.-P.; Hansmann, J.; van Kaick, G.**  
Multiphasische, kontrastverstärkte 3D-MR-Angiographie bei fokalen Leberläsionen  
*Radiologe* 1999; 39: 671-677
- [34] **Helmberger, T.; Gregor, M.; Holzknacht, N.; Gauger, J.; Rau, H.; Reiser, M.**  
Detektion und Charakterisierung fokaler Leberläsionen  
*Radiologe* 1999; 39: 678-684
- [35] **Helmberger, T.; Gregor, M.; Holzknacht, N.; Rau, H.; Scheidler, J.; Reiser, M.**  
Einfluss von biphasischer Spiral-CT, nativer und eisenoxidverstärkter MRT auf Therapie und Therapiekosten bei Patienten mit fokalen Leberläsionen  
*Fortschr Röntgenstr* 2000; 172: 251-259

- [36] **Herfarth, Ch.; Senninger, N.; Kriegelstein C.F.**  
Leber  
*in Siewert, J.R.: Chirurgie*  
*Berlin Heidelberg New York 1998: Springer Verlag: 688-689*
- [37] **Hoffmann, V.; Richter, G.; Funk, H.; Otto, G.; Kauffmann, G.**  
Lebertransplantation und Diagnostische Radiologie:  
Sozioökonomische Aspekte  
*Fortschr. Röntgenstr. 1996: 165 (2): 113-117*
- [38] **Huppertz, A.**  
Beschreibung von Eovist® (GD-EOB-DTPA/ SH L 569 B)  
*in: Vergleich der Verträglichkeit und der Kinetik der MRI-Leberkontrastmittel*  
*Resovist<sup>0</sup> (SH U 555 A) und Eovist<sup>0</sup> (SH L 569 B)*  
*Aachen 1997: Shaker-Verlag: 30-31*
- [39] **Hustvedt S.; Grant, D.; Southon, TE.; Zech, K.**  
Plasma pharmakokinetics, tissue distribution and excretion of MnDPDP in the rat  
and dog after intravenous administration  
*Acta Radiol 1997: 38: 690-699*
- [40] **Ichikawa, T.; Arbab, A.; Araki, T.; Touyama, K.; Haradome, H.; Hachiya, J.;  
Yamaguchi, M.; Kumagai, H.; Aoki, S.**  
Perfusion MR Imaging with a Superparamagnetic Iron Oxide Using T2-Weighted and  
Susceptibility-Sensitive Echoplanar Sequences: Evaluation of Tumor Vascularity in  
Hepatocellular Carcinoma  
*AJR 1999: 173: 207-213*
- [41] **Jeng, L.; Lee, W.; Hung, M.; Lee, C.; Chien, R.; Chiu, C.; Chen, C.**  
Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma  
*Transplantation Proceedings 2000: 32: 2171-2172*

- [42] **Jorge, A.D.; Esley, C.**  
Primary Sclerosing Cholangitis  
*Endoscopy 1985: 17: 11-14*
- [43] **Kaczynski, J.; Hansson ,G.; Wallerstedt, S.**  
Incidence, Etiologic Aspects and Clinicopathologic Features in Intrahepatic  
Cholangiocellular Carcinoma  
*Acta Oncologica 1998: 37(1): 87-83*
- [44] **Kane, R.; Hughes, L.; Cua, E.; Steele, G.; Jenkins, R.; Cady, B.**  
The Impact of Intraoperative Ultrasonography on Surgery for Liver Neoplasms  
*J Ultrasound Med. 1994: 13: 1-6*
- [45] **Kaplowitz, N.**  
Physiological significance of glutathione-S-transferases  
*Am. J. Physiol. 1980: 239: 439-444*
- [46] **Karhunen, P.**  
Benign hepatic tumors and tumor like conditions in men  
*J Clin Pathol 1986: 39: 183-188*
- [47] **Katayama, H.; Kozuka, T.; Ebata, K.**  
Assessment of the side-effects of iomeprol  
*Eur J Radiol 1994: 18 (Suppl 1):115-9*
- [48] **Kettritz, U.; Schlund, J.; Wilbur, K.; Eisenberg, L.; Semelka, R.**  
Comparison of Gadolinium Chelates with Manganese-DPDP for Liver Lesion  
Detection and Characterization: Preliminary Results  
*Magnetic Resonance Imaging 1996: 14 (10): 1185-1190*

- [49] **Kirchin, M.A.; Pirovano, G.P.; Spinazzi, A.**  
Gadobenate Dimeglumine (Gd-BOPTA)  
An Overview  
*Invest Radiol 1998: 33: 798-809*
- [50] **Knol, J.; Marn, C.; Francis, I.; Rubin, J.; Bromberg, J.; Chang, A.**  
Comparisons of Dynamic Infusion and Delayed Computed Tomography,  
Intraoperative Ultrasound, and Palpation in the Diagnosis of Liver Metastases  
*The American Journal of Surgery 1993: 165: 81-88*
- [51] **Kopka, L.; Rodenwaldt, J.; Vosschenrich, R.; Fischer, U.; Renner, B.; Lorf, T.;  
Graessner, T.; Ringe, B.; Grabbe, E.**  
Hepatic Blood Supply:  
Comparison of Optimized Dual Phase Contrast-enhanced Three-dimensional MR  
Angiography and Digital Subtraction Angiography  
*Radiology 1999: 211: 51-58*
- [52] **Kopp, A.; Laniado, L.; Dammann, F.; Stern, W.; Grönewäller, E.; Balzer, T.;  
Schimpfky, C.; Claussen, C.**  
MR Imaging of the Liver with Resovist®: Safety, Efficacy and Pharmacodynamic  
Properties  
*Radiology 1997: 204: 749-756*
- [53] **Lange, L.**  
Good Clinical Practice  
*in Lange, L.; Jarger, H.; Seifert, W.; Klingmann, I. (Hrsg.): Good Clinical Practice I,  
Berlin-Heidelberg 1992: Springer Verlag: 49-108*
- [54] **Lange, L.**  
Regelung der Verantwortungen: Auftraggeber  
*in Lange, L.; Jarger, H.; Seifert, W.; Klingmann, I. (Hrsg.): Good Clinical Practice I,  
Berlin-Heidelberg 1992: Springer Verlag: 117-122*

- [55] **Laniado, L.; Kopp, A.**  
Liver-Specific Contrast-Media: A Magic Bullet or a Weapon for Dedicated Targets ?  
*Radiology* 1997: 205: 319-322
- [56] **Lauer, G.; Walker, B.**  
Hepatitis C Virus Infection  
*New Engl J Med* 2001: 345(1): 41-52
- [57] **Lee, V.; Lavelle, M.; Rofsky, N. ; Laub, G. ; Thomasson, G. ; Krinsky, G. ; Weinreb, J.**  
Hepatic MR Imaging with a Dynamic Contrast-enhanced Isotropic Volumetric Interpolated Breath-hold Examination: Feasibility, Reproducibility, and Technical Quality  
*Radiology* 2000: 215: 365-372
- [58] **Leen, E.; Angerson, W.; Wotherspoon, H.; Moule, B.; Cook, T.; McArdle, C.**  
Detection of Colorectal Liver Metastases: Comparison of Laparotomy, CT, US, and Doppler Perfusion Index and Evaluation of Postoperative Follow-up Results  
*Radiology* 1995: 195: 113-116
- [59] **Lindberg C.; Lundstedt ,C.; Stridbeck ,H.; Tranberg K.**  
Accuracy of CT arterial portography of the liver compared with findings at laparotomy  
*Acta Radiol* 1993: 34(2): 139-142
- [60] **Martin, J.; Sentis, M.; Puig, J.; Rue, M. ; Falco, J. ; Donoso, J. ; Zidan, A.**  
Comparison of in-phase and opposed phase GRE and conventional SE MR pulse sequences in T1-weighted imaging of liver lesions  
*J Comput Assist Tomogr* 1996: 20(6): 890-897

- [61] **Mathieu, D.; Kobeiter, H.; Maison, P.; Rahmouni, A.; Cherqui, D.; Zafrani, E.; Dhumeaux, D.**  
Oral Contraceptive Use and Focal Nodular Hyperplasia of the Liver  
*Gastroenterology 2000: 118: 560-564*
- [62] **Mitchell, O.G.**  
Leber  
Pathologische MRT-Befunde  
*in: Felix, R.; Heshiki, A.; Hosten, N.; Hricak, H. (Hrsg.): Monographie Magnevis<sup>®</sup>  
Berlin 1999: Blackwell Wissenschafts-Verlag: 98-103*
- [63] **Murakami, T.; Baron, R.; Peterson, M.; Oliver, J.; Davis, P.; Confer, S.; Federle, M.**  
Hepatocellular carcinoma:  
MR imaging with mangafodipir trisodium (Mn-DPDP)  
*Radiology 1993;188(1): 53-9*
- [64] **Napel, S.A.**  
Grundprinzipien der Spiral-CT  
*in Fishman, E.K; Jeffrey Jr. R.B.: Spiral-CT (2.Aufl.)  
Stuttgart, New York 2000: Georg Thieme Verlag: 3-13*
- [65] **Ni, Y.; Marchal, G.**  
Clinical implications of studies with MnDPDP in animal models of hepatic abnormalities  
*Acta Radiol 1997: 38: 724 -731*
- [66] **Niendorf, H. P.; Balzer, T.**  
Kontrastmittel  
*in: Reiser, M.; Semmler, W. (Hrsg.): Magnetresonanztomographie  
Berlin Heidelberg 1997: Springer-Verlag: 95-113*

- [67] **Niendorf, H.P.; Haustein, J.; Cornelius, I.; Alhassan, A.; Clauss, W.**  
Safety of Gadolinium-DTPA: Extended clinical experience  
*Magnetic Resonance in Medicine* 1991; 22: 222-228
- [68] **Okuda, K.**  
Hepatocellular carcinoma  
*Journal of Hepatology* 2000; 32: 225-236
- [69] **Oudkerk, M.; Sijens, PE.; Van Beek, EJ.; Kuijpers, TJ.**  
Safety and efficacy of dotarem (Gd-DOTA) versus magnevist (Gd-DTPA) in magnetic resonance imaging of the central nervous system  
*Invest Radiol.* 1995; 30(2): 75-8
- [70] **Pascolo, L.; Cupelli, F.; Anelli, P.; Lorusso, V.; Visigalli, M.; Uggeri, F.; Tiribelli, C.**  
Molecular Mechanisms for the Hepatic Uptake of Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents  
*Biochemical and Biophysical Research Communications* 1999; 257: 747-752
- [71] **Petersein, J.; Spinazzi, A.; Giovagnoni, A.; Soyer, P.; Terrier, F.; Lencioni R.; Bartolozzi, C.; Grazioli, L.; Chiesa, A.; Manfredi, R.; Marano, P.; Van Persijn Van Meerten E, Bloem, J.; Petre, C.; Marchal G.; Greco, A.; McNamara, MT.; Heuck, A.; Reiser, M.; Laniado, M.; Claussen, C.; Daldrup, H.; Rummeny, E.; Kirchin, M.; Pirovano, G.; Hamm, B.**  
Focal liver lesions: evaluation of the efficacy of gadobenate dimeglumine in MR imaging- a multicenter phase III clinical study  
*Radiology* 2000; 215: 727-36

- [72] **Polterauer, P.; Ulrich, W.**  
Das Primäre Leberkarzinom;  
Autoptische Ergebnisse bei 268 Patienten  
*Onkologie* 1982; 5 (2): 76-78
- [73] **Prokop, M.**  
Untersuchungstechnik  
*in Galanski, M.; Prokop, M.: Ganzkörper-Computertomographie*  
*Stuttgart New York 1998: Georg Thieme Verlag: 46-47*
- [74] **Quiroga, S.; Sebastià, C.; Pallisa, E.; Castellà, E.; Pérez-Lafuente, M.; Alvarez-Castells, A.**  
Improved Diagnosis of Hepatic Perfusion Disorders:  
Value of Hepatic Arterial Phase Imaging during Helical CT  
*Radiographics* 2001; 21: 65-81
- [75] **Reimer, P.; Jähnke, N.; Fiebich, M.; Schima, W.; Deckers, F.; Marx, C.; Holzknicht, N.; Saini, S.**  
Hepatic Lesion Detection and Characterization: Value of Nonenhanced MR Imaging, Superparamagnetic Iron Oxide-Enhanced MR Imaging, and Spiral CT- ROC Analysis  
*Radiology* 2000; 217: 152-158
- [76] **Reimer, P.; Rummeny E.J.; Daldrup H.E.; Hesse, T.; Balzer, Th.; Tombach, P.; Peters, P.E.**  
Enhancement characteristics of liver metastases, hepatocellular carcinomas, and hemangiomas with Gd-EOB-DTPA: preliminary results with dynamic MR imaging  
*Eur. Radiol.* 1997; 7: 275-280

- [77] **Reimer, P.; Rummeny, E.J.; Shamsi, K.; Balzer, T.; Daldrup, H.E.; Tombach, B.; Hesse, T.; Berns, T.; Peters, P.E.**  
Phase II Clinical Evaluation of Gd-EOB-DTPA:  
Dose, Safety Aspects, and Pulse Sequence  
*Radiology* 1996: 199: 177-183
- [78] **Reimer, P.; Tombach, B.; Daldrup, H.; Hesse, T.; Sander, G.; Balzer, T.; Shamsi, K.; Berns, T.; Rummeny, E.J.; Peters, P.E.**  
Neue MR-Kontrastmittel in der Leberdiagnostik  
*Radiologe* 1996: 36: 124-133
- [79] **Rieker, O.; Mildenerger, P.; Hintze, C.; Schunk, K.; Otto, G.; Thelen, M.**  
Segmentanatomie der Leber in der Computertomographie:  
Lokalisieren wir die Läsionen richtig?  
*Fortschr Röntgenstr* 2000: 172: 147-152
- [80] **Rofsky, N. ; Lee, V.; Laub, G.; Pollack, M.; Krinsky, G.; Thomasson, D.; Ambrosino, M.; Weinreb, J.**  
Abdominal MR Imaging with a Volumetric Interpolated Breath-hold Examination  
*Radiology* 1999: 212: 876-884
- [81] **Rubin, E.; Faber, J.**  
The Liver and Biliary System  
*in Rubin, E.; Faber, J.: Pathology, 2.Aufl.*  
*Philadelphia* 1998: J.B. Lippincott Company: 769-771
- [82] **Rusineck, H.; Lee, V.; Johnson G.**  
Optimal Doses of Gd-DTPA in dynamic MR-studies  
*Magnetic Resonance in Medicine* 2001: 46(2): 312-316

- [83] **Saunders, J.; Walters, J.; Davies, P.; Paton, A.**  
A 20-year prospective study of cirrhosis  
*British Medical Journal* 1981: 282: 263-266
- [84] **Schmidt, J.; Strotzer, M.; Fraunhofer, S.; Boedeker, H.; Zirngibl, H.**  
Intraoperative Ultrasonography versus Helical Computed Tomography and  
Computed Tomography with Arteriopography in Diagnosing Colorectal Liver  
Metastases: Lesion-by lesion Analysis  
*World Journal of Surgery* 2000: 24: 43-48
- [85] **Schuhmann-Giampieri, G.**  
Liver Contrast Media for Magnetic Resonance Imaging Interrelations between  
Pharmakokinetics and Imaging  
*Investigative Radiology* 1993: 28: 753-761
- [86] **Semelka, R.; Cance ,W.; Marcos, H.; Mauro, M.**  
Liver Metastases: Comparison of Current MR Techniques and Spiral CT during  
Arterial Portography for Detection in 20 Surgically Staged Cases  
*Radiology* 1999: 213: 86-91
- [87] **Semelka, R.; Schlund, J.; Molina, P.; Willms, A.; Kahlenberg, M.; Mauro, M.;  
Weeks, S.; Cance, W.**  
Malignant Liver Lesions: Comparison of Spiral CT Arterial Portography and MR  
Imaging for Diagnostic Accuracy, Cost, and Effect on Patient Management  
*JMRI* 1996: 1: 39-43
- [88] **Shamsi, K.; Balzer, T.; Saini, S.; Ros, P.; Nelson, R.; Carter, E.; Tollerfield, S.;  
Niendorf, H.**  
Superparamagnetic Iron Oxide Particles (SH U 555 A):  
Evaluation of Efficacy in Three Doses for Hepatic MR Imaging  
*Radiology* 1998: 206: 365-371

- [89] **Shellock FG.; Kanal, E.**  
Safety of magnetic resonance imaging contrast agents  
*J Magn Reson Imaging* 1999;10(3): 477-84
- [90] **Stehling, M.; Holzkecht, N.; Laub, G.**  
Gadolinium-verstärkte Magnetresonanztomographie der Abdominalgefäße  
*Radiologe* 1997: 37: 539-546
- [91] **Tanimoto, A.; Kuwatsuru, R.; Kadoya, M.; Ohtomo, K.; Hirohashi, S.; Murakami, T.; Hiramatsu, K.; Yoshikawa, K.; Katayama, H.**  
Evaluation of Gadobenate Dimeglumine in Hepatocellular Carcinoma: Results From Phase II and Phase III Clinical Trials in Japan  
*JMRI* 1999: 10: 450-460
- [92] **Tao, L.**  
Liver and Pancreas  
*in Bibbo, M.: Comprehensive Cytopathology*  
*Philadelphia London Toronto Montreal Sydney Tokyo 1991: W.B. Saunders Company: 822-843*
- [93] **Taupitz, M.; Hamm, B.**  
Untersuchungssequenzen, Kontrast und Bildqualität unter Berücksichtigung der Magnetfeldstärke  
*in: Reiser, M.; Semmler, W. (Hrsg.): Magnetresonanztomographie*  
*Berlin Heidelberg 1997: Springer-Verlag: 586*
- [94] **Tirkkonen, B.; Aukrust, A.; Couture, E.; Grace, D.; Haile, Y.; Holm, K.; Hope, H.; Larsen, A.; Lunde, H.; Sjogren C.**  
Physicochemical characterisation of mangafodipir trisodium  
*Acta Radiol* 1997: 38: 780-789

- [95] **Toft K.; Hustvedt, S.; Grant D.; Martinsen, I.; Gordon P.; Friisk G.; Korsmo, A.; Skotland, T.**  
Metabolism and pharmacokinetics of MnDPDP in man  
*Acta Radiol 1997: 38: 677-689*
- [96] **Torres, CG.; Lundby, B.; Sterud, A.; McGill, S.; Gordon, PB.; Bjerknes, HS.**  
MnDPDP for MR imaging of the liver: Results from the European phase III studies  
*Acta Radiol 1997: 38: 631-637*
- [97] **Uchida, M.; Ishibashi, M.; Abe, T.; Nishimura, H.; Hayabuchi, N.**  
Three-Dimensional Imaging of Liver Tumors Using Helical CT During Intravenous Injection of Contrast Medium  
*J of Computer Assisted Tomography 1999: 23: 435-440*
- [98] **Vogl, Th.; Hammerstingl, R.; Pegios, W.; Hamm, B.; Eibl-Eibesfeld, A.; Woessner, B.; Lissner, J.; Felix, R.**  
Wertigkeit des leberspezifischen superparamagnetischen Kontrastmittels AMI 25 für die Detektion und Differentialdiagnose lebereigener Tumoren versus Metastasen  
*Fortschr. Röntgenstr. 1994: 160: 319-328*
- [99] **Vogl, Th.; Kümmel, S.; Hammerstingl, R.; Schellenbeck, M.; Schmacher, G.; Balzer, T.; Schwarz, W.; Müller, P.; Bechstein, W.; Mack, M.; Söllner, O.; Felix, R.**  
Liver Tumors:  
Comparison of MR Imaging with Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA  
*Radiology 1996: 200: 59-67*
- [100] **Vogl, Th.; Pegios, W.; McMahon, C.; Balzer, J.; Waitzinger, J.; Pirovano, G.; Lissner, J.**  
Gadobenate Dimeglumine-a New Contrast Agent for MR Imaging:  
Preliminary Evaluation in Healthy Volunteers  
*AJR 1992: 158: 887-892*

- [101] **Vogl, Th.; Schwarz, W.; Hammerstingl, R.; Kümmel, Sh.; Balzer, J.; Mack, M.; Diebold, Th.; Balzer, Th.; Shamsi, K.; Bechstein, W.; Schrem, H.; Neuhaus, P.; Felix, R.**  
Dynamische und statische MRT mit dem superparamagnetischen MRT-Kontrastmittel Resovist® zur Darstellung von primären und sekundären Lebertumoren  
*Fortschr. Röntgenstr. 1997: 167(3): 264-273*
- [102] **Ward, J.; Naik, D.; Guthrie, A.; Wilson, D.; Robinson, P.J.**  
Hepatic Lesion Detection: Comparison of MR Imaging after Administration of Superparamagnetic Iron Oxide with Dual-Phase CT by Using Alternative-Free Response Receiver Operating Characteristic Analysis  
*Radiology 1999: 210: 459-466*
- [103] **Whang-Peng, J.; Chao, Y.**  
Clinical Trials of HCC in Taiwan  
*Hepato-Gastroenterology 1998: 45: 1937-1943*
- [104] **Wegener, O.H.**  
Leber  
*in Wegener, O.H.: Ganzkörpercomputertomographie, 2.Auflage  
Berlin 1992: Blackwell Wissenschafts-Verlag: 248*
- [105] **Weinmann, H.-J.**  
Eigenschaften von Gd-DTPA-Dimeglumin  
*in: Felix, R.; Heshiki, A.; Hosten, N.; Hricak, H. (Hrsg.):  
Monographie Magnevist, 3. Auflage  
Berlin 1999: Blackwell Wissenschafts-Verlag: 11*
- [106] **Weinmann, H.-J.; Brasch, R.C.; Press, W.-R.; Wesbey, G. E.**  
Characteristics of gadolinium-DTPA complex: A potential NMR contrast agent  
*AJR 1984: 142: 619-624*

- [107] **Weissleder, R.**  
Liver MR Imaging with iron oxides: Toward consensus and clinical practice  
*Radiology* 1994; 193: 593-595
- [108] **Weissleder, R.; Elizondo, G.; Wittenberg, J.; Rabito, C.A.; Bengele, H.H.; Josephson, L.**  
Ultrasmall superparamagnetic iron oxide: Characterization of a new class of contrast agents for MR Imaging  
*Radiology* 1990; 175: 489-493
- [109] **Welsch, U.**  
Verdauungsapparat  
in Sobotta Histologie (5. Aufl.), München-Wien-Baltimore 1997:  
*Urban & Schwarzenberg-Verlag: 152*
- [110] **Whelan, T. Jr; Baugh, J., Chandor, S.**  
Focal nodular hyperplasia of the liver  
*Ann Surg.* 1973 Feb; 177(2):150-158
- [111] **Whittingham, TA.**  
Tissue harmonic imaging  
*Eur. Radiology* 1999; 9 (Suppl. 3): 323-326
- [112] [www.harrison.de/ich.html](http://www.harrison.de/ich.html)
- [113] **Yoon, S.; Tanabe, K.**  
Surgical Treatment and Other Regional Treatments for Colorectal Cancer Liver Metastasis  
*The Oncologist* 1999; 4: 197-208

- [114] **Zeh, H., Choyke, H.; Bartlett, D.; Libutti, D.; Chang, R.; Summers, R.**  
Gadolinium-Enhanced 3D MRA Prior to Isolated Hepatic Perfusion for Metastases  
*J of Computer Assisted Tomography* 1999: 23(5): 664-669

## 7. Anhang

### 7.1 Abkürzungen

CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CNR	Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis
CSI	Chemical Shift Imaging-Sequenz
CT	Computertomographie
CTAP	Arterielle portovenöse Computertomographie
FNH	Fokale noduläre Hyperplasie
GRE	Gradientenechosequenz
HASTE	Half Fourier Single Shot Turbo Spin Echo-Sequenz
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
IOUS	Intraoperativer Ultraschall
MRA	Magnetresonanz-Angiographie
KM	Kontrastmittel
MIP	Maximum intense projection
MRC	Magnetresonanz-Cholangiographie
MRCP	Magnetresonanz-Cholangio-Pankreaticographie
MRT	Magnetresonanztomographie
PC-MRA	Phasenkontrast-Magnetresonanz-Angiographie
RES	Retikuloendotheliales System
SE	Spin-Echo-Sequenz
SI	Signalintensität

SNR	Signal-zu-Rausch-Verhältnis
SOR	Vergleichsstandard (standard of reference)
SPIO	Superparamagnetische Eisenoxide
TOF-MRA	Time-of flight-Magnetresonanz-Angiographie
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
USPIO	Ultrakleine superparamagnetische Eisenoxide
VIBE	Volumetric interpolated body examination
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## 7.2 Patientendaten in Studie A

Patient	Alter (Jahre)	Geschlecht (m/w)	Gewicht (kg)	Diagnose	Goldstandard
01 FR	72	w	60	Metastase	IOUS
02 HW	59	m	66	Metastase	IOUS, Resektion
03 GP	59	m	73	Metastase	IOUS, Resektion
04 WB	59	m	90	CCC	IOUS, Resektion
05 LU	64	w	115	**	**
06 MF	61	w	49	Metastase	IOUS, Resektion
07 HS	69	m	90	Metastase	IOUS, Resektion
08 GB	66	m	88	Metastase	IOUS
09 KD	58	m	90	Metastase	IOUS, Resektion
10 LB	69	m	73	HCC	IOUS
11 LB	67	m	71	CCC	Resektion
12 IH	59	w	87	Metastase	IOUS, Resektion
13 ST	62	m	66	HCC	CT+MRT*
14 HK	65	m	62	HCC	IOUS
15 IZ	62	w	63	CCC	Resektion
16 SH	55	w	63	Metastase	IOUS
17 KH	59	w	74	Metastase	IOUS
18 JW	61	m	67	Metastase	CT+MRT *
19 SG	71	w	56	Metastase	IOUS
20 VL	76	w	52	HCC	IOUS, Resektion
21 RP	64	w	88	HCC	Resektion
22 BL	59	m	83	Metastase	IOUS, Resektion

\* die beiden Fällen, bei denen ein Vergleich mit IOUS oder pathologischem Befund nicht möglich war, wurden lediglich in der Auswertung der Signalintensitäten berücksichtigt. Eine Bestimmung der Sensitivität und Spezifität erfolgte für diese beiden Fälle nicht.

\*\* bei Pat 06 LU war keine intrahepatische Läsion feststellbar

### 7.3 Patientendaten in Studie B

Patient	Alter (Jahre)	Geschlecht (m/w)	Gewicht (kg)	Diagnose	Goldstandard
01 JS	35	w	57	Metastase	Biopsie
02 WM	67	m	70	Metastase	Resektion
03 MG	65	w	61	Metastase	Resektion
04 LF	69	m	80	Metastase	Resektion
05 LR	67	m	66	Metastase	Resektion
06 VP	64	w	95	Metastase	Resektion
07 BM	66	w	66	HCC	Resektion
08 DL	66	m	44	HCC	Resektion
09 AH	31	m	105	Adenom	Biopsie
10 TL	31	m	80	Adenom	Resektion
11 ES	38	w	83	FNH	Resektion
12 OK	73	m	104	HCC	Resektion
13 AH	73	m	80	HCC	Biopsie
14 HR	76	w	62	Zystadenom	Resektion
15 WF	69	m	75	HCC	Resektion
16 HS	59	m	86	HCC	Biopsie
17 KS	57	m	93	Regeneratknoten	Biopsie

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die durch ihre Unterstützung zum Gelingen und zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben.

Zuallererst dem Vorstand des Institutes für Klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität, Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser für die Überlassung des Themas, die geduldigen Korrekturen und die ausführliche Anleitung zur Abfassung dieser Dissertation.

Herrn Dr. Alexander Huppertz für die stets erfreuliche Zusammenarbeit, sein hohes Engagement sowohl für die konkrete Organisation des Studienablaufs als auch für die Fertigstellung dieser Arbeit und die Kenntnis, die ich durch seine vielen Erklärungen über bildgebende Verfahren erhalten habe.

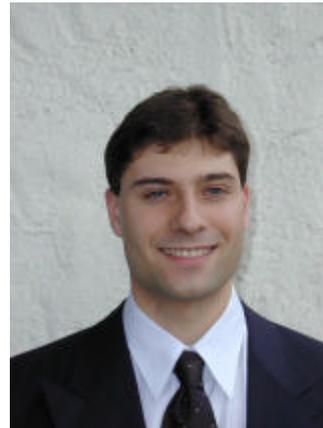
Herrn Priv.-Doz. Dr. Jürgen Scheidler für seine Hilfe bei der Bereitstellung der Messzeiten, seine Betreuung bei meinen Famulaturen und seine freundliche Hilfe bei vielen klinischen und technischen Fragen.

Frau Dr. Sibylle Haraida für die Bearbeitung der histologischen Schnitte, Ihre Hilfe bei der Bildbeschriftung und Ihre detaillierten Erklärungen zu den einzelnen Präparaten.

Und meinen Eltern für ihre Hilfe bei der Endkorrektur diese Arbeit und ganz besonders für ihre Unterstützung im ganzen Verlauf meines Studiums.



## Curriculum vitae



Geburtsdatum	15. 07.1977
Geburtsort	München
Staatsangehörigkeit:	Deutsch
Eltern:	Dr. Jürgen Kraus, Patentanwalt und Dr. Helga Kraus, geb. Mosig, Ärztin für Frauenheilkunde
Schulbildung:	1983 - 1987 Grundschule Bergen 1987 - 1996 Chiemgau-Gymnasium, Traunstein 28. 06. 1996 Abitur
Wehrdienst:	1996 – 1997 Sanitätsdienst der Bundeswehr
Hochschulstudium:	02. 05. 1997 Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig – Maximilians –Universität München
12. 03. 1999	Ärztliche Vorprüfung in München
23. 03. 2000	1. Staatsexamen in München
19. 03. 2002	2. Staatsexamen in München
06. 05. 2003	3. Staatsexamen in München