

Aus dem Institut der Diagnostischen Radiologie der Heinrich-Heine-
Universität Düsseldorf

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. U. Mödder

**Wertigkeit der Magnetresonanztomographie nach Gabe des
superparamagnetischen Kontrastmittels Endorem® in der
bildgebenden Diagnostik unter besonderer Berücksichtigung
des hepatozellulären Karzinoms**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Uta Jungblut-Verwaayen

2004

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez: Prof.Dr.Raab
Dekan

Referent: Prof. Dr. Fürst
Korreferent: Priv.-Doz.Dr. Röhrborn

Inhaltsverzeichnis

EINLEITUNG.....	5
ALLGEMEINER TEIL	7
Das Hepatozelluläre Karzinom	7
A) Allgemeine Bemerkungen.....	7
B) Pathogenese.....	7
C) Klinik.....	8
D) Histologie.....	8
E) Makroskopie	9
H) Darstellung des HCC in der Computertomographie	14
I) Darstellung des HCC in der Sonographie	15
J) Therapie und Prognose des HCC.....	17
MATERIAL UND METHODE	18
A) Patientengut.....	18
B) Auswertung der Krankendaten/ Akten.....	19
C) Histologie	21
D) Untersuchungsmethoden.....	22
D 1) Magnetresonanztomographie	22
D 2) Indikationsstellung für die durchgeführten MRT-Untersuchungen mit Endorem® ..	23
D 3) Quantitative Auswertung der MRT-Untersuchung	24
D 4) Qualitative Auswertung der MRT-Untersuchung	32
D 5) Computertomographie	36
D 6) Sonographie.....	36
E) Statistische Auswertung bzw. Berechnung diagnostischer Effizienzparameter ..	37
F) Diagnostische Strategien.....	39
G) Therapie und Verlauf	41
DISKUSSION	43
SCHLUSSFOLGERUNG	72
ZUSAMMENFASSUNG	73
LITERATURVERZEICHNIS	75
ANHANG.....	81
DANKSAGUNG	83
LEBENS LAUF	84

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1	Typische Befunde des hepatozellulären Karzinoms und anderer fokaler Leberläsionen in T1 und T2 gewichteter Sequenz nativ und nach Gabe des superparamagnetischen Kontrastmittels Endorem® in der Magnetresonanztomographie (18, 31, 37, 41, 51, 80)	14
Tab. 2	Typische Befunde des hepatozellulären Karzinoms und der übrigen in der Studie aufgetretenen fokalen Leberläsionen im Ultraschallbild und in der Computertomographie (8, 9, 20, 23, 31, 46, 50, 52, 75)	16
Tab. 3	Zusammenstellung der Primärdaten	18
Tab. 4	Laborwerte und klinische Auffälligkeiten bei dem Gesamtkollektiv (n=56) und speziell bei dem Kollektiv der HCC-Patienten (n=26) unter Angabe des entsprechenden prozentualen Anteils in Klammern	20
Tab. 5	Histologische Differenzierungstypen der 26 hepatozellulären Karzinome und deren Auftreten in der Studie	21
Tab. 6	Art und Anzahl der histologischen Zusatzbefunde bei den Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (n=26)	22
Tab. 7	Häufigkeit und prozentualer Anteil der Fragestellungen bzw. Verdachtsdiagnosen für die Indikation einer magnetresonanztomographischen Untersuchung mit Endorem® bei Betrachtung des Gesamtkollektivs (n=56) und unter spezieller Berücksichtigung der Patienten mit HCC (n= 26)	24
Tab. 8	Signalintensitäten (SRV) für Leber, Leberzirrhose, Milz, primäre und sekundäre Lebertumore vor und nach intravenöser Applikation von Endorem® für die T2-gewichtete fettunterdrückte Sequenz (TR/TE 2500/120) (Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung)	26
Tab. 9	Qualitative Auswertung der HCC-Fälle mit normalem Leberparenchym	33
Tab. 10	Qualitative Auswertung der HCC-Fälle bei Vorliegen einer Leberzirrhose	34
Tab. 11	Qualitative Auswertung der MR-Untersuchungen bei Patienten mit Lebermetastasen eines malignen Insulinoms	35
Tab. 12	Qualitative Auswertung der MR-Untersuchungen bei Patienten mit Lebermetastasen bekannter Primärtumore	35
Tab. 13	Qualitative Auswertung der MR-Untersuchungen bei Patienten mit benignen Läsionen	35
Tab. 14	Vergleich der endgültigen, durch den Goldstandard (Histologie, Follow-up) definierten Diagnosen mit den in der Auswertung der Sonographie-, CT- und gesamt-MRT gestellten Diagnosen bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (n=26)	37
Tab. 15	Vergleich der endgültigen, durch den Goldstandard (Histologie, Follow-up) definierten Diagnosen mit den in der Auswertung der Sonographie-, CT- und gesamt-MRT gestellten Diagnosen beim Gesamtkollektiv (n=56)	38
Tab. 16	Art und Häufigkeiten der Untersuchungen, die neben MRT, CT und Sonographie, zur Diagnosestellung beim Gesamtkollektiv (n=56) und speziell bei der Gruppe der HCC-Patienten (n=26) durchgeführt wurden	41
Tab. 17	Therapie und Verlauf der Krankengeschichten der Patienten des Gesamtkollektivs (n=56) und der HCC-Patienten (n=26)	42

Abbildungsverzeichnis

Abb.1	Zusammensetzung histologisch gesicherter Befunde (n=48) und Art der histologischen Befundgewinnung	19
Abb.2	Durchschnittliche Kontrastmittelaufnahme (Enhancement) normaler Gewebestrukturen, benigner Läsionen, primärer und sekundärer Lebertumoren in T2-gewichteter fettunterdrückter Sequenz	28
Abb.3	Durchschnittliche Kontrastmittelaufnahme (Enhancement) der histologischen Differenzierungstypen des HCC im Vergleich zu normalem und zirrhotischem Leberparenchym in T2-gewichteter, fettunterdrückter Sequenz	28
Abb.4	C/N- Ratio Läsion/Leber: Kontrastverhältnis bei primären und sekundären Lebertumoren bei normalem Leberparenchym in T2-gewichteter, fettunterdrückter Sequenz	30
Abb.5	C/N-Ratio HCC/Leber: Kontrast-Rausch-Verhältnis der verschiedenen histologischen Differenzierungstypen des HCC bei normalem (n=6) und bei zirrhotischem Leberparenchym (n=26)	31
Abb.6	Diagnostische Strategien in der vorliegenden Studie	40
Abb.7	Übersicht der in Rechnung gestellten Kosten für Sonographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie mit Endorem®, Stand I. Quartal 2000 (Quelle: einheitlicher Bewertungsmaßstab der BMÄ, GOÄ)	68

Einleitung

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist die häufigste primär maligne Neoplasie der Leber.

Durch die unterschiedliche Verteilung der prädisponierenden Faktoren kommt es zu einer weltweit sehr variablen Verteilung der Inzidenz des HCC. Afrika und Asien sind als Gebiete mit einer besonders hohen Inzidenz (150 Fälle pro 100 000 Einwohner) zu nennen, wohingegen die Vereinigten Staaten und Europa eine geringe Neuerkrankungsrate (3-7 Fälle pro 100 000) aufweisen (20). Neue Untersuchungen zeigen aber, daß in den vergangenen zwei Jahren die Inzidenz der primären Leberzellkarzinome auch in Nordamerika stark angestiegen ist (19). Jeder Patient mit einer chronischen Lebererkrankung hat ein erhöhtes Risiko an einem HCC zu erkranken. Die Hauptrisikofaktoren für das hepatozelluläre Karzinom sind durch Alkohol induzierte Leberzirrhosen und Infektionen mit Hepatitis-B-(HBV-Infektion) oder C-Viren (HCV-Infektion). Gerade die Anzahl der HBV-Neuinfektionen nimmt immer weiter zu (19).

Die Detektion des HCC ist bei Verlaufsbeobachtungen von Patienten mit chronischem Leberschaden unerlässlich. Da die Anzahl und die Art der möglichen fokalen Läsionen das therapeutische Vorgehen entscheidend beeinflussen und die Prognose eines fortgeschrittenen HCC mit einer mittleren Überlebenswahrscheinlichkeit von ein bis elf Monaten sehr schlecht ist (7, 73, 76), müssen möglichst aussagekräftige diagnostische Verfahren eingesetzt werden, um dem Patienten einerseits eine unnötige invasive Therapie zu ersparen und ihm andererseits eine schnellstmögliche, geeignete Therapie nicht vorzuenthalten. Kleine fokale Läsionen sind von besonderer Bedeutung, da diese mit Hilfe von Leberteilektomie oder Chemoembolisation effektiv behandelt werden können.

Da die meisten hepatozellulären Karzinome hypervaskulär sind, lassen sie sich am besten durch dynamische, kontrastmittelverstärkte bildgebende Verfahren, wie Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT), darstellen.

Diese Studie soll die Wertigkeit der Magnetresonanztomographie mit dem leberspezifischen, superparamagnetischen Kontrastmittel Endorem® (AMI-25) für die Früherkennung primärer und sekundärer Lebertumore mit dem Schwerpunkt der Detektion hepatozellulärer Karzinome im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren aufzeigen.

Das Kontrastmittel Endorem® basiert auf superparamagnetischen Eisenpartikeln (SPIO), die von Makrophagen und in der Leber speziell von den Kupfferschen Sternzellen des retikuloendothelialen Systems (RES) phagozytiert werden. Für das gesunde Leberparenchym resultiert aus der Aufnahme der Magnetite ein selektiver Signalverlust. Primäre maligne Lebertumore oder Metastasen, die in der Regel kein funktionstüchtiges RES mehr besitzen, behalten dagegen ihre Signalintensität und heben sich dadurch hyperintens ab. Im Rahmen dieser prospektiven Studie wurde die diagnostische Wertigkeit und klinische Verträglichkeit des Kontrastmittels Endorem® bei der MRT, insbesondere im Hinblick auf das Krankheitsbild des HCC, untersucht und mit

anderen bildgebenden Verfahren wie Sonographie und Computertomographie, sowie der klinischen Symptomatik der Erkrankung und dem histopathologischen Befund verglichen und charakterisiert.

Die Wertigkeit der MRT-Untersuchung mit Endorem® für Patienten mit einer vorbestehenden Leberzirrhose oder kleinen, fokalen Läsionen sollte in dieser Untersuchung besonderes Augenmerk finden.

Ziel dieser Studie war es, unter Berücksichtigung diagnostischer und wirtschaftlicher Effizienz der verschiedenen bildgebenden Verfahren, einen Entwurf für diagnostische Strategien zu liefern, die zu einer möglichst frühen Erkennung maligner Lebertumoren, besonders des hepatozellulären Karzinoms, führen. Insbesondere galt es abzugrenzen, ob durch das Kontrastmittel Endorem® eine bessere oder sogar eindeutige Einstufung der Erkrankung bzw. der Diagnose möglich ist.

Allgemeiner Teil

Das Hepatozelluläre Karzinom

A) Allgemeine Bemerkungen

Das hepatozelluläre Karzinom gilt als häufigster primär maligner Tumor der Leber und repräsentiert bei Männern den siebt häufigsten Tumor weltweit (60). Die Neuerkrankungsrate pro Jahr ist durch die unterschiedliche Verteilung der pathogenen Faktoren regional verschieden. Der Altershäufigkeitsgipfel liegt in Ländern mit niedriger Inzidenz wie Europa und USA für das Auftreten des HCC im sechsten oder siebten Lebensjahrzehnt (20). In Afrika und Asien, Ländern mit einer hohen Neuerkrankungsrate, sind hingegen vorwiegend Männer in der dritten und fünften Lebensdekade betroffen. Hier ist es sogar das häufigste Malignom bei Männern (34).

B) Pathogenese

Die pathogenetischen Faktoren des primären Leberzellkarzinoms erscheinen im Wesentlichen bekannt. Besonders die Leberzirrhose (80% aller HCC-Fälle) mit den unterschiedlichsten Ursachen, die chronische Infektion mit dem Hepatitis B- und C-Virus und die Exposition mit chemischen Karzinogenen, wie Aflatoxin B, Arsen und Thorotrast, sind zu nennen (12, 34, 60).

Die weltweit sehr variable Verteilung dieser prädisponierenden Faktoren macht die geographisch unterschiedliche Inzidenz und den unterschiedlichen Altershäufigkeitsgipfel der Erkrankung verständlich. Im Gegensatz zu Asien, wo die chronische Hepatitis B und das Aflatoxin den größten Risikofaktor für die Entwicklung eines Leberzellkarzinoms darstellt, ist in den USA und Europa besonders der Alkoholabusus für die steigende Zahl der HCC-Erkrankungen verantwortlich (73). Mehr als 250.000 Neuerkrankungen werden jedes Jahr weltweit verzeichnet (63) und die Inzidenz in Amerika und Europa steigt in den letzten Jahren aufgrund erhöhter HBV-Neuinfektionen stark an (19). Ein erhöhtes Risiko an einem hepatozellulären Karzinom zu erkranken, wird auch bei langer Einnahme von Sexualhormon-haltigen Kontrazeptiva diskutiert (12, 56).

Die mittlere Überlebenszeit und die Aggressivität des Tumors ist abhängig von der Grunderkrankung bzw. dem Hauptrisikofaktor (73). Selbst in Gebieten mit hoher Inzidenz entwickelt sich das HCC in der Regel auf dem Boden einer Zirrhose und in einer Studie von Zoli (93) wird diese sogar als onkogener Faktor zur Entstehung betrachtet.

C) Klinik

Klinisch präsentiert sich das primäre Leberzellkarzinom häufig mit einer Erhöhung des Alpha-Fetoproteins (AFP) über 400 ng/ml ⁽¹³⁾. Das Alpha-Fetoprotein gilt als bedeutender klinischer diagnostischer Parameter. Es handelt sich hierbei um ein embryonales Tumorantigen, dessen Bildung nach der Geburt stark gedrosselt wird, adult eine normale Serumkonzentration von weniger als 15 ug/l aufweist und nur bei Schwangeren physiologisch erhöht ist. Allerdings ist ein erhöhter AFP-Wert auch bei Hodentumoren, gastrointestinalen Tumoren und benignen Lebererkrankungen unterschiedlicher Genese möglich ⁽¹³⁾. Pathologisch erhöhte AFP-Werte finden sich mit einer hohen Spezifität von 90% beim Auftreten eines Leberzellkarzinoms. Der α -Fetoprotein-Serum-Spiegel ist in der Regel bei jungen HCC-Patienten stärker erhöht, allerdings trifft man bei älteren Patienten häufiger eine abnorme Erhöhung, die hinweisend auf ein hepatozelluläres Karzinom sein kann ⁽¹⁰⁾. Besonders bei Patienten mit Leberzirrhose ist der Serum-AFP-Wert ein wichtiger Hinweis für ein erhöhtes Risiko an einem primären Leberzellkarzinom zu erkranken. Laut einer Studie von Zoli und Mitarbeitern ⁽⁹³⁾ hat der AFP-Wert zwar eine hohe Spezifität für primäre Leberzellkarzinome, sei aber zur möglichst frühen Erkennung des Tumors nicht gut geeignet, da bei 70% der frühdiagnostizierten HCC-Fälle dieser Studie keine diagnostisch relevante Erhöhung des AFP-Wertes festgestellt werden konnte. Hingegen sehen Lin ⁽⁴⁸⁾ und Colombo ⁽¹¹⁾ die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms bei Zirrhosepatienten mit konstant stark erhöhtem AFP-Wert als wesentlich höher an als bei vergleichbaren Patienten mit niedrigem oder schwankendem Wert ⁽¹¹⁾ oder bei Patienten ohne Zirrhose ⁽⁴⁸⁾. Die zwei Studien ^(11, 48) erkennen daher dem AFP-Wert einen hohen Stellenwert als wichtigem prognostischen Faktor zu.

Neben dem erhöhten AFP-Wert fallen die HCC-Patienten klinisch häufig durch eine vergrößert tastbare Leber, reduzierten Allgemeinzustand, Ikterus und B-Symptomatik auf. Ebenfalls können verschiedene Laborparameter, wie Serumalbumin, alkalische Phosphatase und γ -Glutamyl-Transpeptidase, deutlich verändert sein.

D) Histologie

Die feingeweblichen Kennzeichen eines HCC werden im Befund der Pathologie erfasst und lassen zumeist ein genaues histopathologisches Grading (G 1- 4) des Tumors zu. Wenn der Differenzierungsgrad des Tumors nicht bestimmt werden kann, wird er als Grading Gx eingestuft.

Histologisch weist das Leberzellkarzinom nach Noltenius ⁽⁵⁸⁾ und Kojiro ⁽⁴⁴⁾ verschiedene Wachstumsmuster auf :

- G 1:** Trabekulärer Typ (hochdifferenziertes Karzinom):
Die hepatozytenähnlichen Tumorzellen wachsen in mehrschichtigen Zellbalken und umschliessen weite endothel ausgekleidete Bluträume. Hierbei handelt es sich um das allgemein häufigste histologische Wachstumsmuster, von dem sich die anderen Typen herzuleiten scheinen. In Kombination hierzu tritt häufig ein pseudoglandulärer Typ auf, wobei dort die hochdifferenzierten Tumorzellen drüsenartige Strukturen bilden.
- G 2/G 3:** Szirrhöser Typ (z.T. mittelgradig, z.T. gering differenziertes Karzinom):
Zwischen den meist mässig differenzierten Tumorsträngen befinden sich exzessive Ablagerungen eines zellarmen sklerosierten Bindegewebes. Dieses Wachstumsmuster wird vor allem nach Nekrosen, Chemotherapie und Bestrahlung beobachtet.
- G 4:** Solider Typ (undifferenziertes Karzinom):
Bei diesem seltenen Typ ist das trabekuläre Gewebemuster verloren gegangen. Die Tumorzellen weisen eine erhebliche Zellpolymorphie auf.

E) Makroskopie

Makroskopisch handelt es sich bei dem hepatozellulären Karzinom um einen soliden, diffus oder multipel wachsenden Tumor von weisslich-gelber Farbe. Er neigt zum Einbruch in das venöse Gefäßsystem und kann auf diese Weise intrahepatische Metastasen setzen oder bei zugrundeliegender Leberzirrhose zu einer Verstärkung der Pfortaderstauung und der Aszites führen (58, 65, 80). Häufig findet sich eine Pseudokapsel, die histopathologisch zumeist aus zwei Lagen besteht und sich unterschiedlich in den bildgebenden Verfahren als Randsaum darstellt (37) (siehe Tab.1/ 2). Im Vergleich zu asiatischen Ländern, in denen das primäre Leberzellkarzinom vermehrt von einer Kapsel umgeben auftritt (bis zu 58%), wird in den USA nur von 12-15% abgekapselter HCCs berichtet. Da diese Form nicht das venöse Gefäßsystem invadiert und leichter resektabel ist, ist sie durch eine bessere Prognose nach erfolgter Operation gekennzeichnet (24, 68).

Tumoröse Knoten mit einer Größe von weniger als einem Zentimeter im Durchmesser bestehen zumeist einheitlich aus hochdifferenzierten Zellen, wohingegen fast die Hälfte aller zwei bis drei Zentimeter großen Läsionen verschiedene histologische Differenzierungsstufen aufweisen.

Im Zentrum eines solchen Knotens ist zumeist gering oder mittelgradig differenziertes Gewebe lokalisiert, welches von hochdifferenzierten Zellen umgeben ist. Der typische Fall lässt sich bildlich als „Knoten-im-Knoten“-Gebilde beschreiben, in dem gering bis mässig differenziertes Gewebe ohne fettige Degeneration von dem umgebenden hochdifferenzierten Tumor mit Verfettungszeichen deutlich abgegrenzt wird (44). Grosse Läsionen (>3cm) tendieren zu zentraler Nekrotisierung und hämorrhagischer Infarzierung (20).

Die Art des Leberbefalls und die Anzahl der hepatozellulären Läsionen bei Erstdiagnose scheinen auch einem Muster zu folgen. In mehr als der Hälfte aller Fälle waren in einer Studie von Trevisani (77) zumindest zwei Leberlappen befallen. Der linke und der kaudale Leberlappen waren am häufigsten bei Patienten unter 50 Jahren betroffen.

F) Darstellung des HCC in der Magnetresonanztomographie

In der nativen magnetresonanztomographischen Bildgebung variiert das Schema der Signalintensitäten des primären Leberzellkarzinoms in T1-gewichteten Bildern von hypo- über iso- bis hyperdens und ist durch große Ähnlichkeiten zu anderen Läsionen, wie Leberadenomen und Metastasen, relativ unspezifisch, wohingegen in T2-gewichteten Bildern fast alle Läsionen des HCC eine hohe Signalintensität aufweisen (41, 51). Die Detektion hepatozellulärer Karzinome und die Differentialdiagnose zu anderen Läsionen soll laut Kanzer (41) und Livraghi (51) nativ mit Hilfe der charakteristischen Morphologie, die häufig mit spezifischen histologischen Strukturen korreliert, möglich sein.

Die wichtigsten histologischen Merkmale, die das Bild des HCC in der nativen und der Postkontrast-Kernspintomographie prägen, sind die Ausbildung intratumoraler Septen, innere Heterogenität, Kapselbildung, intrahepatische Metastasierung und Gefäßinvasion. Auch ein in der T2-gewichteten Sequenz als hyperintenses, den Tumorknoten umgebendes Band oder ein in der Leberkapsel lokalisiertes Ödem wird bei ca. 30 % aller HCC beobachtet. Eine Studie von Winston (88) zeigte, dass das Auftreten hepatozellulärer Karzinome in der MR-Bildgebung sich beim Vorliegen von zirrhotischem Lebergewebe oder normalem Parenchym unterscheidet. Läsionen des primären Leberzellkarzinoms bei zugrundeliegender Leberzirrhose erscheinen zumeist als kleine multifokale Läsionen, wohingegen in nicht zirrhotischem Lebergewebe das HCC typischerweise als unifokale, wesentlich grössere Läsion mit zentraler Vernarbung auftritt.

Je nach Differenzierungsgrad und Sequenz stellen sich hepatozelluläre Läsionen mit unterschiedlicher Signalintensität dar. Im nativen MRT stellten sich in einer Studie von Ebara (18) hochdifferenzierte primäre Leberzellkarzinome in T1-gewichteten Sequenzen signifikant häufig hyperintens dar, wohingegen in T2-gewichteten Sequenzen das hochdifferenzierte HCC signifikant häufig hypointens erschien. Die Autoren dieser Studie (18), die sich mit dem Verhältnis der Signalintensität kleiner hepatozellulärer Karzinome zum histologischen Differenzierungsgrad und dem Metallgehalt des Tumorgewebes beschäftigten, kamen zu dem Schluss, dass die Signalintensität des HCC in nativen T1-gewichteten Bildern vom Grad der histologischen Differenzierung, dem intratumoralen Kupfer-Gehalt und dem Zink-Gehalt des umgebenden Leberparenchyms abhängig ist. Die Signalintensität des HCC in nativen T2-gewichteten Sequenzen hängt vom histologischen Differenzierungsgrad ab. Zudem fand man bei jungen Patienten zumeist höher differenzierte Tumoren (77).

Entscheidend für die diagnostische Wertigkeit eines bildgebenden Verfahrens ist die Möglichkeit einer genauen Differentialdiagnose. Nach P. Grebe (27) verhalten sich Lebermetastasen und primäre Leberzellkarzinome im nativen MRT sehr ähnlich, die Charakteristika Inhomogenität und die irreguläre Form der Läsion weisen nur auf die Malignität der Läsionen hin. Diese Studie (27) ergab, dass selbst eine Unterscheidung zwischen malignen und benignen Läsionen im nativ MRT nicht mit ausreichender Sicherheit möglich sei. In einer Studie zur Bildgebung der Leber bei fortgeschrittener Leberzirrhose (16) wurden Regeneratknoten, die in jeder zirrhotischen Leber auftreten und bei dysplastischer Entartung als Vorbote eines HCC gelten, im nativen Kernspintomogramm in ungefähr 50% der Fälle nachgewiesen. Im nativ-CT hingegen konnten nur in 25% und im kontrastmittelunterstützten CT nur in 9% der Fälle die vorhandenen Regeneratknoten dargestellt werden (16). Da die Eisenablagerung in Regeneratknoten bei Patienten mit Leberzirrhose als Risikofaktor für die Entwicklung eines HCC angesehen wird, ist die native MRT-Bildgebung laut Ito (38) eine gute Methode, die Einlagerung von Eisen in Regeneratknoten und damit das mögliche Risiko der Karzinomentwicklung aufzudecken. Dysplastisch veränderte Regeneratknoten können durch eine hohe Signalintensität in der T1-Wichtung von den anderen Regeneratknoten, die sich in T1-Bildern isodens darstellen, unterschieden werden. Zusätzlich ist durch die niedrige Signalintensität in T2-gewichteten Bildern eine Differenzierung zu den meisten Differenzierungstypen des primären Leberzellkarzinoms möglich. Baron (5) zeigte, dass Regeneratknoten und dysplastisch veränderte Knoten selten aber auch durch homogenes, hyperintenses Enhancement ein hepatozelluläres Karzinom imitieren können.

Durch den Einsatz superparamagnetischer Kontrastmittel soll die Detektion von Leberläsionen in der MR-Schichtung verbessert werden. **Endorem®** als stabile kolloidale, wässrige Suspension (*Osmolalität 340 mOsm/kg*) setzt sich zusammen aus superparamagnetischen Partikeln von zwei Eisenoxiden (*Magnetit und das oxidierte Derivat Maghemit*) und einer niedermolekularen Dextranhülle. Durch die mittlere Partikelgröße von 80 nm wird die rasche und selektive Aufnahme durch Makrophagen des retikuloendothelialen Systems (*RES*) der Leber (*Kupffersche Sternzellen*) ermöglicht und spiegelt dabei die Phagozytentätigkeit über der gesamten Leber wider (21, 43). Kupffersche Sternzellen machen ca. 16% der gesamten Leberzellen aus (71). Mit einer Halbwertszeit von 8-10 Minuten werden 80% der injizierten Partikel über das Blut vom RES der Leber, 12% vom RES der Milz und zu einem geringen Teil vom RES der Lymphknoten aufgenommen. Nach dem Abbau der Partikel in Phagosomen der Makrophagen wird das elementare Eisen des Eisenoxidkerns in den körpereigenen Eisenhaushalt hauptsächlich in Form von Hämoglobin eingeschleust (21, 71).

Im Vergleich zu anderen MR-Kontrastmitteln, wie MnDPDP oder Gd-PTA, ist nach einer Studie von Schuhmann-Giampieri (71) die Konzentration im Lebergewebe 30 Minuten nach einer einzelnen intravenös verabreichten Dosis Kontrastmittel bei superparamagnetischen Eisenoxidpartikeln am grössten.

Der Effekt, den das superparamagnetische Kontrastmittel auf das MR-Signal ausübt, ist das Ergebnis einer großen magnetischen Kraft („*magnetic moment*“) der Kristalle, die zu einer lokalen Magnetfeldinhomogenität führt. Dadurch kommt es zu einer ausgeprägten Verkürzung der T2-Relaxationszeit und einem geringen Effekt auf die T1-Relaxationszeit. In T2-gewichteten Sequenzen bewirkt die Aufnahme der superparamagnetischen Eisenpartikel („*superparamagnetic iron oxide particles*“, SPIO) in das RES aufgrund der selektiven Verkürzung der T2-Relaxationszeit eine ausgeprägte Signalabschwächung des normalen Leber- und Milzparenchyms (*negatives Kontrastmittel*). Einen geringen T1-Effekt zeigen einzelne der kleinen Partikel auch im Blut (43, 70, 72, 80, 86).

Benigne Läsionen, wie das Leberzelladenom, zeigen Bereiche phagozytotischer Aktivität, enthalten Kupffersche Sternzellen der Leber und nehmen deshalb SPIO-Partikel in für die jeweilige gutartige Läsion typischer Weise auf. Da bei der Mehrzahl der malignen Leberläsionen sämtliche Strukturen des RES fehlen und dadurch kein Kontrastmittel aufgenommen wird, erscheinen die tumorösen Läsionen (*unverändertes Signal*) in T2-gewichteten Sequenzen als helle Strukturen vor dem schwarzen Hintergrund des normalen Lebergewebes und der Milz (*deutliche Signalabschwächung*), das durch eine hohe Zahl von Makrophagen gekennzeichnet ist (70, 72, 79). Die Signalintensität der Leber kehrt drei bis fünf Tage nach der Infusion des Kontrastmittels wieder zum Ausgangswert zurück (21, 23).

Die Toxizität von Endorem® erscheint insgesamt sehr gering. Menschliches Gewebe enthält Eisen in Form von Haemosiderin, Ferritin und Transferrin. Die Menge Eisenoxid, die für eine Magnetresonanztomographie (*1-2 mg Eisen/kg KG; d.h.: für 70kg schwere Person: 70-140 mg*) verabreicht wird, ist klein im Vergleich zu den normalen Eisenspeichern (*3,5 g*) (40, 43). Erst durch eine Menge von mehr als 4-5 mg Eisen/g Körpergewicht kann die Entwicklung einer Zirrhose und auf deren Boden die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms induziert werden (2, 57). Im Tierexperiment (2, 70) konnten selbst nach Injektion sehr hoher Dosen von Eisenoxidpartikeln keine morphologischen oder biochemischen Beweise für eine akute oder chronische Hepatotoxizität nachgewiesen werden und die Studie von R. Weissleder (85) zeigte, dass die Gabe von AMI-25 keinen Effekt auf die Mortalität, die Morbidität, die Mutagenität oder auf das Gewicht der Versuchstiere hat. Der Sicherheitsindex (*Quotient aus akut letaler Dosis und therapeutischer Dosis*) ist mit mehr als 1:150 beträchtlich höher als bei anderen MR-Kontrastmitteln (85).

Die charakteristischen Befunde des hepatozellulären Karzinoms und der anderen in dieser Studie aufgetretenen fokalen Läsionen in der nativen Magnetresonanztomographie und nach Gabe des Kontrastmittels Endorem® werden in Tabelle 1 kurz zusammengefasst.

Magnetresonanztomographie			
	T1-gewichtete Sequenz	T2-gewichtete Sequenz	Nach Endorem®-Gabe
<i>HCC</i>	<i>Abhängig vom histol. Differenzierungsgrad: Hypointens, isointens 30-50% hyperintens; oft fibröse Kapsel (hypointenser Randsaum); Differentialdiagnose anhand spezifischer Morhologie: Intratumorale Septen Innere Heterogenität Intrahepatische Metastasierung Gefässinvasion</i>	<i>Hyperintens (90%), Isointens (10%) bei hochdifferenziertem HCC; Grad der Malignität der Läsion korreliert in zirrhotischem Gewebe mit Signalintensität des HCC; oft Pseudokapsel mit doppeltgelagertem, außen hyperintensem, innen hypointensem Randsaum (30%); Ödem in Leberkapsel (30%)</i>	<i>Enhancement abhängig vom histologischen Grading: kein T2 –Enhancement des Tumor-gewebes (gering bis mäßig und undiff.), leichtes inhomogenes T2-Enhancement (hochdiff.); Starkes T2-Enhancement des umgebenden Parenchyms: deutliche Kontrastierung zu Tumorgewebe; Häufig mit hypo- (Pseudokapsel) oder hyperintensen Rand-saum (fibröse Kapsel)</i>
<i>Zyste</i>	<i>Hypointens; Homogen, rundlich</i>	<i>Stark hyperintens; Homogen, rundlich</i>	<i>Stark hyperintens; Homogen, rundlich</i>
<i>Leberzell-Adenom</i>	<i>Iso- bis hyperintens (Fett und Glykogenanteile); Innere Heterogenität; Nativ Differentialdiagnose zwischen hochdiff. HCC oft nur durch klinische Daten möglich; (Morhologie: s. T2)</i>	<i>Zumeist große Läsion umgeben von fibröser Kapsel oder Pseudokapsel, enthält gr. Gefäße und Fettgewebe, die normales Parenchym nachahmen; Variable Signalintensität Heterogenität innen, oft mit hypointenser Kapsel außen (DD zu HCC siehe T1)</i>	<i>T1: mäßig hyperintens T2: leichter Signalintensitätsverlust mit hypointens erscheinender Kapsel</i>
<i>Hämangiom</i>	<i>Morhologie: meist einzelne, kleine, homogene Läsionen, häufig mit Thromben, Hyalinisierung, Fibrose und kalzifizierender Phlebitis; Hypointens</i>	<i>Morhologie: s. T1; Hyperintens (leuchtend)</i>	<i>Zartes paradoxes T1 Enhancement (hyperintens) möglich; T2: hyperintenses Signal im Vgl. zu Leberparenchym (Flüssigkeits-äquivalentes Signal)</i>

(Fortsetzung siehe nächste Seite)

Magnetresonanztomographie			
	T1-gewichtete Sequenz	T2-gewichtete Sequenz	Nach Endorem®-Gabe
<i>Cholangiozelluläres Karzinom</i>	<i>Einheitlich hypointens</i>	<i>Hyperintens in der Peripherie, hypointens in zentralen Bereichen</i>	<i>T1: iso- oder hyperintens T2: hyperintens in der Peripherie, hypointens in zentralen Bereichen</i>
<i>Metastasen eines extrahepatischen Primärtumors</i>	<i>Meist inhomogen, hypointens (Blutung, Nekrose)</i>	<i>Meist inhomogen, hyperintens (Blutung, Nekrose)</i>	<i>T1 Enhancement möglich (GRE); kein T2 Enhancement</i>

Tab. 1 Typische Befunde des hepatozellulären Karzinoms und anderer fokaler Leberläsionen in T1 und T2 gewichteter Sequenz nativ und nach Gabe des superparamagnetischen Kontrastmittels Endorem® in der Magnetresonanztomographie (18, 31, 37, 41, 51, 80)

H) Darstellung des HCC in der Computertomographie

Bei der konventionellen, dynamischen Abdomen-CT-Untersuchung tritt das primäre Leberzellkarzinom zumeist als solitäre oder dominante Zellkonfiguration mit Satelitenherden auf. Die HCC-Läsionen erscheinen hypo-, hyper- oder isodens zum umgebenden Lebergewebe mit einem klar definierten umgebenden Randsaum mit niedriger Dichte (47).

Die CT- Morphologie eines primären Leberzellkarzinoms erscheint sehr variabel und ist u.a. durch Nekrosen und ein diffuses oder randständig betontes Enhancement gekennzeichnet. Der Tumor kann sich sowohl im nativen als auch im kontrastmittelunterstützten CT-Scan iso-, hyper- oder hypodens im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe darstellen (75). Die frühe HCC-Läsion stellt sich sowohl in nativen als auch in Postkontrast-CT-Bildern als isodenser Knoten ohne fibröse Kapsel dar (74). Kleine Läsionen des primären Leberzellkarzinoms erscheinen nach Kontrastmittel-Gabe zumeist als homogene, hyperintens anreichernde Knoten. Grosse Läsionen hingegen zeigen in nativen CT-Scans eine geringe Abschwächung und weisen im postkontrast-CT ein inhomogenes Enhancement auf (75).

Obwohl sich das primäre Leberzellkarzinom feingeweblich zumeist als Zellmasse mit einer umschriebenen Kapsel präsentiert, können verschwommene Tumorgrenzen die Differentialdiagnose zu Metastasen erschweren (47). Das Spektrum der Differentialdiagnosen ist im CT bei Verdacht auf Vorliegen eines HCC relativ gross. Metastasen, benigne Adenome und andere Leberläsionen müssen in die diagnostischen Überlegungen eingeschlossen werden (47).

I) Darstellung des HCC in der Sonographie

Hepatozelluläre Karzinome zeigen sonographisch kein einheitliches Bild. Die Echogenität variiert mit dem histologischen Differenzierungsgrad und ist abhängig von der Größe des Karzinoms. Oft herrschen in einem Tumorknoten mehrere Schallqualitäten, also echoarme und echoreiche Areale, vor. Ausserdem kann sich das HCC sowohl reflexreich als auch echoarm darstellen, was die Differentialdiagnose zu Metastasen unterschiedlicher Primärtumoren und benignen Lebertumoren erschwert. Besonders bei Vorliegen einer Zirrhose oder anderen erschwerenden Untersuchungsbedingungen (*Adipositas, Steatosis hepatis, Zwerchfellhochstand etc.*) ist die eindeutige sonographische Erkennbarkeit erheblich erschwert. Das Auftreten von diskreter distaler Schallverstärkung, eine laterale Schallabschattung und ein echoarmer Randsaum sind häufig auftretende Zeichen eines primären Leberzellkarzinoms. Der Tumor ist meist gut vom umgebenden Gewebe abgegrenzt und führt zur lokalen Konturaufreibung (8, 9, 20, 31, 46). Die diffuse kleinknotige Durchsetzung der Leber lässt sich sonographisch nicht von einer diffusen Lebermetastasierung unterscheiden (8). Das Auftreten eines echoarmen Halos kann trotz unterschiedlicher Echogenität maligner Lebertumoren wegweisend für einen malignen Prozess sein, da dieser bei benignen Läsionen typischerweise nicht nachweisbar ist (31).

Die typischen Befunde des hepatozellulären Karzinoms und weiterer in dieser Studie aufgetretenen benignen und malignen fokalen Leberläsionen in der Bildgebung der Sonographie und der Computertomographie werden in Tab. 2 stichwortartig dargestellt.

	Ultraschall	kontrastmittelunterstützte Computertomographie
HCC	<i>diskrete distale Schallverstärkung, laterale Schallabschattung, echoarmer Randsaum (fibröse Kapsel); Echogenität variiert mit histologischem Differenzierungsgrad (z.B.: Einzelknoten ohne Nekrose: vermehrte Echogenität im Vergleich zum Parenchym; Tumor mit Partialnekrose: meist echoreich mit Arealen verminderter Echogenität); Echogenität steigt mit Größe der Läsion an; Gute Abgrenzbarkeit zum Leberparenchym („haloniert“) und lokale Konturaufreibung; Häufig Mosaikmuster und unregelmäßige Konfiguration</i>	<i>scharf abgegrenzte, einzelne oder multiple Knoten; häufig Mosaikmuster; hypo-, hyper- oder isodens im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe; diffuses oder randständig betontes Enhancement; oft mit schmalem, klar abgegrenzten Randsaum (fibröse Kapsel) mit niedriger Dichte; „paradoxe“ Parenchymkontrastierung durch arterioportale Shunts;</i>

(Fortsetzung siehe nächste Seite)

	Ultraschall	kontrastmittelunterstützte Computertomographie
Zyste	Echofrei mit zartem Randsaum, z.T. dünne Septierung	einheitliche Dichteverminderung; rundlich; feiner, klar definierter Randsaum
Leberzell-Adenom	Deutlich abgegrenzt; unterschiedliche innere Echomuster, vermehrte Echogenität; Typisches Auftreten in gesunder Leber	Solitär oder multipel; isodens oder leicht hypervaskularisiert; tendiert zu hypodensen Infarzierungen, zentralen Nekrosen und hyperdensen Einblutungen; z.T. fibröse Kapsel sichtbar
Hämangiom	Echoreich, homogen, klar umschrieben; meist singulär auftretend; weniger als 3 cm Größe;	hyperdens, homogen, rundlich, ohne hypodensen Randsaum; meist Einzelläsion zwischen 1-4 cm
Cholangiozelluläres Karzinom	Zumeist echoreich; unregelmäßig begrenzt; häufig leberzentral; Diffus infiltrierend, gelegentlich wenig akzentuiert	Non-contrast-CT: runde oder ovale hypodense Läsion, häufig mit irregulären Grenzen; oft Zentrum mit höherer Dichte; Bolus-KM-CT: zentrales oder peripheres Enhancement mit unvollständigem Randsaum und amorphen stärker anreichernden Arealen
Metastasen eines extrahepatischen Primärtumors	Echogenität abhängig von Histologie und Primärtumor: Fokal: Isoechogen, echoarm, echoreich (z.B.: Lebermetastase eines ColonKarcinoms: echoreich) mit oder ohne hyporeflektivem Randsaum („Halo-Zeichen“); Struktur: homogen/ inhomogen mit zentralen Nekrosen („bull’s eye“-Typ); reflexogene Verkalkungen; Diffuse Metastasierung: Inhomogen, fleckige Auflockerung der normalerweise homogenen Parenchymstruktur	Morphologie variabel; abhängig von Größe und Vaskularisation und Nekrosezustand: hyperdens (metastasierendes malignes Insulinom), hypodens mit oder ohne echoreichen Randsaum (z.B.: Lebermetastase eines Colon- und Lungen-Ca)

Tab. 2 Typische Befunde des hepatozellulären Karzinoms und der übrigen in der Studie aufgetretenen fokalen Leberläsionen im Ultraschallbild und in der Computertomographie (8, 9, 20, 23, 31, 46, 50, 52, 75)

J) Therapie und Prognose des HCC

Kurative Therapien sind operative Verfahren wie lobuläre oder segmentale Leberresektionen. Die Methode der Wahl für das hepatozelluläre Karzinom ist nach Ringe (66) die Leberteilresektion. Die Transplantation erscheint eingeschränkt nur bei nicht resektablen oder erneut aufgetretenen Tumoren indiziert. Allgaier (1) hält die primäre Transplantation der Leber bei Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium, gleichzeitig vorliegender Leberinsuffizienz durch Zirrhose und entsprechender körperlicher Verfassung für sinnvoll. Zur Beurteilung der Resektabilität müssen mit Hilfe der bildgebenden Verfahren Kriterien, wie z.B. Anzahl und Verteilung der zu resezierenden Läsionen, verbleibendes Leberrestvolumen, Gefässinvasion und damit verbundene Möglichkeiten der Gefässrekonstruktion, abgeklärt werden. Die mittlere 5-Jahresüberlebensrate nach erfolgter Resektion liegt bei 35% (66, 73) und nach Lebertransplantation bei 15% (66).

Operative Verfahren sind aber aufgrund des zumeist fortgeschrittenen Tumorstadiums und der häufig assoziierten Leberinsuffizienz nur bei einem Teil der Patienten anzuraten. Die transarterielle Chemotherapie (TAC), die Chemoembolisation tumorversorgender Gefäße (TACE) und die perkutane Ethanolinjektion (PEI) stehen als nicht-operative Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Folgt man den Aussagen von Dalla Palma (14) so können sich die Chemoembolisation und die perkutane Ethanolinjektion abhängig von Grösse und Anzahl der Läsionen in ihren Resultaten durchaus mit der Resektion messen. Eine wirksame systemische medikamentöse Therapie des primären Leberzellkarzinoms existiert zur Zeit nicht.

Die Angaben zur mittleren Überlebenswahrscheinlichkeit variieren in verschiedenen Studien von einem Monat (7), über 4 bis 8 (76) bis zu 10 Monaten (73), welches durch die regionalen und ethnologischen Unterschiede, die klinische Tumoreinstufung (*Staging*) und die verschiedenen prognostischen Faktoren zu erklären ist. In Bezug auf die prognostische Einschätzung nach erfolgter Resektion oder Transplantation spielt nach Ringe (66) die pTMN-Klassifikation eine wichtige Rolle. Eine verlängerte Überlebensdauer von mehreren Jahren ist eine Ausnahme (22).

Material und Methode

A) Patientengut

Im Institut der diagnostischen Radiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf wurden im Zeitraum Dezember 1995 bis April 1998 insgesamt 77 Patienten mittels Magnetresonanztomographie der Leber mit dem superparamagnetischen Kontrastmittel Endorem® untersucht. Bei 20 Patienten lagen zum Zeitpunkt der Auswertung keine oder nur unvollständige Krankenakten vor. Die Zahl der auswertbaren Fälle betrug somit insgesamt 57.

Bei 48 der 57 Patienten wurde die Diagnose histologisch gesichert. In acht Fällen wurde auf eine histologische Abklärung verzichtet, da die bildgebende Diagnostik keinen Anhalt auf einen tumorösen Prozess oder auf Malignität bot und Verlaufskontrollen der Punktion vorgezogen wurden. Nur ein Patient lehnte eine Leberpunktion ab, nachdem bei der Magnetresonanztomographie mit dem Kontrastmittel Endorem® Nebenwirkungen aufgetreten waren. Dieser Fall wurde bei der Auswertung der Studie nicht berücksichtigt, so dass sich die Anzahl der Patienten auf insgesamt 56 reduzierte.

Als hinreichende Diagnosesicherung der acht nicht histologisch untersuchten Fälle wurde bei Hämangiomen ($n=2$) und Zysten ($n=1$) die Sicherung anhand der Zusammenschau aller klinischen Daten und des Verlaufs der bildgebenden Diagnostik mit typischem Erscheinungsbild und deren Verlaufskontrolle über mindestens ein Jahr angesehen. Bei Patienten, deren Bildgebung trotz klinischer Auffälligkeiten keinen Anhalt auf Malignität bot, wurde die Diagnosesicherung nach unauffälligen Verlaufskontrollen über mindestens ein Jahr als ausreichend beurteilt, da das HCC ein schnell wachsender Tumor mit einer besonders kurzen mittleren Überlebenszeit ist (73, 76).

Anzahl der im Institut für Diagnostische Radiologie der Universitätsklinik Düsseldorf (Dezember 1995 bis April 1998) mittels MRT der Leber mit Endorem® untersuchten Patienten	77
Anzahl der in der Studie auswertbaren Fälle	56
Davon histologisch gesichert	48
Verzicht auf Histologie bei hinreichender Diagnosesicherung	8

Tab. 3 Zusammenstellung der Primärdaten

Bei 23 der insgesamt 56 Patienten wurde histologisch ein hepatozelluläres Karzinom ($n=23$) gesichert. In drei Fällen stufte man den Befund als z.T. hepatozelluläres und z.T. cholangiozelluläres Karzinom mit sehr undifferenziertem Tumorgewebe ein. Bei acht Patienten fanden sich Lebermetastasen bekannter Primärtumoren (*metastasierendes malignes Insulinom: $n=3$, Colon-CA: $n=2$, Mamma-CA: $n=1$, Rektum-CA: $n=1$, Ileum-Karzinoid: $n=1$*), in drei Fällen konnten Tumoren des Gallengangs (*cholangiozelluläres Karzinom: $n=1$, Klatskin-Tumor: $n=2$*) und in einem Fall ein benignes Leberadenom ($n=1$) histologisch verifiziert werden.

Die histologische Diagnosesicherung erfolgte durch eine zumeist CT-gesteuerte Leberstanzbiopsie ($n=25$), durch Sektion ($n=2$) oder im Rahmen einer intraoperativen Inspektion bzw. einer explorativen Laparotomie ($n=21$). Bei 18 Patienten gingen der histologischen Diagnosefindung bis zu vier Leberpunktionen mit negativem Befund voraus.

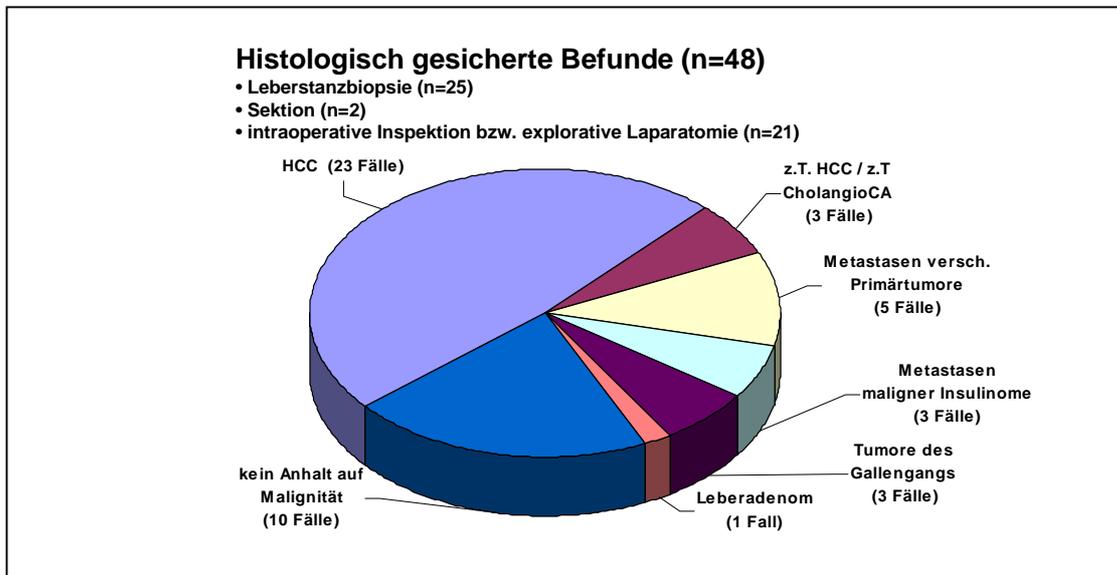


Abb.1 Zusammensetzung histologisch gesicherter Befunde ($n=48$) und Art der histologischen Befundgewinnung

B) Auswertung der Krankendaten/ Akten

Die Krankenakten der Patienten wurden in Hinblick auf die Symptomatik, die spezifischen Laborparameter, die vorbestehenden Erkrankungen und die Voruntersuchungen ausgewertet (Tab. 4). Das in die statistische Auswertung eingeschlossene Patientengut ($n=56$) schlüsselt sich auf in 42 Männer und 14 Frauen in einem Alter zwischen 28 und 76 Jahren (*Durchschnittsalter: 58 Jahre*). Bei 11 der 26 HCC-Patienten war eine Infektion mit dem Hepatitis-B Virus mit (*in sechs Fällen*) Übergang in eine chronisch aktive Hepatitis-B anamnestisch zu eruieren. Bei sieben von neun HCC-Patienten entwickelte sich auf dem Boden einer Hepatitis-C-Infektion eine chronisch aktive Hepatitis-C. Sieben der HCC-Patienten wiesen als Risikofaktor einen bekannten Alkoholabusus auf, der bei sechs von ihnen zu einer Leberzirrhose führte. Bei mehr als 80% war das hepatozelluläre Karzinom mit einer Leberzirrhose assoziiert (Tab. 4). Das übliche Verfahren bei den Patienten der Betrachtungsgruppe mit chronischer Hepatitis-Infektion und/ oder Leberzirrhose bestand in einer jede sechs Monate stattfindenden Verlaufskontrolle, die eine AFP-Wert-Bestimmung, eine Leberenzym-Kontrolle und eine Ultraschalluntersuchung beinhaltete. Die HCC-Patienten dieser Studie wiesen in 77% einen erhöhten Alphafeto-Protein-Wert (*AFP-Wert*) auf. In drei Fällen war ein pathologisch erhöhter AFP-Wert der einzige klinisch abnorme, auf ein HCC hinweisende Faktor der Zirrhosepatienten.

Stark erhöhte AFP-Werte führten bei allen Patienten zu einer diagnostischen Abklärung durch bildgebende Verfahren. Neben einem stark oder extrem erhöhten AFP-Wert fanden sich auch Tumormarker, wie ein erhöhter CA-19-9-Wert und erhöhte CEA-Werte, sowie in drei Fällen ein niedriger Albumin Serumspiegel. Bei zwei Patienten zeigte sich eine Hyperkalzämie. Besonders bei zusätzlich erhöhtem AFP-Wert führte singuläres oder kombiniertes Vorliegen dieser Laborparameter zu der Verdachtsdiagnose HCC und wurde zügig abgeklärt. Für Tumorerkrankungen typische Symptome wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit und verminderte körperliche Kondition (*B-Symptomatik*) traten bei den HCC-Patienten dieser Studie in 7 von 26 Fällen (27%) auf. Bei 10 Patienten war zum Zeitpunkt der Aufnahme der Allgemeinzustand reduziert und fünf wiesen einen Aszites auf. In fast der Hälfte aller Fälle fiel bei der klinischen Untersuchung der HCC-Patienten eine vergrößert tastbare Leber auf.

Laborwerte/Klinische Auffälligkeiten	Gesamtkollektiv (n= 56)	HCC-Patienten (n=26)
Männlich	43 (77%)	22 (85%)
Weiblich	14 (25%)	4 (18%)
Alter über 60 Jahre	31 (55%)	17 (65%)
Leberzirrhose	29 (51%)	21 (81%)
Z.n.Hepatitis A	2 (4%)	1 (4%)
Z.n. Hepatitis B	11 (20%)	11 (42%)
Z.n. Hepatitis C	11 (20%)	9 (35%)
Z.n.Hepatitis D	1 (2%)	1 (4%)
Alkoholabusus	11 (20%)	7 (27%)
Stark erhöhter AFP-Wert	29 (52%)	20 (77%)
Erhöhter CA 19-9-Wert	14 (25%)	9 (35%)
Erhöhter CEA-Wert	4 (7%)	3 (12%)
Erniedrigter Albuminwert	4 (7%)	3 (12%)
Hyperkalzämie	3 (5%)	2 (8%)
Erhöhter Bilirubinwert	8 (14%)	6 (19%)
Erhöhte Leberenzymwerte	34 (61%)	20 (77%)
Reduzierter Allgemeinzustand	19 (34%)	10 (39%)
B-Symptomatik	12 (21%)	7 (27%)
Aszites	8 (14%)	5 (19%)
Hepatomegalie	18 (32%)	12 (46%)
Schmerzen rechter Oberbauch	11 (20%)	5 (19%)
Ikterus	12 (21%)	6 (19%)
Cholestase	5 (9%)	1 (4%)
Pathol. Eisen-/ Ferritin-Werte	2 (4%)	1 (4%)
Streptokokken-Sepsis	1 (2%)	0
≥ 10 Jahre Antikontrazeptiva	1 (2%)	0
Erhöhter Serotonin-Wert	2 (4%)	0

Tab. 4 Laborwerte und klinische Auffälligkeiten beim Gesamtkollektiv (n=56) und speziell bei dem Kollektiv der HCC-Patienten (n=26) unter Angabe des entsprechenden prozentualen Anteils in Klammern

C) Histologie

Alle histologischen Befunde wurden im Pathologischen Institut der Universität Düsseldorf (*Direktor: Prof. Dr. med. Gabbert*) diagnostiziert. Die dorthin eingesandten Lebergewebsproben werden routinemässig mit einer Hämatoxylin-Eosin-, einer Elastica-van Gieson-, einer Gömori- und einer Eisenfärbung untersucht.

Bei der näheren histologischen Verifizierung der 26 hepatozellulären Karzinome dieser Studie fanden sich zwei als undifferenziert, neun als z. T. gering/ z.T. mässig differenziert und drei als hochdifferenziert eingestufte Leberzellkarzinome. Die übrigen neun histologischen Befunde gaben keinen Aufschluss über den Differenzierungsgrad des HCC. In drei Fällen befundete man die Läsionen als Mischtumorgewebe von hepatozellulärem und cholangiozellulärem Karzinom.

<i>Histopathologisches Grading</i>	<i>Differenzierungsgrad des Tumors</i>	<i>Anzahl der in der Studie aufgetretenen Typen</i>
G 1	<i>Hochdifferenziertes Karzinom (trabekulärer Typ)</i>	3
G 2/ G 3	<i>z.T. gering (G3), z.T. mittelgradig (G2) differenziertes Karzinom (szirrhöser Typ)</i>	9
G 4	<i>Undifferenziertes Karzinom (seröser Typ)</i>	2
G X	<i>Ohne Angabe des Differenzierungsgrades</i>	9
<i>Nicht definiert</i>	<i>Mischgewebe mit hepatozellulären und cholangiozellulären Karzinomanteilen</i>	3

Tab. 5 Histologische Differenzierungstypen der 26 hepatozellulären Karzinome und deren Auftreten in der Studie

Bei der histologischen Abklärung der Gewebeproben bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom dieser Studie wurden als Zusatzbefunde verschiedene typische, mit einem primären Leberzellkarzinom assoziierte Veränderungen diagnostiziert (*siehe Tab. 6*).

Die Leberzirrhose der HCC-Patienten entstand in nahezu gleichem Verhältnis durch eine chronische Infektion mit dem Hepatitis-B ($n=6$) oder C-Virus ($n=7$) und chronischem Alkoholabusus ($n=6$). In nur je einem Fall ist als Entstehungsfaktor eine Hämochromatose und eine chronische Hepatitis-B und -D-Infektion zu nennen. Die Exposition von Karzinogenen als ätiologische Erklärung für die Entstehung des Karzinoms ist in keinem der vorliegenden Fälle der Studie bekannt.

Art der histologischen Leberveränderungen bei HCC-Patienten (n= 26)	Anzahl
Leberzirrhose auf dem Boden einer chronisch aktiven Hepatitis B	6
Leberzirrhose auf dem Boden einer chronisch aktiven Hepatitis C	7
Leberzirrhose auf dem Boden einer chronisch aktiven Hepatitis B in Kombination mit einer Hepatitis-D Infektion	1
Leberzirrhose aufgrund von Alkoholabusus	6
Leberzirrhose auf dem Boden einer Hämochromatose	1
Gesamtanzahl HCC-Patienten mit Leberzirrhose	21
Andere auffällige histologische Veränderungen	Anzahl
Chronisch aktive Hepatitis C	1
Cholestase	6
Fibrose	5
Parenchymverfettung	4
Hämochromatose	1

Tab. 6 Art und Anzahl der histologischen Zusatzbefunde bei den Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (n=26)

D) Untersuchungsmethoden

D 1) Magnetresonanztomographie

Die MRT-Untersuchungen wurden an einem Ganzkörpergerät mit einer Feldstärke von 1,0 Tesla (*Gyrosan NT®*, Philips Medizin-Systeme, Hamburg) unter Verwendung einer Körper-Wickelspule durchgeführt. Die Schichtdicke betrug 8 mm bei einem Schichtabstand von 8 mm. Zur Anwendung kamen eine T1-gewichtete Spin-Echo-Sequenz ($SE=350/15$), eine T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo-Sequenz (TSE) ($TR/TE= 2500/120$) sowie eine fettunterdrückte T2-gewichtete TSE-Sequenz ($TR/TE= 2500/120$) jeweils vor und nach intravenöser Injektion des superparamagnetischen Kontrastmittels ENDOREM® (*Guerbet/Paris*). Zur Fettunterdrückung wurde eine Technik eingesetzt, die die unterschiedlichen Resonanzfrequenzen wasser- und fettgebundener Wasserstoffkerne nutzt (*SPIR= spectral presaturation inversion recovery*). Fakultativ wurden native Aufnahmen in T1-gewichteter breath-hold Technik ($n=2$) und mit Protonenwichtung ($n=61$) durchgeführt.

Das Kontrastmittel Endorem®, eine schwarze bis rotbraune wässrige Lösung, stand in 8 ml-Ampullen zur Verfügung und wurde bei 4 Grad °C aufbewahrt. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur musste die Lösung vorsichtig geschüttelt werden und wurde anschliessend mit einer Dosis von 0,075 ml/kg Körpergewicht in 100 ml 5 %iger Glucoselösung verdünnt. Entsprechend der Empfehlung des Herstellers lag die Dosierung bei 15 µmol Eisen pro Kilogramm Körpergewicht. Das Kontrastmittel wurde durch langsame i.v.-Infusion über einen Zeitraum von ca. 45 Minuten mit Hilfe eines mitgelieferten Filterbestecks (*Durchlässigkeit 5 µm*) appliziert. Der Filter sollte die Injektion von KM-Aggregationen verhindern, die durch die dunkle Farbe der Lösung nicht sichtbar

werden. Die Infusion erfolgte biphasisch mit einer anfänglichen Rate von 2ml/ min für 15 Minuten und 4ml/ min über die letzten 30 Minuten ausserhalb des Magneten. Die kontrastmittelunterstützte MR-Untersuchung erfolgte frühestens 90 Minuten, in der Regel zwei Stunden nach Ende der KM-Infusion.

Bei den insgesamt 77 im Zeitraum der Studie mit Endorem® untersuchten Patienten, wobei auch die nicht in die statistische Auswertung miteinbezogenen Fälle berücksichtigt wurden, konnten in zwei Fällen Nebenwirkungen beobachtet werden. Der erste Patient klagte während der gesamten Applikationszeit über moderate Rückenschmerzen, die sich nach Beendigung der Infusion der vollen Kontrastmitteldosis rasch zurückbildeten, so dass die MR-Untersuchung fortgesetzt werden konnte. Bei dem zweiten Patienten traten direkt zu Beginn der Endorem®-Infusion schwerwiegende Hüft- und Rückenschmerzen auf, die zum Abbruch der Infusion und damit auch der Untersuchung zwangen. Der Patient lehnte eine Untersuchung zu einem späteren Zeitpunkt und eine weitere Abklärung seiner klinischen Symptome durch eine Leberpunktion ab.

Die MRT-Aufnahmen wurden von verschiedenen Untersuchern befundet, zudem fand eine Konsensus-Beurteilung mit einem Oberarzt oder dem Chefarzt des Radiologischen Instituts statt.

D 2) Indikationsstellung für die durchgeführten MRT-Untersuchungen mit Endorem®

Bei allen in dieser Studie eingeschlossenen Personen ($n=56$) wurde eine MRT-Untersuchung mit dem Kontrastmittel Endorem® zur Diagnosefindung durchgeführt. Im Verlauf von Kontrollen wurden zehn Patienten zwei Mal einer magnetresonanztomographischen Untersuchung unterzogen, davon sechs Patienten mit hepatozellulärem Karzinom. Zur Auswertung kamen so insgesamt 66 MRT-Untersuchungen.

Die MRT-Schichtung der Leber erfolgte unter diversen klinischen Indikationen (siehe Tab. 7). Neben anderen Indikationen stand der Verdacht auf ein hepatozelluläres Karzinom aufgrund klinisch hinweisender Symptome sowohl bei Betrachtung des Gesamtkollektivs als auch besonders bei den 26-HCC-Patienten als Indikation im Vordergrund. Bei beiden Kollektiven gehörte ausserdem die Frage nach der Dignität von in der Sonographie oder in der Computertomographie aufgefallenen Läsionen bzw. eine erschwerte Auswertbarkeit und Beurteilbarkeit der Bilder zu den häufigsten Fragestellungen. Zudem wurde die MRT-Schichtung mit Endorem® häufig zur Verlaufsbeobachtung der Erkrankung eines Patienten nach bereits erfolgter Operation oder Therapie herangezogen.

Bei den 26 HCC-Patienten wurde die Indikation zur MRT in 22 Fällen durch eine unklare sonographische Diagnose und in 11 Fällen durch einen computertomographisch nicht eindeutig abzuklärenden Befund begründet. Auffällig ist, dass bei 22 der 26 HCC-Patienten schon aufgrund der klinischen Symptome oder der Laborparameter der Verdacht auf ein primäres Leberzellkarzinom vorlag, der durch die Kernspintomographie mit superparamagnetischem Kontrastmittel gesichert werden sollte.

Da in der Regel mehrere Indikationen für die MRT-Untersuchung mit Endorem® auf dem Anforderungsschein eines Patienten genannt wurden, stimmt in der Tabelle die Gesamtanzahl der aufgezählten Indikationen pro Kollektiv nicht mit der Anzahl der Patienten in dieser Gruppe überein.

Aufgetretene Fragestellungen zur Indikation einer MRT-Untersuchung mit Endorem®	Gesamtkollektiv (n=56)	HCC-Patienten (n=26)
<i>Läsion unklarer Dignität in der Computertomographie</i>	19 (34%)	11 (42%)
<i>Läsion unklarer Dignität in der Sonographie</i>	33 (59%)	19 (73%)
<i>Verlaufskontrolle</i>	24 (43%)	11 (42%)
<i>Lebermetastasen</i>	13 (23%)	1 (4%)
<i>Verdacht auf ein HCC aufgrund klinischer Symptome</i>	32 (57%)	22 (85%)
<i>Differentialdiagnose: HCC oder Metastase?</i>	5 (9%)	3 (12%)
<i>Differentialdiagnose: Metastase oder Hämangiom?</i>	1 (2%)	0
<i>Funktion des RES von Leber/Milz?</i>	1 (2%)	0
<i>Leber-Neoplasie</i>	5 (9%)	1 (4%)
<i>Gallengang-, -blasen-Karzinom</i>	1 (2%)	0
<i>Multiple oder solitäre Läsionen?</i>	13 (23%)	6 (23%)
<i>Tumorausbreitung?</i>	15 (27%)	8 (31%)
<i>Rezidiv eines bek.CA?</i>	7 (13%)	4 (15%)
<i>Ausschluß fokale Läsion</i>	16 (29%)	5 (19%)
<i>Allergie gg.jodhaltige KM im CT</i>	1 (2%)	0
<i>Klatskin-Tumor</i>	2 (4%)	0
<i>Präoperative Diagnostik</i>	7 (13%)	2 (8%)
<i>Cholangiozelluläres CA?</i>	4 (7%)	0

Tab. 7 Häufigkeit und prozentualer Anteil der Fragestellungen bzw. Verdachtsdiagnosen für die Indikation einer magnetresonanztomographischen Untersuchung mit Endorem® bei Betrachtung des Gesamtkollektivs (n=56) und unter spezieller Berücksichtigung der Patienten mit HCC (n= 26)

D 3) Quantitative Auswertung der MRT-Untersuchung

In die quantitative Auswertung der magnetresonanztomographischen Bildgebung wurden alle 56 Patienten eingeschlossen. Insgesamt wurden 66 MRT-Untersuchungen entsprechend ihrer histologischen Einordnung ausgewertet. Bei der qualitativen und quantitativen Auswertung der magnetresonanztomographischen Bildgebung wurden die eindeutig als primäres Leberzellkarzinom diagnostizierten Fälle getrennt von den als Misch tumor von hepatozellulärem und cholangiozellulärem Karzinom eingestuften Fällen

behandelt. Mittels „region of interest“ (ROI)-Technik wurden die Signalintensitäten der Läsionen sowie die von Leber, Milz und subkutanem Fettgewebe in der T2-gewichteten, fettunterdrückten Sequenz vor und nach Kontrastmittelapplikation möglichst in gleicher Lokalisation gemessen.

Um eine Aussage über das unterschiedliche Kontrastverhalten von Läsionen bei bestehender Leberzirrhose im Gegensatz zu unverändertem Parenchym zu erhalten, wurden die Aufnahmen von Patienten mit einer gesicherten Leberzirrhose (*bei Betrachtung Gesamtkollektiv Patienten mit Leberzirrhose n=29 (s. Tab. 6)*) gesondert ausgewertet. Von den 26 HCC-Patienten wurden sechs zweimal einem SPIO-MRT unterzogen, so dass insgesamt 32 Untersuchungen ausgewertet werden konnten. Nur bei sechs der 32 Fälle lag der hepatozellulären Läsion gesundes Lebergewebe zugrunde. In je einem Fall wurde ein hochdifferenziertes und ein z.T. gering/ z.T. mässig differenziertes HCC bei vorliegendem gesunden Lebergewebe analysiert. Je zwei Fällen von undifferenziertem hepatozellulären Karzinom und HCC ohne Angabe des Differenzierungsgrades lag gesundes Lebergewebe zugrunde. In den übrigen 26 Fällen war das HCC mit einer vorliegenden Leberzirrhose assoziiert. Unter den Zirrhosepatienten traten drei hochdifferenzierte und 11 z.T. gering/ z.T. mässig differenzierte hepatozelluläre Karzinome auf. In neun Fällen wurde keine Angabe zum Differenzierungsgrad im histologischen Befund gemacht. Eine undifferenzierte HCC-Läsion trat in dieser Gruppe nicht auf. Bei allen drei in der Studie aufgetretenen Mischformen von hepatozellulärem und cholangiozellulärem Karzinom lag zirrhotisches Leberparenchym zugrunde.

Jede Messung erfolgte in der nativen und in der Postkontrast-Sequenz jeweils zwei Mal an unterschiedlicher Position der Gewebestruktur. Der Mittelwert ging in die Auswertung ein. Die Grösse der ROI wurde bei allen Messungen mit einem Pixel Count im Bereich von 100 (*entspricht einer „total Pixel Area“ zwischen 200 und 300 mm²*) gewählt, wobei versucht wurde, Partialvolumeneffekte zwischen Läsion und Leber zu vermeiden. Leber- und Milzmessungen wurden unter Ausschluss von Gefässen vorgenommen. Signalinhomogenitäten innerhalb der ROI von Läsionen wurden nicht gesondert berücksichtigt. Die Signalintensität des Hintergrundes (*SI-Rauschen*) wurde mit einem ROI ventral oder dorsal des Abdomens unter Ausschluss von Bewegungsartefakten bestimmt.

Die Berechnung der Signalintensitäten (SRV) von Leber, Milz und den verschiedenen Läsionen erfolgte in der T2-gewichteten fettunterdrückten Pulsequenz in Anlehnung an eine Studie von Hamm ⁽³⁰⁾ wie folgt:

$$\text{SRV} = \text{SI} / \text{SI-Rauschen}$$

(*SI bezeichnet die gemessene Signalintensität, SI Rauschen die Signalintensität des Hintergrundes*)

Die durchschnittliche Kontrastmittelaufnahme (*Enhancement*) normaler Leberstrukturen und verschiedener Läsionen sowie das Kontrast-Rausch-Verhältnis (C/N) wurden in Anlehnung an eine Studie von Th. J. Vogl (79) wie folgt berechnet :

Durchschnittliche KM-Aufnahme (*Enhancement*):

$$\text{ENHANCEMENT} = (\text{SI POST} - \text{SI PRAE}) / \text{SI PRAE} \times 100$$

Kontrast-Rausch-Verhältnis (C/ N):

$$\text{C/ N} = (\text{SI LÄSION} - \text{SI LEBER}) / \text{SI RAUSCHEN}$$

(SI Läsion bezeichnet die Signalintensität der Läsion, SI Leber die Signalintensität der Leber, SI Rauschen die Signalintensität des Hintergrundes)

Die Signalintensitäten (SI-Wert) von Leber- und Milzparenchym und der in der Studie aufgetretenen primären und sekundären Lebertumore vor und nach Gabe des superparamagnetischen Kontrastmittels wurden in Tabelle 8 als Mittelwerte unter Angabe der Standardabweichung angegeben.

Nach intravenöser Applikation der superparamagnetischen Eisenpartikel fand sich ein deutlicher Signalintensitätsverlust von Leber- und Milzgewebe, während die Lebermetastasen bekannter Primärtumore und besonders die Metastasen maligner Insulinome nur eine geringe Änderung der Signal-intensitäten aufwiesen. Im Vergleich zum normalen Leberparenchym war die Signalintensität des zirrhatischen Lebergewebes nativ geringer und sank nach Kontrastmittel-Infusion nicht in gleichem Masse ab wie die Signalintensität des gesunden Parenchyms.

Signalintensitäten (SRV)	nativ	Nach Endorem®-Gabe
Normales Leberparenchym	9,82 ± 3,45	2,65 ± 0,65
Leberzirrhose	7,76 ± 2,29	3,38 ± 1,10
Milz	20,26 ± 5,33	5,18 ± 1,67
Hepatozelluläre Karzinome gesamt	15,38 ± 4,49	12,57 ± 4,22
Undifferenzierte HCC	32,99 ± 10,96	20,18 ± 2,24
z.T. gering/ z.T. mässig differenzierte HCC	18,69 ± 5,77	17,10 ± 4,76
Hochdifferenzierte HCC	17,57 ± 8,25	12,76 ± 4,89
HCC ohne Angabe des Differenzierungstyps	14,66 ± 4,16	10,67 ± 3,55
z.T. HCC/ z.T. Cholangio-CA	29,87 ± 12,91	20,31 ± 5,13
Metastasen bek. Primärtumore	19,41 ± 2,71	16,47 ± 4,85
Metastasen maligner Insulinome	24,82 ± 12,19	23,01 ± 10,32
Klatskin/ Cholangio-CA	7,12 ± 2,34	2,94 ± 0,23
Hämangiom	9,33 ± 0,23	6,55 ± 1,07
Zyste	66,28	61,13

Tab. 8 Signalintensitäten (SRV) für Leber, Leberzirrhose, Milz, primäre und sekundäre Lebertumore vor und nach intravenöser Applikation von Endorem® für die T2-gewichtete fettunterdrückte Sequenz (TR/TE 2500/120); (Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung)

Bei Betrachtung der verschiedenen Differenzierungstypen der hepatozellulären Karzinome zeigte sich eine Signalintensitätsänderung ähnlichen Ausmasses wie die der Metastasen. Die mittlere Signalintensität des Gesamtkollektivs der HCC-Typen lag allerdings vor und nach Endorem-Gabe mit ca. vier Einheiten unter den SI-Werten der Metastasen bekannter Primärtumore. Bei der Einzelbetrachtung der Signalintensitäten der verschiedenen Differenzierungstypen wurde deutlich, dass dafür die sehr unterschiedlichen SI-Werte der HCC-Typen vor und nach Kontrastmittel-Gabe verantwortlich waren. Das undifferenzierte HCC wies nativ nicht nur die mit Abstand höchste Signalintensität der Differenzierungstypen des HCC auf, sondern der Abfall der Signalintensität nach Kontrastmittelgabe war mit ca. 13 Einheiten der deutlichste unter den primären Leberzellkarzinomen. Allerdings variierten die Einzelwerte der nativen Signalintensitäten stark, so dass die Standardabweichung höher war als bei den anderen Differenzierungstypen des HCC.

Die gering bis mässig differenzierten hepatozellulären Karzinome zeigten die geringste Absenkung der Signalintensität nach Endorem®-Gabe. Die Signalintensität der vier hochdifferenzierten HCC-Fälle und der 12 gering bis mässig differenzierten Leberzellkarzinome wiesen in der nativen Bildgebung im Mittel ähnliche Werte auf. Allerdings sank die Signalintensität der hochdifferenzierten Karzinome nach Kontrastmittelgabe stark ab, wohingegen die Signalintensität der gering bis mässig differenzierten Karzinome nur sehr gering abfiel. Die geringste Signalintensität im Mittel im nativen Bild zeigten die hepatozellulären Karzinome, deren Differenzierungstyp im histopathologischen Befund nicht angegeben wurde. In der Postkontrast-Bildgebung war die Signalintensität dieser Gruppe im Mittel deutlich geringer als im nativen Bild. Die drei analysierten Mischtumore aus hepatozellulärem und cholangiozellulärem Karzinom zeigten im Mittel eine hohe Signalintensität im nativen Bild. Zwei der drei Fälle wiesen sehr hohe Signalintensitäten auf, einer wich mit einem eher durchschnittlichen SI-Wert davon ab. Insgesamt sank die Signalintensität in der Postkontrast-Sequenz deutlich ab. Die nativen SI-Werte der zwei untersuchten Hämangiome bewegten sich im Bereich der Signalintensität des normalen Leberparenchyms, allerdings fand nach KM-Gabe im Vergleich zum Lebergewebe eine geringere Signalabsenkung statt. Die untersuchte zystische Läsion wies mit Abstand die höchste Signalintensität aller untersuchten Läsionen vor und nach Kontrastmittel-Gabe auf.

Die prozentuale Kontrastmittelaufnahme (*Enhancement*) von primären und sekundären Lebertumoren und benignen Läsionen wurde im Vergleich zu Leberparenchym, zirrhotischem Lebergewebe und Milzparenchym graphisch dargestellt (s. Abb.2). Die verschiedenen, in dieser Studie aufgetretenen histologischen Differenzierungstypen des primären Leberzellkarzinoms nahmen in unterschiedlicher Intensität Kontrastmittel auf. Da es sich bei Endorem® um ein negatives Kontrastmittel handelt, das aufgrund der Verkürzung der T2-Relaxationszeit eine ausgeprägte Signalabschwächung des normalen Leber- und Milzparenchyms hervorruft, sind die in Abbildung 2 und 3 angegebenen Werte zum prozentualen Enhancement negativ.

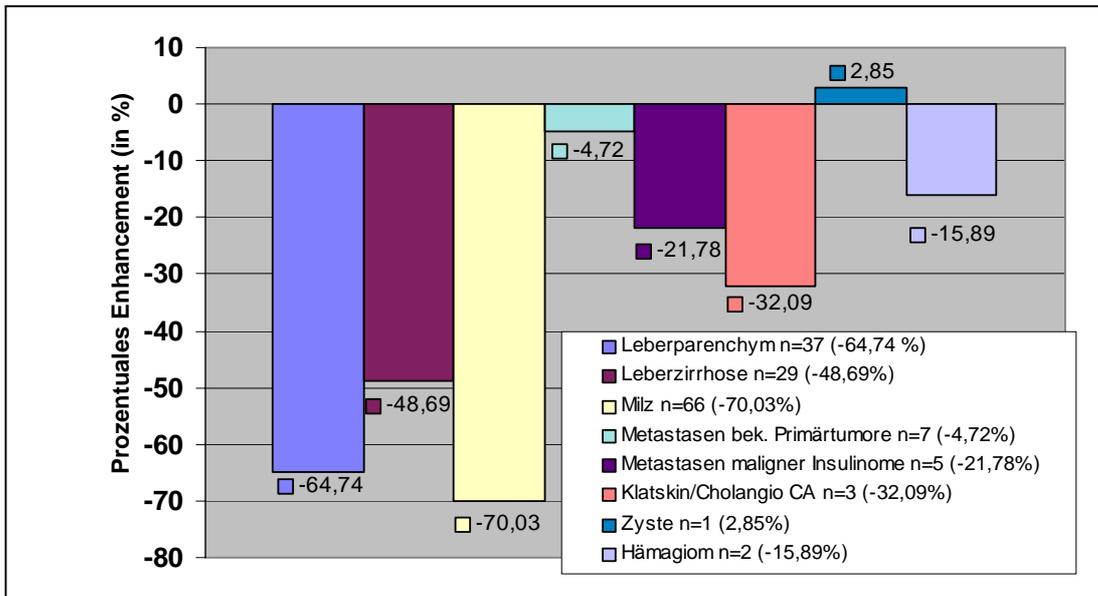


Abb.2 Durchschnittliche Kontrastmittelaufnahme (*Enhancement*) normaler Gewebestrukturen, benigner Läsionen, primärer und sekundärer Lebertumoren in T2-gewichteter fettunterdrückter Sequenz

Die Enhancementwerte der verschiedenen HCC-Differenzierungstypen wurden in Abbildung 3 im Vergleich zum gesunden und zirrhotischen Leberparenchym dargestellt.

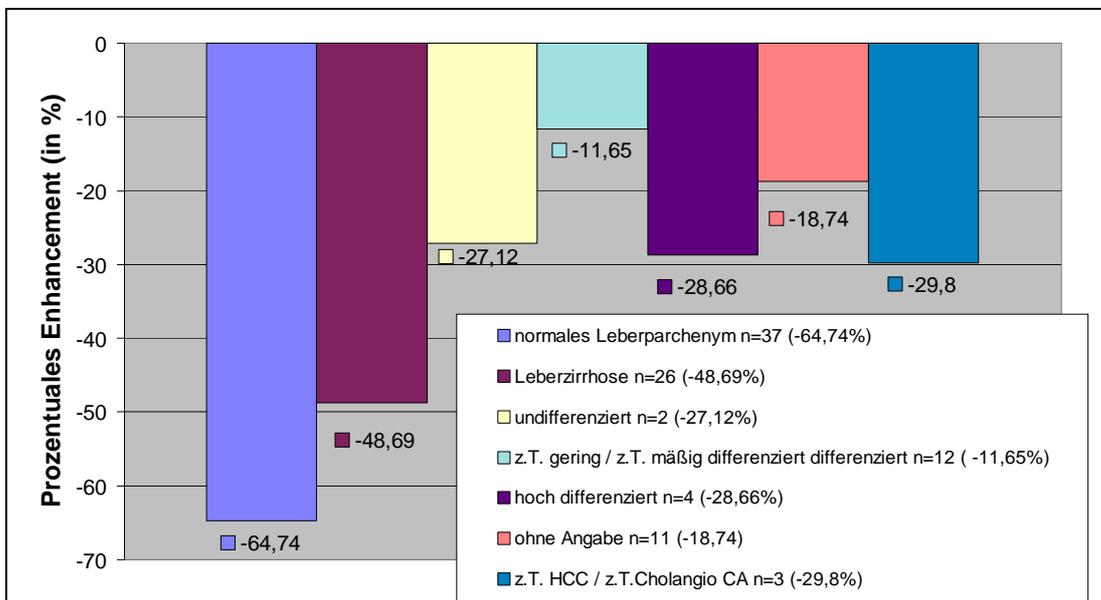


Abb.3 Durchschnittliche Kontrastmittelaufnahme (*Enhancement*) der histologischen Differenzierungstypen des HCC im Vergleich zu normalem und zirrhotischem Leberparenchym in T2-gewichteter, fettunterdrückter Sequenz.

Für das normale Leberparenchym zeigten die prozentualen Enhancementwerte einen Mittelwert von 64,74 % und für die Milz einen Wert von 70,02 % in der T2-gewichteten fettunterdrückten Sequenz. Zirrhosisches Lebergewebe nahm mit durchschnittlich 48,69 % deutlich weniger Kontrastmittel auf.

Von den detektierten sekundären malignen Tumoren der Leber zeigten die Metastasen bekannter extrahepatischer Primärtumore mit 4,72% die geringste durchschnittliche Kontrastmittelaufnahme. Die Metastasen maligner Insulinome nahmen mit 21,78% weitaus mehr Eisenoxid-Partikel auf.

Die Klatskin- und cholangiozellulären Karzinome zeigten im Mittel mit 32,09% die höchste Kontrastmittelaufnahme der hier untersuchten Tumoren. Die zwei analysierten Zysten wiesen im Mittel ein leicht positives Kontrastmittel-enhancement im Vergleich zum Leberparenchym auf. Das Hämangiom zeigte ein negatives prozentuales Enhancement von 15,89%.

Die Läsionen der Patienten mit hepatozellulärem Karzinom zeigten in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad ein negatives KM-Enhancement mit daraus folgendem Signalverlust. Das durchschnittliche prozentuale Enhancement der HCC-Patienten betrug zwischen 11,65% und 29,8% im Vergleich zum Leberparenchym mit einem Mittelwert von 64% und dem zirrhosischen Lebergewebe mit 48%. Die Läsionen von Patienten mit z.T. gering, z.T. mässig differenziertem Tumorgewebe wiesen mit 11,65% die geringste Kontrastmittelaufnahme auf, wohingegen die Tumore mit hepatozellulärem und cholangiozellulären karzinomatösen Anteilen mit 29,8% und die hochdifferenzierten HCC mit 28,66% die grösste durchschnittliche Kontrastmittelaufnahme bei Betrachtung der verschiedenen Differenzierungstypen des HCC zeigten.

Sowohl die primären als auch die sekundären Lebertumoren (*Abb.4 und Abb.5*) zeigten insgesamt nach Kontrastmittelgabe eine deutliche Zunahme des Kontrast-Rausch-Verhältnisses von Läsion zu Leber.

Die C/N-Ratio-Messwerte der Lebermetastasen extrahepatischer Primärtumore stiegen von nativ 8,94 auf 11,25 postkontrast. Auch die Lebermetastasen maligner Insulinome zeigten in ähnlichem Masse eine deutliche Steigerung des Kontrastes zum umgebenden Lebergewebe nach KM-Gabe. Schon nativ wiesen die Klatskin- und cholangiozellulären Karzinome mit einem Mittelwert von 18,58 das höchste Kontrast-Rausch-Verhältnis der hier dargestellten Läsionen auf. Die Steigerung des C/N-Ratio-Wertes nach Endorem®-Gabe war hingegen gering.

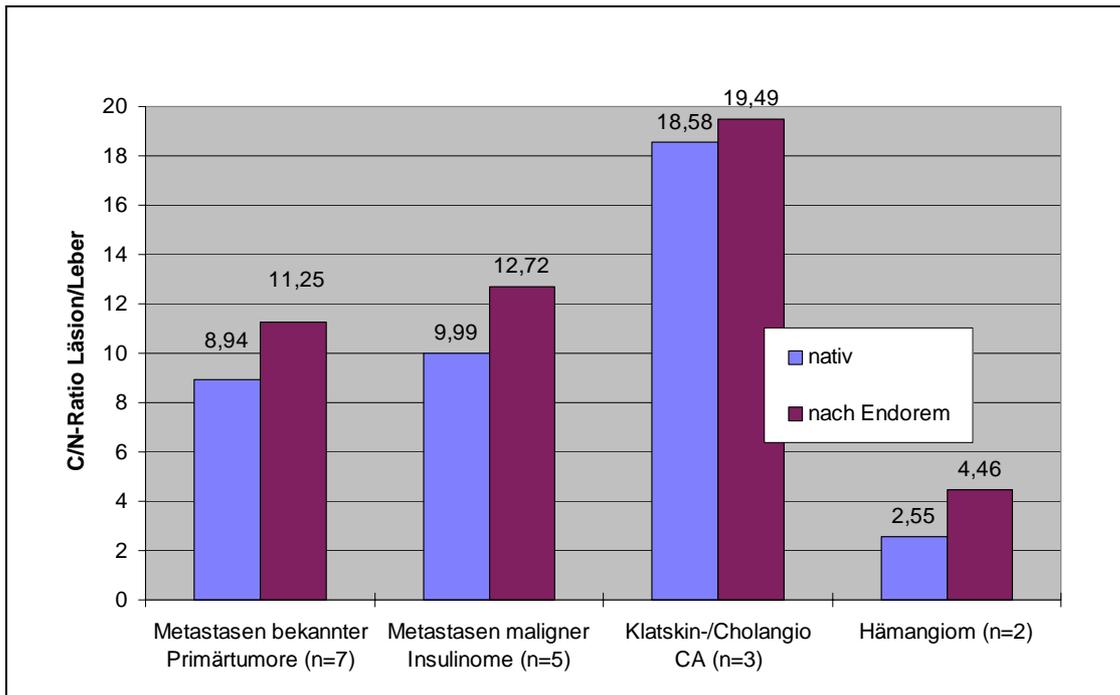


Abb.4 C/N- Ratio Läsion/Leber: Kontrastverhältnis bei primären und sekundären Lebertumoren bei normalem Leberparenchym in T2-gewichteter, fettunterdrückter Sequenz

Bei der Darstellung des Kontrast-Rausch-Verhältnisses der verschiedenen, in der Studie aufgetretenen, primären und sekundären Leberläsionen (Abb.4) wurde auf die Verdeutlichung des Unterschiedes von nativer und Postkontrast-Bildgebung bei der Zyste verzichtet, da diese aufgrund ihres typischen Erscheinungsbildes kein Problem bei der diagnostischen Differenzierung im MRT-Bild darstellt. Das Kontrast-Rausch-Verhältnis Zyste/ Leber war mit 52 nativ und 59 nach Endorem® wesentlich höher als bei den anderen analysierten Läsionen.

Das Hämangiom stellte sich nativ mit einem C/N-Wert von 2,56 nur gering kontrastiert zur umgebenden Leber dar, nach SPIO-Gabe erhöhte sich das Kontrast-Rausch-Verhältnis um ca. zwei Einheiten deutlich.

Bei dem Vergleich der Kontrast-Rausch-Verhältnisse bei HCC-Patienten mit normalem und zirrhotischem Gewebe fiel auf, dass die Werte der Patienten mit Leberzirrhose vor und nach Kontrastmittelgabe generell deutlich unter denen mit normalem Leberparenchym lagen. Der Kontrast zwischen Leber und der fokalen hepatozellulären Läsion war durch das Vorliegen von zirrhotisch verändertem Gewebe verringert.

Nativ stellte sich das hochdifferenzierte HCC bei zirrhotisch verändertem Lebergewebe kaum kontrastiert vor dem Hintergrund dar. Nach Endorem®-Gabe verbesserte sich der C/N-Ratio-Wert um fast vier Einheiten und die Läsion war postkontrast gut vom umgebenden zirrhotischen Gewebe abgrenzbar. Der Kontrast des hochdifferenzierten primären Leberzellkarzinoms zum nicht veränderten Leberparenchym war nativ mit einem Wert von 14,94 im Vergleich zu den übrigen Differenzierungstypen des HCC am höchsten.

In der Postkontrast-Bildgebung verbesserte sich der C/N-Ratio-Wert des hochdifferenzierten HCC weiterhin.

Bei dem einen Fall eines z.T. gering/ z.T. mittelgradig differenzierten HCC bei Vorliegen von gesundem Lebergewebe zeigte sich nur eine minimale Kontraststeigerung von nativer zur Postkontrast-Bildgebung. Der C/N-Ratio-Wert HCC/ Leber war bei Betrachtung der Patienten mit gesundem Leberparenchym sowohl nativ als auch nach KM-Gabe am geringsten. Hingegen liess sich bei den elf Patienten dieses Differenzierungstypes (z.T. gering/ z.T. mässig differenziert) bei vorliegender Leberzirrhose im Mittel das höchste Kontrast-Rausch-Verhältnis in beiden Bildgebungen im Vergleich zu den übrigen Differenzierungstypen bei vorliegender Leberzirrhose verzeichnen. Die Postkontrast-Bildgebung ergab eine deutliche Verbesserung des Kontrastverhaltens von 10,86 auf 13,78 bei den z.T. gering/ z.T. mittelgradig differenzierten hepatozellulären Karzinomen.

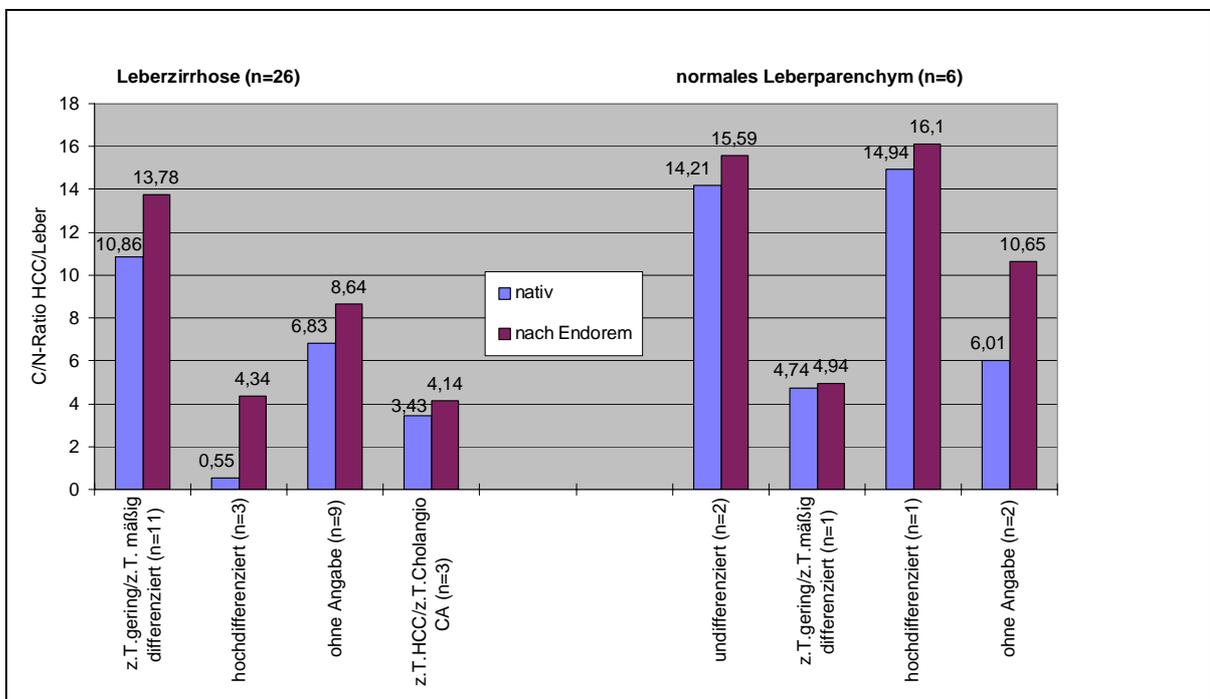


Abb.5 C/N-Ratio HCC/Leber: Kontrast-Rausch-Verhältnis der verschiedenen histologischen Differenzierungstypen des HCC bei normalem (n=6) und bei zirrotischem Leberparenchym (n=26)

Die zwei in dieser Studie vorkommenden undifferenzierten primären Leberzellkarzinome, die in Assoziation mit gesundem Leberparenchym auftraten, zeigten im Mittel mit 14,21 nativ und 15,59 nach Infusion von Endorem® einen relativ hohen C/N-Ratio-Wert in beiden Sequenzen. Die Kontrastierung zwischen undifferenziertem HCC und Leber wurde nach KM-Gabe noch erhöht.

Die Steigerung des Kontrastes von nativer zur Postkontrast-Bildgebung bei normalem Leberparenchym war bei den HCC-Fällen, deren Differenzierungsgrad im histologischen Befund nicht genannt wurde, mit einer Steigerung um mehr als vier Einheiten am höchsten. Bei vorliegender Leberzirrhose fand sich im Mittel mit 6,83 ein ähnlicher nativer C/N-Ratio-Wert wie der native Mittelwert bei normalem Leberparenchym. Auch bei zugrundeliegender Zirrhose liess sich bei den hepatozellulären Karzinomen ohne angegebenen Differenzierungsgrad eine deutliche Steigerung des Kontrastes zwischen HCC und Leber verzeichnen.

D 4) Qualitative Auswertung der MRT-Untersuchung

Die magnetresonanztomographischen Untersuchungen wurden im Sinne einer Zweitbefundung von einem erfahrenen Radiologen ohne Kenntnis der Fragestellung, des Erstbefundes und des histologischen Ergebnisses befundet.

Da die Erstbefunde der MRT-Untersuchungen retrospektiv ausgewertet wurden, d.h. der Untersucher keine Kenntnis davon hatte, dass der Befund später innerhalb einer Studie ausgewertet werden würde, wurde in den meisten Fällen die Differenzierung zwischen der nativen von der Postkontrast-Bildgebung in der Befundbeschreibung nicht ausdrücklich hervorgehoben. Da die Unterscheidung der nativen und der Bildgebung nach Endorem®-Gabe in dieser Studie von entscheidender Bedeutung war, lag der Schwerpunkt der zweiten Begutachtung im Vergleich der nativen und der nach KM-Applikation erstellten Bilder. Auf die Anzahl und Größe der Läsionen, das Auftreten eines Randsaums und die Art des Enhancements (*homogen/ inhomogen*) wurde besonderes Augenmerk gelegt. Die Größen der Läsionen wurde in drei Kategorien eingeteilt: Größe der Läsion bis 1cm, zwischen 2 und 4 cm und Läsionen über 4 cm. Wie auch bei der quantitativen Auswertung der MRT-Untersuchung wurde die fettunterdrückte T2-gewichtete Sequenz zur Begutachtung herangezogen. Weitere Auffälligkeiten, wie besserer Kontrast des Tumors nach KM-Gabe und Art des Wachstums (*knotig, spreizend etc.*) wurden vermerkt.

Leider konnten trotz intensiver Bemühungen nur insgesamt 32 verschiedene MRT-Aufnahmen von 27 Patienten ausgewertet werden, da die übrigen Bilder im Archiv nicht aufgefunden werden konnten. Bei 18 der 27 Patienten handelte es sich um Patienten mit einem primären Leberzellkarzinom, davon 14 HCC-Patienten mit einer Leberzirrhose. Insgesamt wurden drei der in der qualitativen Auswertung berücksichtigten HCC-Patienten je zweimal einer MRT-Untersuchung unterzogen, so dass 21 Untersuchungen zur Auswertung kamen.

Die folgenden Tabellen 9-13 stellen die qualitative Detailbildanalyse von insgesamt 32 magnetresonanztomographischen Untersuchungen unter Berücksichtigung der jeweiligen Erkrankung, der Anzahl, der Größe und der Homogenität der aufgefallenen fokalen Läsionen vor und nach Kontrastmittel-Gabe dar.

Falls bei der Betrachtung der Untersuchungen in der nativen und der Postkontrast-Bildgebung keine unterschiedliche Anzahl an Läsionen zur Darstellung kamen und mehr als 8 Läsionen in jedem Bild erkennbar waren, wurde in den Tabellen die Gesamtzahl der Läsionen mit multipel (*m*) angegeben. In diesen Fällen wurde bei der Aufschlüsselung der Größe der aufgetretenen Läsionen beim Vorliegen von weniger als 8 Läsionen bei der jeweiligen Grösseneinordnung die Anzahl der Läsionen in der Tabelle mit „x“ angegeben.

HCC	Nativ							Nach Endorem®-Gabe					
	Anzahl Läsion	Größe			Homogene/ Inhomogene Struktur der Läsion	Rand- saum	Anzahl Läsion	Größe			Homo- genes Enhance- ment	Rand- saum	
		bis 1 cm	2-4 cm	ab 4 cm				bis 1 cm	2-4 cm	ab 4 cm			Ja/ Nein
Fall 1	1	0	1	0	inh	N	1	0	1	0	inh	N	
Fall 2	32	7	24	1	Inh/h	J	57	10	46	1	Inh/h	J	
Fall 3	<i>m</i>	0	x	x	inh	J	<i>m</i>	0	x	x	inh	J	
Fall 4	2	0	1	1	inh	N	3	0	2	1	inh	N	

Tab. 9 Qualitative Auswertung der HCC-Fälle mit normalem Leberparenchym

Bei der Auswertung der 32 MRT-Untersuchungen vor und nach Endorem®-Gabe fand sich in neun Fällen eine z.T. deutlich höhere Detektionsrate fokaler Leberläsionen in der Postkontrast-Bildgebung.

Bei den insgesamt 21 begutachteten MRT-Untersuchungen von Patienten mit primärem Leberzellkarzinom fielen bei sieben Patienten zusätzliche Läsionen im kontrastmittelunterstützten Bild auf. Besonders bei Fall zwei der ausgewerteten HCC-Patienten ohne Leberzirrhose und Fall vier und acht der HCC-Patienten mit zirrhotisch verändertem Leberparenchym war die größere Anzahl der entdeckten tumorösen Läsionen mit Schwerpunkt der kleinen, unter einem Zentimeter großen Knoten auffällig. Der nativen Bildgebung entgingen in zwei Fällen selbst Läsionen in einer Größe von mehr als vier Zentimetern (*Fall 6 und 8 der HCC-Patienten mit Leberzirrhose*). Bei zwei der HCC-Patienten (*Fall 2 der HCC-Patienten mit normalem Leberparenchym und Fall 4 der HCC-Patienten bei Vorliegen einer Zirrhose*) konnten im Bereich der Läsionen zwischen zwei und vier Zentimeter Größe in der Bildgebung nach Endorem® fast doppelt so viele Läsionen detektiert werden. In beiden Fällen lagen die zusätzlich zur Darstellung gekommenen Läsionen zudem in nativ scheinbar nicht befallenen Leberlappen.

HCC auf dem Boden einer Leberzirrhose	Nativ						Nach Endorem®-Gabe					
	Anzahl Läsion	Größe			Homogene/ Inhomogene Struktur der Läsion	Rand-saum Ja/ Nein	Anzahl Läsion	Größe			Homo-genes Enhance-ment	Rand-saum Ja/ Nein
		bis 1 cm	2-4 cm	ab 4 cm				bis 1 cm	2-4 cm	ab 4 cm		
Fall 1	1	0	1	0	<i>h</i>	<i>N</i>	1	0	1	0	<i>h</i>	<i>N</i>
	1	0	0	1	<i>h</i>	<i>J</i>	1	0	0	1	<i>h</i>	<i>J</i>
Fall 2	<i>m</i>	<i>m</i>	<i>m</i>	<i>m</i>	<i>inh</i>	<i>N</i>	<i>m</i>	<i>m</i>	<i>m</i>	<i>m</i>	<i>inh</i>	<i>N</i>
Fall 3	1	0	0	1	<i>inh</i>	<i>N</i>	1	0	0	1	<i>inh</i>	<i>N</i>
	2	0	0	2	<i>inh</i>	<i>N</i>	2	0	0	2	<i>inh</i>	<i>N</i>
Fall 4	4	0	4	0	<i>h</i>	<i>N</i>	15	5	10	0	<i>h</i>	<i>N</i>
Fall 5	<i>m</i>	<i>x</i>	<i>x</i>	0	<i>inh</i>	<i>N</i>	<i>m</i>	<i>x</i>	<i>x</i>	0	<i>inh</i>	<i>N</i>
Fall 6	1	0	0	1	<i>h</i>	<i>N</i>	2	0	0	2	<i>h</i>	<i>N</i>
Fall 7	1	0	0	1	<i>inh</i>	<i>J</i>	2	0	1	1	<i>inh</i>	<i>J</i>
Fall 8	0	0	0	0	<i>inh</i>	<i>N</i>	1	0	0	1	<i>inh</i>	<i>N</i>
	0	0	0	0	<i>inh</i>	<i>N</i>	1	0	0	1	<i>inh</i>	<i>N</i>
Fall 9	<i>m</i>	<i>x</i>	<i>x</i>	1	<i>inh</i>	<i>N</i>	<i>m</i>	<i>x</i>	<i>x</i>	1	<i>inh</i>	<i>N</i>
Fall 10	2	0	1	1	<i>h</i>	<i>J</i>	2	0	1	1	<i>inh</i>	<i>J</i>
Fall 11	<i>m</i>	<i>x</i>	<i>x</i>	2	<i>inh</i>	<i>N</i>	<i>m</i>	<i>x</i>	<i>x</i>	2	<i>inh</i>	<i>N</i>
Fall 12	1	0	0	1	<i>inh</i>	<i>N</i>	1	0	0	1	<i>inh</i>	<i>N</i>
Fall 13	<i>m</i>	<i>x</i>	<i>x</i>	<i>x</i>	<i>inh</i>	<i>N</i>	<i>m</i>	<i>x</i>	<i>x</i>	<i>x</i>	<i>inh</i>	<i>N</i>
Fall 14	0	1	1		<i>inh</i>	<i>N</i>	0	1	1		<i>inh</i>	<i>N</i>

Tab. 10 Qualitative Auswertung der HCC-Fälle bei Vorliegen einer Leberzirrhose

Weiterhin fiel bei der Begutachtung der MRT-Bilder auf, dass der Kontrast zwischen Lebergewebe und den tumorösen Läsionen nach Gabe von Endorem®, besonders bei zirrhotisch verändertem Lebergewebe, deutlich verstärkt wurde. Die sichere Differenzierung von bindegewebigen Umbauzonen und primären Leberzellkarzinomknoten gelang in der Regel nur nach Kontrastmittelgabe. Die hepatozellulären karzinomatösen Knoten grenzten sich vom umgebenden Gewebe in der Postkontrast-Sequenz besser ab und viele der nativ nur angedeutet sichtbaren Läsionen waren deutlicher auszumachen. Ob es sich um einen knotigen, keilförmigen oder einen diffus wachsenden Prozess handelt, war ebenfalls auf den MRT-Aufnahmen nach Endorem®-Gabe deutlich besser zu erkennen.

Auch bei der Detektion von Lebermetastasen maligner Insulinome fiel bei zwei von vier Untersuchungen in der Bildgebung nach Endorem®-Gabe eine höhere Anzahl an Läsionen auf. Hier lag die Mehrzahl der zusätzlich erkannten Läsionen in einem Grössenbereich zwischen zwei und vier Zentimetern und es wurden bis zu vier Läsionen mehr erkannt.

Lebermetastasen eines malignen Insulinoms		Nativ					Nach Endorem®-Gabe						
		Anzahl Läsion	Größe			Homogene/ Inhomogene Struktur der Läsion	Rand-saum Ja/Nein	Anzahl Läsion	Größe			Homogenes Enhancement	Rand-saum Ja/Nein
			bis 1 cm	2-4 cm	ab 4 cm				bis 1 cm	2-4 cm	ab 4 cm		
Fall 1	6	2	3	1	inh	N	10	2	7	1	inh	N	
	7	2	4	1	h	N	8	1	7	0	h	N	
Fall 2	m	m	m	1	h	N	m	m	m	1	h	N	
Fall 3	m	x	x	0	inh	N	m	x	x	0	inh	N	

Tab. 11 Qualitative Auswertung der MR-Untersuchungen bei Patienten mit Lebermetastasen eines malignen Insulinoms

Lebermetastasen bekannter Primärtumore		Nativ					Nach Endorem®-Gabe						
		Anzahl Läsion	Größe			Homogene/ Inhomogene Struktur der Läsion	Rand-saum Ja/Nein	Anzahl Läsion	Größe			Homogenes Enhancement	Rand-saum Ja/Nein
			bis 1 cm	2-4 cm	ab 4 cm				bis 1 cm	2-4 cm	ab 4 cm		
Colon-CA	Fall 1	2	0	2	0	inh	N	2	0	2	0	inh	N
	Fall 2	1	0	0	1	inh	N	1	0	0	1	inh	N
Rektum-CA	Fall 1	2	0	1	1	inh	N	2	0	1	1	inh	N
		4	1	2	1	inh	N	4	1	2	1	inh	N

Tab. 12 Qualitative Auswertung der MR-Untersuchungen bei Patienten mit Lebermetastasen bekannter Primärtumore

Benigne Läsionen		Nativ					Nach Endorem®-Gabe						
		Anzahl Läsion	Größe			Homogene/ Inhomogene Struktur der Läsion	Rand-saum Ja/Nein	Anzahl Läsion	Größe			Homogenes Enhancement	Rand-saum Ja/Nein
			bis 1 cm	2-4 cm	ab 4 cm				bis 1 cm	2-4 cm	ab 4 cm		
Adenom	Fall 1	1	0	0	1	h	N	1	0	0	1	h	N
Häm-angiom	Fall 1	2	2	0	0	h	N	2	2	0	0	h	N
Zyste	Fall 1	m	x	x	0	h	N	m	x	x	0	h	N

Tab. 13 Qualitative Auswertung der MR-Untersuchungen bei Patienten mit benignen Läsionen

Bei Patienten mit Lebermetastasen bekannter Primärtumoren und benignen Läsionen konnte durch die Gabe von Endorem® die Anzahl der detektierten Läsionen zwar nicht erhöht werden, aber auch hier verbesserte sich die Abgrenzbarkeit zum umgebenden Parenchym und es gelang besser, die eindeutige Klassifizierung der Läsion und der Art des Wachstums vorzunehmen.

D 5) Computertomographie

Die computertomographischen Untersuchungen erfolgten an einem konventionellen dynamischen CT-Scanner (*Somatom Plus®, Siemens AG, Erlangen*). Im Anschluss an eine native Untersuchung wurde nach Infusion von zumeist 120 ml (*Injektionsgeschwindigkeit: 3ml/ s*) eines jodhaltigen, nicht ionischen Kontrastmittels (*Ultravist®*) die Leber untersucht. Die Untersuchung begann zumeist mit einer Startverzögerung von ca. 30 Sekunden und war ca. drei Minuten nach Kontrastmittelinfusion abgeschlossen.

Insgesamt kamen 51 CT-Untersuchungen zur Auswertung, in der Gruppe der HCC-Patienten wurde nur in 24 Fällen ein CT durchgeführt. Die Untersuchungen wurden von unterschiedlichen Radiologen, in der Regel unter zusätzlicher Befundung durch den Oberarzt oder den Chefarzt, befundet.

D 6) Sonographie

Alle Patienten wurden mit Hilfe der Sonographie von jeweils unterschiedlichen Untersuchern untersucht. Unter dem Einsatz moderner Ultraschallgeräte mit 3,5 bzw. 5 MHz-Schallkopf und optional dopplersonographischer Zusatzausrüstung wurde die Sonographie zum Screening und besonders bei Risikopatienten mit Leberzirrhose im Rahmen von Verlaufskontrollen zur Detektion des primären Leberzellkarzinoms eingesetzt.

Da diese Untersuchungen zumeist außerhalb des Radiologischen Instituts angefertigt wurden, erfolgte die Auswertung der Ultraschalluntersuchung zumeist anhand der beigefügten, schriftlichen Befunde der jeweiligen Station der Uniklinik Düsseldorf oder des überweisenden Arztes. Da die Untersuchung allerdings so breiten Einsatz in der Oberbauchdiagnostik findet und nach standardisierten Kriterien verläuft, war eine verbindliche diagnostische Aussage trotz unterschiedlichster Untersucher anzunehmen. Zur Auswertung kam jeweils die erste sonographische Untersuchung, die bei der Aufnahme im Krankenhaus vor der MRT-Schichtung mit Endorem®-Gabe durchgeführt wurde. Da die Ultraschalluntersuchungen des überweisenden Arztes ausserhalb der Klinik häufig in der Krankenakte fehlten oder ein Patient aufgrund einer Vorerkrankung regelmässig zur Verlaufskontrolle direkt im Krankenhaus vorstellig wurde, bleiben die sonographischen Befunde, die ausserhalb der Klinik erhoben wurden, bei der Auswertung unberücksichtigt. Jeder Patient wurde im Durchschnitt drei Mal während seines stationären Aufenthaltes sonographiert.

E) Statistische Auswertung bzw. Berechnung diagnostischer Effizienzparameter

Die Befunde der sonographischen, computertomographischen und der kernspintomographischen Untersuchungen wurden im Hinblick auf die Korrektheit der Diagnose in Bezug auf den histopathologischen Befund unter getrennter Betrachtung des Gesamtkollektivs und der HCC-Patienten ausgewertet. Bei den Ultraschalluntersuchungen wurde die letzte Sonographie, die vor der kernspintomographischen Untersuchung mit Endorem® erstellt wurde, ausgewertet. Bei Betrachtung des Kollektivs der 26 HCC-Patienten wurden bei sechs Fällen im Laufe der Studie zwei MRT-Untersuchungen angefertigt, so dass insgesamt 32 Befunde ausgewertet werden konnten.

In acht Fällen wurde kein Computertomogramm angefertigt. Die in einigen Fällen vorliegende nicht eindeutige Zuordnung der Diagnose der bildgebenden Verfahren zu bestimmten Krankheitstypen, zumeist unter Angabe von Differentialdiagnosen, wurden unter dem Punkt „nicht eindeutig“ vermerkt.

Einstufung der Diagnose bei HCC-Patienten (n=26)	Sonographie (insg. 32 Untersuchungen)	CT (insg. 24 Untersuchungen) Kein CT erstellt: 8	MRT (insg. 32 Untersuchungen)
<i>Richtig positiv</i>	14	11	25
<i>Richtig negativ</i>	0	1	2
<i>Falsch positiv</i>	0	0	0
<i>Falsch negativ</i>	3	0	0
<i>Nicht eindeutig</i>	15	12	5

Tab. 14 Vergleich der endgültigen, durch den Goldstandard (Histologie, Follow-up) definierten Diagnosen mit den in der Auswertung der Sonographie-, CT- und gesamt-MRT gestellten Diagnosen bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (n=26)

Bei der Gruppe der Patienten mit hepatozellulärem Karzinom fiel auf, dass bei drei der 32 Diagnosen der Ultraschalluntersuchungen eine falsch negative Einordnung der vorliegenden Läsion/en getroffen wurde und in fast der Hälfte der 32 Fälle keine eindeutige Verdachtsdiagnose geäußert wurde. Bei den CT-Untersuchungen hingegen wurden keine falschen Zuordnungen getroffen, aber in 12 der 24 Untersuchungen wurde keine klare Aussage zur Typencharakterisierung gemacht. In mehr als 50% der Fälle empfahl der Untersucher ein MRT mit Endorem®. Die Diagnosen der MRT-Untersuchungen hingegen zogen in nur fünf von 32 Fällen (15%) Differentialdiagnosen als mögliche Einstufung des Befundes in Betracht. Nur ein geringer Anteil der aufgefallenen Veränderungen konnte nicht sicher einem Krankheitsbild zugeordnet werden. Es wurden keine falsch negativen oder positiven Einstufungen getroffen.

In ungefähr 85% der Fälle konnte die Diagnose der SPIO-MRT eindeutig der auffälligen Läsion die korrekte Dignität zuordnen und in den anderen 15% der Fälle ohne Angabe eindeutiger Zuordnung war die richtige Diagnose im angegebenen Differentialdiagnosenspektrum des MRT-Befundes enthalten.

Einstufung der Diagnose Gesamtkollektiv (n=56)	Sonographie (insg.66 Untersuchungen)	CT (insg.51 Untersuchungen) Kein CT: 15	MRT (insg.66 Untersuchungen)
<i>Richtig positiv</i>	24	18	36
<i>Richtig negativ</i>	6	4	16
<i>Falsch positiv</i>	1	1	0
<i>Falsch negativ</i>	9	3	1
<i>Nicht eindeutig</i>	26	25	13

Tab. 15 Vergleich der endgültigen, durch den Goldstandard (Histologie, Follow-up) definierten Diagnosen mit den in der Auswertung der Sonographie-, CT- und gesamt-MRT gestellten Diagnosen beim Gesamtkollektiv (n=56)

Bei zehn der 56 Patienten des Gesamtkollektivs wurden im Laufe der Studie zwei MRT-Untersuchungen angefertigt, so dass insgesamt 66 bei Betrachtung des Gesamtkollektivs ausgewertet werden konnten. In 15 Fällen wurde kein Computertomogram angefertigt. Bei der Auswertung der Korrektheit der Diagnosen der bildgebenden Verfahren wurden bei der sonographischen Untersuchung bei Betrachtung des Gesamtkollektivs in 15% den Läsionen falsche Artklassifikationen zugeordnet und bei 26 der 66 Ultraschalluntersuchungen (39%) war die Zuordnung der Diagnosen nicht eindeutig. Die Anzahl der nicht eindeutig getroffenen Diagnosen in der Computertomographie war mit 25 von 51 Untersuchungen (50%) im Vergleich zur Ultraschalluntersuchung höher. Im CT gaben 43% der Diagnosen die Art der Läsionen richtig wider und eine falsche Zuordnung erfolgte in vier Fällen. Der Anteil der korrekt eingestuft Befunde in der Sonographie ähnelte mit 30 von 66 richtigen Diagnosen (45%) den Ergebnissen des CT (50%). Hingegen entsprachen in fast 80% der Fälle die Befunde des MRT dem histopathologischen Befund und es erfolgte nur eine falsche Zuordnung. In 20% der Fälle konnte der MRT-Befund den Läsionen nicht eindeutig eine Erkrankung zugeordnen, die histologisch eruierte Diagnose war aber im angegebenen differentialdiagnostischen Spektrum in allen Fällen enthalten.

Anzumerken ist ganz allgemein, dass bei den kleinen Zahlen des Gesamtkollektivs die Prozentangaben mit Bedacht registriert werden müssen. Sie geben jedoch eindeutige Hinweise für die diagnostische Wertigkeit der angewandten Untersuchungsmethoden im untersuchten Kollektiv.

F) Diagnostische Strategien

Die Patienten dieser Studie wurden im Radiologischen Institut der Universität Düsseldorf mit Hilfe der Kernspintomographie mit Endorem® untersucht, nachdem sie unter vier verschiedenen Ausgangssituationen vorstellig geworden waren.

- 1) Der Patient kam zur Abklärung klinischer Auffälligkeiten (z.B. *erhöhtem AFP-Wert, erhöhten Leberenzymwerten, B-Symptomatik*) oder aufgrund eines auffälligen sonographischen Befundes, der in einer Kontrolle bei einem niedergelassenen Arzt auffällig geworden war.
- 2) Der Patient war zum Ausschluss oder Nachweis von Lebermetastasen zur Abklärung bei einer extrahepatischen malignen tumorösen Grunderkrankung (z.B. *Colon-CA, malignes Insulinom*) oder aufgrund von Verlaufskontrollen, bei bekanntem Risiko ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln (z.B. *Zirrhose, chron. Hepatitis*), in die Klinik überwiesen worden.
- 3) Der Patient wurde zum Ausschluss neu aufgetretener Metastasierung und zur Beobachtung des Verlaufs der Erkrankung bei schon mit Chemotherapie oder Leberresektion behandeltem HCC untersucht.
- 4) Bei Patienten mit bekanntem primärem Leberzellkarzinom und bei Patienten mit Primärtumor und bekannter Lebermetastasierung sollte eine präoperative Diagnostik genauen Aufschluss über Lage sowie Grösse der Läsionen und ihre Beziehung zu anderen Leberstrukturen geben, um das Ausmass der Resektion abschätzen zu können.

Zur Primärdiagnostik der Leber wurden alle Patienten mit Hilfe der Sonographie (US) als erstem bildgebenden Verfahren untersucht. Soweit dies anhand der vorliegenden Berichte zu eruieren war, wurde jeder Patient im Durchschnitt drei Mal (2,81) sonographiert, bevor eine magnetresonanztomographische Aufnahme angeordnet wurde. Wie häufig eine Ultraschalluntersuchung ausserhalb der Klinik vor der Einweisung durchgeführt wurde, liess sich nicht abschätzen.

Die Laboruntersuchung des Blutes auf hinweisende Parameter wurde zumeist parallel zur Sonographie oder direkt nach einer Verdachtsdiagnose im Ultraschallbild durchgeführt. Ergab sich bei der US-Untersuchung kein pathologischer Befund oder wurde eine Läsion entdeckt, die die typischen Kriterien einer benignen Läsion (z.B. *Zyste, Hämangiom*) erfüllte, war keine weitere bildgebende Diagnostik erforderlich und der Patient wurde je nach Ausgangssituation dazu aufgefordert, sich in drei oder sechs Monaten zu einem Sicherheits-check-up wiedervorzustellen.

Wenn in der Ultraschalluntersuchung ein unklarer Befund, eine fokale Läsion oder andere pathologische Auffälligkeiten erhoben wurden, so ergänzte man die bildgebende Diagnostik durch weitere Untersuchungen (*siehe Tabelle 16/ Abb. 6*) und ordnete eine computertomographische Untersuchung an.

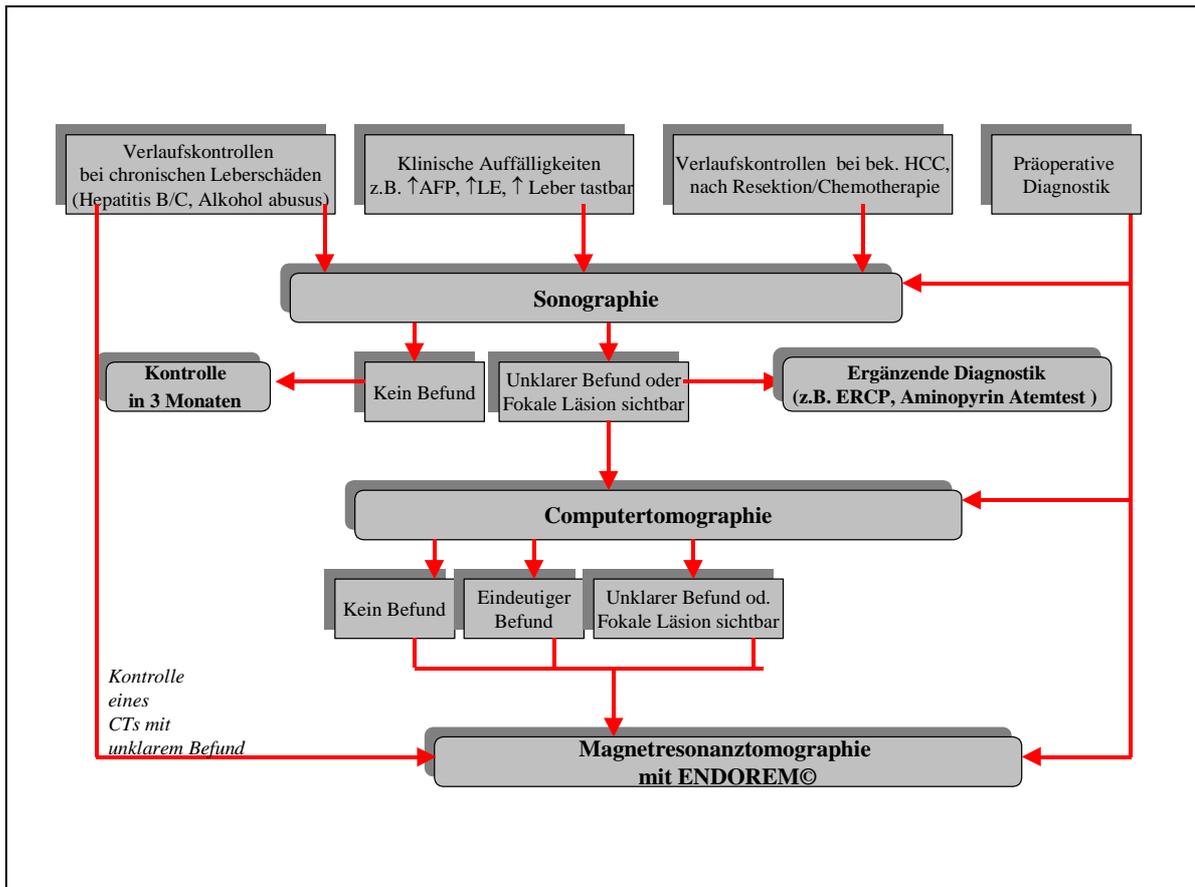


Abb.6 Diagnostische Strategien in der vorliegenden Studie

Da in der Summe die zusätzlichen Untersuchungsmethoden (Tab. 16) nicht leitend für die Therapiefestlegung der HCC-Patienten erschienen und für die Diagnosefindung des hepatozellulären Karzinoms die entscheidenden Informationen durch die drei ausgewerteten bildgebenden Verfahren (Sono/ CT/ MRT) erbracht wurden, wurde auf die weitere ausführliche Wertung und Erläuterung der verschiedenen Verfahren verzichtet.

Bei allen Patienten dieser Studie wurde unabhängig vom CT-Befund, auch bei Fehlen eines Verdachtes auf Malignität im CT, eine Kernspintomographie angeordnet. In mehr als der Hälfte der Fälle erfolgte die Empfehlung dazu schon im CT-Befund. Da ein Auswahlkriterium der Studie die durchgeführte MRT-Untersuchung mit Endorem® war, konnte keine Aussage über Fälle getroffen werden, bei denen nach der Computertomographie keine MRT-Untersuchung angeschlossen wurde.

In Bezug auf das Gesamtkollektiv (66 MRT-Untersuchungen) wurde in 15 Fällen vor der MRT-Untersuchung kein CT durchgeführt. In zehn dieser Fälle erfolgte das MRT direkt aufgrund einer Verlaufskontrolle bei Patienten, die bereits zuvor ein CT und ein MRT erhalten hatten bzw. zum präoperativem Screening.

In einigen Fällen wurde auch ein zuvor durchgeführtes CT mit unklarem Befund bei der Verlaufskontrolle nach drei oder sechs Monaten direkt mit Hilfe des MRT mit Endorem® untersucht. Bei den HCC-Patienten (32 MRT-Untersuchungen) wurde in acht Fällen kein CT erstellt.

Eine Histologiegewinnung mittels einer US- oder CT-gesteuerten Biopsie wurde im Anschluss an die MRT-Untersuchung angeordnet, wenn der Befund verschiedene Differentialdiagnosen enthielt oder nicht mit Sicherheit eine maligne Erkrankung ausgeschlossen werden konnte. Die Patienten, bei denen man eindeutig eine Lebermetastasierung bei bekanntem Primärtumor, ein hepatozelluläres Karzinom oder einen Tumor der Gallenwege feststellte, wurden unter Berücksichtigung aller klinischen und diagnostischen Informationen entweder einer operativen Therapie oder einer palliativen Therapie (siehe Tab. 17) unterzogen.

Ergänzende diagnostische Untersuchungsmethoden	Gesamtkollektiv (n=56)	HCC-Patienten (n=26)
Duplex-/Farbdoppler-Sonographie	18	10
Aminopyrin Atemtest	16	10
TIPS-Anlage	4	1
Intraoperative Palpation	1	0
Lebervenenendruckmessung	1	0
Leber-/ Milz-Szintigraphie	7	1
ERCP	13	7
Angiographie/ CT-Arteriographie/ CTAP	8	3
Orale Endosonographie	6	5
ICG-Test		2

Tab. 16 Art und Häufigkeiten der Untersuchungen, die neben MRT, CT und Sonographie zur Diagnosestellung beim Gesamtkollektiv (n=56) und speziell bei der Gruppe der HCC-Patienten (n=26) durchgeführt wurden

G) Therapie und Verlauf

Alle Patienten mit diagnostiziertem primärem Leberzellkarzinom erhielten eine therapeutische Behandlung. Im Verlauf der Erkrankung wurden neun der Patienten mit primärem Leberzellkarzinom einer segmentalen oder lobulären Leberteilresektion unterzogen und zwei Patienten erhielten ein Lebertransplantat. In acht Fällen war die tumoröse Erkrankung so weit fortgeschritten, dass nur noch eine palliative Therapie angeordnet wurde. Sieben Mal wurde nach den Befunden der bildgebenden Verfahren und den klinischen Daten eine Wiedervorstellung in den nächsten drei bis sechs Monaten zur Beobachtung des Krankheitsverlaufs angeordnet, da der Verdacht auf ein primäres Leberzellkarzinom nicht bestätigt werden konnte.

Im Betrachtungszeitraum der Studie verstarben drei der Patienten mit hepatozellulärem Karzinom. Da zehn Patienten (*davon sechs HCC-Patienten*) im Zuge von Verlaufsbeobachtungen zwei Mal magnetresonanztomographisch untersucht wurden und die Therapie jedesmal nach Diagnose der bildgebenden Verfahren und abhängig vom histologischen Ergebnis der Punktion angeordnet wurde, kann ein Patient während seines Krankheitsverlaufs mehrfach in Tab. 17 berücksichtigt sein.

Therapie und Verlauf	Gesamt-kollektiv (n= 56)	HCC-Patienten (n= 26)
<i>Segmentale oder lobäre Leberteilresektion</i>	17	9
<i>Lebertransplantation</i>	5	2
<i>Chemoembolisation/ Chemotherapie/ perkutane Ethanolinjektion</i>	11	6
<i>Verlaufsbeobachtung</i>	20	7
<i>Palliative Therapie</i>	9	8
<i>Patient verstarb</i>	5	3
<i>Keine Therapie</i>	3	0

Tab. 17 Therapie und Verlauf der Krankengeschichten der Patienten des Gesamtkollektivs (n=56) und der HCC-Patienten (n=26)

Diskussion

Alle 56 in die Studie aufgenommenen Patienten wurden im Zeitraum der Studie (12/ 1995 – 4/ 1998) im Radiologischen Institut der Universitätsklinik Düsseldorf mittels einer Kernspintomographie mit dem Kontrastmittel Endorem® untersucht. Die Befundverifizierung (*Goldstandard*) erfolgte anhand einer histologischen Diagnosesicherung durch Biopsie, Sektion oder intraoperativer Inspektion bzw. explorativer Laparatomie. Die Patienten, die in das Kollektiv dieser Studie trotz fehlender histologischer Befundung eingeschlossen wurden, konnten mit Hilfe von ausreichenden Verlaufskontrollen, eindeutiger Morphologie in den verschiedenen bildgebenden Verfahren und dazu eindeutig korrelierender Klinik so klar wie nötig einer Diagnose zugeordnet werden. Verschiedene Fremdstudien sahen diese Art der Diagnosesicherung ebenso als hinreichend an (30, 32, 33, 67). Nur bei zwei Fremdstudien (79, 82) lag bei einem Teil des Patientenkollektivs eine in-vivo-in-vitro-MRT-Korrelationsuntersuchung mit dem Operationspräparat nach erfolgter Resektion oder eine intraoperative Ultraschalluntersuchung als Goldstandard zugrunde.

Es wurden nur die Patienten in die Studie aufgenommen, deren Akten vollständig waren bzw. deren Patientendaten ausreichend Informationen zu den zu untersuchenden Punkten (z.B. *histologischer Befund, Entlassungsbericht etc.*) enthielten.

Die Mehrzahl der Studien, die sich mit der diagnostischen Wertigkeit der superparamagnetischen MR-Kontrastmittel und dem Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren beschäftigen, legen ihren Schwerpunkt auf die Betrachtung von Lebermetastasen (6, 25, 28, 30, 72, 83). Besonders bei Studien, die sich mit der quantitativen Bildanalyse der MRT-Aufnahmen vor und nach Endorem®-Gabe beschäftigen, war die Anzahl der Patienten mit HCC relativ klein (17: HCC=5/ 55: HCC=9/ 62: HCC=11/ 67: HCC=13/ 79: HCC=3/ 82: HCC=11/ 89: HCC=4/ 91: HCC=15). Bei Studien, die sich mit der Korrelation der Pathologie und der Bildgebung, der Klinik des HCC oder mit den Therapiemöglichkeiten beschäftigen, lag die Anzahl der Patienten mit primärem Leberzellkarzinom wesentlich höher (z.B.: 38: HCC=80/ 66: HCC=198/ 73: HCC=314/ 77: HCC=488/ 88: HCC=36/ 93: HCC=34).

Korrelierend zur Verteilung der Krankendaten anderer Studien (20, 73, 77) waren in dieser Studie mehr als zwei Drittel der HCC-Patienten über 60 Jahre alt ($n=17$) und 85% von ihnen männlichen Geschlechts ($n=22$). Verschiedene europäische Studien zeigen, dass das hepatozelluläre Karzinom sehr selten bei Patienten unter dem 50. Lebensjahr auftritt (39, 63, 64, 77). Auch in unserer Studie sind nur drei der 26 HCC-Patienten unter 50 Jahre alt. Eine italienischen Studie von Trevisani (77) zeigt, dass bei jüngeren Patienten das HCC häufig mit einer Hepatitis-B-Infektion assoziiert ist und weniger häufig als bei älteren Patienten eine Zirrhose zugrunde liegt. Laut dieser italienischen Untersuchung wird das HCC bei jungen Patienten zumeist erst in einem fortgeschritteneren Stadium klinisch auffällig, obwohl der Tumor häufig histologisch höher differenziert ist als bei älteren Patienten (77). Von den drei HCC-Patienten dieser Studie, die jünger als 50 Jahre alt waren, litten zwei an einer chronischen Hepatitis-B-Infektion mit einer Leberzirrhose, allerdings wurde bei beiden der Differenzierungsgrad des Tumors mit z.T. gering, z.T. mässig differenziert angegeben.

Bei allen Patienten der eigenen Studie, ausser zwei gebürtigen Asiaten, handelt es sich um in Deutschland lebende Europäer und korrelierend zu anderen Studien aus Europa und Nordamerika (12, 39, 60, 73, 77), liegt in mehr als 80% der Fälle dem HCC eine Leberzirrhose zugrunde.

Klinisch präsentiert sich das hepatozelluläre Karzinom häufig mit einer Erhöhung des Alpha-Fetoproteins (*AFP-Wert*). Im Vergleich zu der europäischen Studie von Trevisani (77) und einer nordamerikanischen Studie (73), bei der 56% bzw. 70% der HCC-Patienten einen abnormalen AFP-Wert aufwiesen, konnte in der eigenen Studie bei 20 der 26 HCC-Patienten (77%) ein stark erhöhter AFP-Wert nachgewiesen werden. Studien aus Asien berichten sogar von einer Erhöhung bei 80% bis 90% der HCC-Patienten (53). Singuläres Auftreten eines stark erhöhten AFP-Wertes oder sein Auftreten in Kombination mit anderen hinweisenden Laborparametern (z.B. *erhöhte Leberenzymwerte, erhöhter CA 19-9 Wert*) führte bei den eigenen Fällen stets zu der Verdachtsdiagnose primäres Leberzellkarzinom und wurde zügig durch bildgebende Verfahren abgeklärt.

In Korrelation zu einer italienischen Studie (77) fielen die HCC-Patienten (*n=26*) ausserdem klinisch besonders durch eine vergrössert tastbare Leber (*Hepatomegalie, n=12*), reduzierten Allgemeinzustand (*n=10*) und B-Symptomatik (*n=7*) auf. Schmerzen im rechten Oberbauch traten hier nur bei fünf der 26 Patienten auf, was hingegen bei der verglichenen Studie eines der Hauptsymptome war. Die üblichen Leberenzyme waren in allen Studien bei der überwiegenden Zahl der Patienten abnorm erhöht. Bei zwei (8%) der Patienten in dieser Studie und bei 5% der Patienten der Studie von Stuart (73) trat eine Hyperkalzämie auf.

Neben erhöhtem AFP-Wert und fortgeschrittenem TMN-Staging wird das Serumalbumin als ein prognostisches Symptom genannt. In der eigenen Studie fanden sich drei Patienten mit erniedrigtem Serumalbumin (12%). In der Studie von Stuart (73) werden erniedrigtes Serumalbumin und Ikterus (*Auftreten eigene Studie: sechs von 26*) als wichtigste Risikofaktoren für eine niedrige Überlebensrate genannt. Die Faktoren scheinen die biologische Aggressivität des Tumors widerzuspiegeln und lassen einen Rückschluss auf Tumorgrosse und Verbreitung zu. Die Tumorgrosse, Vorkommen von Zirrhose, hohes Lebensalter und tumorfreie Resektionsränder werden als schlechtere prognostische Faktoren eingestuft (73). Alkalische Phosphatase und γ -Glutamyl-Transpeptidase, die in meiner Studie nicht ausgewertet wurden, gehören nach Meinung von Zoli (93) ebenfalls zu den Hochrisikofaktoren. Nach einer Studie von Hung Lau (36) hingegen sind die Anzahl der Läsionen, die Tumorgrosse und die venöse Permeation die wichtigsten Prognosefaktoren für das Wiederauftreten des Tumors nach einer Resektion.

Die pTMN-Klassifikation korreliert der Studie von Hung Lau (36) zufolge stark mit der postoperativen 5-Jahresüberlebensrate (5-J.-Ü.raten von Stage I, II, III, IVa sind 72%, 55%, 34% und 8%).

Im Beobachtungszeitraum dieser Studie verstarben drei der 26 HCC-Patienten, von denen alle einen stark erhöhten AFP-Wert und je einer einen erniedrigten Serumalbumin-Spiegel und Ikterus aufwiesen. Über das TMN-Staging gaben die Akten nur in einigen Fällen Auskunft, so dass weitere Vergleiche zu diesem Bereich nicht möglich sind.

Resultierend hat die Auswertung der Krankenakten gezeigt, dass in Übereinstimmung mit verglichenen Studien bestimmte Parameter, wie z.B. vorbestehende Zirrhose unterschiedlichster Genese, der AFP-Wert, das Serumalbumin und die Hepatomegalie als wichtige hinweisende oder sogar prognostische Faktoren für die Entstehung und den Verlauf eines hepatozellulären Karzinoms gelten können. Die genannten klinischen Parameter fanden im eigenen Krankengut eine eindeutige Berücksichtigung.

Bei der Betrachtung der Indikationen, die zur Erstellung der kernspintomographischen Untersuchungen mit dem superparamagnetischen Kontrastmittel in dieser Studie geführt haben, wurde auffällig, dass besonders bei den HCC-Patienten in 85% der Fälle aufgrund der hinweisenden klinischen Symptomatik und der Laborparameter der Verdacht auf ein HCC durch bildgebende Verfahren gesichert werden sollte.

So wichtig die klinischen Hinweise jedoch erscheinen, sie bleiben Symptome, die einer eindeutigen diagnostischen Zuordnung bedürfen. Dazu sind die bildgebenden Verfahren wie Sonographie, Computertomographie und – hier besonders hervorzuheben - die Magnetresonanztomographie erforderlich. Für die Bildgebung hat sich das **feingewebliche Grundmuster** des Tumors selbst, aber auch seiner Umgebung, als grundlegend erwiesen. Für den Diagnostiker wissenswert erscheint grundsätzlich das makroskopische Wachstumsverhalten. Die histologischen Differenzierungstypen der 26 primären Leberzellkarzinome und der bestehenden Begleiterkrankungen sind den Tabellen 5 und 6 zu entnehmen.

Das Auftreten unterschiedlicher histologischer Typen wird zwar in vielen Artikeln erwähnt, aber nur in wenigen der verglichenen Studien (18, 79, 80, 82) wird der Differenzierungsgrad der aufgetretenen primären Leberzellkarzinome näher klassifiziert und in ihrer Auswirkung auf die MRT-Bildgebung analysiert. Die unterschiedliche Bildgebung der verschiedenen Differenzierungstypen des HCC in der MRT werden im Allgemeinen Teil erläutert.

Auffällig bei der histologischen Diagnosefindung ist die sehr hohe Anzahl an negativen Leberpunktionen, die dem ersten positiven Befund vorausgingen. In einigen Fällen war der zu geringe Zellgehalt bei der Leberstanzbiopsie für die Verwerfung der Probe verantwortlich, in den meisten Fällen ist keine Ursache für die bis zu 4 negativen Punktionen vor der ersten verdachtsbestätigenden positiven Probe erkennbar.

Zunächst erfolgt die Wertung der eigenen Befunde, die mittels der **Kernspintomographie** gewonnen wurden. Da im eigenen Krankengut die Befunde der MRT-Untersuchungen mit Endorem® in der Regel nicht auf die detaillierte Beschreibung der speziellen Charakteristika der dargestellten Läsionen getrennt für native und postcontrast-Bildgebung eingehen, sondern zumeist eine zusammenfassende Wertung aufgrund der Zusammenschau beider Schichtungen abgeben, konnte hier keine detaillierte Auswertung der nativen Bildgebung stattfinden. Die im Allgemeinen Teil dieser Arbeit beschriebenen Charakteristika wurden allerdings alle bei der Befundung der Aufnahmen berücksichtigt und beschrieben. Zusammenfassend kann man grundsätzlich sagen, dass das native MRT das primäre Leberzellkarzinom nur unzureichend abzuklären vermag. Eine entschiedene Verbesserung brachte die Applikation von Endorem®.

Das Eisenoxid AMI-25, **Endorem®** (*Guerbet, Paris*) stellt ein **superparamagnetisches Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie** dar. Das Kontrastmittel Endorem® eignet sich nach den Darlegungen über das Speicherverhalten in der Leber und der Milz nicht nur zur Diagnostik des HCC, sondern ebenso zu dessen Ausschluss. Die Aufnahmen (*Fall 1, Bild 1&2*) geben diesen Befund im Falle eines funktionellen Lupus erythematodes wider und verdeutlichen die hier gefundene funktionelle Asplenie.



Bild 1

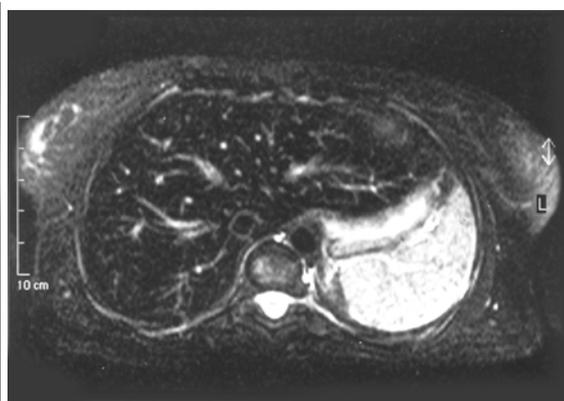


Bild 2

Fall 1: Funktionelle Asplenie bei Lupus erythematodes

Anamnese: Die 35 jährige Patientin erleidet eine Streptococcus pneumonia Sepsis mit Multiorganversagen. Trotz antibiotischer Therapie bestehen persistierende subfebrile Temperaturen. In der Kolloid-Szintigraphie kam die Milz nicht zur Darstellung, im Sonogramm stellte sich die Milz grenzwertig groß dar. Während des stationären Aufenthalts werden folgende MRT-Bilder gemacht (**Bild 1**: nativ, **Bild 2**: nach Endorem®-Gabe).

Ergebnis: Funktionsverlust des retikuloendothelialen Systems der Milz im Sinne einer funktionellen Asplenie, funktionelles OPSI-Syndrom

Epikrise: Durch Szintigraphie und Kernspintomographie unterstützt, wurde aufgrund des MRT die Diagnose funktioneller Lupus erythematodes gestellt.

Fazit: Durch die spezifische Aufnahme des superparamagnetischen Kontrastmittels in das RES der Leber und der Milz, kann durch ein MRT mit Endorem® die Funktionsfähigkeit des RES von Leber und Milz überprüft werden.

Die generelle **Applikation** und **Darreichungsform** (*Verdünnung in 100 ml 5%-iger Glucoselösung*) des Kontrastmittels in Europa unterschied sich nicht im Vergleich zu anderen Studien (6, 55, 82 etc.). Lediglich in der Dauer und der Flussgeschwindigkeit der biphasischen Infusion gab es geringfügige Unterschiede. In amerikanischen und japanischen Studien wird die Infusion zumeist mit einer einheitlichen Geschwindigkeit von 3 ml/min verabreicht (67, 91). Der Beginn der Postkontrast-MRT-Untersuchungen begann stets frühestens nach 30 Minuten, im Mittel nach zwei Stunden, bis zu vier Stunden nach Infusionsende (67).

Wie auch im eigenen Krankengut erhielten die Patienten in den meisten europäischen Studien die vom Hersteller empfohlene Dosis von 15 μmol Eisen/kg Körpergewicht (17, 30, 55, 79, 82, 83). In amerikanischen und japanischen Studien lag die verabreichte Dosis bei 10 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ (62, 67, 70, 91), in einigen Fällen wurden höhere Dosen bis zu 50 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ Körpergewicht eingesetzt (25, 72). Unterschiedliche SPIO-Kontrastmitteldosen (5, 10 und 15 μmol) hatten in einer Studie von Yamamoto (91) bei 15 HCC-Patienten keinen Einfluss auf das Läsion-zu-Leber-Kontrastverhalten (*Kontrast-Rausch-Verhältnis*).

Die in unserer Studie aufgetretenen und wahrscheinlich auf das Kontrastmittel zurückzuführenden **Nebenwirkungen** bei 2 von 77 im Gesamtzeitraum der Studie untersuchten Patienten sind mit 2,6% im Vergleich gering zu anderen in der Literatur beschriebenen Nebenwirkungshäufigkeiten (z.B.: Duda et al. 8%, Ros et al. 8%). Bei zwei Patienten traten Hüft- und Rückenschmerzen, welche in einem Fall zum Abbruch der Untersuchung führten. Das Spektrum der berichteten, unerwünschten Nebenwirkungen wird mit Rückenschmerzen, thorakalen Schmerzen, Hitzegefühl und Flushsymptomatik relativ umschrieben in der Literatur angegeben (17, 67, 72). Rückenschmerzen und Arthralgien sind nach Hillman (35) bekannte unerwünschte Reaktionen nach intravenöser Gabe von Eisenpräparaten zur parenteralen Eisenrepletion und sollten zu einer Unterbrechung der Infusion führen (45). Da Dextran ein potentes Antigen ist, kann das Auftreten von Hitzegefühlen und Flushsymptomatik auf dem Dextranüberzug der Eisenoxide zurückgeführt werden (54). Die langsame biphasische Infusion des Kontrastmittels soll eine hypointense Reaktion vermeiden (72).

Nur selten führte in den verglichenen Studien der Schweregrad der Nebenwirkungen zum vollständigen Abbruch der Untersuchung. In den meisten Fällen konnte die Untersuchung nach kurzer Pause und der Reversibilität der Symptome, vereinzelt nach medikamentöser Behandlung, weiter fortgesetzt werden. In einer Studie von Bellin et al. (6) konnten bei 20 Patienten nach Infusion von Endorem® keine signifikanten Änderungen des Herzschlags, des Blutdrucks oder der Urinwerte festgestellt werden. Lediglich der Proteinspiegel, das Serumeisen, das Transferrin und der Ferritin-Spiegel veränderten sich signifikant nach Gabe der eisenoxidhaltigen Kontrastmittels.

Insgesamt steht die Ausprägung und die Art der Nebenwirkungen von Endorem® in einem klinisch vertretbaren Verhältnis zum diagnostischen Nutzen und macht es zu einem breit einsetzbaren und gut verträglichen Kontrastmittel.

Wichtig für die diagnostische Wertigkeit des MRT zur **Früherkennung des HCC** ist die Abgrenzbarkeit hepatozellulärer Neoplasien von regenerativen Veränderungen des Leberparenchyms. Bei Betrachtung der eigenen 66 MRT-Untersuchungen des Gesamtkollektivs konnte nur in zwei Fällen die eindeutige Unterscheidung von Regeneratknoten und primärem Leberzellkarzinom anhand der Bildgebung nicht getroffen werden. In zehn weiteren Fällen wurden die detektierten Läsionen eindeutig als Regeneratknoten eingestuft und später als solche bestätigt. Korrelierend dazu zeigte eine Studie von Kawamori ⁽⁴²⁾, dass aufgrund der Gewebespezifität der superparamagnetischen Eisenoxide die Unterscheidung von Regeneratknoten, die noch funktionstüchtiges RES enthalten, und HCC-Läsionen, die nur vereinzelt Kupffersche Sternzellen aufweisen, mit Hilfe ihres typischen relativen Signalintensitätsverlustes in T2-gewichteten Sequenzen möglich ist. Besonders beim Vorliegen von zirrhotischem Lebergewebe ist die Detektion und die Unterscheidung von hyperplastischen Knoten und Läsionen hepatozellulärer Karzinome ohne Endorem® sehr erschwert. Speziell in grossen Regeneratknoten können durch superparamagnetische Kontrastmittel dysplastische oder maligne Herde besser nachgewiesen werden. Das Erscheinungsbild eines hyperintensiven Knotens in einem hypointensen Regeneratknoten ist in der MRT hochspezifisch für das Vorliegen eines HCC, so dass auch bei negativer Biopsie eine chirurgische Resektion geplant werden sollte ⁽⁹⁰⁾. Beim Vergleich von Standard CT und nativem MRT konnte das „Knoten-im Knoten-Gebilde“ im CT nur in einem Drittel der Fälle und im nativen MRT in der Hälfte der Fälle dargestellt werden ⁽⁹⁰⁾.

Die **quantitative Auswertung der kernspintomographischen Untersuchungen** wurde zur Analyse des Einflusses des superparamagnetischen Kontrastmittels auf die Signalintensitäten der verschiedenen Gewebe und Läsionen und den sich daraus ergebenden Kontrast im nativen und im Postkontrast-Bild durchgeführt.

Verschiedene Studien ^(6, 30, 72, 79) zeigen, dass der Einfluss des Kontrastmittels Endorem® auf den Signalintensitätsverlust sequenzabhängig ist. Da SPIO-Partikel in T1-gewichteten Sequenzen eine signifikante Signalerhöhung (*T1-Effekt*) in Lebergefäßen, in der Milz und in benignen Leberläsionen bewirken, die Erkennbarkeit (*Kontrast/Rausch-Quotient*) maligner Leberläsionen im Vergleich zur nativen Aufnahme aber nicht verbessern ^(78, 89), wurden die Signalintensitätsmessungen unter besonderer Berücksichtigung der Detektion hepatozellulärer Karzinome in T2-gewichteten, fettunterdrückten Sequenzen durchgeführt. Durch die Reduktion der T2-Relaxationszeit kann der daraus resultierende Signalintensitätsverlust in der T2-gewichteten Sequenz optimal dargestellt werden ^(79, 82). Ausserdem wird bei Magnetfeldern mit hoher Feldstärke ($\geq 1 \text{ Tesla}$) laut Rummeny ⁽⁶⁹⁾ der grösste Kontrast zwischen Läsion und Leber und somit die beste Differenzierbarkeit von Tumoren in der T2-gewichteten Pulssequenz erzielt. Winter et al. ⁽⁸⁹⁾ stufen ebenfalls die T2-gewichteten Sequenzen nach Endorem®-Gabe sowohl im Vergleich zu nativen T2-gewichteten Sequenzen als auch zu kontrastverstärkten T1-gewichteten Sequenzen als weit überlegen in der Detektion von fokalen Läsionen ein.

Hamm und Mitarbeiter (30) empfehlen in einer Studie zur Verbesserung der Detektion von Lebermetastasen das SPIO-MRT in Verbindung mit einer mässig gewichteten T2-Sequenz (*SE 2300/45*), da diese im Vergleich zu einer stark gewichteten T2-Sequenz den Vorteil eines höheren Signal/ Rausch-Verhältnisses erbringen und im Vergleich zur Protonendichte-gewichteten Sequenz den Vorteil einer höheren Empfindlichkeit für den Effekt der superparamagnetischen Eisenpartikel aufweisen soll. In der eigenen Studie wurde eine fettunterdrückte, stark T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo-Sequenz (*TR/TE 2500/120*) vor und nach Endorem®-Gabe zur quantitativen Bildanalyse herangezogen.

Die Anzahl der Studien, die sich mit der diagnostischen Wertigkeit superparamagnetischer eisenoxidhaltiger Kontrastmittel in Bezug auf Lebermetastasen mit Hilfe quantitativer Bildanalysen beschäftigen, ist relativ gross (6, 17, 25, 28, 30, 42, 62, 67, 72, 79, 82, 83). In den Patientenkollektiven finden sich in manchen Studien einige HCC-Fälle (*17: 5 HCC/ 62: 11 HCC/ 67: 13 HCC/ 79: 3 HCC/ 82: 11 HCC/ 89: 4 HCC/ 91: 15 HCC*). Allerdings wird in den meisten Analysen nicht zwischen Metastasen primärer oder sekundärer Lebertumoren unterschieden, sondern nur allgemein das Kontrast-Rausch-Verhältnis und die Verbesserung der Bildgebung als Ganzes untersucht. Im Vergleich zu den Ergebnissen der Studien, die sich ausschliesslich mit der Detektion von Lebermetastasen befassen, ist bei den Studien, die die aufgetretenen primären und sekundären Lebertumore zusammengefasst bewerten, zu beachten, dass das typische Vorkommen der primären Leberzellkarzinome in Assoziation mit zirrhotischem Gewebe und die damit erschwerte Detektion des HCC nicht berücksichtigt wird. Ausserdem finden sich nur wenige Studien, die sich differenziert mit der quantitativen Bildanalyse von hepatozellulären Karzinomen beschäftigen (18, 42, 62, 79, 80, 82, 91). Das unterschiedliche Kontrast-Rauschverhältnis und der relative Signalintensitätsverlust des HCC bei Vorliegen von zirrhotischem Lebergewebe wird nur in zwei Studien (42, 91) verglichen. Das Signalintensitätsverhalten der verschiedenen histologischen Differenzierungstypen des HCC vor und nach Kontrastmittelgabe wird nur in drei Studien von Vogl (79, 80, 82) mit geringen Fallzahlen untersucht. In einer Untersuchung von Ebara (18) wird der Einfluss der histologischen Differenzierung kleiner hepatozellulärer Karzinome auf die Signalintensität in der nativen Kernspintomographie untersucht.

Insgesamt fand sich verglichen mit der eigenen Arbeit keine andere Studie mit ähnlich grosser Fallzahl, die sich differenziert mit dem Einfluss der superparamagnetischen Eisenpartikel auf das Signal- und Kontrastverhalten der verschiedenen Differenzierungstypen des primären Leberzellkarzinoms mit Hilfe quantitativer Bildanalyse mittels ROI-Messung beschäftigt. Trotzdem bleibt zu beachten, dass z.T. nur eine sehr geringe Anzahl von Fällen zur Errechnung der Enhancement- oder der Kontrast-Rausch-Verhältnis-Werte bei den jeweiligen Differenzierungstypen des HCC geführt haben, so dass diese Werte bzw. die Ergebnisse der Analyse leicht verfälscht sein können.

Die zur quantitativen Analyse der nativen vs. der kontrastverstärkten Bildgebung zur Berechnung der Signalintensitäten, des relativen Signalintensitätsverlustes, des Enhancements und des Kontrast-Rausch-Verhältnisses

verwendeten Formeln werden von verschiedenen Autoren (30, 67, 72, 79, 82, 91) zur Analyse herangezogen.

In einer Studie von Yamamoto und Mitarbeitern (91) zeigte sich, dass die Werte für das Kontrast-Rauschverhältnis von Leber und Läsion nicht abhängig von der verabreichten Dosis der superparamagnetischen Eisenpartikel sind, wohl aber die Signalintensitäten und die daraus abgeleiteten Enhancement- und C/N-Werte stark abhängig von der gewählten Pulssequenz sind. Der direkte Vergleich der absoluten Zahlen für Signalintensitäts-, Enhancement- und Kontrast-Rausch-Verhältniss-Werte der verschiedenen Studien mit der Eigenen kann daher hier nicht erfolgen, da in keiner der verglichenen Studien die gleiche T2-gewichtete Sequenz wie in unserer Studie verwendet wurde und ausserdem in den meisten Studien kein zirrhotisches Leberparenchym vorlag bzw. bei den Berechnungen der quantitativen Bildanalyse nicht zwischen gesundem und zirrhotischem Gewebe unterschieden wurde. Allerdings fällt auf, dass die Werte der Signalintensitäten und die Enhancementwerte in anderen Studien (30, 82) beim Vergleich der Standardabweichungen wesentlich stärker um den Mittelwert streuen als in der eigenen Studie.

Entsprechend des Anteils der retikuloendothelialen Zellen in den betreffenden Geweben wird das superparamagnetische Kontrastmittel aufgenommen. Gesundes Leberparenchym und Milzgewebe reichern wie erwartet am stärksten superparamagnetische Eisenoxidpartikel an. Die durchschnittliche KM-Aufnahme von zirrhotischem Leberparenchym ist deutlich geringer (*vergleiche Abb. 2*). Schon die Signalintensität des zirrhotischen Gewebes im Mittel ist nativ geringer als die des gesunden Parenchyms und sinkt nach KM-Gabe nicht im gleichen Ausmass ab (*vgl. Tab. 8*). Bei Betrachtung der Kontrast-Rausch-Verhältnisse der verschiedenen HCC-Differenzierungstypen bei vorliegendem normalen oder zirrhotischen Leberparenchym (*vgl. Abb. 5*) fällt direkt ins Auge, dass der Kontrast der Läsionen zur Leber bei zirrhotischem Gewebe sowohl vor als auch nach Endorem®-Gabe generell geringer ist als beim Vorliegen von gesundem Leberparenchym. Hepatozelluläre Läsionen können also bei vorliegender Zirrhose durch einen geringeren Läsion-zu-Leber Kontrast schwerer detektiert werden.

Fremdstudien (51, 80, 91) zeigen ebenfalls, dass durch das Vorhandensein von Lebergewebsveränderungen bzw. diffusem Leberschaden, wie einer Leberzirrhose verschiedener Ätiologie oder einer Hämochromatose, die Detektion des hepatozellulären Karzinoms und die Differentialdiagnose zu anderen fokalen Läsionen erschwert wird. Häufig findet man einen inhomogenen Signalintensitätsverlust des veränderten Leberparenchyms nach Endorem®-Gabe, der durch verschiedene strukturelle Veränderungen im zirrhotischen Gewebe zu erklären ist. In einer Studie von Yamamoto et al. (91) zeigte sich, dass nicht nur der inhomogene Signalintensitätsabfall des zirrhotischen Lebergewebes für die nicht erkannten tumorösen Läsionen verantwortlich war, sondern auch die Unterscheidung von karzinomatösen und benignen Läsionen erschwert war. Im Tierversuch zeigte Clement (49), dass der Signalintensitätsverlust nach KM-Injektion mit dem Schweregrad der Zirrhose abnimmt und stark vom dem histologischen Dekompensationsgrad abhängt. Hingegen korreliert nach Meinung von Yamashita (92) der Grad des Signalintensitätsverlusts nur

geringfügig mit der Leberfunktion. Er sagt laut Yamashita nichts über den Schweregrad der Parenchymerkrankung aus und soll für die Analyse der Leberfunktion nicht geeignet sein. Da der Gehalt an Kupfferschen Sternzellen und deren phagozytotische Aktivität in alkoholisch bedingtem und in posthepatischem Zirrhosegewebe unterschiedlich sein kann, ist laut Kawamori et al. (42) eine unterschiedlich starke Absenkung der Signalintensität nach Endorem®-Gabe je nach Genese der Zirrhose möglich.

Durch die Applikation eines superparamagnetischen Kontrastmittels wurden in der eigenen und den verglichenen Studien bei vorliegender Leberzirrhose die Detektion primärer und sekundärer Lebertumore erheblich verbessert. Besonders kleine hepatozelluläre karzinomatöse Läsionen konnten in der MR-Untersuchung mit Endorem® bei vorliegender Zirrhose besser nachgewiesen werden.

In Übereinstimmung zu den Ergebnissen einer Studie von Ebara et al. (18) weisen die unterschiedlichen Differenzierungstypen des primären Leberzellkarzinoms in unserer Studie schon in der nativen T2-gewichteten Bildgebung verschiedene Signalintensitäten auf (siehe Tab. 8). Nach Applikation von Endorem® als einem RES-Kontrastmittels zeigen tumoröse Knoten des primären Leberzellkarzinoms abhängig von ihrem histologischen Differenzierungsgrad ein spezifisches Kontrastmittelenhancement mit daraus folgendem unterschiedlichen Signalintensitätsverlust (siehe Abb. 3). In unserer Studie nehmen die z.T.gering, z.T. mässig differenzierten hepatozellulären Karzinome am geringsten Kontrastmittel auf, wohingegen die hochdifferenzierten HCC und die Mischtumore aus hepatozellulären und cholangiozellulären Anteilen die grösste durchschnittliche prozentuale Kontrastmittelaufnahme zeigen. Mit Ausnahme der undifferenzierten hepatozellulären Karzinome nimmt das HCC prozentual mit zunehmender Differenzierung mehr Kontrastmittel auf, d.h. der Signalverlust nimmt mit steigendem Differenzierungsgrad ab.

Alle untersuchten Differenzierungstypen des HCC zeigten sowohl bei Vorliegen von normalem als auch bei zirrhosischem Leberparenchym nach Gabe eisenoxidhaltiger Kontrastmittel eine deutliche Zunahme des Kontrast-Rausch-Verhältnisses von Läsion zu Leber. Besonders bei den hochdifferenzierten hepatozellulären Karzinomen konnte durch den Einsatz des superparamagnetischen Kontrastmittels die Kontrastierung zum umgebenden zirrhosischen Lebergewebe wesentlich verbessert werden. Das Kontrast-Rausch-Verhältnis wurde auch bei den z.T. gering, z.T. mässig differenzierten Karzinomen bei vorliegender Leberzirrhose deutlich gesteigert. Die Detektion hepatozellulärer Karzinome konnte besonders in zirrhosischem Gewebe, welches einen geringeren Signalverlust nach Endorem®-Gabe zeigt als normales Lebergewebe, durch den Einsatz superparamagnetischer Kontrastmittel erheblich verbessert werden.

Die Ergebnisse unserer Studie zum spezifischen Kontrastmittelenhancement der unterschiedlichen Differenzierungstypen des HCC korrelieren mit Ausnahme der Werte der zwei undifferenzierten Fälle mit den Auswertungen der verglichenen Studien. Da die Einzelwerte der Signalintensitäten bei den zwei undifferenzierten HCC-Fällen stark variieren, muss bei Betrachtung der Mittelwerte für das Enhancement und des C/N-Wertes von einer Messungenauigkeit

ausgegangen werden und sollten aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen werden.

In drei Studien von Vogl (79, 80, 82) zeigten die Läsionen von HCC-Patienten abhängig vom Differenzierungsgrad ein signifikantes Enhancement von Endorem® mit daraus folgendem Signalverlust. Während Patienten mit einem hochdifferenzierten HCC in manchen Fällen ein inhomogenes, leichtes Enhancement aufwiesen, liess sich bei Patienten mit einem undifferenzierten oder gering differenzierten Leberzellkarzinom kein signifikanter Signalintensitätsabfall nach SPIO-Gabe verzeichnen. Der abnehmende Kontrastunterschied zwischen HCC und gesundem Lebergewebe wurde bei zunehmenden Differenzierungsgrad von Vogl in seinen Studien damit erklärt, dass hochdifferenzierte hepatozelluläre Karzinome in unterschiedlichem Ausmass in der Lage sind Eisenpartikel aufzunehmen, da sie noch gesundes Leberparenchym im Tumor als Restgewebe regionär enthalten. Hingegen erfolgt bei niedrigdifferenziertem HCC, ähnlich wie bei Metastasen, keine Eisenaufnahme, da sie wie sekundär metastasierende Prozesse keine Kupfferschen Sternzellen mehr besitzen.

Kawamori und Mitarbeiter (42) kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass hochdifferenzierte primäre Leberzellkarzinome mehr Kupffersche Sternzellen zeigen als gering bis mässig differenzierte HCC-Läsionen. Da die hochdifferenzierten hepatozellulären Karzinome eine ähnliche Anzahl Kupffersche Sternzellen wie in adenomatösen Hyperplasien und dem umgebenden Lebergewebe zeigen, sind diese Läsionen laut Kawamori z.T. schwer zu unterscheiden. Die übrigen Differenzierungsarten des HCC können durch die eisenoxidverstärkte Kernspintomographie allerdings gut von hyperplastischen Knoten differenziert werden.

Im Vergleich zu den Studien von Vogl (79, 80, 82), die sich mit dem Verhalten der verschiedenen Differenzierungsgrade des HCC und ihrem Verhalten vor und nach Endorem®-Gabe unter Berücksichtigung relativ geringer Fallzahlen von insgesamt ca. drei Fällen pro Studie beschäftigen, kann in der eigenen Studie auf eine grössere Anzahl von HCC-Fällen bei der quantitativen Bildanalyse besonders bei den mittelgradig differenzierten Typen zurückgegriffen werden.

In der eigenen Studie zeichneten sich die Lebermetastasen bekannter Primärtumore und besonders die Metastasen maligner Insulinome durch ein geringes Absinken ihrer Signalintensität nach Endorem®-Gabe aus. Die Metastasen bekannter Primärtumore zeigten mit 4,74% nur ein geringes Kontrastmittel-enhancement, wohingegen die Metastasen maligner Insulinome mit 21,78% im Vergleich eine höhere Kontrastmittelaufnahme aufwiesen. Das gesunde Lebergewebe zeichnete sich nach Endorem®-Gabe durch einen deutlich hervortretenden Signalintensitätsverlust ab und dadurch konnte die genaue Abgrenzung zu den Metastasen sekundärer Lebertumore stattfinden. Der Kontrast Läsion zu Leber (*C/N-Wert*) konnte bei beiden Gruppen nach Kontrastmittelinfusion deutlich verbessert werden.

Die Ergebnisse der Enhancementwerte der Metastasen endokriner Insulinome weichen von den quantitativen Bildanalysen anderer Studien leicht ab, wohingegen die Ergebnisse der Lebermetastasen maligner extrahepatischer Primär-

tumore mit den Auswertungen der Fremdstudien korrelieren. Metastasen maligner Primärtumore ändern in der verglichenen Literatur (6, 15, 62, 70, 72, 79, 80, 82) ihre Signalintensität nicht oder nur geringfügig. Da sie im Vergleich zum HCC keine Kupfferschen Sternzellen enthalten, reichern fokale Leberläsionen extrahepatischer Tumore kein Kontrastmittel an und heben sich hyperintens zum umgebenden Lebergewebe ab. In den Studien von Vogl (79, 80, 82), Stark (72) und Saini (70) zeigten die detektierten Lebermetastasen nur eine minimale bis keine Kontrastmittelaufnahme und zeichneten sich in der Postkontrast-Bildgebung durch ein nahezu unverändertes Signal aus.

Laut Stark (72) können als Ergebnis des erhöhten Läsion-zu-Leber Signalintensitätsunterschiedes (*C/N-Wert*) besonders kleine Metastasen besser entdeckt werden und die Genauigkeit der Diagnose wird so verbessert. Diese Beobachtungen stehen in Korrelation zu den eigenen Ergebnissen bei Betrachtung der Metastasen extrahepatischer Tumore.

Bezüglich des Signalverhaltens der Lebermetastasen verschiedener extrahepatischer Primärtumore nach Eisenpartikel-Gabe liessen sich in einer Studie von Müller und Mitarbeitern (55) abhängig vom Primärtumor keine Unterschiede nachweisen. Bei Betrachtung maligner Lebertumoren, unabhängig von primärer oder sekundärer Genese, liessen sich mit Ausnahme des HCC auch in der Studie von Vogl (82) nur minimale Unterschiede im Signalverhalten nachweisen. Cholangiozelluläre Karzinome zeigen dort keinen signifikanten Signalverlust nach SPIO-Gabe. Abweichend zu den Ergebnissen der Studie von Vogl lässt sich in der eigenen Studie ein hohes Kontrastmittelenhancement der Klatskin- und cholangiozellulären Karzinome von 32,09% nachweisen. Der Kontrast von Leber und Läsion ist nativ schon höher als bei den übrigen in unserer Studie ausgewerteten Läsionen und wird durch den Einsatz von Eisenoxidpartikeln nur gering gesteigert. Die Abweichung bei den Ergebnissen der malignen Tumore der Gallenwege kann auf die geringe Anzahl der untersuchten Fälle zurückzuführen sein.

Die Studie von Hamm und Mitarbeitern (30) konnte ebenfalls nachweisen, dass die MRT mit superparamagnetischen Eisenpartikeln unter Einsatz einer optimierten Untersuchungstechnik die Detektion von Lebermetastasen durch die Erhöhung des Kontrastes von Leber und Läsion verbessert. In der Studie von Winter et al (89) zeigte sich bei jedem Patienten mit fokalen Läsionen eine signifikante Erhöhung des Läsion-Leber-Kontrastes in T2-gewichteten MR-Bildern nach Endorem®-Gabe.

Der Einsatz superparamagnetischer Eisenoxide in der Kernspintomographie verbessert nach den eigenen Ergebnissen korrelierend zu Fremdstudien die Detektion von Lebermetastasen durch einen erhöhten Kontrast zum umgebenden Lebergewebe und so kann eine bessere Darstellung der Ausdehnung der Läsionen vorgenommen werden.

Durch das unterschiedliche Aufnahmeverhalten von Eisenoxidpartikeln können benigne Läsionen laut verschiedener Autoren (26, 29, 79, 82) aufgrund des mehr oder weniger deutlichen Signalintensitätsverlustes von malignen Läsionen unterschieden werden. In unserer Studie wurden nur drei Fälle eines benignen Tumors untersucht. Die Hämangiome zeigten im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Studien kein auffallend stärkeres Absinken der Signalintensität im

Vergleich zu den analysierten malignen Läsionen. Die Signalintensität im nativen Bild glich der des gesunden Leberparenchyms, so dass eine Detektion im nativen Bild erschwert war. Nach Endorem®-Gabe sank die Signalintensität der Hämangiome allerdings nicht in gleicher Stärke wie die des Lebergewebes. Die Zyste zeigte bei einer deutlich hohen nativen Signalintensität von 66,28 postkontrast ein Absinken der Signalintensität auf 61,13 und wies sogar ein leicht positives Enhancement auf. Zum einen lässt sich die fehlende Übereinstimmung zu anderen Studien durch die äusserst geringe Fallzahl erklären, zum anderen ist die SPIO-Aufnahme von benignen Tumoren aufgrund der Variabilität der phagozytotischen Aktivität laut Weinbren (84) weniger vorhersehbar als bei malignen Läsionen. Benigne Läsionen weisen verschiedene Phagozytosefähigkeiten auf. Fokale noduläre Hyperplasien und Adenome enthalten gewöhnlich Kupffersche Sternzellen und zeigen phagozytotische Aktivität. Hämangiome enthalten zwar keine Kupfferschen Sternzellen, können aber Makrophagenaktivität zeigen, die beim Auftreten von innerer Blutung erhöht sein kann (84). Fokal noduläre Hyperplasien können, laut einer Studie von Paley et al. (62) zur Charakterisierung fokaler hepatischer Läsionen in der eisenoxid-verstärkten T2-gewichteten MR-Bildgebung, von hepatozellulären Adenomen und Karzinomen durch die spezifische Verteilung der Kupfferschen Sternzellen und der sich daraus ergebenden unterschiedlichen KM-Aufnahme gut differenziert werden. Auch Vogl beschreibt das signifikante Kontrastmittelenhancement primärer benigner Leberläsionen bei der Endorem®-unterstützten MR-Bildgebung in zwei Studien (79, 82). Trotz der von Kawamori (42) beschriebenen bildmorphologischen Ähnlichkeit von hochdifferenzierten hepatozellulären Karzinomen und adenomatösen Hyperplasien scheint in der eigenen Studie die Befundung der MRT-Untersuchungen nach Endorem®-Infusion von benignen Lebertumoren keine Schwierigkeiten bereitet zu haben, da bei Betrachtung des Gesamtkollektivs die benignen Lebertumoren in jedem Fall korrekt diagnostiziert wurden.

Für die **qualitative Auswertung**, die Zahl der Läsionen betreffend, ergibt sich eine leichte Einschränkung. Diese betrifft jedoch nicht nur das MRT, sondern gilt auch für sämtliche andere bildgebende Methoden wie Sonographie und Computertomographie. Das Auszählen von Läsionen bei nur wenigen Patienten kann lediglich eine Orientierung über die diagnostische Effizienz eines Kontrastmittels geben. Zum sicheren Nachweis bzw. Ausschluss von Läsionen wäre die chirurgische Exploration oder eine in-vivo-in-vitro-MRT-Korrelationsuntersuchung mit dem Leberresektat erforderlich. Da diese Korrelation in dieser Studie nicht vorlag, kann die Gesamtzahl der Leberläsionen unterschätzt worden sein. Trotzdem stellt die qualitative Bildanalyse eine gute Möglichkeit dar, um mit hinreichender Zuverlässigkeit den diagnostischen Wert des Einsatzes von Endorem® durch eine höhere Detektionsrate von Läsionen und ein verbessertes Kontrastverhalten, besonders beim Vorliegen von Leberzirrhose, deutlich zu machen.

Im Vergleich zu den nativen Aufnahmen fiel bei sieben der 21 begutachteten Kernspintomographien von HCC-Patienten nach Endorem®-Gabe die z.T. entscheidend höhere Anzahl der entdeckten tumorösen Läsionen mit Schwer-

punkt der kleinen, unter einem Zentimeter großen Knoten auf, die für die Therapie und die Prognose der Erkrankung von entscheidender Bedeutung waren. In zwei der 21 MRT-Untersuchungen bei HCC-Patienten konnten in einem Fall sechs und in einem anderen Fall sogar 22 Läsionen zwischen zwei und vier Zentimetern Grösse zusätzlich in der kontrastverstärkten-Schichtung erkannt werden. Da in zwei Fällen der nativen Bildgebung bei vorliegender Leberzirrhose sogar Läsionen über einer Grösse von vier Zentimetern entgangen waren, war bei der präoperativen bildgebenden Diagnostik als Entscheidungskriterium für die weitere Therapie und das Operationsausmass das mit Endorem® durchgeführte MRT dem nativen MRT überlegen. Wichtig für die frühzeitige Detektion war sicher auch die bessere differentialdiagnostische Abgrenzung zwischen fibrotischen Arealen, Regeneratknoten und den Läsionen eines primären Leberzellkarzinoms.

In der Bildgebung nach Gabe des superparamagnetischen Kontrastmittels fiel bei der Detektion von Metastasen maligner Insulinome bei zwei der vier MRT-Untersuchungen eine deutlich höhere Anzahl an Läsionen auf. Diese höhere Detektionsrate kann auch hier für den weiteren Therapieverlauf und die Prognose des Patienten von entscheidender Bedeutung sein.

Bei der qualitativen Bildanalyse in einer Studie von Vogl (79) wurden bei zwei von drei begutachteten Fällen mit primärem Leberzellkarzinom eine wesentliche Steigerung der Anzahl der detektierten Läsionen im MRT nach Endorem®-Gabe im Vergleich zum nativen Bild gefunden. In zwei HCC-Fällen entgingen der nativen Bildgebung zwei bzw. multiple Läsionen unter einem Zentimeter Grösse. In diesen zwei Fällen konnte gezeigt werden, dass in der Postkontrast-Bildgebung noch weitere Lebersegmente mit Läsionen durchsetzt waren, als in der nativen Bildgebung anzunehmen war. Korrelierend zu den Ergebnissen unserer Studie beeinflusst die MRT-Untersuchung mit superparamagnetischen Kontrastmittel die Diagnose und die daraus resultierende Therapieentscheidung bei HCC-Patienten in der Studie von Vogl (79) entscheidend. Weiterhin wurde beim Vergleich der nativen und der Postkontrast-Bildgebung bei sechs Patienten der Studie von Vogl (79) mit sekundär metastatischen Leberläsionen in vier Fällen durch Endorem®-Gabe eine therapieentscheidende Änderung der Diagnose herbeigeführt. Der Nachweis von Läsionen bei Lebermetastasen endokriner Tumore wurde bei einem von zwei untersuchten Fällen ebenso erheblich verbessert. Die Anzahl der detektierten Läsionen erhöhte sich insgesamt bei den sekundären Lebertumoren von 23 auf 45 post infusionem (79). In einer anderen Studie von Vogl (82) ermöglichten die KM-unterstützten Sequenzen die Detektion einer höheren Anzahl von Läsionen bei 19 von insgesamt 41 Patienten. Ausserdem ergab in dieser Studie die in acht Fällen durchgeführte in-vivo-in-vitro-MRT-Korrelationsuntersuchung mit dem Operationspräparat eine zusätzliche Anzahl von Läsionen bei den sekundären Lebertumoren in zwei Fällen. In zwei weiteren Fällen wurde jeweils eine Läsion mit einem Durchmesser kleiner als 10 Millimeter zusätzlich in der Postkontrast-Sequenz im tumordurchsetzten Gewebe dokumentiert. In zwei Fällen ergab sich die Bestätigung einer in der Bildgebung nach SPIO-Gabe fraglichen zusätzlichen Läsion. In einer dritten Studie von Vogl et al. (81) ergab sich in Korrelation mit der Histopathologie und dem klinischen Follow-up eine

Sensitivität der eisenunterstützten MRT von 93% und eine Spezifität von 92% für das HCC.

Auch in einer Studie von Ros et al. (67) wurde die Überlegenheit der MRT-Untersuchungen mit Endorem® deutlich. Die Anzahl zusätzlich erkannter Läsionen in der T2-gewichteten, eisenoxidverstärkten Sequenz stieg bei 27% der Patienten im Vergleich zur nativen T2-gewichteten Sequenzen an. In einer Studie von Stark et al. (72) bei 0,6 Tesla wurde durch den Einsatz von eisenoxidhaltigem Kontrastmittel unter verschiedenen Dosisierungen (10-50 $\mu\text{mol/kg}$) in jeder untersuchten Sequenz die Anzahl der Lebermetastasen mit bis zu 304 zusätzlich erkannten Läsionen signifikant zur Anzahl in der in der nativen Sequenz gefundenen Herde erhöht. Ros et al. (67) und Winter et al. (89) bestätigten die Ergebnisse unserer Studie auch in der Beurteilung, dass der Einsatz von Endorem® den Kontrast, die diagnostische Sicherheit und die Detektion zusätzlicher Läsionen effektiv verbessert. Winter et al. (89) fanden in sieben von 21 Fällen in der SPIO-verstärkten T2-gewichteten Bildern eine zusätzliche Anzahl an Läsionen im Vergleich zur nativen Bildgebung. Bei Analyse der kontrastmittelverstärkten T1-gewichteten MRT-Bildern konnte allerdings nur eine zusätzliche Läsion im Vergleich zu den nativen T1-gewichteten Aufnahmen festgestellt werden. Nur in einer Studie von Duda und Mitarbeitern (17) an einem kleinen Patientenkollektiv bei hoher Feldstärke (1,5 Tesla) liess sich auf konventionellen SE-Bildern keine signifikante Verbesserung der Detektionsrate durch den Einsatz von Endorem® nachweisen. Die Autoren führten dies zum Teil auf das eventuell höhere Signal/Rausch-Verhältnis bei T2-gewichteten Pulssequenzen bei hohen Magnetfeldstärken zurück. Hingegen wurde in einer Studie von Hamm und Mitarbeitern (30) gerade bei 1,5 Tesla die Detektion kleinerer unter 15 mm grosser Metastasen verbessert, bei grösseren metastatischen Prozessen von sekundären Lebertumoren konnte kein Unterschied zwischen nativer und Postkontrast-Bildgebung festgestellt werden.

Uneinheitlich wird die diagnostische Leistung des SPIO-MRT bei der Detektion kleinerer Läsionen bewertet. Verschiedene Studien zeigen, dass die präoperativ durchgeführten bildgebenden Verfahren bei der Erkennung von Läsionen unter einem Zentimeter Grösse eingeschränkt sind (25, 28, 33, 74, 83). In den Studien von Stark et al. (72) und Yamamoto et al. (91) ergab sich eine Nachweisratensteigerung für kleine HCC-Läsionen. In der Studie von Müller und Mitarbeitern (55) wurde in der Postkontrast-Bildgebung ebenfalls eine höhere Anzahl kleinerer Läsionen nachgewiesen, aber dort stieg auch die Anzahl falsch-positiver Befunde als Folge reduzierter Diskriminierung zwischen Gefässquerschnitten und kleinen Läsionen an. Hamm und Mitarbeitern (30) empfahlen in einer Studie zur Verbesserung der Detektion von Lebermetastasen das MRT mit Endorem® in Verbindung mit einer schnellen, T2-gewichtete Pulssequenz (PSIF 10/15/15°), die zwar nicht den hohen Kontrast einer T2-gewichteten SE-Sequenz ermöglicht, aber die intrahepatischen Gefässe signalfrei darstellt und so als Hilfe zur Differenzierung von Läsion und Gefäss dient. Yamamoto et al. (91) bewerteten bei vorliegender Leberzirrhose zur Detektion besonders kleiner hepatozellulärer Karzinome hingegen die Protonendichte-gewichteten und FLASH-Sequenzen als überlegene Technik bei der SPIO-MRT.

Die bessere subjektive Abgrenzbarkeit der Läsionen und die höhere Detektionsrate von Läsionen, besonders bei vorliegender Leberzirrhose, spricht für die diagnostische Effizienz des Kontrastmittels Endorem® (siehe Bildbeispiel Fall 2 (Bild 3&4)).

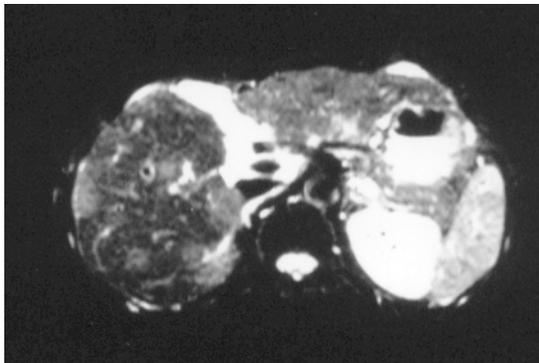


Bild 3

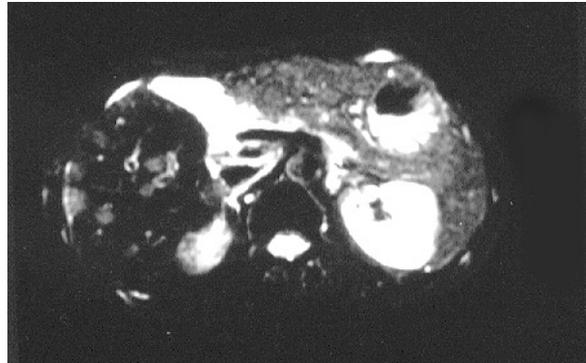


Bild 4

Fall 2: Hepatozelluläres Karzinom bei vorliegender Leberzirrhose

Anamnese: Bei der 45-jährigen Patientin fallen sonographisch im Rahmen einer Kontrolluntersuchung bei bekannter chronisch aktiver Hepatitis B und Zirrhose multiple Leberläsionen, ein stark erhöhter AFP-Wert und eine vergrößerte Leber auf. Ein Computertomogramm bestätigt den Nachweis zahlreicher Herde in der Leber, kann aber differentialdiagnostisch keine eindeutige Zuordnung treffen und ein MRT mit Endorem® wird empfohlen. In der Kernspintomographie mit Endorem® (**Bild 4**) können neben der wesentlich anschaulicheren und ausgeprägteren Darstellung zusätzliche Satellitenherde im Vergleich zum nativen MRT (**Bild 3**) mit einer max. Größe von 3,5 cm nachgewiesen werden. Diese multiplen Rundherde werden als diffus infiltrierendes HCC mit zusätzlicher Leberfiliarisierung eingestuft. Dieser Befund bestätigt sich histologisch. Die Patientin wird einer palliativen Chemotherapie unterzogen.

Fazit: Die erschwerte Differenzierbarkeit einer Leberläsion im zirrhotischen Lebergewebe wird durch die Applikation des Kontrastmittels Endorem® verbessert. Ausserdem werden auch kleinere Läsionen um einen Zentimeter Grösse abgrenzbar.

Um die Wertigkeit der Kernspintomographie mit Endorem®-Infusion zu verdeutlichen, werden nachfolgend die Resultate der computertomographischen Untersuchungen und der Sonographie besprochen. Zunächst erfolgt die Wertung und Diskussion zur **Computertomographie**.

Bei der diagnostischen Abklärung fokaler Leberläsionen ist die Computertomographie eine weit verbreitete und etablierte Methode. Die diagnostische Aussagekraft der Computertomographie ist in hohem Masse von der technischen Qualität des Scanners abhängig. Die CT-Untersuchungen wurden in dieser Studie an einem konventionellen dynamischen CT-Scanner durchgeführt. Bei Betrachtung der CT-Untersuchungen der HCC-Patienten wurden der detektierten Läsion in jedem Fall eine richtige Diagnose zugeordnet. Allerdings erschien eine eindeutige Klassifizierung der Läsionen bei den 21 HCC-Patienten mit Leberzirrhose erschwert. In 12 der 24 ausgewerteten CT-Untersuchungen der HCC-Patienten konnte kein eindeutiger Befund der Bildmorphologie der Läsion zugeordnet werden. Das angegebene differentialdiagnostische Spektrum umfasste neben der Verdachtsdiagnose des HCC in der Regel den Verdacht auf Lebermetastasen. In sieben Fällen wurde direkt empfohlen, ein SPIO-MRT aufgrund der nicht eindeutigen Bildmorphologie durchzuführen. Bei Betrachtung der insgesamt 51 CT-Untersuchungen des Gesamtkollektivs fiel auf, dass in 25 Fällen keine eindeutige Diagnose gestellt wurde und differentialdiagnostisch mehrere Erkrankungen nicht eindeutig aus-

geschlossen werden konnten. Bei Betrachtung des Gesamtkollektivs fand bei vier von 51 CT-Untersuchungen eine falsche Zuordnung statt. In drei dieser Fälle wurden die Läsionen falsch negativ eingestuft.

Die Läsionen des primären Leberzellkarzinoms können bei gleichzeitiger Leberzirrhose eventuell nur schwer vom Restparenchym abgrenzbar sein ⁽³⁾. Besonders Regeneratknoten, die in jeder zirrhotischen Leber auftreten und bei dysplastischer Entartung als Vorbote eines HCC gelten, sind schwer vom HCC zu unterscheiden, da der Tumor bei zugrundeliegender Zirrhose sich häufig diffus spreizend über die Leber ausbreitet ⁽⁴⁷⁾. In einer Studie zur Beobachtung der Bildgebung der Leber bei fortgeschrittener Leberzirrhose ⁽¹⁶⁾ konnten im CT nur in einem Viertel der Fälle Regeneratknoten richtig eingestuft bzw. erkannt werden. Eine Studie von Baron und Mitarbeiter ⁽³⁾ zeigte, dass mehr als 40% der HCC-Knoten bei vorhandener Leberzirrhose im Spiral-CT nicht zu ermitteln waren. Wie auch im Fallbeispiel 2 (*Bild 3 und 4*) zu ersehen, erschwert eine vorliegende Leberzirrhose die Differenzierung und Diagnostik eines primären Leberzellkarzinoms im CT und kleinere Läsionen entgehen der Darstellung im CT. Die Kombination von Bildern der arteriellen Phase und Bildern der portalvenösen Phase (*biphasisches Spiral-CT*) soll deutlich die Detektionsrate kleiner HCC-Läsionen im Vergleich zum konventionellen dynamischen CT erhöhen und wird bei dem Verdacht auf ein HCC empfohlen ^(4, 61).

Die **Sonographie** wird als primäre Untersuchungsmodalität für das Screening von Risikopatienten für die Entwicklung eines HCC weitläufig zur Detektion fokaler Läsionen eingesetzt. Die Mehrzahl der 26 HCC-Patienten wurde aufgrund besonderer Risikoparameter (*Zirrhose (n=21), Z.n. Hepatitis B/C (n=20), Alkoholabusus (n=7), erhöhter AFP-Wert (n=20)*) einer Sonographie unterzogen. Bei den 32 ausgewerteten Ultraschalluntersuchungen der 26 HCC-Patienten wurde in 14 Fällen die eindeutige Diagnose HCC gestellt. In 15 Fällen wurden weitere differentialdiagnostisch mögliche Befunde genannt. In drei Fällen wurde die später histologisch als HCC eingestufte Läsion nicht als solche erkannt und als benigne Veränderung (*Regeneratknoten*) eingestuft. Die hohe Treffsicherheit der Diagnose der sonographischen Untersuchung trotz der in der Literatur beschriebenen nicht eindeutigen Erscheinung des HCC im Ultraschallbild, lässt sich durch die Kenntnis der Klinik des Patienten, durch die vorher durchgeführten körperlichen Untersuchungen und Laborbestimmungen erklären. Besonders der zumeist schon auf dem Anforderungsschein für die Sonographie vermerkte erhöhte AFP-Wert und das Vorliegen anderer Risikofaktoren scheint in den meisten Fällen bei entsprechendem sonographischen Erscheinungsbild den Verdacht auf ein HCC untermauert zu haben. Die Kenntnis der klinischen Vorgeschichte und der Risikoparameter muss allerdings auch bei der computertomographischen Untersuchung unterstellt werden. Hier konnte bei 12 der 24 durchgeführten Computertomographien eine eindeutige Aussage zum Vorliegen eines HCC gemacht werden, die mit dem histologischen Ergebnis übereinstimmte. Allerdings wurden im Vergleich zur Sonographie ähnlich häufig verschiedene Differentialdiagnosen zur Befundung der Läsionen angegeben. Das sonographische Screening für primäre Leberzellkarzinome ist der Untersuchung des Alpha-Fetoprotein-Wertes bei der Detektion des HCC laut

verschiedener Autoren (46, 59) überlegen. Colombo (11) und Larcos (46) konnten in ihren Studien bei HCC-Patienten mit chronischer Hepatitis oder Zirrhose aber keine Abnahme der Gesamtmortalität durch das sonographische Screening feststellen. Die Untersuchungen von Zoli (93) zeigten hingegen, dass eine regelmässige Ultraschallkontrolle in drei bis sechs Monatsintervallen und die Kontrolle der prognostischen Faktoren bei Patienten mit Leberzirrhose zu einer besonders hohen Früherkennungsrate führt, welche die Prognose und Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten der Studie von Zoli und im eigenen Patientengut höchstwahrscheinlich verbessert hat.

Zusammenfassend kann zur Sonographie ausgeführt werden: Die Sonographie zum Screening von Risikopatienten oder als Eingangsuntersuchung parallel zu Blut-Laboruntersuchungen ist sicher das sinnvollste und kostengünstigste Verfahren.

Die vergleichende Auswertung der bildgebenden Verfahren für die eindeutige Diagnose des primären Leberzellkarzinoms soll nachfolgend vorgenommen werden. Dazu sind einige Anmerkungen angebracht:

Bei dem Versuch der **statistischen Auswertung** der verschiedenen bildgebenden Verfahren und der Berechnung der diagnostischen Effizienzparameter, wie z.B. Sensitivität oder Spezifität, für die richtig erkannte Anzahl, Lage und Grösse der Läsionen stiess die Studie an ihre Grenzen.

Die Befundverifizierung erfolgte in 48 Fällen über eine histologische Abklärung durch Biopsie, Sektion oder anhand eines Operationspräparates und in acht Fällen durch ein Langzeit-follow-up unter Auswertung und Kenntnis aller klinischen Informationen und Kontrolluntersuchungen. Der histologische Befund gab nicht in allen Fällen Auskunft über tatsächliche Grösse der Läsion, genaue Anzahl und Lage im Organ. Es wurde keine in-vivo-in-vitro-MRT-Korrelationsuntersuchung mit dem Operationspräparat nach erfolgter Resektion oder eine intraoperative Ultraschalluntersuchung durchgeführt, so dass ein Vergleich zwischen den radiologischen Befunden und dem tatsächlich vorliegenden Zustand nicht möglich war. In zwei verschiedenen Studien von Vogl (79, 83) wurde eine in-vivo-in-vitro-MRT-Korrelationsuntersuchung bei einem Teil des Patientenkollektivs durchgeführt. Diese Art der Kontrolle von Diagnosen der bildgebenden Verfahren und der Histologie wurde nur in den genannten Studien verwendet. Eine statistische Auswertung mit Berechnung von Effizienzparametern für Sonographie, CT und MRT war in unserer Studie nur in Bezug auf die Richtigkeit der Diagnose, d.h. die richtige Artklassifizierung der Läsion, nicht aber in Bezug auf Anzahl, Grösse und Lage im Organ möglich.

Zum anderen konnte aufgrund der Retrospektivität der Auswertung der radiologischen Befunde die native MRT-Aufnahme nicht direkt mit der SPIO-MRT verglichen werden, da die meisten Befunde nicht klar zwischen der nativen und der nach Kontrastmittelinfusion erfolgten Bildgebung in Vorzeichen, Grösse, Anzahl und spezifischer Darstellung der Läsion in den verschiedenen Sequenzen differenzierten. Es erfolgte zumeist die zusammenfassende Beschreibung und Beurteilung der verschiedenen Sequenzen, so dass hier kein statistisch einwandfreier Vergleich zwischen nativen und MRT-Sequenzen nach Endorem® möglich war. Der Vergleich zwischen der nativen

und der SPIO-MRT unter spezieller Betrachtung von Anzahl, Grösse der Läsionen und Art des Enhancements wurde von einem erfahrenen Radiologen anhand von 32 vorliegenden MRT-Untersuchungen in der qualitativen Auswertung der MRT-Bilder dieser Studie erbracht. Hierbei konnte der direkte Vergleich zwischen nativer und kontrastmittelverstärkter Magnetresonanztomographie mit Endorem® gezogen werden. Hier konnte gezeigt werden, dass bei den 21 ausgewerteten MRT-Untersuchungen der HCC-Patienten nach KM-Gabe in sieben Fällen eine deutlich erhöhte Anzahl von hepatozellulären Rundherden zur Ansicht kamen.

Der direkte Vergleich der Anzahl an richtig oder falsch erkannten Läsionen im konventionellen CT zur nativen MRT-Untersuchung fand aus oben genannten Gründen nicht statt. In einer Studie ⁽⁸⁷⁾ von 1990 zum Vergleich der Sensitivitäten der verschiedenen bildgebenden Verfahren (*Sonographie/CT/MRT*) bei der Detektion von Lebermetastasen gastrointestinaler Primärtumore wurden die Ergebnisse der nativen MRT (1,5 T) einem dynamischen Bolus-CT (*Ultravist®*) gegenüber gestellt. Das dynamische CT zeigte dort im Vergleich zu MRT (63%) und Sonographie (53%) die höchste Sensitivität (68%) für die Detektion von Metastasen. Obwohl Läsionen zwischen 1-2 cm Grösse in der Kernspin- und Computertomographie in der Studie von Wernecke ⁽⁸⁷⁾ ungefähr gleich häufig zur Darstellung kamen, war die Detektionsrate kleinerer Läsionen (*unter 1 cm*) von Lebermetastasen im nativen MRT wesentlich schlechter als im CT. In einer Studie von Winter ⁽⁹⁰⁾ zur Detektion des früh fortschreitenden HCC („*early advanced hepatocellular carcinoma*“) im konventionellen Standard-CT und nativen MRT unterschieden sich die Sensitivitäten beider Verfahren kaum voneinander (CT: 81%, MRT: 83%).

Bei der statistischen Auswertung der Korrektheit der gestellten Diagnosen in Bezug auf den histopathologischen Befund bei den sonographischen, computertomographischen und der kernspintomographischen Untersuchungen fiel auf, dass viele der Befunde keine sichere Dignitätszuordnung der detektierten Läsion trafen und verschiedene Differentialdiagnosen angegeben wurden. Es wurde sich häufig bestimmter Phrasen bedient (z.B.: „*kein sicherer Nachweis von...*“/„*es könnte sich um... handeln, aber es ist nicht auszuschliessen, dass...*“), die eine eindeutige und klare Zuordnung der Diagnose für eine statistische Auswertung nicht zulassen und auf Schwierigkeiten des Untersuchers hinwiesen, den Befund eindeutig zu klassifizieren. Den untersuchenden Radiologen war z.Z. der Aufnahme nicht bewusst, dass ihre Befunde später in einer Studie ausgewertet werden würden, so dass nicht der Zwang vorlag, eine detektierte Läsion in ihrer Dignität eindeutig zu klassifizieren, sondern es galt im Sinne der klinischen Fragestellung zu einem Urteil zu kommen. Im Vergleich zu anderen Studien (30, 72, 79, 83), bei denen die Untersuchungen unter speziellen Gesichtspunkten und Massgaben ausgewertet wurden und bei denen die Untersucher zu einer eindeutigen Zuordnung kommen mussten, fand hier die Befundung unter den Bedingungen des normalen Klinikalltags statt.

Zum anderen sind die Formulierungen, die die Auswertung der Treffsicherheit der Diagnosen in dieser retrospektiven Studie erschweren, sicher Teil des radiologischen Alltags und normales Stilmittel der Befundung einer Untersuchung.

Die Errechnung der diagnostischen Effizienzparameter bezüglich der Richtigkeit der Diagnosen der bildgebenden Verfahren konnte nicht erfolgen, da hierzu eine eindeutige Zuordnung in jedem Fall notwendig gewesen wäre. Diese für die Berechnung der statistischen Effizienzparameter der Studie erschwerenden Umstände sind aber als wichtige Aussage dieser Studie zu sehen, da die realistische Alltagssituation in der Klinik mit all ihren Schwierigkeiten der exakten Zuordnung und der eventl. Unsicherheit bei komplizierten Ausgangssituationen widergespiegelt wird. Die künstlich geschaffene Auswertungssituation im Rahmen einer prospektiven Studie kann unter Umständen den Untersucher dazu zwingen, sich auf eine einzige Diagnose festlegen zu müssen, obwohl er die Situation im Klinikalltag, ausserhalb der Vorgaben einer Studie, nicht als so eindeutig gewertet hätte und eher noch andere Differentialdiagnosen in Betracht gezogen hätte. Zur Berechnung statistischer Daten wie der Sensitivität oder der Spezifität einer Methode muss ein eindeutig zugeordneter Befund vorliegen. Für die Situation in der Klinik, für den Patienten und das weitere therapeutische Vorgehen ist sicherlich die vorliegende reale Situation von entscheidender Bedeutung. Eine eindeutig formulierte Diagnose scheint hier die Sicherheit des Untersuchers hinsichtlich der Eindeutigkeit der befundeten Dignität der Läsionen widerzuspiegeln. In zwei Studien von Helmberger (32, 33) galt die fehlende Eindeutigkeit bzw. ein unklarer Befund im Spiral-CT ausserhalb der Studie als Eingangskriterium für die Studie, um CT und MRT in einem möglichst realistischen Szenario zu vergleichen. Diese Befunde mussten allerdings in der einen Studie (32) im Rahmen einer Konsensus-Auswertung anschliessend genau zugeordnet werden. In der anderen Studie (33) wurde die diagnostische Sicherheit bei der Charakterisierung einer Läsion mit einem drei-stufigen Score bewertet, der die Eindeutigkeit bzw. die Unsicherheit der Charakterisierung berücksichtigte.

Ein weiterer zu beachtender Punkt beim Vergleich zu anderen prospektiven Studien ist, dass den Untersuchern hier die Klinik der Erkrankung und die vorher gestellten Diagnosen und Untersuchungsergebnisse anderer bildgebender Verfahren und Voruntersuchungen bei der Befundung der Bilder vorlag. Für die objektive Aussagekraft in Bezug auf die Wertigkeit einer speziellen Methode ist die Erstellung einer Diagnose ohne Kenntnis der Voruntersuchungen, der klinischen Daten (z.B. *erhöhter AFP-Wert, erhöhte Leberenzyme*) und der Vorerkrankungen im Rahmen einer Blindstudie sicher unerlässlich. Allerdings bleibt zu bedenken, dass im Klinikalltag, in dem Diagnosen und sich daraus ableitende wichtige Therapiestrategien für den Patienten entwickelt werden, äusserst selten eine Situation vergleichbar einer Blindstudie vorliegt. Die Diagnosen werden in Abstimmung mit den internistischen Daten und unter Berücksichtigung der Diagnosen anderer bildgebender Verfahren gestellt.

Der geringe Anteil auf einen speziellen Befund festgelegten Diagnosen bei der Computertomographie ist möglicherweise auf das Wissen des Untersuchers zurückzuführen, dass das CT durch die SPIO-MRT ergänzt werden könnte und so weitere Möglichkeiten in der bildgebenden Diagnostik zur Verfügung stehen, um die Diagnose so weit wie möglich abzusichern. Die Empfehlung im Bericht der CT-Untersuchungen ein MRT mit Endorem® durchzuführen, wurde in mehr als 50% der Fälle gegeben. Trotz Berücksichtigung dieses Umstandes bleibt auffällig, dass bei Betrachtung der CT-Befundung des Gesamtkollektivs nicht nur vier falsche Zuordnungen getroffen wurden, sondern auch die Anzahl der richtigen Diagnosen im Vergleich zu denen mit nicht eindeutig zuzuordnender Typencharakterisierung geringer war. Ausserdem wurden als Indikationen für die Kernspintomographie mit Endorem® in der Gruppe der HCC-Patienten in 42% der Fälle ein nicht eindeutig zuzuordnender Befund oder schlechte Auswertbarkeit in der Computertomographie genannt.

Generell ist es bei den Ergebnissen zur Wertigkeit der Computertomographie im Vergleich zu den Ultraschall- und MRT-Untersuchungen in der eigenen Studie sicher entscheidend zu beachten, dass im Vergleich zu anderen Studien (z.B.: 32, 33, 55) kein Spiral-CT verwendet wurde. Die Bedeutung des CT zur Detektion hepatozellulärer Karzinome lag nach den Resultaten unserer Studie weit hinter dem des MRTs zurück. Da die diagnostische Aussagekraft des CT in hohem Masse von der technischen Qualität des Scanners abhängt, muss davon ausgegangen werden, dass bei Verwendung eines Computertomographen der neueren Generation die Ergebnisse weitaus besser ausgefallen wären.

Wertet man noch einmal die drei bildgebenden Verfahren im Zusammenhang, so ergibt sich folgendes Bild: Die Sonographie ordnete in drei von 32 Untersuchungen (*HCC-Patienten*) bzw. sogar in 10 von 66 Untersuchungen (*Gesamtkollektiv*) den Läsionen falsche Diagnosen zu. Besonders der hohe Anteil der falsch negativen Zuordnungen war auffällig. Der Anteil der eindeutigen Angaben zur Art der detektierten Läsion war in der Sonographie im Vergleich zur Computertomographie sowohl bei den HCC-Patienten als auch beim Gesamtkollektiv leicht geringer. Im CT wurden beim Kollektiv der HCC-Patienten mehr richtige Einordnungen als in der Sonographie getroffen. In der Gruppe der HCC-Patienten stimmten alle im CT eindeutig zugeordneten Diagnosen mit dem histopathologischen Befund überein, es wurden keine falschen Zuordnungen gemacht. Bei Betrachtung des Gesamtkollektivs werden im CT in drei von 51 Fällen falsch negative Zuordnungen und in einem Fall eine falsch positive Befundung getroffen. Sowohl beim Gesamtkollektiv als auch bei den HCC-Patienten wurden in ungefähr der Hälfte der Fälle ein Spektrum von Differentialdiagnosen angegeben. Im Vergleich dazu wurde in der Studie von Helmberger (33), in der die diagnostische Sicherheit des Untersuchers zur Eindeutigkeit der Charakterisierung in einem dreistufigen Score festgehalten wurde, im Spiral-CT in 12% der Fälle eine unsichere Charakterisierung mit geringer diagnostischer Sicherheit festgestellt. Bei der Betrachtung der Diagnosen des nativen MRT und der SPIO-MRT bei der Helmberger-Studie war in 100% eine eindeutige Charakterisierung möglich.

Die Diagnosen der 32 MRT-Untersuchungen unserer Studie wiesen keine falschen Zuordnungen auf, aber im Gegensatz zur Helmberger-Studie (33) konnten fünf Befunde nicht eindeutig charakterisiert werden. Bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs wurden bei 66 MRT-Untersuchungen mit Endorem® in 13 Fällen Differentialdiagnosen angegeben und in einem Fall wurde eine falsch negative Zuordnung getroffen.

Ein weiterer möglicher Erklärungsansatz für die hohe Anzahl nicht eindeutig zuzuordnender Befunde in der Computertomographie und der Sonographie ist die bildmorphologische Ähnlichkeit von primären Leberzellkarzinomen und Metastasen, die sich in Hinblick auf ihre diagnostischen Kriterien in diesen bildgebenden Verfahren kaum unterscheiden (*siehe Tab. 2*). Es erscheint nicht verwunderlich, dass besonders in den CT-Befunden der HCC-Patienten, neben fokalen nodulären Hyperplasien, Metastasen mit dem Bild des HCC am häufigsten verwechselt wurden. Von den 12 der 24 CT-Untersuchungen an HCC-Patienten, die Schwierigkeiten bei der eindeutigen Artdiagnostik der Läsionen zeigten, beinhalteten in 10 Fällen die angegebenen Differentialdiagnosen die Befunde HCC und Metastase. Aber auch bei den 32 MRT-Untersuchungen der HCC-Patienten konnte in zwei von fünf Fällen, in denen keine eindeutige Typencharakterisierung angegeben wurde, die Möglichkeit des Vorliegens einer Metastase nicht ausgeschlossen werden. In einem der fünf Fälle mit nicht eindeutiger Bildmorphologie konnte das Vorliegen eines Regeneratknotens nicht eindeutig von einem HCC abgegrenzt werden. Auch Lüning (49) führt in seiner Studie zum Vergleich der Treffsicherheit von nativ MRT, CT und Sonographie die hohe Rate nicht-entscheidbarer und fehldiagnostizierter Befunde im CT und der Sonographie auf diese bildmorphologische Ähnlichkeit zurück. Dort wird das HCC bildmorphologisch am häufigsten mit Metastasen verwechselt.

Der hohe Anteil der nicht klar zugeordneten Befunde in der Auswertung der CT-Bildgebung im Vergleich zum MRT spricht für die subjektiv schwierigere Beurteilung der Lebersituation bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom bei zumeist zugrundeliegender Leberzirrhose. Bei insgesamt 18 der 24 betrachteten CT-Untersuchungen lag bei den Patienten eine Leberzirrhose vor. Besonders bei diesen Patienten war die eindeutige Zuordnung einer Diagnose zur detektierten Läsion erschwert.

Letztendlich wurden in dieser Studie mehr als 70% der endgültigen, durch die Histologie bestätigten, Diagnosen mit der kontrastmittelverstärkten Computertomographie korrekt gestellt, d.h. die richtige Diagnose war im Spektrum der Differentialdiagnosen enthalten. Diese Befunde wurden durch die Magnetresonanztomographie mit Endorem® im wesentlichen bestätigt, jedoch zeigte die SPIO-MRT zumeist eine therapierelevante und zusätzliche Anzahl von Läsionen und führte eine entscheidende Änderung der weiteren Vorgehensweise herbei.

Um zu verdeutlichen, welche diagnostischen Schwierigkeiten sich in der Regel bei vorgeschädigter Leber durch Fibrosierung, Zirrhose oder Entzündung ergeben können, seien zwei typische Bildvergleiche (*Bildbeispiele Fall 3 (Bild 5&6), Fall 4 (Bild 7&8)*) jeweils mit dem computertomographischen Bild und dem korrelierenden Postkontrast-MRT bildlich wiedergegeben. (*Die vergrößerten und abfotografierten Bilder können zur Detailansicht im Anhang begutachtet werden.*)

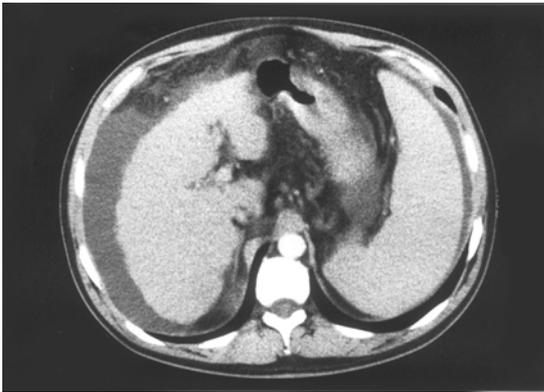


Bild 5

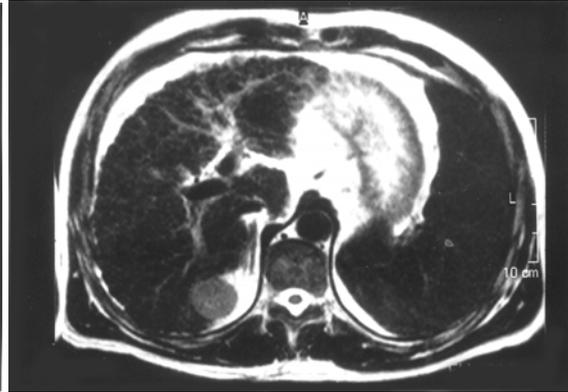


Bild 6

Fall 3: Hepatozelluläres Karzinom auf dem Boden einer Leberzirrhose

Anamnese: Bei einer sonographischen Kontrolluntersuchung aufgrund bekannter Leberzirrhose im Stadium Child-B bei HBS-Antigen und HDV-positiver chronischer, nicht replikativer Hepatitis fällt bei dem 50-jährigen Patienten eine echoarme, HCC-verdächtige Läsion auf. Die daraufhin angefertigte Computertomographie kann keine tumorsuspekten Raumforderung abgrenzen (**Bild 5**). Sieben Tage später wird in der Kernspintomographie mit Endorem® der in der Sonographie geäußerte Verdacht auf ein hepatozelluläres Karzinom bestätigt (**Bild 6**). Nach der histologischen Sicherung des Befundes, die den aufgefallenen Rundherd als hepatozelluläres Karzinom bei fortschreitender, dekompensierter Zirrhose einstuft, wird der Patient einer Lebertransplantation unterzogen.

Fazit: Die Leberzirrhose erschwert die Darstellung des hepatozellulären Karzinoms im CT. Erst in der Kernspintomographie mit Endorem® ist der Rundherd sehr gut abgrenzbar und wird als HCC eingestuft.

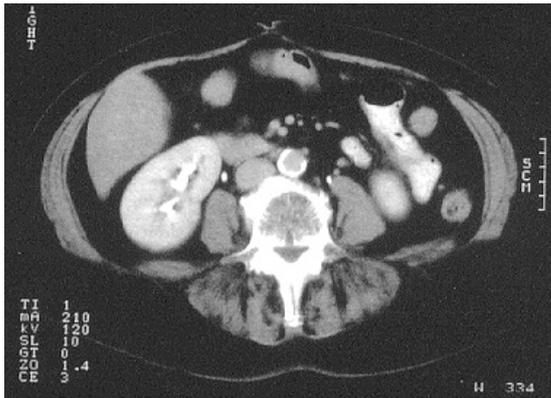


Bild 7

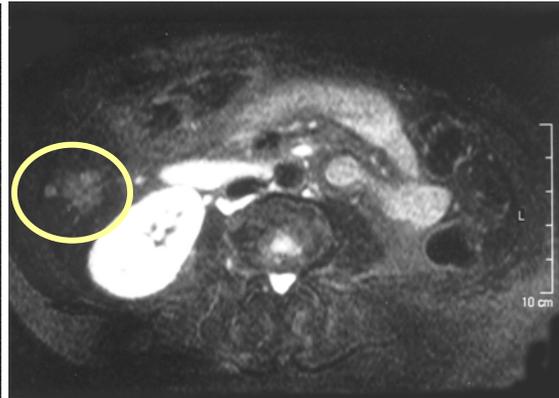


Bild 8

Fall 4: Hepatozelluläres Karzinom, chron. Hepatitis-C

Anamnese: Bei bekannter durchgemachter Hepatitis C, erhöhtem AFP-Wert und erhöhten Transaminasen kommen in der Sonographie der 70-jährigen Patientin ein echoarmer Herd im rechten Leberlappen zur Darstellung, der als malignomverdächtig eingestuft wird. Die Leberpunktion ergibt eine mittelgradige Parenchymverfettung, aber keinen Anhalt auf Malignität.

Sonographische Kontrolluntersuchungen während der nächsten sechs Monate zeigen eine leichte Größenprogression des Herdes. Durch eine 2. Leberpunktion wird die Verdachtsdiagnose hepatozelluläres Karzinom bestätigt. Im zur präoperativen Diagnostik angefertigten CT des Abdomens (**Bild 7**) stellt sich das Leberparenchym weiterhin völlig unauffällig dar.

Eine 11 Tage später angefertigte Kernspintomographie mit Endorem® (**Bild 8**) bestätigt den dringenden Verdacht auf ein HCC und die Patientin wird zur Leberteilresektion aufgenommen.

Fazit: Der sonographisch erhobene Befund eines HCC kann in der Computertomographie nicht nachvollzogen werden, da durch die Leberverfettung sich das Gewebe der Raumforderung angeglichen hat. Erst das MRT mit Endorem® liefert eine eindeutige Diagnose.

Die diagnostische Überlegenheit der eisenoxidverstärkten MRT gegenüber der nativen MRT und der kontrastmittelverstärkten Spiral-CT sowohl hinsichtlich der Anzahl der richtig positiv entdeckten Läsionen der Leber als auch für die daraus abgeleiteten Diagnosen wurden in verschiedenen Studien (6, 32, 33, 49, 55, 67, 89) bestätigt.

Die Überlegenheit der eisenoxidverstärkten T2-gewichteten Sequenzen in der Darstellung maligner Leberläsionen im Vergleich zur kontrastverstärkten CT und eisenoxidverstärkten T1-gewichteten MRT-Sequenz konnte in einer Studie von Ros et al. (67) eindrucksvoll gezeigt werden. Dort kamen bei 40% der Patienten in kontrastverstärkten T2-gewichteten MRT-Bildern zusätzliche Läsionen zur Darstellung, die dem kontrastverstärkten CT entgingen. Die Detektion dieser zusätzlichen Läsionen, die ungefähr zur Hälfte in einem Lebersegment entdeckt wurden, das vor der T2-gewichteten, mit Endorem® unterstützten Sequenz als nicht befallenes Segment galt, war für das weitere therapeutische Vorgehen von entscheidender Bedeutung (67). Die Studie von Winter et al. (89) zeigt ebenfalls mit einer zusätzlichen Läsions-Detektionsrate bei 33% der Patienten im Vergleich zur nativen T2-gewichteten MR-Bildgebung und zum kontrastmittelverstärkten CT die Überlegenheit der SPIO-verstärkten T2-gewichteten MR-Bilder. Die Bildqualität und die Sicherheit der Diagnosestellung wurde in dieser Studie (89) bei den T2-gewichteten MR-Bildern nach Endorem® weitaus besser beurteilt als im nativen MRT oder dem CT.

Beim Vergleich der endgültigen, durch Histologie oder Follow-up definierten Diagnosen mit den in der geblindeten Einzelauswertung von Spiral-CT, nativem MRT und MRT mit Endorem® gestellten Befunde konnte in einer Studie von Helmberger und Mitarbeiter (32) im CT in nur 6 von 16 HCC-Fällen eine richtig positive Zuordnung getroffen werden. In zehn der 16 Fällen wurde im CT eine falsch positive oder negative Zuordnung getroffen. Das SPIO-MRT hingegen ordnete nur in einem der 16 Fälle einen falsch positiven Befund zu und fällte in 15 der 16 HCC-Patienten die richtige Diagnose. Helmberger erklärt den hohen Anteil an falsch positiven Befunden in der CT ebenfalls mit dem relativ hohen Anteil an Patienten mit Zirrhose. Es ergab sich für das CT eine Sensitivität von 85,2%, für das native MRT von 91,4% und für das MRT mit Endorem® mit 100%. Auch in einer Studie von Takayasu (74) wird als Erklärung für die geringe Sensitivität des Spiral-CT bei frühen Läsionen des HCC die erschwerte Darstellung bei vorliegender Leberzirrhose angegeben.

Bei einer weiteren Studie von Helmberger (33) zur Detektion und Charakterisierung fokaler Leberläsionen fiel der relativ hohe Anteil an falsch positiv erkannten Läsionen im Spiral-CT auf. Insgesamt lag die Treffsicherheit für das Spiral-CT bei 74% im Vergleich zu 96% bei der MRT-Untersuchung (*nativ und SPIO-MRT*) recht niedrig. Bei Läsionen unter 1 cm lag die Treffsicherheit des CT nur bei 50%, die des Gesamt-MRT allerdings bei 97%. Hingegen kamen kleine Läsionen des HCC, mit einem Durchmesser kleiner 3 cm, in einer japanischen Studie (74) zur Evaluierung der Aussagekraft des CT bei der Detektion des frühen HCC im KM-verstärkten CT mit einer 94%igen Detektionsrate gut zur Darstellung. Die Sensitivität des Spiral-CT wurde insgesamt mit 56% als nur gering angegeben. Die hohe Detektionsrate des SPIO-MRT bezüglich kleiner Läsionen in der zitierten Studie (74) im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Studien liegt an der zusätzlichen Erfassung der Läsionen zwischen einem und drei Zentimetern Grösse.

Die getrennte Auswertung für metastatische Läsionen und hepatozelluläre Karzinome in einer Studie von Müller (55) zum Vergleich der Wertigkeiten des Doppelspiral-CT und des SPIO-MRT beim Nachweis maligner Leberläsionen weist die SPIO-MRT jeweils als signifikant überlegenen Untersuchungsmodus aus. Die Nachweisrate fokaler maligner Leberläsionen wird gegenüber der Doppelspiral-CT durch das MRT mit Endorem® signifikant gesteigert, allerdings steigt auch die Zahl falsch-positiver Befunde in dieser Studie.

In Studien zur Detektion von Lebermetastasen (25, 83) zeigen sich ähnliche Ergebnisse. Metastasen unter 5 mm kamen dort weder im nativ-MRT noch im CT zur Darstellung, nur eine Läsion unter 5 mm wurde im SPIO-MRT entdeckt (25). Bei einer beschränkten Analyse der Untersuchungen auf Läsionen über 1 cm Grösse hingegen, erreichten die Sensitivitäten für das SPIO-MRT und das CT bei der Detektion von Metastasen von Primärtumoren in der Studie von Ward 99% bzw. 94%.

Bezüglich der Betrachtung der Detektionrate kleiner Läsionen (≤ 1 cm) stösst die eigene Studie an ihre Grenzen. Da sich in Übereinstimmung mit fast allen anderen betrachteten Studien die Anzahl der gesicherten Läsionen zumeist auf Referenzmethoden wie die Biopsie und das Follow-up stützt, muss die Aussage zur Detektion von Läsionen unter 10 Millimeter als limitiert angesehen werden.

Bei diesen Referenzmethoden kann nicht ausgeschlossen werden, dass weitere Läsionen, insbesondere solche unter 10 mm Durchmesser, zwar vorhanden sind, aber in keinem der benutzten Verfahren erkannt wurden. So konnten Hagspiel und Mitarbeiter (28) zeigen, dass CT, native und SPIO-MRT bei strenger Korrelation von intraoperativem Ultraschall verbunden mit der pathologischen Resektataufarbeitung bei Läsionen kleiner als 10 mm nur eine Treffsicherheit unter 60% lieferten. Beim Vergleich der Ergebnisse der Befunde im intraoperativem Ultraschall zusammen mit der direkten pathologischen Aufarbeitung und dem SPIO-MRT bei Lebermetastasen bekannter extrahepatischer Primärtumore konnten nur 36% der Läsionen zwischen 5 und 10 mm im Durchmesser nachgewiesen werden. Im dynamischen CT kamen nur 14% und im nativ-MRT keine Läsionen zwischen 5 und 10 mm zur Darstellung. In keinem der drei untersuchten Verfahren wurden in der Studie von Hagspiel (28) Läsionen unter 5 mm dargestellt. Bei präoperativer Analyse (*Referenz: gefundene Gesamtzahl an Läsionen durch perkutanen Ultraschall, CT und MRT*) erwies sich die SPIO-MRT als die Methode mit der höchsten Sensitivität (99%). Insgesamt zeigte diese Studie (28), dass AMI-25 die Sensitivität von MRT auch für die Detektion von Metastasen signifikant erhöht.

In der Studie von Müller (55) zeigte die SPIO-MRT besonders in der Auswertung der kleinen Läsionen eine signifikante Verbesserung der Detektionsleistung, allerdings wurden hier besonders viele falsch-positive Befunde als Folge einer reduzierten Diskriminierung zwischen Gefäßabschnitten und kleinen Läsionen erhoben. Laut Müller waren die Unterschiede zwischen kontrastverstärkter CT und SPIO-MRT beim Nachweis von Läsionen kleiner einem Zentimeter geringer.

Ziel einer sinnvollen **diagnostischen Strategie** zur frühestmöglichen Detektion hepatozellulärer Karzinome sollte die optimierte Diagnostik der Leber unter Berücksichtigung aller klinischen Informationen sein, um so die Voraussetzung für eine sinnvolle und rasche chirurgische oder radiologisch-interventionelle Therapie zur Verbesserung der Prognose des Patienten zu schaffen. Es erscheint sinnvoll, eigene Strategien für HCC-Risikopatienten zu entwerfen.

Bei der Untersuchung eines Patienten rückt in der letzten Zeit der ökonomische Aspekt beim Einsatz der verschiedensten diagnostischen Hilfsmittel immer mehr ins Blickfeld. Die Betrachtung der Kosten der verschiedenen bildgebenden Verfahren erlangt besonders im Hinblick auf die Situation der staatlich betriebenen Krankenhäuser immer mehr Bedeutung und sollte bei der Betrachtung des Stellenwerts und der Effizienz der verschiedenen Verfahren nicht ausser Acht gelassen werden. Die ausführliche Aufschlüsselung der hier angegebenen Kosten der verschiedenen bildgebenden Verfahren und deren Errechnung erfolgt im Anhang. Die stationären Tagessätze und der Punktwert des Einheitlichen Bertungsmassstabes (*EBM*) wird jedes Quartal neu errechnet und festgelegt.

Bei der Betrachtung der einzeln aufgeschlüsselten Kosten für das jeweilige bildgebende Verfahren ist darauf hinzuweisen, dass bei allen in die Studie aufgenommenen Patienten die Verdachtsdiagnosen im Rahmen eines stationären Aufenthaltes abgeklärt wurden. Dadurch waren die Kosten der diagnostischen Verfahren, die innerhalb dieses stationären Aufenthaltes an einem Kassenspatienten durchgeführt wurden, ausnahmslos im stationären Tagessatz von 512,27 DM (*Stand: 1. Quartal 2000*) enthalten. Unter Berücksichtigung des Einkaufspreises von Endorem® (350,10 DM netto) und dem Wissen um den zeitlichen und personellen Aufwand einer Leber-MRT-Untersuchung ist deutlich die Wirtschaftlichkeit dieser Abrechnung zu verneinen.

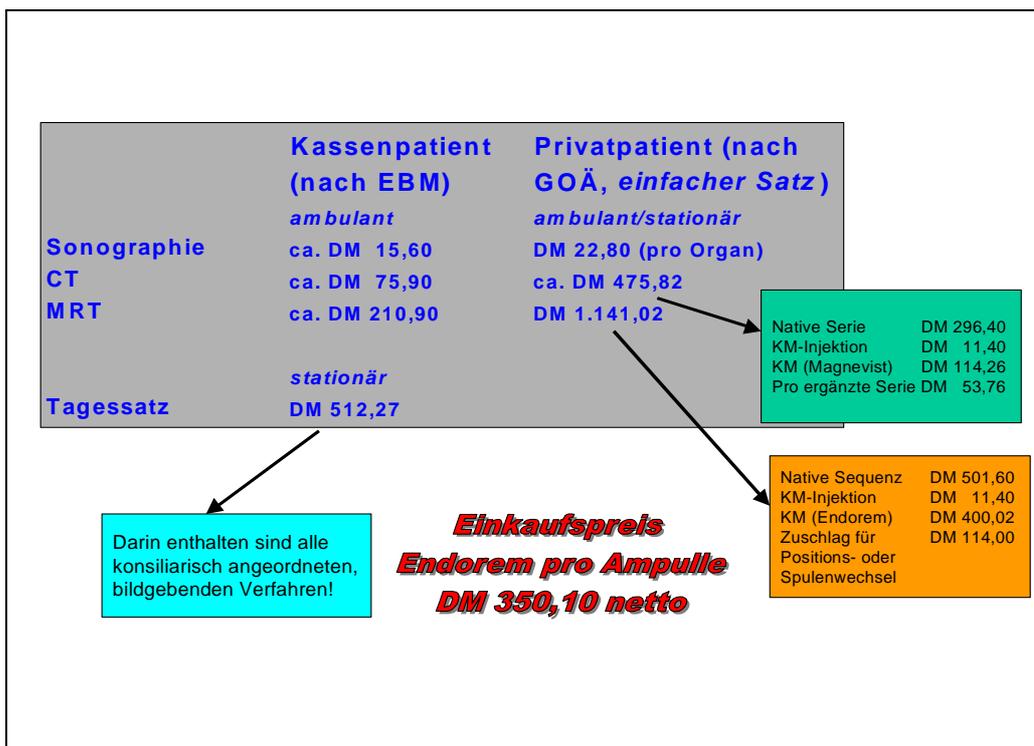


Abb.7 Übersicht der in Rechnung gestellten Kosten für Sonographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie mit Endorem®, Stand 1. Quartal 2000 (Quelle: einheitlicher Bewertungsmaßstab der BMÄ, GOÄ)

Resümiert erhielt im Schnitt jeder Patient drei Sonographien, in den meisten Fällen ein Computertomogramm und in jedem Fall mindestens ein MRT. Zehn der 56 Patienten dieser Studie wurden sogar zwei Mal einer MRT-Untersuchung unterzogen. Unter Betrachtung der Kosten, die bei einer ambulanten Untersuchung erstattet worden wären, im Vergleich zu dem verschwindend geringen Tagessatz, in dem alle Pflegeleistungen enthalten sind, kann eine kosteneffektive Arbeit in der radiologischen Diagnostik nicht funktionieren. Im Hinblick auf eine derart geringe Kostenerstattung der bildgebenden Verfahren durch die Krankenkassen bei stationärem Aufenthalt eines Patienten sollte unter Betrachtung der ganz speziellen Situation des Patienten genau selektiert werden, welches diagnostische Verfahren und in welcher Häufigkeit es sinnvoll und effektiv eingesetzt werden sollte.

Bei der Betrachtung der Kosten der SPIO-MRT ist es wichtig zu erwähnen, dass z.Z. eine Untersuchung mit Endorem® noch nicht gesondert von der Kasse übernommen werden muss. Bei anderen kostspieligen Untersuchungen, bei denen der einheitliche Bewertungsmaßstab nicht annähernd die Kosten des Krankenhauses deckt und die hohe diagnostische Wertigkeit zur Detektion einer Erkrankung bekannt ist, wie z.B. bei der MRT-Untersuchung der Mamma, wird vor der Untersuchung die gesonderte Übernahme durch die Kasse verlangt. Dieses Verfahren zwingt die Entscheidungsträger nicht dazu, ein Verfahren bei einem speziellen Patientengut nur der Kostensituation wegen zurückhaltend einzusetzen, obwohl der diagnostische Nutzen für den Patienten durch viele Studien belegt wurde.

Helmberger ⁽³²⁾ untersucht in einer Studie den Einfluss der Befunde des Spiral-CT, der nativen und der eisenoxidverstärkten MRT auf die Therapie und die dadurch entstehenden Therapiekosten. Dort zeigt sich, dass die im Vergleich zu CT und nativ-MRT deutlich höhere Treffsicherheit der Kernspintomographie nach Gabe von Eisenoxidpartikeln zu einer drastischen Senkung der Kosten für falsch induzierte Therapien führt. Die Therapiekosten, die aufgrund falsch eingestufte Befunde bei den 52 Patienten der Helmberger-Studie entstanden wären, waren jeweils beim CT und nativ-MRT mehr als zwanzig Mal höher als beim MRT mit Endorem®. Durch die Einsparung dieser Kosten für falsch induzierte Therapien wird der finanzielle Mehraufwand für das MRT mit Endorem® mehr als kompensiert. Die Kosteneffektivität eines Verfahrens sollte massgeblich durch die therapeutischen Strategien, die sich aus der Diagnostik ergeben, bestimmt werden und nicht vordergründig durch die entstehenden primären Kosten eines Verfahrens.

Ursache für den allgemein zu beobachtenden zurückhaltenden Einsatz der Magnetresonanztomographie mit SPIO-Kontrastmitteln im Klinikalltag ist neben den hohen Kosten die meist schlechtere Verfügbarkeit des Geräts, die wesentlich längere Untersuchungsdauer im Vergleich zum CT und die Beschränkung auf anatomische Bereiche. Das Abdomen-CT gibt bei kürzerer Untersuchungszeit und dadurch insgesamt besserer Verfügbarkeit über die Lebersituation hinaus Aufschluss über extrahepatische Erkrankungen und ist zum Screening auf metastatischen Befall weiterer Organe von hohem Wert.

Unter Berücksichtigung der in der Studie ermittelten Ergebnisse zur diagnostischen und wirtschaftlichen Effizienz der verschiedenen bildgebenden Verfahren, lassen sich zusammenfassend folgende **Empfehlungen für zukünftige diagnostische Strategien** aufstellen.

Die Sonographie zum Screening von HCC-Risikopatienten und als Eingangsuntersuchung, parallel zur Kontrolle der prognostischen Blutparameter, sollte als kostengünstiges Primärverfahren in regelmässigen Abständen von drei bis sechs Monaten durchgeführt werden. Bei unauffälligem Befund in der Sonographie und unauffälligen Laborparametern sollte der Patient wieder zu einer Verlaufskontrolle vorstellig werden.

Bei unauffälligem Ultraschallbild, aber stark auffälligen prognostischen Faktoren, sollte der Patient bei vorliegender Leberzirrhose einer MRT der Leber mit Endorem® unterzogen werden. Bei einem Patienten ohne zugrunde-

liegende Zirrhose kann ein CT des Abdomens zur Abklärung maligner Läsionen durchgeführt werden.

Bei Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung eines HCC und vorliegender Leberzirrhose bei Verdacht auf Läsionen im Ultraschallbild ist direkt ein MRT der Leber mit superparamagnetischem Kontrastmittel indiziert und die zusätzliche Erstellung eines Computertomograms wäre nicht sinnvoll. Die Detektion, Lokalisation und genaue Typencharakterisierung gelingt besonders bei diesen Patienten, wie hier bewiesen, am sichersten mit der eisenoxydverstärkten MRT. Ist bei diesen Risikopatienten aufgrund des sonographischen Befunds bereits ein CT mit unauffälligem Befund erstellt worden, sollte ein MRT mit Endorem® ergänzt werden, da beim Vorliegen von Leberzirrhose die Leistungsfähigkeit des CT speziell bei der Detektion kleiner Läsionen dem MRT unterlegen erscheint.

Bei der hohen diagnostischen Wertigkeit des MRT mit Endorem® für die Detektion hepatozellulärer Karzinome besonders bei Zirrhose-Patienten wäre zu überdenken, ob eine in regelmässigen Abständen das Screening (*Sonographie & Labor*) ergänzende MRT-Untersuchung mit superparamagnetischem Kontrastmittel die frühestmögliche Detektion und somit die Überlebenschancen dieser Patienten nicht erheblich verbessern würde.

Patienten mit bekanntem HCC, die im Zuge von Verlaufsbeobachtungen nach erfolgter Resektion oder Chemotherapie vorstellig werden, sollten direkt mit Hilfe der SPIO-MRT untersucht werden.

Zum Ausschluss oder Nachweis von Lebermetastasen bei extrahepatischer Grunderkrankung ist beim Nachweis von Läsionen im Ultraschall eine Computertomographie anzuraten, um die Lebersituation beurteilen zu können und die Indikation zu weiteren kurativen Therapien zu klären.

In Übereinstimmung mit Helmberger ⁽³³⁾ sollte zusätzlich eine SPIO-verstärkte MRT-Untersuchung durchgeführt werden, wenn die Computertomographie nicht sicher die Entscheidung zur operativen Therapie fokaler Leberläsionen herbeiführen kann, um dem Patienten eine explorative Laparotomie zu ersparen. Wird in der Computertomographie ein Befund erhoben, der nur noch die Möglichkeit einer palliativen Therapie bietet und ein operatives Vorgehen ausschliesst, ist keine weitere Diagnostik durch eine Magnetresonanztomographie notwendig.

Soll ein Patient einer Resektion bzw. einer Metastasektomie unterzogen werden, erscheint es sinnvoll, das SPIO-MRT der Leber präoperativ durch ein CT des Abdomens/ Beckens zu ergänzen, da im CT die extrahepatische Situation besser beurteilt werden kann. Diese diagnostische Strategie wird auch von Ward ⁽⁸³⁾ empfohlen.

Es bleibt zu beachten, dass die hier ausgesprochenen Empfehlungen zur möglichst effektiven Diagnostik bei hepatozellulären Karzinomen die Wertigkeit anderer Kontrastmittel, wie z.B. Gadolinium oder Resovist, nicht berücksichtigen und dass die diagnostische Aussagekraft der Computertomographie in dieser Studie sicher durch den Einsatz eines Spiral-CT-Scanners anstatt eines konventionellen dynamischen CT-Geräts erhöht worden wäre.

Fasst man anhand der Untersuchungsergebnisse der eigenen Studie und der ausgewerteten Literatur zusammen, so ist die diagnostische Sicherheit – die Artdiagnose und die Zahl der tumorösen Herde in der Leber betreffend – mit dem MRT nach Endorem®-Infusion am grössten. Jedes *therapeutische Vorgehen* verlangt zur Ermittlung der hinreichend sicheren Diagnose und der Kenntnis der Gesamtausbreitung des Tumors das MRT mit dem superparamagnetischen Kontrastmittel Endorem®.

Die umfassende Frühdiagnose ist der entscheidende Faktor für die Prognose des Patienten, insbesondere beim primären Leberzellkarzinom. Das hepatozelluläre Karzinom ist hochmaligne und ohne eine **möglichst frühe Therapie** ist die Prognose primär infaust (*mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit: 1-10 Monate*). Die durch bildgebende Verfahren eruierte Diagnose bestimmt häufig die Wahl des Therapieverfahrens.

In dieser Studie wurden 14 Patienten nicht-operativ oder palliativ behandelt, nur 11 Patienten wurden operativ therapiert, da bei der Mehrzahl der Patienten der Krankheitsverlauf zu weit fortgeschritten war oder durch den Allgemeinzustand und andere klinische Faktoren eine Resektion oder Transplantation ausgeschlossen werden musste. Die zwei HCC-Patienten der Studie, die einer Lebertransplantation unterzogen wurden, lebten im weiteren Betrachtungszeitraum von ca. einem Jahr nach Diagnosestellung.

Da der Beobachtungszeitraum dieser Studie relativ begrenzt ist und es nicht sichergestellt werden konnte, dass die Patienten dieser Studie nach Erstdiagnose ihrer Erkrankung ausschliesslich in der Universitätsklinik behandelt wurden, können nicht alle Krankheitsverläufe in ihrer gesamten Länge nachvollzogen werden. Somit ist es nicht möglich, Angaben über die mittlere Überlebenszeit dieser Patientengruppe zu machen. Insgesamt, wie aus Tabelle 17 ersichtlich, verstarben insgesamt fünf Patienten, davon drei HCC-Patienten im Zeitraum dieser Studie an ihrem Tumorleiden.

Zur Klärung der Operationsindikation und zur Beurteilung der Resektabilität des Tumors muss durch die bildgebenden Verfahren so eindeutig wie möglich die Grösse und Ausdehnung des Tumors, die Art des Wachstums, die Nachbarschaft der Läsion/en zu Problemzonen (*Leberhilus, Lebervenen, Vena cava inferior*) und die Klärung der ungefähren Grösse des gesunden Restparenchyms bestimmt werden. Die exakte Einstufung der Erkrankung und die daraus resultierende Therapie ist neben der möglichst frühen Detektion entscheidend für die Therapie und so für die Überlebenschance des Patienten. Am eigenen Krankengut wurde diese am besten durch die Kernspintomographie mit Endorem® erreicht.

Schlussfolgerung

Für die eindeutige Diagnose, die Tumorlokalisation und die Ausbreitung (*uni-fokal- multifokal*) des hepatozellulären Karzinoms ist die Magnetresonanztomographie mit dem superparamagnetischen Kontrastmittel Endorem® von grossem Wert. Obwohl die Kosten für die Untersuchung hoch erscheinen, sollten sie im Hinblick auf den diagnostischen Aussagewert und die therapeutischen Konsequenzen eine untergeordnete Rolle spielen.

Die Sonographie stellt das primäre bildgebende Verfahren zum Screening von fokalen Läsionen dar. Der Einsatz der kostengünstigen sonographischen Untersuchung unter Beachtung der Laborparameter hat besonders bei Risikopatienten zur Entwicklung eines HCC für die Frühdiagnose einen hohen Stellenwert. Hängt allerdings die Entscheidung zur Operation von der exakten Bestimmung der Art und der Anzahl der eventuellen Leberläsionen ab, so ist der Ultraschall dem CT und MRT unterlegen.

Bei der Identifikation einer fokalen Leberläsion im Ultraschall ermöglicht die kontrastmittelverstärkte Computertomographie ein primäres Staging des Abdomens durch eine Untersuchung sämtlicher Oberbauchorgane und Strukturen des kleinen Beckens in einem Untersuchungsgang. Bei Betrachtung der Ergebnisse dieser Studie bezüglich Detektionrate und Differentialdiagnostik des HCC in der Computertomographie im Vergleich zum MRT muss allerdings beachtet werden, dass die Aufnahmen an einem konventionellen dynamischen CT-Scanner und nicht an einem Spiral-CT der neusten Generation erfolgten.

Die Magnetresonanztomographie nach Verwendung des Kontrastmittels Endorem® stellt hingegen für die Charakterisierung einer fokalen Leberläsion sowie der differentialdiagnostischen Einordnung das effektivste und aussagekräftigste bildgebende Verfahren dar. Die MRT ermöglicht die Stadieneinteilung für die primäre Diagnostik des HCC und liefert so für die Therapieentscheidung notwendige Informationen.

Die Erfassung kleiner Läsionen ($\leq 1\text{ cm}$) stellt für alle bildgebenden Verfahren sicher immer noch eine Herausforderung dar, aber es konnte gezeigt werden, dass die Detektion dieser Läsionen besonders bei vorliegender Leberzirrhose durch den Einsatz superparamagnetischer Kontrastmittel deutlich verbessert werden konnte.

Zur Frühdiagnose des hepatozellulären Karzinoms und zur konsequenten Therapie sollte bei allen Patienten mit Leberzirrhose und erhöhten spezifischen Tumormarkern die Kernspintomographie mit Endorem® repetitiv zum Einsatz kommen.

Bei der hohen Wertigkeit für bestimmte Patientenkollektive sollte die MRT mit Endorem® in diesen speziellen Fällen direkt durchgeführt werden und nicht aus Kostengründen durch eine CT-Untersuchung ersetzt werden.

Zusammenfassung

Die Wertigkeit der Magnetresonanztomographie nach Gabe des superparamagnetischen Kontrastmittels Endorem® in der bildgebenden Diagnostik wurde unter besonderer Berücksichtigung des hepatozellulären Karzinoms in einer Studie mit 56 Patienten im Institut der diagnostischen Radiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf analysiert.

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 23 Fällen mit hepatozellulärem Karzinom verschiedener Differenzierungstypen, drei Mischtumoren mit hepatozellulären und cholangiozellulären Karzinomanteilen, acht Patienten mit Lebermetastasen extrahepatischer Primärtumore, drei Patienten mit Metastasen maligner Insulinome, drei Tumoren des Gallengangs, zwei Hämangiomen und einem Patienten mit einer Zyste zusammen. Insgesamt erfolgte die Befundverifizierung bei 48 der 56 Fälle anhand einer histologischen Diagnose-sicherung, bei den übrigen acht Fällen wurden Verlaufskontrollen als hinreichende Sicherung der Diagnose angesehen.

Die Auswertung der Krankenakten der Patienten zeigte, dass bestimmte Parameter wie vorbestehende Zirrhose unterschiedlichster Genese, der AFP-Wert, das Serumalbumin und die Hepatomegalie als wichtige hinweisende und sogar prognostische Faktoren für die Entwicklung und den Verlauf eines hepatozellulären Karzinoms gelten können.

Alle 56 Patienten wurden unter Anwendung einer T1-gewichteten SE-Sequenz (*SE 350/15*), einer T2-gewichteten TSE-Sequenz (*TR/TE 2500/120*) sowie einer fettunterdrückten T2-gewichteten TSE-Sequenz (*TR/TE 2500/120*) vor und nach biphasischer i.v.-Infusion von Endorem® in einer Dosierung von 15 µmol/kg an einem 1,0-Tesla-Magnetresonanztomographen (*Gyroscan NT®, Philips*) untersucht. Nur in zwei Fällen kam es zum Auftreten von Nebenwirkungen in Form von Rücken- und Hüftschmerzen. Die SPIO-MRT wurde bei den HCC-Patienten aufgrund klinischer Symptome und unklarer Befunde im sonographischen und/oder computertomographischen Befund angeordnet.

Bei der quantitativen Bildanalyse mittels ROI-Technik konnte an den T2-gewichteten fettunterdrückten Sequenzen vor und nach Kontrastmittelgabe gezeigt werden, dass der Kontrast und somit die Detektion hepatozellulärer Karzinome, die je nach Differenzierungsgrad eine unterschiedliche Kontrastmittelaufnahme und einen daraus resultierenden deutlichen Signalverlust zeigen, besonders beim Vorliegen von zirrhotischem Lebergewebe, welches einen geringeren Signalverlust nach SPIO-Gabe zeigt als normales Lebergewebe, durch den Einsatz superparamagnetischer Eisenoxide erheblich verbessert werden kann. Der Kontrast von Läsion zu Leber (*C/N-Wert*) konnte bei allen untersuchten Differenzierungstypen des HCC, besonders bei den hochdifferenzierten HCC-Fällen bei zugrundeliegender Zirrhose, sowohl bei Vorliegen von normalem als auch bei zirrhotischem Leberparenchym deutlich gesteigert werden. Da die übrigen malignen Leberläsionen extrahepatischer Primärtumore im Vergleich zum HCC keine Kupfferschen Sternzellen enthalten, zeigten diese keine oder nur eine geringe Kontrastmittelaufnahme, keinen signifikanten Signalabfall nach Endorem®-Gabe und dadurch hohe Werte für das Kontrast-Rausch-Verhältnis.

Bei der qualitativen Bildanalyse konnte in der kontrastmittelunterstützten T2-gewichteten fettunterdrückten Sequenz nach Kontrastmittelgabe in neun (*davon sieben HCC-Fälle*) von 32 analysierten Fällen eine deutlich höhere Anzahl an Läsionen im Vergleich zur nativen Bildgebung nachgewiesen werden. Der nativen Bildgebung entgingen, neben den unter einem Zentimeter grossen Läsionen, auch eine hohe Anzahl Herde, die im Durchmesser zwischen zwei und vier Zentimetern gross waren. Besonders bei den HCC-Patienten mit zugrundeliegender Zirrhose wurde durch SPIO-Gabe eine therapieentscheidende Änderung der Diagnose herbeigeführt.

Die in regelmässigen Abständen eingesetzte Sonographie als kostengünstige, primäre Screeningmethode konnte zusammen mit der Kontrolle der Laborparameter besonders bei HCC-Risikopatienten für die Frühdiagnose des primären Leberzellkarzinoms eine wichtige Bedeutung zugewiesen werden. Die Computertomographie lieferte durch das primäre Staging des Abdomens und des kleinen Beckens in einem Untersuchungsgang einen wichtigen Beitrag zur Beurteilung der weiteren therapeutischen Möglichkeiten. Hingegen zeigte sich die eisenoxidverstärkte Kernspintomographie, besonders bei HCC-Fällen mit vorliegender Leberzirrhose, beim Vergleich der Diagnosen des MRT mit den Ergebnissen der kontrastmittelverstärkten Computertomographie unter Einsatz eines konventionellen dynamischen Scanners und der Sonographie sowohl hinsichtlich der Anzahl der richtig positiv erkannten Leberläsionen als auch in der Sicherheit der eindeutigen Diagnosestellung deutlich überlegen. Die MRT mit Endorem® ist besonders im Hinblick auf die spezielle Situation der HCC-Patienten mit zumeist zugrundeliegender Leberzirrhose und die Notwendigkeit einer möglichst frühen Detektion kleiner Läsionen zur Verbesserung der Prognose des Patienten das bildgebende Verfahren mit der höchsten diagnostischen Sicherheit.

Bei jedem therapeutischen Vorgehen bei Verdacht auf einen malignen Prozess und besonders bei HCC-Risikopatienten sollte die Kernspintomographie mit dem superparamagnetischen Kontrastmittel Endorem® trotz der hohen Kosten und der längeren Untersuchungsdauer zur Ermittlung der hinreichend sicheren Diagnose und der Kenntnis der Gesamtausbreitung des Tumors eingesetzt werden.

Literaturverzeichnis

- 1 Allgaier, H.P., G. Becker, H.E. Blum: Therapiestudie des hepatozellulären Karzinoms mit Octreotid ("HECTOR"). Dtsch. Med. Wschr. 125: 320 (2000)
- 2 Bacon, B. R., D. D. Srark, C. H. Park, S. Saini, E. V. Groman, P. F. Hahn, C. C. Compton, J. T. Ferrucci: Ferrite Partikels: A new magnetic resonance imaging contrast agent. Lack of acute or chronic hepatotoxicity after intravenous administration. J. Lab. Clin. Med. 110: 164-171 (1987)
- 3 Baron, R.L., J.H.III. Oliver: Utility of helical biphasic contrast-enhanced CT for screening cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: analysis of a large transplantation population. Radiology 201: 287 (1996)
- 4 Baron, R.L., J.H.III. Oliver, G.D.III. Dodd, M. Nalesnik, B.L. Holbert, B. Carr: Hepatocellular carcinoma: evaluation with biphasic contrast-enhanced helical CT. Radiology 199: 505-511 (1996)
- 5 Baron, R.L., W.Jr. Marsh, J.H.III. Oliver, S. Confer, L.E. Hunt, M.S. Peterson: Screening cirrhosis for hepatocellular carcinoma (HCC) with helical contrast CT: specificity. Radiology 205: 143 (1997)
- 6 Bellin, M.-F., S. Zaim, E. Auberton, G. Sarfati, J.-J. Duron, D. Khayat, J. Grellet: Liver Metastases: Safety and efficacy of detection with superparamagnetic iron oxide in MR imaging. Radiology 193: 657-663 (1994)
- 7 Bengmark, S., L. Hafström, B. Jeppsson, K. Sundqvist: Primary carcinoma of the liver: Improvements in sight? World J. Surg. 6: 54 (1982)
- 8 Braun, B., R. Günther, W. B. Schwerk: Ultraschalldiagnostik, Lehrbuch und Atlas. ecomed, München, Landsberg 1993: 61
- 9 Buscarini, L., T. Livraghi: Ultrasonography: Conventional. In: Livraghi, T., Makuuchi, M., Buscarini, L.: Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Greenwich Medical Media, London 1997:81-98
- 10 Chen, D.S., J.L. Sung: Serum alphaprotein in hepatocellular carcinoma. Cancer 40: 439-442 (1977)
- 11 Colombo, M., R.de Franchis, E. Del Ninno et al.: Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. N. Engl. J. Med. 325: 675-655 (1991)
- 12 Colombo, M., A. Sangiovanni: Etiology. In: Livraghi, T., Makuuchi, M., Buscarini, L.: Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Greenwich Medical Media, London 1997: 17-25
- 13 Cottone, M., A.D. Antoni: Early detection and serum markers. In: Livraghi, T., Makuuchi, M., Buscarini, L.: Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Greenwich Medical Media, London 1997: 67-78
- 14 Dalla Palma, L.: Diagnostic imaging and interventional therapy of hepatocellular carcinoma. The British Journal of Radiology, 71: 808-818 (1998)
- 15 Denys, A., L. Arrive, V. Servois: Hepatic tumors: Detection and characterization at 1-T MR imaging enhanced with AMI-25. Radiology 193: 665-669 (1994)
- 16 Dodd, G.D.III, R.L. Baron, J.H.III. Oliver, M.P. Federle: Spectrum of imaging findings of the liver in end-stage cirrhosis: Part II, Focal abnormalities. AJR 173: 1185-1192 (1999)
- 17 Duda, S.H., M. Laniado, A.F. Kopp, E. Grönwäller, K.P. Aicher, P. Pavone, E. Jehle, C.D. Claussen: MR-Tomographie fokaler Leberläsionen mit dem superparamagnetischen Kontrastmittel AMI-25 bei 1,5 Tesla. Fortschr. Röntgenstr. 160: 46-51 (1994)

- 18 Ebara, M., H. Fukuda, 46. Kojima, N. Morimoto, M. Yoshikawa, N. Sugiura, T. Satoh, F. Kondo, M. Yukawa, T. Matsumoto, H. Saisho: Small hepatocellular carcinoma: Relationship of signal intensity to histopathologic findings and metal content of the tumor and surrounding hepatic parenchyma. *Radiology* 210: 81-88 (1999)
- 19 El-Serag, H. B., A. C. Mason: Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N. Engl. J. Med.* 340: 745-750 (1999)
- 20 Fernandez, M. d. P., R. D. Redvanly: Primary Hepatic Malignant Neoplasms. In: *Hepatic Imaging, The Radiologic Clinics of North America* Vol. 36, No.2: 333-348 (1998)
- 21 Ferruci, J.T., D.D. Stark: Iron oxide-enhanced MR imaging of the liver and spleen: review of the first 5 years. *AJR* 155: 943-950 (1990)
- 22 Flook, D., L.E. Hughes, G.T. Williams: Prolonged survival without treatment in a patient with primary hepatocellular carcinoma. *Eur. J. Surg. Oncol.* 12: 303 (1986)
- 23 Foley, W.D., R. J. Jochen: Computed Tomography: Focal and Diffuse Liver Disease. In: *The Radiologic Clinics of North America, Imaging of the Liver and Biliary Tree*; Vol. 29, No. 6: 1213-1234 (1991)
- 24 Freeny, P.C., R.L. Baron, S.A. Teefey: Hepatocellular carcinoma: Reduced frequency of typical findings with dynamic contrast-enhanced CT in a non-Asian population. *Radiology* 182: 143-148 (1992)
- 25 Fretz, C.J., D.D. Stark, C.E. Metz, G. Elizondo, R. Weissleder, J.-H. Shen, J. Wittenberg, J. Simeone, J.T. Ferrucci: Detection of hepatic metastases: Comparison of contrast-enhanced CT, unenhanced MR Imaging and iron oxide-enhanced MR Imaging. *AJR* 155: 763-770 (1990)
- 26 Grandin, C., B.E. van Beers, A. Robert, J.F. Gigot, A. Geubel, J. Pringot: Benign hepatocellular tumors: MRI after superparamagnetic iron oxide administration. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 19: 412-418 (1995)
- 27 Grebe, P., H. Schild, K.-F. Kreitner, A. Ferber: Differenzierung zwischen benignen und malignen Leberläsionen mit der Nativ-MRT. *Fortschr. Röntgenstr.* 161: 412-416 (1994)
- 28 Hagspiel, K.D., K.F.W. Neidl, A.C. Eichenberger, W. Weder, B. Marincek: 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* 196: 471-478 (1995)
- 29 Hahn, P.F., D.D. Stark, R. Weissleder et al.: Clinical Applikation of superparamagnetic iron oxide to MR imaging of tissue perfusion in vascular liver tumors. *Radiology* 174: 361-336 (1990)
- 30 Hamm, B., M. Reichel, Th. Vogl, M. Taupitz, K.-J. Wolf: Superparamagnetische Eisenpartikel. Klinische Ergebnisse in der MR-Diagnostik von Lebermetastasen. *Fortschr. Röntgenstr.* 160: 52-58 (1994)
- 31 Helmberger, T., N. Holzknacht, M. Gregor, J. Gauger, R. Helmberger, M. Reiser: Fokale Lebererkrankungen. *Radiologe* 38: 263-269 (1998)
- 32 Helmberger, T., M. Gregor, N. Holzknacht, H. Rau, J. Scheidler, M. Reiser: Einfluss von biphasischer Spiral-CT, nativer und eisenoxidverstärkter MRT auf Therapie und Therapiekosten bei Patienten mit fokalen Leberläsionen. *Fortschr. Röntgenstr.* 172: 251-259 (2000)
- 33 Helmberger, T., M. Gregor, N. Holzknacht, J. Gauger, H. Rau, M.F. Reiser: Detektion und Charakterisierung fokaler Leberläsionen. Vergleich von biphasischer, kontrastmittelverstärkter Spiral-CT, nativer und SPIO-verstärkter MRT. *Radiologe* 39: 678-684 (1999)
- 34 Herold, G. und Mitarbeiter: Tumoren der Leber. In: *Innere Medizin*. Herold, G. (Hrsg.), Köln 1997: 456-458
- 35 Hillman, R.S.: Hematopoietic agents: growth factors, minerals, vitamins. In: *Goodman Gilman, A., Rall, T.W., Nies, A.S., Taylor, P., (eds.): The pharmacological basis of therapeutics*. Pergamon Press, New York 1990: 1277-1310

- 36 Hung-Lau et al. : Long term prognosis After hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A survival analysis of 204 consecutive patients. *Cancer* 83: 2302-2311 (1998)
- 37 Itai, Y.: Capsule of hepatocellular carcinoma: Where and how does the capsule show enhancement? *Radiology* 210: 577-579 (1999)
- 38 Ito, K., D.G. Mitchell, T. Gabata, H.-W.L. Hann, P.N. Kim, T. Fujita, H. Awaya, K. Honjo, N. Matsunaga: Hepatocellular carcinoma: Association with increased iron deposition in the cirrhotic liver at MR imaging. *Radiology* 212: 235-240 (1999)
- 39 Johnson, P.J., N. Krasner, B. Portmann, A.L.W.F. Eddleston, R. Williams: Hepatocellular carcinoma in Great Britain: influence of age, sex, HBsAG status and aetiology of underlying cirrhosis. *GUT* 19: 1022-1026 (1978)
- 40 Josephson, L., E.V. Groman, L.I. Menz, J.M. Luis, H. Bengel: A functionalized superparamagnetic iron oxide colloid as a receptor directed MR contrast agent. *Magn. Reson. Imaging* 8: 637-646 (1990)
- 41 Kanzer, G.K., J.C. Weinreb: Magnetic Resonance Imaging of diseases of the liver and biliary system. In: *The Radiologic Clinics of North America, Imaging of the Liver and Biliary Tree*, Vol. 29, No. 6, 1991: 1259-1284
- 42 Kawamori, Y., M. Matsui, M. Kadoya, J. Yoshikawa, H. Demachi, T. Takashima: Differentiation of hepatocellular carcinomas from hyperplastic nodules induced in rat liver with ferrite-enhanced MR imaging. *Radiology* 183: 65-72 (1992)
- 43 Kawamura, Y., K. Endo, Y. Watanabe et al: Use of magnetite particles as a contrast agent for MR imaging of the liver. *Radiology* 174: 357-360 (1990)
- 44 Kojiro, M.: Pathology. In: Livraghi, T., Makuuchi, M., Buscarini, L.: *Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma*. Greenwich Medical Media, London 1997: 35-50
- 45 Laniado, M., A. Chachuat: Verträglichkeitsprofil von Endorem. *Radiologe, Suppl.* 2, 35: 266-270 (1995)
- 46 Larcos, G., H. Sorokopud, G. Berry, G. C. Farrell: Sonographic screening for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis or cirrhosis: An evaluation. *AJR* 171: 433-435 (1998)
- 47 Lee, J.K.T., S.S. Sagel, R.J. Stanley: Liver and biliary tract. In: *Computed Body Tomography with MRI Correlation*. Raven Press, New York 1989: 602
- 48 Lin, D.Y., Y.F. Liaw, C.M. Chu, C.S. Chang-Chien, A. Chen et al.: Hepatocellular carcinoma in noncirrhotic patients. A laparoscopic study of 92 cases in Taiwan. *Cancer* 54: 1466-1468 (1984)
- 49 Lüning, M., M. Koch, L. Abet, H. Wolff, B. Wenig, K. Buchalt, W. Schöpke, Th. Schneider, A. Mühler, B. Rudolph: Treffsicherheit bildgebender Verfahren (Sonographie, MRT, CT, Angio-CT, Nuklearmedizin) bei der Charakterisierung von Lebertumoren. *Fortschr. Röntgenstr.* 154: 398-406 (1991)
- 50 Marn, C.S., R.L. Bree, T. M. Silver: Ultrasonography of liver: Technique and focal and diffuse disease. In: *The Radiologic Clinics of North America, Imaging of the Liver and Biliary Tree*. Vol. 29, No. 6, 1991: 1151-1170
- 51 Maschio, A. Del, E. Angeli, A. Vanzulli, F. De Cobelli, S. Sironi: Magnetic resonance imaging. In: Livraghi, T., Makuuchi, M., Buscarini, L.: *Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma*. Greenwich Medical Media, London 1997: 163-188
- 52 Matsui, O., M. Kadoya, J. Yoshikawa, T. Gabata: Computed tomography. In: Livraghi, T., Makuuchi, M., Buscarini, L.: *Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma*. Greenwich Medical Media, London 1997: 141-162
- 53 Matsumoto, Y., T. Suzuki, T. Asadi et al: Clinical classification of hepatoma in Japan according to serial changes in serum alpha-fetoprotein levels. *Cancer* 49: 354-360 (1982)
- 54 Mudge, G.H., I.M. Weiner: Agents affecting volume and composition of body fluids. In: Goodman Gilman, A., Rall, T.W., Nies, A.S., Taylor, P., (eds.): *The pharmacological basis of therapeutics*. Pergamon Press, New York 1990: 682-707

- 55 Müller, R.-D., K. Vogel, K. Neumann, H. Hirche, J. Barkhausen, F. Stöblen, H. Henrich, R. Langer: MRT mit superparamagnetischen Eisenpartikeln versus Doppelspiral-CT beim Nachweis maligner Leberläsionen. *Fortschr. Röntgenstr.* 168: 436-443 (1998)
- 56 Nagasue, N., H. Kohno: Hepatocellular carcinoma and sex hormones. *HPB-Surg.* 55: 1301-1305 (1992)
- 57 Niederau, C., R. Fischer, A. Sonnenberg, W. Stremmel, H.J. Trampisch, G. Strohmeyer: Survival and causes of death in cirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N. Engl.J.Med.* 313: 1256-1262 (1985)
- 58 Noltenius, H., W. Haas, M. Steinmetz: Tumoren der Leber. In: *Tumorhandbuch: Pathologie und Klinik der menschl. Tumore.* Bd.1, 2. Aufl., Urban&Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore 1987: 387-393
- 59 Oka, H., N. Kurioka, K. Kim, et al.: Prospective study of early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Hepatology* 12: 680-687 (1990)
- 60 Okuda, K.: Epidemiology. In: Livraghi, T., Makuuchi, M., Buscarini, L.: *Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma.* Greenwich Medical Media, London 1997: 3-15
- 61 Oliver, J.H., R.L. Baron, M.P. Federle, H.E.Jr. Rockette: Detecting Hepatocellular carcinoma: Value of unenhanced or arterial phase CT imaging or both used in conjunction with conventional portal venous phase contrast-enhanced CT Imaging. *AJR* 167: 71-77 (1996)
- 62 Paley, M.R., P.J. Mergo, G.M. Torres, P.R. Ros: Characterization of focal hepatic lesions with ferumoxides-enhanced T2-weighted MR imaging. *AJR* 175: 159-163 (2000)
- 63 Parkin, D.M., J. Stjernsward, C.S. Muir: Estimates of the world-wide frequency of twelve major cancers. *Bull World Health Organ* 63: 163-182 (1984)
- 64 Pirvovino, M., M. Heer, H.P. Joller-Jemelka, J. Altorfer, A. Akovbiantz, M. Schmid: Analysis of 75 cases from Switzerland. *Liver* 3: 398-402 (1983)
- 65 Riede, U.-N., H. Denk, M. Stolte, H.-E. Schaefer: Hepatopankreatisches System. In: U.-N. Riede & H.-E. Schaefer (Hrsg.), *Allgemeine und spezielle Pathologie.* 4. Aufl., Thieme, Stuttgart, New York 1995: 742-773
- 66 Ringe, B., R. Pichelmayer, C. Wittekind, G. Tusch: Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: Experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J. Surg.* 15: 270-285 (1991)
- 67 Ros, P.R., P.C. Freeny, S.E. Harms et al.: Hepatic MR imaging with ferumoxides: A multicenter clinical trial of the safety and efficacy in the detection of focal hepatic lesions. *Radiology* 196: 481-488 (1995)
- 68 Ros, P.R., B.J. Murphy, J.L. Buck et al: Encapsulated hepatocellular carcinoma: Radiologic findings and pathologic correlation. *Gastrointest. Radiol.* 15: 233-237 (1990)
- 69 Rummeny, E., K. Wernecke, S. Saini et al.: Comparison between high-field-strength MR imaging and CT for screening of hepatic metastases: a receiver operating characteristic analysis. *Radiology* 182: 879-886 (1992)
- 70 Saini, S., D. D. Stark, P. F. Hahn, J.-C. Bousquet, J. Introcasso, J. Wittenberg, T. J. Brady, J. F. Ferruci: Ferrite Particles: A superparamagnetic MR contrast agent for enhanced detection of liver carcinoma. *Radiology* 162: 217-222 (1987)
- 71 Schuhmann-Giampieri, G.: Liver contrast media for magnetic resonance imaging. Interrelations between pharmacokinetics and imaging. *Investigative Radiology* 28: 753-761 (1993)
- 72 Stark, D. D., R. Weissleder, G. Elizondo, P. F. Hahn, S. Saini, L. E. Todd, J. Wittenberg, J. T. Ferrucci: Superparamagnetic iron oxide: Clinical application as a contrast agent for imaging of the liver. *Radiology* 168: 297-301 (1988)
- 73 Stuart, K.E., A.J. Anand, R.L. Jenkins: Hepatocellular carcinoma in the United States; Prognostic features, treatment outcome, and survival. *Cancer* 77: 2217-2232 (1996)

- 74 Takayasu, K., H. Furukawa, F. Wakao, Y. Muramatsu, H. Abe, T. Terauchi, T.C. Winter III, M. Sakamoto, S. Hirohashi: CT Diagnosis of early hepatocellular carcinoma: Sensitivity, findings, and CT-Pathologic correlation. *164*: 885-890 (1995)
- 75 Taylor, A.J., T.J. Carmody, F.A. Quiroz et al.: Focal masses in cirrhotic liver: CT and MR imaging features. *AJR 163*: 857-862 (1994)
- 76 Trenn, G., D. Utz, H. E. Reis: Spontaneous remission of a hepatocellular carcinoma. *Onkologie 21*: 156-159 (1998)
- 77 Trevisani, F., P.E. D'Intino, G.L. Grazi, P. Caraceni et al.: Clinical and pathologic features of hepatocellular carcinoma in young and older Italian Patients. *Cancer 77*: 2223-2232 (1996)
- 78 Urhahn, R., G. Adam, N. Busch, J.H. Chen, W. Euringer, R.W. Günther: Superparamagnetische Eisenoxidpartikel: Welchen Stellenwert hat der T1-Effekt für die MR-Diagnostik?. *Fortschr. Röntgenstr. 165*: 364-370 (1996)
- 79 Vogl, Th. J., R. Hammerstingl, W. Pegios, B. Hamm, A. Eibl-Eibesfeldt, B. Woessmer: Wertigkeit des leberspezifischen superparamagnetischen Kontrastmittels AMI-25 für die Detektion und Differentialdiagnose lebereigener Tumore versus Metastasen. *Fortschr. Röntgenstr. 160*: 319-328 (1994)
- 80 Vogl, T.J., R. Hammerstingl: Indications for contrast enhanced MRI; MRI of focal liver lesions: Characterization of liver tumors using the superparamagnetic contrast agent Endorem. *Guerbet MRI Service 1996, Vol.1*
- 81 Vogl, T.J., R. Hammerstingl, W.-O. Bechstein, P. Neuhaus: Bildgebende Diagnostik des primären hepatozellulären Karzinoms. *Dtsch. Med. Wsch. 122*: 585-588 (1997)
- 82 Vogl, Th., R. Hammerstingl, H. Keck, R. Felix: Differentialdiagnose von fokalen Leberläsionen mittels MRT unter Verwendung des superparamagnetischen Kontrastmittels Endorem. *Radiologe (Suppl 2) 35*: 258-266 (1995)
- 83 Ward, J., K.S. Naik, J.A. Guthrie, D. Wilson, P.J. Robinson: Hepatic lesion detektion: Comparison of MR Imaging after the administration of superparamagnetic iron oxide with dual-phase CT by using alternative-free response receiver operating characteristic analysis. *Radiology 210*: 459-466 (1999)
- 84 Weinbren, K., R.S. Patrick: The liver. In: McGee, J.O'D., Isaacson, P.G. & Wright, N.A., eds. *Oxford textbook of pathology*. Oxford University Press 1992: 1388-1395
- 85 Weissleder, R., D.D. Stark, B.L. Engelstad, B.R. Bacon, C.C. Compton, P. Jacobs, J. Lewis: Superparamagnetic Iron Oxide: Pharmacokinetics and toxicity. *AJR 152*: 167-173 (1989)
- 86 Weissleder, R., P. Reimer: Superparamagnetic iron oxide for MRI. *Eur. Radiol. 3*: 198-212 (1993)
- 87 Wernecke, K., E. Rummeny, G. Bongartz, P. Vassallo, D. Kivelitz, W. Wiesmann, P.E. Peters, B. Reers, M. Reiser, W. Pircher: Detection of hepatic masses in patients with carcinoma: Comparative sensitivities of sonography, CT, and MR imaging. *AJR 157*: 731-739 (1990)
- 88 Winston, C.B., L.H. Schwartz, Y. Fong, L.H. Blumgart, D.M. Panicek: Hepatocellular carcinoma: MR imaging findings in cirrhotic livers and noncirrhotic livers. *Radiology 210*: 75-79 (1999)
- 89 Winter, T.C.III, P.C. Freeny, H.V. Nghiem, L.A. Mack, R.M. Patten, C.R.Jr. Thomas, S. Elliot: MR imaging with IV superparamagnetic iron oxide: Efficiency in the detection of focal hepatic lesions. *AJR 161*: 1191-1198 (1993)
- 90 Winter, T.C.III, K. Takayasu, Y. Muramatsu, H. Furukawa, F. Wakao, H. Koga, M. Sakamoto, S. Hirohashi, P.C. Freeny: Early advanced hepatocellular carcinoma: Evaluation of CT and MR appearance with pathologic correlation. *Radiology 192*: 379-387 (1994)
- 91 Yamamoto, H., Y. Yamashita, S. Yoshimatsu, Y. Baba, Y. Hatanaka, R. Murakami, T. Nishiharu, M. Takahashi, Y. Higashida, N. Moribe: Hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers: Detection with unenhanced and iron oxide-enhanced MR imaging. *Radiology 195*: 106-112 (1995)

- 92 Yamashita, Y., H. Yamamoto, A. Hirai, S. Yoshimatsu, Y. Baba, M. Takahashi: MR imaging enhancement with superparamagnetic iron oxide in chronic liver disease: influence of liver dysfunction and parenchymal pathology. *Abdom. Imaging* 21: 318-323 (1996)
- 93 Zoli, M., D. Magalotti, G. Bianchi, C. Gueli, E. Pisi: Efficacy of a surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 78: 977-985 (1996)

Anhang

Zur Erläuterung der Beträge in der Abbildung 7:

„Übersicht der in Rechnung gestellten Kosten für Sonographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie“:

Abrechnung bei Kassenpatienten:

Stationär: Die klinikinterne Leistungsverrechnung der Universitätsklinik Düsseldorf basiert auf dem Leistungskatalog der GOÄ und wird jedes Quartal neu kalkuliert. Je nach Institut oder Klinik ergibt sich ein unterschiedlicher Tagessatz für einen Kassenpatienten, in dem alle konsiliarischen, bildgebenden Verfahren zur Diagnosefindung enthalten sind.

z.B. allgemeine Chirurgie (**1. Quartal 2000**):

Tagessatz von **512,27 DM** und **171,11 DM Basispflegesatz**;

Ambulant: Ambulant erfolgt die Abrechnung nach dem einheitlichem Bewertungsmaßstab der BMÄ. Hier werden den einzelnen Leistungen und Untersuchungen definierte Punktzahlen zugeordnet. Die Umrechnung der Punktzahl in einen Geldwert erfolgt über den sog. Punktwert, der jedes Quartal neu vorgegeben wird. Im **1.Quartal 2000** lag dieser bei **3 Pfennig pro Punkt**. Alle hier angegebenen Beträge basieren auf diesem Punktwert.

Sonographie (Abdomen): 520 Punkte **15,60 DM**

Dopplersonographie: (zusätzlich) 50 Punkte **1,50 DM**

Computertomographie Abdomen: je Scan 80 Punkte
- bei ca.30 Scans: 2400 Punkte
- eventl. KM- i.v. Injektion: 130 Punkte
Bewertete Gesamtkosten CT Abdomen: **75,90 DM**

(Anmerkung: Die Höchstwertgrenze der erstatteten Leistungen liegt bei 36 Scans pro Untersuchung. Jede Art von Kontrastmittel wird nicht separat bewertet und ist in der definierten Punktzahl je Scan enthalten)

Magnetresonanztomographie: pro Sequenz 1150 Punkte
 - i. d. R. 6 Sequenzen: insg. 6900 Punkte
 - i.v.Injektion: 130 Punkte
 Bewertete Gesamtkosten MRT Leber: **210,90 DM**

*(Anmerkung: Insgesamt werden nur 5 Sequenzen bewertet.
 Wird gleichzeitig ein CT abgerechnet, verringert sich die Anzahl der
 bewertbaren MRT-Sequenzen auf 4. Jede Art von Kontrastmittel und
 eventuelle Spulenwechsel werden nicht separat bewertet und sind in der
 Punktzahl enthalten)*

Kosten des Kontrastmittels **Endorem®** im Einkauf pro
 Ampulle netto (Quelle: Klinikapotheke): **350,10 DM**

Abrechnung bei Privatpatienten nach GOÄ (einfacher Satz)

Sonographie: pro Organ
22,80 DM

Dopplersonographie: 95,67 DM

CT : Native Serie : **296,40 DM**
 KM-Injektion: **11,40 DM**
 Kontrastmittel (hier. Magnevist): **114,26 DM**
 Pro Ergänzter Serie: **53,76 DM**
Insgesamt: 475,82 DM

MRT Native Sequenzen: **501,60 DM**
 KM-Injektion: **11,40 DM**
 Kontrastmittel (Endorem®): **400,02 DM**
 KM-Sequenzen: **114,00 DM**
 Zuschlag für Positions- oder Spulenwechsel: **114,00 DM**
Insgesamt: 1141,02 DM

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Fürst für die Überlassung des Themas und die begleitende Betreuung bedanken.

Ganz besonderen Dank gebührt Herrn Dr. med. Malms, der mich beim Zusammentragen und der Analyse der Daten sehr hilfsbereit begleitend betreut hat und jederzeit bei Fragen und Problemen für mich ansprechbar war.

Herrn Volk von der Krankenkostenabteilung möchte ich für die freundliche und kooperative Unterstützung und für die zur Verfügungstellung von Auszügen des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (*EBM*) danken.

Für ihre liebevolle Motivation und ihre ansteckende Begeisterung für die Medizin und die Radiologie im speziellen möchte ich meinen Eltern danken.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meinem Mann, Eric, für seine Unterstützung, all seine Liebe und sein Verständnis in jeglicher Hinsicht bedanken.

Lebenslauf

Name	Uta Jungblut-Verwaayen, geb. Jungblut
wohnhaft	Zeppenheimer Weg 49a 40489 Düsseldorf
geboren am	27. Februar 1973
Geburtsort	Düsseldorf
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	verheiratet
Schulbildung	Katholische Grundschule, Haan 1979-1983 Städtisches Gymnasium, Haan mit Abiturabschluss 1983-1992
Studium	Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 1992- 2004, abgeschlossen mit dem 3. Staatsexamen am 24.05.04 mit der Note „gut“
Famulaturen	Institut für Diagnostische Radiologie der Universitätsklinik Düsseldorf, Prof. Dr. U. Mödder 03/96 – 04/96 Augenklinik der Universität Düsseldorf, Prof. Dr. med. R. Sundmacher 07/99 – 08/99 Augenabteilung des Martinuskranken- hauses in Düsseldorf, PD Dr. med. K.-D. Lemmen 08/99 – 09/99
Praktisches Jahr	Klinikum Krefeld mit dem Wahlfach Augenheilkunde 04/2003 – 04/2004
Ärztin im Praktikum	Augenklinik des Klinikums Krefeld Prof. Dr. med M. Knorr ab 07/2004

Abstract

Die Wertigkeit der Magnetresonanztomographie nach Gabe des superparamagnetischen Kontrastmittels Endorem® in der bildgebenden Diagnostik wurde unter besonderer Berücksichtigung des hepatozellulären Karzinoms in einer Studie mit 56 Patienten im Institut der diagnostischen Radiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf analysiert.

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 23 Fällen mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) verschiedener Differenzierungstypen, drei Mischtumoren mit hepatozellulären und cholangiozellulären Karzinomanteilen, acht Patienten mit Lebermetastasen extrahepatischer Primärtumore, drei Patienten mit Metastasen maligner Insulinome, drei Tumoren des Gallengangs, zwei Hämangiomen und einem Patienten mit einer Zyste zusammen. Insgesamt erfolgte die Befundverifizierung bei 48 der 56 Fälle anhand einer histologischen Diagnosesicherung, bei den übrigen acht Fällen wurden Verlaufskontrollen als hinreichende Sicherung der Diagnose angesehen.

Die Auswertung der Krankenakten der Patienten zeigte, dass bestimmte Parameter wie vorbestehende Zirrhose unterschiedlichster Genese, der AFP-Wert, das Serumalbumin und die Hepatomegalie als wichtige hinweisende und sogar prognostische Faktoren für die Entwicklung und den Verlauf eines HCC gelten können.

Alle 56 Patienten wurden unter Anwendung einer T1-gewichteten SE-Sequenz (*SE 350/15*), einer T2-gewichteten TSE-Sequenz (*TR/TE 2500/120*) sowie einer fettunterdrückten T2-gewichteten TSE-Sequenz (*TR/TE 2500/120*) vor und nach biphasischer i.v.-Infusion von Endorem® in einer Dosierung von 15 µmol/kg an einem 1,0-Tesla-Magnetresonanztomographen (*Gyrosan NT®, Philips*) untersucht. Nur in zwei Fällen kam es zum Auftreten von Nebenwirkungen in Form von Rücken- und Hüftschmerzen. Die SPIO-MRT wurde bei den HCC-Patienten aufgrund klinischer Symptome und unklarer Befunde im sonographischen und/oder computertomographischen Befund angeordnet. Bei der quantitativen Bildanalyse mittels ROI-Technik konnte an den T2-gewichteten fettunterdrückten Sequenzen vor und nach Kontrastmittelgabe gezeigt werden, dass der Kontrast und somit die Detektion hepatozellulärer Karzinome, die je nach Differenzierungsgrad eine unterschiedliche Kontrastmittelaufnahme und einen daraus resultierenden deutlichen Signalverlust zeigen, besonders beim Vorliegen von zirrhotischem Lebergewebe, welches einen geringeren Signalverlust nach SPIO-Gabe zeigt als normales Lebergewebe, durch den Einsatz superparamagnetischer Eisenoxide erheblich verbessert werden kann. Der Kontrast von Läsion zu Leber (*C/N-Wert*) konnte bei allen untersuchten Differenzierungstypen des HCC, besonders bei den hochdifferenzierten HCC-Fällen bei zugrundeliegender Zirrhose, sowohl bei Vorliegen von normalem als auch bei zirrhotischem Leberparenchym deutlich gesteigert werden. Da die übrigen malignen Leberläsionen extrahepatischer Primärtumore im Vergleich zum HCC keine Kupfferschen Sternzellen enthalten, zeigten diese keine oder nur eine geringe Kontrastmittelaufnahme, keinen signifikanten Signalabfall nach Endorem®-Gabe und dadurch hohe Werte für das Kontrast-Rausch-Verhältnis.

Bei der qualitativen Bildanalyse konnte in der kontrastmittelunterstützten T2-gewichteten fettunterdrückten Sequenz nach Kontrastmittelgabe in neun (*davon sieben HCC-Fälle*) von 32 analysierten Fällen eine deutlich höhere Anzahl an Läsionen im Vergleich zur nativen Bildgebung nachgewiesen werden. Der nativen Bildgebung entgingen, neben den unter einem Zentimeter grossen Läsionen, auch eine hohe Anzahl Herde, die im Durchmesser zwischen zwei und vier Zentimetern gross waren. Besonders bei den HCC-Patienten mit zugrundeliegender Zirrhose wurde durch SPIO-Gabe eine therapieentscheidende Änderung der Diagnose herbeigeführt.

Die in regelmässigen Abständen eingesetzte Sonographie als kostengünstige, primäre Screeningmethode konnte zusammen mit der Kontrolle der Laborparameter besonders bei HCC-Risikopatienten für die Frühdiagnose des primären Leberzellkarzinoms eine wichtige Bedeutung zugewiesen werden. Die Computertomographie lieferte durch das primäre Staging des Abdomens und des kleinen Beckens in einem Untersuchungsgang einen wichtigen Beitrag zur Beurteilung der weiteren therapeutischen Möglichkeiten. Hingegen zeigte sich die eisenoxidverstärkte Kernspintomographie, besonders bei HCC-Fällen mit vorliegender Leberzirrhose, beim Vergleich der Diagnosen des MRT mit den Ergebnissen der kontrastmittelverstärkten Computertomographie unter Einsatz eines konventionellen dynamischen Scanners und der Sonographie sowohl hinsichtlich der Anzahl der richtig positiv erkannten Leberläsionen als auch in der Sicherheit der eindeutigen Diagnosestellung deutlich überlegen. Die MRT mit Endorem® ist besonders im Hinblick auf die spezielle Situation der HCC-Patienten mit zumeist zugrundeliegender Leberzirrhose und die Notwendigkeit einer möglichst frühen Detektion kleiner Läsionen zur Verbesserung der Prognose des Patienten das bildgebende Verfahren mit der höchsten diagnostischen Sicherheit.

Bei jedem therapeutischen Vorgehen bei Verdacht auf einen malignen Prozess und besonders bei HCC-Risikopatienten sollte die Kernspintomographie mit dem superparamagnetischen Kontrastmittel Endorem® trotz der hohen Kosten und der längeren Untersuchungsdauer zur Ermittlung der hinreichend sicheren Diagnose und der Kenntnis der Gesamtausbreitung des Tumors eingesetzt werden.