

Aus dem Institut für Diagnostische Radiologie des Universitätsklinikums der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. med. U. Mödder

**Experimentelle Studie zur Analyse der unteren Nachweisgrenze fokaler
Leberläsionen mit schnellen Bildsequenzen und MRT-Leberdiagnostik mit
dem leberspezifischen Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Salomeh Talimi

Düsseldorf

2005

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

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg
Dekan

Referent: Priv.-Doz. Dr. Jung
Korreferentin: Prof. Dr. Schwarze

Inhalt		Seite
1	Einleitung	3
2	Experimentelle Untersuchungen	8
2.1	Methode	8
2.2	Ergebnisse	9
3	Klinische Untersuchungen	12
3.1	Material und Methode	12
3.1.1	Magnetresonanztomographie	12
3.1.2	Sequenzen	16
3.1.2.1	T1-gewichtete Sequenzen	16
3.1.2.2	T2-gewichtete Sequenzen	16
3.1.2.3	Turbo-Spin-Echo Sequenzen	17
3.1.3	Patienten	17
3.1.4	Untersuchungsgerät	18
3.1.5	Gd-EOB-DTPA	19
3.1.6	Untersuchungsprotokoll	19
3.1.7	Quantitative Auswertung	22
4	Ergebnisse	24
4.1	Sicherheit und Verträglichkeit	24
4.2	Signal/Rauschen-Verhältnisse	28
4.3	Kontrast/Rauschen-Verhältnisse	30
5	Diskussion	39
6	Zusammenfassung	51
7	Literaturverzeichnis	52
8	Abkürzungsverzeichnis	73
9	Danksagung	76
10	Lebenslauf	77

1 Einleitung

Primäre und sekundäre Lebertumoren gehören weltweit zu den häufigsten Neoplasien (41). Quantitativ noch bedeutsamer sind die sekundären Lebertumoren. Diese treten bei Patienten mit einem extrahepatischem Malignom mit einer Inzidenz von 38-50% auf (35, 44). Häufigste Lokalisationsorte dieser Primärtumoren sind Kolon, Mamma, Lunge, Pankreas, Magen und Niere. Lebermetastasen können eine sehr unterschiedliche Größe und Wachstumsgeschwindigkeit aufweisen. Auch können sie im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe hypo-oder hypervaskularisiert sein und einen unterschiedlichen Anteil an fibrotischem oder nekrotischem Material aufweisen. Ihr Wachstum kann entweder diffus oder infiltrativ erfolgen. Die Resektion stellt bislang mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 24-38% die einzige Therapieoption mit einem potentiell kurativem Ansatz dar (44). Neue Techniken wie die Radiofrequenzablation, die perkutan oder nach Laparotomie angewendet wird, sowie die Lasertherapie zeigen gute Ergebnisse, wobei es für eine endgültige Einschätzung noch zu früh ist.

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) weist über die letzten zehn Jahre eine steigende Inzidenz auf (41). Weltweit gehören HCCs mit über 400000 Neuerkrankungen pro Jahr zu den häufigsten zum Tode führenden malignen Tumoren überhaupt, wobei das Auftreten im asiatischen Raum am höchsten ist (26). Eine Ursache dafür ist die häufige lokale Inzidenz der Leberzirrhose, die einen Risikofaktor für die Entstehung des HCC darstellt (29). In Asien stellt die Leberzirrhose durch Aufnahme von Aflatoxinen aus der Nahrung sowie der dort hohen Inzidenz von Hepatitis B- und C-Infektionen ein großes Problem dar (26). Diese wiederum sind bei chronischen Verläufen als Risikofaktor für die Entstehung einer Leberzirrhose anzusehen. Die Inzidenz chronischer Hepatitiden steigt auch in der übrigen Welt, so dass auch dort eine zunehmende Anzahl von Leberzirrhosen zu verzeichnen ist (26). Ein weiterer Faktor für die Entstehung von Leberzirrhosen in der westlichen Welt ist der Alkoholkonsum, durch den zwei Drittel der Zirrhosen dort bedingt sind (33). Als seltene Ursachen für die Leberzirrhose kommen die Hämochromatose, die Autoimmunhepatitis und die toxische oder metabolische Fettleber in Betracht (8).

Die Differentialdiagnose zwischen HCC und Lebermetastase ist klinisch von großer Bedeutung, da sich die therapeutischen Konzepte stark unterscheiden. Die Prognose beim HCC ist immer noch ungünstig. Die 3-Jahres-Überlebensrate beträgt ohne Behandlung selbst bei kleinen Tumoren lediglich 13% (5). Beim HCC der zirrhotischen Leber besteht in über

90% der Fälle bei Diagnosestellung eine inkurable Situation. Lediglich die konsequenten Follow-up-Untersuchungen im Rahmen der Zirrhose führen zur Diagnose im Stadium der potentiell kurativen Situation. Es sollte im Child-A-Stadium eine Resektion angestrebt werden, im Child-B-und- C-Stadium unter Voraussetzung der Erfüllung der Transplantationskriterien (ein Tumor <5 cm oder bis zu 3 Tumoren >3 cm) eine Lebertransplantation evaluiert werden (111). Eine Resektion des Tumors kann aufgrund der Lage bzw. einer zugrunde liegenden Zirrhose nur in 10-20% aller Fälle durchgeführt werden.

Cholangiozelluläre Karzinome (CCC) stellen bei einer Inzidenz von 0,5 pro 100000 eine Rarität dar, machen jedoch etwa 14% der primären malignen Lebertumoren aus (17, 29). Der Tumor geht von den Gallengangsepithelien aus und kann intrahepatisch entweder zentral oder peripher lokalisiert sein. Extrahepatische Tumoren des Gallengangssystems bezeichnet man als Klatskin-Tumoren. Über die Ätiologie des CCC ist wenig bekannt, jedoch besteht eine Korrelation zwischen dem Vorhandensein von Gallensteinen und dem Auftreten eines CCC. Der Zusammenhang zwischen CCC und Leberzirrhose ist geringer als beim HCC. Das CCC metastasiert primär lymphogen, die Prognose beim CCC ist schlecht. Die Überlebenszeit nach Diagnosestellung beträgt selten länger als ein Jahr.

Den Lebermalignomen stehen die weitaus häufigeren gutartigen Lebertumoren gegenüber. Der zahlenmäßig bedeutsamste Tumor ist das kavernöse Hämangiom, welches mit einer Inzidenz von etwa 7% in Autopsien vorkommt (19). Das Leberhämangiom wird oft inzidenziell entdeckt und ist meist asymptomatisch. Eine Operationsindikation ergibt sich lediglich bei aufgrund ihrer Größe symptomatischen oder bei subkapsulären asymptomatischen Hämangiomen, die aufgrund ihrer Lage eine Rupturgefahr mit konsekutiver Blutung im Rahmen eines Bauchtraumas darstellen (112).

Zweithäufigster benigner Lebertumor ist die Leberzyste. Häufig handelt es sich dabei um angeborene Malformationen des Gallengangepithels.

Die fokale noduläre Hyperplasie (FNH) ist ein benigner Lebertumor mit einer Inzidenz von etwa 1-2%, der häufiger bei Frauen als bei Männern auftritt. Die Ursache der FNH ist ungeklärt, jedoch gibt es Hinweise darauf, dass die FNH durch vaskuläre Malformation verursacht sein könnte (42).

Das hepatozelluläre Adenom ist ein gutartiger, aus Hepatozyten bestehender Tumor mit einer Inzidenz von etwa 1% (32). Unter der Einnahme oraler Kontrazeptiva tritt es gehäuft bei Frauen auf. Bei Männern sind Adenome selten und es besteht ein Zusammenhang mit der Einnahme anabolischer Steroide (113).

Die Anforderungen an die Diagnostik von Lebertumoren sind eine genaue Bestimmung der Anzahl, Größe sowie der Lokalisation der Läsionen, da hiervon das weitere Procedere abhängt.

Leberläsionen lassen sich sonographisch, mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) erfassen.

Die Sonographie hat zwar den Vorteil, dass sie nahezu überall zugänglich ist, doch lassen sich im Ultraschall insbesondere Leberläsionen innerhalb einer zirrhotischen Leber schlecht differenzieren. Außerdem stößt die Methode bei adipösen Patienten oder solchen mit ausgeprägter Leberverfettung oft an ihre Grenzen. Die Ergebnisse der Sonographie sind untersucherabhängig und zum Teil nur eingeschränkt reproduzierbar. Fokale Leberläsionen können anhand ihrer Morphologie und Echogenität voneinander unterschieden werden. In den letzten Jahren wurden verschiedene Techniken für die Durchführung einer Ultraschalluntersuchung wie z.B. Tissue harmonic imaging (THI), 3D-Darstellung oder die Anwendung von Kontrastmitteln vorgestellt (1, 2, 4, 43).

Die Computertomographie besitzt für fokale Leberläsionen insgesamt eine Sensitivität von 73-96% und Spezifität von 48-76% (3,13, 40).

Die Computertomographie lässt sich zum lokalen Tumor-Staging einsetzen und erfasst gleichzeitig in einem Untersuchungsgang die wichtigsten Lymphknotenstationen und Organe mit häufiger Metastasierung (z.B. Leber, Niere, Lunge, Knochen). Die Spiral-CT zeichnet sich durch kurze Aufnahmezeiten, sowie der Möglichkeit multiplanarer Rekonstruktionen aus. Als Nachteil der CT sind die Strahlenexposition des Patienten, die geringen Dichteunterschiede zwischen Läsionen und normalem Lebergewebe sowie die Notwendigkeit der Verwendung meist jodhaltiger Kontrastmittel und die damit verbundene Gefahr allergischer Reaktionen zu nennen.

Die native Magnetresonanztomographie fokaler Leberläsionen weist im Vergleich zur CT eine vergleichbare und im Vergleich zum Ultraschall eine höhere Sensitivität und Spezifität mit Werten von 82% bis 93% für die Sensitivität und 71% bis 89% für die Spezifität auf (9, 13, 30). Die MRT benötigt keine ionisierenden Strahlen. Als Nachteil der MRT sind der hohe Zeit- und Kostenaufwand der Untersuchung und die begrenzte Verfügbarkeit der Geräte zu nennen (23).

In den letzten Jahren hat sich mit der Einführung von schnellen Sequenzprotokollen in der bildgebenden MRT von abdominellen Erkrankungen die diagnostische Sicherheit deutlich verbessert. Dennoch bleiben oft nach nativer MRT Diagnostik Fragen bezüglich der Detektion als Charakterisierung von fokalen Leberläsionen offen. Durch die Verwendung geeigneter Kontrastmittel können Sensitivität und Spezifität in der Detektion von Leberläsionen gesteigert werden. Die Entwicklung von Kontrastverstärkern für die MRT der Leber resultierte in verschiedenen Möglichkeiten mit dem gemeinsamen Ziel eines verbesserten Läsion-Leber-Kontrastes und einer verbesserten Differentialdiagnostik.

Für die Bildgebung der Leber können solche Kontrastmittel unterschieden werden, die den Extrazellulärraum beeinflussen, das hepatobiliäre System und das retikuloendotheliale System.

Extrazelluläre, unspezifische Kontrastmittel verteilen sich nach intravenöser Gabe rasch vom Intravasalraum in den interstitiellen Raum. Die Biodistribution ist nicht spezifisch, und die Ausscheidung erfolgt rasch und fast vollständig über die Nieren (45).

Hepatobiliäre, leberspezifische Kontrastmittel werden in den Hepatozyten aufgenommen und bewirken dadurch ein selektives Enhancement der Leberzellen (45). Sie sind als T1-gewichtete Kontrastmittel positive Signalverstärker, die die Signalintensität im Lebergewebe anheben. Lebermetastasen stellen sich in der Spätphase hypointens ohne Kontrastmittelaufnahme dar. Positive Kontrastmittel reduzieren die T1-Relaxivität mehr als die T2-Relaxivität. In hohen Konzentrationen kann auch die T2-Relaxivität reduziert werden.

Retikuloendotheliale, leberspezifische Kontrastmittel bestehen aus Eisenoxiden umgeben von einer Dextranhülle, die vom RES phagozytiert werden und sich direkt in den Lysosomen der Kupfer-Sternzellen anlagern. Durch die Aufnahme in das RES erzeugen sie lokale Magnetfeldinhomogenitäten, die zu einer massiven Verkürzung der T₂-Relaxationszeit führen und damit eine Signalauslöschung in Leber und Milz bewirken (45).

Diese T2-gewichteten Kontrastmittel sind negative Signalverstärker. Metastasen sind hyperintens im Vergleich zum Lebergewebe ohne Zeichen einer Kontrastmittelaufnahme. Negative Kontrastmittel reduzieren üblicherweise die T2-Relaxivität, bis zu einem gewissen Grade zeigen sie auch einen T1-Effekt.

Neuere schnelle Sequenzen wie Gradienten-Echo, Turbo-Spin-Echo Sequenzen als auch verbesserte Techniken wie eine spektrale Fettsättigung sind heutzutage der Standard in der MRT Diagnostik der Leber. Trotz dieser technischen Verbesserungen und Entwicklungen ist die nichtkontrastverstärkte MRT in der Diagnostik fokaler Lebererkrankungen teilweise eingeschränkt aufgrund von schlechtem Kontrast und Abgrenzung zwischen Läsion und Lebergewebe.

Ziel des klinischen Teils der Arbeit ist die Evaluierung der Sicherheit und des diagnostischen Nutzens des leberspezifischen Kontrastmittels Primovist® (Gd-EOB-DTPA, Schering, Berlin, Deutschland) in Verbindung mit schnellen Bildgebungssequenzen.

Im experimentellen Teil der Arbeit wird die untere Nachweisgrenze fokaler Leberläsionen mit schnellen Bildsequenzen analysiert.

2 Experimentelle Untersuchungen

2.1 Methode

Bei 10 Patienten, bei denen vor dem Tode ein Tumorleiden bekannt war, wurde gemeinsam mit dem pathologischen Institut der Universität Düsseldorf im Rahmen einer Obduktion die Leber untersucht. Die Indikationsstellung für die Obduktion stand in keinem Zusammenhang zu der durchgeführten Studie. Die Diagnosen umfassten drei Bronchial-, zwei Kolon- und zwei hepatozelluläre Karzinome, sowie jeweils ein Nierenzell-, ein Urothelkarzinom und eine chronisch lymphatische Leukämie. Nachdem die Lebern explantiert wurden, erfolgte das Einbetten in ein Wasserbad und die sofortige weiterführende Diagnostik mittels MRT. Die Untersuchungen wurden an einem 1,0 Tesla System (Gyrosan T 10-NT, Philips Medizin Systeme, Best, Niederlande) durchgeführt, ausgerüstet mit einem Powergradientensystem. Das Untersuchungsprotokoll umfasste eine T₁-gewichtete (T1w) Gradienten-Echo (GE) Sequenz, eine T1w Spin-Echo- (SE) Sequenz, eine T₂-gewichtete (T2w) Turbo-Spin-Echo (TSE) und eine fettunterdrückte T2w TSE Sequenz. Es wurde eine ungerade Schichtzahl für sämtliche Sequenzen gewählt. Die mittlere Schicht auf der Leberoberfläche wurde mittels einer Adalat® -Kapsel markiert. Die Aufnahmen erfolgten unter Benutzung einer Oberflächen-Array Spule in axialer Schichtführung mit einer Schichtdicke von 8mm und einer Schichtlücke von 0,8 mm, bei einem Bildfeld von 350 ×256 mm. Bei der T1w GE Sequenz wurden 21 Schichten mit einer Repetitionszeit (TR) von 278 ms, einer Echozeit (TE) von 6,9 ms, einem Flipwinkel von 70° mit einer Signalmittelung bei einer Bildmatrix von 256 ×128 aufgenommen. Die T1w SE Sequenz wurde wiederum mit 21 Schichten bei einem TR von 400 ms, einem TE von 13 ms, einem Flipwinkel von 90°, 3 Signalmittelungen und einer Bildmatrix von 256 ×192 akquiriert. Bei gleicher Schichtzahl und Bildmatrix wie in der T1w SE Sequenz betrug für die T2w TSE Sequenz das TR 2500 ms, das TE 90 ms, der Flipwinkel 90°, bei vier Signalmittelungen und einem Turbofaktor von 20. Im Anschluss wurde die TSE Sequenz mit den gleichen Parametern unter Verwendung einer spektralen Fettunterdrückung wiederholt. Um eine größtmögliche Übertragbarkeit von in-vitro-Bedingungen auf in-vivo-Verhältnissen gewährleisten zu können, wurden die Sequenzparameter entsprechend denen einer klinischen Patientenuntersuchung gewählt. Die Anzahl und Größe der Leberläsionen wurde für jede einzelne Sequenz bestimmt und mit den Ergebnissen der pathologischen Aufarbeitung verglichen.

Für die pathologische Aufarbeitung wurde eine standardisierte Technik gewählt, wobei die gesamte Leber in sehr dünne Schichten mit einer Schichtdicke von 5 mm lamelliert wurde. Die Lamellierung erfolgte parallel zu der in der MRT gewählten Schichtführung von zentral nach peripher ausgehend von der durch die Adalat® -Kapsel markierten mittleren Schicht. Die lamellierten Präparate wurden makroskopisch untersucht und die Anzahl und Größe der Leberläsionen dokumentiert. Für die Auswertung kamen nur Läsionen in Frage mit einer Größe von einem Zentimeter oder weniger. Beabsichtigt wurde bei dieser Studie schließlich die untere Nachweisgrenze von Leberläsionen festzulegen. Retrospektiv wurden Läsionen mit einer Größe von einem Millimeter aus der Studie ausgeschlossen, da diese makroskopisch nicht mehr sicher zu determinieren waren. Zur klinischen Diagnosesicherung erfolgte eine exemplarische histologische Untersuchung einzelner makroskopisch nachgewiesener Läsionen.

2.2 Ergebnisse

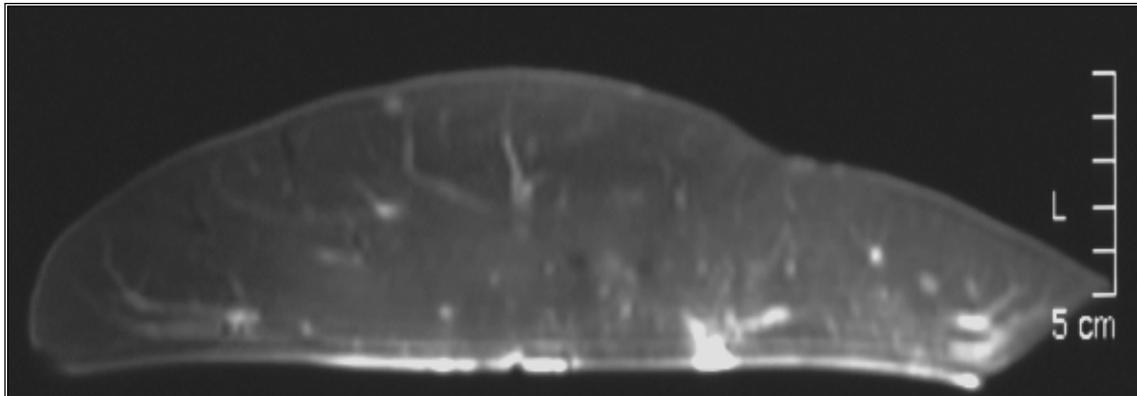
Nach Aufarbeitung der explantierten Lebern wurden insgesamt 76 Läsionen nachgewiesen mit einer Grössenspanne von zwei bis zehn Millimetern. In zwei Fällen konnte histologisch zusätzlich eine Leberzirrhose konstatiert werden. Die T2w TSE Sequenz und die T2w TSE Sequenz mit Fettunterdrückung vermochten mit 36/ 76 (47%) bzw. 37/76 (49%) annähernd die gleiche Anzahl an Läsionen nachzuweisen (nicht signifikant). Im Vergleich zu den T2w Sequenzen konnte sowohl die T1w GE Sequenz nur 1/76 (1%) bzw. 4/76 (5%) der Läsionen aufzeigen ($p < 0,001$). In beiden T2w TSE Sequenzen fanden sich zwei falsch positive von drei bzw. zehn Millimeter Durchmesser, die im pathologischen Präparat kein Korrelat aufwiesen.

Tabelle 1: Anzahl der nachgewiesenen Läsionen in den untersuchten Sequenzen in Abhängigkeit von der Läsionengröße

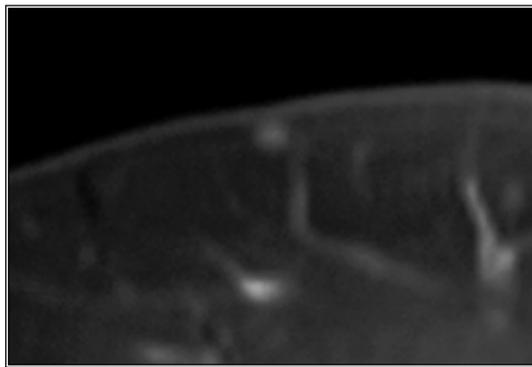
Läsionengröße	T1wGE	T1wSE	T2wTSE	T2wTSE+FS
2mm	0/33	0/33	3/33	4/33
3mm	0/33	2/21	18/21	18/21
4mm	0/9	0/9	4/9	4/9
5mm	0/5	1/5	4/5	4/5
6mm	0/3	0/3	3/3	3/3
7mm	0/1	0/1	1/1	1/1
8mm	-	-	-	-
9mm	0/1	0/1	1/1	1/1
10mm	1/3	1/3	3/3	3/3
Gesamt	1/76 (1%)	4/76 (5%)	36/76 (47%)	37/76 (49%)

Die dargestellte Tabelle verdeutlicht, dass die T2w TSE Sequenzen mit einer Sensitivität von 80% Läsionen mit einer Größe von drei Millimetern nachweisen konnten. Wohingegen bereits die zwei Millimeter Läsionen nur in 10% der Fälle nachgewiesen werden konnten. Bei diesen Untersuchungen muss natürlich berücksichtigt werden, dass der Nachweis der zwei bis fünf Millimeter großen Läsionen vor allem auch von der Lage abhängt. Läsionen in diesem Größenbereich sind bei einer subkapsulären Lage in der Peripherie noch zu erkennen, wohingegen eine Differenzierung von Gefäßen bei einer zentralen Lage in der Leber kaum mehr möglich ist (Abbildung 1). Ebenfalls ist der Aspekt zu berücksichtigen, dass bei den 5 mm dicken pathologischen Präparaten sich Läsionen mit einer Größe von zwei bis drei Millimetern in der Schichtebene befinden können, ohne dass sie an der Oberfläche erkennbar

sind. Die für die pathologischen Präparate gewählte Schichtdicke entsprach der dünnsten am unfixierten Präparat noch durchführbaren Lamellierung.



1 a



1 b



1 c

Abbildung 1: *Subkapsulär gelegene, 4 mm große Metastase eines Bronchialkarzinoms.*

Darstellung in der T2w TSE Sequenz (1a), Detailausschnitt (1b) sowie am pathologischen Präparat (1c).

3 Klinische Untersuchungen

3.1 Material und Methode

3.1.1 Magnetresonanztomographie

Die ersten physikalischen Grundlagen für die heutige Magnetresonanztomographie wurden 1923 durch Pauli, einen der Mitbegründer der Quantentheorie, gelegt. Er entwickelte die Vorstellung, dass viele Atomkerne ein Drehmoment (Spin = Eigenrotation eines Teilchens) und ein magnetisches Moment aufweisen. Dabei beobachtete er die Existenz von sehr feinen Aufspaltungen im Atomspektrum. Aber erst 1946 wurde-unabhängig voneinander-durch Bloch und Purcell die nuklearmagnetische Resonanzabsorption in festen Körpern gemessen, die das Vorhandensein von nuklearen Spins klar definierte. Bloch und Purcell erhielten für diese Entwicklung den Nobelpreis für Physik.

Die Magnetresonanztomographie wird auch heute noch mit den veralteten Synonymen Kernspinresonanztomographie bzw. Kernspintomographie (KST) oder Nuclear magnetic resonance (engl.; NMR) bezeichnet. Im englischen Sprachraum hat sich der Begriff magnetic resonance imaging (MR[*I*]) durchgesetzt.

Die MRT wird als bildgebende Methode seit Anfang der 80er-Jahre zunehmend in der Diagnostik eingesetzt. Im Unterschied zur CT kommen keine Röntgenstrahlen, sondern ein starkes Magnetfeld und Hochfrequenzimpulse (Radiowellen) zur Anwendung. Auf Grund der völlig anderen Bilderzeugungsmodalitäten können Gewebekontraste besser dargestellt werden. Wie bei allen Methoden in der Diagnostischen Radiologie sind auch hier Planung, Durchführung und Wertung der MRT Untersuchung im anamnestischen, klinischen und laborchemischen Kontext unter Einbeziehung aller schon erhobenen Befunde, wie Sonographie, CT und Projektionsradiographie zu sehen.

Das Prinzip der Magnetresonanztomographie beruht auf der Verwendung eines Magnetfeldes (am häufigsten durch supraleitende Magneten, die mit verflüssigtem Helium auf etwa 4° K bzw. -269°C gekühlt werden) hoher Feldstärke (meist 1,0 bis 3,0 Tesla (T))verbunden mit der gepulsten Einstrahlung von Radiowellen im Megahertz-Band (Hochfrequenzimpuls, HF-Puls) und der Induktion von Spannung in Radiofrequenz (RF)-Spulen als Meßgröße.

Es bildet sich in organischem Gewebe innerhalb eines externen Magnetfeldes eine Longitudinalmagnetisierung, da sich die Spins der Atomkerne entlang der magnetischen Längsachse ausrichten. Durch die Überführung der Longitudinalmagnetisierung (Mz) in eine

Transversalmagnetisierung (M_x, y) ist ein MR-Signal zu erzielen, da nur eine Magnetisierung in der x- oder y- Achse ein nachweisbares Signal erbringt. Jenes erfolgt durch HF-Pulse deren Energie auch als Flipwinkel bezeichnet wird. Bei der Einstrahlung eines Hochfrequenzimpulses in ein Objekt werden zwei Vorgänge ausgelöst:

- Einige der parallel ausgerichteten Protonen werden vom energieärmeren parallelen Zustand in den energetisch höheren antiparallelen Zustand überführt. Man könnte diesen Vorgang als „Anregung“ bezeichnen.
- Normalerweise kreisen die Protonen in ungeordneter Form um die Achse des Hauptmagnetfeldes, d. h. sie befinden sich zu einem bestimmten Zeitpunkt an unterschiedlichen Positionen auf ihrer „Kreiselbahn“. Der Hochfrequenzimpuls bewirkt nun zusätzlich zu der „Anregung“ eine „Gleichstellung“ oder Synchronisierung der Protonen. Alle Protonen befinden sich anschließend in einer gemeinsamen Phase, also auf der Kreisbahn um die Hauptmagnetfeldachse.

Durch die beschriebene „Anregung“ und anschließende Relaxation der im Organismus vorhandenen Kerne mit halbzahligen Kernspin (hier ^1H -Wasserstoffprotonen) strahlen sie nun selbst kurzfristig elektromagnetische Wellen ab, wobei sich ändernde magnetische Kräfte oder Momente einen elektrischen Strom in den Radiofrequenz-Spulen induzieren. Dieser Strom ist das Signal, welches in den Empfängerspulen, die den Patienten umgeben, gemessen werden kann. Diese registrierbaren Schwingungen sind zwar um ein Vielfaches schwächer als die eingestrahlten Hochfrequenzimpulse, weisen jedoch die gleiche Frequenz auf und sind Signale, aus denen die MRT-Bilder berechnet werden können. Wenn der HF-Puls beendet wird, nimmt die durch ihn verursachte transversale Magnetisierung (M_x, y) durch lokale und fluktuierende Feldinhomogenitäten ab und verschwindet schließlich vollständig. Die Zeitkonstante T_2 beschreibt die transversale Relaxation als diejenige Zeit nach der die Transversalmagnetisierung auf 37% des ursprünglichen Wertes zurückgegangen ist.

Für T_2 gilt:

- Je mehr Protonen in Phase um die Hauptmagnetfeldachse kreiseln, desto größer ist der Quermagnetisierungsvektor.
- Der Quermagnetisierungsvektor hängt ab von der Inhomogenität des externen Hauptmagnetfeldes und von der Beeinflussung der einzelnen Spins untereinander (internes Magnetfeld).

Nach etwa 100-150 ms ist das Signal im Weichteilgewebe nicht mehr nachzuweisen. Sobald der HF-Puls ausbleibt, nimmt die longitudinale Magnetisierung, M_z längs des externen Magnetfeldes erneut zu.

Die T_1 -Zeit (longitudinale Relaxationszeit) ist die Zeitkonstante, die den Wiederaufbau des Gesamtmagnetisierungsvektors (M) in Richtung des Hauptmagnetfeldes (B_0) beschreibt. Die T_1 -Zeit ist dadurch definiert, dass 63% der Protonen wieder in ihre Ausgangsposition zurückgeführt sind. Diese Zeitkomponente wird hauptsächlich davon bestimmt, wie schnell die Protonen die aufgenommene Energie an ihre Umgebung abgeben können, was wiederum davon abhängt, in welche Gewebestruktur, auch „Gitter“ genannt die Protonen eingebunden sind. Deshalb wird die T_1 -Zeit auch als Spin-Gitter-Relaxation bezeichnet. T_1 - und T_2 -Relaxationszeit sind vom Gewebe zu Gewebe sehr unterschiedlich, z. B. Fett und Wasser oder weiße und graue Substanz. Durch diese unterschiedliche Signalintensität wird es im MRT möglich, verschiedene Strukturen zu unterscheiden.

Die Dephasierung der Spins, also der Verlust der Synchronisation, hängt jedoch nicht allein vom den gewebsspezifischen Eigenschaften ab, sondern auch von den Feldinhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes (T_2^* Zeit). Um den störenden Einfluss von diesen Magnetfeldinhomogenitäten auszuschalten wird ein 180° Impuls zum Zeitpunkt $TE/2$, das heißt halbe Echozeit eingestrahlt. Dies bewirkt ein Umklappen der einzelnen Spinmagnete um 180° -der Impuls kehrt also in die Reihenfolge der Spins um. Die Quermagnetisierung wächst wieder an und führt zu einem messbaren Signal in der Empfangsantenne in der Zeit TE nach dem 90° Impuls, dem sog. Spin Echo. Die Folge von 90° und 180° Impulsen wird nach einer bestimmten Zeit Repetitionszeit (TR) wiederholt.

Die Umwandlung der MR-Signale zu einem Schichtbild setzt die Überlagerung des externen Magnetfeldes B_0 mit einem Gradientenfeld (sog. Schichtselektionsgradient, G_s) und der frequenzselektiven Einstrahlung eines geeigneten HF-Pulses voraus, der lediglich Frequenzen enthält, welche die Protonen in der gewählten Schicht anregen (Resonanz). Die Bandbreite des Hochfrequenzimpulses und die Steilheit des dazu geschalteten Schichtselektionsgradienten bestimmen die Schichtdicke.

Im Anschluss an den Schichtselektionsgradienten wird zur Bestimmung eines Punktes innerhalb der Schicht während der Datenakquisition ein Frequenzkodiergradient („read“-Gradient, G_ω) in Richtung M_x, y (d. h. senkrecht zu G_s) geschaltet. Die Frequenz mit der sich die Protonen dabei um die Achse des Hauptmagnetfeldes drehen, heißt Präzessionsfrequenz und wird von der Stärke des Hauptmagnetfeldes beeinflusst: je höher die Magnetfeldstärke, desto größer die Präzessionsfrequenz.

Sie wird auch Larmorfrequenz genannt und verhält sich proportional zur Stärke des Magnetfeldes. Der Zusammenhang wird durch die Larmorgleichung beschrieben: $\omega = \gamma \cdot B_0$

ω Präzessionsfrequenz („Kreiselbahnfrequenz“)

B_0 Stärke des äußeren Magnetfeldes, gemessen in Tesla

γ so genanntes gyromagnetisches Verhältnis, welches einzelne Substanzen charakterisiert und für Protonen 42,5 MHz/T beträgt.

Es ergibt sich eine Abhängigkeit der Resonanzfrequenz vom Ort, so dass mittels Fourier-Frequenzanalyse Informationen über die ortsabhängige Stärke des MR Signals im Gewebe zur eindeutigen Zuordnung in der zweiten Dimension benutzt werden können.

Nach dem HF-Puls wird entlang einer Achse senkrecht zu den Schichtselektions- und Frequenzgradienten G_s/G_ω für kurze Zeit ein Phasenkodiergradient G_ϕ angelegt. Nach Abschalten des Gradientenfeldes bei gleichzeitiger Präzessionsfrequenz kommt es durch die resultierende Frequenzänderung zur Phasenverschiebung der Spins entsprechend ihrer Lokalisation in Richtung der Achse von G_ω . Auf diese Weise ist eine Zuordnung in die Dritte Dimension möglich.

Mit Hilfe eines mathematischen Verfahrens, der so genannten Fourier Transformation, wird die Ortsinformation dekodiert und in ein Bild umgewandelt. Die Fourier Theorie beschreibt den Zusammenhang zwischen der MR-Rohdatenmatrix, die dem k-Raum (Ortsfrequenzraum) des abzubildenden Objekts entspricht, und dem MR-Bild. Die Magnetresonanzsignale werden als Rohdaten zeilenweise in dem k-Raum abgelegt wobei die Rohdatenmatrix sich aus einzelnen Zeilen und Spalten zusammensetzt. Die Zeilenzuordnung erfolgt über die Phasenkodierung und die Spaltenzuordnung über die Frequenzkodierung.

Man erhält Punkt für Punkt ein räumliches Schichtbild des zu untersuchenden Gewebes, wobei die einzelnen Zellen des k-Raumes nicht 1:1 den Bildpunkten („Pixel“) des fertigen MR-Bildes entsprechen. In der Rohdatenmatrix enthält jede einzelne Zelle Informationen über alle Pixel des fertigen MR-Bildes. Durch eine Kodierung der Signalintensitäten in Grauwerten können die lokale Wasserstoffverteilung sowie Wechselwirkungen mit der Umgebung bildlich dargestellt werden.

3.1.2 Sequenzen

3.1.2.1 T₁-gewichtete Sequenzen

Innerhalb einer Sequenz wird eine Folge von HF-Pulsen verwendet, wobei man unterschiedliche Pulse wählen kann. Ebenfalls sind die Zeitintervalle zwischen den Pulsen variierbar. Die Repetitionszeit ist der Zeitabstand zwischen zwei aufeinander folgenden, die Sequenz bestimmenden Anregungsimpulsen.

Es ergibt sich eine unterschiedliche Signalstärke für verschiedene Gewebsarten durch die Wahl eines kurzen TR (< 500 Millisekunden(ms)), was durch die unterschiedlichen T₁-Werte dieser Gewebe zu deuten ist. Diese erstellten Bilder sind als T₁-gewichtete (T₁w) Bilder zu benennen.

Bei den konventionellen Sequenzen (sog.: „Einzelechosequenzen“) wird der Wiederaufbau der Logitudinalmagnetisierung nach jeder Anregung während der Repetitionszeit abgewartet, um dann erneut einen HF-Puls einzustrahlen. Daraus resultiert ein Zeitverlust, so dass eine Verbesserung und Weiterentwicklung der MRT-Sequenzen erforderlich war.

3.1.2.2 T₂-gewichtete Sequenzen

Ebenfalls zu dem erwähnten Parameter TR spielt der Parameter „Echozeit“ (TE) eine wesentliche Rolle zur Interpretation von MRT-Bildern in Bezug auf ihre Wichtung. TE umfasst den Zeitabstand zwischen dem anregenden HF-Puls bis zur Mitte der Auslese des (aus dem Patienten ausgesandten) Echos.

TE und TR müssen so gewählt werden, dass für die Zwecke der Fragestellung optimale Kontraste erreicht werden.

Wählt man nun eine lange TE, treten die Unterschiede in der transversalen Relaxationszeit (T₂) in den Vordergrund. Wird zusätzlich auch eine lange TR gewählt, ist das Signal nun weitgehend unabhängig von der T₁ Zeit, aber stark abhängig von der T₂ Zeit. Diese Bilder werden als T₂-gewichtete (T₂w) Bilder bezeichnet.

3.1.2.3 Turbo-Spin-Echo Sequenz

Die Weiterentwicklung der MRT-Sequenzen zielt überwiegend auf eine Verkürzung der Bildaufnahmezeiten ab. Eine Möglichkeit bietet die sog. Mehrschicht-Technik an. Pro Anregung können mehrere 180° HF-Pulse in zeitgleichen Abständen ausgesandt werden, wobei zur Differenzierung der erhaltenen Echos der Phasenkodiergradient vor jedem Echo unterschiedlich angesteuert wird. Es können somit pro TR mehrere Matrixzeilen ausgelesen werden, was einen deutlichen Unterschied zur klassischen SE Sequenz darstellt. Man spricht hierbei von Turbo-Spin-Echo (TSE) bzw. Fast-Spin-Echo (FSE) Sequenz.

Ein Problem der schnellen Bildgebung ist, dass zwar eine Verkürzung der Aufnahmezeit erfolgt, die späteren Echos aber signalschwächer sind. Um einer Verschlechterung der Bildqualität entgegenzuwirken, wurden Spezialspulen, Oberflächenspulen eingeführt, die eine höhere Signalempfindlichkeit besitzen und so zu einer Verbesserung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses führen.

3.1.3 Patienten

In der klinischen Studie wurden 20 Patienten im Rahmen einer europäischen Phase-III-Multicenterstudie zur Überprüfung der differentialdiagnostischen Eigenschaften von Gd-EOB-DTPA untersucht. Die Indikation für die MRT-Untersuchung wurde in allen Fällen klinisch unter Verdacht auf einen fokalen Lebertumor gestellt. Das Patientengut setzte sich zusammen aus 6 Frauen und 14 Männern im Alter zwischen 58 und 84 Jahren. Mittels sonographisch gesteuerter Schneidbiopsie erfolgte die histologische Sicherung der Tumore. 5 Patienten litten an einem hepatozellulären Karzinom. Bei jeweils einem Patienten lag ein cholangiozelluläres Karzinom vor, ein Regeneratknoten, eine fokale Mehrverfettung sowie ein Abszess vor. Bei 10 Patienten lagen Metastasen eines Pankreaskarzinoms (n=1) eines Bronchialkarzinoms (n=1), eines Ösophaguskarzinoms (n=1), eines Kolonkarzinoms (n=5), sowie eines Karzinoids des Pankreas vor (n=2). Bei einem Patienten konnte kein pathologischer Befund erhoben werden.

3.1.4 Untersuchungsgerät

Die Untersuchungen wurden an einem Magnetresonanztomographen (Gyrosan T-10 NT, Philips Medizin Systeme, Best, Niederlande) bei einer Feldstärke von 1,0 Tesla durchgeführt.

Das MRT-Untersuchungsprotokoll umfasst T1wGE Sequenzen mit und ohne Fettunterdrückung und eine T2wTSE Sequenz jeweils vor und nach Kontrastmittelgabe:

-T1wGE Sequenz:

TR:199ms, TE = 6,9ms, Flipwinkel = 70°, Schichtzahl = 21 axiale Schichten, Schichtdicke = 8mm, Schichtlücke = 0,8mm, Anzahl der Signalmittelungen = 1, Bildfeld = 350×256mm, Matrix = 256×128

-T1wGE Sequenz mit spektraler Fettunterdrückung :

TR = 176ms, TE = 2,2ms, Flipwinkel = 70°, Schichtzahl = 21 axiale Schichten, Schichtdicke = 8mm, Schichtlücke = 0,8mm, Anzahl der Signalmittelungen = 1, Bildfeld 350×356mm, Matrix = 256×128

-T2wTSE Sequenz :

TR = 2500ms, TE = 90ms, Flipwinkel = 90°, Schichtzahl = 21 axiale Schichten, Schichtdicke = 8mm, Schichtlücke = 0,8mm, Anzahl der Signalmittelungen = 4, Turbofaktor = 20, Bildfeld = 350×256mm, Matrix = 256×192

Gd-EOB-DTPA wurde in einer Konzentration von 0,25mmol/L und einer Dosierung von 12,5µmol/kg Körpergewicht appliziert. Die Gabe des Kontrastmittels erfolgte bei allen Patienten als rasche intravenöse Bolusinjektion.

Im Anschluss an die nativen Sequenzen erfolgte nach Kontrastmittelgabe nach 10 Minuten und 20 Minuten die T1-gewichtete (T_{1w}) Gradienten-Echo (GE) Sequenz mit Fettunterdrückung und nach 12 Minuten ohne Fettunterdrückung. Zum Schluss wurde dann nach 20 Minuten die T2-gewichtete Sequenz durchgeführt.

3.1.5 Gd-EOB-DTPA

Das in der Studie zu untersuchende Kontrastmittel Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylentriaminpentaessigsäure (Gd-EOB-DTPA, Primovist®, Schering, Berlin, Deutschland)

ist ein gadoliniumhaltiges, wasserlösliches Kontrastmittel. Es unterscheidet sich von Gd-DTPA (Magnevist®) durch eine lipophile Ethyl-Oxy-Benzylgruppe (15). Die Substanz wird spezifisch von den Hepatozyten aufgenommen und biliär ausgeschieden. Nach Gabe von Primovist® zeigt sich schon nach einer Minute eine Anreicherung selektiv im Leberparenchym, mit einem weiteren Signalanstieg über 20 Minuten und einer darauf folgenden ca. 90-minütigen Plateauphase (11, 46). Für die Aufnahme in die Zelle ist der Albumin bindende organische Anionen Transporter, der nur eine niedrige Spezifität aufweist, verantwortlich, während die biliäre Ausscheidung in einem ATP-abhängigen Prozess unter Mitwirkung der Gluthation-S-Transferase erfolgt (18).

Im Tierversuch bei Ratten fand sich eine zu 70% biliäre und zu 30% renale Ausscheidung Gd-EOB-DTPA zeigt beim Menschen eine 50% biliäre Ausscheidung und eine ebenfalls 50% renale Ausscheidung (6, 11, 114). Durch Untersuchungen mit radioaktiv markiertem ¹⁵³Gd zeigte sich, dass Gd-EOB-DTPA ein stabiler Komplex ohne Anhalt für Verstoffwechslung ist, der nach 21 Tagen nahezu vollständig aus dem Körper eliminiert wurde (47).

Die Plasmaeiweißbindung von Gd-EOB-DTPA liegt ähnlich wie bei Gd-BOPTA bei ca. 10%.

3.1.6 Untersuchungsprotokoll

In der vorliegenden Studie wurde in einem Zeitraum von 24 Stunden vor der MRT – Untersuchung zunächst eine Anamnese der Probanden vorgenommen. Diese beinhaltete demographische Daten, Medikation und Vorerkrankungen. Ebenfalls erfolgten eine körperliche Untersuchung sowie das Messen von Vitalparametern (Herzfrequenz und Blutdruck). Vor Beginn der MRT Untersuchung gaben die Studienpatienten eine Urinprobe ab (Tabelle 2). Es erfolgte über die gelegte Braunüle eine Blutentnahme zur Untersuchung von Gerinnungstests, hämatologischer und klinisch-chemischer Parameter (Tabelle 3).

Wiederum wurden Herzfrequenz und Blutdruck gemessen sowie ein EKG abgeleitet. 5 Minuten nach Injektion des Kontrastmittels wurden Blutdruck und Herzfrequenz gemessen. 8 und 20 Minuten nach Injektion erfolgten weitere Aufnahmen. Eine weitere Messung von Blutdruck und Herzfrequenz erfolgte sofort nach Beendigung der MRT Untersuchungen. Die Messungen wurden 4 Stunden, 20-28 Stunden und 68-76 Stunden nach Injektion wiederholt. Weitere Urinproben erfolgten nach 24 Stunden nach Injektion sowie 68-76 Stunden danach. EKGs wurden 2-4 Stunden, 20-28 Stunden und 68-76 Stunden nach Injektion abgeleitet (Tabelle 4).

Tabelle 2: Prüfungsspezifische Parameter des Urins

Leukozyten
Erythrozyten
Zylinder
α 1-Mikroglobulin/Kreatinin
Kristalle
Glucose
Gesamtprotein
β -NAG/Kreatinin
Albumin/Kreatinin
Gesamtprotein/Kreatinin
ph-Wert

Tabelle 3: Routineparameter, die in der klinischen Studie gemessen wurden

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

Tabelle 4: Messzeitpunkte der Studie

	Baseline	Kurz vor Injektion	5min p.i.	20min p.i.	Sofort nach MRT	2-4 h nach KM	20- 28 h nach KM	68- 76 h nach KM
Anamnese	+							
Körperliche Untersuchung	+					+	+	+
Blutdruck, Herzfrequenz	+	+	+		+	+	+	+
EKG	+	+			+	+	+	+
Urinstatus	+						+	+
Hämatologie, Klinische Chemie, Gerinnungstests		+			+	+	+	+
Schwangerschaftstest	+							
Vitalcheck	+	+	+	+	+	+	+	+
Temperaturmessung	+	+	+	+	+	+	+	+
Innerhalb 24 h vor Injektion	Tag der Kontrastmittelgabe					Tag1		Tag3

3.1.7 Quantitative Auswertung

Die Signalintensitäten (SI) werden mittels „region of interest“ (ROI) im normalen Lebergewebe, den Leberläsionen, der Milz und dem Bildhintergrund bestimmt. Für Läsionen mit zystischer Komponente oder Nekrosezone erfolgte die Messung im soliden Anteil des Tumors, außerhalb von Strukturen wie Kapsel und Narbe. Größere Lebergefäße und Portaläste wurden vermieden. Zum Vergleich von nativen und kontrastmittelverstärkten Schichten wurden die ROI' s prä- und postkontrast möglichst identisch positioniert. Bezüglich der quantitativen Auswertung fanden nur Läsionen mit einem Durchmesser von über 1cm Berücksichtigung um Partialvolumeneffekte zu vermeiden.

Zur Berücksichtigung von Artefakten in Phasenkodierrichtung, wurde das Hintergrundrauschen ventral des Patienten in Höhe der Leber erfasst und die Standardabweichung (SD) des Hintergrundsignals für die Berechnungen eingesetzt. Anschließend erfolgte die Bestimmung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses (S/R) für Leber und Milz und die Leberläsionen. Des Weiteren wurde das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (K/R) zwischen Leber und Milz sowie zwischen Leber und Läsion erfasst:

$$K/R_{\text{Milz/Leber}} = (SI_{\text{Milz}} - SI_{\text{Leber}}) / SD_{\text{Rauschen}}$$

$$K/R_{\text{Tumor/Leber}} = (SI_{\text{Tumor}} - SI_{\text{Leber}}) / SD_{\text{Rauschen}}$$

Das prozentuale Enhancement des Lebergewebes und der Tumore berechnet sich wie folgt:

$$PE = (S/R_{\text{postkontrast}} - S/R_{\text{präkontrast}}) / S/R_{\text{präkontrast}} \times 100$$

Als Grundlage für die vorliegende statistische Auswertung diente der Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest für verbundene Stichproben mit einem Signifikanzniveau von 5%, d.h. $p < 0,05$.

4 Ergebnisse

4.1 Sicherheit und Verträglichkeit

Alle Probanden zeigten eine gute Verträglichkeit von Gd-EOB-DTPA. Unabhängig vom Kontrastmittel musste bei einem Patienten wegen Platzangst eine MRT-Untersuchung vor Kontrastmittelgabe beendet werden.

Die hämodynamischen Parameter Blutdruck und Puls zeigten zu den einzelnen Messzeitpunkten keine signifikanten Veränderungen. Auch die durchgeführten EKGs zeigten nach Gabe des Kontrastmittels keinen Unterschied im Vergleich zur Basisuntersuchung. Die im Serum gemessenen Enzymaktivitäten blieben durch die Gd-EOB-DTPA Gabe ebenfalls unbeeinflusst (Abbildungen 5-9).

Bei den Laborkontrollen zeigte sich nach 2-4 Stunden ein geringgradiger Abfall von Thrombozyten, Leukozyten und Erythrozyten (Abbildungen 2-4). Dieser ist am ehesten durch einen Verdünnungseffekt bei Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme zu erklären, da die MRT-Untersuchung aus organisatorischen Gründen immer morgens durchgeführt wurde und die Patienten danach nicht nüchtern blieben.

Abbildung 2: Verlauf der Erythrozyten nach Applikation von Gd-EOB-DTPA
(Normwert: $4,2-5,5 \times 10^{12} /L$)

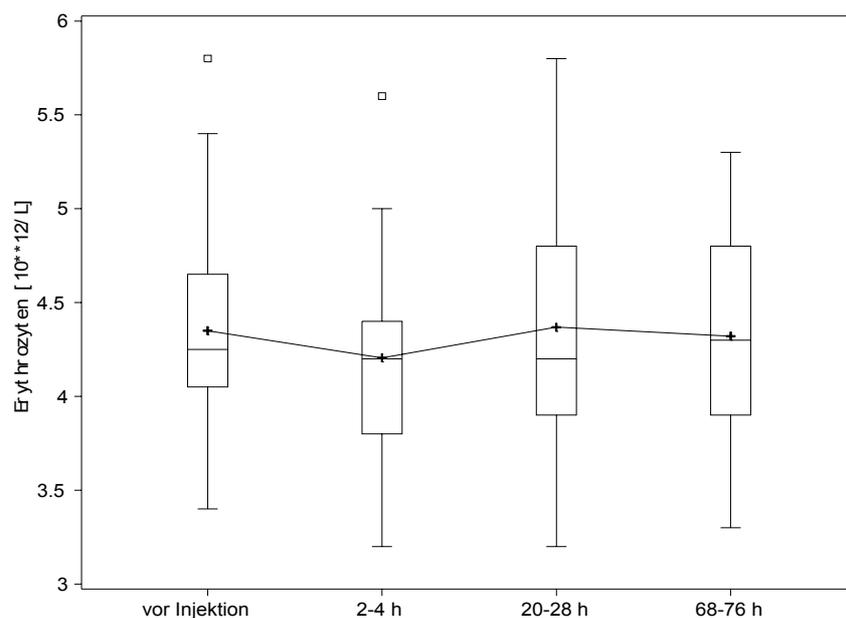


Abbildung 3: Verlauf der Leukozyten nach Applikation von Gd-EOB-DTPA
(Normwert: $4,0-10,0 \times 10^9 /L$)

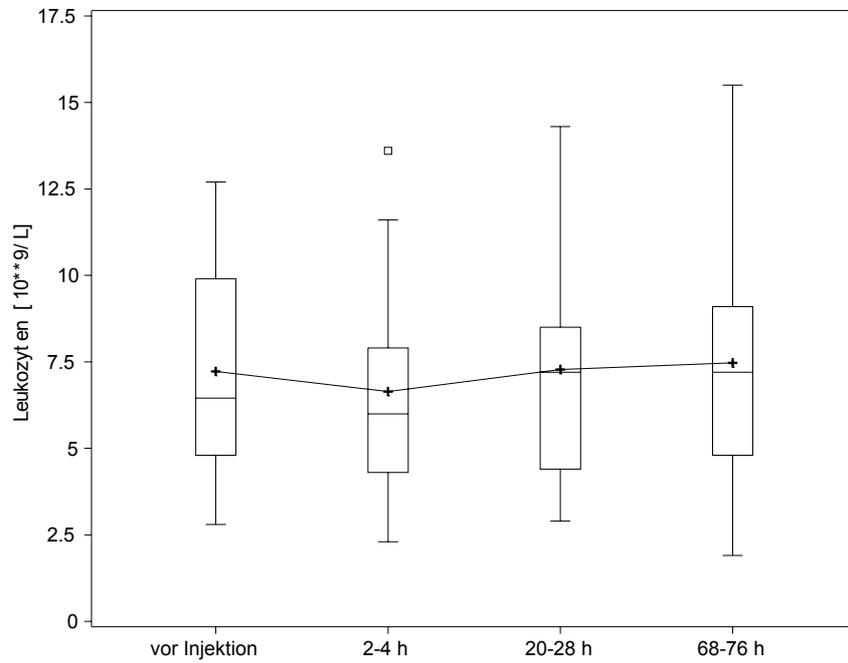


Abbildung 4: Verlauf der Thrombozyten nach Applikation von Gd-EOB-DTPA
(Normwert: $150-450 \times 10^9 /L$)

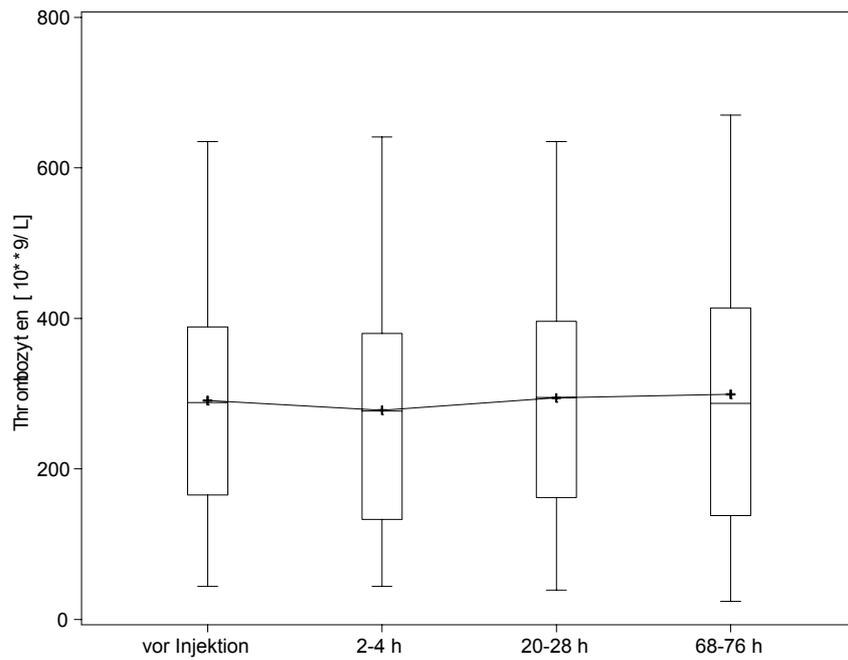


Abbildung 5: Verlauf des Bilirubins nach Applikation von Gd-EOB-DTPA
(Normwert: bis 17,1 $\mu\text{mol/L}$)

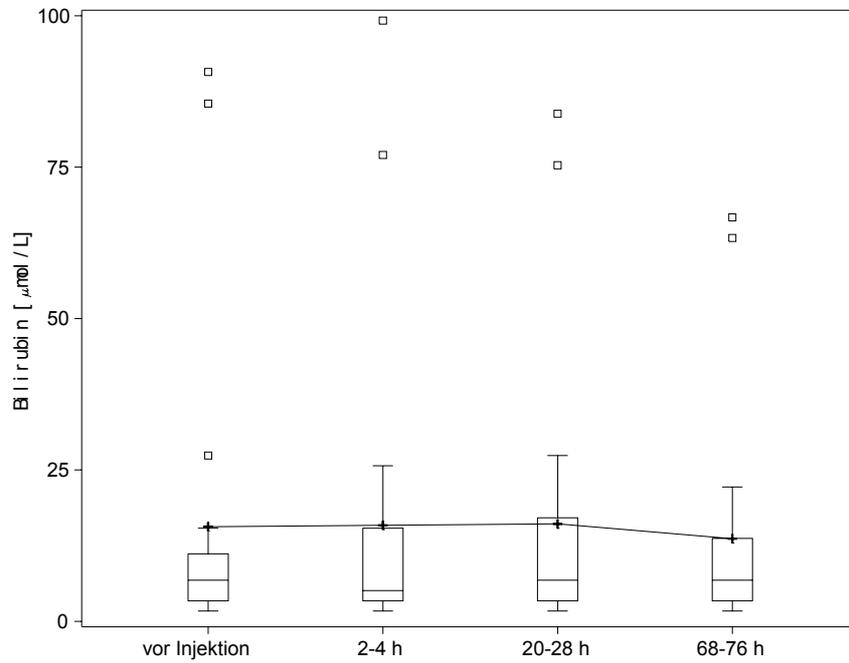


Abbildung 6: Verlauf der GOT nach Applikation von Gd-EOB-DTPA
(Normwert: bis 18 U/L)

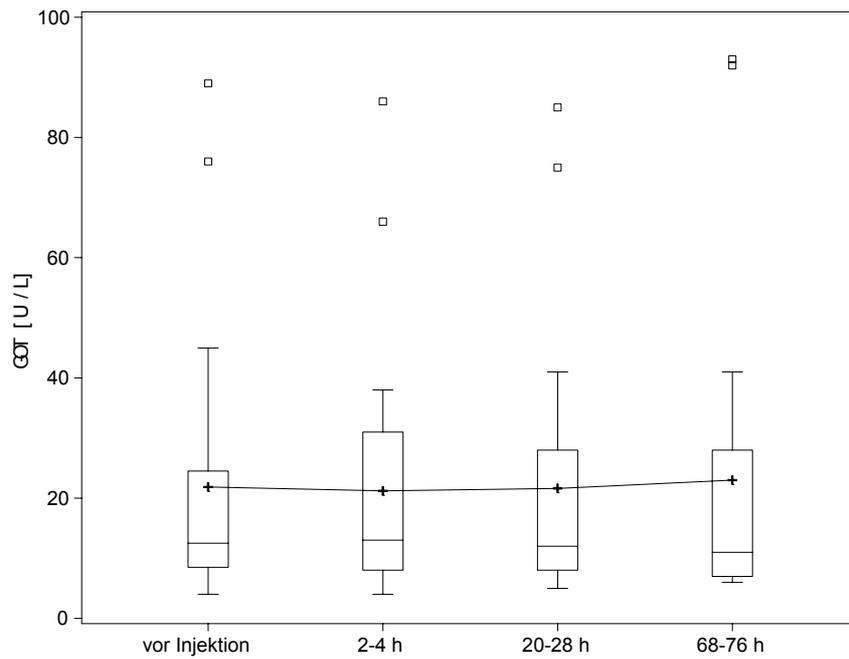


Abbildung 7: Verlauf der γ -GT nach Applikation von Gd-EOB-DTPA
 (Normwert: bis 28 U/L)

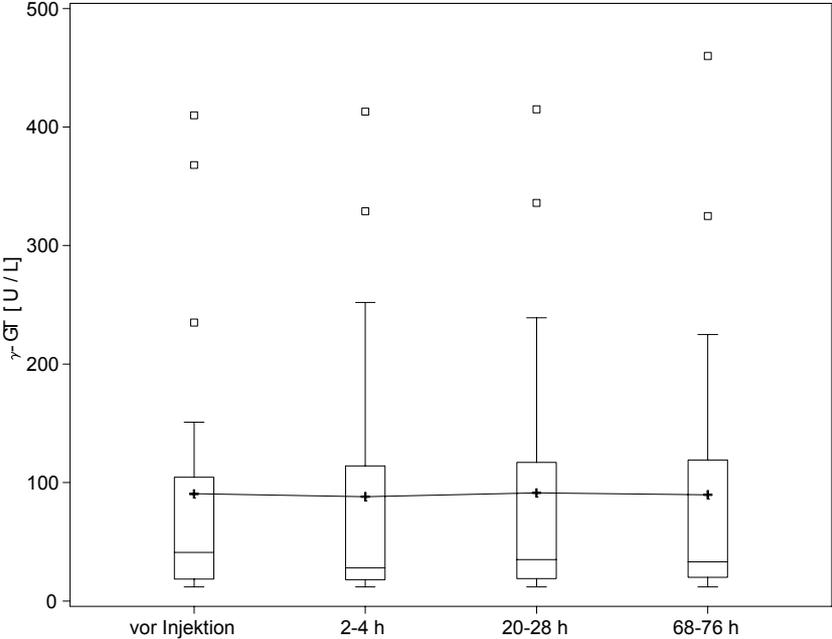


Abbildung 8: Verlauf der GPT nach Applikation von Gd-EOB-DTPA
 (Normwert: bis 22 U/L)

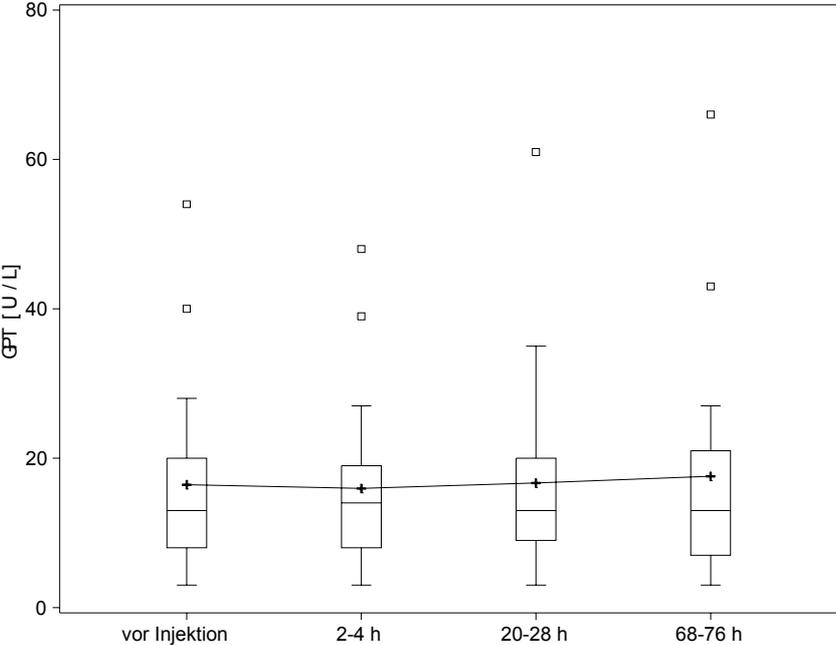
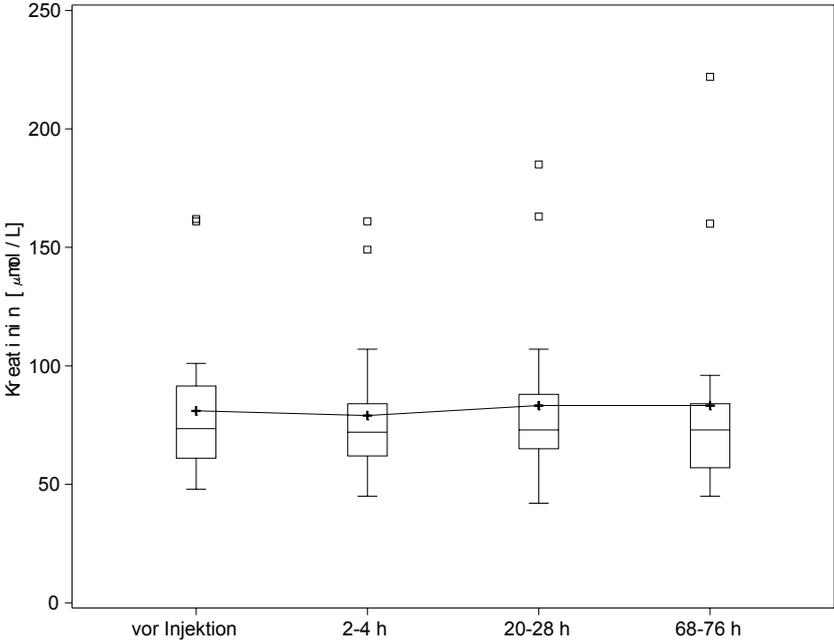


Abbildung 9: Verlauf des Kreatinins nach Applikation von Gd-EOB-DTPA
(Normwert: 44-97 $\mu\text{mol/L}$)



4.2 Signal/Rauschen-Verhältnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten für das Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA einen Anstieg des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses im Lebergewebe um 41% in der T1wGE Sequenz ($p < 0,001$) und um 70% in der fettunterdrückten T1wGE Sequenz ($p < 0,001$), während das S/R in der T2wTSE Sequenz unbeeinflusst (Tabelle 5), ja sogar einen Abstieg des S/R Verhältnisses zeigt von $30,62 \pm 17,82$ auf $24,81 \pm 12,58$.

Die Leberläsionen zeigten einen Signalanstieg um 25% in der T1wGE Sequenz und einen Anstieg um 31% in der fettunterdrückten T1wGE Sequenz (n.s.).

Bei der Unterscheidung in lebereigene und nicht-lebereigene Tumore findet sich ein Anstieg des S/R von 42% für die lebereigenen Tumore, aber auch ein geringer Anstieg um 20% für die leberfremden Raumforderungen in der T1w GE-Sequenz (n.s.).

Tabelle 5: Signalintensitäten vor und nach Gd-EOB-DTPA Gabe für Leber, Tumoren und der Milz

		Leber	Tumor	Milz
T1wGE	präKM	$29,37 \pm 13,3$	$24,44 \pm 10,1$	$31,05 \pm 16,8$
	postKM	$41,56 \pm 23,1$	$30,40 \pm 12,9$	$41,28 \pm 21,0$
T1wGE+FS	präKM	$38,55 \pm 9,8$	$33,18 \pm 12,4$	$40,52 \pm 16,8$
	postKM	$65,59 \pm 33,9$	$43,44 \pm 23,7$	$63,76 \pm 26,8$
T2wTSE	präKM	$30,62 \pm 17,8$	$57,78 \pm 36,3$	$77,30 \pm 35,3$
	postKM	$24,81 \pm 12,6$	$53,94 \pm 37,0$	$76,37 \pm 38,4$

N=19

4.3 Kontrast/Rauschen-Verhältnisse

Die Ergebnisse der Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisse vor und nach Kontrastmittelgabe zeigten für die malignen Lebertumoren sowohl in den nicht-fettunterdrückten als auch vor allem in den fettunterdrückten T1w Sequenzen einen Anstieg.

Das K/R (Tumor/Leber) konnte von $8,29 \pm 6,69$ auf $13,60 \pm 12,97$ (n.s.) und $9,94 \pm 5,71$ auf $23,14 \pm 16,39$ gesteigert werden ($p < 0,05$) (Tabelle 6).

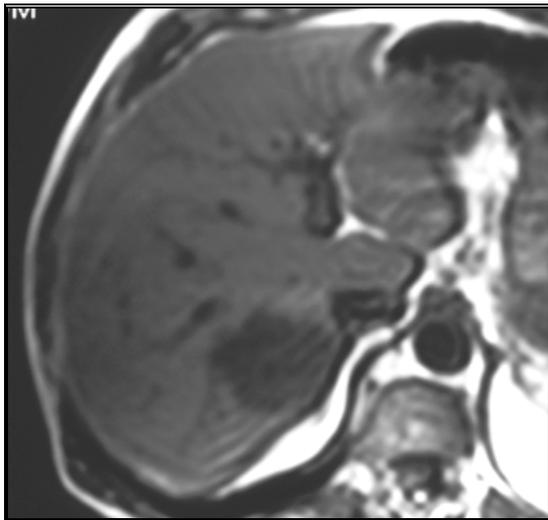
Tabelle 6: Kontrast zu Rauschen Verhältnisse vor und nach Kontrastmittel für die Tumore

		Läsion/Leber	Milz/Leber
T1wGE	präKM	$8,29 \pm 6,69$	$7,99 \pm 8,18$
	postKM	$13,60 \pm 12,97$	$10,27 \pm 10,03$
T1wGE+FS	präKM	$9,94 \pm 5,71$	$10,39 \pm 9,25$
	postKM	$23,14 \pm 16,39$	$10,97 \pm 10,99$
T2wTSE	präKM	$33,62 \pm 32,20$	$48,37 \pm 28,93$
	postKM	$31,12 \pm 31,99$	$51,71 \pm 30,66$

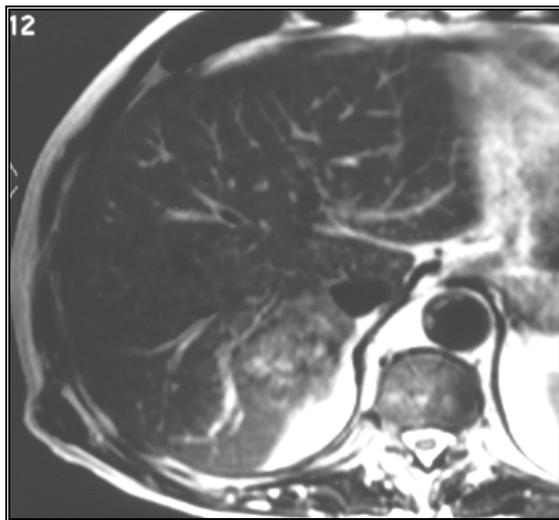
N=19

Somit konnte das K/R für die malignen Lebertumore durch die Kontrastmittelapplikation in beiden T1w Sequenzen gesteigert werden, wobei sich mit einem Anstieg von 161% ($p < 0,05$) bzw. 83% (n.s.) Vorteile für die fettunterdrückte gegenüber der nicht-fettunterdrückten T1wGE Sequenz zeigten (Abbildung 10 - 12) (Tabelle 7).

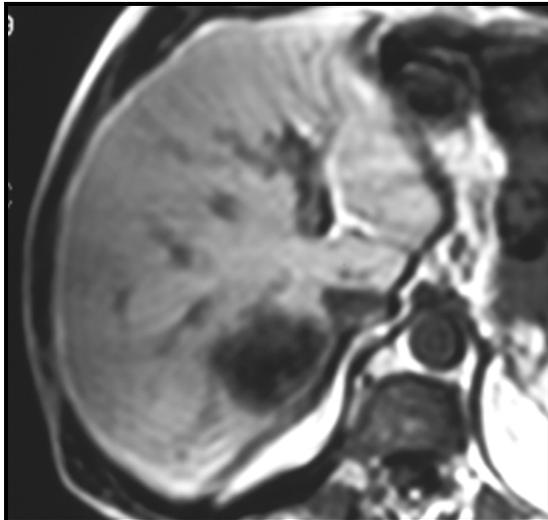
Jedoch lag selbst in der kontrastverstärkten, fettunterdrückten T1w Sequenz das K/R mit $21,44 \pm 17,0$ gegenüber $23,50 \pm 15,7$ niedriger als in der nativen T2w Sequenz (Tabelle 7).



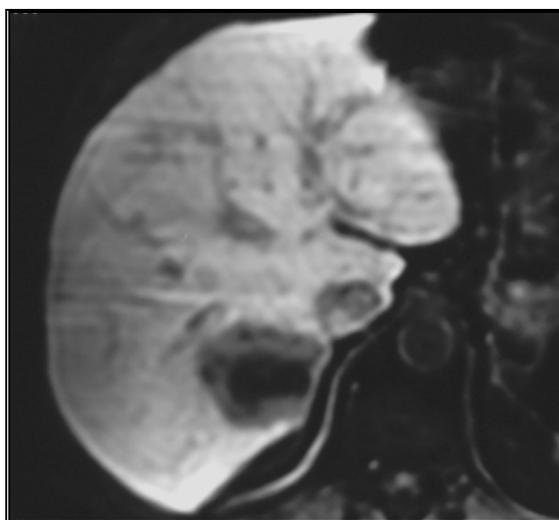
10a



10b

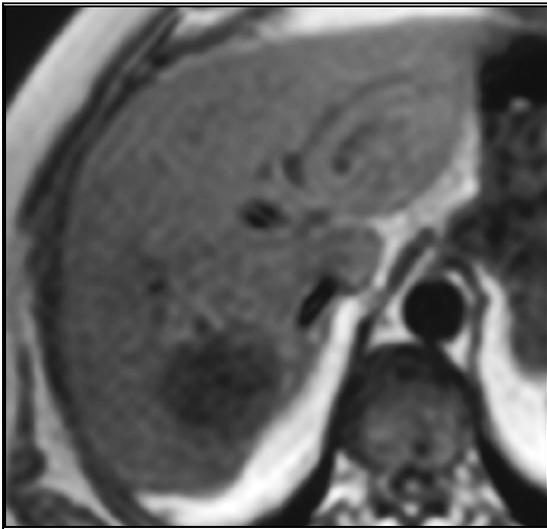


10c

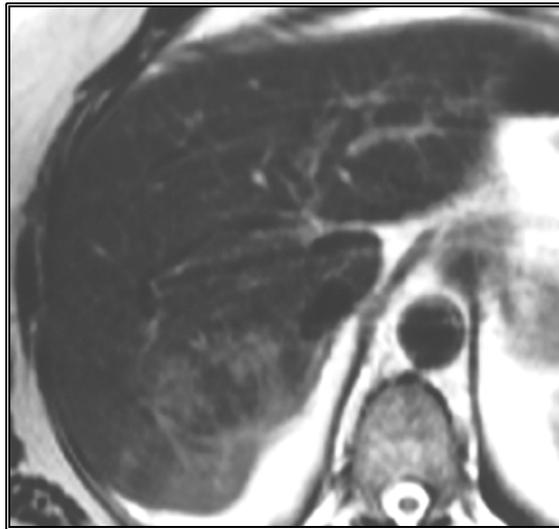


10d

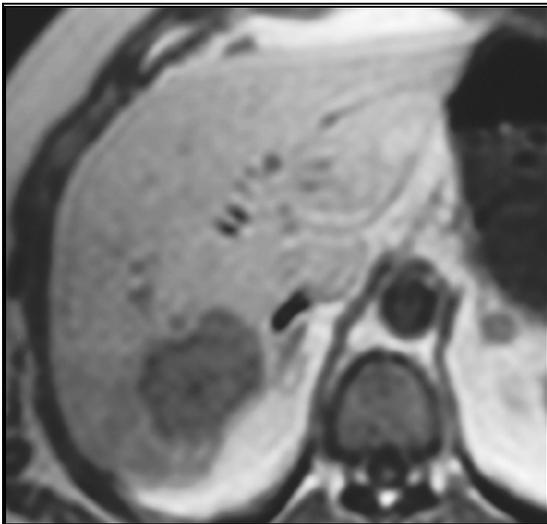
Abbildung 10: Metastase eines Kolonkarzinoms im Segment VII des rechten Leberlappens. Die Gabe von Gd-EOB-DTPA führt gegenüber der nativen T1wGE (10a) und T2wTSE Sequenz (10b) zu einem Anstieg des K/R in den kontrastverstärkten Sequenzen. Gegenüber der kontrastverstärkten T1wGE Sequenz (10c) lässt sich ein Randenhancement im Tumor deutlicher in der fettunterdrückten T1wGE Sequenz (10d) nachweisen.



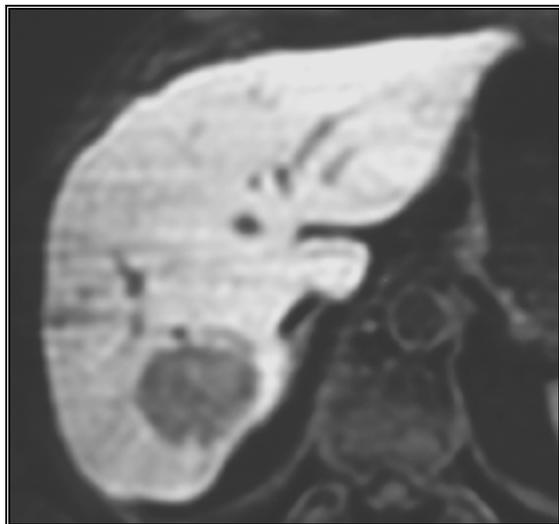
11a



11b



11c



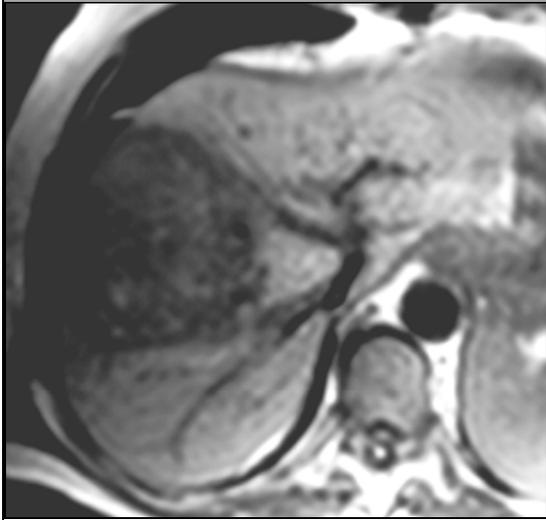
11d



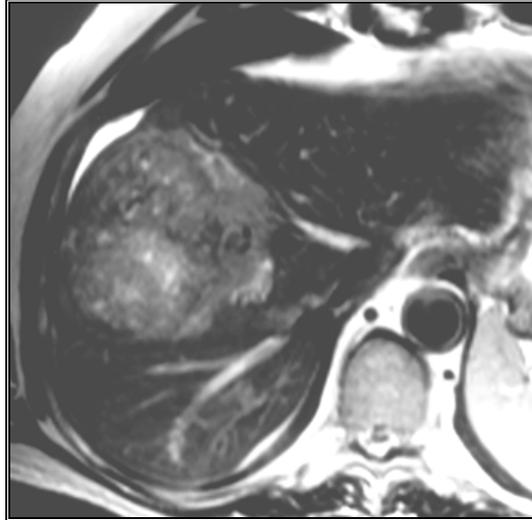
11e

Abbildung 11:

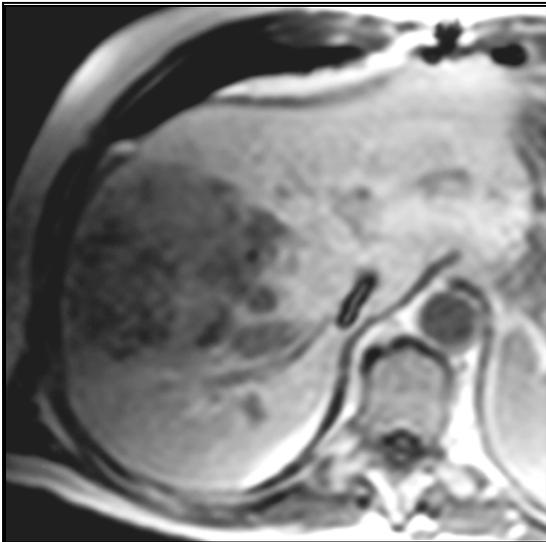
Cholangiozelluläres Karzinom. In der präoperativ durchgeführten MRT zeigt sich gegenüber der Nativdiagnostik (11a und b) eine verbesserte Detektion des Tumors in den Gd-EOB-DTPA-verstärkten Sequenzen ohne und mit Fettunterdrückung (11c und d). Makropathologisches Präparat (11e) nach erfolgter Leberteilresektion.



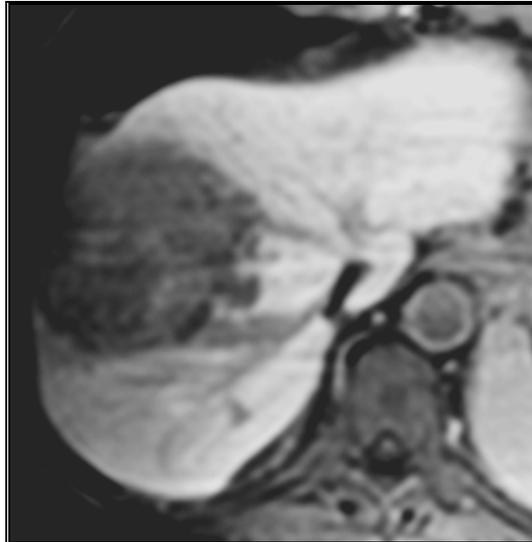
12a



12b



12c



12d

Abbildung 12: Hepatozelluläres Karzinom. Im Vergleich zur nativen T1wGE (12a) und T2w TSE Sequenz (12b) zeigt der Tumor nach Applikation von Gd-EOB-DTPA eine inhomogene Kontrastmittelanreicherung in der T1wGE Sequenz ohne (12c) und mit Fettunterdrückung (12d).

Tabelle 7: Einfluss von Gd-EOB-DTPA auf das Tumor/Leber-K/R für maligne Leberläsionen

K/R Tumor/Leber		
T1wGE	präKM	-8,14 ± 7,3
	postKM	-14,81 ± 14,5
T1wGE+FS	präKM	-8,19 ± 5,1
	postKM	-21,44 ± 17,0
T2wTSE	präKM	23,50 ± 15,7
	postKM	24,14 ± 19,6

N=12

Bei der Darstellung der Subgruppen (Tabellen 8-11) lassen sich aufgrund der zu geringen Zahl an Probanden (N=9 bzw. N=4) lediglich positive oder negative Tendenzen beschreiben. Eine mögliche Erklärung des S/R Anstiegs in der fettunterdrückten T1wGE Sequenz von $35,40 \pm 13,77$ auf $45,35 \pm 28,20$ (Tabelle 8) könnte das Vorhandensein lebereigener Tumore sein.

Tabelle 8: Signalintensitäten vor und nach Kontrastmittelgabe für Metastasen

		Leber	Läsion
T1wGE	präKM	33,82 ± 17,30	26,04 ± 13,51
	postKM	49,05 ± 31,04	31,19 ± 16,52
T1wGE+FS	präKM	39,82 ± 13,02	35,40 ± 13,77
	postKM	70,35 ± 45,33	45,35 ± 28,20
T2wTSE	präKM	28,75 ± 14,78	52,70 ± 24,84
	postKM	25,53 ± 14,34	51,55 ± 29,25

N=9

Das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis nach Kontrastmittelgabe lag für Metastasen mit einem Anstieg von $6,47 \pm 4,29$ auf $25,17 \pm 19,18$ in der fettunterdrückten T1wGE Sequenz (Tabelle 9) höher als für HCCs. Hier ergibt sich in der fettunterdrückten T1wGE Sequenz eine Zunahme von $12,06 \pm 4,99$ auf $13,06 \pm 5,76$ nach Kontrastmittelgabe (Tabelle 11). Metastasen als sekundäre Absiedelungen in der Leber zeigen somit eine geringere Kontrastmittelaufnahme als HCCs und daraus resultiert ein besseres Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis.

Tabelle 9: Kontrast zu Rauschen Verhältnisse vor und nach Kontrastmittelgabe für Metastasen

		Läsion/Leber	Milz/Leber
T1wGE	präKM	10,11 ± 7,99	6,64 ± 9,66
	postKM	17,89 ± 16,54	6,88 ± 4,91
T1wGE+FS	präKM	6,47 ± 4,29	7,92 ± 5,21
	postKM	25,17 ± 19,18	9,46 ± 9,53
T2wTSE	präKM	23,94 ± 18,66	50,96 ± 30,93
	postKM	26,02 ± 21,18	49,46 ± 38,20

N=9

Bei Betrachtung der Signalintensitäten vor und nach Kontrastmittelgabe zeigt sich in der Subgruppe der HCCs in der T1wGE Sequenz für das Lebergewebe ein Anstieg von 45% und für den Tumor eine Zunahme von 42% (Tabelle 10). In der T1wGE+FS Sequenz ergibt sich ein Anstieg von circa 43% für das Lebergewebe und eine Zunahme von circa 27% für den Tumor (Tabelle 10).

Bei den Signalintensitäten für Metastasen zeigt sich für das Lebergewebe in der nicht-fettunterdrückten T1wGE Sequenz ebenfalls ein Anstieg von circa 45%, aber nur eine Zunahme von circa 20% für die Läsion (Tabelle 8).

In der fettunterdrückten T1wGE Sequenz ist eine Zunahme von circa 77% für das Lebergewebe und von circa 28% für die Läsion zu verzeichnen bei den Signalintensitäten für Metastasen nach KM-Gabe (Tabelle 8).

Tabelle 10: Signalintensitäten vor und nach Kontrastmittelgabe für hepatozelluläre Karzinome

		Leber	Tumor
T1wGE	präKM	23,01 ± 3,66	22,56 ± 5,06
	postKM	33,34 ± 6,85	31,98 ± 9,97
T1wGE+FS	präKM	37,67 ± 5,45	34,95 ± 11,51
	postKM	53,83 ± 9,09	44,43 ± 19,87
T2wTSE	präKM	22,27 ± 8,99	45,26 ± 15,98
	postKM	21,70 ± 4,97	41,63 ± 18,87

N=4

Tabelle 11: Einfluss von Gd-EOB-DTPA auf das Kontrast-zu-Rauschen-Verhältnis für hepatozelluläre Karzinome

		Läsion/Leber	Milz/Leber
T1wGE	präKM	3,72 ± 2,82	7,42 ± 4,84
	postKM	7,89 ± 4,19	14,67 ± 9,66
T1wGE+FS	präKM	12,06 ± 4,99	10,40 ± 8,16
	postKM	13,06 ± 5,76	14,66 ± 12,10
T2wTSE	präKM	22,50 ± 7,72	49,07 ± 32,49
	postKM	19,92 ± 16,34	56,64 ± 25,00

N=4

Der beschriebene Signalintensitätsanstieg in Tumoren und das auch nur in der T1wGE Sequenz nach KM-Gabe für HCCs ist durch verschiedene Faktoren bedingt.

Es ist zu berücksichtigen, dass HCCs oft mit einem zirrhotisch veränderten Lebergewebe assoziiert sind, welches weniger Kontrastmittel aufnimmt als Lebergewebe, das nicht zirrhotischen Umbauprozessen unterworfen ist. Die teils noch funktionsfähigen Hepatozyten beim HCC nehmen mehr Kontrastmittel auf als Metastasen, die nur im Idealfall nahezu überhaupt kein Kontrastmittel aufnehmen.

5 Diskussion

Ziel des experimentellen Teils dieser Arbeit ist die Analyse der unteren Nachweisgrenze fokaler Leberläsionen mit schnellen Bildsequenzen.

Die experimentellen Untersuchungen zeigen eine untere Nachweisgrenze der Tumore bei circa drei Millimeter mit den T2-gewichteten Turbo-Spin-Echo Sequenzen.

Allerdings ist der Aspekt zu berücksichtigen, dass der Tumornachweis in dieser Größenordnung auch von der Lage abhängt, da zum Beispiel eine Differenzierung von Gefäßen bei einer zentralen Lage in der Leber schwer möglich ist.

In mehreren Studien wird die Bedeutung der bildgebenden Diagnostik kontrovers diskutiert bezüglich der Detektion und Charakterisierung kleiner Läsionen (<10mm) (9, 40, 55-58, 66). Heiken et al. gibt die Sensitivität der Magnetresonanztomographie für Läsionen unter 10mm mit 17%. In einer Untersuchung von Hagspiel et al. konnte die native Magnetresonanztomographie, bei einer strengen Korrelation mit einer Kombination aus intraoperativem Ultraschall und der pathologischen Resektataufarbeitung als Referenzstandard, keine der Läsionen unter einem Zentimeter nachweisen, während sich durch den Einsatz eines leberspezifischen Kontrastmittels die Sensitivität noch auf 36% steigern ließ (9).

Hinsichtlich der Spezifität bezüglich der Beurteilung kleiner Leberläsionen ist bekannt, dass, selbst in einem Patientenkollektiv mit bekannten extrahepatischen Malignomen, Läsionen unter 15 Millimeter nur in etwa der Hälfte der Fälle Metastasen entsprachen, während der übrigen Hälfte gutartige Läsionen zugrunde lagen (56).

Schwierigkeiten ergeben sich ebenfalls bei zirrhotisch verändertem Lebergewebe. So konnten Sadek et al. an Patienten mit einer Leberzirrhose zeigen, dass sich für weniger als zwei Zentimeter messende hepatozelluläre Karzinome und dysplastische Regeneratknoten eine signifikante Überlappung im MR-Erscheinungsbild findet (54).

Es ist zu erwarten, dass die untere Nachweisgrenze der Tumore bei Patienten mit einer Leberzirrhose daher nach oben korrigiert werden muss.

Die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen zeigen eine höhere Sensitivität der T2-gegenüber der T1-gewichteten Sequenzen im Nachweis fokaler Leberläsionen unter in-vitro-Bedingungen, während sich im Gegensatz zu klinischen Untersuchungen keine Vorteile für die fettunterdrückten T2-gewichteten Sequenzen im Vergleich zur nicht-fettunterdrückten T2-gewichteten Bildgebung fanden.

Die Magnetresonanztomographie der Leber war zu Beginn ihrer Entwicklung stark durch Bewegungsartefakte und lange Untersuchungszeiten eingeschränkt (64, 66, 82).

Somit hat die Einführung schneller Bildsequenzen eine neue Dimension für die Magnetresonanztomographie der Leber erbracht.

Vorausgegangene Studien haben seither die Bedeutung der schnellen T2-gewichteten Sequenzen im Vergleich mit den konventionellen Spin-Echo Sequenzen untersucht (48-51, 62, 64, 66, 71, 75, 83, 86, 88-91). Eine Überlegenheit der T2wTSE Sequenz im Vergleich mit den konventionellen Spin-Echo Sequenzen bei magnetischen Feldstärken von 0,5 bzw. 1,5 T konnte mehrfach belegt werden (64, 71, 75).

Zurzeit gilt es als anerkannt, dass der Einsatz der schnellen T2-gewichteten Sequenzen die Untersuchungszeit reduziert und die Bildqualität signifikant verbessert (48-52).

Nach den Untersuchungen von Kreft et al. ergab sich bei 0,5 T für die TSE-Sequenz gegenüber der konventionellen T2wSE Sequenz eine deutlich bessere Bildqualität und höhere Leberläsionennachweisrate bei verkürzter Messzeit (64).

Eine ähnliche Überlegenheit der TSE Sequenz ergab sich bei 1,5 T nach Steiner et al. und Low et al. Otte et al. zeigten hingegen bei 1,5 T ein geringeres Leber-Milz-Kontrast-Rauschen-Verhältnis der TSE Sequenz verglichen mit der konventionellen T2wSE Sequenz (67).

Catasca et al. wie auch Outwater et al. konnten eine Verbesserung des Kontrast-zu-Rauschen-Verhältnisses für zystische Läsionen in den Turbo-Spin-Echo Sequenzen aufzeigen, wohingegen solide Läsionen eine Reduktion des Kontrast-zu-Rauschen-Verhältnisses und damit eine potentiell schlechtere Detektion gegenüber den konventionellen T2wSE Sequenzen zeigen.

Mit der Einführung von MR-Kontrastmitteln wurden eine frühzeitige Detektion von Pathologien und eine Differentialdiagnostik aufgrund unterschiedlicher Verteilung und Kontrastdynamik möglich. Der diagnostische Wert der Magnetresonanztomographie wurde mit der Verwendung von geeigneten Kontrastmitteln somit weiter gesteigert. Als MR-Kontrastmittel kommen Substanzen in Betracht die Relaxationszeiten beeinflussen, sich in den interessierenden pathologisch veränderten Regionen anreichern, oder vom gesunden Gewebe um Pathologien herum aufgenommen werden. Diese Substanzen müssen gut verträglich sein, rasch und problemlos wieder ausgeschieden werden und sollten eine optimale Kontrastverstärkung liefern.

Gadopentetate dimeglumine (Gd-DTPA, Magnevist®, Schering AG, Deutschland) war das erste verfügbare extrazelluläre MRT-Kontrastmittel. Dieses besteht aus einer gadoliniumhaltigen Verbindung, welche die T_1 -Relaxivität des Gewebes deutlich stärker verringert als die T_2 -Relaxivität, so dass es die Signalintensität im T_1 -gewichteten Bild erhöht.

Gadolinium ist eine paramagnetische Substanz aus der Gruppe der Lanthanide (seltene Erden), die die T_1 -Zeit der umliegenden Protonen verkürzt. Gadoliniumionen werden wie viele andere Metallionen nur sehr langsam ausgeschieden und sind in ihrer ionischen Form zu toxisch, als dass sie als Kontrastmittel eingesetzt werden können. Der beste Weg, die paramagnetischen Eigenschaften des Gadoliniums zu nutzen, besteht deshalb in der stabilen Komplexbildung mit einem geeigneten Trägermolekül. Zusätzlich sind Ionenfänger nötig, je instabiler ein Gd-Chelatkomplex ist. So wird die Freisetzung von Gd^{3+} aus dem Chelatkomplex minimiert. Das Gadolinium bildet mit dem Chelatkomplex eine derart feste Bindung, dass ein Austausch gegen andere Metallionen im Körper praktisch nicht stattfindet. Nach Injektion verteilt sich Gd-DTPA zunächst rasch intravasal und diffundiert dann in den Extravasalraum. Nach intravenöser Gabe wird das Kontrastmittel über die Nieren durch glomeruläre Filtration meist rasch und vollständig ausgeschieden.

Man unterscheidet bei den Gadoliniumchelaten zwischen ionischen (z.B. Gd-DTPA und Gd-DOTA) und nichtionischen Verbindungen (z.B. Gd-DTPA-BMA, Gd-HP-DO3A, Gadobutrol). Da die nichtionischen Kontrastmittel gegenüber dem Blut eine geringere Hyperosmolalität als ionische Kontrastmittel aufweisen, wurde für sie eine bessere Verträglichkeit erwartet. Es konnten jedoch keine Verträglichkeitsunterschiede festgestellt werden aufgrund der geringen zugeführten Teilchenmenge (24). Omniscan® (Gd-BMA, Amersham Health, Großbritannien) und Prohance® (Gd-HP-DO3A, Bracco-Byk-Gulden, Italien) sind wie erwähnt weitere extrazelluläre gadoliniumhaltige Kontrastmittel, deren Eigenschaften denen des Gd-DTPA sehr ähneln. Der Kontrasteffekt bei der Darstellung der Leber ergibt sich aus der Darstellung der Blutgefäße und des hepatischen Extrazellulärtraums. Gd-DTPA eignet sich als Kontrastmittel vor allem zur Darstellung der Vaskularisierung eines Tumors. Sollte der Tumor jedoch einen hohen Anteil an nekrotischen Arealen aufweisen, was bei Metastasen oft der Fall ist, bleibt er nach Kontrastmittelgabe hypointens. Es ergibt sich zwar eine Verbesserung der Differentialdiagnostik, aber die Detektionsrate der Metastasen gegenüber der nativen Bildgebung konnte durch den Einsatz der Gadolinium-Chelate nicht verbessert werden (59, 66).

Die leberspezifischen Kontrastmittel können in solche eingeteilt werden, die von den Hepatozyten aufgenommen werden und solche die vom RES der Leber phagozytiert werden. Bei den erstgenannten handelt es sich um Substanzen, die sich selektiv in den Leberzellen anreichern. RES-Kontrastmittel sind Partikel, welche von dem Phagozytosesystem der Leber in Makrophagen aufgenommen werden. Außerdem erfolgt auch eine Aufnahme in das retikuloendotheliale System von Milz, Lymphknoten und Knochenmark.

Man unterscheidet die superparamagnetischen Eisenoxidpartikel (SPIO), welche einen relativ großen Durchmesser (60-180nm) besitzen, von den ultrakleinen Partikeln (USPIO), die einen Durchmesser kleiner als 20nm haben. Beide Gruppen sind von stabilisierendem Hüllenmaterial (z.B. Dextran) umgeben. Die SPIO besitzen eine kürzere Plasmahalbwertszeit als die USPIO. Die Relaxivität von USPIO ist im T_1 -Bild höher als von SPIO.

Das superparamagnetische Eisenoxid (SPIO) AMI-25 (Endorem®, Guerbet, Aulnay-sous-bois, Frankreich) gehört zu der Gruppe der SPIO Kontrastmittel. Es handelt sich um eine kolloidale Suspension aus dextranumhüllten Fe_3O_4 -Partikel mit einem Durchmesser von 80-150nm (7, 37). SPIO Kontrastmittel führen vor allem zu einer Verkürzung der T_2 -Zeit und damit zu einer Signalreduktion. Da es bei schneller Injektion zu einem Blutdruckabfall kommen kann, wird die Substanz vor der Untersuchung in Form einer 30-minütigen Infusion mit einer Dosierung von $15\mu\text{mol Fe/kg}$ Körpergewicht gegeben, so dass eine dynamische Gefäßdarstellung nicht möglich ist. Lebermetastasen sowie niedrig differenzierte lebereigene Tumore besitzen kein RES und nehmen daher superparamagnetische Eisenoxide nicht oder nur geringfügig auf (24). Aus der je nach Art und Differenzierung der Tumoren unterschiedlichen Aufnahme für SPIO ergeben sich Möglichkeiten für eine Artdiagnose von Lebertumoren.

SHU 555 A (Resovist®, Schering AG, Deutschland) besteht aus carboxy-dextranumhüllten superparamagnetischem Maghemit- und in geringerer Anzahl Magnetitkristalle. Durch seine bessere Verträglichkeit im Vergleich zu AMI-25 kann es als Bolus injiziert werden. Nach der Injektion wird SHU 555 A sehr schnell von den Zellen des RES aufgenommen, davon ca. 85% von den Kupferschen-Zellen der Leber. Schon in den ersten 2 Minuten nach Injektion zeigt sich ein deutlicher Abfall der Signalintensität des Lebergewebes im T_2 -Bild (39). Die Messung in der statischen Phase, in der die Substanz von den RES-Zellen aufgenommen worden ist, kann 10 Minuten nach Injektion erfolgen (34). Eine verbesserte Darstellung von

Lebertumoren gegenüber dem Nativbild ist durch verbesserte Gefäßdarstellung in der dynamischen Phase und in der statischen Phase (16, 22) möglich. In den RES- Zellen werden die Partikel innerhalb weniger Tage abgebaut und das Eisen in den natürlichen Eisenpool überführt.

SHU 555 A bietet (39) als superparamagnetisches Eisenoxid-Kontrastmittel die Möglichkeit der dynamischen und der leberspezifischen Bildgebung in einem Untersuchungsgang (39). Unter Nutzung einer T₂-gewichteten Turbo-FLASH Sequenz für die dynamische Bildgebung zeigt sich eine Signalintensitätsminderung der Leber 22 Sekunden nach Injektion und erreicht nach 44 bis 90 Sekunden ein Maximum. Laut den Ergebnissen von Shamsi ist eine Analyse der statischen Bildgebung ab einem Zeitpunkt 10 Minuten nach Injektion möglich (34). Es konnten unter Verwendung einer T₂-gewichteten Spin-Echo Sequenz statt 58 Läsionen 75 Läsionen erfasst werden, was einer um 29% höheren Detektionsrate entspricht (39). Ward et al. (40) fanden unter Verwendung von SHU 555 A und AMI-25 eine Sensitivität von 80,6% für die Detektion von Metastasen, so dass die diagnostische Wirksamkeit dieser beiden Kontrastmittel in der organspezifischen Phase vergleichbar ist (40).

Gadobenate dipentate (Gd-BOPTA, Multihance®, Bracco-Byk-Gulden, Italien) besteht aus einem paramagnetischen Gadoliniumkomplex (21). Beim Menschen werden von dieser Substanz 95% renal ausgeschieden und die weiteren 5% über einen ATP-abhängigen Transporter für organische Anionen in die Hepatozyten aufgenommen und mit der Galle ausgeschieden. Die Einschleusung von Gd-BOPTA in die Hepatozyten erfolgt somit analog des Transports von Gd-EOB-DTPA und Bilirubin über einen unspezifischen Anionentransporter (116). Empfohlen wird eine Dosierung von 0,05mmol/kg Körpergewicht bei einer Konzentration von 0,5mol/l. Es kann als Bolus injiziert werden. Gd-BOPTA verbessert den Kontrast zwischen einer Läsion und dem Lebergewebe und erhöht die Anzahl der erkennbaren Läsionen im Vergleich zum Nativbild (28). Das Spektrum der transienten leichten unerwünschten Nebenwirkungen umfasst Kopfschmerzen, Übelkeit, Geschmackssensationen und Vasodilatation. Schwere Kontrastmittelreaktionen wurden in Phase-III-Studien bei bis zu 0,2% der Patienten beobachtet. Insgesamt wurden bisher Daten von circa 100000 Patienten erhoben, hierbei betrug die Rate aller unerwünschten Wirkungen 0,3% (115).

Im Unterschied zu Gd-EOB-DTPA wird eine optimale Kontrastierung nach 40-120 Minuten erzielt.

Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethyltriaminpentaessigsäure (Gd-EOB-DTPA, Primovist®, Schering, Berlin, Deutschland) ist ein gadoliniumhaltiges Kontrastmittel, welches sich von Gd-DTPA durch eine lipophile Ethyl-Oxy-Benzylgruppe unterscheidet (15).

Im Rahmen der eigenen Untersuchungen führte der Einsatz von Gd-EOB-DTPA zu einem signifikanten Signalanstieg im Lebergewebe. Der Kontrast zwischen den Lebertumoren und dem Parenchym konnte signifikant gesteigert werden und somit die Abgrenzbarkeit der Tumore verbessert werden.

In den eigenen Untersuchungen konnten Vorteile für den Einsatz einer fettunterdrückten T₁-gewichteten Sequenz gezeigt werden, da das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis nach Injektion von Gd-EOB-DTPA weiter gesteigert werden konnte. Die T₂-Bildgebung kann entweder vor oder nach der Kontrastmittelgabe erfolgen, da das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis in den T₂-gewichteten Sequenzen unbeeinflusst bleibt.

Anzumerken wäre, dass die eigenen Ergebnisse zeigen, dass das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis in der nativen T₂-gewichteten Sequenz höher lag als in den kontrastverstärkten Sequenzen. Eine mögliche Ursache hierfür wäre, dass in tierexperimentellen Untersuchungen die beste Untersuchungszeit für Gd-EOB-DTPA bei 20-45 Minuten nach der Injektion lag (60). In der vorliegenden Studie wurden die Untersuchungen bereits 10 Minuten nach Kontrastmittelgabe begonnen, so dass wegen des früheren Untersuchungszeitpunkts noch im Blut zirkulierende Partikel des Kontrastmittels zu dem Signalanstieg in den Tumoren beitragen können.

Die höhere Detektionsrate hängt unter anderem damit zusammen, dass Gd-EOB-DTPA die diagnostischen Möglichkeiten sowohl der bisher verfügbaren extrazellulären Kontrastmittel als auch der leberspezifischen Kontrastmittel kombiniert. Durch die Bolusinjizierbarkeit bewirkt Gd-EOB-DTPA in der arteriellen Phase einen minimalen Parenchymkontrast in der Leber, da die Blutversorgung der Leber zu ungefähr 75% aus der Pfortader und zu 25% aus der Leberarterie kommt. Das Kontrastmittel hat zu diesem Zeitpunkt die peripheren Lebersinusoide noch nicht erreicht, so dass kontrastmittelfreies Pfortaderblut in den Extravasalraum diffundiert.

Dieser Moment eignet sich zur Darstellung hypervaskularisierter Tumoren wie zum Beispiel Hämangiome oder HCCs. Die portalvenöse Phase ist geeignet zur Darstellung hypovaskularisierter Tumoren, zum Beispiel der meisten Metastasen.

Durch die Nutzung von bolusinjizierbaren Kontrastmitteln sowie von schnellen Sequenzen kann die Verteilung eines Kontrastmittels im vaskulären Kompartiment gezeigt werden. Durch die Verwendung schneller Abbildungssequenzen können mit diesen Kontrastmitteln spezielle Perfusionsphasen dargestellt werden, so dass sowohl die Gefäßanatomie als auch das Perfusionsmuster von Läsionen gezeigt werden kann. Durch Bildgebung in der arteriellen und portalvenösen Perfusionsphase ist eine detaillierte Darstellung der Gefäßanatomie möglich, so dass für die Planung von Interventionen wie Chemoembolisation oder Lebersegmentresektion Daten gewonnen werden können. Da Gd-EOB-DTPA einen geringen Einfluss auf den T₂-Kontrast hat, kann zur Verkürzung der Untersuchungszeit die T₂-gewichtete Aufnahme auch während der Wartezeit auf die Spätaufnahme durchgeführt werden (2,19,31).

Die Sicherheit des Patienten hat bei der Frage nach der Zulassung eines neuen Kontrastmittels höchste Priorität. Die Gabe von Gd-EOB-DTPA wurde in der vorliegenden Studie von allen Patienten gut vertragen. Ein Einfluss des Kontrastmittels auf den Blutdruck, die Herzfrequenz oder die EKGs im Vergleich zur Basisuntersuchung konnte nicht konstatiert werden. Nach Applikation von Gd-EOB-DTPA zeigten sich bei den Patienten keine wesentlichen Nebenwirkungen, auch in der Nachbeobachtungsphase wurden von keinem der Patienten Nebenwirkungen beklagt. Das Kontrastmittel kann somit als gut verträglich bezeichnet werden. Auch wurde dies bereits in den Publikationen von Hamm et al. zur Phase I und von Reimer et al. zur Phase II der klinischen Prüfung beschrieben (12, 31). Hamm beschreibt in der Phase I bei 32 Probanden leichte Nebenwirkungen bei 7 (22%). Von den insgesamt 10 konstatierten Nebenwirkungen konnten 5 als eindeutig mit dem Kontrastmittel in Zusammenhang stehend beurteilt werden. In den Untersuchungen von Reimer et al. wurden keinerlei Nebenwirkungen beschrieben. Es ist bekannt, dass in Phase-I-Studien wegen der detaillierteren Erfassung mehr Nebenwirkungen dokumentiert werden. Die Verträglichkeit von Gd-EOB-DTPA kommt den Erwartungen hinsichtlich der Verträglichkeit eines stabilen Gd-Komplexes nah, wie z.B. in Form von Gd-DTPA.

Die bei dem Einsatz von Gd-BOPTA beschriebenen Nebenwirkungen erscheinen, obwohl nach der Durchführung der Phase I der klinischen Prüfung als akzeptabel bewertet, im Vergleich zu Gd-EOB-DTPA geringgradig höher (38). Nach den Veröffentlichungen von Tanimoto et al. zur Phase II und III sind in der Phase II der Prüfung von Gd-BOPTA bei 2 von 43 Patienten (4,6%) Nebenwirkungen in Form von Oberbauchschmerzen und Übelkeit aufgetreten (109). Mit derselben Dosis von 0,1 mmol/kg Körpergewicht traten bei 5 von 98

Patienten (5,1%) Nebenwirkungen auf. Ohne therapeutische Maßnahmen kam es bei all diesen Fällen nach circa einer Stunde zur Selbstlimitation.

Bei dem zur Gruppe der SPIO gehörendem Kontrastmittel AMI-25 zeigte sich in den ersten klinischen Anwendungen ein ungenügendes Verträglichkeitsprofil. Es wurden sowohl allergische Reaktionen als auch schwere hämodynamische Nebenwirkungen registriert. Aufgrund dieser Datenlage wurde empfohlen AMI-25 als langsame Infusion in 5%iger Glucose gelöst zu geben. Dies erschwert die Anwendung in der Routinediagnostik aufgrund der erhöhten Applikationszeit von mehr als 30 Minuten. Obwohl zur beschriebenen Änderung der Verabreichungsform übergegangen wurde, sind weiterhin beim Einsatz von AMI-25 bei 6-10% der Untersuchungen unerwünschte Nebenwirkungen zu verzeichnen (10).

Bei der Gabe von SHU 555 A sind im Gegensatz dazu kaum Nebenwirkungen beobachtet worden. Es wurden in der Phase I von Hamm et al. bei 32 untersuchten Probanden keine kardiovaskulären Nebenwirkungen registriert (12). Als Ursachen dieser guten Verträglichkeit in dieser Studie sind die geringe Partikelgröße der Substanz sowie die unverzweigte Struktur des Moleküls zu diskutieren, wodurch die Opsonierung der Partikel durch das Immunsystem sich langsamer vollzieht.

Insgesamt kann die Sicherheit und Verträglichkeit von Gd-EOB-DTPA im Vergleich zu den anderen zur Verfügung stehenden leberspezifischen Kontrastmitteln als gut bezeichnet werden. Die Verträglichkeit ähnelt der eines extrazellulären Kontrastmittels wie Gd-DTPA, das im klinischen Gebrauch eine Nebenwirkungsrate von <1% zeigt (25).

Auch die Praktikabilität der Kontrastmittel in der klinischen Anwendung ist von entscheidender Bedeutung. Bei der Verwendung von AMI-25 muss die Substanz außerhalb des MRT-Gerätes als Infusion über 30 Minuten appliziert werden, und die Bildgebung soll laut Empfehlung frühestens 30 Minuten nach Beendigung der Infusion erfolgen, was eine Wartezeit von mindestens einer Stunde ausmacht. Gd-BOPTA wird als Bolus im MRT-Gerät appliziert, wobei in der hepatozytären Phase Aufnahmen 40-120 Minuten nach Injektion erfolgen. Die eigenen Untersuchungen zeigen, dass ein für die Bildgebung ausreichendes Signal-zu-Rausch-Verhältnis bereits 10 Minuten nach Injektion erreicht wird, mit einem weiteren geringen Anstieg nach 20 Minuten. Auf diese Weise ist es möglich sowohl eine dynamische Gefäßdarstellung als auch eine Aufnahme in der Hepatozyten-Phase in einem Untersuchungsgang durchzuführen. Für Gd-EOB-DTPA und Gd-BOPTA sind fast gleiche

Aufnahmegeschwindigkeiten in den Hepatozyten beschrieben (27). Von Gd-BOPTA wird ein geringerer Anteil 3-5% als von Gd-EOB-DTPA ca. 50% in die Hepatozyten aufgenommen (11, 21). Eine mögliche Erklärung für die unterschiedliche Zeitdauer bis zum Signalanstieg im Leberparenchym ist die unterschiedliche Verteilung der beiden Substanzen im Gefäßsystem und im Extrazellulärraum. Es könnte die Substanzmenge pro Zeiteinheit, die an die jeweiligen Transportsysteme bindet, verschieden sein.

Hochdifferenzierte hepatozelluläre Karzinome können potentiell Gd-EOB-DTPA oder Gd-BOPTA aufnehmen und mit Regeneratknoten verwechselt werden.

Studien mit höheren Fallzahlen an HCC Patienten liegen für Gd-EOB-DTPA jedoch nicht vor.

Die Magnetresonanztomographie ist im Vergleich zu den weiteren bildgebenden Verfahren unter Verwendung von leberspezifischen Kontrastmitteln heute die sensitivste, nicht-invasive Methode zur Detektion fokaler Leberläsionen.

Ebenfalls haben aber auch die Computertomographie und die Sonographie deutliche Fortschritte in den letzten Jahren zu verzeichnen.

Die Sonographie ist seit Jahrzehnten das Verfahren der Wahl für die Erstuntersuchung der Leber. Durch die ubiquitäre Verfügbarkeit, das vorteilhafte Nutzen-Kosten-Verhältnis, die Möglichkeit zur dynamischen und interaktiven Untersuchung sowie durch die gute Darstellung flüssigkeitsgefüllter Strukturen wie Gallenwege, Gallenblase und Gefäße innerhalb der homogenen Echostruktur des Leberparenchyms, ist die Sonographie weiterhin von großer Bedeutung.

Die Entwicklung verschiedener Ultraschallkontrastmittel, die alle auf dem Prinzip der Echoverstärkung durch gashaltige Mikrobläschen beruhen, ermöglicht den Einsatz von Substanzen, die eine transpulmonale Passage überdauern, im arteriellen Gefäßsystem eine Signalverstärkung hervorrufen und letztendlich eine sonographische Beurteilung der Perfusionsdynamik von Tumoren ermöglichen.

Die Verwendung des Ultraschallkontrastmittels SHU 563 A (Levovist®, Schering), das einen leberspezifischen Effekt in seiner Spätphase zeigt, in Kombination mit einem kontrastmittelspezifischen bildgebenden Verfahren, der Phasen- oder Pulsinversionstechnik, erbrachte einen Anstieg der Sensitivität der Sonographie im Nachweis von Läsionen von 71 auf 88% und bezüglich der Spezifität eine Verbesserung von 59 auf 88% (1, 2, 94).

Hepatozelluläre Karzinome zeigen nach Applikation signalverstärkender Mikrobläschen ein variables dynamisches Erscheinungsbild.

Nach Applikation von Ultraschallkontrastmitteln weisen dabei HCC ein ähnliches dynamisches Verhalten wie nach Injektion von jodhaltigen und gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln, mit ausgeprägter Kontrastmittelaufnahme in der früharteriellen Phase, auf. Dies ermöglicht die Detektion auch sehr kleiner und auch mittels konventioneller, intraoperativer Sonographie mitunter nicht darstellbarer HCC innerhalb einer häufig assoziierten Leberzirrhose (124).

Charakteristischerweise lässt sich bei HCC ein frühzeitiger Auswascheffekt des Kontrastmittels nachweisen, der bei benignen hypervaskularisierten Läsionen, wie der FNH oder dem hepatozellulären Adenom, fehlt (81, 84, 85, 87).

Weiterhin hat die kontrastverstärkte Sonographie ihren Platz für die Evaluierung des Therapieerfolgs nach minimal-invasiver Tumorablation als wertvolle Alternative zur CT und MRT gefunden. Der Nachweis einer Tumornekrose nach Ethanolinjektion, Radiofrequenzablation oder (Chemo-) Embolisation ist dabei während des interventionellen Eingriffs unter Echtzeitbedingungen mit hoher Genauigkeit möglich (92, 93, 125-126).

Eine Anzahl von Studien hat sich mit der Bedeutung der Magnetresonanztomographie im Vergleich zur Computertomographie beschäftigt (13, 40, 72, 95-99).

Es wurde eine höhere Genauigkeit der Magnetresonanztomographie im Vergleich zur kontrastverstärkten CT in der Detektion und Charakterisierung von fokalen Leberläsionen beschrieben.

Im Rahmen einer multizentrischen Phase-III-Studie (117) wurde die Wertigkeit der MRT mit Gd-EOB-DTPA im Vergleich zur Spiral CT bei 169 Patienten mit resezierten Lebertumoren untersucht (117).

Gd-EOB-DTPA war gegenüber der CT signifikant überlegen, 82% versus 71%, hinsichtlich der Differenzierung benigner und maligner Leberläsionen.

Huppertz et al. (117) beschrieben eine Detektionsrate von 87,4% für die MRT mit Gd-EOB-DTPA im Vergleich zu 77% richtig detektierten Tumoren mittels der Spiral CT mit intraoperativer Validierung der Befunde (117).

In einer vergleichenden Studie an 31 Patienten mit benignen und malignen Lebertumoren ergab sich eine höhere Detektionsrate für Gd-EOB-DTPA im Vergleich mit Gd-DTPA (46).

Eine weitere Möglichkeit zur Kontrastmitteldarstellung der Leber ist die arterielle portovenöse Computertomographie (CTAP)(110).

Dieses Verfahren bietet eine mittlere Sensitivität von 88% bis 100%, jedoch nur eine Spezifität von 44% bis 68% aufgrund von intrahepatischen Perfusionseffekten, die zu falsch-positiven Diagnosen führen kann (102-108).

In neueren Studien erreicht die kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie gegenüber der CTAP eine vergleichbare Sensitivität, aber bessere Spezifität (100, 101, 107).

Die CTAP wird nur noch selten durchgeführt, weil sie durch die MRT-Untersuchung mit leberspezifischen Kontrastmitteln weitestgehend ersetzt worden ist (107).

Da die Dauer der MRT-Untersuchungen für die jeweiligen Kontrastmittel unterschiedlich ist, muss auch die Frage nach der Kosteneffizienz gestellt werden. Die Gesamtdauer der Untersuchung mit Gd-EOB-DTPA wird reduziert, dadurch dass eine Gefäßdarstellung und eine hepatozytenspezifische Bildgebung innerhalb eines einzigen Untersuchungsgangs möglich sind. 10-15 Minuten werden für die nativen Sequenzen benötigt, circa 5 Minuten für die dynamische Bildgebung. Bereits aus den Untersuchungsergebnissen der Phase II der klinischen Prüfung ist hervorgegangen, dass eine hepatozytenspezifische Bildgebung nach 20 Minuten erfolgen kann, so dass die hepatozytenspezifische Bildgebung im Anschluss an die Dynamiken möglich ist (31). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass eine hepatozytenspezifische Bildgebung bereits circa 10 Minuten nach Gabe von Gd-EOB-DTPA erfolgen kann, so dass die hepatozytenspezifische Bildgebung im Anschluss an die Dynamik möglich ist, was eine Verkürzung der Untersuchungszeit und somit eine Kostenersparnis mit sich bringt.

Nachteilig ist anzusehen, dass bei AMI-25 und Gd-BOPTA der Patient nach der ersten Untersuchung aus dem MR-Gerät geholt werden muss und bei der zweiten Untersuchung die Positionierung des Patienten im MR-Gerät und das erneute Durchführen einer Localizer-Sequenz erforderlich ist. Bei der Verwendung von Gd-EOB-DTPA sind diese Schritte nicht erforderlich.

Die Magnetresonanztomographie der Leber gilt als Diagnoseverfahren das kostenintensiv ist. Bei den Untersuchungen von Helmberger et al. konnte gezeigt werden, dass in einem Patientengut von 53 Patienten mit fokalen Leberläsionen die Kosten für unnötige bzw. falsche Therapien um 86,1% höher gewesen wären, wenn die Diagnose nur mit der biphasischen Spiral-CT und nicht noch zusätzlich mit der eisenoxidverstärkten MRT gestellt worden wäre (14). Bei der Diagnose nur durch native MRT wären Mehrkosten von 77,1% angefallen, wohingegen durch die Diagnose mit nativer und kontrastverstärkter MRT nur Mehrkosten von 3,3% im Vergleich zu den tatsächlichen Kosten der Therapie entstanden wären.

6 Zusammenfassung

Die Ergebnisse im experimentellen Abschnitt zeigen eine untere Nachweisgrenze der Tumoren bei Einsatz schneller T₂-gewichteter TSE Sequenzen unter optimierten Bedingungen bei drei Millimetern in Lebergewebe, das nicht zirrhotischen Umbauprozessen unterworfen ist.

Im Rahmen der klinischen Phase-III-Studie wurde insgesamt 19 Patienten das leberspezifische Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA verabreicht, wobei sich ein insgesamt gutes Verträglichkeitsprofil abzeichnete, so dass die Substanz für die breite klinische Anwendung geeignet ist.

Die Applikation von Gd-EOB-DTPA führt zu einem signifikanten Anstieg des Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisses zwischen Tumor und dem Lebergewebe und daraus resultierend zu einer verbesserten Detektion der Leberläsionen. Gd-EOB-DTPA zeichnet sich dadurch aus, dass es als Bolus applizierbar ist und somit Perfusionsmessungen in den Tumoren möglich sind, die eine den extrazellulären Gadolinium-Chelaten vergleichbare differentialdiagnostische Aussage erlauben.

7 Literaturverzeichnis

1. Albrecht, T.; Hoffmann, C.W.; Schettler, S.; Overberg, A.; Ilg, M.; Wolf, K.
Improved detection of liver metastases with phase inversion imaging during the liver-specific phase of the ultrasound contrast agent Levovist
Eur.Radiology 1999;9(Supp.3):388
2. Bauer, A.; Blomley, M.; Leen, E.; Cosgrove, D.; Schlieff, R.
Liver-specific imaging with SHU 563A: Diagnostic potential of a new class of ultrasound contrast media
Eur.Radiology 1999;9(Supp.3):349-352
3. Boutkan, H.; Luth, W.; Meyer, S.; Cuesta, E.; van Heuzen, W.; Prevoo, W.
The impact of intraoperative ultrasonography of the liver on the surgical strategy of patients with gastrointestinal malignancies and hepatic metastases
European Journal of Surgical Oncology 1992;18:342-346
4. Brandl, H.; Gritzky, A.; Haizinger, M.
3D ultrasound: A dedicated system
Eur.Radiology 1999;9(Suppl.3):331-333
5. Choi, T.; Edward, C.; Fan, S.; Francis, P.; Wong, J.
Results of Surgical Resection for Hepatocellular Carcinoma
Hepato-gastroenterology 1990;37:172-175
6. Clement, O.; Mühler, A.; Vexler, V.; Berthezene, Y.; Brasch, R.
Gadolinium-Ethoxybenzyl-DTPA, a New Liver-Specific Magnetic Resonance Contrast Agent
Investigative Radiology 1992;27:612-619

7. Duda,S.H.;Laniado,M.;Kopp,A.F.;Gröneweller,E.;Aichler,K.P.;Pavone,P.
Jehle,E.;Claussen,C.D.
Superparamagnetic iron oxide:
Detection of liver lesions at high-field-strength MR imaging
JMRI 1994;44:309-314

8. Fargioni,S.;Fracanzani,Piperno,A.;Braga,M.;D´Alba,R.;Ronchi,G.;
Fiorelli,G.
Prognostic Factors for Hepatocellular Carcinoma in Genetic Hemochromatosis
Hepatology 1994;20(6):1426-1431

9. Hagspiel,K.D.;Neidl,K.F.W.;Eichenberger,A.C.;Weder W.;Marincek,B.
Detection of Liver Metastases: Comparison of Superparamagnetic Iron Oxide-
Enhanced and Unenhanced MR Imaging at 1,5T with Dynamic CT,
Intraoperative US, and Percutaneous US
Radiology 1995;196:471-478

10. Hamm,B.;Reichel,M.;Vogl,Th.;Taupitz,M.;Wolf,K.-J.
Superparamagnetische Eisenpartikel: Klinische Ergebnisse in der MR-
Diagnostik von Lebermetastasen
Fortschr.Röntgenstr.1994;160(1):52-58

11. Hamm,Staks,T.;Mühler,A.;Bollow,M.;Taupitz,M.;Frenzel,T.;Wolf,K.;
Weinmann,H.-J.;Lange,L.
Phase I Clinical Evaluation of Gd-EOB-DTPA as a Hepatobiliary MR Contrast
Agent:Safety, Pharmacocinetics, and MR-Imaging
Radiology 1995;195:785-792

12. Hamm,B.;Staks,Th.;Mühler,A.;Taupitz,M.;Maibauer,R.;Speidel,A.;
Huppertz,A.;Frenzel,Th.;Lawaczeck,R.;Wolf,K.J.;Lange,L.
Contrast Enhanced MR Imaging of Liver and Spleen:
First experience in humans with a new superparamagnetic iron oxide
IMRI 1994;4:659-668

13. Helmberger, T.; Gregor, M.; Holzknicht, N.; Gauger, J.; Rau, H.; Reiser, M.
Detektion und Charakterisierung fokaler Leberläsionen
Radiologe 1999;39:678-684
14. Helmberger, T.; Gregor, M.; Holzknicht, N.; Rau, H.; Scheidler, J.; Reiser, M.
Einfluss von biphasischer Spiral-CT, nativer und eisenoxidverstärkter MRT auf
Therapie und Therapiekosten bei Patienten mit fokalen Leberläsionen
Fortschr.Röntgenstr.2000:172:251-259
15. Huppertz, A.
Beschreibung von Eovist® (Gd-EOB-DTPA/ SH L569B)
in: Vergleich der Verträglichkeit und der Kinetik der MRI-Leberkontrastmittel
Resovist® (SH U 555A) und Eovist® (SH L 569B)
Aachen 1997:Shaker-Verlag:30-31
16. Ichikawa, T.; Arbab, A.; Araki, T.; Touyama, K.; Haradome, H.; Hachiya, J.;
Yamaguchi, M.; Kumagai, H.; Aoki, S.
Perfusion MR Imaging with a Superparamagnetic Iron Oxide Using T₂-
Weighted and Susceptibility-Sensitive Echoplanar Sequences: Evaluation of
Tumor Vascularity in
Hepatocellular Carcinoma
AJR 1999:173:207-213
17. Kaczynski, J.; Hansson, G.; Wallerstedt, S.
Incidence, Etiologic Aspects and Clinicopathologic Features in Intrahepatic
Cholangiocellular Carcinoma
Acta Oncologica 1998;37(1):83-87
18. Kaplowitz, N.
Physiological significance of glutathione-S-transferases
Am.J.Physiol.1980;239:439-444

19. Karhunen,P.
Benign hepatic tumors and tumor like conditions in men
J Clin Pathol 1986:39:183-188

20. Kettritz,U.;Schlund,J.;Wilbur,K.;Eisenberg,L.;Semelka,R.
Comparison of Gadolinium Chelates with Manganese-DPDP for Liver Lesion
Detection and Characterization: Preliminary Results
Magnetic Resonance Imaging 1996:14(10):1185-1190

21. Kirchin,M.A.;Pirovano,G.P.;Spinazzi,A.
Gadobenate Dimeglumine (Gd-BOPTA)
An Overview
Invest Radiol 1998:33:798-809

22. Kopp,A.;Laniado,L.;Dammann,F.;Stern,W.;Grönwäller,E.;Balzer,T.;
Schimpfky,C.;Claussen,C.
Mr Imaging of the Liver with Resovist® : Safety, Efficacy and
Pharmacodynamic Properties
Radiology 1997:204:749-756

23. Laniado,L.;Kopp,A.
Liver-Specific Contrast-Media: A Magic Bullet or a Weapon for Dedicated
Targets
Radiology 1997:205:319-322

24. Niendorf,H.P.;Balzer,T.
Kontrastmittel
in: Reiser,M.;Semmler,W.(Hrsg.): Magnetresonanztomographie
Berlin Heidelberg 1997:Springer-Verlag:95-113

25. Niendorf,H.P.;Haustein,J.;Cornelius,I.;Alhassan,A.;Clauss,W.
Safety of Gadolinium-DTPA: Extended clinical experience
Magnetic Resonance in Medicine 1991:22:222-228

26. Okuda,K.
Hepatocellular carcinoma
Journal of Hepatology 2000:32:225-236
27. Pascolo,L.;Cupelli,F.;Anelli,Lorusso,V.;Visigalli,M.;Uggeri,F.;
Tribelli,C.
Molecular Mechanisms for the Hepatic Uptake of Magnetic Resonance
Imaging Contrast Agents
Biochemical and Biophysical Research Communications 1999:257:747-742
28. Petersein,J.;Spinazzi,A.;Giovagnoni,A.;Soyer,P.;Terrier,F.;Lencioni R.;
Bartolozzi,C.;Grazioli,L.;Chiesa,A.;Manfredi,R.;Marano,P.;Van Persijn
Van Meerten E,Bloem,J.;Petre,C.;Marchal G.;Greco,A.;McNamara.MT.;
Heuck,A.;Reiser,M.;Laniado,M.;Claussen,c.;Daldrup,H.;Rummeny,E.;
Kirchin,M.;Pirovano,G.;Hamm,B.
Focal liver lesions: evaluation of the efficacy of gadobenate dimeglumine in
MR imaging-a multicenter phase III clinical study
Radiology 2000:215:727-36
29. Polterauer,P.;Ulrich,W.
Das Primäre Leberkarzinom;
Autoptische Ergebnisse bei 268 Patienten
Onkologie 1982:5(2):76-78
30. Reimer,P.;Jähnke,N.;Fiebich,M.;Deckers,F.;Marx,C.;
Holzknecht,N.;Saini,S.
Hepatic Lesion Detection and Characterization: Value of Nonenhanced MR
Imaging, Superparamagnetic Iron Oxide-Enhanced MR Imaging, and Spiral
CT-ROC
Analysis
Radiology 2000 :217:152-158

31. Reimer,P.;Rummeny,E.J.;Shamsi,K.;Balzer,T.;Daldrup,H.E.;Tombach,B.;
Hesse,T.;Berns,T.;Peters,P.E.
Phase II Clinical Evaluation of Gd-EOB-DTPA:
Dose, Safety Aspects, and Pulse Sequence
Radiology 1996:199:177-183
32. Rubin,E.;Faber,J.
The Liver and Biliary System
in Rubin,E.;Faber,J.;Pathology,2.Aufl.
Philadelphia 1998:J.B.Lippincott Company:769-771
33. Saunders,J.;Walters,J.;Davies,Paton,A.
A 20-year prospective study of cirrosis
British Medical Journal 1981.282:263-266
34. Shamsi,K.;Balzer,T.;Saini,S.;Ros,P.;Nelson,R.;Carter,E.;Tollerfield,S.;
Niendorf,H.
Superparamagnetic Iron Oxide Particles (SHU 555 A):
Evaluation of Efficacy in Three Doses for Hepatic MR Imaging
Radiology 1998:206:365-371
35. Tao,L.
Liver and Pancreas
in Bibbo,M.: Comprehensive Cytopathology
Philadelphia London Toronto Montreal Sydney Tokyo 1991: W.B.Saunders
Company:822-843
36. Torres,CG.;Lundby,B.;Sterud,A.;McGill,S.;Gordon,PB.;Bjerknes,HS.
MnDPDP for Mr Imaging of the liver: Results from the European phase III
studies
Acta Radiol 1997:38:631-637

37. Vogl, Th.; Hammerstingl, R.; Pegios, W.; Hamm, B.; Eibl-Eibesfeld, A.;
Woessmer, B.; Lissner, J.; Felix, R.
Wertigkeit des leberspezifischen superparamagnetischen Kontrastmittels AMI
25 für die Detektion und Differentialdiagnose lebereigener Tumoren versus
Metastasen
Fortschr. Röntgenstr. 1994;160:319-328
38. Vogl, Th.; Pegios, W.; McMahon, C.; Balzer, J.; Waitzinger, J.; Pirovano, G.;
Lissner, J.
Gadobenate Dimeglumine-a New Contrast Agent for MR Imaging:
Preliminary Evaluation in Healthy Volunteers
AJR 1992;158:887-892
39. Vogl, Th.; Schwarz, W.; Hammerstingl, R.; Kümmel, Sh.; Balzer, J.; Mack, M.;
Diebold, Th.; Balzer, Th.; Shamsi, K.; Bechstein, W.; Schrem, H.; Neuhaus, P.;
Felix, R.
Dynamische und statistische MRT mit dem superparamagnetischem MRT-
Kontrastmittel Resovist® zur Darstellung von primären und sekundären
Lebertumoren
Fortschr. Röntgenstr. 1997;167(3):264-273
40. Ward, J.; Naik, D.; Guthrie, A.; Wilson, D.; Robinson, P. J.
Hepatic Lesion Detection: Comparison of MR Imaging after Administration of
Superparamagnetic Iron Oxide with Dual-Phase CT by Using Alternative-Free
Response Receiver Operating Characteristic Analysis
Radiology 1999;210:459-466
41. Whang-Peng, J.; Chao, Y.
Clinical Trials of HCC in Taiwan
Hepato-Gastroenterology 1998;45:1937-1943
42. Whelan, T. Jr.; Baugh, J.; Chandor, S.
Focal nodular hyperplasia of the liver
Ann. Surg. 1973 Feb;177(2):150-158

43. Whittingham,TA.
Tissue harmonic imaging
Eur.Radiology 1999;9 (Suppl.3):323-326
44. Yoon,S.;Tanabe,K.
Surgical Treatment and Other Regional Treatments for Colorectal Cancer Liver
Metastases
The Oncologist 1999;4:197-208
- 45: Hammerstingl R.M.;Schwarz,W.;Hochmuth,K.;Staib-Sebler,E.;Lorenz,M.;Vogl,T.J.
Kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie von Lebermetastasen:
Positive versus negative Kontrastmittel
Radiologe 2001;41:24-39
46. Vogl,T.J.;Kummel,S.;Hammerstingl,R.;et al
Liver tumors: comparison of Mr imaging with Gd-EOB-DTPA and Gd-
DTPA.
Radiology 1996;200:59-67
47. Muhler,A.;Weinmann,H.J.
Biodistribution and excretion of ¹⁵³Gd-labeled gadolinium ethoxybenzyl
diethylenetriamine pentaacetic acid following repeated intravenous
administration to rats
Acad Radiol 1995;2:313-318
48. Rydberg,J.N.;Tervonen,O.A.;Rydberg,D.B.;Lomas,D.J.;Ehmann,R.L.;Riederer,S.J.
Dual-echo breathhold T₂-weighted fast spin echo MR imaging of liver lesions.
Magn Reson Imaging 2000;18:117-124
49. Kanematsu,M.;Hoshi,H.;Itoh,K.;et al.
Focal hepatic lesion detection: Comparison of four fat-suppressed T₂-weighted
MR imaging pulse sequences.
Radiology 1999;211:363-371

50. Coates,G.G.;Borello,J.A.;McFarland,E.G.;Mirowitz,S.A.;Brown,J.J.
Hepatic T₂-weighted MRI: a prospective comparison of sequences, including breath-hold, half-Fourier turbo spin echo (HASTE).
J Magn Reson Imaging 1998;8:642-649
51. Reimer,P.;Rummeny,E.J.;Wissing,M.;Bongartz,G.M.;Schuierer,G.;Peters,P.E.
Hepatic MR imaging: comparison of RARE derived sequences with conventional sequences for detection and characterization of focal liver lesions.
Abdom Imaging 1996;21:427-432
52. Tang,Y.;Yamashita,Y.;Namimoto,T.;Abe,Y.;Takahashi,M.
Liver T₂-weighted MR imaging: comparison of fast and conventional half-Fourier single-shot turbo spin-echo,breath-hold turbo spin-echo, and respiratory triggered turbo spin-echo sequences.
Radiology 1997;203:766-72
53. Low,R.N.;Hinks,R.S.;Alzate,G.D.;Shimakawa,A.
Fast spin-echo MR imaging of the abdomen: contrast optimization and artifact reduction.
J Magn Reson Imaging 1994;4:637-45
54. Sadek,A.G.;Mitchell,D.G.;Siegelman,E.S.;Outwater,E.K.;Matteucci,T.;Hann,H.W.
Early hepatocellular carcinoma that develops within macroregenerative nodules: growth rate depicted at serial MR imaging.
Radiology1995;195:753-756
55. Heiken,J.P.;Weyman,P.J.;Lee,J.K.;et al.
Detection of focal hepatic masses: prospective evaluation with CT, delayed CT, CT during arterial portography, and MR imaging.
Radiology 1989;171:47-51

56. Jones,E.C.;Chezmar,J.L.;Nelson,R.C.;Bernardino,M.E.
The frequency and significance of small (less than or equal to 15mm) hepatic Lesions detected by CT.
Am J Roentgenol 1992:158:535-539
57. Oliver,J.H.;Baron,R.L.
Helical biphasic contrast-enhanced CT of the liver: technique, indications, interpretation, and pitfalls.
Radiology 1996:201:1-14
58. Valls,C.;Andia,E.;Sanchez,A.;et al.
Hepatic Metastases from Colorectal Cancer: Preoperative Detection and Assessment of Resectability with Helical CT.
Radiology 2001:218:55-60
59. Hamm,B.;Mahfouz,A.E.;Taupitz,M.;et al.
Liver metastases: improved detection with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging?
Radiology 1997:202:677-682
60. Runge,V.M.
A comparison of two MR hepatobiliary gadolinium chelates: Gd-BOPTA and Gd-EOB-DTPA.
J Comput Assist Tomogr 1998:22:643-650
61. Buts,K.;Riederer,S.J.;Ehmann,R.L.;Felmlee,J.P.
Echo-planar imaging of the liver with a standard MR imaging system.
Radiology 1993:189:259-264
62. Catasca,J.V.;Mirowitz,S.A.
T₂-weighted MR imaging of the abdomen:fast spin-echo sequences vs. conventional spin-echo sequences
Am J. Roentgenol 1994: 162: 61 - 67

63. Crooks,L.E.:
Some considerations for MR imaging of the liver.
Radiology 1991:180:615-616
64. Kreft,B.;Layer,G.;Spiller,L.;Träber,F.;Wolff,M.;Gieseke,J.;Studel,A.:
Evaluierung schneller Gradienten-Echo-und Turbo-Spin-Echo Sequenzen
in der MRT von fokalen Leberläsionen bei 0,5 Tesla.
Fortsch.Röntgenstr.1994:161:512-518
65. Jung,G.;Krahe,Th.;Kugel,H.;Gieseke,J.;Walter,C.;Fischbach,R.;Landwehr,P.:
Vergleich schneller Turbo-Spin-Echo-und Gradienten-und Spin-Echo
Sequenzen sowie der echo-planaren Bildgebung mit konventionellen Spin-
Echo Sequenzen in der MRT fokaler Leberläsionen bei 1,0 Tesla.
Fortsch.Röntgenstr.1996:165:137-143
66. Low,R.N.;Francis,I.R.;Sigeti,J.S.;Foo,Th.K.F.:
Abdominal MR imaging: comparison of the T₂-weighted fast and conventional
spin-echo, and contrast-enhanced fast multiplanar spoiled gradient-recalled
imaging.
Radiology 1993:186:803-811
67. Otte,M.T.;van Vaals,J.J.;Nelson,R.C.:
Do turbo spin echo sequences provide the same liver/spleen contrast as routine
spin echo sequences.Eleventh annual scientific meeting of society of magnetic
resonance in medicine.
Berkeley,Calif.Book of Abstracts 1992:1:785
68. Reimer,P.;Jakobus,F.;Rummeny,E.J.;Tombach,B.:
Schnelle Spin-Echo Sequenzen zum Nachweis und zur Charakterisierung
fokaler Leberläsionen.
Radiologe 1995:35:911-918

69. Reinig, J.W.; Dwyer, A.J.; Miller, D.L.; Frank, J.A.; Adams, G.W.; Chang, A.E.:
Liver metastases: detection with MR imaging at 0,5 and 1,5 Tesla.
Radiology 1989;170:149-153
70. Rummeny, E.J.; Wernicke, K.; Saini, Vasallo, P.; Wiesmann, W.;
Oestmann, J.W.; Kivelitz, D.; Reers, B.; Reiser, M.F.; Peters, P.E.:
Comparison between high-field-strength MR imaging and CT for screening of
hepatic metastases: a receiver operating characteristic analysis.
Radiology 1992;182:879-886
71. Schwartz, L.H.; Seltzer, S.E.; Tempany, C.M.; Silverman, S.G.; Piwnicka-
Worms, D.R.; Adams, D.F.; Herman, L.; Hooshmand, R.:
Prospective comparison of T₂-weighted fast spin-echo, with and without
fat suppression, and conventional spin-echo pulse sequences in the upper
abdomen.
Radiology 1993;189:411-416
72. Semelka, R.C.; Shoenut, J.P.; Kroecker, M.A.; Greenberg, H.M.; Simm, F.C.;
Minuk, G.Y.; Kroecker, R.M.; Micflikier, A.B.:
Focal liver disease: comparison of dynamic contrast-enhanced CT and T₂-
weighted Fat-suppressed, FLASH and dynamic gadolinium-enhanced
MR imaging at 1,5 Tesla.
Radiology 1992;184:687-694
73. Stehling, M.K.; Nitz, W.; Holzkecht, N.:
Schnelle und ultraschnelle Magnetresonanztomographie.
Radiologe 1995;35:879-893
74. Steinberg, H.V.; Alarcon, J.J.; Bernadino, M.E.:
Focal hepatic lesions: comparative MR imaging at 0,5 and 1,5 Tesla.
Radiology 1990;174:153-156

75. Steiner,S.;Vogl,Th.J.;Fischer,P.;Steger,W.;Neuhaus,P.;Keck,H.:
MRT fokaler Leberläsionen bei 1,5 Tesla Turbo-Spin-Echo-
im Vergleich mit der Spin-Echo-Technik.
Fortschr.Röntgenstr.1995:163:141-147
76. Weissleder,R.:
Liver MR Imaging with Iron Oxides:
Toward Consensus and Clinical Practice.
Radiology 1994:193:593-595
77. Vogl,Th.J.;Hammerstingl,R.;Keck,H.;Felix,R.:
Differentialdiagnose von fokalen Leberläsionen mittels MRT unter
Verwendung des superparamagnetischen Kontrastmittels Endorem® .
Radiologe 1995:35(Suppl.2):258-266
78. Saini,S.;Nelson,R.C.:
Technique for MR imaging of the liver.
Radiology 1995:197:575-577
79. Mahfouz,A.E.;Hamm,B.;Taupitz,M.:
Hepatic Magnetic Resonance Imaging : New Techniques and Contrast Agents.
Endoscopy 1997:29:504-514
80. Hamm,B.;Thoeni,R.F.;Gould,R.G.;Bernardino,M.E.;Lüning,M.;Saini,S.;
Mahfouz,A.E.;Taupitz,M.;Wolf,K.J.:
Focal liver lesions: Characterization with non-enhanced and dynamic contrast
material-enhanced MR imaging.
Radiology 1994:190:417-423
81. Tanaka,S.;Ioka,T.;Oshikana,O.;Hamada,Y.;Yoshioka,F.:
Dynamic sonography of hepatic tumors.
Am J Roentgenol 2001:177:799-805

82. Mitchell,D.G.:
Focal hepatic lesions: The continuing search for the optimal MR imaging pulse sequences.
Radiology 1994:193:17-18
83. Kreft,B.;Layer,G.;Kuhl,C.;Sommer,T.;Gieseke,J.;Schild,H.:
Turbo-spin-echo sequences with selective fat suppression (SPIR) in the MRI of focal liver lesions at 0,5 T.
Fortschr. Röntgenstr.1995:163:411-416
84. Kim,T.K.;Choi,B.I.;Han,J.K.;Hong,H.S.;Park,S.H.;Moon,S.G.:
Hepatic tumors: contrast agent-enhancement patterns with pulse-inversion harmonic
US.Radiology 2000:216:411-417
85. Numata,K.; Tanaka,K.;Kiba,T.;Saito,S.;Ikeda,M.;Hara,K.;Tanaka,N.;Morimoto,M.;
Iwase,S.;Sekihara,H.:
Contrast-enhanced, wide-band harmonic gray scale imaging of hepatocellular carcinoma: correlation with helical computed tomographic findings.
J Ultrasound Med 2001:20:89-98
86. Schima,W.;Saini,S.;Echeverri,J.A.;Hahn,P.F.;Harisinghani,M.;Mueller,P.R.:
Focal liver lesions: characterization with conventional spin-echo versus fast spin- echo T2-weighted MR imaging.
Radiology 1997:202:389-393
87. Wilson,S.R.;Burns,P.N.,Muradali,D.;Wilson,J.A;Lai,X.:
Harmonic hepatic US with microbubble contrast agent: initial experience showing improved characterization of hemangioma, hepatocellular carcinoma, and metastasis.
Radiology 2000:215:153-161

88. Kanematsu,M.;Hoshi,H.;Murakami,T.;et al.
Focal hepatic lesion detection: comparison of four T2-weighted MR imaging pulse sequences.
Radiology 1998;206:167-175
89. Rydberg,J.N.;Lomas,D.J.;Coakley,K.J.;Hough,D.M.;Ehman,R.L.;Riederer,S.J.:
Comparison of breath-hold fast spin-echo and conventional spin-echo pulse sequences for T2-weighted MR imaging of liver lesions.
Radiology 1995;194:431-437
90. Hori,M.;Murakami,T.;Kim,T.;et al.:
Single breath-hold T2-weighted MR imaging of the liver: value of single-shot fast spin-echo and multishot spin-echo echoplanar imaging.
Am J Roentgenol 2000;174:1423-1431
91. Gaa,J.;Hatabu,H.;Jenkins,R.L.;Finn,J.P.;Edelmann,R.R.:
Liver masses: replacement of conventional T2-weighted spin-echo MR imaging with breath-hold MR imaging.
Radiology 1996;200:459-464
92. Solbiati,L.;Ierace,T.;Tonolini,M.;Cova,L.:
Guidance and monitoring of radio-frequency liver tumor ablation with contrast-enhanced ultrasound.
Eur Radiol 2004;51(suppl):19-23
93. Liu, J.B.;Goldberg,B.B.;Merton, D.A.;Rawool, N.M.;Needleman, L.;Forsberg, F.:
The role of contrast-enhanced sonography for radio-frequency ablation of liver tumors.
J Ultrasound Med 2001;20:517-523
94. Albrecht, T.;Hoffman, C.W.;Wolf, K.J.:
Sonographie von Lebermetastasen mit leberspezifischem Kontrastmittel.
Radiologe 2001;41:8-15

95. Larson, R.E.;Semelka,R.C.;Bagley,A.S.;Molina,P.L.;Brown,E.D.;Lee,J.K.:
Hypervascular malignant liver lesions: comparison of various MR imaging pulse sequencesand dynamic CT.
Radiology 1994:192:393-399
96. Semelka,R.C.;Worawattanakul,S.;Kelekis,N.L.; et al:
Liver lesion detection, characterization, and effect on patient management: comparison of single-phase spiral CT and current MR techniques.
J Magn Reson Imaging 1997: 7: 1040-1047
97. Oi, H.;Murakami, T.;Kim, T.;Matsushita, M.;Kishimoto, H.;Nakamura, H. :
Dynamic MR imaging and early-phase helical CT for detecting small intrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma.
Am J Roentgenol 1996:166:369-374
98. Yamashit, Y.;Mitsuzaki, K.;Yi, T.;et al:
Small hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver damage: prospective comparison of detection with dynamic MR imaging and helical CT of the whole liver.
Radiology 1996: 200:79-84
99. Grimm, J.;Müller-Hülsbeck, S.;Blume, J.;Biederer, J.;Heller, M.:
Vergleich von Doppel-Spiral-CT und Mn-DPDP-verstärkter MRT zur Erfassung und Charakterisierung von Leberläsionen.
Fortschr Röntgenstr 2001:173:266-272
100. Seneterre, E.;Taourel, P.;Bouvier, Y.;et al :
Detection of hepatic metastases: ferumoxides-enhanced MR imaging versus unenhanced MR imaging and CT during arterial portography.
Radiology 1996:200:785-792

101. Ba-Ssalamah, A.;Heinz-Peer, G.;Schima, W., et al:
Detection of focal hepatic lesions: comparison of unenhanced and SHU 555 A-enhanced MR imaging versus biphasic helical CTAP.
J Magn Reson Imaging 2000:11:665-672
102. Nelson, R C.;Chezmar, J.L., Sugarbaker, P H.;Murray, D.R.;Bernardino, M E.:
Preoperative localization of focal liver lesions to specific liver segments:
utility of CT during arterial portography.
Radiology 1990:176:89-94
103. Peterson, M.S.;Baron, R.L.;Dodd, G.D.;et al.:
Hepatic parenchymal perfusion defects with CTAP:
imaging- pathologic correlation.
Radiology 1992:185:149-155
104. Soyer, P.;Levesque,M.;Caudron, C. ;Elias, D. ;Zeitoun, G. ;Roche, A. :
MRI of liver metastases from colorectal cancer versus CT during arterial
portography.
J Compt Assist Tomogr 1993:17:67-74
105. Soyer, P.;Bluemke, D.A.;Hruban, R.H.;Sitzman, J.V.;Fishman, E.K.:
Hepatic metastases from colorectal cancer: detection and false-positive findings
with helical CT during arterial portography.
Radiology 1994: 193:71-74
106. Semelka, R.C.;Schlund, J.F.; Molina, P.L.;et al. :
Malignant liver lesions: comparison of spiral CT arterial portography and MR
imaging for diagnostic accuracy, cost, and effect on patient management.
J Magn Reson Imaging 1996: 6:39-43
107. Semelka, R.C.;Cance, W.G.;Marcos, H.B.;Mauro, M.A.:
Liver metastases: comparison of current MR techniques and spiral CT
during arterial portography for detection in 20 surgically staged cases.
Radiology 1999:213:86-91

108. Schmidt, J.;Strotzer, M.;Fraunhofer, S.;Boedecker, H.;Zirngibl, H.:
Intraoperative ultrasonography versus helical computed tomography and
computed tomography with arteriography in diagnosing colorectal liver
metastases: lesion-by lesion analysis.
World Journal of Surgery 2000:24:43-48
109. Tanimoto, A.;Kuwatsura, R.;Kadoya, M.;Ohtoma, K.;Hirohashi, S.;Murakami,
T.Hiramatsu, K.;Yoshikawa,K.;Katayama, H.:
Evaluation of gadobenate dimeglumine in hepatocellular carcinoma: Results
from Phase II and Phase III clinical trials in japan.
J magn Reson Imaging 1999:10:450-460
110. Wegener, O.H.:
Leber in Wegener, O.H.: Ganzkörpercomputertomographie, 2. Auflage
Berlin 1992: Blackwell Wissenschafts-Verlag:248
111. Belghiti, J.;Cortes, A.;Abdalla, E.;Regimbeau, J.;Prakash, K.;Durand, F.;Sommacale,
D.;Dondero, F.;Lesurtel, M. ;Sauvanet, A. ;Farges, O. ;Kianmanesh, R. :
Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma.
Ann Surg 2003:238:885-893
112. Lerner, S.;Hiatt, J.;Salamandra, J.;Chen, P.;Farmer, D.;Ghobrial, R.;Busuttil, R.:
Giant cavernous liver hemangiomas: effect of operative approach on outcome.
Arch Surg 2004:139:818-821
113. Soe, K.L.;Soe, M.;Gluud, S.:
Liver pathology associated with the use of anabolic-androgenic steroids.
Liver 1992:12:73-79

114. Tanimoto, A.;Sato, Y.;Yuasa, Y.;Jinzaki, M.;Hiramatsu, K.:
Performance of Gd-EOB-DTPA and superparamagnetic iron oxide particles in the detection of primary liver cancer: a comparative study by alternative free-response receiver operating characteristic analysis.
J Magn Reson Imaging 1997;7(1): 120-124
115. Kirchin, M.A.;Pirovano, G.;Venetianer, C.;Spinazzi, A. :
Safety assessment of gadobenate dimeglumine (MultiHance):
extended clinical experience from phase I studies to post-marketing surveillance.
J Magn Reson Imaging 2001: 14:281-294
116. Spinazzi, A. et al.:
Safety, tolerance, biodistribution, and MR imaging enhancement of the liver with gadobenate dimeglumine: results of clinical pharmacologic and pilot imaging studies in non-patient and patient volunteers.
Acad Radiol 1999;6:282-291
117. Huppertz, A.;Balzer, T.;Blakeborough, A.:
Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoxetic acid-enhanced MR images with intraoperative findings.
Radiology 2004: 230(1): 266-275
118. Carlos, R.C.; Branam, J.D.;Dong, Q.;Hussain, H.K.;Francis, I.R.:
Biliary imaging with Gd-EOB-DTPA: is a 20-minute delay sufficient?
Acad Radiol 2002: 9(11):1322-1325
119. Reimer, P.;Tombach, B.;Daldrup, H. et al.:
Neue MRT-Kontrastmittel für die Leberdiagnostik.
Radiologe 1996;36(2):124-133

120. Marchal, G.;Zhang, X.;Ni, Y.;Van Hecke, P.;Yu, J.;Baert, A.L. :
Comparison between Gd-DTPA, Gd-EOB-DTPA, and Mn-DPDP in induced
HCC in rats: a correlation studie of MR imaging, microangiography, and
histology.
Magn Reson Imaging 1993;11:665-674
121. Ni, Y. et al. :
MR imaging evaluation of liver enhancement by Gd-EOB-DTPA in selective and
total bile duct obstuction in rats: correlaton with serologic, microcholangiographic,
and histologic findings.
Radiology 1994;190:753-758
122. Tsuda, N.;Kato, N.;Murayama, C.;Narazaki, M.;Yokawa, T.:
Potential for differential diagnosis with gadolinium-ethoxybenzyl-
diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging in
experimental hepatic tumors.
Invest Radiol 2004: 39(2):80-88
123. Youk, J.H.;Lee, J.M.;Kim, C.S.:
MRI for detection of hepatocellular carcinoma: comparison of mangafodipir
trisodium and gadopentetate dimeglumine contrast agents.
AJR Am Roentgenol 2004;183(4):1049-1054
124. Torzilli, G.;Olivari, N.;Moroni, M.;Del Fabbro, Gambetti, A.;Leoni, P.;Montorsi, M.;
Makuuchi, M.:
Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography in surgery for hepatocellular
carcinoma in cirrhosis.
Liver Transplant 2004;10(2)[suppl 1]: 34-38

125. Choi, D.;Lim, H.K.;Kim, S.H.;Lee, W.J.;Jang, H.J.;Lee, J.Y.;Paik, S.W.;Koh, K.C.;Lee, J.H.:

Hepatocellular carcinoma treated with percutaneous radio-frequency ablation: usefulness of power Doppler US with a microbubble contrast agent in evaluating therapy response-preliminary results.

Radiology 2000;217:558-563

126. Numata, K.;Isozaki, T.;Ozawa, Y.;Sakaguchi, T.;Kiba, T.;Kubota, T.;Ito, A.; Sugimori, K.;Shirato, K.;Morimoto,M.;Tanaka, K.:

Percutaneous ablation therapy guided by contrast-enhanced sonography for patients with hepatocellular carcinoma.

AJR 2003;180:143-149

8 Abkürzungsverzeichnis

AT	Atemtriggerung
BH	“Breathhold”, Messung im Atemstillstand
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CNR	Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis
CT	Computertomographie
CTAP	Arterielle portovenöse Computertomographie
DPDP	Dipyridoxyldiphosphat
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
EOB	Ethoxybenzyl
EPI	Echo-Planare Bildgebung
FE	Eisen
FLASH	Fast Low Angle Shot
FNH	Fokale noduläre Hyperplasie
FS	Fettunterdrückung
FSE	Fast-Spin-Echo
γ -GT	γ -Glutamyl-Transpeptidase
GE	Gradienten-Echo
Gd	Gadolinium

GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GOT	Glutamyloxalat-Transaminase
GraSE	Gradienten-und-Spin-Echo
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HF	Hochfrequenz
KM	Kontrastmittel
K/R	Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis
Mn	Mangan
MR/MRT	Magnet Resonanz bzw. Magnet-Resonanz-Tomographie
MRCP	Magnetresonanzcholangiopankreatographie
n.s.	nicht signifikant
PE	prozentuales Enhancement
PD	Protonendichte
PEAR	Phasengesteuerte Bildprofilneuordnung
Pixel	„picture element“, Bildelement
RES	Retikuloendotheliales System
ROI	„Region-of-Interest“
SE	Spin-Echo
SD	Standardabweichung
SI	Signalintensität

SNR	
S/R	Signal-zu-Rausch-Verhältnis
SPIO	Superparamagnetische Eisenoxide
T	Tesla
T_1	Zeitkonstante für Longitudinalrelaxation
T_2	Zeitkonstante für Transversalrelaxation nach 180°-Puls
T_2^*	Zeitkonstante für Transversalrelaxation ohne 180°-Puls
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
TSE	Turbo-Spin-Echo
USPIO	Ultrakleine superparamagnetische Eisenoxide
U	Unit
UTSE	Ultrashort-Turbo-Spin-Echo
w	Wichtung

9 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. Gregor Jung, Oberarzt am Institut für Diagnostische Radiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. U. Mödder), für die geduldige Betreuung und ausführliche Anleitung zur Abfassung dieser Dissertation, sowie für die Überlassung dieses Themas.

Herrn Universitätsprofessor Dr. D. Häussinger, Direktor der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der klinischen Untersuchungen.

Herrn Universitätsprofessor Dr. K.-D. Gerharz, Institut für Pathologie, danke ich für die freundliche Hilfe bei dem experimentellen Teil dieser Arbeit.

Herrn Dr. R. Willers, Rechenzentrum der Universität Düsseldorf, für seine Mitarbeit bei der Bearbeitung der statistischen Daten.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich ausnahmslos bei der Bereitstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

10 Lebenslauf

Name: Salomeh Talimi

Geburtsdatum: 17.06.1977

Geburtsort: Teheran/ Iran

Staatsangehörigkeit: Deutsch

Eltern: Dr.Esmail Talimi, Facharzt für Urologie und
Keyhan Talimi,geb. Sharif-Bigley, Oberstudienrätin

Schulbildung 1983 - 1987 Gemeinschaftsgrundschule Holzbüttgen
1987 - 1996 Marie-Curie-Gymnasium,Neuss;
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Studium

Oktober 1996	Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
August 1998	Physikum
August 1999	1. Staatsexamen
September 2001	2. Staatsexamen
Dezember 2002	3. Staatsexamen

Berufliche Tätigkeit

seit April 2003 Assistenzärztin in der Inneren Abteilung des
Dominikus Krankenhauses in Düsseldorf

ABSTRACT

Salomeh Talimi

Experimentelle Studie zur Analyse der unteren Nachweisgrenze fokaler Leberläsionen mit schnellen Bildsequenzen und MRT-Leberdiagnostik mit dem leberspezifischen Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA

In mehreren Studien wird die Bedeutung der bildgebenden Diagnostik kontrovers diskutiert bezüglich der Detektion und Charakterisierung kleiner Leberläsionen.

Im experimentellen Teil dieser Arbeit wurde bei 10 Patienten, bei denen vor dem Tode ein Tumorleiden bekannt war, im Rahmen einer Obduktion die Leber untersucht. Dabei wurde die untere Nachweisgrenze fokaler Leberläsionen mit schnellen Bildsequenzen analysiert. Die Ergebnisse im experimentellen Abschnitt zeigen eine untere Nachweisgrenze der Tumoren bei Einsatz schneller T₂-gewichteter TSE Sequenzen unter optimierten Bedingungen bei drei Millimetern in Lebergewebe, das nicht zirrhotischen Umbauprozessen unterworfen ist.

Ziel des klinischen Teils der Arbeit ist die Evaluierung der Sicherheit und des diagnostischen Nutzens des leberspezifischen Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA in Verbindung mit schnellen Bildgebungssequenzen.

Im Rahmen der klinischen Phase-III-Studie wurde 19 Patienten Gd-EOB-DTPA verabreicht, wobei sich ein insgesamt gutes Verträglichkeitsprofil abzeichnete, so dass die Substanz für die breite klinische Anwendung geeignet ist. Die Applikation von Gd-EOB-DTPA führt zu einem signifikanten Anstieg des Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisses zwischen Tumor und dem Lebergewebe und daraus resultierend zu einer verbesserten Detektion der Leberläsionen.

Gd-EOB-DTPA zeichnet sich dadurch aus, dass es als Bolus applizierbar ist und somit Perfusionmessungen in den Tumoren möglich sind, die eine den extrazellulären Gadolinium-Chelaten vergleichbare differentialdiagnostische Aussage erlauben.

J. H.