

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

**Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Maximilian Reiser**

**Manganverstärkte Niederfeld-MRT bei 0,2 Tesla**

**versus**

**Spiral – CT – Arterioportographie zur Detektion maligner fokaler Leberläsionen**

**Dissertation**

**zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin**

**an der Medizinischen Fakultät der**

**Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**vorgelegt von**

**Markus Körner**

**aus**

**Altötting**

**2004**

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. K. J. Pfeifer
Mitberichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. med. I. Funke Prof. Dr. med. R. Rohloff
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. J. Rieger
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter
Tag der mündlichen Prüfung:	04.03.2004

Ich möchte diese Arbeit meinen Eltern Siegfried<sup>†</sup> und Käthe Körner widmen. Ohne eure liebevolle Erziehung und die jahrelange Unterstützung bei meiner Ausbildung wäre vieles in meinem Leben nicht möglich gewesen.

*Begegnet uns jemand, der uns Dank schuldig ist, gleich fällt es uns ein. Wie oft können wir jemand begegnen, dem wir Dank schuldig sind, ohne daran zu denken.*

Johann Wolfgang von Goethe

1.	Einleitung und Zielsetzung	6
2.	Allgemeine Einführung in die bildgebende Diagnostik der Leber	8
2.1	Ultraschall und Computertomographie	8
2.2	Computertomographie-Arteriopographie	12
2.3	Magnetresonanztomographie	15
2.4	Mangafodipir-Trinatrium als MRT-Kontrastmittel	18
3.	Material	20
3.1	Untersuchtes Patientengut	20
3.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien	20
3.1.2	Patientendaten	21
3.1.3	Grunderkrankungen der Patienten	22
3.2	Verwendete Materialien	23
3.2.1	Geräte	23
3.2.2	Kontrastmittel und andere Medikamente	23
3.2.3	Sonstige Materialien	23
4.	Methode	24
4.1	Ablauf des Untersuchungsvorganges	24
4.1.1	CTAP	24
4.1.2	MRT	25
4.2	Auswertung	26

5.	Ergebnisse	27
5.1	Anzahl der gefundenen Läsionen	27
5.1.1	CTAP	27
5.1.2	MRT nativ	28
5.1.3	MRT post-KM	29
5.1.4	Patientenbezogene Auswertung	30
5.2	Vergleich der einzelnen Untersuchungen	31
5.2.1	CTAP gegen MRT nativ	31
5.2.2	CTAP gegen MRT mit MnDPDP	32
5.2.3	MRT nativ gegen MRT mit MnDPDP	33
5.3	Statistische Zusammenfassung	34
5.4	Beobachtete unerwünschte pharmakologische Wirkung von MnDPDP	37
5.5	Bildbeispiele	38
6.	Diskussion	45
7.	Zusammenfassung	53
8.	Literaturverzeichnis	55
9.	Danksagung	61
10.	Lebenslauf	62

## 1. Einleitung und Zielsetzung

Im Jahr 2000 starben weltweit 548600 Menschen an malignen Tumoren der Leber. Damit sind Lebermalignome die dritthäufigste Neoplasie nach den Bronchial- und Magenkarzinomen in den Todesursachenstatistiken (Parkin et al, 2001). Bei den primären Lebertumoren zählt das hepatozelluläre Karzinom (HCC) mit einer Inzidenz von bis zu 100/100000 pro Jahr in Asien und Afrika zu den häufigsten Karzinomen, in Europa liegt die Inzidenz deutlich niedriger (2-4/100000 pro Jahr). Weitaus häufiger kommen sekundäre Lebertumoren vor, also Metastasen anderer Primärtumoren, hierzu zählen vor allem die Tumoren des Gastrointestinaltraktes (Gerbes et al. 2001).

Die Therapie von Lebertumoren stellt eine interdisziplinäre Herausforderung für die Onkologie, die Chirurgie und die diagnostische und interventionelle Radiologie dar. Als kurative Therapieoptionen stehen operative Verfahren wie die Resektion sowie die Transplantation zur Verfügung, palliativ kommen regionale und lokale Chemotherapien, Metastasenresektionen, die transarterielle Chemoembolisation und ablativ Verfahren (z. B. perkutane Thermoablation oder Alkoholinjektion) zum Einsatz.

Viele Studien haben in den letzten Jahren gezeigt, dass durch eine präzise präoperative Diagnostik eine bessere Planung der Therapie möglich ist (Soyer et al. 1994). Die Diagnostik der Leber stützt sich in den meisten Fällen auf bildgebende Verfahren, die einer ständigen Weiterentwicklung ausgesetzt sind. Neben Sonographie und der herkömmlichen Computertomographie (CT) hat sich vor allem die CT-Arterioportographie (CTAP) etabliert. Seit deren Einführung (Hisa et al. 1980) wurde in mehreren Studien gezeigt, dass diese Technik eine sehr hohe Sensitivität für die Detektion fokaler Leberherde besitzt (Lorenzen et al. 1996). Eine weitere Verbesserung stellt die Durchführung der CTAP in Spiraltechnik dar, die vor allem schnellere Scanzeiten erlaubt.

Ein großer Nachteil der CTAP ist die Invasivität dieser Untersuchung, die dadurch mit zum Teil erheblichen Risiken behaftet ist und deswegen nicht als Routinediagnostik betrieben werden kann. Des Weiteren spielen vor allem die hohen Kosten durch den technischen Aufwand und durch die zeitaufwändige Vorbereitung des eigentlichen CT-Scans mit einer Angiographie und Katheterplatzierung eine wesentliche Rolle, gerade bei den verstärkt geforderten Einsparungen im Gesundheitswesen (Semelka et al.1996). Zusätzlich ist eine teilstationäre Überwachung nach einer arteriellen Punktion kaum vermeidbar, um bei einer eventuell auftretenden Nachblutung an der Punktionsstelle sofort intervenieren zu können.

Zudem machen neuere technische Fortschritte in den nicht-invasiven Schnittbildverfahren wie die multiphasische Multislice-CT (MSCT) und vor allem die Magnetresonanztomographie (MRT), die sich mit schnellen Sequenzen in Atemanhaltetechnik bei verbesserter Spulentechnologie und höheren Gradientenfeldstärken zunehmend in der abdominalen MRT und speziell bei der Leberdiagnostik etablieren kann, der CTAP ihre Rolle streitig (Semelka et al. 1996; Semelka et al. 1999). Durch die Entwicklungen von speziellen, gewebespezifischen Kontrastmitteln soll die Genauigkeit und Aussagekraft der MRT bei speziellen Fragestellungen gesteigert werden. Für die Leber sind dies zum Beispiel mikrokristalline Eisenoxidpartikel (SPIO) und Mangafodipir-Trinatrium (MnDPDP). Es handelt sich hierbei um einen paramagnetischen Chelatkomplex aus einem zweiwertigen Manganatom und einem organischen Liganden, dem Fodipir. Mangafodipir ist ein positives T1-Kontrastmittel, die positive Kontrastverstärkung wird durch eine Verkürzung der T1-Zeit erreicht.

In mehreren Studien konnte an Hochfeld - MRTs (Feldstärke > 1 T) eine hohe Sensitivität von MnDPDP für den Nachweis von Leberläsionen gezeigt werden (Torres et al. 1997; Wang, Ahlstrom et al. 1997; Kane et al. 1997; Murakami et al. 1996; Rummeny et al. 1997; Federle et al. 2000). Als zusätzliche Vorteile wurden eine bessere Bildqualität, eine verbesserte Abgrenzbarkeit der Läsionen und eine sicherere Diagnosestellung angegeben (Rummeny et al. 1997). Die chemischen, pharmakologischen und toxikologischen Daten von MnDPDP wurden an anderer Stelle bereits beschrieben (Padovani et al. 1996; Larsen et al. 1997; Toft et al. 1997; Ni et al. 1997; Ni, Marchal 1997; Jynge et al. 1997), weshalb in dieser Arbeit nicht weiter darauf eingegangen werden soll.

Offen konstruierte Niederfeld-Kernspintomographen repräsentieren im Vergleich zu den Hochfeldscannern das andere Ende des Gerätespektrums, besitzen aber eine Reihe von Vorteilen. Die nicht zu unterschätzende Anzahl von Patienten mit Klaustrophobie kann einer MRT zugeführt werden. Die Indikation zur MRT bei pädiatrischen Fragestellungen kann großzügiger gestellt werden, da nicht gleichzeitig das Risiko einer Vollnarkose erwogen werden muss. Die Geräte brauchen keine aufwändige Abschirmung, und die Investitions- und Wartungskosten sind erheblich niedriger. Ziel dieser Studie war es deshalb, die diagnostische Wertigkeit von MnDPDP am offenen Niederfeld-Gerät im Vergleich zur CTAP als präoperativem Goldstandard zu ermitteln.

## 2. Allgemeine Einführung in die bildgebende Diagnostik der Leber

### 2.1 Ultraschall und Computertomographie

Die bildgebende Diagnostik der Leber spielt in der Radiologie eine große Rolle. Verschiedene Verfahren werden bei der Diagnostik von Lebererkrankungen angewendet, wie zum Beispiel zur Abklärung einer Leberzirrhose oder bei Verdacht auf intrahepatische Rundherde, weshalb bestimmte Untersuchungen, vor allem die Sonographie, auch zu Routineuntersuchungen und zum Screening von Erkrankungen der Leber eingesetzt werden. Des Weiteren dienen radiologische Verfahren zur raschen und exakten Therapieplanung und lassen außerdem Aussagen über die Prognose des Patienten zu. Es ist dabei möglich, auf unterschiedliche Methoden zurückzugreifen, die im Folgenden kurz erläutert werden sollen.

Die Standardmethode zur Darstellung der Leber ist heute die Sonographie. Dieses Verfahren kommt ohne Röntgenstrahlung aus, was bei einer Routineuntersuchung zum Screening von großem Vorteil ist. Oft ist die Sonographie das zuerst verwendete bildgebende Verfahren bei Verdacht auf benigne oder maligne Erkrankungen der Leber. Zudem ist sie fester Bestandteil beim Tumorstaging, um eine Metastasierung frühzeitig zu erkennen, bzw. um den Verlauf der Erkrankung zu erfassen.

Die Sonographie stützt sich auf Schallwellen, die vom Schallkopf ausgehend in den Körper eindringen, an den einzelnen Strukturen mehr oder weniger stark reflektiert werden und dann vom Schallkopf registriert werden. Dabei spielt auch die Zeit, bis die Wellen am Schallkopf ankommen, eine Rolle. Die unterschiedlichen Gewebe reflektieren den Schall unterschiedlich stark, so dass die Strukturen voneinander abgrenzbar sind. Das bei dieser Methode entstehende Bild beruht also auf der Schallreflexion und auf der verstrichenen Zeit zwischen Senden und Empfangen des Impulses. Auf dem Bildschirm entsteht dabei ein zweidimensionales Bild. Durch Drehen des Schallkopfes besteht die Möglichkeit, mehrere Ebenen (in der Regel zwei, longitudinal und transversal, aber auch schräge Projektionen sind möglich) zu erzeugen.

Die Eindringtiefe der Schallwellen hängt von deren Frequenz ab; je niedriger die Frequenz ist, desto höher ist die Eindringtiefe, andererseits steigt bei höheren Frequenzen die Schwächung der Schallwellen im Gewebe. Für die Untersuchung der Leber werden im Allgemeinen Schallköpfe mit einer Frequenz von 3,5 MHz verwendet.

Indikationen für eine Sonographie der Leber sind sowohl diffuse Lebererkrankungen, als auch der Verdacht auf Raumforderungen. Bei letzteren liegt die Sensitivität bei über 90% (Thurn et al. 1992); zudem ist es möglich, kleine Läsionen bis zu einer Minimalgröße von ca. 1 cm zu

erfassen. Jedoch lassen sich keine Regelmäßigkeiten bei den Reflexmustern von Tumoren feststellen, wodurch eine sichere Dignitätsbeurteilung nicht möglich ist. Die Differenzierung von Metastasen und Primärtumoren ist somit meist nicht möglich.

Die Sonographie ist für den Patienten unschädlich, leicht und schnell durchzuführen und zudem kostengünstig. Sie eignet sich deshalb zur Erstdiagnostik, zur Suche von neu aufgetretenen Metastasen und zur Verlaufskontrolle bei bekannten Läsionen.

Probleme bei Ultraschalluntersuchungen können sich bei einer Oberbauchsonographie durch Überlagerungen der Organe durch Darmgase ergeben. Narben und Zwerchfellhochstand können die Ultraschalldiagnostik der Leber ebenfalls behindern (Thurn et al. 1992). Beeinflusst wird das Ergebnis der Sonographie zudem von den Fähigkeiten und der Erfahrung des Untersuchers. Einige Regionen der Leber sind lagebedingt für eine Sonographie schwer zugänglich. Eine deutliche Erhöhung der Sensitivität der Sonographie kann durch deren intraoperativen Einsatz erreicht werden. Dabei wird der Schallkopf in situ auf das zu untersuchende Gewebe gehalten.

Als weiteres Schnittbildverfahren steht seit langem die Computertomographie (CT) zur Verfügung. Dieses Verfahren, das sich der Röntgenstrahlung bedient, wurde 1972 in die Medizin eingeführt (Lissner, Fink 1992). Die beiden Entwickler, A. M. Cormack und G. N. Hounsfield, wurden dafür 1979 mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet.

Im Gegensatz zum konventionellen Röntgen, das ein Summationsbild in einer Ebene liefert, erhält man bei der CT eine Serie von Bildern in der Transversalebene. Die Schichtdicke der Bilder ist hierbei variabel und kann der jeweiligen Untersuchung und Fragestellung angepasst werden. Das Prinzip der CT beruht auf der Messung der Schwächung der durch den Körper tretenden Strahlung. Diese Messwerte werden mit Hilfe eines Computers als Bild dargestellt. Dabei hat jedes Gewebe einen spezifischen Bereich, in dem sich die Schwächungswerte bewegen. Gemessen werden diese Werte in Hounsfield Einheiten (HE), wobei Wasser per definitionem den Wert 0 hat. Der gesamte Bereich der als Graustufen dargestellten HE umfasst 4096 Graustufen. Je nachdem, ob die Schwächung des Gewebes stärker oder geringer als Wasser ist, ergeben sich charakteristische Dichtebereiche einzelner Gewebearten. So hat die Leber zwischen 50 und 70 HE, die Lunge beispielsweise rund -800 HE. Die CT ermöglicht somit eine objektivierbare Differenzierung verschiedener Gewebearten, was man sich bei der Diagnostik zu Nutze macht.

Bereits während der Untersuchung kann die Auswertung der Messdaten beginnen. Dabei können spezielle Parameter, wie zum Beispiel die gewünschte Schichtdicke, angegeben werden. Es besteht zudem die Möglichkeit, eine Rekonstruktion in anderen Ebenen oder auch

dreidimensional durchzuführen, was bei bestimmten Fragestellungen einen zusätzlichen diagnostischen Nutzen bringen kann. Die Bilder werden zuerst auf einem Monitor sichtbar, danach besteht die Möglichkeit, diese über eine Kamera auf Film zu übertragen.

Bei der heute kaum noch verwendeten Einzelschicht-CT war die Rotationszeit und die Untersuchungszeit relativ lange, weshalb eine höhere Artefaktrate, zum Beispiel durch Bewegung und Umverteilung des Kontrastmittels im Körper, auftrat. Mit der Einführung der Einzeilen- und Mehrzeilen-Spiral-CT konnten diese Artefakte jedoch weitgehend eliminiert werden. Bei dieser Technik rotiert die Strahlenröhre mitsamt dem Detektor kontinuierlich um  $360^\circ$ , während der Tisch, auf dem der Patient liegt, durch die Röhre bewegt wird. Dadurch ergeben sich wesentlich geringere Scanzeiten und damit die Möglichkeit von Untersuchungen in einer Phase des Atemstillstandes (breathhold-Technik).

Da das menschliche Auge nur etwa 30 statt der theoretisch möglichen 4096 Graustufen, die in einem CT-Bild enthalten sind, unterscheiden kann, muss man mittels mathematischer Algorithmen die maximale Graustufenzahl begrenzen. Dies geschieht, indem man einen mittleren Dichtewert angibt und von diesem einen definierten Wert addiert bzw. subtrahiert. Auf diese Weise grenzt man die maximal dargestellte Anzahl von Dichtewerten und Graustufen ein, so dass der Kontrast für das Auge erhöht wird (so genannte Fensterung). Je nach dem, in welchen Dichtebereich man den Mittelwert legt und wie weit man das Fenster nach oben und unten „öffnet“, können verschiedene Strukturen auf demselben Bild differenziert beurteilt werden (z. B. Knochen, Weichteile).

Der große Vorteil der CT im Vergleich zu herkömmlichen Röntgenverfahren ist der wesentlich bessere Weichteilkontrast. Dies ermöglicht eine sehr genaue Beurteilung von Organen, die in der konventionellen Radiographie nur mäßig oder gar nicht beurteilt werden können (z. B. parenchymatöse Organe).

Häufig werden für CT-Aufnahmen Kontrastmittel verwendet. Im Normalfall wird die Dichte des Lebergewebes homogen um einige HE angehoben, wohingegen sich Raumforderungen gleich, schwächer oder stärker kontrastieren lassen. Durch die Anwendung von Kontrastmitteln kann sich die Aussagekraft einer CT-Untersuchung im Vergleich zur Nativuntersuchung deutlich erhöhen. Zur Veranschaulichung der Kontrastierung sollen die Abbildungen 1 und 2 dienen. Beide Abbildungen zeigen die Leber eines männlichen, 49-jährigen Patienten (PA, Nr. 6). In Abb. 1 ist eine im Durchmesser ca. 4 cm große hypodense Raumforderung zu erkennen (Pfeil). Die gleiche Läsion ist in Abb. 2 nach i. v.-Kontrastmittelgabe als hypodense Raumforderung mit hyperdensem Randsaum zu erkennen

und zudem schärfer vom Parenchym der Leber abgrenzbar. Damit kann die Existenz der Läsion besser nachgewiesen werden.

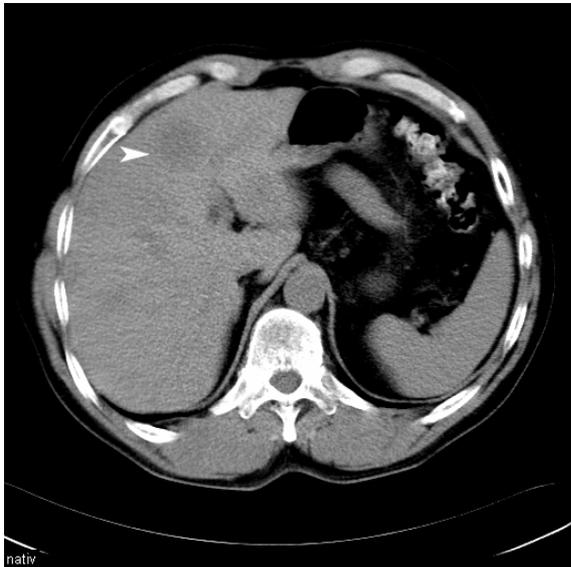


Abb. 1: Native CT der Leber



Abb. 2: Kontrast-CT der Leber

Bei der Verwendung dieser grundsätzlich jodhaltigen Kontrastmittel ist es wichtig, vor der Untersuchung eventuell bestehende Kontraindikationen auszuschließen. Hierzu zählen die Hyperthyreose bzw. ein autonomes Adenom der Schilddrüse, Niereninsuffizienz, Cholestase, Einnahme von Biguaniden und bekannte Allergianamnese. Jedoch kann durch gezielte Vorbereitung der Patienten selbst bei Vorliegen einer Kontraindikation eine kontrastverstärkte CT durchgeführt werden. Bei Hyperthyreose kann durch die Gabe von Thyreostatika ein Uptake von Jod in der Schilddrüse verhindert werden, bei Allergikern kann eine medikamentöse Blockade der H1- und H2-Rezeptoren durchgeführt werden. Bei niereninsuffizienten Patienten kann nach erfolgter Untersuchung durch eine Hämodialyse das Kontrastmittel aus dem Körper eliminiert werden.

Die Computertomographie der Leber dient vor allem zur Metastasen- und Tumorsuche, wird im Rahmen der Verlaufskontrolle bei bekannten Läsionen der Leber verwendet und dient der präoperativen Diagnostik zur Planung von Resektionen. Da bei dieser Methode ionisierende Strahlen angewendet werden, ist sie nur bei begründetem Verdacht auf Läsionen der Leber (z.B. nach einer vorangegangenen Sonographie) indiziert.

## 2.2 Computertomographie-Arterioporthographie

Eine Weiterentwicklung der Computertomographie zur Diagnostik der Leber stellt die CT-Arterioporthographie (CTAP) dar. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, konnte seit der Erstbeschreibung durch Hisa et al. 1980 in zahlreichen Studien die hohe Sensitivität dieser Methode bei der Detektion von fokalen Leberläsionen nachgewiesen werden.

Das Verfahren macht sich die Gegebenheit zu Nutze, dass die Leber zu ca. 70% durch die Vena portae und nur zu ca. 30% durch die Arteria hepatica mit Blut versorgt wird (Bluemke et al. 1993; Soyer 1995). Im Gegensatz dazu haben Tumoren oder andere Raumforderungen der Leber selten eine portalvenöse Versorgung; in den meisten Fällen werden diese arteriell versorgt. Erreicht nun das Kontrastmittel die Leber nicht über die arterielle Versorgung, sondern über die Portalvene, ergibt sich eine homogene Kontrastierung des nicht pathologisch veränderten Lebergewebes, während sich die Läsionen im Regelfall als hypodense Areale vom Parenchym abgrenzen lassen (Helmberger et al. 1993).

Bei dieser Methode wird zu Beginn des Untersuchungsvorganges ein Katheter mittels Angiographie entweder in der A. lienalis oder in der A. mesenterica superior platziert. (Helmberger et al. 1993; Soyer 1996; Kanematsu et al. 1997). Daraufhin wird das Kontrastmittel über den Katheter infundiert, wonach es über die Portalvene in die Leber transportiert wird.

Die CT Untersuchung der Leber muss nun rasch erfolgen, da sich das Kontrastmittel sonst nach einer Rezirkulation des Blutes auch auf arteriellem Wege verteilt (Bluemke et al. 1993). Dies wird erreicht durch eine Spiral-CT (SCTAP), da hier die Scanzeiten wesentlich geringer sind als bei herkömmlichen Computertomographen (Soyer et al. 1994). Durch die kürzere Scanzeit ist es möglich, Bewegungsartefakte nahezu auszuschalten, wenn der Patient aufgefordert wird, während der Aufnahme den Atem anzuhalten.

Die Sensitivität der SCTAP zur Erkennung von Leberläsionen wird in der Literatur mit 81% bis 91% angegeben (Bluemke et al. 1993), bei manchen Autoren sogar mit bis zu 96% (Helmberger et al. 1993). Bei Läsionen mit einer Größe unter 1 cm liegt die Sensitivität immer noch bei ca. 80% (Lorenzen et al. 1996). Bei der herkömmlichen CTAP wird die Sensitivität mit 88% angegeben, bei kleineren Läsionen (< 1 cm) mit 53% (Lorenzen et al. 1996). Damit ist die Sensitivität der CTAP in Spiraltechnik vergleichbar mit der der intraoperativen Sonographie, die bei Helmberger et al. (1993) mit 96% angegeben wird. Somit stellt die SCTAP die sensitivste präoperative bildgebende Diagnostik dar (Soyer et al. 1994; Helmberger et al. 1993; Kanematsu et al. 1997).



Abb. 3: SCTAP der Leber

Diese Aufnahme stammt von demselben Patienten wie Abb. 1 und 2. Zu der bereits im nativen CT und im kontrastierten CT erkennbaren Läsion (dunkler Pfeil) werden bei der SCTAP noch weitere Läsionen sichtbar.

Jedoch kann es bei der Durchführung einer CTAP zu falsch-positiven bzw. falsch-negativen Ergebnissen kommen. Hierzu ist beispielsweise die Studie von Lorenzen et al. (1996) anzuführen. Hier wird die Zahl der falsch-positiven Befunde mit 13% (CTAP) und 14% (SCTAP) angegeben. Für falsch-negative Befunde liegen Ergebnisse von 9% bis 19% vor (Soyer et al. 1994). Allerdings variieren die Ergebnisse hier durchaus mit der angewendeten Technik und dem Patientengut.

Die CTAP reagiert, bedingt durch das Prinzip, höchst empfindlich auf Perfusionsveränderungen der Leber, wie sie bei portaler Hypertension oder bei Portalvenenthrombosen vorhanden sind. Auch andere pathologische Veränderungen, z. B. Zirrhose, Verfettung, Regeneratknoten wie auch physiologische Veränderungen des portalen Blutflusses oder anatomische Variationen können die diagnostische Wertigkeit beeinflussen. Natürlich können auch benigne Raumforderungen (z. B. fokale noduläre Hyperplasie, Zysten oder Hämangiome) maligne Läsionen der Leber vortäuschen (Soyer et al. 1994). Zur genaueren Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen kann eine weitere Bildgebung durch andere Methoden hilfreich sein. Dies ist insbesondere in Hinblick auf die völlig unterschiedlichen Therapieansätze bedeutend.

Die Hauptindikation der CTAP ist vor allem eine bevorstehende Resektion von Lebergewebe. Wegen ihrer hohen Sensitivität für die Detektion fokaler Leberläsionen eignet sich die CTAP hervorragend für die Planung von Operationen. Sie erbringt neben der Detektion von Läsionen zusätzliche Informationen über die anatomische Lagebeziehung der Läsionen. Durch eine Resektion von Lebermetastasen kann die Prognose von Tumorpatienten signifikant verbessert werden (Soyer et al. 1994).

Die Kontraindikationen der CTAP werden hauptsächlich durch die arterielle Punktion und die nachfolgende Angiographie bestimmt. So stellen eine fehlende therapeutische Konsequenz und eine Herzinsuffizienz absolute Kontraindikationen dar. Relative Kontraindikationen sind eine Kontrastmittelunverträglichkeit und Niereninsuffizienz. Ferner gelten die üblichen Kontraindikationen für eine Kontrastmittelgabe, wie zum Beispiel die nicht therapierte Schilddrüsenüberfunktion, Proteinurie und Gerinnungsstörungen.

Die CTAP hat sich in den letzten Jahren auf Grund ihrer hohen Sensitivität als Goldstandard in der bildgebenden Diagnostik der Leber bei Tumorpatienten durchgesetzt. Durch die gute Bildqualität, die gute Darstellung der anatomischen und pathologischen Verhältnisse und der dadurch resultierenden Aussagekraft vor allem bei der Planung von Operationen, war die CTAP lange Zeit unangefochten die Methode der Wahl vor einer chirurgischen Therapie maligner fokaler Erkrankungen der Leber.

## 2.3 Magnetresonanztomographie

Mit der Magnetresonanztomographie (MRT) steht ein weiteres Verfahren zur Bildgebung von Lebererkrankungen zur Verfügung. Entdeckt wurde das Prinzip der Magnetresonanz 1946 von Bloch und Purcell, die beide 1952 dafür mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet wurden. Das Verfahren wurde anfangs nur in Laboratorien verwendet, erst 1973 fand der Einzug der MRT zur Bildgebung in die Medizin durch Lauterbur statt (Lissner et al. 1992). Die physikalischen Grundlagen der MRT sind sehr komplex und ausführlich an anderer Stelle (Westbrook, Kaut 1998; Kauffmann, Moser, Sauer 2001) beschrieben, weshalb im Folgenden nur eine kurze Darstellung erfolgen soll.

Das grundlegende Prinzip der MRT sind nicht ionisierende Strahlen, sondern die Anwendung eines Magnetfeldes. Dabei macht man sich das physikalische Prinzip zu Nutze, dass alle Atome mit ungerader Nukleonenzahl (z. B. Wasserstoff) einen von Null verschiedenen Gesamtdrehimpuls (Spin) aufweisen. So entsteht ein magnetischer Dipol, welcher mit einem Stabmagneten vergleichbar ist. Das Wasserstoffproton ist wegen seines häufigen Vorkommens im menschlichen Körper sehr gut für die MRT geeignet.

Im Regelfall befinden sich die Spins nach dem Chaos-Prinzip in einer ungeordneten Ausrichtung. Wenn nun von außen ein starkes Magnetfeld auf den Körper einwirkt, richten sich die Protonen entlang der Hauptmagnetfeldachse entweder in einen parallelen oder antiparallelen Zustand aus, wobei letzterer der energiereichere ist. Zusätzlich rotieren die Protonen kreisförmig um die Achse des Magnetfeldes; die Rotationsfrequenz ist die so genannte Präzessionsfrequenz. Diese wird direkt proportional von der Stärke des Magnetfeldes beeinflusst; der Zusammenhang wird durch die Larmorgleichung  $\omega = \gamma * B_0$  beschrieben, wobei  $\omega$  die Präzessionsfrequenz,  $B_0$  die Stärke des Magnetfeldes und  $\gamma$  das gyromagnetische Verhältnis (für Protonen: 42,5 MHz/T) ist.

Durch das Einstrahlen eines Hochfrequenz-(HF)-Impulses mit der Präzessionsfrequenz werden zwei physikalische Vorgänge ausgelöst: 1. die *Anregung*, das ist die Überführung von Protonen in einen energiereicheren Zustand und 2. die *Synchronisierung*, das heißt die gleiche Ausrichtung (Phase) des Magnetisierungsvektors der Protonen auf der Kreisbahn um die Magnetfeldachse. Nach dem Ende des HF-Impulses fallen die angeregten Protonen wieder in den energieärmeren Zustand zurück, und der Vektor der Hauptmagnetisierung geht zurück in seinen Ausgangszustand, wodurch als „Antwort“ ein weiterer HF-Impuls entsteht. Hierbei tritt sowohl eine Wiedernahme der Längsmagnetisierung entlang der Hauptmagnetfeldachse (T1-Relaxation), als auch eine Abnahme der Quermagnetisierung des

ausgelenkten Vektors (T2-Relaxation) auf. Diese beiden Vorgänge stellen die *Relaxation* dar und laufen gleichzeitig, aber unabhängig voneinander ab.

Die Relaxation lässt sich durch die beiden Zeitkomponenten T1 und T2 beschreiben. Die T1-Zeit (longitudinale Relaxationszeit) ist dadurch definiert, dass 63% der Protonen wieder in ihre Ausgangsposition übergegangen sind. Sie hängt auch von der Gewebestruktur (Gitter) ab, weshalb sie auch *Spin-Gitter-Relaxation* genannt wird. Die T2-Zeit (transversale Relaxationszeit) ist definiert als Zeitkonstante für die Quermagnetisierung. Sie ist abhängig von der Inhomogenität des Hauptmagnetfeldes sowie von der Beeinflussung der einzelnen Spins untereinander und wird auch als *Spin-Spin-Relaxation* bezeichnet.

Die Bilderzeugung in der MRT beruht auf den HF-Signalen, die von verschiedenen Geweben mit unterschiedlichem Signalverhalten abgegeben werden, nachdem eine Anregung durch einen HF-Impuls stattgefunden hat. Das empfangene Signal stammt immer aus dem gesamten angeregten Volumen. Durch die selektive Anregung einer dünnen Schicht wird dem Signal eine Ortsinformation hinzugefügt. Während des HF-Impulses sorgt eine zusätzliche Spule dafür, dass eine bestimmte Magnetfeldstärke und Larmorfrequenz nur in einer Schicht vorliegt. Die angrenzenden Areale weisen eine unterschiedliche Feldstärke auf und werden somit nicht angeregt. Man spricht in diesem Zusammenhang von der *Ortskodierung*. Die gewonnenen Daten werden durch ein mathematisches Verfahren, die *Fourier-Transformation*, dekodiert und in ein Bild umgewandelt.

Durch die verschiedenen Signalintensitäten kommt ein Graustufenbild zustande. Dieses wird bestimmt durch den Gewebeparameter (Protonendichte, T1, T2), den Sequenztyp (Wichtung) und die Parameterwahl (TR, TE, Flip-Winkel). Die Grundlage der Wichtung sind die apparativen Parameter TR (*Repetitionszeit* = Zeit zwischen zwei Impulsen) und TE (*Echozeit* = Zeit zwischen Impuls und Echo). Ein weiterer Parameter ist der *Flip-Winkel*, der den Auslenkungsgrad des Vektors in Richtung der Transversalebene angibt.



Abb. 4: MRT der Leber, T1-Gewichtung

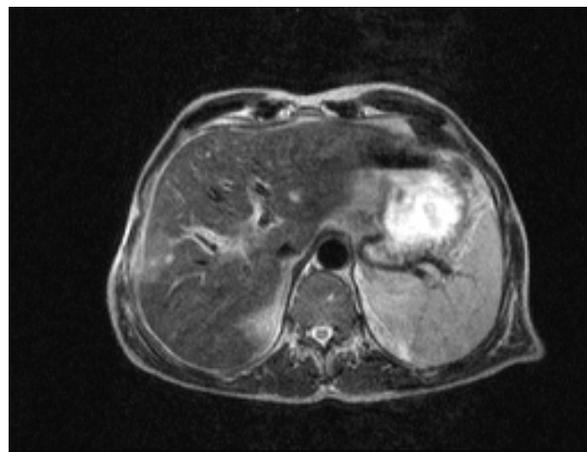


Abb. 5: MRT der Leber, T2-Gewichtung

Durch eine sinnvolle Parameterwahl entsteht der für die jeweilige Fragestellung optimale Kontrast. Bei der Suche nach Leberläsionen haben sich T1-Sequenzen bewährt, zur Charakterisierung dieser nimmt man vorwiegend T2-Sequenzen (Lee et al. 1998). So erscheinen Läsionen der Leber in der T1-Gewichtung vorwiegend hypointens (= dunkler) im Vergleich zum Lebergewebe. Bei T2-Gewichtung sind z. B. Hämangiome und Zysten aufgrund ihres hohen Blut- bzw. Flüssigkeitsgehaltes (und damit des hohen Wassergehaltes) leuchtend weiß (= hyperintens), wohingegen maligne Tumoren, je nach Differenzierungsgrad, ein anderes Verhalten aufweisen (Martí-Bonmatí 1997). Die Abbildungen 4 und 5, ein MRT der Leber eines 57-jährigen Patienten (MSE, Nr. 14), lassen deutlich den Unterschied in der Gewichtung der Aufnahmen erkennen.

Im Laufe der Entwicklungen auf dem Gebiet der MRT entstanden verschiedene Geräte, die grob in Hochfeldgeräte (Feldstärke  $\geq 1$  Tesla) und Niederfeldgeräte (Feldstärke  $\leq 0,5$  Tesla) unterschieden werden. Hochfeldgeräte haben einen günstigeren Signal-Rausch-Abstand als solche mit geringerer Feldstärke, was im Allgemeinen in einer besseren Bildqualität resultiert (Westbrook, Kaut 1998). Durch die größeren Spulen und den größeren Aufwand bei der Herstellung dieser Geräte sind diese wesentlich teurer als Niederfeldgeräte. Des Weiteren gibt es geschlossene Geräte (Röhren) und offene Geräte. Bei den letzteren ist von Vorteil, dass der Arzt z. B. Punktionen vornehmen kann, weil er direkten Zugang zum Patienten hat. Außerdem eignet sich diese Geräteart vor allem für Patienten, die unter Klaustrophobie leiden oder für bewusstlose und beatmete Patienten.

Die Magnetresonanztomographie hat den Vorteil, dass sie, nach heutigen Erkenntnissen, bei den aktuell verwendeten Feldstärken völlig unschädlich für den Patienten ist. Kontraindikationen für eine MRT stellen Patienten mit elektrisch, magnetisch oder mechanisch aktivierten Implantaten dar (z. B. Herzschrittmacher, Cochlearisimplantate), die durch das Magnetfeld in ihrer Funktion beeinträchtigt werden können. Eine weitere Kontraindikationen sind bekannte ferromagnetische Fremdkörper.

Wie bei der Computertomographie besteht auch bei der MRT die Möglichkeit, intravenös applizierte Kontrastmittel anzuwenden. Hierbei gibt es spezielle Kontrastmittel für die T1- oder T2-Gewichtung, wobei üblicherweise gadoliniumhaltige Kontrastmittel verwendet werden. Diese reduzieren die T1-Relaxationszeit von Wasserprotonen, was in einer Signalanhebung dieser Protonen resultiert (Westbrook, Kaut 1998).

## 2.4 Mangafodipir-Trinatrium als MRT-Kontrastmittel

Eine weitere Entwicklungsstufe von Kontrastmitteln sind organspezifische Kontrastmittel, welche selektiv den Kontrast bestimmter Gewebe verändern. Mit Mangafodipir-Trinatrium (Mangan Dipyridoxyl Diphosphat, Abkürzung MnDPDP) steht dem Radiologen ein neues, leberspezifisches MRT-Kontrastmittel zur Verfügung. Es handelt sich hierbei um einen paramagnetischen Chelatkomplex aus einem zweiwertigen Manganatom und einem organischen Liganden, dem Fodipir (= DPDP) (Tirkkonen et al. 1997), mit der Summenformel  $C_{22}H_{27}MnN_4Na_3O_{14}P_2$  und einem Molekulargewicht von 757,33.

Die Plasma-Halbwertszeit für Mangan beträgt ca. 20 Minuten, für den Liganden liegt sie bei ca. 50 Minuten. Nach der Metabolisierung, welche aus einer Dephosphorylierung und einer Transmetallierung mit Zink besteht (Toft et al. 1997), wird DPDP innerhalb von 24 Stunden komplett über den Urin eliminiert, das Mangan in derselben Zeit nur zu ca. 20%. Die Restmenge des Mangans wird mit den Fäzes in den darauf folgenden 96 Stunden ausgeschieden (Toft et al. 1997).

Die Darreichungsform von MnDPDP ist die wässrige Lösung des Komplexes zur intravenösen Infusion. Die Konzentration beträgt 0,01 mmol/ml, die Dosierung ist 5  $\mu$ mol/kg Körpergewicht, das heißt 0,5 ml/kg Körpergewicht.

Durch die Komplexierung des Mangan-Ions wird dessen Toxizität deutlich verringert. In der Studie von Larsen und Grant (1997) konnte gezeigt werden, dass im Tierversuch mit Hunden und Nagetieren die 400-fache klinische Dosis bei einmaliger Applikation toleriert wurde. Bei mehrmaliger Applikation (täglich einmal über 21 Tage) der doppelten Dosis konnten keine, bei Verabreichung der sechsfachen Dosis über den gleichen Zeitraum nur leichte pathologische Veränderungen, wie zum Beispiel Transaminasenanstieg und leichte Eosinopenie nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse bezeugen MnDPDP eine hohe Sicherheit in der Anwendung. Auch andere Studien über mögliche negative Effekte auf das Herz- Kreislaufsystem (Jynge et al. 1997; Karlsson et al. 1997) und über die Anwendung bei bekannter Cholestase (Grant, Toft et al. 1997) kamen zu dem Ergebnis, dass MnDPDP in diesen Fällen anwendbar ist. Bei der Verwendung von Mangafodipir bei Ratten konnte eine teratogene Wirkung nachgewiesen werden, zumindest wenn das Kontrastmittel in der Zeit der Organogenese gegeben wurde (Grant, Blazak et al. 1997). Daher ist MnDPDP in der Schwangerschaft und in der Stillzeit kontraindiziert.

In einer europäischen Multicenter-Studie wurden die unerwünschten Wirkungen von MnDPDP erfasst (Torres, Lundby et al. 1997). Insgesamt wurde 624 Patienten MnDPDP

verabreicht, davon berichteten 46 (7,4%) über Nebenwirkungen. Dabei waren dies bei 20 Patienten Hitzegefühl während der Injektion, bei 12 Patienten traten Kopfschmerzen auf, Erbrechen war bei 9 Patienten zu finden, Übelkeit bei 8 Patienten. Diese Studien berichteten nicht von ernsthaften Nebenwirkungen.

Mangafodipir ist ein sogenanntes positives T1-Kontrastmittel, das heißt, die T1-Zeit wird verkürzt und eine positive Kontrastverstärkung erreicht (Westbrook, Kaut 1998). Auswirkungen auf T2-gewichtete Sequenzen bestehen nicht (Rummeny, Torres et al. 1997).

Die Aufnahme von Mangafodipir in die Zelle erfolgt hauptsächlich in den Hepatozyten (Hustvedt et al. 1997), allerdings konnte in derselben Studie auch eine Anreicherung des Kontrastmittels in anderen Organen, hauptsächlich im Pankreas und den Nieren, festgestellt werden. Deshalb kann MnDPDP auch bei der Diagnostik von Pankreastumoren eingesetzt werden (Ahlström, Gehl 1997). Der genaue Aufnahmemechanismus ist noch unbekannt. Die Annahme, dass auf Grund der Analogie des Moleküls mit Vitamin B6 derselbe Transportmechanismus verwendet wird, konnte durch die Studie von Gallez et al. (1996) widerlegt werden.

In mehreren Studien konnte die Effektivität von Mangafodipir zum Nachweis fokaler Leberläsionen nachgewiesen werden. In der Studie von Torres et al. (1997) wurden insgesamt 281 (T1SE) bzw. 414 (T1GE) Läsionen zusätzlich zur nativen Untersuchung gefunden. In einer anderen Studie wurde vor allem die Beurteilbarkeit der Aufnahmen nach der Kontrastmittelgabe als besser bewertet (Rummeny, Torres et al. 1997). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass bei ca. 30% der Patienten nach Kontrastmittelgabe mehr Läsionen nachgewiesen werden konnten, als zuvor (Wang, Ahlstrom et al. 1997), weitere Studien konnten eine gute Korrelation der MRT mit den Befunden von intraoperativem Ultraschall und den bei der Operation selbst gefundenen Läsionen nachweisen (Kane et al. 1997; Murakami et al. 1996).

### 3. Material

#### 3.1 Untersuchtes Patientengut

Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 27 Patienten in der Radiologischen Abteilung der Chirurgischen Klinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München untersucht. Dabei handelte es sich um Patienten, die sich zu diesem Zeitpunkt in ambulanter oder stationärer Behandlung im Klinikum Innenstadt befanden. Alle Patienten entstammten aus dem Kollektiv einer 1998 bis 1999 durchgeführten Klinischen Phase III Studie (MNVD02) der Firma Nycomed Amersham, Ismaning, zur Bestimmung der Effizienz der MRT mit MnDPDP bei der Erkennung und Charakterisierung von Leberläsionen. Die Ausführung erfolgte als Multicenter-Studie in den drei Zentren Altötting, Erlangen und München, wobei die ersten beiden Zentren Hochfeldgeräte benutzten.

##### 3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Auswahl der Patienten richtete sich nach Vorbefunden, die im Laufe ihrer Erkrankung erhoben wurden. In einer Sonographie oder einer CT musste der Verdacht auf mindestens eine Leberläsion bestehen; diese Befunde wurden ebenfalls in den Studienbogen aufgenommen.

Für die Aufnahme in die Studie mussten alle Teilnehmer die von der Firma Nycomed festgelegten Kriterien erfüllen. Diese waren im Einzelnen:

- Verdacht auf mindestens eine Leberläsion
- Alter mindestens 18 Jahre
- CTAP geplant oder bereits erfolgt
- Keine Kontraindikation gegen MR-Untersuchungen
- Ausgeschlossene Schwangerschaft (durch HCG-Test)
- Patientinnen nicht in der Stillperiode
- Keine akut lebensbedrohliche Erkrankung vorliegend
- Voraussichtliche Lebenserwartung länger als ein Monat
- Kein Vorliegen eines Phäochromozytoms

Von den 27 in die Studie aufgenommenen Patienten mussten sieben ausscheiden, weil sie nicht alle Einschlusskriterien erfüllten. Davon hatte ein Patient bei Aufnahme in die Studie das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet, fünf Patienten erhielten aus verschiedenen Gründen keine CTAP. Ein weiterer Teilnehmer wurde ausgeschlossen, weil sich sowohl in der CTAP als auch im MRT multipelste Läsionen der Leber zeigten, so dass eine eindeutige Beurteilung der Herde und deren Anzahl nicht mehr möglich war.

### 3.1.2 Patientendaten

Von den verbleibenden 20 Patienten wurden das Geschlecht, das Alter, die Größe und das Körpergewicht in dem Prüfbogen notiert. Von den insgesamt 20 Studienteilnehmern waren 13 männlich und 7 weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 61,7 Jahre, die Durchschnittsgröße 171,25 cm und das Durchschnittsgewicht 77,25 kg (siehe Tabelle 1):

<b>Nummer</b>	<b>Kürzel</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Alter</b>	<b>Größe (cm)</b>	<b>Gewicht (kg)</b>
<b>1</b>	AF	m	57	168	74
<b>2</b>	EM	w	35	165	65
<b>3</b>	JK	w	79	162	65
<b>4</b>	JH	m	57	178	80
<b>5</b>	ET	w	42	165	63
<b>6</b>	PA	m	49	186	90
<b>7</b>	FW	m	59	185	117
<b>8</b>	AP	m	63	172	87
<b>9</b>	BL	w	78	150	58
<b>10</b>	MSA	m	65	172	75
<b>11</b>	GR	m	55	170	83
<b>12</b>	HL	w	73	159	86
<b>13</b>	GW	w	79	156	46
<b>14</b>	HS	m	63	184	90
<b>15</b>	MSE	m	57	176	83
<b>16</b>	JB	m	69	177	84
<b>17</b>	UM	m	52	186	100
<b>18</b>	HK	m	66	178	63
<b>19</b>	EH	w	58	158	64
<b>20</b>	KK	m	78	178	72

Tabelle 1: Patientendaten

### 3.1.3 Grunderkrankungen der Patienten

Bei allen Patienten wurde durch bereits erfolgte Voruntersuchungen, meist im Rahmen der Therapie der Grunderkrankungen, der Verdacht auf mindestens eine Leberläsion geäußert. Bei insgesamt 16 Patienten war bereits ein Malignom bekannt, so dass die Verdachtsdiagnose überwiegend Lebermetastasen waren. Bei 4 Patienten war keine maligne Grunderkrankung bekannt, weshalb hier die Ursache der Leberherde unklar war. Bei den bekannten Malignomen fanden sich am häufigsten Pankreaskarzinome und maligne Melanome (je dreimal).

<b>Nummer</b>	<b>Initialen</b>	<b>Grunderkrankung</b>
1	AF	Pankreaskarzinom
2	EM	Mammakarzinom
3	JK	V. a. Insulinom
4	JH	Pankreaskarzinom
5	ET	Aderhautmelanom
6	PA	Unklare Leberläsionen
7	FW	Unklare Leberläsionen
8	AP	Malignes Melanom
9	BL	Magenfundus-Karzinom
10	MSA	Magenkarzinom
11	GR	Malignes Melanom
12	HL	Unklare Leberläsionen
13	GW	Mammakarzinom
14	HS	Rektumkarzinom
15	MSE	Pankreaskarzinom
16	JB	Rektumkarzinom
17	UM	Karzinoid
18	HK	Unklare Leberläsionen
19	EH	Malignes Melanom
20	KK	Squamöses Hautkarzinom

Tabelle 2: Grunderkrankungen der Patienten

## 3.2 Verwendete Materialien

### 3.2.1 Geräte

Für die Bildgebung wurden ausschließlich Geräte der Firma Siemens, Erlangen verwendet. Dabei handelte es sich bei dem Spiral-CT um einen Somatom plus 4 Scanner. Als MR-Tomograph diente ein zu der Zeit in der Chirurgischen Klinik installiertes Magnetom Open mit einer Feldstärke von 0,2 Tesla.

### 3.2.2 Kontrastmittel und andere Medikamente

Für die Untersuchung am Kernspintomographen verwendeten wir Mangafodipir Trinatrium mit dem Handelsnamen TESLASCAN. Das Kontrastmittel TESLASCAN wurde in einer speziellen Prüfcharge von der Firma Nycomed Amersham, Ismaning, zur Verfügung gestellt. Es handelte sich dabei um eine für die Studie durchnummerierte Charge, die in den pharmakologischen Anforderungen jedoch denen der bereits zugelassenen Darreichungsform entsprach. Die Konzentration des Wirkstoffes betrug 0,01 mmol/ml, die Füllmenge einer Durchstechflasche war 50 ml. Als Dosierung wurden 0,5 ml/kg KG verabreicht, bei Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg 50 ml als Höchstdosis.

Als Kontrastmittel für die CTAP kam ein nichtionisches jodhaltiges Kontrastmittel mit einer Konzentration von 300 mg/ml zum Einsatz. Während der Studie wurde dieses Mittel von verschiedenen Herstellern bezogen (z. B. Ultravist 300, Firma Schering, Berlin), jedoch blieben die Konzentration und die verabreichte Menge während der gesamten Studie unverändert.

Vor den zwei Untersuchungsgängen am MRT wurde allen Teilnehmern, sofern keine Kontraindikation bestand, 1 Ampulle Butylscopolamin (Buscopan, Firma Boehringer, Ingelheim) intravenös verabreicht. Dadurch sollten Artefakte durch die Darmperistaltik vermieden werden.

### 3.2.3 Sonstige Materialien

Für die Auswertung sowie zur Dokumentation des gesamten Studienablaufes stand uns ein von der Firma Nycomed vorgefertigter Auswertungsbogen zur Verfügung. Darin wurden neben den Daten der Patienten, den Risikofaktoren und Verdachtsdiagnosen auch die Befunde sämtlicher Untersuchungen festgehalten.

## 4. Methode

### 4.1 Ablauf des Untersuchungsvorganges

#### 4.1.1 CTAP

Vor der CTAP erfolgte bei allen Patienten eine Angiographie. Diese dient vor allem dazu, einen Katheter über die Arteria femoralis in die Arteria mesenterica superior oder in die Arteria lienalis zu platzieren, um so einen selektiven Kontrastmitteltransport über die Vena portae zur Leber zu erhalten. Weiterhin wichtig ist der Ausschluss einer akzessorischen Leberarterie aus der Arteria mesenterica superior, welche bei 10% aller Patienten besteht. Hier wäre eine reine portal-venöse Anflutung des Kontrastmittels nicht eindeutig gegeben, was die Interpretation der Befunde unmöglich machen würde. Weiterhin ist es wichtig, dass das Kontrastmittel nicht nur in einen kleinen proximalen arteriellen Ast verabreicht wird, da dies zu einer Mehranreicherung im rechten Leberlappen führen kann (Soyer 1995). Dieses Problem kann umgangen werden, indem man die Arteria lienalis darstellt und über diese das Kontrastmittel verabreicht. Beide Methoden wurden, abhängig von den anatomischen Verhältnissen, in dieser Studie angewendet. Nach der erfolgreichen Angiographie wurde der Katheter fixiert und der Patient in den CT-Raum gebracht. Dort wurde die CTAP nach dem Standardprotokoll der Klinik durchgeführt.

---

<b>Katheter</b>	5 French Kobra oder 5 French Sidewinder
<b>Schichtdicke</b>	5 mm
<b>Pitch</b>	1,5
<b>Rekonstruktionsintervall</b>	5 mm
<b>Kontrastmittel</b>	60 ml (30 ml nicht-ionisches jodhaltiges KM + 30 ml NaCl 0,9%)
<b>Injektionsrate</b>	4 ml/s
<b>Delay</b>	20 s

---

Tabelle 3: CTAP Parameter

#### 4.1.2 MRT

Im Anschluss an die CTAP erfolgte die MRT, wobei hier keine Vorgabe über den Zeitraum zwischen den beiden Untersuchungen bestand. Einige Patienten erhielten beide Untersuchungen am selben Tag, bei anderen Teilnehmern vergingen bis zu 4 Tagen.

Für die MRT wurden jeweils drei Sequenzen gewählt, die sowohl nativ als auch nach Gabe von MnDPDP gemessen wurden.

<b>Sequenz</b>	<b>TR (in ms)</b>	<b>TE (in ms)</b>
TSE T2	4905	102
Flash T1 (breathhold)	66	9
SE T1	656	15

Tabelle 4: MRT Sequenzen

Die Schichtdicke wurde bei allen Teiluntersuchungen mit 8 mm gewählt. Die Flash Sequenz erfolgte in einer Phase des Atemanhaltens (breathhold Technik). Für die Durchführung der Untersuchung wurde eine Body-Spule benutzt.

Am Beginn des Untersuchungsvorganges standen die nativen Sequenzen. Nach deren Durchführung erfolgte die Kontrastmittelgabe über einen cubitalen venösen Zugang. Die Injektion konnte laut Studienprotokoll entweder als Kurzinfusion oder als langsame Injektion über fünf bis zehn Minuten erfolgen, wobei alle in dieser Arbeit eingeschlossenen Patienten das Kontrastmittel ausschließlich per Injektion erhielten. Nach einer Wartezeit von 19 bis 210 Minuten (Mittel: 88,55 min.) post injektionem wurde die kontrastverstärkte MRT durchgeführt.

## 4.2 Auswertung

Die Auswertung der Bilder erfolgte im Anschluss an die Untersuchungen durch zwei erfahrene Fachärzte der Radiologie im Konsens. Dabei wurden die MR-Bilder in Form von Hardcopies beurteilt, während bei den CTAP-Bildern eine Auswertung am Bildschirm erfolgte. In einem standardisierten Protokoll wurden neben der Anzahl der Läsionen auch deren Lokalisation (Lebersegmente nach *Couinaud*), Größe (in cm) und die Sicherheit des Vorhandenseins der Läsion (sicher, wahrscheinlich, fraglich) festgehalten. Weiterhin sollten Aussagen über eine mögliche Charakterisierbarkeit der gefundenen Raumforderungen gemacht werden. Für die statistische Auswertung wurde die Summe der in den einzelnen Untersuchungsmodalitäten gefundenen Läsionen gebildet, wobei in der MRT die Summen der Läsionen der einzelnen Sequenzen zusammengefasst wurden. Des Weiteren erfolgte eine Zuordnung in drei Größenkategorien: Durchmesser < 1 cm, 1-2 cm und > 2 cm.

In dem Bogen der Firma Nycomed, welcher als Grundlage für die Auswertung benutzt wurde, wurden außerdem noch eventuell aufgetretene unerwünschte pharmakologische Wirkungen festgehalten. Diese sind in Punkt 5.4 aufgeführt, wurden jedoch statistisch nicht erfasst.

Als statistisches Testverfahren wurde der Vorzeichentest gewählt. Als signifikant werden Werte angesehen, bei denen  $p < 0,05$  ist. Verglichen wurden dabei die einzelnen Untersuchungen untereinander, wobei sowohl die einzelnen Größenkategorien als auch die Gesamtzahlen der Läsionen aller Größen berücksichtigt wurden. Ursprünglich wurde außerdem ein Vergleich beider Untersuchungen mit dem OP-Korrelat angestrebt, welcher jedoch aufgrund der zu geringen chirurgischen Interventionen unterbleiben musste.

Über die Charakterisierbarkeit der Läsionen konnten keine eindeutigen Aussagen von den Radiologen gemacht werden, weshalb auf eine statistische Aufarbeitung dieser Fragestellung verzichtet wurde.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Anzahl der gefundenen Läsionen

#### 5.1.1 CTAP

Bei den 20 untersuchten Patienten wurden in der CTAP insgesamt 114 Leberläsionen diagnostiziert, mit durchschnittlich 5,7 Läsionen pro Patient.

Größe in cm	Anzahl n	in %
< 1cm	48	42,1
1-2 cm	40	35,1
> 2 cm	26	22,8
<b>Gesamt</b>	<b>114</b>	<b>100</b>

Tabelle 5: Verteilung der Läsionen, CTAP

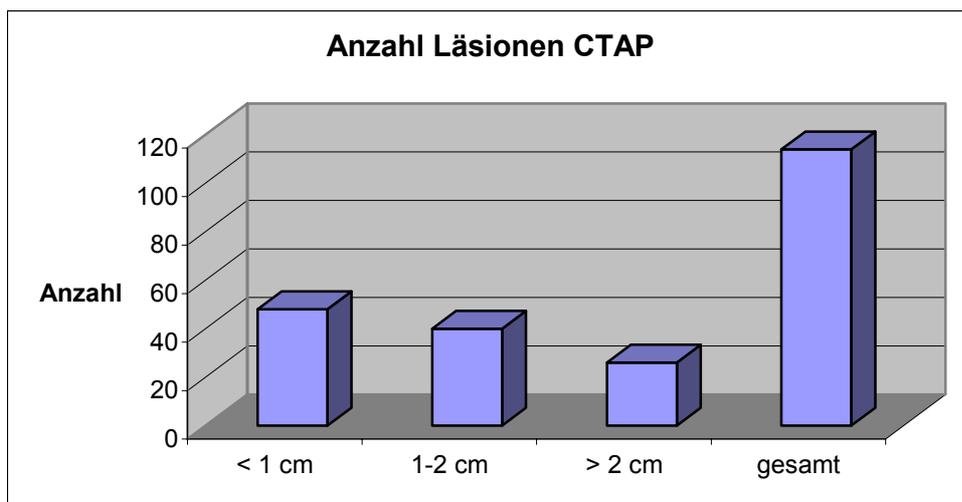


Diagramm 1: Verteilung der Läsionen, CTAP

Auffällig in der Verteilung ist das Überwiegen der kleinsten Läsionen, deren Durchmesser < 1 cm ist, während große Läsionen > 2 cm deutlich seltener vertreten waren.

### 5.1.2 MRT nativ

In der nativen MRT zeigten sich insgesamt 62 Läsionen, der Durchschnitt liegt bei 3,1 pro Patient.

Größe in cm	Anzahl n	in %
< 1cm	19	30,6
1-2 cm	21	33,9
> 2 cm	22	35,5
<b>Gesamt</b>	<b>62</b>	<b>100</b>

Tabelle 6: Verteilung der Läsionen, MRT nativ

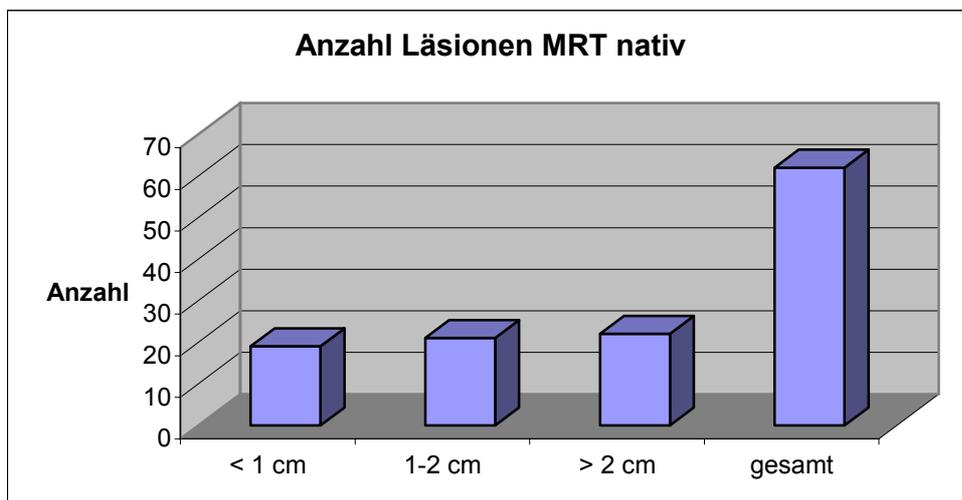


Diagramm 2: Verteilung der Läsionen, MRT nativ

Im Gegensatz zur CTAP zeigt sich in der nativen MRT ein nur geringer Unterschied zwischen den einzelnen Größenkategorien. Große Läsionen mit einem Durchmesser > 2 cm wurden hier am häufigsten diagnostiziert, am seltensten fanden sich Läsionen mit einem Durchmesser < 1 cm. Insgesamt wurden deutlich weniger Läsionen als in der CTAP detektiert.

### 5.1.3 MRT post-KM

Nach der Injektion von MnDPDP wurden in der MRT 69 Läsionen gefunden, pro Patient durchschnittlich 3,45.

Größe in cm	Anzahl n	in %
< 1cm	21	30,4
1-2 cm	24	34,8
> 2 cm	24	34,8
<b>Gesamt</b>	<b>69</b>	<b>100</b>

Tabelle 7: Verteilung der Läsionen nach Kontrastmittelgabe

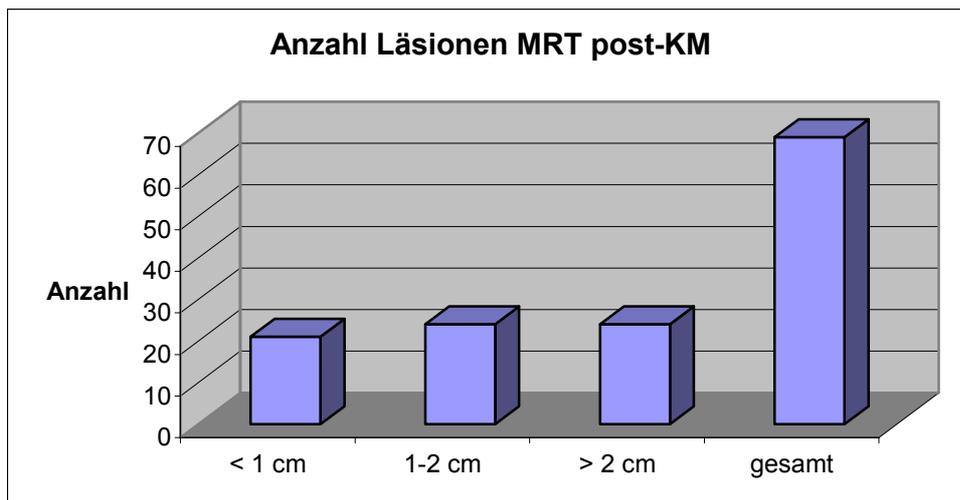


Diagramm 3: Verteilung der Läsionen nach Kontrastmittelgabe

In den MRT Sequenzen, die nach Kontrastmittelapplikation aufgezeichnet wurden, fanden sich in allen drei Größenkategorien annähernd gleich viele Läsionen. Auch hier sind die kleinsten Läsionen zahlenmäßig am schwächsten vertreten.

#### 5.1.4 Patientenbezogene Auswertung

In der Übersicht über die einzelnen Patienten werden die jeweils diagnostizierten Läsionen ersichtlich. Dabei zeigen sich auch zwei Ausreißer in der CTAP bei einer Läsionsgröße < 1 cm (Patient 6 und 15).

Patient	CTAP			MRT nativ			MRT post-KM		
	< 1 cm	1-2 cm	> 2cm	< 1 cm	1-2 cm	> 2cm	< 1 cm	1-2 cm	> 2cm
1	0	3	0	0	1	0	0	1	0
2	0	3	1	0	3	0	0	3	0
3	0	2	9	1	2	7	1	3	7
4	1	0	0	1	0	0	1	0	0
5	7	2	1	1	0	1	3	0	1
6	13	9	6	4	5	7	7	6	8
7	1	1	0	0	0	0	0	1	0
8	0	1	1	0	1	0	0	0	1
9	0	0	1	4	0	1	4	0	1
10	2	1	0	0	0	1	0	0	1
11	0	1	0	0	1	0	0	1	0
12	0	0	1	0	0	1	0	0	1
13	0	0	1	0	0	1	0	0	1
14	3	3	0	0	1	0	0	1	0
15	11	1	1	0	4	0	0	4	0
16	0	0	1	2	0	1	2	0	1
17	9	8	0	5	2	0	2	3	0
18	0	1	1	0	0	1	0	0	1
19	1	3	0	1	1	0	1	1	0
20	0	1	2	0	0	1	0	0	1

Tabelle 8: Anzahl der bei den einzelnen Patienten diagnostizierten Läsionen

## 5.2 Vergleich der einzelnen Untersuchungen

### 5.2.1 CTAP gegen MRT nativ

Der Vergleich der CTAP mit der nativen MRT erbrachte deutlich mehr Läsionen in der CTAP.

Größe	Anzahl CTAP	Anzahl MRT nativ	Differenz	in %	p-Wert
< 1 cm	48	19	29	60,42	0,3438
1-2 cm	40	21	19	47,50	0,0117
> 2 cm	26	22	4	15,38	0,4531
<b>Summe</b>	<b>114</b>	<b>62</b>	<b>52</b>	<b>45,61</b>	<b>0,0042</b>

Tabelle 9: Vergleich CTAP vs. MRT nativ

Aus Tabelle 9 geht hervor, dass die Differenzen in den Größenkategorien zwischen 15,38% und 60,42% schwanken, in der Summe aller Kategorien um 45,61%. Insgesamt wurden in der CTAP 52 Läsionen mehr als in der MRT gefunden.

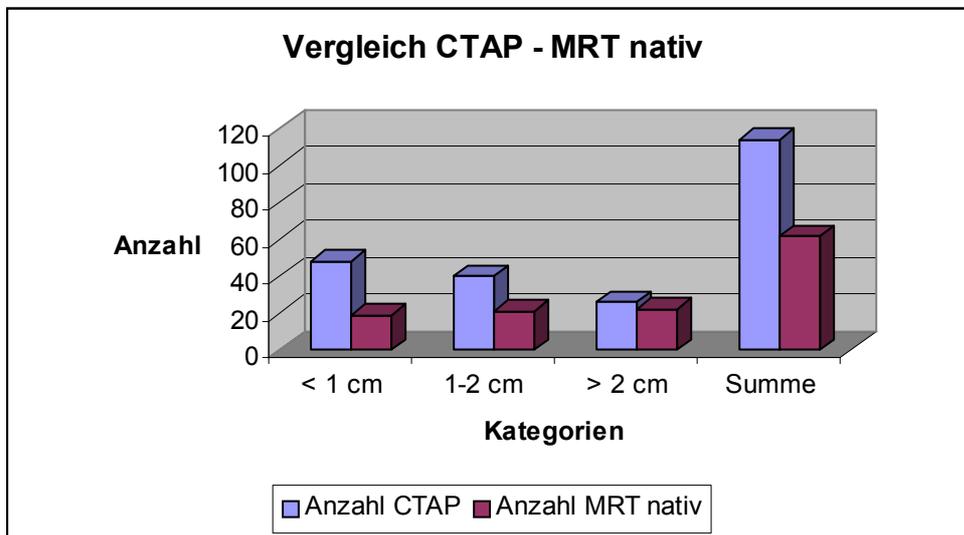


Diagramm 4: Vergleich CTAP vs. MRT nativ

### 5.2.2 CTAP gegen MRT mit MnDPDP

Der Vergleich der CTAP mit der kontrastverstärkten MRT ergibt ein ähnliches Ergebnis.

Größe	Anzahl CTAP	Anzahl MRT post-KM	Differenz	in %	p-Wert
< 1 cm	48	21	27	56,25	0,3438
1-2 cm	40	24	16	40,00	0,0386
> 2 cm	26	24	2	7,69	0,6875
<b>Summe</b>	<b>114</b>	<b>69</b>	<b>45</b>	<b>39,47</b>	<b>0,0074</b>

Tabelle 10: Vergleich CTAP vs. MRT post-KM

Auch hier wurden deutlich mehr Läsionen in der CTAP detektiert. Die Differenzen schwanken bei diesem Vergleich zwischen 7,69% und 56,25%, wobei die Differenz bei den Summen 39,47% beträgt. In der CTAP wurden 45 Läsionen mehr diagnostiziert als in der MRT. Insgesamt zeigte sich nur ein marginaler Unterschied zu dem Vergleich vor Applikation des Kontrastmittels.

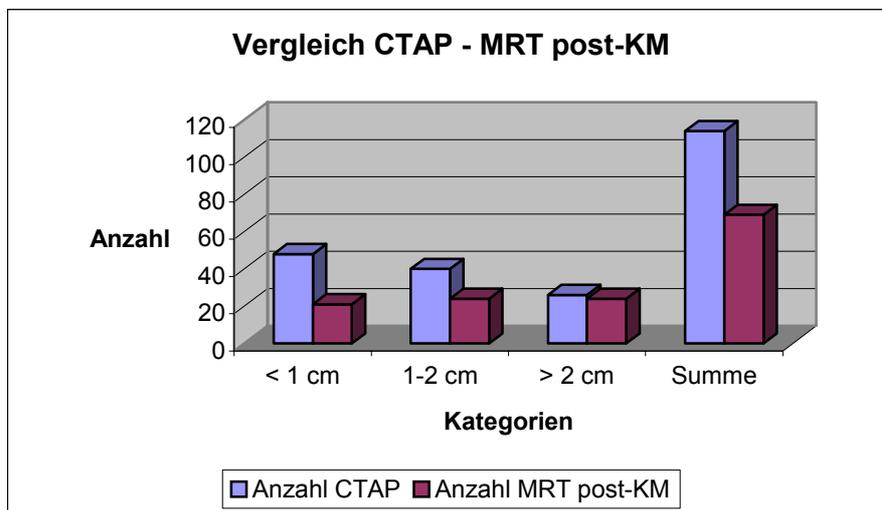


Diagramm 5: Vergleich CTAP vs. MRT post-KM

### 5.2.3 MRT nativ gegen MRT mit MnDPDP

Vergleicht man die MRT vor und nach Kontrastmittelgabe, so zeigt sich ein sehr geringer Unterschied in der Anzahl der diagnostizierten Leberherde.

Größe	Anzahl MRT nativ	Anzahl MRT post-KM	Differenz	in %	p-Wert
< 1 cm	19	21	2	10,53	1,000
1-2 cm	21	24	3	14,29	0,3750
> 2 cm	22	24	2	9,09	0,5000
Summe	62	69	7	11,29	0,3750

Tabelle 11: Vergleich MRT nativ vs. MRT post-KM

Hierbei zeigt sich eine Schwankung der Differenzen von 9,09% bis 14,29% in den einzelnen Größenkategorien. Die Differenz der Summe ist mit 11,29% deutlich geringer als bei den in den Punkten 5.2.1 und 5.2.3 beschriebenen Vergleichen. Nach der Kontrastmittelapplikation wurden lediglich sieben Läsionen mehr detektiert.

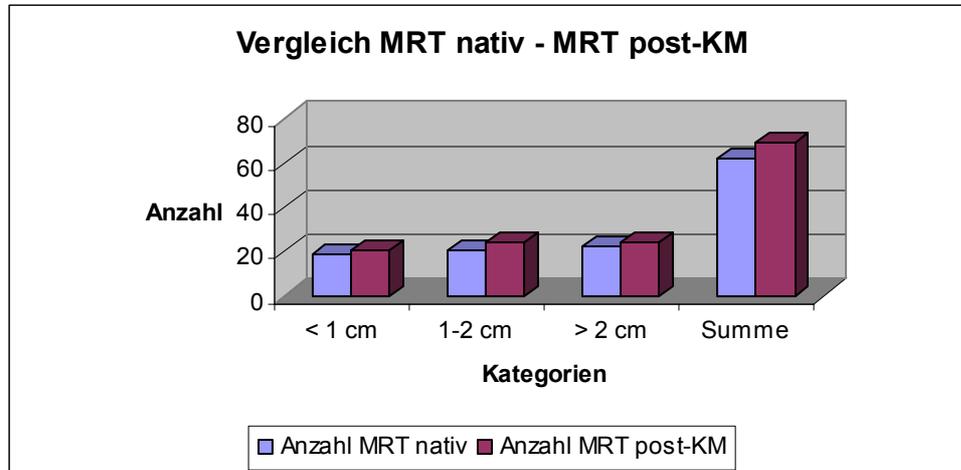


Diagramm 6: Vergleich MRT nativ vs. MRT post-KM

### 5.3 Statistische Zusammenfassung

Das Ziel der statistischen Auswertung war die Feststellung, ob signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungen und Größenkategorien hinsichtlich der Anzahl der dabei diagnostizierten Leberherde bestehen. Dafür wurden verglichen:

1. CTAP gegen MRT nativ
2. CTAP gegen MRT post-KM
3. MRT nativ gegen MRT post-KM.

Diese drei Kategorien wurden zusätzlich noch einmal in je drei Größenkategorien unterteilt:

- a) Größe < 1 cm
- b) Größe 1 – 2 cm
- c) Größe > 2 cm.

Zusätzlich wurde die Summe von a) bis c) (entsprechend der Summe aller detektierten Läsionen) in den Kategorien 1 bis 3 verglichen.

Als statistischer Test für die Auswertung wurde der Vorzeichentest (nach *Dixon* und *Mood*) verwendet, da die gewonnenen Daten weder normal- noch symmetrisch verteilt waren. Das Signifikanzniveau wurde mit  $p < 0,05$  festgelegt.

Im Rahmen dieses Tests konnte bei folgenden Modalitäten bzw. Größenkategorien ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden:

1. CTAP gegen MRT nativ bei Größen von 1 – 2 cm ( $p = 0,0117$ )
2. CTAP gegen MRT post-KM bei Größen von 1 – 2 cm ( $p = 0,0386$ )
3. CTAP gegen MRT nativ bei Berücksichtigung aller Größen ( $p = 0,0042$ )
4. CTAP gegen MRT post-KM bei Berücksichtigung aller Größen ( $p = 0,0074$ )

Bei den anderen Vergleichen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Der Grund hierfür lag entweder in einer zu geringen Anzahl von Werten, so dass eine sinnvolle Durchführung des Test nicht möglich war (MRT nativ gegen MRT post-KM bei Größen < 1 cm bzw. > 1 cm), oder die Nullhypothese (= kein Unterschied zwischen den Untersuchungen nachweisbar) durfte nicht verworfen werden.

Aufgrund der relativ geringen Fallzahl von 20 Patienten ist die Aussagekraft der Statistik sicherlich beschränkt. Andererseits jedoch liegt ein eindeutiger Trend zu Gunsten der CTAP vor. Selbst bei den Ergebnissen, welche nicht signifikant waren, ist der Trend vorhanden. So finden sich in allen drei Größenkategorien eindeutig die meisten Läsionen in der CTAP. Zur Verdeutlichung dienen die nachfolgenden Diagramme, die die einzelnen Läsionszahlen pro Größenkategorie in Verhältnis zu der Untersuchungsmethode darstellen.

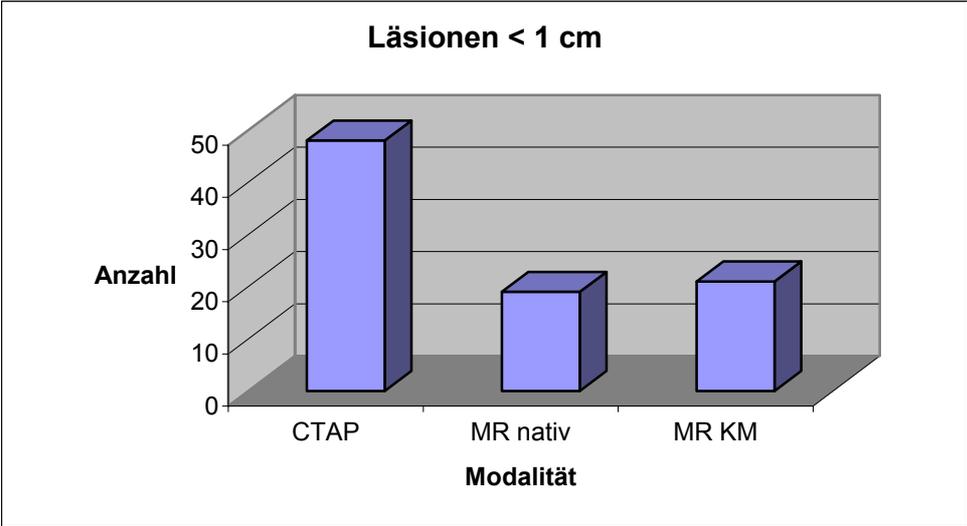


Diagramm 7: Anzahl der Läsionen < 1 cm

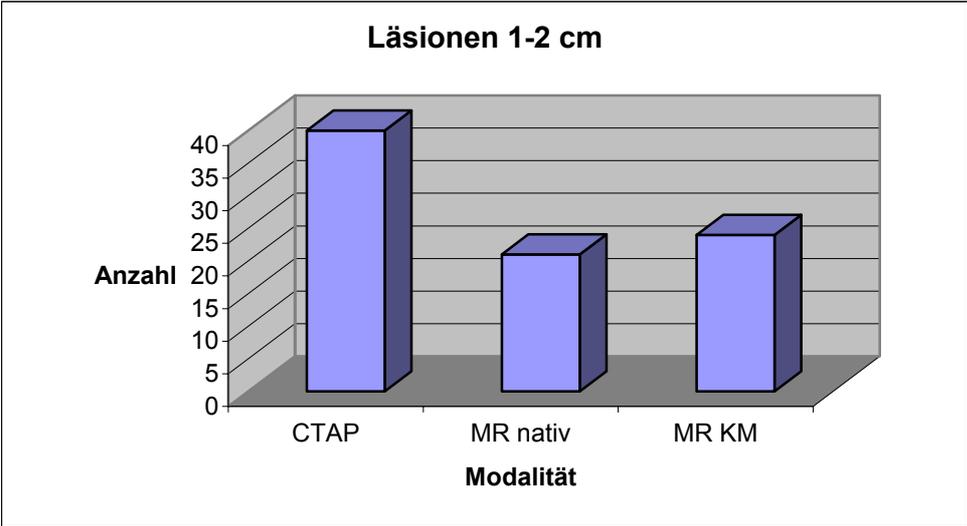


Diagramm 8: Anzahl der Läsionen 1 – 2 cm

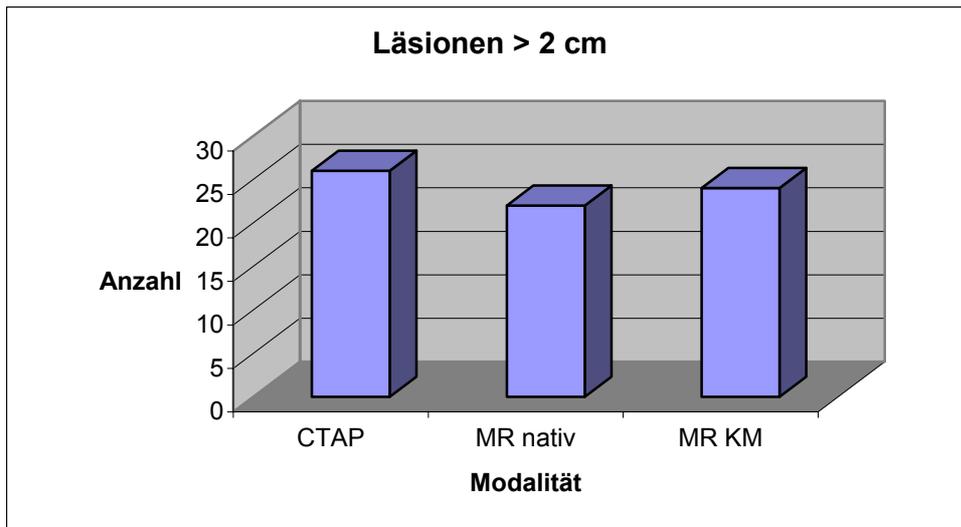


Diagramm 9: Anzahl der Läsionen > 2 cm

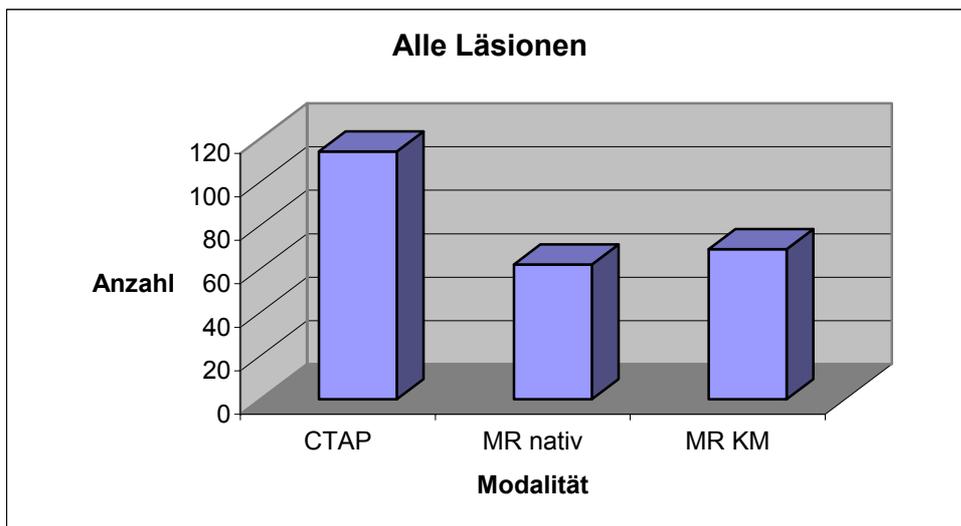


Diagramm 10: Anzahl aller gefundener Läsionen

Lediglich der Vergleich der Untersuchungen in der Kategorie > 2 cm (Diagramm 9) ergibt keinen wesentlichen Unterschied, wohingegen die anderen Diagramme verdeutlichen, dass die CTAP wesentlich mehr Läsionen diagnostizieren lässt.

Ein weiteres Ziel der Studie war es, Aussagen darüber zu treffen, ob die MRT mit Anwendung von MnDPDP eine genauere Charakterisierung der Leberherde zulassen würde. Jedoch wurde von den auswertenden Radiologen keine Verbesserung der Charakterisierungsmöglichkeit der Läsionen festgestellt, zumal von den 20 Patienten 16 eine maligne Grunderkrankung hatten, die die Charakterisierung eines Herdes als Metastase nahe legten. Deswegen werden hierzu keine näheren Angaben gemacht.

#### 5.4 Beobachtete unerwünschte pharmakologische Wirkungen von MnDPDP

Im Rahmen der MRT nach Kontrastmittelgabe wurden bei einigen Patienten unerwünschte Wirkungen beobachtet, die sich zum Teil auf die Anwendung des Kontrastmittels zurückführen ließen.

<b>Patient</b>	<b>Art der Nebenwirkung</b>	<b>Zusammenhang mit KM</b>
2	Wärmegefühl, Fiebergefühl nach KM-Applikation	Ja
4	Fieber	Ja
8	Akute Lumbago	Nein
13	Wärmegefühl	Ja

Tabelle 12: Unerwünschte pharmakologische Wirkungen

Die Nebenwirkungen bei den Patienten 2, 4 und 13 traten allesamt direkt im Anschluss an die Applikation von MnDPDP auf, weshalb ein Zusammenhang mit dem Kontrastmittel sehr wahrscheinlich ist. Zudem wird auf das Wärmegefühl sowie auf die Entwicklung von Fieber bereits in der Literatur hingewiesen (Wang, Gordon et al. 1997; Torres et al. 1997). Der Ausprägungsgrad der Nebenwirkungen war sowohl klinisch als auch subjektiv gering. Innerhalb 24 Stunden konnte bei den drei Patienten eine vollständige Restitution beobachtet werden, eine Behandlung der Beschwerden war nicht nötig.

Die bei dem Patienten 8 beschriebene Lumbago trat kurz nach Beendigung des Untersuchungsablaufes auf und besserte sich nach ungefähr 48 Stunden. Der Patient führte diese Beschwerden auf die relativ lange Liegezeit im Kerspintomographen zurück, klinisch ließ sich dies mit großer Sicherheit bestätigen. Damit kann eine Verursachung durch das Kontrastmittel weitgehend ausgeschlossen werden.

Die errechnete Nebenwirkungsrate von 15% liegt im Bereich der Erfahrungen aus den oben genannten früheren Studien. Jedoch ist eine Interpretation bei der geringen Fallzahl nur bedingt möglich. Somit kann auch in dieser Studie eine gute Sicherheit des Kontrastmittels in der klinischen Anwendung bestätigt werden.

## 5.5 Bildbeispiele

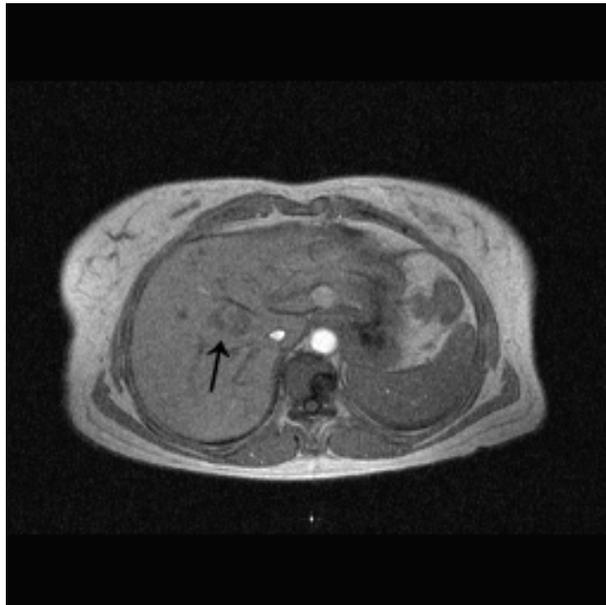


Abb. 6: Native T1w breathhold-Sequenz (TR66, TE 9). Hypointense Läsion an der Grenze Segment 4/8 (Pfeil).



Abb. 7: Kontrastverstärkte T1w Sequenz (Parameter wie in Abb. 6). Es zeigt sich eine geringe Abhebung der Signalintensität im Vergleich zur nativen MRT. Die Läsion lässt sich besser abgrenzen.

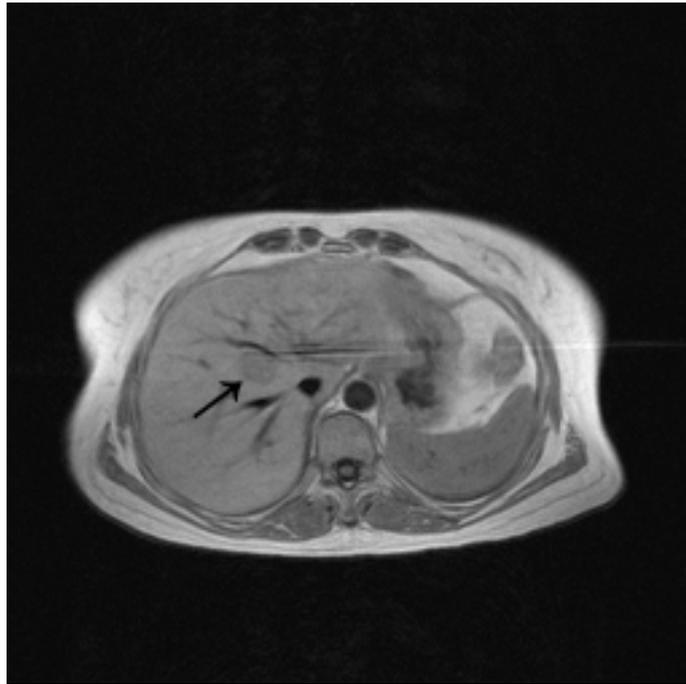


Abb. 8: Native T1w Sequenz (TR 656, TE 15). Die Läsion ist in dieser Sequenz etwas schwächer abgrenzbar.

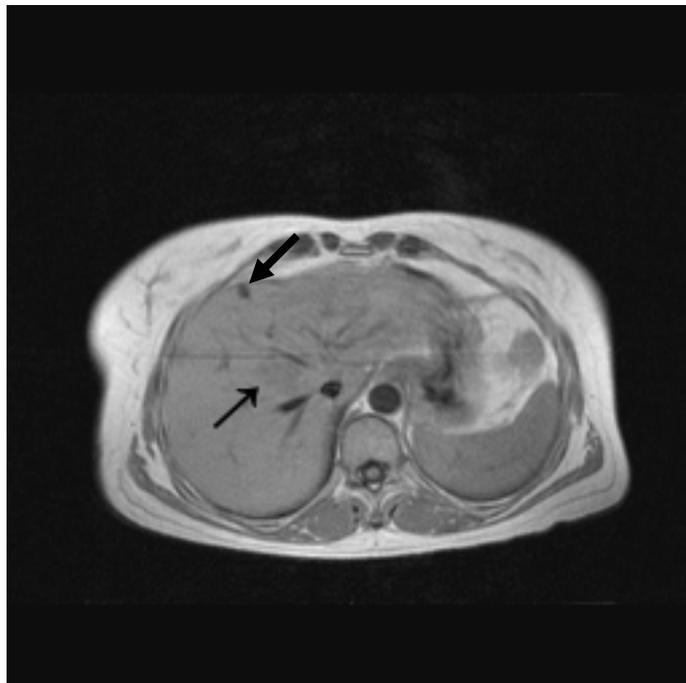


Abb. 9: Kontrastverstärkte T1w Sequenz (Parameter wie in Abb. 8). Auch hier ist der Anstieg der Intensität relativ gering. Die Läsionsränder sind nach Kontrastmittelgabe deutlich flauer. Eine weitere hypointense Läsion demarkiert sich im Segment 8 (Pfeil).

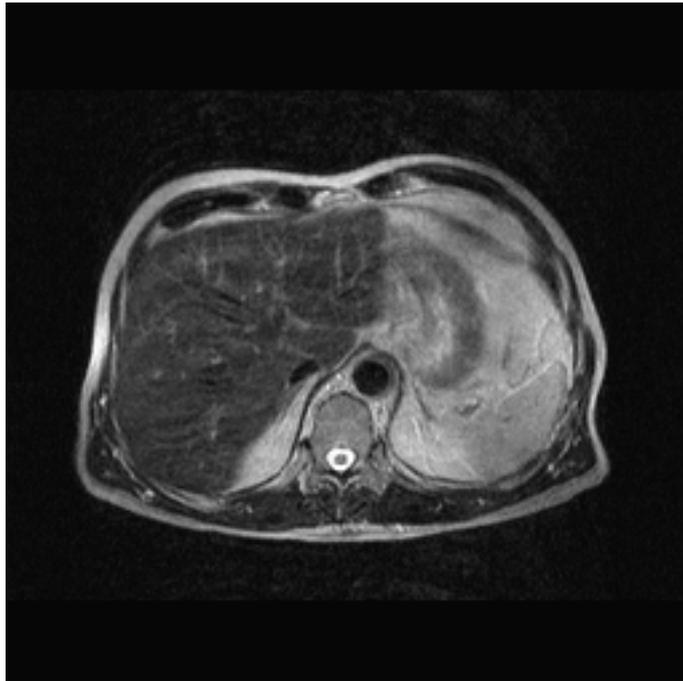


Abb.10: T2w Sequenz (TR 4905, TR 102). Artefaktüberlagerung.

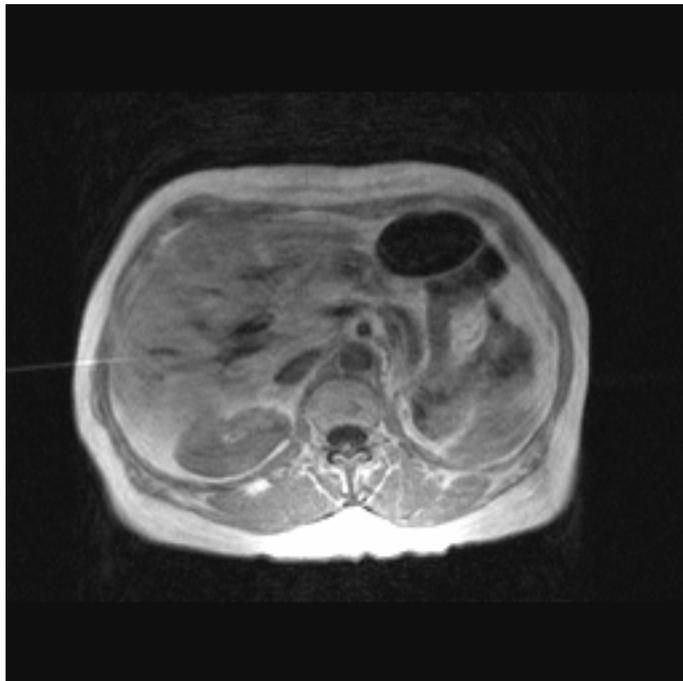


Abb. 11: T1w Sequenz (Parameter wie in Abb. 8). Deutliche Artefaktüberlagerung durch Atemexkursionen.

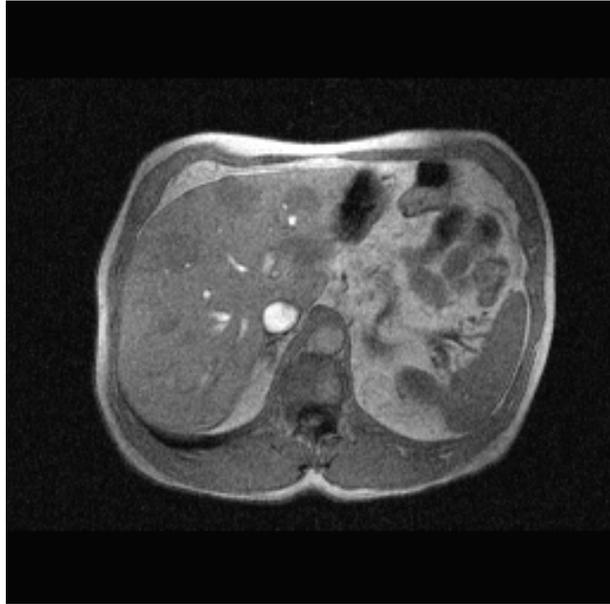


Abb. 12: T1w nativ. Multiple Leberrundherde.

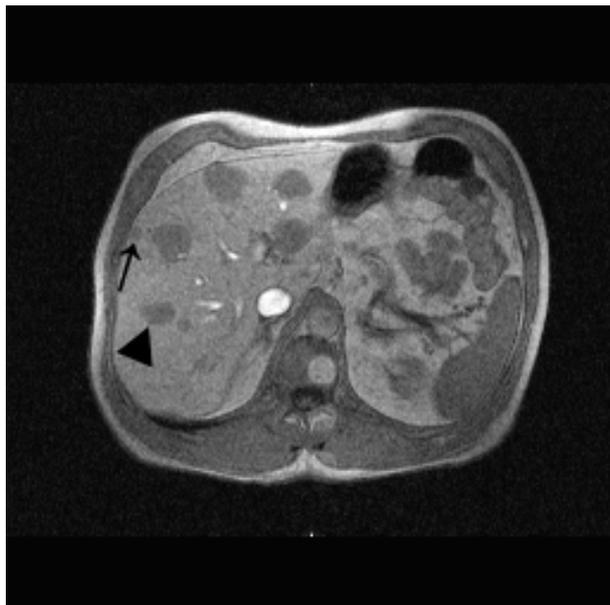


Abb. 13: T1w nach KM-Gabe. Zusätzlich zu den Herden aus Abb.12 demarkieren sich zwei weitere Herde (Pfeile), die in den nativen Sequenzen nicht nachweisbar sind. Hier besteht zudem eine deutlichere Anhebung des Signals als in den vorangegangenen Abbildungen.



Abb. 14: Spiral-CTAP des Patienten aus den Abb. 12 und 13. Nachweis von mindestens vier weiteren Herden (Pfeile), die selbst retrospektiv in der MRT nicht erkennbar sind. Zusätzlich lässt sich ein keilförmiger Perfusionsdefekt an der Grenze der Segmente 5/6 erkennen (Doppelpfeil).

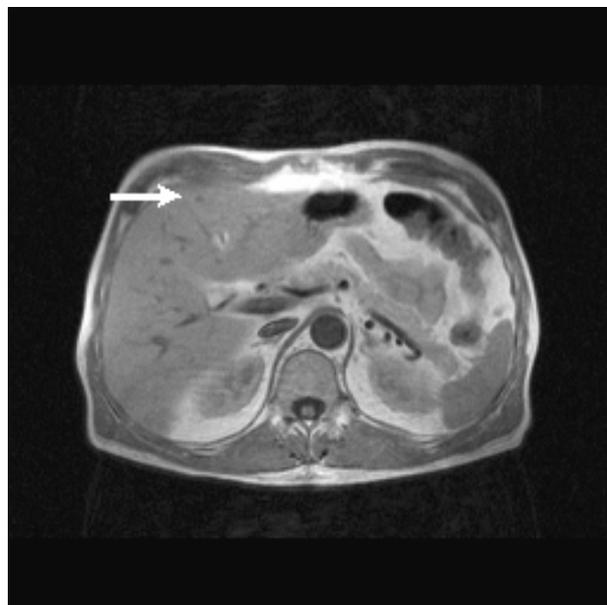


Abb.15: Manganverstärkte T1w Sequenz. Hypointense Läsion im Segment 4 (Pfeil).

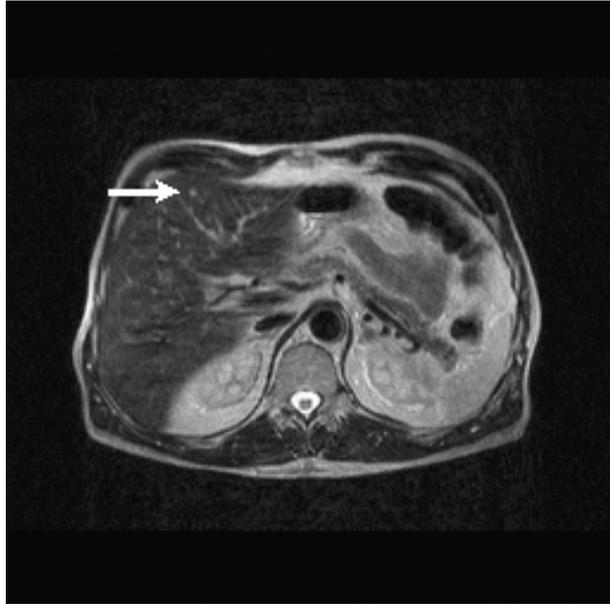


Abb. 16: T2w Sequenz. Die Läsion aus Abb. 17 zeigt ein hyperintenses flüssigkeitsäquivalentes Signal (Pfeil).

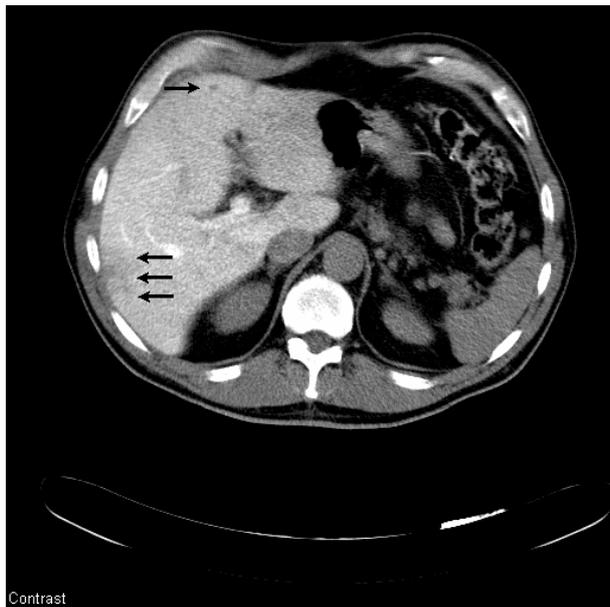


Abb. 17: Spiral-CTAP. Eine weitere, unscharf begrenzte Raumforderung im Segment 6 (Pfeile) demarkiert sich zusätzlich zur bekannten Zyste (Pfeil).



Abb. 18: Spiral-CTAP mit multiplen hypodensen Raumforderungen in beiden Leberlappen.

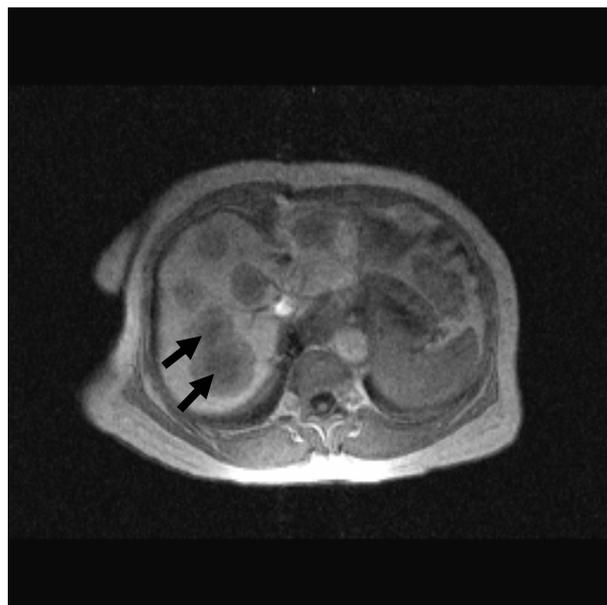


Abb. 19: T1w Sequenz nach KM-Gabe. Die Läsionen aus Abb. 18 sind alle nachvollziehbar, zudem deutlich bessere Abgrenzbarkeit der zentralen Nekrosezonen in der MRT (Pfeile).

## 6. Diskussion

Seit der Einführung von MnDPDP steht ein weiteres leberspezifisches Kontrastmittel für die MRT zur Verfügung. Die Organspezifität ergibt sich dadurch, dass das im MnDPDP-Molekül enthaltene Mangan von den Hepatozyten, die auch für die Homöostase des physiologischer Weise vorhandenen Mangans als Spurenelement verantwortlich sind, relativ selektiv aufgenommen wird. Dadurch wird im normalen Lebergewebe eine Verkürzung der T1-Relaxationszeit erreicht, mit einer daraus resultierenden Signalanhebung des Lebergewebes (Wang 1998). Dementsprechend bleibt bei leberfremdem Geweben (z. B. Tumoren, Metastasen) eine Signalanhebung aus, womit sich der Kontrast zwischen Leber und Fremdgewebe erhöht. Weiterhin zeigt sich auch eine Aufnahme in andere Organe, wie z. B. Pankreas und Nieren. Allerdings ist die Aufnahme in andere Organe mit Ausnahme des Pankreas relativ gering, so dass MnDPDP nur als organspezifisch für Leber und Pankreas angesehen werden darf.

Die Wirksamkeit des Kontrastmittels zur Detektion von Leberherden wurde in den vergangenen Jahren in mehreren Studien nachgewiesen (Torres et al. 1997; Wang, Ahlstrom et al. 1997; Wang, 1998). Eine aktuelle Studie aus dem Jahre 2000 von Federle und Mitarbeitern, die sich mit Ergebnissen der klinischen Phase III Studien in den USA befasste, konnte MnDPDP erneut eine verbesserte Nachweisbarkeit bei der Suche nach fokalen Lebererkrankungen nachweisen. Sämtliche Studien, die die Effektivität von MnDPDP beurteilen, wurden an Kernspintomographen mit einer Feldstärke  $\geq 1$  Tesla, so genannten Hochfeldgeräten, durchgeführt, einzige Ausnahme ist eine Studie mit einem 0,5 Tesla Gerät (Martí-Bonmatí et al. 1998), die ebenfalls eine Überlegenheit der MnDPDP-verstärkten MRT im Vergleich zur nativen MRT erbrachte. Die vorliegende Arbeit soll die Effektivität von Mangafodipir bei der Detektion von fokalen malignen Leberläsionen an einem offenen Niederfeld-MRT mit der Effektivität der Spiral-CTAP vergleichen.

Die unter Punkt 5.3 zusammengefassten Ergebnisse können die positiven Resultate aus den früheren Studien nicht bestätigen. Auffallend ist vor allem, dass zwischen nativer und kontrastverstärkter MRT kaum fassbare Unterschiede vorhanden sind. Jedoch konnte durchaus eine sichtbare Signalanhebung des Lebergewebes beobachtet werden, wie die Abbildungen 6 bis 9 veranschaulichen. Auf den Abbildungen 7 und 9 zeigt sich im Vergleich zu den Abbildungen 6 und 8 eine minimale Signalanhebung des Lebergewebes, wobei die Anhebung in der stärker T1-gewichteten breathhold-Sequenz deutlicher nachweisbar ist. Eine

Signalverstärkung in T2-gewichteten Sequenzen konnte erwartungsgemäß nicht nachgewiesen werden.

Gleichzeitig wird jedoch auch das subjektiv nur geringe Ausmaß der Kontraststeigerung nach der Kontrastmittelgabe deutlich. Dies hat zur Konsequenz, dass sich der Leber-zu-Läsionen-Kontrast auch nur geringfügig ändert. Die in den Abbildungen 6 bis 8 mit einem Pfeil markierte Läsion an der Segmentgrenze 8/4 lässt sich in allen Sequenzen gut abgrenzen. Die Läsion ist nach Kontrastmittelapplikation in der breathhold-Sequenz deutlich besser abgrenzbar (Abb. 7), jedoch zeigen sich hier die Inhomogenitäten in der Binnenstruktur im Vergleich zur nativen Aufnahme nicht (Abb. 6). In der T1-gewichteten Sequenz lässt sich die Läsion besser in der nativen Aufnahme abgrenzen, in den post-KM Sequenzen ist der Signal-zu-Läsion-Kontrast deutlich niedriger. Somit können in diesem Beispiel kaum Zusatzinformationen nach Anwendung des Kontrastmittels gewonnen werden. Die zusätzlich in Abbildung 9 erkennbare kleinere Läsion im Segment 8 ist ebenfalls in den anderen Sequenzen nachweisbar, wenngleich sie in den hier gewählten Schichten nicht abgebildet ist. Im Laufe der Studie konnten wir feststellen, dass in den breathhold-Sequenzen die Anzahl der Bewegungsartefakte deutlich geringer war als in den Sequenzen ohne Atemanhalten. Atemartefakte wie in den Abbildungen 10 und 11 führen zu einer stark eingeschränkten Beurteilbarkeit, insbesondere bei kleinen Rundherden. Hier liegt sicherlich eine der Limitationen der Niederfeld-MRT. Die Scanzeiten sind deutlich länger, es müssen mehr Einzelscans durchgeführt werden als in der Hochfeld-MRT (Trattnig et al. 1997). Dadurch steigt natürlich auch die Anfälligkeit der Untersuchung für Atem- und Bewegungsartefakte, vor allem in T2-gewichteten Sequenzen.

Ein weiteres Beispiel zeigt, dass jedoch auch ein Gewinn von Zusatzinformationen durch die Anwendung von MnDPDP möglich ist. Die Abbildungen 12 (nativ) und 13 (nach KM-Gabe) stammen aus der Untersuchung des Patienten 6 (T1w, TR 66, TE 9 ms). Die fünf großen Läsionen stellen sich auf beiden Abbildungen klar dar, mit besserer Abgrenzbarkeit nach KM-Gabe, die kleine Läsion im Segment 6 ist ebenfalls in beiden Sequenzen abgrenzbar. In der post-KM Sequenz zeigt sich zusätzlich eine weitere kleine Satellitenläsion im Segment 5 (Pfeil); die Größe der mit dem Dreieckspfeil markierten Raumforderung wird erst nach Verstärkung des Kontrastes ersichtlich. Hier zeigt sich also relativ eindeutig ein Informationsgewinn nach MnDPDP-Injektion. Vergleicht man nun die MRT vor und nach Kontrastmittelgabe mit der CTAP, so wird die Überlegenheit der CTAP bei der Detektion von Leberherden deutlich.

In der Abbildung 14 lassen sich alle Läsionen aus dem MRT identifizieren, die in der Abbildung 13 mit einem Pfeil markierte Läsion deckt sich mit dem keilförmigen Perfusionsausfall in Segment 5/6. Zusätzlich werden in der CTAP noch mindestens vier sichere kleine Läsionen zusätzlich erkennbar. Diese Läsionen können, selbst bei Zusammenschau der CTAP und der MRT, nicht in der MRT detektiert werden.

Das nächste Beispiel für die Überlegenheit der CTAP zeigen die Abbildungen 15 bis 17. In der T1-gewichteten Sequenz (Abb. 15) stellt sich eine kleine hypointense Läsion im Segment 4 dar (Pfeil). In der T2-Gewichtung weist diese Läsion ein hyperintenses, flüssigkeitsäquivalentes Signal auf. In der Spiral-CTAP (Abb. 17) lässt sich diese Raumforderung ebenfalls sehr gut abgrenzen. Zusätzlich gelingt hier noch der Nachweis einer keilförmigen hypodensen, unregelmäßig begrenzten Raumforderung im Segment 6 (Pfeile). In der MRT kommt dieser Herd in keiner der gewählten Sequenzen vor und nach Kontrastmittelgabe zum Vorschein.

Bei diesem Patienten (Nr. 14) mit bekanntem Rektumkarzinom bestand anhand der CTAP der dringende Verdacht auf eine hepatische Metastasierung. Bei alleiniger Anwendung der MRT würde lediglich die kleine Raumforderung im Segment 4, welche am ehesten mit einer Zyste vereinbar ist, beschrieben werden können. Mit der CTAP kann hier jedoch zusätzlich ein Befund erhoben werden, der direkten Einfluss auf das therapeutische Konzept hat.

In einigen Fällen konnte auch in dieser Studie das Ergebnis der MRT und der CTAP als zumindest gleichwertig eingestuft werden. In den Abbildungen 18 und 19 zeigen sich vier große hypodense, bzw. hypointense Läsionen in der Leber, weiterhin kann man in beiden Modalitäten die zwei Läsionen im Segment 7/8 erkennen. In der MRT stellen sich zudem die Nekrosen innerhalb der Herde deutlich besser dar als in der CTAP.

Der Vergleich der CTAP mit der MRT vor und nach Kontrastmittelgabe zeigte signifikante Unterschiede bei Berücksichtigung aller Größen sowie bei Läsionen mit einer Größe von 1 bis 2 cm. Obwohl die Differenz der diagnostizierten Läsionen bei Herden mit einer Größe unter 1 cm am größten war (29 bzw. 27 Leberherde wurden in der CTAP zusätzlich detektiert), konnte hier kein statistisch signifikanter Unterschied zu der MRT nachgewiesen werden. Die Begründung hierfür ist, dass bei zwei Patienten (Nr. 6 und 15) alleine 20 bzw. 17 der zusätzlich beschriebenen Läsionen diagnostiziert wurden, wohingegen bei den restlichen Patienten deutlich geringere Unterschiede feststellbar waren.

Wird nur die MRT vor und nach Anwendung von MnDPDP verglichen, so sind die Ergebnisse beider Untersuchungen relativ identisch. Weder konnte bei einer der drei Größenkategorien und bei der Zusammennahme aller Läsionen ein signifikanter Unterschied

dargestellt werden, noch war die Verteilung der Läsionen pro Patient großen Schwankungen ausgesetzt.

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse kann sich die MnDPDP-verstärkte Niederfeld-MRT nicht gegen die Spiral-CTAP behaupten. Es konnte eindeutig nachgewiesen werden, dass sich die CTAP zur exakten Leberdiagnostik bei Verdacht auf Raumforderungen besser eignet als die MRT. Zudem konnten in dieser Studie keine wesentlichen Informationen durch die Anwendung des Kontrastmittels gewonnen werden.

Somit können die Ergebnisse früherer Studien am Hochfeld-Gerät, die alle einen signifikanten Unterschied zwischen MRT vor und nach Kontrastmittelgabe zeigten, nicht reproduziert werden (Federle et al. 2000; Kane et al. 1997; Kettritz et al. 1996; Murakami et al. 1996; Padovani et al. 1996; Rummeny et al. 1997; Torres et al. 1997; Wang et al. 1997; Wang, 1998). Alle diese Studien wurden mit ähnlichen Parametern und Patientengut durchgeführt, die Feldstärke der Geräte lag zwischen 1 und 1,5 Tesla. In allen Arbeiten konnten signifikante Unterschiede zugunsten der kontrastverstärkten MRT im Vergleich zu der nativen MRT nachgewiesen werden.

Offensichtlich sind die Ergebnisse dieser Arbeit durch die Anwendung eines Niederfeld-MRT zu begründen. Der wesentliche Unterschied besteht in der Feldstärke, die mit 0,2 Tesla zwischen 5- und 7,5-mal schwächer ist als die der in den anderen Studien verwendeten Hochfeldgeräte. Es gibt in der Literatur nur relativ wenige Arbeiten, die Nieder- und Hochfeldgeräte vergleichen (Deckers et al. 1997; Trattinig et al. 1997; Martí-Bonmatí, Kormanó 1997; Merl et al. 1999). In den überwiegenden Fällen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Ergebnissen an beiden Feldstärken festgestellt werden. Ebenfalls werden keine wesentlichen Unterschiede beim Kontrastierungsverhalten nach Anwendung von Kontrastmitteln bei verschiedenen Feldstärken in der Studie von Martí-Bonmatí und Kormanó aufgeführt, mit Ausnahme von kleinen Metastasen. In dieser Studie wurde allerdings weder auf die MRT der Leber noch auf MnDPDP explizit eingegangen.

Deckers und Mitarbeiter konnten bei der Anwendung von superparamagnetischen Eisenoxiden (Endorem) zur verbesserten Detektion von Leberläsionen nachweisen, dass zwar keine signifikanten Unterschiede zwischen Nieder- und Hochfeldgerät hinsichtlich der Anzahl der beschriebenen Läsionen bestehen; jedoch wurde die Qualität der Bilder am Hochfeldscanner als besser bewertet. Die Feldstärke der Geräte betrug 0,2 respektive 1,5 Tesla. Das in dieser Studie verwendete Kontrastmittel wird in das retikulo-endotheliale System aufgenommen und verkürzt die T2-Zeit. Da der Mechanismus bei MnDPDP auf einer

Verkürzung der T1-Zeit beruht, kann diese Arbeit nicht unmittelbar zum Vergleich herangezogen werden.

In der Arbeit von Trattnig und Mitarbeitern wurde als Untersuchungsobjekt ein wassergefülltes Phantom verwendet. Der Studienansatz war hier ein Leistungsvergleich der beiden Geräte. Als Ergebnis konnte ein im Hochfeld um den Faktor 3 verbesserter Signal-zu-Rausch-Abstand nachgewiesen werden, was durchaus zu einem dramatischen Unterschied in der Bildanalyse führen kann. Weiterhin zeigte sich, dass sowohl die T1- als auch die T2-Relaxationszeiten um 40-50% niedriger waren.

Mit Kenntnis dieser Ergebnisse ist es somit nötig, die Untersuchungssequenzen an die niedrigere Feldstärke anzupassen. In unserer Studie wurde sowohl eine hochfeldtypische T1-Spinecho-Sequenz als auch eine an das Niederfeldgerät adaptierte Flash T1-Sequenz verwendet (Parameter siehe Tabelle 4). Durch die Verwendung der Flash-Sequenz kann also die eindeutige T1-Gewichtung erreicht werden, die für die Anwendung von MnDPDP erforderlich ist.

Bei den oben zitierten Arbeiten wurden zwar Niederfeldgeräte verwendet, diese waren jedoch geschlossene Systeme. Inwiefern sich offene von geschlossenen Systemen hinsichtlich der Untersuchungsparameter und Sequenzen unterscheiden ist in der Literatur bislang noch nicht beschrieben worden.

Der Aufbau unserer Studie unterschied sich nicht wesentlich von den vorangegangenen Studien. Bei der Kontrastmittelapplikation wurde in einigen Studien MnDPDP als Kurzinfusion der Vorzug gegeben (Torres et al. 1997; Rummeny et al. 1997; Wang et al. 1997). In der jüngsten Studie wurde die entsprechende Dosis über ca. 1 Minute intravenös verabreicht (Federle et al. 2000). Da sich die Ergebnisse der Arbeiten nicht unterscheiden, kann somit ein Einfluss der Art der Kontrastmittelgabe auf die Qualität der Bilder weitestgehend ausgeschlossen werden. Zudem wurde in unserer Studie das Zeitfenster zwischen Ende der Injektion und dem Beginn der Bildaquisition sehr variabel gewählt (19 bis 280 Minuten). Dadurch war eine ausreichende Anreicherung des Kontrastmittels in die Leber gewährleistet. Als optimaler diagnostischer Zeitraum wird eine Zeit von 4 Stunden angegeben, beginnend ca. 15 Minuten nach der Injektion (Wang, Gordon et al. 1997). Bis zu 8 Stunden ändert sich die Kontrastierung kaum, so dass alle in unserer Studie untersuchten Patienten in einem optimalen Zeitraum für die Diagnostik lagen.

In mehreren Studien konnte der CTAP eine sehr hohe Sensitivität bei der Detektion von fokalen Leberläsionen bescheinigt werden. Die Werte in der Literatur schwanken zwischen 81% und 96% (Bluemke et al. 1993; Helmberger et al. 1996; Soyer 1996). Jedoch ist auch

diese Methode durchaus mit Fehlern behaftet: In der Arbeit von Soyer und Mitarbeitern (1994) wird die Anzahl der falsch-positiven Ergebnisse mit bis zu 15%, die der falsch-negativen mit 9% bis 19% angegeben. Ursachen hierfür sind unter anderem Umbauvorgänge in der Leber, wie zum Beispiel Zirrhose und Fibrose. Stoffwechselstörungen wie die Steatosis hepatis können die Ergebnisse ebenfalls verfälschen (Soyer 1996). Da die CTAP sehr empfindlich auf Perfusionsveränderungen reagiert (Bluemke et al. 1993), muss bei der Beurteilung der Bilder immer auf hepatische Veränderungen geachtet werden. Dies gilt insbesondere für die Zirrhose, die per se eine entscheidende Rolle für die Pathogenese eines hepatozellulären Karzinoms darstellt. Die Umbauvorgänge können das Kontrastverhalten des Parenchyms beeinflussen und sich somit auf die Interpretation von Untersuchungen auswirken.

In einer Studie aus dem Jahr 1998 konnte nachgewiesen werden, dass bei zirrhotischem Lebergewebe die Kontrastierung nach MnDPDP-Gabe zum einen geringer, zum anderen inhomogen sein kann (Martí-Bonmatí et al. 1998). Es ist deshalb nötig, vor der Interpretation einer Untersuchung die Klinik des Patienten hinsichtlich einer möglichen Leberzirrhose zu kennen; in der voran genannten Studie korrelierten die Veränderungen in der Bildqualität sehr gut mit dem Child-Stadium und den Werten der SGOT.

Durch eine konsequente Weiterentwicklung den letzten Jahren konnte in die CT technisch wesentlich verbessert werden. So konnte durch die Anwendung der Spiral-CT-Technik die Sensitivität der CTAP noch weiter erhöht werden. Studien, die die CTAP und die Spiral-CTAP miteinander vergleichen, konnten nachweisen, dass die Spiraltechnik vor allem Vorteile bei der Beurteilung von Läsionen mit einer Größe von unter 1 cm bringt (Lorenzen et al. 1996). Da die Scanzeit auf ca. 24 Sekunden verringert werden kann (Bluemke et al. 1993), ist es möglich, diesen Scan in breathhold-Technik durchzuführen, um so Atmungsartefakte gering zu halten. Weitere Verbesserungen, wie zum Beispiel kürzere Scanzeiten und dünnere Schichten, sind durch die Anwendung der Multislice-CT bei der CTAP zu erwarten.

Das in dieser Studie untersuchte Patientengut unterschied sich zu dem vorangegangener Studien nicht wesentlich in Bezug auch Alter, Größe und Gewicht. Bei früheren Studien war die Indikation für eine MRT der Leber ebenfalls hauptsächlich die Suche nach Metastasen nicht hepatischer Primärtumoren. Studien an Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) zeigten ebenfalls sehr gute Ergebnisse bei der Anwendung von MnDPDP (Murakami et al. 1996). Es ist also nicht davon auszugehen, dass die Ätiologie und Genese metastatischer Leberherde einen Einfluss auf die Diagnostik hat.

In früheren Arbeiten wurde zum Teil mit erheblich größeren Patientenkollektiven gearbeitet. Durch die relativ geringe Anzahl der in unserer Studie eingeschlossenen Patienten ist die Aussagekraft sicher eingeschränkt; andererseits ist doch ein relativ eindeutiger Trend zur CTAP als sensitivere Methode zu erkennen. Für eine genauere Validierung der Daten am Niederfeldgerät wäre sicher eine größer angelegte Studie von Nutzen.

Ein großer Nachteil der CTAP ist die hohe Invasivität und der hohe personelle und finanzielle Aufwand. Nach einer arteriellen Punktion ist es nötig, den Patienten zur Überwachung zumindest teilstationär aufzunehmen, während nach einer MRT der Patient in der Regel sofort entlassen werden kann. Zudem ist die arterielle Punktion nicht immer komplikationslos; zwar ist die Komplikationsrate bei auf Angiographien spezialisierten Radiologen gering, im Einzelfall kann der Verlauf des Patienten negativ beeinflusst werden. Durch den aufwändigen Untersuchungsablauf (Angiographie mit Positionieren des Katheters, Verlagerung in das CT, eigentliche Untersuchung und abschließende Versorgung der Punktionsstelle) entstehen hohe Kosten. Eine amerikanische Studie nennt als Kostenfaktor etwa die dreifache Summe einer entsprechenden MR-Untersuchung der Leber (Semelka 1996). In dieser Studie wurden allerdings noch nicht die Kosten für das Kontrastmittel berücksichtigt. Gerade wegen der höheren Kosten und des zum Teil erheblichen Aufwandes für die Nachbeobachtung der Patienten wird die CTAP wohl auf die Anwendung in Kliniken beschränkt bleiben. Zudem wird der CTAP in den letzten Jahren zunehmend ihre Stellung als Goldstandard in der radiologischen Leberdiagnostik durch Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der MRT-Technik und -Kontrastmittel sowie der multiphasischen Multislice-CT, deren Vorteile bereits weiter oben erwähnt wurden, streitig gemacht. Eine Studie, die die biphasische Spiral-CT mit MnDPDP-verstärkter MRT verglich, konnte jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Untersuchungen nachweisen (Grimm et al. 2001).

Die Entwicklung von neuen organspezifischen Kontrastmitteln, vor allem für die Diagnostik der Lebererkrankungen, zeigt ebenfalls weitere Fortschritte. Eine Studie vergleicht MnDPDP mit Gadolinium-BOPTA, mit dem Ergebnis, dass beide gleichermaßen die Signalintensität der Leber sowie den Kontrast zwischen Läsion und Leberparenchym erhöhen (Schima et al. 1997). Diese Studie wurde an einem Hochfeldgerät mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla durchgeführt. Weitere positive Ergebnisse konnten für Kontrastmittel mit superparamagnetischen Eisenoxiden (SPIO) und RES-spezifischen Kontrastmitteln festgestellt werden (Reimer et al. 1996; Mahfouz et al. 1997). Die Studie von Ba-Ssalamah und Mitarbeitern aus dem Jahr 2000 verglich die SPIO-verstärkte MRT mit der Spiral-CTAP. Dabei ist die Sensitivität beider Untersuchungen in etwa gleich, die Spezifität der CTAP ist

geringfügig schlechter als die der MRT, jedoch ohne signifikanten Unterschied. Zwei weitere Studien verglichen die SPIO-verstärkte MRT mit der CT, wobei beide Studien der MRT eine bessere Detektion und Charakterisierung von Leberläsionen bescheinigen (Helmberger, Gregor et al. 1999; Reimer et al. 2000). Ein Vergleich von Gadolinium und SPIO erbrachte eine Überlegenheit für die SPIO (Halavaara et al. 2002). Gerade auf dem Gebiet der organspezifischen Kontrastmittel sind weitere Entwicklungen in den nächsten Jahren zu erwarten.

Der Vorteil von offenen Niederfeld-MRT ist sicher die Möglichkeit einer Intervention bzw. Punktion während der Patient sich im Gerät befindet. Dies ermöglicht die Diagnostik und Intervention in einem Untersuchungsgang. Weiterhin besteht die Möglichkeit, klaustrophobische Patienten ohne Sedierung in offen konstruierten Geräten zu untersuchen. Der größte Vorteil dürfte wohl bei den wesentlich geringeren Kosten der Anschaffung und dem Unterhalt eines Niederfeldgeräts liegen. Zum einen sind die Geräte selbst günstiger, zum anderen erfordert die niedrigere Feldstärke eine wesentlich geringere Abschirmung bzw. geringere bauliche Maßnahmen. Ein Hochfeldscanner ist in der Anschaffung ca. 2,7mal teurer als ein Niederfeldgerät, im Unterhalt soll dieser Faktor noch höher sein (Martí-Bonmatí, Kormano 1997). Somit dürfte sich gerade vom wirtschaftlichen Standpunkt ein Gerät mit niedrigerer Feldstärke vor allem für kleinere Praxen lohnen.

Nachteile von MR-Tomographen mit niedriger Feldstärke sind sicher die benötigten wesentlich längeren Scanzeiten, um die Bildqualität eines Hochfeldscanners zu erreichen. In der Literatur wird die Scanzeit mit ca. 3facher Länge bei einer Niederfelduntersuchung angegeben (Martí-Bonmatí, Kormano 1997; Trattinig et al. 1997). Auf die dadurch resultierende höhere Anfälligkeit hinsichtlich Artefakten wurde weiter oben im Punkt 6 schon eingegangen. Des Weiteren ist natürlich der Patientendurchsatz durch die längeren Scanzeiten deutlich niedriger als an einem Hochfeldgerät, er wird in der Arbeit von Martí-Bonmatí und Kormano mit bis zu 50% angegeben. Dadurch relativiert sich sicher der höhere Unterhalt für ein Gerät mit höherer Feldstärke.

## 7. Zusammenfassung

Seit der Einführung von MnDPDP steht ein weiteres leberspezifisches Kontrastmittel für die MRT zur Verfügung. Die Organspezifität ergibt sich dadurch, dass das im MnDPDP-Molekül enthaltene Mangan von den Hepatozyten, die auch für die Homöostase des physiologischer Weise vorhandenen Mangans als Spurenelement verantwortlich sind, relativ selektiv aufgenommen wird. Dadurch wird im normalen Lebergewebe eine Verkürzung der T<sub>1</sub>-Relaxationszeit erreicht, mit einer daraus resultierenden Signalanhebung des Lebergewebes (Wang 1998). Dementsprechend bleibt bei leberfremden Geweben (z. B. Tumoren, Metastasen) eine Signalanhebung aus, womit sich der Kontrast zwischen Leber und Fremdgewebe erhöht. Außerdem zeigt sich auch eine Aufnahme in andere Organe, wie z. B. Pankreas und Nieren. Allerdings ist die Aufnahme in andere Organe mit Ausnahme des Pankreas relativ gering, so dass MnDPDP nur als organspezifisch für Leber und Pankreas angesehen werden darf.

Die Effektivität des Kontrastmittels bei der Detektion von fokalen Leberherden wurde in den vergangenen Jahren in mehreren Studien nachgewiesen (Torres et al. 1997; Wang, Ahlstrom et al. 1997; Wang, 1998). Die aktuellste Studie aus dem Jahre 2000 von Federle und Mitarbeitern, die sich mit Ergebnissen der klinischen Phase III Studien in den USA befasst, konnte MnDPDP erneut eine verbesserte Nachweisbarkeit bei der Suche nach fokalen Lebererkrankungen bescheinigen. Sämtliche Studien, die die Effektivität von MnDPDP beurteilen, wurde an Kernspintomographen mit einer Feldstärke  $\geq 1$  Tesla, sogenannten Hochfeldgeräten, durchgeführt, einzige Ausnahme ist eine Studie mit einem 0,5 Tesla Gerät (Martí-Bonmatí et al. 1998), die ebenfalls eine Überlegenheit der MnDPDP-verstärkten MRT im Vergleich zur nativen MRT erbrachte.

Ziel dieser Studie war es, die durchweg positiven Ergebnisse mit dem leberspezifischen MR-Kontrastmittel Mangafodipir (MnDPDP) am Hochfeldgerät mit der Anwendung am offenen Niederfeldgerät zu vergleichen. Zusätzlich wurde die native und kontrastverstärkte MRT mit dem Goldstandard in der präoperativen bildgebenden Leberdiagnostik, der Spiral-CT-Arteriopographie (CTAP), verglichen.

Im Rahmen einer Phase III Studie in Kooperation mit der Firma Nycomed Amersham (Ismaning bei München) wurden im Zeitraum 1998 bis 1999 insgesamt 27 Patienten in der Radiologie der Chirurgischen Universitätsklinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München untersucht. Davon wurden 20 Patienten, 13 männliche und 7 weibliche mit einem Durchschnittsalter von 61,7 Jahren, in die Auswertung aufgenommen. Bei jedem

dieser Patienten bestand im Vorbefund, durch Sonographie oder CT gesichert, der Verdacht auf mindestens eine Läsion der Leber.

Die Patienten erhielten eine Spiral-CTAP (Somatom plus 4, Fa. Siemens, Erlangen), eine native MRT sowie eine MnDPDP-verstärkte MRT an einem offenen Niederfeldsystem mit einer Feldstärke von 0,2 Tesla (Somatom Open, Fa. Siemens). Für die kontrastverstärkte MRT wurde MnDPDP mit dem Handelsnamen TESLASCAN (Fa. Nycomed) in der handelsüblichen Konzentration (0,01 mmol/ml) in einer Dosis von 0,5 ml/kg KG angewendet. Die Auswertung erfolgte durch zwei erfahrene Radiologen im Konsens bezüglich der Anzahl der detektierten Läsionen je Modalität; die Läsionen wurden in drei Untergruppen (Größe < 1 cm, 1 – 2 cm, > 2 cm) unterteilt. Es erfolgte eine Auswertung sowohl der Einzelgruppen als auch deren Summe mit den Vergleichen CTAP gegen native MRT, CTAP gegen MRT mit MnDPDP und native MRT gegen MRT mit MnDPDP. Als statistischer Test wurde der Vorzeichentest gewählt, das Signifikanzniveau wurde mit  $p < 0,05$  festgelegt.

Die CTAP detektierte insgesamt 114 Läsionen (< 1 cm: 48, 1 – 2 cm: 40, > 2 cm 26), die native MRT 62 (< 1 cm: 19; 1 – 2 cm: 21; > 2 cm: 22) und die kontrastverstärkte MRT 69 (< 1 cm: 21; 1 – 2 cm: 24; > 2 cm: 24). Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der nativen und MnDPDP-verstärkten MRT bei der Detektion von fokalen Leberläsionen nachgewiesen werden. Im Vergleich zur CTAP zeigten sich signifikante Unterschiede bei einer Läsionsgröße von 1 – 2 cm und bei der Summe aller Läsionen zugunsten der CTAP. Somit konnte eindeutig nachgewiesen werden, dass die CTAP in der präoperativen Diagnostik der Leber der Niederfeld-MRT ohne und mit Verstärkung durch MnDPDP überlegen ist.

Die durchweg positiven Ergebnisse früherer Hochfeld-MRT-Studien mit MnDPDP konnten in dieser Studie am offenen Niederfeldgerät nicht reproduziert werden. Es konnte eindeutig nachgewiesen werden, dass die Spiral-CTAP zumindest bei der Gruppe der Läsionen unter einer Größe von zwei Zentimetern der MnDPDP-verstärkten MRT überlegen ist. Die fast identische Anzahl von detektierten Läsionen in der nativen und der kontrastverstärkten MRT legt nahe, dass schon alleine aus wirtschaftlichen Gründen eine Applikation von MnDPDP (ca. 240 € pro Injektionsflasche) bei einer Untersuchung im offenen Niederfeld-MRT nicht sinnvoll sein dürfte.

Daher kann die manganverstärkte MRT am Niederfeldgerät nicht zur Diagnostik fokaler maligner Leberläsionen empfohlen werden.

## 8. Literaturverzeichnis

1. Ahlstrom H, Gehl HB. Overview of MnDPDP as a pancreas-specific contrast agent for MR imaging. *Acta Radiol* 1997; 38: 660-4.
2. Ba-Ssalamah A, Heinz-Peer G, Schima W, Schibany N, Schick S, Prokesch RW, Kaider A, Teleky B, Wrba F, Lechner G. 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: 665-72.
3. Bluemke DA, Fishman EK. Spiral CT arterial portography of the liver. *Radiology* 1993; 186: 576-9.
4. Deckers F, Corthouts B, Nackaerts Y, Ozsarlak O, Parizel PM, De Schepper AM. The influence of MR field strength on the detection of focal liver lesions with superparamagnetic iron oxide. *Eur Radiol* 1997; 7: 887-92.
5. Federle M, Chezmar J, Rubin DL, Weinreb J, Freeny P, Schmiedl UP, Brown JJ, Borrello JA, Lee JK, Semelka RC, Mattrey R, Dachman AH, Saini S, Harms SE, Mitchell DG, Anderson MW, Halford HH, III, Bennett WF, Young SW, Rifkin M, Gay SB, Ballerini R, Sherwin PF, Robison RO. Efficacy and safety of mangafodipir trisodium (MnDPDP) injection for hepatic MRI in adults: results of the U.S. Multicenter phase III clinical trials. Efficacy of early imaging. *J Magn Reson Imaging* 2000; 12: 689-701.
6. Gallez B, Baudalet C, Adline J, Charbon V, Lambert DM. The uptake of Mn-DPDP by hepatocytes is not mediated by the facilitated transport of pyridoxine. *Magn Reson Imaging* 1996; 14: 1191-5.

7. Gerbes AL, Helmberger T, Schauer R, Wagershauser M, Stangl M, Jüngst D, Bilzer M, Rau H-G, Schalhorn A. Primäre und sekundäre Lebermalignome. In: Manual Gastrointestinale Tumoren. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Zuckerschwerdt Verlag, 2001;147-65.
8. Grant D, Blazak WF, Brown GL. The reproductive toxicology of intravenously administered MnDPDP in the rat and rabbit. *Acta Radiol* 1997; 38: 759-69.
9. Grant D, Toft KG, Martinsen I, Atzpodien E. Tissue distribution and general safety of MnDPDP in male beagle dogs, with or without total common bile duct obstruction. *Acta Radiol* 1997; 38: 732-9.
10. Grimm J, Muller-Hulsbeck S, Blume J, Biederer J, Heller M. [Comparison of biphasic spiral CT and MnDPDP-enhanced MRI in the detection and characterization of liver lesions]. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2001; 173: 266-72.
11. Halavaara J, Tervahartiala P, Isoniemi H, Hockerstedt K. Efficacy of sequential use of superparamagnetic iron oxide and gadolinium in liver MR imaging. *Acta Radiol* 2002; 43: 180-5.
12. Helmberger H, Bautz W, Vogel U, Lenz M. [CT arteriportography in the spiral technic for the demonstration of liver metastases]. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1993; 158: 410-5.
13. Helmberger T, Gregor M, Holzknicht N, Gauger J, Rau H, Reiser MF. [Comparison of dual-phase helical CT with native and ferum oxide-enhanced magnetic resonance imaging in detection and characterization of focal liver lesions]. *Radiologe* 1999; 39: 678-84.
14. Hisa N, Hiramatsu K, Narimatsu Y, Watanabe M, Tanada I. [Detection of hepatic neoplasms by computed tomography in portal hepatogram phase (author's transl)]. *Rinsho Hoshasen* 1980; 25: 529-34.
15. Hustvedt SO, Grant D, Southon TE, Zech K. Plasma pharmacokinetics, tissue distribution and excretion of MnDPDP in the rat and dog after intravenous administration. *Acta Radiol* 1997; 38: 690-9.
16. Imam K, Bluemke DA. MR imaging in the evaluation of hepatic metastases. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2000; 8: 741-56.

17. Jynge P, Brurok H, Asplund A, Towart R, Refsum H, Karlsson JO. Cardiovascular safety of MnDPDP and MnCl<sub>2</sub>. *Acta Radiol* 1997; 38: 740-9.
18. Kane PA, Ayton V, Walters HL, Benjamin I, Heaton ND, Williams R, Karani JB. MnDPDP-enhanced MR imaging of the liver. Correlation with surgical findings. *Acta Radiol* 1997; 38: 650-4.
19. Kanematsu M, Imaeda T, Hoshi H, Yokoyama R, Mizuno S. Methodological assessment of combined spiral CT angiography and CT arterial portography. *Abdom Imaging* 1997; 22: 404-9.
20. Karlsson JO, Mortensen E, Pedersen HK, Sager G, Refsum H. Cardiovascular effects of MnDPDP and MnCl<sub>2</sub> in dogs with acute ischaemic heart failure. *Acta Radiol* 1997; 38: 750-8.
21. Kauffmann GW, Moser E, Sauer R. *Radiologie*, 2. Auflage Urban & Fischer Verlag München, 2001.
22. Kettritz U, Schlund JF, Wilbur K, Eisenberg LB, Semelka RC. Comparison of gadolinium chelates with manganese-DPDP for liver lesion detection and characterization: preliminary results. *Magn Reson Imaging* 1996; 14: 1185-90.
23. Larsen LE, Grant D. General toxicology of MnDPDP. *Acta Radiol* 1997; 38: 770-9.
24. Lee JK, Stanley RJ, Sagel SS, Heiken JP. *Computed Body Tomography with MRI Correlation*, Third Edition Lippincott-Raven, 1998.
25. Lissner J, Fink U. *Radiologie I*, 4. Auflage Ferdinand Enke Verlag, 1992.
26. Lorenzen J, Nicolas V, Wesner F, Brinken B, Beese MS. [Comparison of CT arteriportography and spiral CT arteriportography in malignant lesions of the liver]. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1996; 165: 238-43.
27. Mahfouz AE, Hamm B, Taupitz M. Hepatic magnetic resonance imaging: new techniques and contrast agents. *Endoscopy* 1997; 29: 504-14.
28. Marti-Bonmati L, Lonjedo E, Mathieu D, Coffin C, Poyatos C, Anglade MC. Tumoural portal vein thrombosis. Enhancement with MnDPDP. *Acta Radiol* 1997; 38: 655-9.

29. Marti-Bonmati L, Kormano M. MR equipment acquisition strategies: low-field or high-field scanners. *Eur Radiol* 1997; 7 Suppl 5: 263-8.
30. Marti-Bonmati L. MR imaging characteristics of hepatic tumors. *Eur Radiol* 1997; 7: 249-58.
31. Marti-Bonmati L, Lonjedo E, Poyatos C, Casillas C. MnDPDP enhancement characteristics and differentiation between cirrhotic and noncirrhotic livers. *Invest Radiol* 1998; 33: 717-22.
32. Merl T, Scholz M, Gerhardt P, Langer M, Laubenberger J, Weiss HD, Gehl HB, Wolf KJ, Ohnesorge I. Results of a prospective multicenter study for evaluation of the diagnostic quality of an open whole-body low-field MRI unit. A comparison with high-field MRI measured by the applicable gold standard. *Eur J Radiol* 1999; 30: 43-53.
33. Murakami T, Baron RL, Peterson MS, Oliver JH, III, Davis PL, Confer SR, Federle MP. Hepatocellular carcinoma: MR imaging with mangafodipir trisodium (Mn-DPDP). *Radiology* 1996; 200: 69-77.
34. Ni Y, Marchal G. Clinical implications of studies with MnDPDP in animal models of hepatic abnormalities. *Acta Radiol* 1997; 38: 724-31.
35. Ni Y, Petre C, Bosmans H, Miao Y, Grant D, Baert AL, Marchal G. Comparison of manganese biodistribution and MR contrast enhancement in rats after intravenous injection of MnDPDP and MnCl<sub>2</sub>. *Acta Radiol* 1997; 38: 700-7.
36. Padovani B, Lecesne R, Raffaelli C, Chevallier P, Drouillard J, Bruneton JN, Lambrechts M, Gordon P. Tolerability and utility of mangafodipir trisodium injection (MnDPDP) at the dose of 5  $\mu\text{mol/kg}$  body weight in detecting focal liver tumors: results of a phase III trial using an infusion technique. *Eur J Radiol* 1996; 23: 205-11.
37. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; 94: 153-6.
38. Reimer P, Tombach B, Daldrup H, Hesse T, Sander G, Balzer T, Shamsi K, Berns T, Rummeny EJ, Peters PE. [New MR contrast media in liver diagnosis. Initial clinical results with hepatobiliary Eovist (gadolinium-EOB-DTPA) and RES-specific Resovist (SH U 555 A)]. *Radiologe* 1996; 36: 124-33.

39. Reimer P, Jahnke N, Fiebich M, Schima W, Deckers F, Marx C, Holzknrecht 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: 152-8.
40. Rummeny EJ, Torres CG, Kurdziel JC, Nilsen G, Op dB, Lundby B. MnDPDP for MR imaging of the liver. Results of an independent image evaluation of the European phase III studies. *Acta Radiol* 1997; 38: 638-42.
41. Rummeny EJ, Marchal G. Liver imaging. Clinical applications and future perspectives. *Acta Radiol* 1997; 38: 626-30.
42. Schima W, Petersein J, Hahn PF, Harisinghani M, Halpern E, Saini S. Contrast-enhanced MR imaging of the liver: comparison between Gd-BOPTA and Mangafodipir. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7: 130-5.
43. Semelka RC, Schlund JF, Molina PL, Willms AB, Kahlenberg M, Mauro MA, Weeks SM, Cance WG. 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.
44. Semelka RC, Cance WG, Marcos HB, Mauro MA. 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.
45. Southon TE, Grant D, Bjornerud A, Moen OM, Spilling B, Martinsen I, Refsum H. NMR relaxation studies with MnDPDP. *Acta Radiol* 1997; 38: 708-16.
46. Soyer P, Bluemke DA, Fishman EK. CT during arterial portography for the preoperative evaluation of hepatic tumors: how, when, and why? *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163: 1325-31.
47. Soyer P. CT during arterial portography. *Eur Radiol* 1996; 6: 349-57.
48. Thorstensen O, Isberg B, Jorulf H, Westman L, Svahn U, Venizelos N. MnDPDP enhancement in rabbit liver after intravenous bolus injection and slow infusion. *Acta Radiol* 1997; 38: 717-23.

49. Thurn P, Thelen M, Lackner K-J, Bücheler E. Einführung in die Radiologische Diagnostik, 10. Auflage ed.Thieme Verlag, 1998.
50. Tirkkonen B, Aukrust A, Couture E, Grace D, Haile Y, Holm KM, Hope H, Larsen A, Lunde HS, Sjogren CE. Physicochemical characterisation of mangafodipir trisodium. *Acta Radiol* 1997; 38: 780-9.
51. Toft KG, Hustvedt SO, Grant D, Martinsen I, Gordon PB, Friisk GA, Korsmo AJ, Skotland T. Metabolism and pharmacokinetics of MnDPDP in man. *Acta Radiol* 1997; 38: 677-89.
52. Torres CG, Lundby B, Sterud AT, McGill S, Gordon PB, Bjerknes HS. MnDPDP for MR imaging of the liver. Results from the European phase III studies. *Acta Radiol* 1997; 38: 631-7.
53. Trattnig S, Kontaxis G, Breitenseher M, Czerny C, Rand T, Turetschek K, Barth M, Imhof H. [MRI on low-field tomography systems (0.2 Tesla). A quantitative comparison with equipment of medium-field strength (1.0 Tesla)]. *Radiologe* 1997; 37: 773-7.
54. Wang C, Gordon PB, Hustvedt SO, Grant D, Sterud AT, Martinsen I, Ahlstrom H, Hemmingsson A. MR imaging properties and pharmacokinetics of MnDPDP in healthy volunteers. *Acta Radiol* 1997; 38: 665-76.
55. Wang C, Ahlstrom H, Ekholm S, Fagertun H, Hellstrom M, Hemmingsson A, Holtas S, Isberg B, Jonnson E, Lonnemark-Magnusson M, McGill S, Wallengren NO, Westman L. Diagnostic efficacy of MnDPDP in MR imaging of the liver. A phase III multicentre study. *Acta Radiol* 1997; 38: 643-9.
56. Wang C. Mangafodipir trisodium (MnDPDP)-enhanced magnetic resonance imaging of the liver and pancreas. *Acta Radiol Suppl* 1998; 415: 1-31.
57. Westbrook C, Kaut C. MRI in Practice, Second Edition Blackwell Science, 1998.

## 9. Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. Klaus-Jürgen Pfeifer bedanke ich mich für die Überlassung des interessanten Themas sowie die äußerst konstruktive Kritik an dieser Arbeit.

Für die engmaschige Betreuung, die mehrjährige Geduld im Laufe der Anfertigung und Ausformulierung der Arbeit und der Auswertung, den unzähligen Anregungen sowie den umfangreichen Korrekturen bedanke ich mich bei meinem Betreuer Herrn Dr. Johannes Rieger.

Weiterer Dank gilt den Herren Dr. Clemens Rock und Dr. Ulrich Linsenmaier für die Betreuung und das durchweg überdurchschnittliche Engagement beim klinischen Teil dieser Studie.

Besonderen Dank verdient Herr Dr. Dr. Stefan Wirth für die umfassende Beratung bei der Ausführung der Statistik.

Bei allen weiteren an der Studie beteiligten Kollegen und Kolleginnen, den MTRAs, die an der Anfertigung der Aufnahmen beteiligt waren sowie bei den behandelnden Ärzten der eingeschlossenen Patienten möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit bedanken.

Der Firma Amersham Buchler GmbH in Ismaning, vormals Nycomed, möchte ich Dank aussprechen für die äußerst fruchtbare Kooperation. Besonderer Dank gilt hier Frau Erika Spielhauer für die Betreuung der gesamten Studie und darüber hinaus sowie Herrn Bernd Westermayer für die Durchsicht und Korrektur der Statistik.

Meinen langjährigen Freunden und Kollegen Frau Julia Bücking und Herrn Thomas Meindl möchte ich Dank sagen für das Korrekturlesen und die zahlreichen Tipps bei der Erstellung dieser Arbeit.

Abschließend gilt der besondere Dank meiner lieben Frau Radmila Körner für alles, was sie zu dieser Arbeit beigetragen hat. Dabei zählen nicht nur die zahlreichen Korrekturen; vielmehr stehen die Engelsgeduld und die moralische Unterstützung im Vordergrund, ohne die diese Arbeit sicher nicht möglich gewesen wäre.

## 10. Lebenslauf

### **Angaben zur Person:**

Name : Markus Körner  
Wohnort : Alemannenstr. 18  
81543 München  
Tel.: 089 72059457  
Geburtstag und -ort : 22.08.1974 in Altötting  
Familienstand : verheiratet  
Nationalität : deutsch

### **Schulbildung:**

Sep. 1981 bis Jul. 1985 Grundschole Garching/Alz  
Sep. 1985 bis Jun. 1994 König-Karlmann-Gymnasium Altötting  
01.07.1994 Abitur

### **Zivildienst:**

01.08.1994 bis 31.10.1995 in der Apotheke des Kreiskrankenhauses Traunstein

### **Studium:**

01.11.1995 Studienbeginn Humanmedizin an der LMU München  
20.08.1997 Ärztliche Vorprüfung  
27.08.1998 Erster Abschnitts der Ärztlichen Prüfung  
02.04.2001 Zweiter Abschnitts der Ärztlichen Prüfung  
23.04.2001 bis 10.08.2001 Beginn des Praktischen Jahres: Innere Medizin, Medizinische  
Klinik Innenstadt der LMU München  
11.08.2001 bis 02.12.2001 Radiologie, Institut für Klinische Radiologie Innenstadt der  
LMU  
03.12.2001 bis 22.03.2002 Chirurgie, Klinikum Innenstadt der LMU  
16.05.2002 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

**Famulaturen:**

- 02.03.1998 bis 31.03.1998 Allgemeinmedizin, Praxis Dr. Forstner, Lenggries
- 01.09.1998 bis 30.09.1998 Radiologie, Radiologische Abteilung Chirurgische Klinik  
Innenstadt, München
- 01.04.1999 bis 30.04.1999 Chirurgie, Chirurgische Klinik Innenstadt, München
- 30.08.1999 bis 30.09.1999 Chirurgie, Innere Medizin und Gynäkologie, St. Camillus  
Mission Hospital, Karungu, Kenia

**Tätig als:**

- 01.07.2002 bis 31.12.2003 Arzt im Praktikum am Institut für Klinische Radiologie der  
LMU München (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser),  
Standort Innenstadt
- seit 01.01.2004 Assistenzarzt am Institut für Klinische Radiologie der LMU  
München