

Aus dem Institut für klinische Radiologie -
Klinikum Großhadern der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser

DIAGNOSTIK FOKALER LEBERLÄSIONEN

**Wertigkeit der nativen und Ferrumoxides-verstärkten MRT im Vergleich zur
kontrastverstärkten Spiral-CT bei Patienten mit fokalen Leberläsionen unter
besonderer Berücksichtigung der Metastasendetektion**

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

Vorgelegt von
Brigitte Knuth
aus
München
2003

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Thomas Helmberger

Mitberichterstatter: PD Dr. C.A. Schirren
PD C. Folwaczny

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

Tag der mündlichen Prüfung: 24.07.2003

Diagnostik fokaler Leberläsionen

Wertigkeit der nativen und Ferrumoxides-verstärkten MRT im Vergleich
zur kontrastverstärkten Spiral-CT bei Patienten mit fokalen Leberläsionen
unter besonderer Berücksichtigung der Metastasendetektion

1. Einleitung und Problemstellung

- 1.1 Allgemein
- 1.2 Zielsetzung

2. Technische Einführung

- 2.1 MRT
 - 2.1.1 Magnete und Spulen
 - 2.1.2 Meßsequenzen
 - 2.1.2.1 Spinechosequenz
 - 2.1.2.2 Gradientenechosequenz
 - 2.1.2.3 Multiechosequenzen
 - 2.1.3 Kontrastmittel in der MRT
 - 2.1.3.1 extrazelluläre, unspezifische KM
 - 2.1.3.2 Hepatobiliäre KM
 - 2.1.3.3 RES-spezifische KM
- 2.2 Spiral-CT
 - 2.2.1 Kontrastmittel in der Spiral-CT
- 2.3 Anatomisch-pathologische Grundlagen
 - 2.3.1 Leberanatomie und Segmenteinteilung
 - 2.3.2.1 Fokale Leberläsionen
 - 2.3.2.1 Zysten
 - 2.3.2.2 HCA und FNH
 - 2.3.2.3 Hämangiome
 - 2.3.2.4 Lebermetastasen
 - 2.3.2.5 HCC
 - 2.3.2.6 CCC
 - 2.3.2.7 Sonstige

3. Patienten und Methoden

- 3.1 Patientenkollektiv
- 3.2 MRT
- 3.3 CT
- 3.4 Quantitative Auswertung
- 3.5 Qualitative Auswertung
- 3.6 Referenzstandard
- 3.7 Statistik

4. Ergebnisse

- 4.1 Hepatozelluläres Adenom (HCA) und Fokal Noduläre Hyperplasie (FNH)
- 4.2 Hämangiome
- 4.3 Zysten
- 4.4 sekundäre (=nicht lebereigene) Läsionen: Metastasen

5. Diskussion

6. Zusammenfassung

7. Verzeichnis der Abbildungen, Tabellen und Abkürzungen

- 7.1 Abbildungen
- 7.2 Tabellen
- 7.3 Abkürzungen

8. Literaturverzeichnis

9. Erklärung

10. Lebenslauf

11. Danksagung

1. Einleitung und Problemstellung

1.1 Allgemein

In der modernen Medizin sind bildgebende Verfahren zur Diagnose von Krankheiten nicht mehr wegzudenken. Waren Röntgenbilder vor hundert Jahren noch eine Sensation, wird heute daran gearbeitet, eine immer genauere Darstellung des Körperinneren bis hin auf die molekulare Ebene (sogenanntes „molecular imaging“) zu erreichen.

Gerade in der Magnetresonanztomographie (MRT) des Abdomens ist eine rasante Entwicklung zu verzeichnen. In den letzten Jahren wurden neue, schnelle Untersuchungstechniken entwickelt, die es ermöglichen, die bisherigen Nachteile der MRT wie Artefaktanfälligkeit durch Atemexkursionen oder Darmperistaltik und lange Untersuchungszeiten zu relativieren und die Vorteile der MRT zu nutzen. Dazu zählt der hohe Weichteilkontrast mit hervorragender Darstellung der anatomischen Strukturen, das Fehlen von ionisierenden Strahlen und die Möglichkeit zur projektionsunabhängigen Bildrekonstruktion. Seit einigen Jahren werden spezielle Kontrastmittel für die MRT zu entwickelt, um noch bessere Bildergebnisse zu erreichen. Superparamagnetische Eisenoxidpartikel (SPIO = superparamagnetic iron oxid) gehören zu den MRT-Kontrastmitteln, die sich zur Diagnostik fokaler Leberläsionen eignen.

Daß die Diagnostik von fokalen Lebererkrankungen immer noch ein Problem darstellen kann, hat mehrere Ursachen:

Zum einen sind fokale Leberläsionen relativ häufig. Gutartige Läsionen wie Zysten oder Hämangiome werden oft als Zufallsbefunde entdeckt. Lebermetastasen gehören zu den häufigsten malignen Tumoren der Leber (Riede and Schäfer 1993). Bei bis zu 80% der extrahepatischen Krebserkrankungen muß mit einer Leberbeteiligung gerechnet werden. Meistens findet man dabei eine Metastasierung ausgehend von Primärtumoren des Gastrointestinalraums, die hämatogen über die Pfortader entsteht. Die lebereigenen Neoplasien wie das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) sind in Westeuropa zwar relativ selten, in Asien oder Afrika weisen sie jedoch eine erhöhte Inzidenz auf. Zum anderen genügt es nicht, selbst noch so kleine Leberläsionen nachzuweisen, vielmehr muß eine differentialdiagnostische Einordnung gewährleistet sein. Schließlich hängt davon das weitere therapeutische Vorgehen ab. So darf auch bei Patienten mit bereits bekannter maligner Vorerkrankung nicht ohne weiteres auf einen bösartigen Tumor geschlossen werden: 50% der kleinen Läsionen stellen sich dabei als benigne heraus (Kreft et al. 2001). Eine exakte Unterscheidung zur weiteren Therapieplanung ist also sehr wichtig.

Doch gerade in der Primärdiagnostik der Leber mittels Ultraschall besteht eine hohe diagnostische Unsicherheit, da gerade maligne Läsionen eine von Fall zu Fall unterschiedliche Echogenität und verschiedene morphologische Erscheinungsformen aufweisen können und so eine genaue Unterscheidung zwischen benignen und malignen Prozessen oft nicht zu treffen ist. Außerdem handelt es sich bei der Sonographie um ein sehr untersucherabhängiges Verfahren. Folglich sind zur Abklärung unklarer Befunde weitergehende bildgebende Verfahren nötig.

Als Methode der Wahl für die Leberdiagnostik gilt mittlerweile die Computertomographie (CT). Als ernstzunehmende Alternative steht die MRT zur Verfügung, besonders wegen der sich ständig weiterentwickelnden Technik (Hochfeldgeräte, hohe Homogenität des Magnetfelds, schnelle Meßsequenzen, Entwicklung von Kontrastmitteln für die MRT).

Außerdem stehen zunehmend moderne Operationstechniken und minimal-invasive Interventionsverfahren für maligne Leberläsionen (perkutane Alkoholinjektion, transarterielle Chemoembolisation, Radiofrequenz-Theremoablation, laserinduzierte Thermotherapie) zur Verfügung, wodurch der Anspruch an die bildgebenden Verfahren hinsichtlich Einordnung von Leberläsionen zur optimalen Therapieplanung noch weiter steigt. Nur durch exakte Artdiagnose kann es gelingen, möglichst jedem Patienten die für ihn beste Therapie zukommen zu lassen, aber auch, unnötige Eingriffe zu vermeiden.

1.2 Zielsetzung

In der Literatur wird kontrovers diskutiert, welches Schnittbildverfahren am geeignetsten sei, fokale Leberläsionen zu diagnostizieren. So differiert beispielsweise die Sensitivität der MRT zwischen 68% (Hagspiel, Neidl et al. 1995) und 90% (Halavaara, Tervahartiala et al. 2002), die der SPIO-MRT zwischen 83% (Oudkerk, van den Heuvel et al. 1997) und 99% (Hagspiel, Neidl et al. 1995). Auch die entsprechenden Angaben zur Spiral-CT variieren deutlich: 58% (Lencioni, Donati et al. 1998) – 78% (Delbeke, Vitola et al. 1997). Die Gründe für diese Unterschiede sind sicher vielfältig: unterschiedlicher Stand der Technik bei den Untersuchungsverfahren und damit schlechte Vergleichbarkeit, geringe Fallzahlen, vorselektierte Patienten und teilweise auch ein relativ künstliches Studiendesign ohne direkten Bezug zum klinischen Alltag.

Ziel dieser Studie war es:

- An einem großen Patientenkollektiv (n=466) die diagnostische Leistungsfähigkeit der MRT mit der der Spiral-CT zu vergleichen, und zwar in einem möglichst realistischen, klinischen Kontext (qualitativer Teil).
- Die Wertigkeit des Einsatzes des gewebsspezifischen MRT-Kontrastmittels SPIO zu evaluieren.

- Im quantitativen Teil das unterschiedliche Kontrastverhalten der Läsionen gegenüber dem umgebenden Lebergewebe vor und nach SPIO-Gabe darzustellen.

2. Technische Einführung

2.1 Magnetresonanztomographie (MRT)

Das Prinzip der Magnetresonanztomographie beruht auf dem Phänomen des Kernspineffekts (Erstbeschreiber: Bloch und Purcell, 1946), der vor allem auf die Eigenrotation der Kernladungsteilchen, genauer gesagt, der positiv geladenen Protonen, zurückzuführen ist.

Sich bewegende Ladungen induzieren Strom, wodurch ein eigenes, lokales Magnetfeld erzeugt wird. Damit können sie als kleine Stabmagneten betrachtet werden, die vom äußeren Magnetfeld des MRT-Geräts beeinflußt werden können.

Als weitere Voraussetzung muß gelten, daß die Nukleonenzahl (= Kernbausteine: Protonen und Neutronen) ungerade ist, da sich nur dann die Spins nicht gegenseitig neutralisieren. In diesem Fall besitzt der Atomkern ein magnetisches Moment und ist damit für die MRT geeignet.

Im Gegensatz zur Magnetresonanzspektroskopie (MRS) nutzt man für die Bildgebung in der MRT das magnetische Moment der Wasserstoffprotonen, da sie ubiquitär im Gewebe vorkommen, und zwar in großer Zahl: circa 10^9 Protonen pro 1mm^3 Gewebe. Andere Elemente mit ungerader Nukleonenzahl, wie ^{13}C , ^{19}F , ^{23}Na oder ^{31}P , kommen dagegen sehr selten im Gewebe vor. Darüberhinaus besitzt der Wasserstoffkern auch noch das größte gyromagnetische Moment, das bedeutet, daß bei gleicher Anzahl unterschiedlicher Kerne im selben Magnetfeld, die Protonen das stärkste Signal liefern. Im normalen Zustand sind die magnetischen Momente im Gewebe ungeordnet und kompensieren sich damit vollständig. Bringt man den Körper in das äußere Magnetfeld des Magnetresonanztomographen, nehmen die Protonen einen geordneten Zustand an: Sie richten sich „parallel“ oder „antiparallel“ zum äußeren Magnetfeld aus. Dabei unterscheiden sich diese beiden Zustände in ihrem Energieniveau, und sind deshalb unterschiedlich oft besetzt: Im parallelen, energieärmeren Niveau befinden sich mehr Protonen als im energiereicheren, antiparallelen. Das zahlenmäßige Verhältnis ist aber sehr klein und beträgt circa 1000 000 antiparallele zu 1000 007 parallelen. Durch diese unterschiedliche Besetzung entsteht eine nachweisbare Magnetisierung des Körpers in Richtung des äußeren Magnetfeldes, die sogenannte Longitudinalmagnetisierung, denn

die in diesem Beispiel 7 überzähligen Protonen werden nicht durch ein antiparalleles „Partner“-Proton neutralisiert, sondern ihre magnetischen Momente addieren sich. Um den oben genannten Gleichgewichtszustand zu stören, wird beim Meßvorgang eine Folge von elektromagnetischen Hochfrequenzimpulsen eingestrahlt, die einige der Protonen vom energieärmeren, in den energiereicheren antiparallelen Zustand versetzen können. Diese Energieübertragung wird als Resonanz bezeichnet und funktioniert aber nur, wenn die Frequenz des eingestrahlten HF-Impulses mit der Eigenpräzessionsfrequenz der Protonen, auch Larmorfrequenz genannt, übereinstimmt. Unter Präzession versteht man dabei die Eigenbewegung der Protonen im Magnetfeld, die sich ähnlich einem taumelnden Kreisel verhalten und um die Richtung des äußeren Magnetfelds rotieren. Aufgrund ihres Eigendrehimpulses können sie nicht die parallele, ruhige Lage einnehmen, die energetisch am günstigsten wäre. Die Wasserstoffprotonen führen im Magnetfeld also eine Eigenrotation durch, sowie die Präzessionsbewegung:

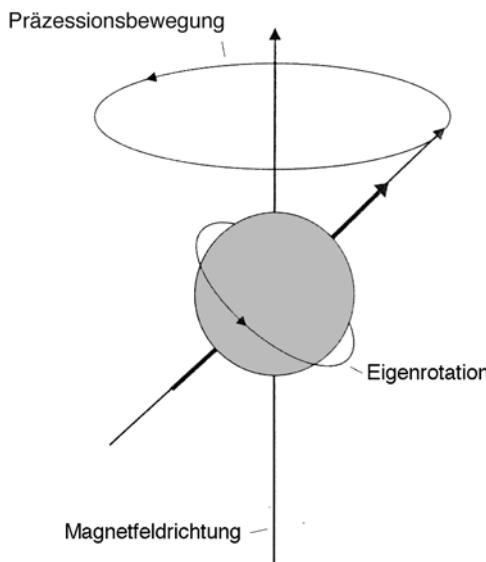


Abbildung 1: Eigenrotation und Präzessionsbewegung (Schild 1990)

Die Larmorfrequenz ist folgendermaßen definiert:

$$\omega_0 = \gamma \cdot B_0 \quad (\text{Larmorgleichung})$$

ω_0 = Präzessionsfrequenz in Hz, beziehungsweise in MHz

B_0 = Stärke des äußeren Magnetfeldes in Tesla

γ = gyromagnetisches Verhältnis, eine Konstante, die für Protonen 42,5 MHz/Tesla beträgt;

Der Hochfrequenzimpuls bewirkt zweierlei:

1. Anhebung einiger Protonen auf den antiparallelen Zustand, wodurch sich eine verringerte Longitudinalmagnetisierung ergibt.
2. Synchronisation der präzedierenden Protonen, die den Aufbau einer Transversalmagnetisierung, quer zum äußeren Magnetfeld bewirkt.

Sobald der HF-Impuls abgeschaltet wird, kehrt das System unter Energieabgabe in die Ausgangslage zurück, es relaxiert. Die vorher angeregten Protonen klappen in die parallele Ausrichtung und die Präzession desynchronisiert. Daraus ergibt sich:

1. Die Longitudinalmagnetisierung gewinnt den vollen Ausgangswert zurück. Dieser Vorgang wird durch die T1-Relaxationszeit (auch longitudinale oder Spin-Gitter-Relaxationszeit genannt) charakterisiert. Sie ist definiert als die Zeit, nach der die Longitudinalmagnetisierung wieder auf 63% des Ausgangswerts angestiegen ist.

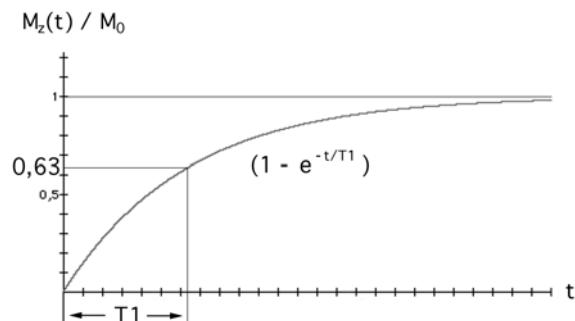


Abbildung 2: Longitudinalmagnetisierung und T1-Relaxationszeit

- Die Transversalmagnetisierung fällt wieder auf Null ab, beschreibbar durch die T2-Relaxationszeit (= transversale oder Spin-Spin-Relaxationszeit). Dies ist die Zeit, nach der die Transversalmagnetisierung auf 37% ihres erreichten Werts abgefallen ist.

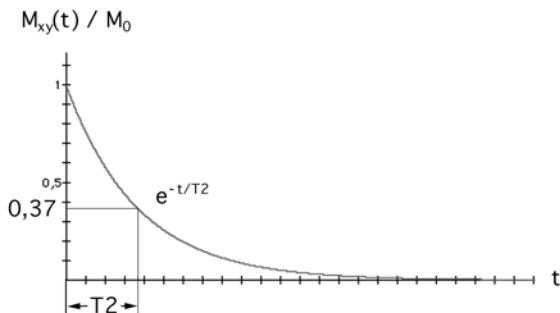


Abbildung 3: Transversalmagnetisierung und T2-Relaxationszeit

Durch diese, sich verändernde Magnetisierung wird in der Empfängerspule elektrischer Strom induziert, dessen Frequenz der Larmorfrequenz entspricht und der zur Bildrekonstruktion dient.

Da sich die unterschiedlichen Gewebearten stark in ihren T1- und T2- Relaxationszeiten, sowie in ihrer Protonendichte allgemein unterscheiden, erhält man ein verschieden starkes Antwortsignal und kann sie später im Bild aufgrund ihrer anderen Signalintensität voneinander abgrenzen, wodurch der gute Gewebekontrast der MRT-Bilder zustande kommt.

Eine weitere wichtige Voraussetzung zur Bildrekonstruktion ist es, exakt zu wissen, woher das aufgefangene MR-Signal stammt. Dies erreicht man durch die Zuschaltung der Gradientenspulen entlang der drei Raumrichtungen, durch die man ein lineares Gefälle der Magnetfeldstärke erreicht. Diese Zusatzmagnetfelder sind im Vergleich zum äußeren Magnetfeld von geringer Stärke, bewirken aber doch, daß in jedem Volumenelement ein etwas anderes Gesamtmagnetfeld vorherrscht. Laut Larmorgleichung bedingen die unterschiedlichen Gesamtmagnetfeldstärken in jedem Volumenelement sowohl unterschiedliche Anregungs-, wie auch unterschiedliche Antwortsignalfrequenzen. Somit gelingt es, nur den gewünschten Körperbereich abzutasten, sowie jedem Volumenelement das betreffende Antwortsignal zuzuordnen.

Zum Aufbau eines MR-Tomographen sind also folgende Komponenten notwendig:

- Magnet zur Erzeugung des statischen Magnetfelds (Hauptfeldmagnet)
- Gradientenspulen
- Hochfrequenzsender bzw. -empfänger

- Bildrechner
- Shimspulen (tragen zur Homogenität des statischen Magnetfelds bei, indem sie die durch den Patient selbst verursachten Störungen des Hauptmagnetfeldes ausgleichen)
- Anweisungen zur Steuerung der Spulen, genannt Sequenzen

2.1.1 Magnete und Spulen

Im klinischen Alltag sind je nach Fragestellung Hauptfeldmagnete der Stärke 0,2 bis 1,5 Tesla gebräuchlich. Dabei können in Niederfeldgeräten bis zu 0,5 Tesla Permanentmagnete zum Einsatz kommen, zur Erzeugung höherer Feldstärke dienen Widerstandsmagnete, zumeist aber supraleitende Magnete. Letztere bieten den Vorteil der Erreichbarkeit hoher Feldstärken und der großen Homogenität des erzeugten Magnetfeldes. Nachteilig sind die hohen Anschaffungskosten und der hohe Kühlauflwand, um die stromdurchflossenen Leiter mittels flüssigem Helium, bzw. Stickstoff auf eine Temperatur nahe dem absoluten Nullpunkt (-273°C) zu kühlen, und damit supraleitend zu halten.

Prinzipiell ermöglicht eine hohe Grundfeldstärke ein hohes Signal-zu-Rausch-Verhältnis, und damit eine hohe Bildqualität. Leider führt sie auch zu einer Verlängerung der T1-Relaxationszeit, und damit zu einer unerwünschten Verlängerung der Meßzeit, zu einer verminderten Eindringtiefe in das Gewebe, zu einer erhöhten Artefaktanfälligkeit und zu größeren Streufeldern, die vermehrte Abschirmungsmaßnahmen notwendig machen. In letzter Zeit hat die Entwicklung schneller Sequenzen, die eine Bildakquisition innerhalb von Sekundenbruchteilen ermöglicht und damit die Bewegungsartefaktanfälligkeit gegenüber z.B. Atemexkursionen oder Darmmotilität entscheidend vermindert, die Entscheidung zugunsten der Hochfeldsysteme in der abdominellen Diagnostik gebracht. Um bei den verkürzten Meßzeiten trotzdem eine ausreichende Signalausbeute zu erreichen, kam es zur Entwicklung von Oberflächenspulen als Empfängerspulen, die dem Patient direkt anliegen. Leider sind damit in einem Untersuchungsgang nur definierte Körperregionen abzutasten, im Gegensatz zu den Ganzkörperspulen, die in die Untersuchungsöffnung des Magnetresonanztomographen integriert sind.

2.1.2 Meßsequenzen

Als Meßsequenzen bezeichnet man eine Abfolge von Hochfrequenzimpulsen, wobei die Abstände der Impulse voneinander, sowie auch die Auffangbereiche für das Antwortsignal variiert werden. Je geringer der Abstand zwischen HF-Impuls und

Empfangszeitraum bzw. erneutem HF-Impuls ist (zum Zweck die Meßdauer zu verkürzen), desto geringer ist die Signalintensität des empfangenen Signals, da das System noch nicht vollständig in seinen Ausgangszustand zurückgekehrt ist. Da dies von Gewebe zu Gewebe unterschiedlich sein kann, ergeben sich aufgrund der unterschiedlichen Signalintensitäten Kontrastunterschiede zwischen den verschiedenen Geweben. Bei der Festlegung der Sequenzparameter muß man somit je nach Untersuchungsregion zwischen aufzuwendender Akquisitionszeit und Bildkontrast abwägen.

Im Einzelnen werden verändert:

- T_R = time to repeat = Repetitionszeit: Abstände der HF-Impulse
- T_E = time to echo = Echozeit: Abstand der Empfangszeitpunkte vom Anregungsimpuls T_R und T_E
- zeitliche Abfolge von
- Stärke des Anregungsimpulses
- Auslenkwinkel

Dadurch kann man Aufnahmen mit unterschiedlich starker Berücksichtigung der einzelnen Gewebeparameter erzeugen:

- kurze T_R und kurze T_E ergeben T1-gewichtete Bilder
- lange T_R und lange T_E ergeben T2-gewichtete Bilder
- lange T_R und kurze T_E ergeben Protonendichte-gewichtete Bilder

Dabei sind beispielsweise im T1-gewichteten Bild die Signalintensitätsunterschiede zwischen den verschiedenen Geweben, und damit der Gewebekontrast, hauptsächlich auf die T1-Relaxationszeiten zurückzuführen. Auf T1-gewichteten Bildern stellt sich Wasser dunkel und Fett hell dar. Bei einer T2-Wichtung erscheint dies sequenzabhängig meist umgekehrt.

2.1.2.1 Spinechosequenz (SE)

Auf einen 90° -Impuls folgen ein oder mehrere 180° -Impulse, die eine erneute Resynchronisation der Präzession (=Rephasierung) bewirken und so ein stärkeres Antwortsignal, das Spinecho, hervorrufen. Diese Technik erlaubt die Erzeugung T1-, T2- und Protonendichte- gewichteter Bilder und bietet durch ein hohes Signal-zu-Rausch-Verhältnis eine gute Bildqualität. Ein Nachteil ist jedoch die besonders bei der Erstellung

von T2-gewichteten Aufnahmen notwendige lange Meßzeit, die sie anfällig für Bewegungsartefakte macht. Dies kann aber zumindest zum Teil durch die Turbo-SE (=Spinecho)-Technik ausgeglichen werden. Dabei folgen einem 90°-Anregungsimpuls in definierten Abständen mehrere 180°-Impulse, so daß also auch mehrere Spinechos aufgefangen werden können.

Folgende Abbildung zeigt eine konventionelle Spinechosequenz:

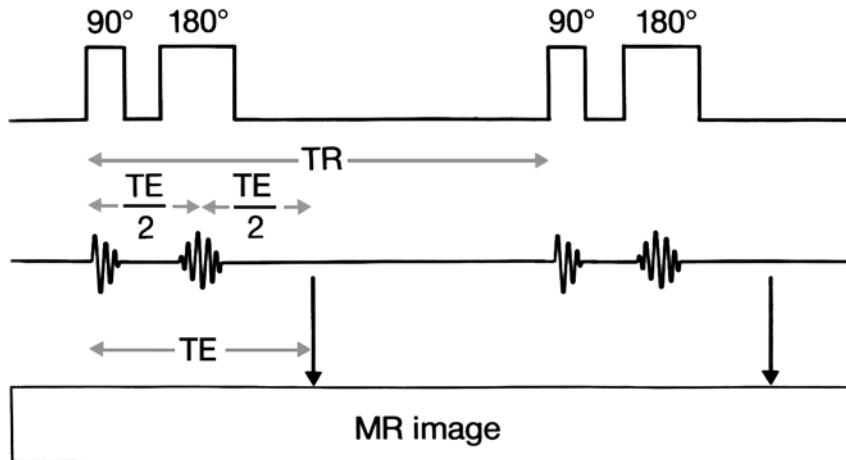


Abbildung 4: Schema einer Spinechosequenz (Schild 1990)

2.1.2.2 Gradientenechosequenz

(z.B.: FLASH=fast low angle shot, Turbo-FLASH, FISP, PSIF)

Hier wird die Resynchronisation durch kurzes Zuschalten, und dann Umkehren der Gradientenfelder erreicht. Außerdem verwendet man statt eines 90°-Impulses, HF-Impulse mit kleineren Anregungswinkeln (=Flipwinkel). Beide Maßnahmen erlauben eine Verkürzung der Meßdauer, was die Artefakthäufigkeit durch Atemexkursionen, Herzaktivität und Darmperistaltik reduziert und damit die Bildqualität verbessert. Hier hat neben T_R und T_E auch der Flipwinkel Auswirkung auf die Gewichtung der Bilder: Kleine Flipwinkel verursachen eine stärkere T1- bzw. Protonendichte-Gewichtung. Nachteilig ist jedoch die Anfälligkeit dieser Sequenzen gegen Inhomogenitäten des äußeren Magnetfelds, weshalb die Anforderungen an den Magnet und die Gradientenspulen sehr hoch sind. Insgesamt ist jedoch das erreichbare Signal-zu-Rausch-Verhältnis geringer als bei Spinechosequenzen und zumeist ist der Einsatz von Oberflächenspulen notwendig, um zufriedenstellende Bilder zu erhalten.

Diese Sequenzen sind für die Bildgebung der Leber geeignet, weil sie beispielsweise schnell genug sind, um eine Datenakquisition in Atemanhaltetechnik zu erlauben. Das bedeutet, daß der Bildaufbau während des einmaligen Einatmens und Atemanhaltens des Patienten möglich ist. Da die Atemverschieblichkeit der Leber relativ groß ist (bei normaler, ruhiger Atemexkursion bis zu 5cm), würden andernfalls vermehrt Artefakte entstehen.

2.1.2.3 Multiechosequenzen

Bei den vorher genannten Sequenzen wird nach dem RF-Impuls ein Spinecho zur Bildrekonstruktion verwendet, bei den Multiechosequenzen dagegen werden nach einem RF-Impuls jeweils mehrere Spinechos ausgelesen, deren Amplitude dabei stetig abnimmt. Als RARE-Technik (=rapid acquisition with relaxation enhancement) bezeichnet man, wenn nach dem Anregungsimpuls und dem wiederholten Auslesen der Echos, noch ein 180° -Refokussierungsimpuls hinzugefügt wird. Der entstandene Rohdatensatz ist symmetrisch, was beim HASTE-Verfahren (=half Fourier single shot turbo spinecho) zur weiteren Akquisitionszeitverkürzung genutzt wird, da hierbei nur die Hälfte des Rohdatensatzes ausgelesen wird und die andere computergestützt berechnet wird.

2.1.3 Kontrastmittel in der MRT

Obwohl sich die Gewebstypen schon naturgemäß in der Protonendichte, T1- und T2-Relaxationszeit unterscheiden und der Gewebekontrast durch die Meßparameter (T_1 , T_2) weiter beeinflußt werden kann, kann die Diagnostik von Leberläsionen durch die Verwendung von Kontrastmitteln weiter verbessert werden. Dabei werden die para- und superparamagnetischen Eigenschaften dieser Substanzen ausgenutzt. Folgende Kontrastmittel stehen für die abdominelle MRT-Diagnostik zur Verfügung:

Extrazelluläre, unspezifische KM		Spezifische, hepatobiliäre KM	RES- spezifische KM
hochosmolar	Niederosmolar, nichtionisch	Gd-BOPTA (Multihance®) Gd-EOB-DTPA (Eovist®, Phase III der klin. Prüfung) Mn-DPPD (Teslascan®)	SPIO = superparamagnetic iron oxid (Endorem®, Firma Guerbet) Ferrucarbotran (Resovist®, Firma Schering, Phase III der klin. Prüfung) USPIO = ultrasmall superparamagnetic iron oxid, Ferrumoxtran, (Sinerem®, Phase III der klin. Prüfung)
Gd-DTPA (Magnevist®) Gd-DOTA (Dotarem®)	Gd-HP-DO3A (ProHance®) Gd-DTPA-BMA (Omniscan®) Gadobutrol (Gadovist®) Gadoverset amid (Optimark®)		

Tabelle 1: MRT-Kontrastmittel

2.1.3.1 Extrazelluläre, unspezifische KM

Gadolinium (Gd), ein Element aus der Reihe der Lanthanoide, induziert als paramagnetische Substanz kleine lokale Magnetfelder und führt so zur T1- und T2-Relaxationszeitverkürzung. Von paramagnetisch spricht man, wenn eine Substanz primär keine magnetischen Eigenschaften besitzt, beim Einbringen in ein äußeres Magnetfeld aber die Fähigkeit besitzt, das Magnetfeld lokal zu verstärken. Dieses Verhalten im Magnetfeld ist an das Vorhandensein von freien, ungepaarten Elektronen in der Hülle des Atoms gebunden. Diese ungepaarten Elektronen besitzen ein starkes magnetisches Moment und so genügt schon eine geringe Kontrastmittelmenge, um die Relaxation des Systems nachhaltig zu beeinflussen. Dies bleibt nicht ohne Folgen für die Signalintensitäten:

Auf T1-gewichteten Aufnahmen führt Gd zur Signalintensitätserhöhung, auf T2-gewichteten Bildern dagegen zur Signalintensitätserniedrigung. Da eine Signalintensitätserhöhung besser zu erkennen ist, und der Effekt der T1-Verkürzung überwiegt, liegt die Bedeutung von Gd vor allem in der T1-gewichteten Darstellung.

Die genannten Verbindungen bleiben aufgrund ihrer Hydrophilie im intravasalen und interstitiellen Raum mit Ausnahme des Gehirns, das sie bei intakter Blut-Hirn-Schranke nicht erreichen können. Wird also die Signalintensität bestimmter Bereiche durch das Kontrastmittel erhöht, die Umgebung bleibt aber gleich, steigert sich der Kontrast als Ausdruck der Differenz der unterschiedlichen Signalintensitäten. Liegt ein solches Verhalten vor, spricht man von einem positiven Kontrastmittel (Hammerstingl, Schwarz et al. 2001).

Gd-Komplexe kontrastieren vor allem stark vaskularisierte Bereiche (z.B.: hyper-vaskularisierte Tumoren, Entzündungsgebiete, Ödeme). In parenchymatösen Organen wie der Leber verhalten sich die extrazellulären Gd-Komplexe jedoch relativ unspezifisch. Sie verteilen sich im gesamten Extrazellulärraum und führen so zu einem generellen Signalintensitätsanstieg des Organs. In Bezug auf fokale Leberläsionen ist eine Verbesserung der Differentialdiagnose belegt, eine Erhöhung der Detektionsrate jedoch nicht (Lee 1998) (Cardoza JD 1999).

Die Bindung von Gd an die verschiedenen Komplexbildner muß erfolgen, da freies Gd kolloidale Partikel formen kann, die vom retikuloendothelialen System aufgenommen werden könnten, wodurch seine Toxizität deutlich zu Tage treten würde.

2.1.3.2 Hepatobiliäre KM

Da diese Substanzen lipophiler sind, werden sie nicht ausschließlich renal eliminiert, sondern werden, zumindest zu einem gewissen Teil, in die Hepatozyten aufgenommen und anschließend hepatobiliär ausgeschieden. Dies führt zum Signalintensitätsanstieg des gesunden Lebergewebes, wohingegen leberfremde oder abnorme Bereiche (Lebermetastasen, gering differenzierte Hepatozelluläre Karzinome) unverändert bleiben, da sie keine, beziehungsweise abhängig von ihrem Differenzierungsgrad, weniger funktionstüchtige Hepatozyten enthalten. Damit erscheint normales Lebergewebe hell, Tumorgewebe dunkel. Ein Nachteil dieser Kontrastmittel ist jedoch, daß die Aufnahme in die Hepatozyten von möglicherweise vorhandener biliärer Obstruktion beeinflußt wird, wobei der Kontrastmitteleffekt geringer wird. Eine ausgeprägte Cholestase stellt sogar eine Kontraindikation dar. Eine gewisse Sonderstellung nimmt Mn-DPDP ein, das eine insgesamt sehr geringe Hepatospezifität aufweist, und neben Leberdiagnostik auch in der Bildgebung des Pankreas eingesetzt werden kann, da es von Pankreaszellen ebenfalls aufgenommen wird.

2.1.3.3 RES-spezifische KM

Da SPIO (=superparamagnetic iron oxid) Gegenstand unserer Untersuchungen war, soll etwas ausführlicher auf die Eigenschaften dieser Substanzgruppe eingegangen werden: SPIO-Partikel führen aufgrund lokaler Störmagnetfelder vor allem zu einer T2-Relaxationszeitverkürzung, so daß es zum Signalabfall der kontrastierten Bereiche auf T2-gewichteten Bildern kommt, was als negatives Kontrastmittelverhalten bezeichnet wird. Dieser Effekt zeigt sich besonders auf T2- und Protonendichte-gewichteten Aufnahmen. Weniger ausgeprägt ist die T1-Relaxationszeitverkürzung, durch die ein Signalintensitätsanstieg auf T1-gewichteten Bildern erklärbar wird, so daß dieser T1-Effekt meist nicht ausgenutzt wird (Ausnahme: USPIO). Er wird aber doch schon alleine an der hyperintensen Darstellung der Lebergefäße auf T1-Aufnahmen deutlich (Urhahn, Adam et al. 1996) und wird vermutlich durch die Fraktion der ebenfalls enthaltenen, sehr kleinen Partikel ausgelöst. Beide Effekte sind konzentrationsabhängig (Small, Nelson et al. 1993; Muller, Reimer et al. 1998).

Superparamagnetische Eigenschaften erreicht man durch Größenreduktion ferromagnetischer Substanzen. Sie führen durch ihre parallele Ausrichtung im äußeren Magnetfeld des MRT-Geräts zur lokalen Intensivierung der Magnetfeldstärke, und zwar in noch größerem Ausmaß als paramagnetische Stoffe, wie Gd. Bei Entfernung des äußeren Magnetfeldes verlieren sie ihre Ausrichtung und kehren in ihren ungeordneten Zustand zurück, im Gegensatz zu ferromagnetischen Substanzen, wie metallisches Eisen, das dann eine Restmagnetisierung beibehält.

SPIO erhält seine Eignung zur Leberdiagnostik dadurch, daß die Partikel mit hoher Affinität von den retikuloendothelialen Zellen der Leber (Kupffer'sche Zellen) phagozytiert werden. Daneben werden sie noch in geringerem Umfang von den RES-Zellen der Milz, Knochenmark und der Lymphknoten aufgenommen. Lebermetastasen und HCC-Zellen (abhängig vom Differenzierungsgrad) besitzen aber keine funktionstüchtigen RES-Zellen, so daß sie kein SPIO aufnehmen und deren Signalintensität im Gegensatz zum umgebenden Lebergewebe gleich bleibt und keinen Signalabfall zeigt. Dadurch erscheint Tumorgewebe hell (=hyperintens), gesundes Lebergewebe dunkel (=hypointens). Durch das Ausmaß der SPIO-Aufnahme einer Läsion, ist sogar eine Beurteilung des Differenzierungsgrades, beispielsweise beim HCC denkbar (Imai, Murakami et al. 2000). Im Rahmen dieser „Funktions“-Diagnostik nehmen gering differenzierte Läsionen wenig bis kein, hoch differenzierte mehr SPIO auf. Metastasen anderer Primärtumoren zeigen als leberfremdes und damit RES freies Gewebe gar keine SPIO-Phagozytose. Eine biliäre Obstruktion beeinflußt das Kontrastmittelverhalten nicht.

In Endorem® (Firma Guerbet, Aulnay-sous-Bois) sind mittels Dextran stabilisierte Fe_2O_3 (Maghemit)/ Fe_3O_4 (Magnetit)-Partikel mit einer durchschnittlichen Größe von 60-150nm (± 30 nm) enthalten. Die Eisenkristalle selbst sind 4-5nm groß. Während die Größe der Eisenpartikel für die superparamagnetischen Eigenschaften verantwortlich ist, bedingt die Partikelgröße die pharmakokinetischen Eigenschaften von Endorem®, also die Geschwindigkeit der Phagozytose durch die RES-Zellen. Durch die Dextran-Beschichtung wird eine Aggregation der Partikel verhindert. Citrat ist ebenfalls ein Stabilisator, da die Partikel dadurch negativ aufgeladen werden und sich so gegenseitig abstoßen. Der Zusatz von Mannit dient der Isotonisierung.

Endorem® setzt sich folgendermaßen zusammen:

Eisenoxid	1,12 g	ph: 6.0-8.0
Dextran 10	0,76 g	Viskosität: 1,3 mPa/s (20°C)
Citrat	0,034 g	Osmolalität: 340 mOsm/kg
Mannitol	6,13 g	
Aqua	ad 100 ml	

Üblich ist eine Dosierung von 15 μmol pro kg Körpergewicht. Zur Applikation wird die erforderliche Menge in 100ml 5 prozentiger Glucoselösung suspendiert und langsam über einen Zeitraum von 30 Minuten mittels einer Filterkanüle intravenös infundiert, um das Auftreten einer Hypertonie zu verhindern. Weitere mögliche Nebenwirkungen sind: Rückenschmerzen, vor allem im Lumbalbereich (bis 4,8%), Brustschmerzen (1,5%), Hitzegefühle (1%), Wärme (1%), Atemnot (0,7%), leichte Blutdruckveränderungen (0,7%), Kopfschmerzen (0,6%), Übelkeit (0,6%) und, sehr selten, anaphylaktische Reaktionen (Hypotonie, Atemnot, Flush, Urtikaria, Gesichtsödeme, Hautausschlag) (Helmberger, Semelka et al. 2001). Letztere scheinen eine allergische Reaktion auf die Hülldextrane darzustellen, die Ätiologie der Rückenschmerzen ist dagegen unbekannt. Sie scheinen aber durch eine zu hohe Infusionsgeschwindigkeit getriggert zu werden. Der optimale Bildakquisitionszeitpunkt liegt zwischen 30 Minuten und 6 Stunden nach dem Ende der Infusion und wird durch die Phagozytose der Partikel in die RES-Zellen bestimmt.

Bei Resovist® (Firma Schering) scheint die Verträglichkeit von SPIO noch besser zu sein und auch eine schnelle, unverdünnte Applikation als Bolus weitgehend ohne das Auftreten von Nebenwirkungen möglich zu sein (Muller, Reimer et al. 1998). Damit eignet es sich zur pseudodynamischen MRT. Möglich wurde dies durch die

Verwendung von Carboxydextran anstatt Dextran. Die Partikelgröße liegt im Durchschnitt bei 60 nm.

Der Abbau von SPIO erfolgt im Rahmen des physiologischen Eisenstoffwechsels, durch zum Beispiel Einbau ins Hämoglobin. Wobei die zugeführte Eisenmenge den körpereigenen Eisenpool nicht signifikant ändert. So führt man dem Körper bei der üblichen Dosierung von $15\mu\text{mol Fe/kg KG}$ ungefähr 840ng Fe/kg KG zu. Der normale Eisenpool beträgt dagegen $35 - 50\text{mg/kg KG}$. Die Veränderungen im Eisenstoffwechsel des Körpers sind also geringfügig und vorübergehend. Es zeigt sich beispielsweise ein Anstieg des Serumseisens, ein Ferritin-Anstieg und eine Abnahme der Eisenbindungs Kapazität. Insgesamt schadet die Eisenzufuhr durch Endorem® dem Körper nicht (Laniado und Chachuat 1995).

USPIO (ultrasmall superparamagnetic iron oxid) weisen eine verlängerte Verweildauer in der Blutbahn auf, vermutlich weil sie aufgrund der geringeren Partikelgröße von 17-20nm bei ebenfalls 4-5nm großen Eisenkristallen im Inneren, nicht sofort vom RES erkannt werden. Außerdem besitzen sie eine höhere Affinität zum gesunden Lymphknotengewebe, so daß eine Differenzierung in gutartig oder bösartig vergrößerte Lymphknoten möglich scheint (Guimaraes, Clement et al. 1994). Die Bedeutung von USPIO liegt dabei in der MR-Angiographie (vaskuläre und gut vaskularisierte Strukturen zeigen sich aufgrund des oben erwähnten T1-Effekts auf T1 gewichteten Aufnahmen signalreich) und in der Differenzierung von tumorbefallenen Lymphknoten von gesunden, wobei Lymphknotenmetastasen signalreich dargestellt werden (Laniado und Kopp 1997).

2.2 Spiralcomputertomographie

Die Computertomographie ist die am meisten verwendete Methode zur Detektion von fokalen Leberläsionen (Lee 1998), respektive zur Abklärung unklarer Befunde aus der Sonographie. Ausschlaggebend für den Gewebekontrast ist dabei die Röntgendichte der verschiedenen Gewebearten. Zur quantitativen Erfassung werden die Dichtewerte zur Röntgenabsorption des Wassers in Beziehung gesetzt, und als Hounsfield-Einheiten wiedergegeben (nach Sir Godfrey Newbold Hounsfield, Erfinder der Computertomographie und Nobelpreisträger der Medizin). Dabei wird Wasser die Dichte Null zugeordnet, alle Gewebe mit dichterer Struktur erhalten positive Werte, alle weniger dichte Materialien negative Werte.

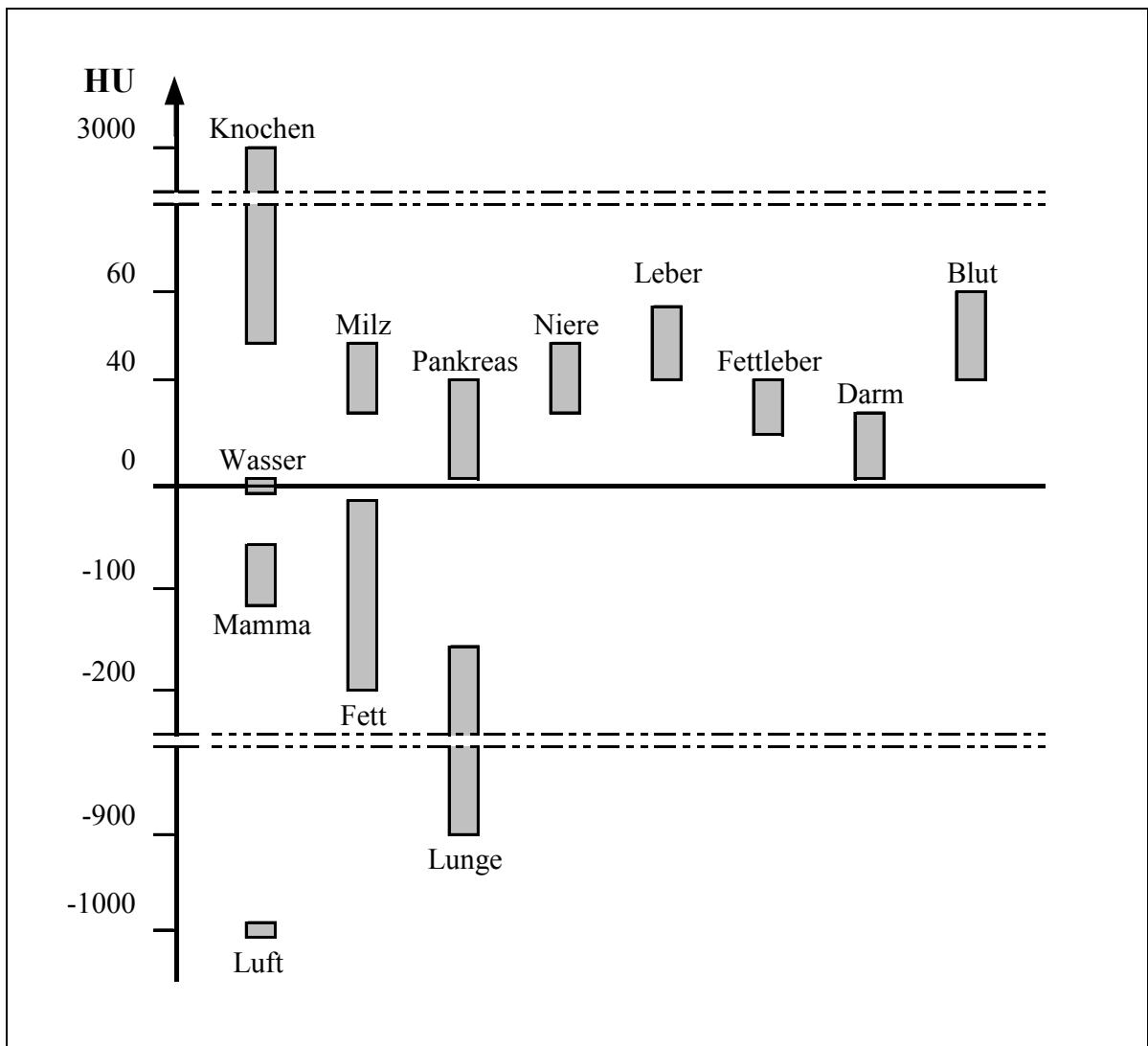


Abbildung 5: Hounsfield-Einheiten nach (Hofer 1997)

Als Standard für die Leberdiagnostik gilt das biphasische, kontrastmittelverstärkte Spiralcomputertomogramm, bei dem eine arterielle und eine portalvenöse Kontrastmittelphase nach der maschinellen i.v.-Injektion eines Kontrastmittelbolus (z.B.: 1,0 – 1,5ml/kg/KG, Injektionsgeschwindigkeit: 4-6ml/sec) aufgenommen wird. Beim Spiral-CT erfolgt die Erfassung der Rohdaten bei kontinuierlichem Tischvorschub. Der Vorteil dieser Technik ist die verkürzte Meßzeit, so daß eine Untersuchung in Atemanhaltetechnik möglich wird. Außerdem wird ein kontinuierlicher, lückenloser Rohdatensatz erzeugt, der später bei der Bildrekonstruktion eine Berechnung auch dünner Schichten und geringer Schichtabstände bis hin zur überlappenden Schichtdarstellung erlaubt. Somit gelingt auch der Nachweis selbst kleiner Läsionen (bis 3mm Durchmesser).

Für die arterielle Phase erfolgt der Scanstart circa 15-20 Sekunden nach der Applikation des Kontrastmittelbolus. Dabei wird nichtionisches, iodhaltiges Röntgenkontrastmittel (z.B. Ultravist®, Solutrust®, Firma Schering AG) verwendet. In dieser Phase können hypervaskularisierte Metastasen detektiert werden, wie sie zum Beispiel bei von Nierenzell-, Mamma-, Pankreasinselzellkarzinom-, Melanom- oder Sarkomerkrankungen vorkommen können. Gefäßreich sind ebenso FNH, Adenom und auch das Hepatozelluläre Karzinom. Die Metastasen erscheinen dabei heller (=hyperdens) als das umgebende Lebergewebe, gleichen sich aber im weiteren Untersuchungsverlauf dem Lebergewebe an, da dieses dann selbst vermehrt kontrastiert wird. Dies beruht auf der Tatsache, daß sie meist eine arterielle Blutversorgung über die Arteria hepatica aufweisen, während die Blutzufuhr des normalen Lebergewebes hauptsächlich über die Vena portae erfolgt (Arteria hepatica: 20-25% der Blutzufuhr zur Leber, Vena portae: 75-80% der Blutzufuhr zur Leber (Greenway and Stark 1971)). Nach dem Kontrastmittelbolus wird das Versorgungsgebiet der Arteria hepatica früher kontrastiert als das der Venae portae, da hier zuerst noch die Milz und die Mesenterialorgane passiert werden müssen. Zu diesem Zeitpunkt sind also die kontrastierten Metastasen hyperdens gegenüber dem noch nicht kontrastierten Lebergewebe. Beginnt jedoch der Kontrastmittelzustrom über die Vena portae, erhält auch das Lebergewebe Kontrastmittel und Läsionen sowie Lebergewebe können isodens erscheinen (Baron 1994).

Weitaus häufiger sind hypovaskularisierte Metastasen (z.B. Metastasen von Primärtumoren aus dem GI-Trakt), die in der portalvenösen Phase (Scanstart circa 40-70 Sekunden nach Kontrastmittelbolus) sichtbar werden, und zwar dunkler (=hypodens) als die Umgebung. Dieses Verhalten lässt sich auf eine schnelle Kontrastierung der Leber über die Vena portae erklären, während die unversorgten Metastasen nur in minimalem Ausmaß Kontrastmittel über die Arteria hepatica erhalten (Baron 1994). Eine wichtige Voraussetzung ist dabei eine schnelle Kontrastmittelapplikation, da sonst eine Vermischung der Perfusionsphasen erfolgt.

Für unsere Fragestellung, der Detektierbarkeit und Differenzierbarkeit maligner und benigner Leberläsionen, sind diese beiden Phasen ausreichend. Weitere CT-Untersuchungstechniken bleiben speziellen Fragestellungen vorbehalten:

- In der nativen CT ohne Verwendung von Kontrastmittel sind Verkalkungen, sowie frische Blutungen (Unfallpatient, Trauma) besser beurteilbar.
- Die späte Äquilibriumsphase zeigt Läsionen mit Kontrastmittelretention, zum Beispiel kavernöse Hämangiome, ist aber im klinischen Alltag durch die lange Untersuchungszeit relativ unpraktikabel und aufgrund des geringen diagnostischen Zugewinns nicht nötig.

- CT-Verfahren mit gezielter Kontrastmittelapplikation in die Arteria hepatica, wie die CT-Arteriographie (=CTA), oder in die Arteria mesenterica superior bzw. Arteria lienalis, wie die CT-Arterio-Portographie (=CTAP), erlauben bezüglich OP-Planung und Erkennung kleiner Läsionen diagnostischen Zugewinn (Vullierme, Abdelouafi et al. 1997), stellen aber aufgrund der notwendigen Katheterisierung invasive Verfahren dar, die die Routinediagnostik übersteigen.

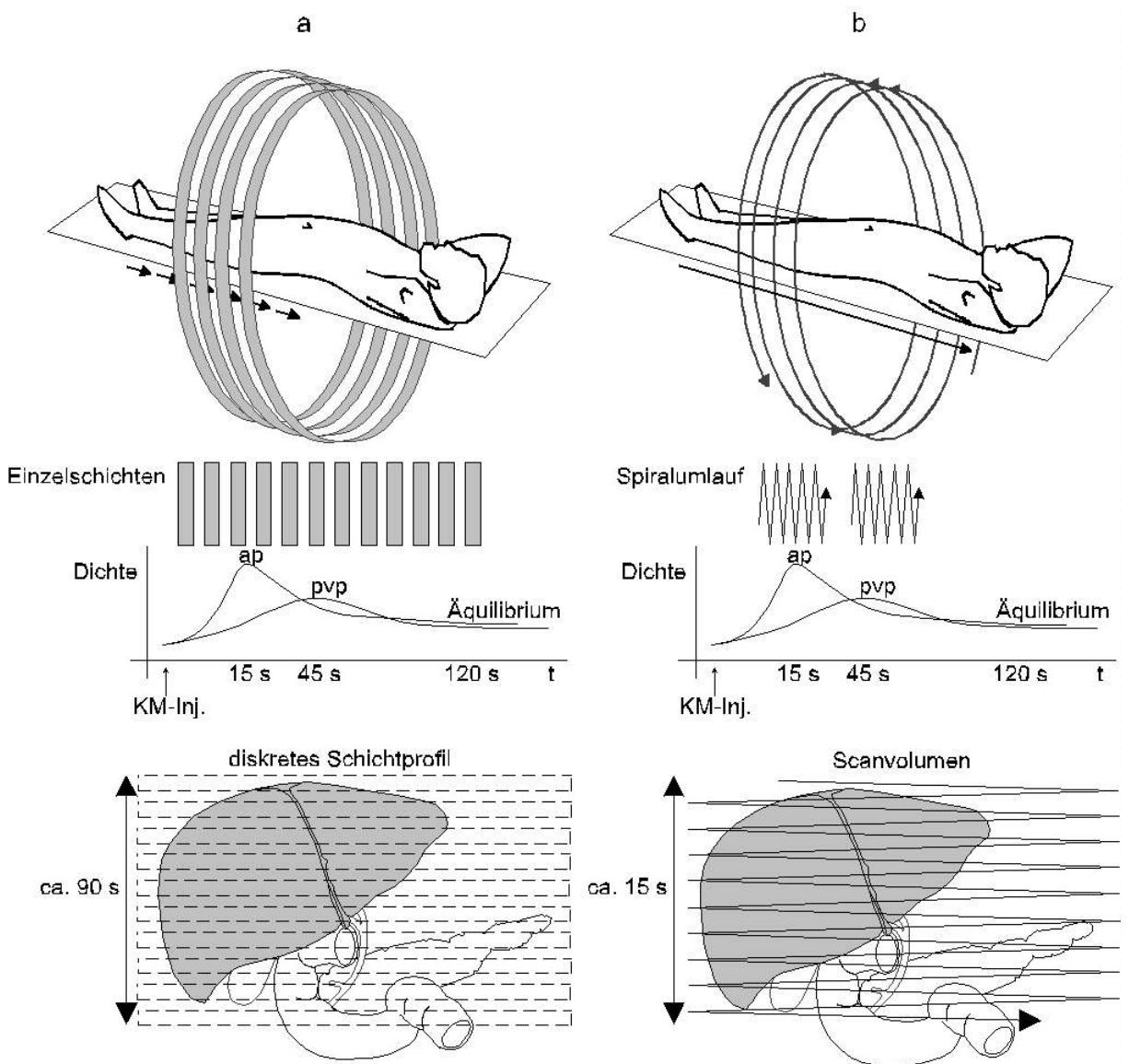


Abbildung 6: Sequentielle (a) und Spiral-CT (b): In Abhängigkeit vom Scanmodus wird eine Organregion mit einem diskreten Schichtprofil (a) oder als gesamtes Volumen (b) erfaßt. Die Möglichkeit, die Perfusionssphasen der Leber bildgebend zu trennen wird durch die Geschwindigkeit des Scanvorganges bestimmt (ap = arterielle Perfusionssphase, pvp = portalvenöse Perfusionssphase)

2.2.1 Kontrastmittel in der Spiral-CT

Die Verwendung intravenös verwendbarer Kontrastmittel und deren Applikation mittels automatischer Pumpensysteme mit einstellbarer Flußrate, hat sich zum Standard in der Abdomendiagnostik entwickelt. Üblicherweise werden Kontrastmittelmengen zwischen 1 und 1,5 ml je kg Körpergewicht und Flußraten zwischen 4 und 6 ml pro Sekunde verwendet. Wegen ihrer besseren Verträglichkeit und geringerer Häufigkeit von unerwünschten Nebenwirkungen wie Schwindel, Übelkeit und Erbrechen, werden trotz des höheren Preises die nichtionischen, jodhaltigen Kontrastmitteln gegenüber den ionischen bevorzugt. Alle Substanzen verbleiben im Intravasalraum bzw. Interstitium und werden über die Nieren wieder ausgeschieden. Somit gelingt auch mittels Kontrastmittelanreicherung und folglich Intensitätszunahme (=KM-Enhancement) die Darstellung pathologischer Gewebsveränderungen wie zum Beispiel Störungen der Blut-Hirn-Schranke, Randgebiete von Abszessen oder inhomogenes Kontrastmittelverhalten in tumorösen Prozessen. Typischerweise werden zudem niedrigosmolare Produkte verwendet wie die Jodmonomere: Iopentol (Imagopaque 300[®]), Iomepol (Imeron 300[®]), Iohexol (Omnipaque 300[®]), Iopamedol (Solutrust 300[®]), Iopromip (Ultravist 300[®]) oder Dijoddimerverbindungen wie: Iotrolan (Isovist 240/300[®]), Iodixanol (Visipaque 270[®]).

Vor der Anwendung aller genannten Substanzen sollte auf die Evaluation der Nierenfunktion, der Schilddrüsenwerte und einer anamnestisch bereits bekannten Kontrastmittelallergie geachtet werden.

2.3 Anatomisch-pathologische Grundlagen

2.3.1 Leberanatomie und Segmenteinteilung

Mit circa 1,5kg stellt die Leber das größte parenchymatöse Organ des menschlichen Körpers dar. Neben der Gallesekretion hat die Leber zentrale Bedeutung für den Fett- und Eiweißstoffwechsel, zum Beispiel bei der Synthese von Gerinnungsfaktoren und anderen Plasmabestandteilen. Durch Speicherung von Glykogen, gegebenenfalls dessen Auf- bzw. Abbau und Abgabe von Glucose ans Blut, nimmt sie entscheidend am Glucosestoffwechsel teil. Darüberhinaus spielt die Entgiftungsfunktion der Leber für endogene sowie exogene Substanzen eine überaus wichtige Rolle.

Die Leber liegt im rechten Oberbauch und ist bis auf die Area nuda, die am Zwerchfell fixiert ist, mit Peritoneum bedeckt. Somit hat sie kranial und ventral Kontakt zum Zwerchfell, kaudal und dorsal zu den Baucheingeweiden. Eine Besonderheit stellt die

Blutversorgung der Leber dar, die zu 25% durch die Arteria hepatica und zu 75% durch die Vena portae erfolgt (Greenway and Stark 1971). Durch das Ligamentum falciforme wird sie, rein anatomisch, in einen großen rechten, sowie einen kleineren linken Leberlappen unterteilt. Funktionell bevorzugt man die Einteilung der Leber in Segmente nach Cuinaud. Dabei werden die Segmentgrenzen von den drainierenden Lebervenen gebildet. Im Zentrum der einzelnen Segmente befinden sich die Äste der Arteria hepatica, sowie der Vena portae. Für die Lagebeschreibung von Leberläsionen und für die Operationsplanung hat diese Einteilung enorme Bedeutung.

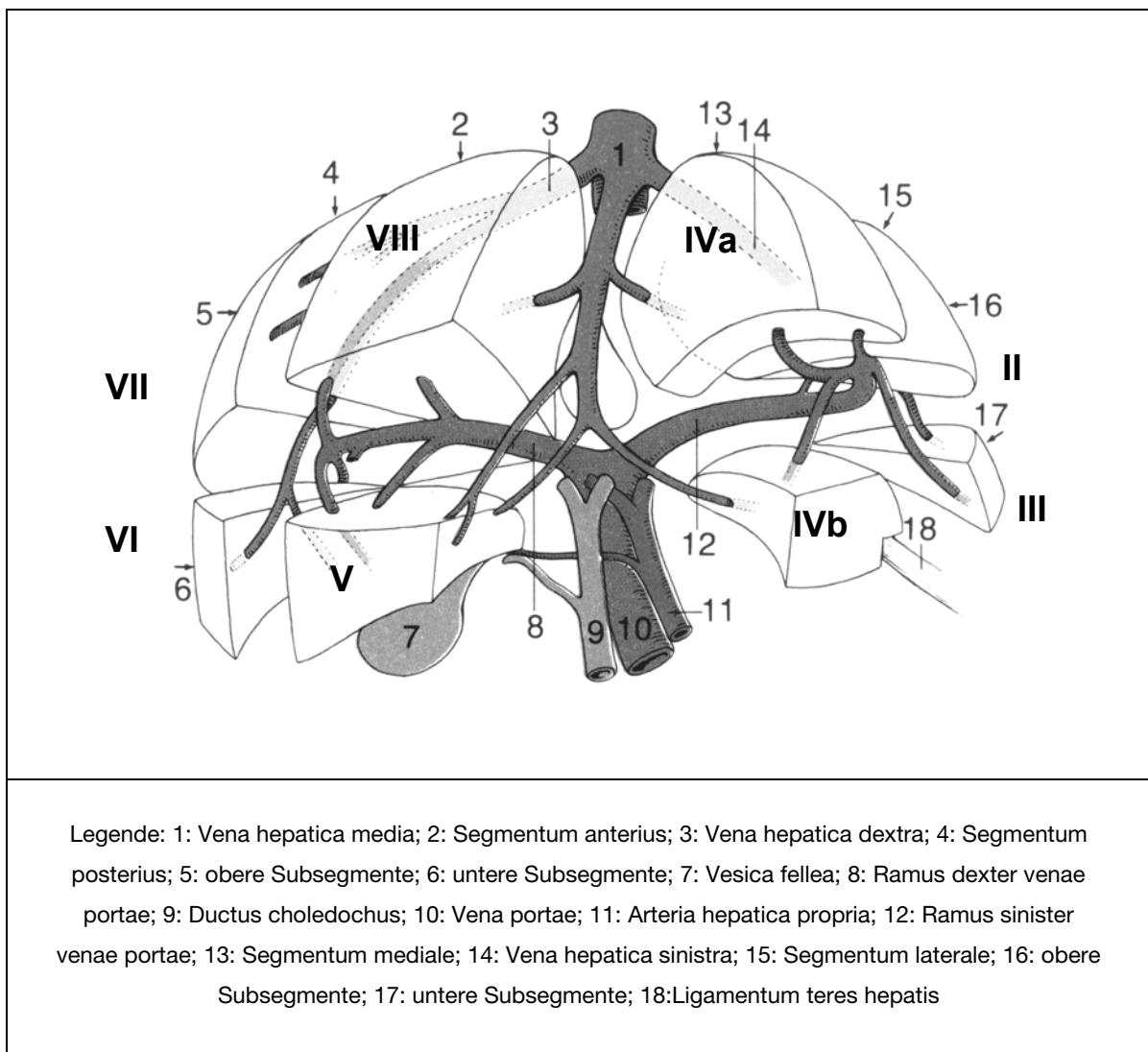


Abbildung 7: Segmenteinteilung nach Cuinaud (Rauber 1987)

2.3.2 Fokale Leberläsionen

Fokale Leberläsionen, also Läsionen, die sich zumindest im Anfangsstadium auf einen bestimmten Bereich der Leber erstrecken, im Gegensatz zu diffusen Veränderungen, lassen sich nach verschiedenen Gesichtspunkten einteilen. Zunächst kann man zwischen primären und sekundären Tumoren unterscheiden. Während primäre Läsionen vom Lebergewebe (Hepatozyten, Gallengangsepithelien, Kupffersche Zellen, Endothelzellen, Makrophagen, Bindegewebszellen) selbst abstammen, stellen sekundäre Tumore Metastasen anderer Primärtumore dar.

Weitere wichtige Kriterien sind Dignität und abstammende Zellreihe:

	hepatzellulär	cholangiozellulär	mesenchymal
benigne	Hepatozelluläres Adenom (=HCA)	Leberzysten	Hämangiom
	Fokal noduläre Hyperplasie (=FNH)	Polyzystische Lebererkrankungen	Hämangioendotheliom
	Regeneratknoten	Zystadenom	Lymphangioma
	Knotige Hyperplasie	Gallengangssadenom	Fibrom
maligne	Hepatozelluläres Karzinom (=HCC)	Cholangiozelluläres Karzinom (=CCC)	Malignes fibröses Histiozytom
	Fibrolamelläres HCC	Zystadenokarzinom	Angiosarkom
	Sklerosierendes HCC		Fibrosarkom
	Hepatoblastom		Lymphom
	Lebersarkom		Leiomyosarkom

Tabelle 2: Übersicht: Fokale Leberläsionen

Als weitere, eher seltene Befunde können noch bakterielle Leberabszesse oder durch Parasiten hervorgerufene Läsionen, wie Amöbenabszesse oder Echinokokkuszysten, genannt werden.

2.3.2.1 Zysten:

Zysten sind flüssigkeitsgefüllte Hohlräume, die mit Gallengangsepithel ausgekleidet sind. Sie stellen meist klinische Zufallsbefunde dar, die kaum Krankheitswert besitzen. Eine Ausnahme davon stellt das massiv gehäufte Auftreten von Zysten in der Leber und in anderen inneren Organen im Rahmen angeborener polyzystischer Erkrankungen dar. In den meisten Fällen sind die Zysten seit Geburt vorhanden, sie können aber auch erworben sein und Residuen vorangegangener Entzündungen oder Traumen darstellen. Zysten sind mit allen bildgebenden Verfahren sicher diagnostizierbar, sofern folgende charakteristische Merkmale vorliegen:

- Ultraschall: echofreies, rundliches Areal mit glatter Begrenzung und dorsaler Schallverstärkung
- CT: runde, glatt begrenzte Läsionen, deren Inhalt dieselbe Dichte wie Wasser aufweisen
- MRT: T1 gewichtete Aufnahmen: hypointens, T2 gewichtete Aufnahmen: hyperintens, bei glatter Begrenzung und rundlicher Gestalt.

Durch den charakteristischen Ultraschallbefund erübrigt sich meist eine weitergehende Abklärung der Befunde.

2.3.2.2 Hepatozelluläre Adenome (HCA) und Fokal Noduläre Hyperplasie (FNH):

Adenome bestehen aus weitgehend regelgerecht aufgebauten glykogen- und fettreichen Hepatozyten mit komprimierten Sinusoiden, jedoch ohne Portalfelder, ohne Gallengänge und ohne terminale Venen (Riede/Schaefer 1993). Nur bei einem Teil der HCAs scheint ihr Auftreten mit der Einnahme östrogenhaltiger, oraler Kontrazeptiva korreliert zu sein. Es besteht Ruptur- und Blutungsgefahr, insbesondere bei großen Läsionen. Auch Nekrosen kommen nicht selten vor. Im überwiegenden Teil sind Frauen betroffen (9f : 1m).

Eine Entartung von Adenomen zu Hepatozellulären Karzinomen ist mehrfach beschrieben, weswegen bei starker Größenzunahme eine Resektion trotz des meist gutartigen klinischen Verlaufs angestrebt wird (Karhunen 1986).

Adenome zeigen in Ultraschall und CT aufgrund ihres hohen Gehaltes an Hepatozyten oft ein ähnliches Verhalten wie das gesunde Lebergewebe selbst. Meist lässt sich eine

homogene Begrenzung der Läsion, beziehungsweise eine Pseudokapsel darstellen. Eventuell vorhandene Nekrosen oder Blutungsareale stellen sich im Ultraschall echoarm dar, im CT hyperdens und bieten insgesamt ein „buntes“ Bild der Binnenstruktur der Läsion.

In der MRT stellen sich die Adenome auf den T1 gewichteten Aufnahmen signaliso- bis mäßig hyperintens dar. Meist lässt sich die Binnenstruktur hier besser darstellen als im CT. Nach SPIO-Gabe zeigt die Läsion ein zum Lebergewebe gleichsinniges Verhalten. In der hepatobiliären Funktionsszintigraphie entsteht ein Speicherdefekt, da im Adenom Gallengänge fehlen, beziehungsweise nur in geringem Ausmaß vorhanden sind.

Auch bei der FNH diskutiert man einen wachstumsfördernden Effekt der oralen Kontrazeptiva auf bereits bestehende Läsionen dieser Art, für deren Entstehung vermutlich eine Gefäßmalformation verantwortlich ist. Eine FNH ist ein gemischter benigner Tumor aus Hepatozyten, Kupffer'schen Zellen, Gallengangszellen und sternförmig vom Zentrum zur Peripherie hin ausstrahlenden Bindegewebssepten. Im Zentrum der Läsion wird oft die Gefäßanomalie, der sogenannte Nidus, sichtbar. Eine Entartungstendenz besteht nicht.

Im Ultraschall zeigt sich der Tumor meist echoarm, zum Teil auch isoechogen zum Lebergewebe, mit echogenem Rand, als Ausdruck einer durch Kompression des übrigen Gewebes entstandenen Pseudokapsel. Als charakteristisch gilt das Vorhandensein des zentralen Nidus, der auch in CT und MRT nachweisbar ist. Im nativen CT stellt die FNH sich hypodens bis isodens dar, nach Kontrastmittelgabe hyperdens mit besonders auf frühen Aufnahmen radiärer Kontrastmittelauflösung von zentral nach peripher (=Blush) unter Aussparung des hypodens Nidus. Im MRT erscheint die Läsion isointens mit hypointensem (T1) oder hyperintensem (T2) Nidus. Oft ist eine Abgrenzung zum Adenom schwierig.

2.3.2.3 Hämangiome

Das Hämangiom ist der häufigste benigne Lebertumor, dessen Inzidenz bis zu 20% beträgt. Es ist vaskulären Ursprungs und ist mit Endothel ausgekleidet (Thomas 1992), darüberhinaus sind noch bindegewebige Anteile enthalten. Frauen sind häufiger betroffen als Männer (5f :1m). Die Hämangiome können einzeln oder multipel auftreten und sind meist Zufallsbefunde, da sie selten Symptome verursachen. Bei großen kavernösen Hämangiomen besteht manchmal Blutungs- und Thrombosierungsgefahr. Im Ultraschall stellt sich das Hämangiom echoreich dar, mit scharf begrenztem, zum Teil gelapptem Rand. Oft findet man in unmittelbarer Nachbarschaft zum Hämangiom die drainierende, nicht gestaute Lebervene. Im nativen CT ist das Hämangiom

hypodens, nach Kontrastmittelgabe kommt es oft zum sogenannten „Irisblendenphänomen“: Zunächst erfolgt eine Kontrastierung der peripheren Bereiche, im weiteren Verlauf der Untersuchung werden nach und nach die zentralen Bereiche hyperdens. Die Kontrastmittelanflutung erfolgt also konzentrisch von außen nach innen. Wird noch eine späte Äquilibriumsphase durchgeführt, tritt oft aufgrund einer Kontrastmittelretention (=pooling) in den kavernösen Hohlräumen des Hämangioms eine Hyperdensität der Läsion ein. Bei der MRT-Untersuchung beobachtet man eine hypointense Darstellung (T1), beziehungsweise eine hyperintense Darstellung (T2). Zum Teil ähneln die Hämangiome im Kontrastverhalten den Zysten. Szintigraphisch ist das Hämangiom aufgrund seines Blutreichtums mit der Blutpoolszintigraphie diagnostizierbar. Dabei werden Technetium-99 markierte Erythrozyten verwendet, die sich in den Hohlräumen der Läsion sammeln.

2.3.2.4 Lebermetastasen

Lebermetastasen gehören zu den häufigsten Leberläsionen, schließlich ist die Leber, nach der Lunge, das am zweithäufigsten von Metastasen befallene Organ des Menschen (Lee 1998). Bei 40% der malignen Erkrankungen kommt es zum metastatischen Befall der Leber (Grundmann 1986). Sie entstehen zum einen auf hämatogenem Weg: Ausgehend von Primärtumoren im Magen-Darm-Bereich über Metastasierung vom Pfortadertyp, bei anderen Primärtumoren auch über den Lungen- oder Vena cava-Typ. Dabei erreichen metastatische Zellen von z.B. Bronchial-, Mamma-, Ösophagus- oder Schilddrüsenkarzinomen die Leber über die Arteria hepatica. Wegen der langsamen Flußgeschwindigkeit des nährstoffreichen Blutes aus dem Gastrointestinaltraks in den Sinusoiden, bietet die Leber den Tumorzellen geradezu ideale Wachstumsbedingungen.

Lymphogene Metastasen gehen meist von Karzinomen der Gallenwege oder des Magen-Pankreas-Bereichs aus. Gallenblasen- oder Gallengangskarzinome können auch direkt, per continuitatem in die Leber einbrechen. Auch eine Infiltration der Leber im Rahmen von Leukämien oder malignen Lymphomen ist möglich, und aufgrund der guten Durchblutung der Leber und ihrer Beteiligung am retikulo-endothelialen System leider sogar häufig.

Am häufigsten finden sich Metastasen von Karzinomen des Gastrointestinaltrakts, der Lunge und der weiblichen Brust.

Man unterscheidet je nach dem Grad der Gefäßneubildung hyper- beziehungsweise hypovaskularisierte Metastasen. Hypovaskularisierte Metastasen werden oft von Nierenzell-, Mamma-, und Pankreasinselzellkarzinomen gebildet, daneben auch noch durch Sarkome, maligne Melanome oder Lymphominfiltate. Hypovaskularisiert sind

dagegen die meisten übrigen Metastasen, vor allem die von Primärtumoren des Gastrointestinaltrakts. Außerdem kommen noch zystische Metastasen vor, zum Beispiel im Rahmen von folgenden Erkrankungen: Ovarialkarzinom, kleinzelliges Lungenkarzinom, Leiomyosarkom, Colonkarzinom, malignes Melanom und Carcinoid. Metastasen zeigen oft folgende Merkmale: Nekrosebereiche, Einblutungen, Hämorragien, Verkalkungen, unscharfe Begrenzung. Außerdem besitzen sie raumfordernden Charakter: Sie verdrängen oder invadieren Gefäße, verlegen die Gallengänge und verursachen so eine Cholestase. Liegen sie an der Leberoberfläche, verändern sie die Form der Leber. Im Allgemeinen sind klinische Zeichen wie Ikterus, oder auch Veränderungen der Leberserumwerte jedoch Spätsymptome, was der bildgebenden Diagnostik enorme Bedeutung verleiht.

Im Ultraschall können Metastasen sowohl echoarm, als auch echoreich erscheinen, wobei manchmal ein echoärmer Randsaum (= Halo-Sign) darstellbar ist. Im biphasischen Spiral-CT demarkieren sich die häufigeren hypovaskularisierten Metastasen in der portalvenösen Phase als hypodense (=dunklere) Areale, da in dieser Phase das normale Lebergewebe über die Vena portae kontrastiert wird, während die Kontrastmittelauflaufung der unversorgten Metastasen (meist über die Äste der Arteria hepatica versorgt) nur langsam erfolgt.

Die hypervaskularisierten Metastasen stellen sich dagegen besser in der arteriellen Phase dar, und zwar hyperdens (=heller), da sie früher Kontrastmittel erhalten als das zum größten Teil (70%) über die Vena portae versorgte Lebergewebe. In dieser Phase haben sich die Dichteunterschiede des arteriellen, portalvenösen und venösen Gefäßbettes noch nicht einander angeglichen. Oft findet man noch folgende Malignitätszeichen: Randenhancement und irreguläre Randsäume.

In der nativen MRT erscheinen die Metastasen in den T1 gewichteten Aufnahmen hypointens bis isointens, in den T2 gewichteten dagegen mäßig hyperintens. Mit SPIO-haltigem Kontrastmittel demarkieren sich die Metastasen auf T2-gewichteten Bildern aufgrund fehlender SPIO-Aufnahme hyperintens gegenüber dem dunklen Lebergewebe (Signalabfall durch SPIO!).

2.3.2.5 Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Das HCC stammt von den Hepatozyten ab und ist somit ein primärer Lebertumor. Sein Auftreten ist assoziiert mit Alkoholabusus, Virushepatitiden (v.a. Hepatitis C) und der Aufnahme von Schimmelpilzgiften (Aflatoxine). Außerdem scheint eine Zirrhose als Cokarzinogen zu wirken. Auch eine vorbestehende Hämochromatose ist ein Risikofaktor. Gehäuft kommt diese Erkrankung in Südostasien, sowie in Zentralafrika vor. Männer sind etwa viermal so häufig betroffen wie Frauen.

Man beobachtet solitäre, noduläre, fokale oder multifokale Tumorknoten, sowie manchmal auch eine diffuse Ausbreitung über das gesamte Lebergewebe. Außerdem unterteilt man noch in hoch, mittel oder gering differenzierte Formen. Es besteht eine eher geringe Metastasierungsneigung, betroffen ist dann meist Lunge, Gehirn, Knochen und Nebennieren.

Unter den Laborparametern spielt zur Diagnose und vor allem als Verlaufskontrolle das α -Fetoprotein (AFP) eine große Rolle, da bei 50-70% der betroffenen Patienten eine AFP-Erhöhung auftritt. Weil aber auch Hodenkarzinome einen AFP-Anstieg verursachen können, und wie erwähnt nicht alle HCC-Erkrankungen mit einem AFP-Anstieg einhergehen, bleibt die Diagnose des HCC eine Domäne der bildgebenden Diagnostik. Außerdem ist die Abklärung der genauen räumlichen Ausdehnung des Tumors für die Abwägung der Therapieoptionen (Leberteilresektion, Chemoembolisation, Chemotherapie) von entscheidender Bedeutung. Die Kriterien zur Resezierbarkeit maligner Leberprozesse sind: Weniger als 4 Läsionen in der Leber, die weniger als 4 Segmente miteinbeziehen, sowie mehr als 30% erhaltbares, funktionsfähiges Lebergewebe. Zur Operationsplanung ist es darüberhinaus wichtig, die Lage des Tumors in Bezug auf die Lebergefäße zu klären und einen möglichen Gefäßeinbruch desselben auszuschließen oder zu bestätigen.

Das HCC zeigt im Ultraschall, wenn überhaupt abgrenzbar, ein unregelmäßiges Bild, es kann sowohl echoarm als auch echoreich erscheinen.

Im Nativ-CT zeigt es sich hypodens, manchmal auch isodens, meist mit unregelmäßiger Begrenzung. Der Vaskularisationsgrad des HCC kann sowohl hoch als auch niedrig sein. Oft zeigt sich ein hyperdenser Randsaum nach dem Kontrastmittelbolus. Besonders die Diagnose eines HCCs innerhalb einer Zirrhoseleber kann erhebliche Schwierigkeiten bereiten.

Im nativen MRT zeigt es sich hyperintens, in den SPIO-Aufnahmen ist das Erscheinungsbild abhängig vom Differenzierungsgrad. Gut differenzierte HCCs besitzen noch zu einem bestimmten Teil funktionsfähige Hepatozyten, die SPIO aufnehmen, und so dunkler erscheinen. Gering differenzierte HCCs haben dagegen die Fähigkeit zur Kontrastmittelaufnahme verloren und stellen sich heller als das durch den Signalabfall dunkle Lebergewebe dar.

2.3.2.6 Cholangiozelluläres Karzinom (CCC)

Das CCC ist ein Karzinom der intrahepatischen Gallengänge und stellt damit ebenfalls einen malignen primären Tumor der Leber dar. Es tritt seltener auf als das HCC und hat keine kausale Beziehung zur Leberzirrhose oder Hepatitis B. In Ostasien wird sein gehäuftes Auftreten auf Infektionen mit Leberegeln (*Clonorchis sinensis*) zurückgeführt.

Substanzen wie Nitrosamine oder Aflatoxine spielen bei der Krebsentstehung ebenfalls eine Rolle. Meist handelt es sich beim CCC um ein schleimbildendes Adenokarzinom. Eine Sonderform stellt der Klatskintumor dar, der durch seinen Sitz in der Hepaticusgabel charakterisiert ist und oft zu einem Verschluß der ableitenden Gallenwege führt.

Die Karzinome haben oft ein ähnliches Echoverhalten wie das Leberparenchym selbst, so daß das CCC im Ultraschall meist schlecht erkennbar ist. Auch im CT führen häufig erst indirekte Zeichen wie die Cholestase oder eine Gallengangserweiterung mit nachfolgendem Abbruch desselben auf die Diagnose.

In der MRT entsprechen die Kriterien denen der Metastasen: Auf T1-Aufnahmen erscheint das CCC hypointens, auf T2-Bildern mäßig hyperintens.

2.3.2.7 Sonstige

Echinococcuszysten:

Verursacht werden die Zysten von den Larven des Hundebandwurms (*Echinococcus cysticus*), beziehungsweise des Fuchsbandwurms (*Echinococcus alveolaris*), die im Gastrointestinaltrakt aus den oral aufgenommenen Bandwurmeiern freiwerden. Die Larven dringen in die Darmvenen ein und erreichen so über die Pfortader die Leber. Hier bilden beide Arten charakteristische Zysten. *Echinococcus alveolaris* induziert eine große Zyste mit amorphen Verkalkungsbezirken. Oft zeigen diese Läsionen ein unregelmäßiges Wachstum und erschweren so die Abgrenzung zu einem HCC. Außerdem können die Zysten des Fuchsbandwurms ein infiltratives Wachstum gleich einem malignen Tumor aufweisen.

Echinococcus cysticus neigt zur Bildung von multiplen Tochterzysten innerhalb der Mutterzyste, so daß eine gekammerte Läsion entsteht, die dünne, gleichmäßige Verkalkungen in der Zystenwand aufweist. Diese Verkalkungen sind mit Ultraschall und CT gut als echoreiche beziehungsweise hyperdense Bereiche darstellbar.

Amöbenabszesse:

Amöbenabszesse stellen eine Komplikation einer invasiven *Entamoeba histolytica*-Erkrankung dar.

Im Ultraschall stellen sie sich meist echoarm dar. Im CT hypodens mit meist unregelmäßiger Begrenzung und zentral gelegenen Nekrosezonen. Ältere Läsionen neigen zu Verkalkungen.

3. Patienten und Methoden:

Die Datenerfassung und –aufbereitung wurde in Zusammenarbeit mit dem Ko-Doktoranden, Herrn Robert Stangl, durchgeführt. Im Folgenden werden die Daten, wie sie zur Darstellung des Gesamtkollektivs notwendig sind, in ihrer Gesamtheit beschrieben. Für die eigene Auswertung wurde dann ein Subkollektiv aus Patienten ohne pathologischen Befund (Normalkollektiv) und Patienten mit Metastasen, HCA, FNH, Hämangiome oder Zysten berücksichtigt.

3.1 Patientenkollektiv

Betrachtet wurde ein Kollektiv von 466 Patienten (272 Männer, 194 Frauen), die im Zeitraum von Februar 1996 bis März 1998 am Institut für klinische Radiologie der LMU München untersucht worden sind. Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug $55,8 \pm 13,2$ Jahre. Die Altersverteilung folgt einer Gausschen Normalverteilung (siehe Abbildung). Lediglich in den Untergruppen der fokal nodulären Hyperplasien (FNH) und der hepatzellulären Adenomen (HCA) findet man mit $42,5 \pm 17,4$ und $39,5 \pm 13,4$ Jahren ein deutlich niedrigeres Durchschnittsalter als in den übrigen Gruppen.

Population

	Alter min-max	MW•Stbw	Geschlecht	
			f	m
Alle Patienten	19,7 - 85,1	$55,8 \pm 13,2$	194	272
Normale Leber	22,7 - 85,1	$56,8 \pm 13,1$	24	35
Diff. Lebererkr.	19,7 - 77,5	$53,1 \pm 11,6$	44	72
HCC bei ZI	24,9 - 75,2	$57,8 \pm 10,6$	10	66
HCC ohne ZI	33,2 - 77,3	$61,5 \pm 12,3$	2	11
Meta	21,0 - 83,0	$56,6 \pm 14,8$	48	44
Zysten	30,5 - 83,8	$59,5 \pm 12,4$	31	18
Hämangiome	43,2 - 78,4	$61,8 \pm 11,2$	12	11
HCA	24,7 - 71,8	$39,5 \pm 13,4$	8	5
FNH	26,6 - 77,2	$42,5 \pm 17,4$	5	3
Sonstige	37,0 - 81,1	$52,0 \pm 13,8$	10	11

Tabelle 3: Populationskenngrößen für Alter und Geschlecht getrennt für die normale Leber und verschiedenen diffusen oder fokalen Veränderungen der Leber

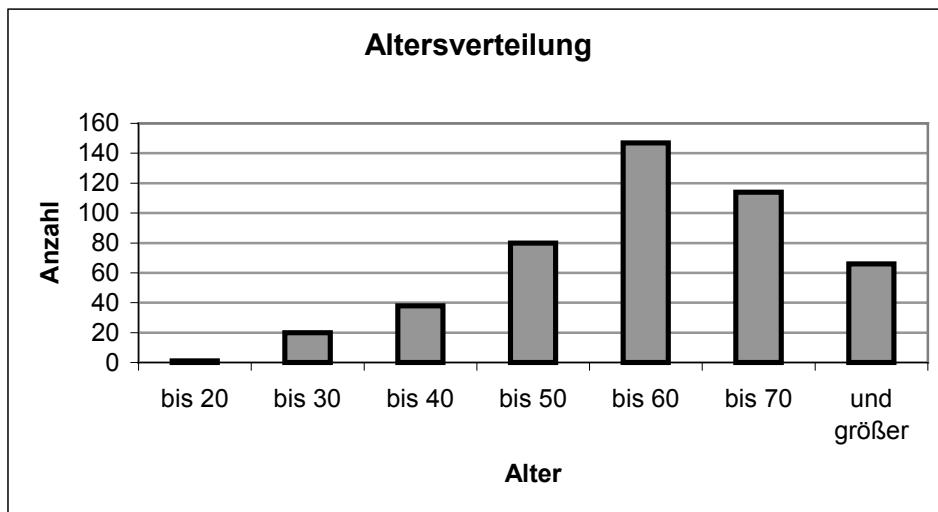


Abbildung 8: Altersverteilung aller Patienten

Die Indikation zur Bildgebung wurde aufgrund folgender Ursachen gestellt. Dabei waren die häufigsten Gründe entweder der Verdacht auf ein Hepatozelluläres Carcinom (HCC) oder auf Lebermetastasen eines extrahepatischen Malignoms:

Indikationen	Anzahl	
	n	%
Staging bei TU-Verdacht (extrahepatisches CA)	180	38,60
V.a./bekanntes HCC	191	41,10
Zirrhose nach viraler Hepatitis	87	18,67
Ethyltoxische Zirrhose	51	10,94
Zirrhose bei Autoimmunhepatitis	5	1,07
Zirrhose unklarer Genese	16	3,43
Follow-up bei bekanntem HCC	33	6,87
Follow-up nach Lebertransplantation	2	0,40
Klinische Leberfunktionsstörung	15	3,20
Zufallsbefund in anderer Bildgebung, sonstige	78	16,70
Gesamt	466	100,00

Tabelle 4: Indikationen zur MRT der Leber

Da manche Patienten zum Teil mehrfach untersucht worden sind, ergaben sich bei 433 Patienten 466 Untersuchungen, die zumeist in die Studie eingeschlossen werden konnten. Bei fast allen Patienten stand eine komplette MRT-Untersuchung (MRT nativ + MRT mit KM) zur Verfügung. Nur ein geringer Teil der Patienten klagte über Kontrastmittelunverträglichkeiten bei Gabe von SPIO: 39 Patienten verspürten Rückenschmerzen, aber bei fast allen konnte die KM-Gabe mit langsamerer Tropfgeschwindigkeit fortgesetzt werden. Die Ausnahme bildet ein Patient, der die weitere Untersuchung verweigerte. Eine Allergie auf die Hülldextrane kam in unserem Kollektiv nicht vor.

Zu 289 MRTs konnte eine CT-Untersuchung desselben Patienten zum Vergleich herangezogen werden. Lagen dabei CT und MRT-Datum mehr als ein halbes Jahr auseinander, wurde das CT nicht mehr berücksichtigt. Oft lagen wohl auswärts erstellte CTs vor, die ebenfalls nicht zur Auswertung herangezogen wurden, da die Qualität nicht unserem Standard entsprach.

	Anzahl
Patienten gesamt	433
Untersuchungen gesamt	466
CT Untersuchungen/Patienten	289/256
MRT nativ Untersuchungen/Patienten	458/425
MRT KM Untersuchungen/Patienten	453/420

Tabelle 5: Anzahl der CT- und MRT-Untersuchungen, die komplett zur Auswertung zur Verfügung standen

3.2 Magnetresonanztomographie

Alle Untersuchungen wurden am Magnetom Vision (Firma Siemens, Erlangen) bei 1,5 Tesla in Atemanhaltetechnik mit Hochleistungsgradientensystem (Gradientensteilheit 25mT/m, Anstiegssteilheit 600 μ s) durchgeführt. Dabei wurde eine zirkulär polarisierte Oberflächenspule mit 4 Elementen verwendet, je 2 ventral und dorsal des Patienten.

Folgende Sequenzen wurden benutzt:

1. T1-gewichtete Gradientenechosequenz =GRE-T1
2. T2-gewichtete Turbospinechosequenz =TSE-T2

3. Protonendichte gewichtete Gradientenechosequenz =GRE-PD
4. HASTE-Sequenz = HASTE-T2

Die GRE-PD-Sequenz wurde nur nach der Kontrastmittelgabe, die HASTE-Sequenz nur vor KM angewendet, alle übrigen Sequenzen jeweils vor und nach KM-Applikation.

SPIO-Untersuchungsprotokoll

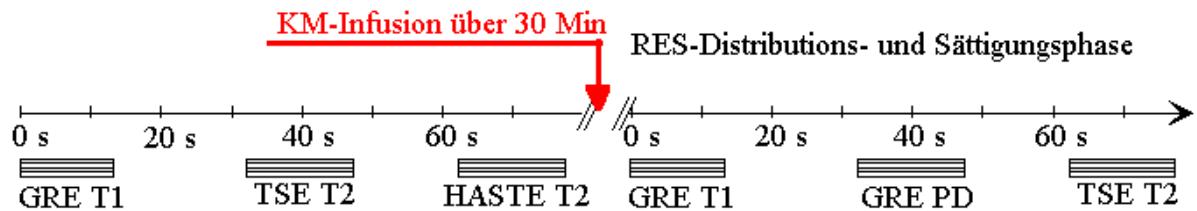


Abbildung 9: Flußdiagramm für die Untersuchungen nach SPIO-Gabe

Über die genauen Meßparameter gibt folgende Tabelle Auskunft:

	GRE-T1	TSE-T2	GRE-PD	HASTE-T2
TR(ms)	140	3300	140	∞
TE(ms)	4,1	138	10	60
Flipwinkel / Refokussierwinkel	75	90/180	30	140
Meßfeld (FOV)	263 x 350	24 x 340-350	263 x 350	24 x 340-350
Matrix	160 x 256	116 x 256	160 x 256	192 x 256
Aufnahmefeldbreite (Hz/Pixel)	130	260	130	650
Schichtanzahl	18	2x11	18	19
Schichtdicke (mm)	8	8	8	8
Schichtlücke (mm)	2	2	2	2
Meßzeit (s)	20	2x17	20	19
Echozuglänge	1	29	1	72

Tabelle 6: Sequenzparameter

Da Körper-Arrayspulen einen starken Signalabfall zum Körperzentrum hin aufweisen, wurden sämtliche Sequenzen mit einem Normalisierungsfilter angefertigt, so daß die Signalintensität spulennaher Gebiete herabgesetzt, die zentralen Bereiche dagegen angehoben wird. Um Gefäßpulsationsartefakte zu vermeiden beziehungsweise zu minimieren, wurde ober- und unterhalb des Schichtblocks je ein Vorsättigungspuls positioniert.

Die SPIO- Gabe erfolgte als 30-minütige intravenöse Tropfinfusion in einer Dosierung von 15 μ mol Eisen pro kg Körpergewicht. Dabei wurde die errechnete Menge an Endorem[®] (Firma Guerbet) in 100ml 5%iger Glucoselösung suspendiert. Während der ersten 10 Minuten wird die Infusion mit 2ml pro Minute, danach mit 4ml pro Minute appliziert.

Die Datenakquisition für die Kontrastmittel-Aufnahmen erfolgte in einem zeitlichen Abstand von circa 15-45 Minuten bis mehreren Stunden nach Infusionsende.

Die Dokumentation der Bilder zur Auswertung erfolgte anonymisiert und nur mit Studiennummer versehen auf Hardcopies in 20iger Teilung.

Zusätzlich wurden noch HASTE-Sequenzen vor Kontrastmittelgabe angefertigt, die aber in unserem Fall nicht zur Auswertung herangezogen wurden.

3.3 Computertomographie (CT)

Die biphasischen Spiral-CT-Untersuchungen des Oberbauches wurden an einem CT-Gerät der 4.Generation mit minimaler Röhrenumlaufzeit von 0.75 Sekunden (Somatom plus S4, Firma Siemens, Erlangen, 120kV, 200-240mA) in Atemanhaltetechnik (Scanzeit: 20-25 Sekunden) angefertigt. Weitere Untersuchungsparameter: Kollimation des Fächerstrahls 8mm, Inkrement 8mm, Tischvorschub 12mm, nominale Schichtdicke 8mm, Bildausschnitt 350mm.

Es wurde intravenös 1,5ml pro kg Körpergewicht jodhaltiges, nichtionisches Kontrastmittel (Iopromid=Ultravist 300[®]) mit einem Flow von 2,5 bis 4,5 ml pro Sekunde mechanisch mittels Injektionspumpe (Medrad MCT 310 Injektionspumpe, Pittsburgh, USA) appliziert. Der Scanstart für die arterielle Phase erfolgte circa 15-20 Sekunden nach Injektionsbeginn, für die portalvenöse Phase circa weitere 20 Sekunden später (also 45-60 Sekunden nach Injektionsbeginn).

Zur Dokumentation wurden anonymisierte Hardcopies mit 24iger Teilung im Weichteilfenster 350 +/- 50 HU angefertigt.

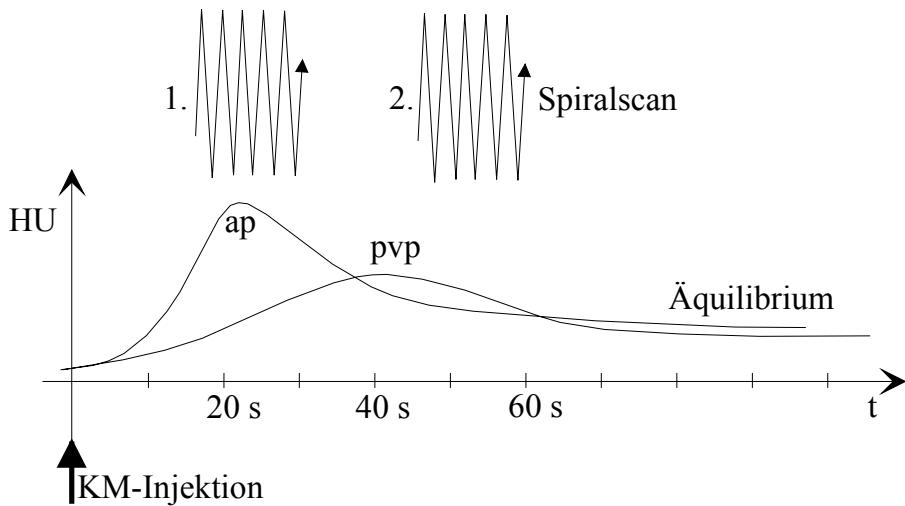


Abbildung 10: Flußdiagramm der biphasischen CT-Untersuchung mit Scan während der arteriell-dominanten (ap) und portal venösen (pvp) Perfusionssphase der Leber (HU = Hounsfield units)

3.4 Quantitative Auswertung

Zur quantitativen Auswertung der Magnetresonanztomogramme wurden die Signalintensitäten folgender Zielbereiche mittels regions-of-interest-Methode (ROI) in den Orginaldatensätzen an der Untersuchungskonsole des MRT-Gerätes gemessen:

1. Innerhalb der Leberläsion, wobei Messungen in eventuell liquiden, also potentiell nekrotischen Läsionsbereichen vermieden wurden.
2. Im gesunden, gefäßfreien Lebergewebe, unmittelbar benachbart zur Läsion.
3. Im Bildhintergrundrauschen, aber nicht in eventuell vorhandenen Bewegungs- oder Pulsationsartefakten.
4. In der gleichmäßig durchströmten, verwirbelungsfreien Aorta.

Es wurden die Signalintensitäten für die T1-Flash-2D und die T2-Turbo-SE-Sequenzen jeweils vor und nach der Kontrastmittelapplikation bestimmt, wobei auf die jeweils identische Positionierung der ROIs geachtet wurde und auch auf die Erfassung eines repräsentativen Areals von circa 30 Bildpunkten. Die Meßwerte wurden an der Konsole als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben. Anschließend wurden die erhaltenen Daten in ein Datenbank- und Tabellenkalkulationsprogramm (Excel 2000, Microsoft, USA) übertragen und folgende Parameter berechnet:

1. Leber-zu-Läsions-Kontrast (L/L):

$$L / L = \frac{S1 - S2}{SD_R}$$

S1 = Signalintensität der Leberläsion

S2 = Signalintensität des normalen Lebergewebes

SD_R = Standardabweichung des Hintergrundrauschen

2. Signal-zu-Rausch-Verhältnis (S/R):

$$S / R = \frac{S}{SD_R}$$

S = Signalintensität der gemessenen Struktur

SD_R = Standardabweichung des Hintergrundrauschen

3. Änderung des L/L nach KM-Gabe (%):

$$\Delta\% = \frac{\left| L / L_{praeKM} \right| - \left| L / L_{postKM} \right|}{\left| L / L_{praeKM} \right|} \cdot 100\%$$

3.5 Qualitative Auswertung

Zur qualitativen Auswertung wurden alle CTs und MRTs ohne Patientennamen auf Hardcopies abfotografiert und mit einer Studiennummer versehen. Die somit anonymisierten Aufnahmen wurden zwei Radiologen mit langjähriger Erfahrung in der abdominalen Bildgebung ohne weitere klinische Informationen in zufälliger Reihenfolge zur Beurteilung mittels folgendem festgelegten Fragebogen und Diagnoseschlüssel vorgelegt (siehe Abbildung 11 und 12).

CECT vs MRT vs SPIO-MRT

Qualitative Auswertung

Patient CECT_ MRT_ SPIO-MRT_ MRT+SPIO-MRT

	Anzahl ges.	Seg. 1	Seg. 2	Seg. 3	Seg. 4	Seg. 5	Seg. 6	Seg. 7	Seg. 8
Läsionen									
Kl. Läsion insgesamt									
Paradox.T1									
Artefakte									
Charakterisierung möglich									
Diagnose									

Patient CECT_ MRT_ SPIO-MRT_ MRT+SPIO-MRT

	Anzahl ges.	Seg. 1	Seg. 2	Seg. 3	Seg. 4	Seg. 5	Seg. 6	Seg. 7	Seg. 8
Läsionen									
Kl. Läsion insgesamt									
Paradox.T1									
Artefakte									
Charakterisierung möglich									
Diagnose									

Patient CECT_ MRT_ SPIO-MRT_ MRT+SPIO-MRT

	Anzahl ges.	Seg. 1	Seg. 2	Seg. 3	Seg. 4	Seg. 5	Seg. 6	Seg. 7	Seg. 8
Läsionen									
Kl. Läsion insgesamt									
Paradox.T1									
Artefakte									
Charakterisierung möglich									
Diagnose									

Patient CECT_ MRT_ SPIO-MRT_ MRT+SPIO-MRT

	Anzahl ges.	Seg. 1	Seg. 2	Seg. 3	Seg. 4	Seg. 5	Seg. 6	Seg. 7	Seg. 8
Läsionen									
Kl. Läsion insgesamt									
Paradox.T1									
Artefakte									
Charakterisierung möglich									
Diagnose									

Abbildung 11: Fragebogen

DIAGNOSEN	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19	o.B. HCC MET ZYS HÄM ADM FNH sonst. CCC ZIR HAV HBV HCV HDV HEV LVF FIB HEP-AI HEP RGK NEK ASZ HTM	ohne Befund Hepatocelluläres Carcinom Metastase Zyste Hämangiom Adenom Fokale Noduläre Hyperplasie sonstige, unklar Cholangiocelluläres Carcinom Zirrhose Hepatitis A Hepatitis B Hepatitis C Hepatitis D Hepatitis E Leberverfettung - Steatosis hepatis Fibrose Autoimmunhepatitis Hepatitis unklarer Genese Regeneratknoten Nekrose Aszites Hämatom
DIAGNOSESICHERHEIT (MRT, CT, Goldstandard)	1 2 3 4 5	0 % 25 % 50% 75% 100%	keine Diagnose möglich allenfalls vielleicht gut vereinbar, offenbar eindeutige Diagnose
DIGNITÄT	1 2 3		maligne benigne unklar
GENESE	1 2 3		lebercigen leberfremd unklar
CHARAKTERISIERBARKEIT	1 2 3 4 5	-- - 0 + ++	sicher keine Läsion wahrscheinlich keine Läsion unentschieden wahrscheinlich vorhandene Läsion sicher vorhandene Läsion
PARADOXER T1-EFFEKT	1 2 3	0 + ++	keiner vorhanden sehr schön
BILDQUALITÄT (Phasentrennung in CECT)	1 2 3 4 5	-- - 0 + ++	diagnostisch nicht verwertbar mäßig mit Einschränkungen akzeptabel, ohne Einschränkungen gut sehr gut
ARTEFAKTE (bei MRT)	1 2 3 4 5	-- - 0 + ++	schwer, keine Interpretation möglich moderate mild minimal keine
BEFUNDTYP (für Goldstandard)	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12		Patho - explantierte Leber Patho - Leberzellresektat Patho - Leberprobeexzision Patho - CT-gesteuerte Punktion Patho - Leberblindpunktion Patho - Schnellschnitt Akte - Todesfallepikrise Akte - Entlassungsarztbrief Akte - Gutachten OP - Intraoperativer Befund, u.a. Sono Akte - Klinische Angaben Radiologiebefund Beschluß aus Gesamtschau (OA Helmberger)
INDIKATION (zur MRT)	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11		AFP ↑ Staging nach Tumorerkrankung ZIR bei viraler Hepatitis → HCC ? ZIR bei C2-Abusus → HCC ? ZIR bei AI-Hepatitis → HCC ? ZIR unklarer Genese → HCC ? Transplantatfunktion ? klinische Leberfunktionsstörung Verlaufskontrolle HCC Zufallsbefund in anderer Bildgebung sonstige

Abbildung 12: Diagnoseschlüssel

Wie in den Abbildungen 11 und 12 ersichtlich, erfolgte die Auswertung zunächst im Hinblick auf Anzahl und Größe der erkennbaren Läsionen unter Angabe der Lebersegmente, um einen genauen Vergleich unserer Auswertung mit dem Orginalradiologiefund und dem Goldstandard zu gewährleisten und dabei Fehlzuordnungen auszuschließen. Die Segmenteinteilung erfolgte dabei nach der Couinaud-Nomenklatur (siehe Kap. 2.3.1 Leberanatomie und Segmenteinteilung), die sich nach der Gefäßversorgung der Leber richtet.

Außerdem mußte die wahrscheinlichste Diagnose mit Angabe der Diagnosesicherheit bestimmt werden. Bei den Patienten ohne fokale Läsionen erlangt die Charakterisierbarkeit Bedeutung, da sich der Radiologe hierdurch festlegen muß, ob er Läsionen wirklich sicher ausschließen kann. Die subjektive Beurteilung der Bildqualität umfaßte die Angabe der Bildqualität und der Artefakte nach der vorgegebenen Skalierung. Mit der Dignität wollten wir überprüfen, in wie weit eine eindeutige Trennung zwischen benignen und malignen Prozessen mittels CT beziehungsweise MRT möglich ist.

Um die Bedeutung des T1-Effekts zu evaluieren, wurde auch dieser Parameter in die Auswertung aufgenommen.

Zusätzlich zum Konsensusreading der beiden Radiologen erfolgte ein Abschlußreading (standard of truth) unter Berücksichtigung aller klinischen Informationen, wobei ebenfalls der im Zuge der normalen klinischen Routine erstellte Orginalradiologiefund herangezogen wurde (siehe auch Kapitel 3.6).

Aus den erhaltenen Daten wurden Sensitivität, Spezifität, Genauigkeit, positiver und negativer Vorhersagewert berechnet (siehe 3.7 Statistik).

3.6 Referenzstandard

Zur Ermittlung des Referenzstandards zogen wir heran:

- Pathologiebefunde, die die histologischen Ergebnisse von Leberresektionen, Punktionen oder Schnellschnitte enthielten.
- Krankenakten: Entlassungsarztbriefe, medizinische Gutachten oder Todesfallberichte, eventuell mit Obduktionsbericht. Dabei wurden auch klinische Laborparameter berücksichtigt.
- Intraoperative Tast- oder Sonografiebefunde
- Bereits bekannte Diagnosen aus den klinischen Angaben des Radiologiefundes.
- Konsensusreading aus allen vorhandenen klinischen Informationen, dem klinischen Verlauf, und den CT- beziehungsweise MRT-Aufnahmen durch die Radiologen.

Dabei erreichten wir eine dokumentierbare histologische Diagnosesicherung, womit gemeint ist, daß uns der Pathologiebefund schriftlich vorliegt, bei knapp einem Viertel der Patienten. Fast die Hälfte der endgültigen Diagnosen wurde mittels Aktenstudium etabliert. Dabei wurde jedoch oft auf zum Beispiel auswärts durchgeführte Operationen oder Pathologiebefunde verwiesen, so daß die histologische Sicherung falsch niedrig erscheint, weil uns der entsprechende Befund nicht explizit vorlag.

Bei ebenfalls knapp einem Viertel war die Aktenlage unzureichend. In diesen Fällen wurde der Referenzstandard frühestens 6 Monate nach Aufnahme des Patienten in die Studie nach Zusammenschau aller klinischen und radiologischen Informationen, einschließlich der telefonischen Kontaktierung der Hausärzte, festgelegt.

Diagnosesicherung	Anzahl	
	n	%
Pathologie	114	24,46
Sektion	29	6,22
Leberteilresektion	30	6,44
Probeexzision	39	8,37
CT-gesteuerte Punktion	6	1,29
Leberblindpunktion	8	1,72
Schnellschnitt	2	0,43
Intraoperativer Befund ohne Histo (z.B. Sono)	14	3,00
Akte (Entlassungsbefund, Todesfallepikrise, Gutachten)	229	49,15
Zusammenschau aller zugänglichen Informationen	109	23,39
Gesamt	466	100,00

Tabelle 7: Diagnosesicherung

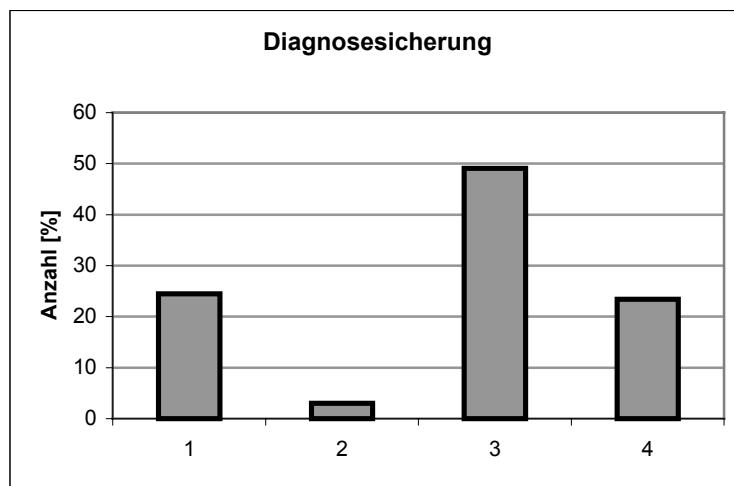


Abbildung 13: Diagnosesicherung

1: Pathologie

2: Intraoperativer Befund

3: Patientenakte

4: Zusammenschau

Die endgültigen Diagnosen ergeben sich demnach folgendermaßen:

Diagnose	Anzahl	
	n	%
Normale Leber	171	36,70
Fokale maligne Leberläsion	194	41,63
HCC	89	19,10
CCC	13	2,79
Metastase	92	19,74
Fokale benigne Leberläsion	101	21,69
Zyste	49	10,52
Hämangiom	23	4,94
HCA	13	2,79
FNH	8	1,72
Sonstige	8	1,72
Diffuse Lebererkrankung	358	76,82
Steatose	40	8,58
Fibrose	32	6,87
Zirrhose	190	40,77
Hepatitis C	57	12,23
Hepatitis B	28	6,01
Kryptogene Hepatitis	7	1,50
Autoimmunhepatitis	4	0,86

Tabelle 8: Endgültige Diagnosen. Durch Mehrfachnennung ist die Summe aller Diagnosen größer als die gesamte Patientenzahl. Unter sonstige Leberläsionen waren seltene Befunde, wie zum Beispiel Echinococcuszysten.

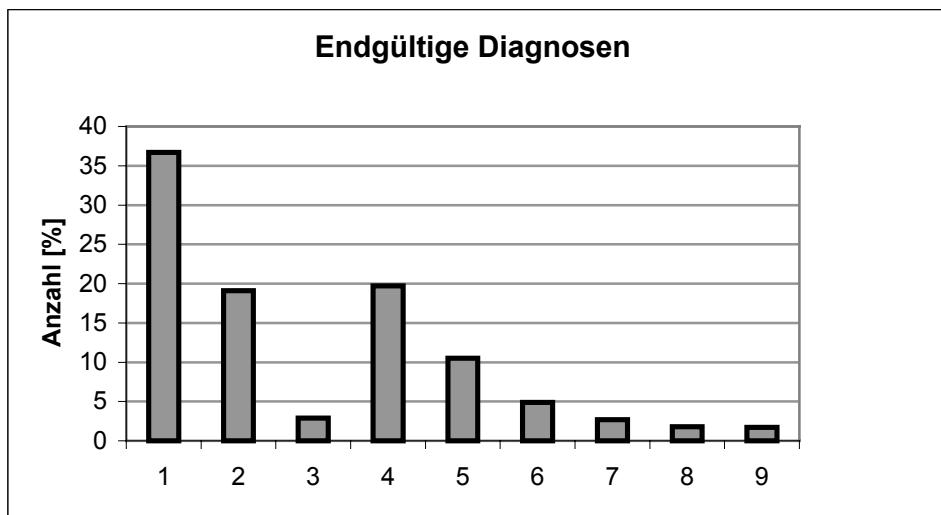


Abbildung 14: Endgültige Diagnosen fokaler Leberläsionen

1: Normalbefund	4: Metastase	7: HCA
2: HCC	5: Zyste	8: FNH
3: CCC	6: Hämangiom	9: Sonstige

3.7 Statistik

Die qualitativen und quantitativen Daten wurden in ein Tabellenkalkulationsprogramm (Excel 2000, Microsoft, USA) eingetragen. Insgesamt wurden etwa 127 000 Einzeldaten ausgewertet. Unter anderem wurden folgende Berechnungen durchgeführt:
(rp: richtig positiv, fp: falsch positiv, rn: richtig negativ, fn: falsch negativ)

$$Sensitivität = \frac{rp}{rp + fn}$$

$$Spezifität = \frac{rn}{rn + fp}$$

Während die Sensitivität ein Maß für die Empfindlichkeit eines Verfahrens darstellt (Wieviele Erkrankte werden als erkrankt erkannt?), kann mit der Spezifität die Eindeutigkeit beurteilt werden (Wieviele Gesunde werden richtig als nichtkrank eingestuft?).

Positiver Vorhersagewert:

$$PPV = \frac{rp}{rp + fp}$$

Dies entspricht dem Anteil der tatsächlich Kranken unter den positiv (d.h.: als krank eingestuften) Getesteten.

Negativer Vorhersagewert:

$$NPV = \frac{rn}{rn + fn}$$

Analog dem positiven Vorhersagewert, entspricht der negative Vorhersagewert dem Anteil der tatsächlich Gesunden unter den negativ (d.h.: als nicht krank eingestuften) Getesteten.

$$Genauigkeit = \frac{rp + rn}{rp + rn + fp + fn}$$

Die Genauigkeit beantwortet also die Frage: Wie oft hat das betreffende Verfahren das richtige Ergebnis geliefert?

Für die Signifikanzberechnungen der qualitativen (Sensivität, Spezifität, NPV, PPV, Genauigkeit, Vergleich der diagnostischen Verfahren) und quantitativen Daten (S/R-, L/L-Werte, Vergleich der Werte vor und nach SPIO-Anwendung) wurde der Wilcoxon-, der Kruskal-Wallis-, der Turkey-Kramer-Test und der t-Test für verbundene und unverbundene Stichproben (jeweils 2-endig) benutzt.

Die statistischen Berechnungen wurden mit einem Statistikprogramm durchgeführt (StatView 5.0, SAS Institute Inc., Gary, NC, USA).

4. Ergebnisse

4.1 Hepatozelluläres Adenom (HCA) und Fokal Noduläre Hyperplasie (FNH)

Da sich Adenome und FNHs in ihrem Kontrastverhalten ähneln, beide enthalten ja weitgehend intakte Hepatozyten, und wir in unserem Kollektiv nur geringe Anzahlen davon vorhanden, wurden diese beiden Läsionstypen zusammengefaßt. Zur Auswertung kamen 13 HCA (=2,79% des Gesamtkollektivs) und 8 FNH (=1,72%). Wie zu erwarten war, ist das Durchschnittsalter der betroffenen Patienten, verglichen mit den übrigen Patienten, signifikant geringer, nämlich $39,5 \pm 13,4$ Jahre (HCA) und $42,5 \pm 17,4$ Jahre. Es fanden sich hier 3 mal häufiger Frauen als Männer.

Qualitative Auswertung:

Werte in %	CT	MRT nativ	SPIO-MRT	MRT nativ +SPIO-MRT
Sensivität	50,0	77,8	85,7	85,7
Spezifität	52,7	65,2	64,2	64,4
NPV	1,9	10,0	8,6	8,7
PPV	98,3	98,3	99,1	99,1
Genauigkeit	52,7	65,8	65,1	65,2

Tabelle 9: Diagnostische Effizienz von CT und KM-verstärkter MRT bei HCA und FNH

Insgesamt erweist sich die SPIO gestützte MRT der CT und der nativen MRT als überlegen. Die niedrige diagnostische Effizienz erklärt sich aus dem Vorhandensein einiger komplizierten Läsionen mit ausgedehnten regressiven Veränderungen wie Nekrosen und Einblutungen, zum Teil auch noch in zirrhotischen Lebern gelegen, die als maligne klassifiziert wurden. Vor klinischem Hintergrund erscheint dies nicht allzu gravierend, da diese Läsionen sowieso wegen der Möglichkeit der Entartung, der operativen Resektion zugeführt werden müssen, und somit keine Änderung des Vorgehens entstünde. Außerdem ergibt sich bei geringer Fallzahl und gleichzeitig vorhandenem, großem Normalkollektiv natürlich schon durch eine einzige Läsion, die falsch positiv als maligne klassifiziert wurde, eine deutliche Verringerung der Parameter.

Quantitative Auswertung:

S/R bei T1				S/R bei T2			
Leber		Läsion		Leber		Läsion	
nativ	SPIO	nativ	SPIO	nativ	SPIO	nativ	SPIO
60,7±31,3	65,4±40,1	55,0±28,3	86,2±55,5	17,0±8,8	10,8±6,8	25,2±14,3	25,0±25,7
p=0,8		p<0,005		p<0,02		p=0,9	

Tabelle 10: Signal-zu-Rausch-Verhältnis vor und nach SPIO für Leber, HCA und FNH; p-Werte für die Differenz zwischen nativer und SPIO gestützter Messung, signifikante p-Werte werden fett dargestellt.

L/L bei T1		L/L bei T2	
nativ	SPIO	nativ	SPIO
-5,7±20,8	20,7±25,6	8,2±14,9	14,2±21,1
p<0,005		p=0,2	

Tabelle 11: Leber-zu-Läsions-Kontrast vor und nach SPIO für HCA und FNH

Auf den nativen T1-Aufnahmen entsprechen die Signalintensitäten von HCA und FNH der des normalen Lebergewebes, auf nativen T2-Bildern erscheinen sie dagegen etwas signalreicher. Nach SPIO-Gabe ist bei T2 ein signifikanter Signalabfall des Lebergewebes, auf T1 ein signifikanter Signalanstieg der Läsionen zu verzeichnen. Der Läsionskontrast nimmt bei T1 nach SPIO-Gabe aufgrund des Signalanstiegs der Läsionen signifikant zu, auf T2-Aufnahmen ist dagegen keine signifikante Änderung des Läsionskontrastes nachzuweisen.

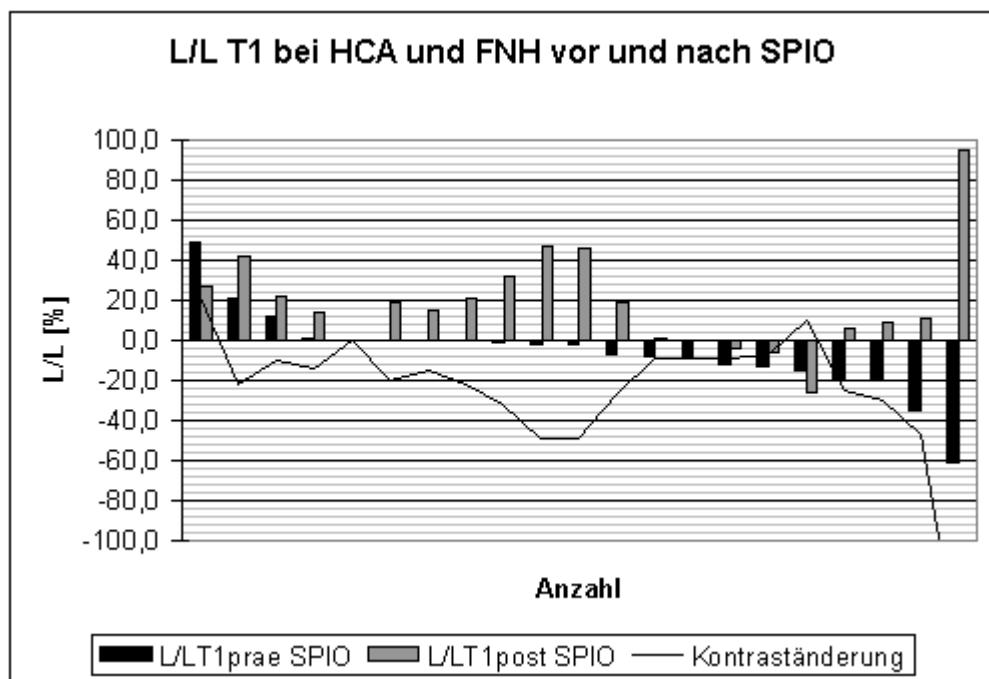


Abbildung 15: Leber-Läsionskontrast T1 bei HCA und FNH vor und nach SPIO

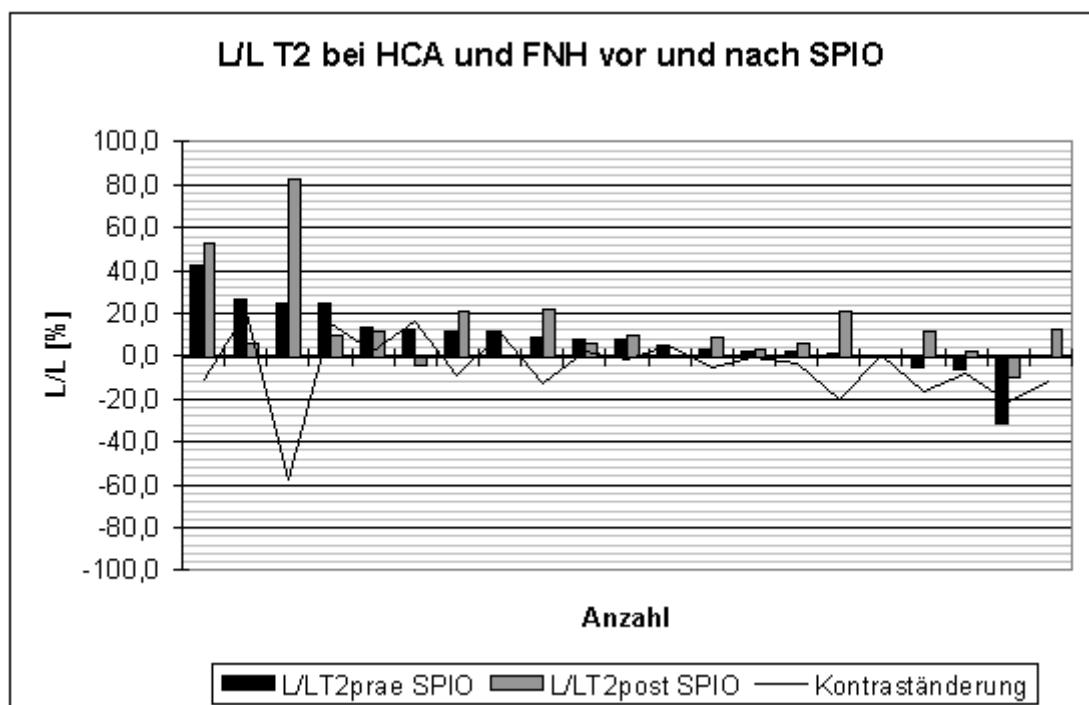


Abbildung 16: Leber-Läsionskontrast T2 bei HCA und FNH vor und nach SPIO

Subjektive Qualitätskriterien:

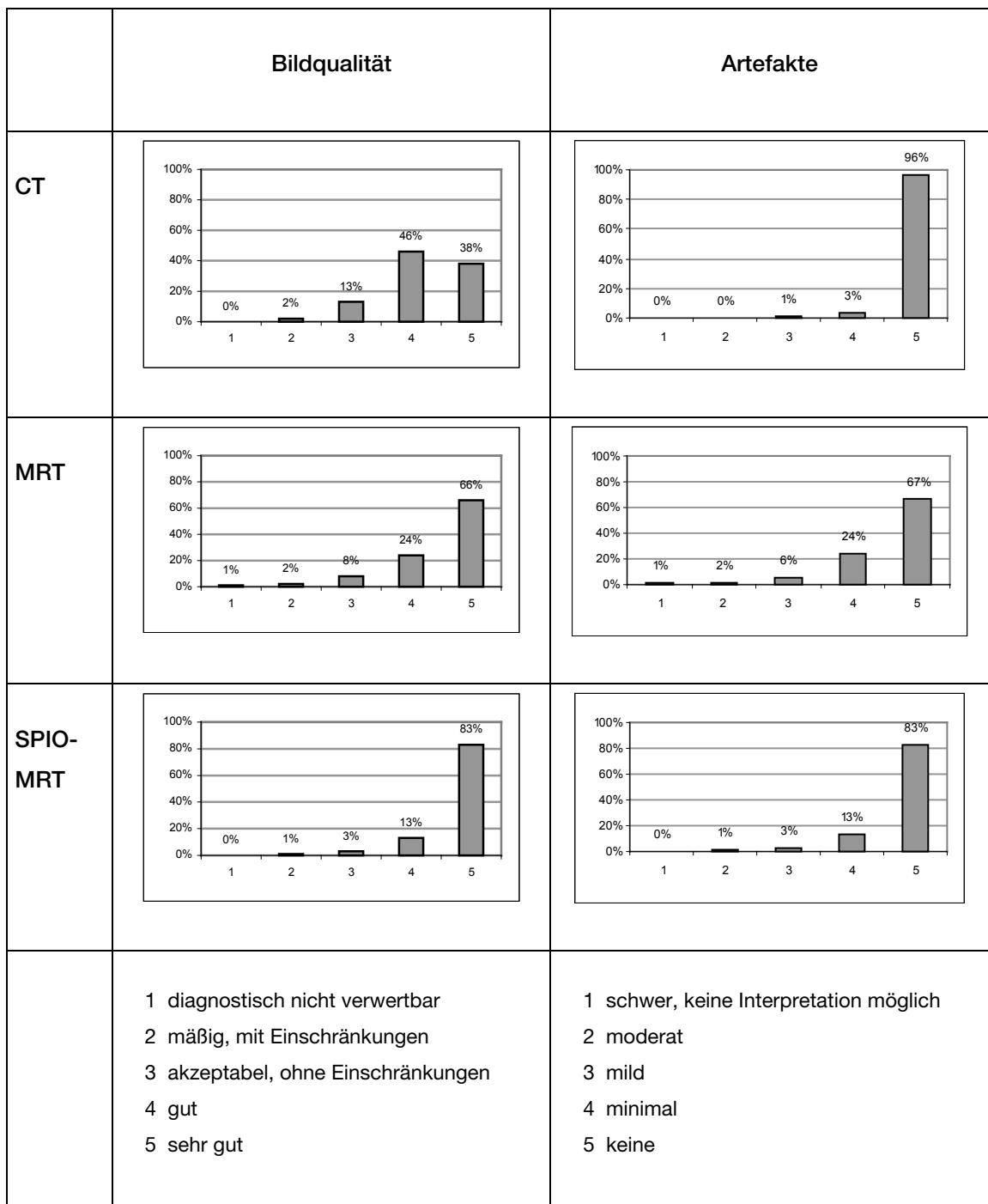


Abbildung 17: Bildqualität und Artefakte bei HCA und FNH

Bei der Bildqualität ist die MRT, aber besonders die SPIO-MRT, der CT überlegen. Bei der Artefaktfreiheit bleibt die CT unübertroffen, und doch kann durch den Einsatz von SPIO der Anteil von komplett artefaktfreien Bildern von 67% auf 83% gesteigert werden.

	Charakterisierbarkeit	Diagnostische Sicherheit																								
CT	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategorie</th> <th>Prozent</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>1%</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>1%</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>12%</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>59%</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>27%</td> </tr> </tbody> </table>	Kategorie	Prozent	1	1%	2	1%	3	12%	4	59%	5	27%	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategorie</th> <th>Prozent</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>53%</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>13%</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>6%</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>24%</td> </tr> </tbody> </table>	Kategorie	Prozent	1	53%	2	13%	3	3%	4	6%	5	24%
Kategorie	Prozent																									
1	1%																									
2	1%																									
3	12%																									
4	59%																									
5	27%																									
Kategorie	Prozent																									
1	53%																									
2	13%																									
3	3%																									
4	6%																									
5	24%																									
MRT	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategorie</th> <th>Prozent</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>1%</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>1%</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>4%</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>48%</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>46%</td> </tr> </tbody> </table>	Kategorie	Prozent	1	1%	2	1%	3	4%	4	48%	5	46%	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategorie</th> <th>Prozent</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>1%</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>1%</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>12%</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>59%</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>27%</td> </tr> </tbody> </table>	Kategorie	Prozent	1	1%	2	1%	3	12%	4	59%	5	27%
Kategorie	Prozent																									
1	1%																									
2	1%																									
3	4%																									
4	48%																									
5	46%																									
Kategorie	Prozent																									
1	1%																									
2	1%																									
3	12%																									
4	59%																									
5	27%																									
SPIO-MRT	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategorie</th> <th>Prozent</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>53%</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>13%</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>6%</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>24%</td> </tr> </tbody> </table>	Kategorie	Prozent	1	53%	2	13%	3	3%	4	6%	5	24%	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategorie</th> <th>Prozent</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>1%</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>1%</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>4%</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>48%</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>46%</td> </tr> </tbody> </table>	Kategorie	Prozent	1	1%	2	1%	3	4%	4	48%	5	46%
Kategorie	Prozent																									
1	53%																									
2	13%																									
3	3%																									
4	6%																									
5	24%																									
Kategorie	Prozent																									
1	1%																									
2	1%																									
3	4%																									
4	48%																									
5	46%																									
MRT + SPIO-MRT	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategorie</th> <th>Prozent</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>56%</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>4%</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>2%</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>7%</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>32%</td> </tr> </tbody> </table>	Kategorie	Prozent	1	56%	2	4%	3	2%	4	7%	5	32%	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategorie</th> <th>Prozent</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>1%</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>19%</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>80%</td> </tr> </tbody> </table>	Kategorie	Prozent	1	0%	2	0%	3	1%	4	19%	5	80%
Kategorie	Prozent																									
1	56%																									
2	4%																									
3	2%																									
4	7%																									
5	32%																									
Kategorie	Prozent																									
1	0%																									
2	0%																									
3	1%																									
4	19%																									
5	80%																									
	<p>1 sicher keine Läsion 2 wahrscheinlich keine Läsion 3 unentschieden 4 wahrscheinlich vorhandene Läsion 5 sicher vorhandene Läsion</p>	<p>1 keine Diagnose möglich 2 allenfalls, geringer Verdacht 3 vielleicht, Verdachtsdiagnose 4 gut vereinbar, starker Verdacht 5 eindeutige Diagnose</p>																								

Abbildung 18: Charakterisierbarkeit und diagnostische Sicherheit bei HCA und FNH

Insbesondere bei der Zusammenschau von MRT und SPIO-MRT können mit 88% gegenüber nur 48% in der CT bedeutend mehr Aufnahmen in die Kategorien der höchsten Sicherheit (1- sicher keine Läsion und 5-sicher vorhandene Läsion) eingeordnet werden. Ebenso gelingt mit der gemeinsamen Beurteilung der höchste Anteil (80%) an eindeutigen Diagnosen. Sie vermittelt dem Untersucher also das höchste Maß an diagnostischer Sicherheit.

Bildbeispiele:

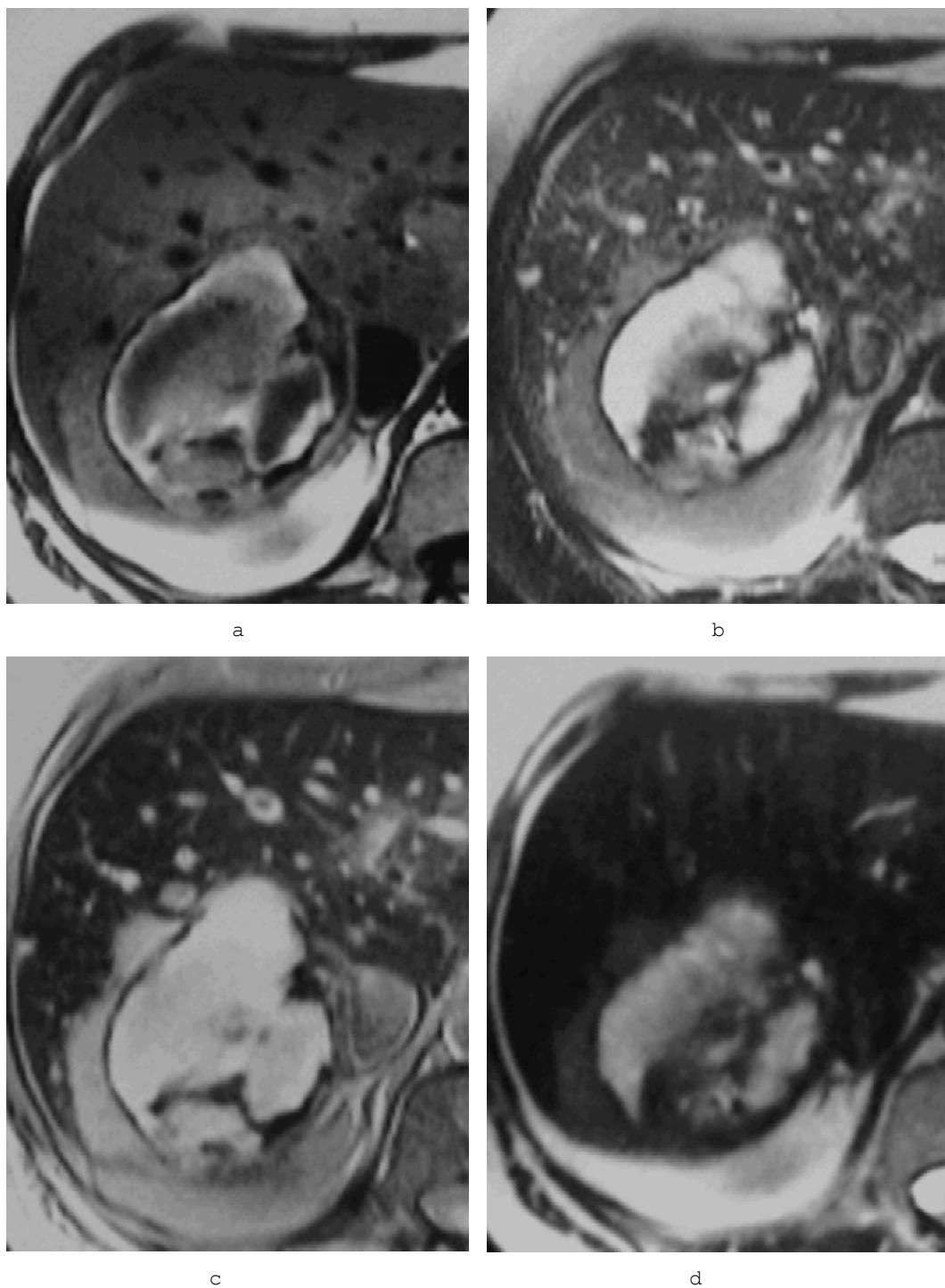


Abbildung 19: Kompliziertes HCA: Die signalreichen Anteile im T1 (a) und T2 Scan (b) deuten auf eine frische Einblutung hin. Nach SPIO kommt es in der T1-Aufnahme (c) im Randbereich und im Zentrum der Läsion zu einem deutlichen Enhancement als Ausdruck der Hypervaskularisation (sog. T1-Effekt), während im T2 Scan (d) ein dem übrigen Lebergewebe ähnliches KM-Verhalten zu erkennen ist, was für das Vorliegen noch funktionierender Kupfer-Zellen spricht.

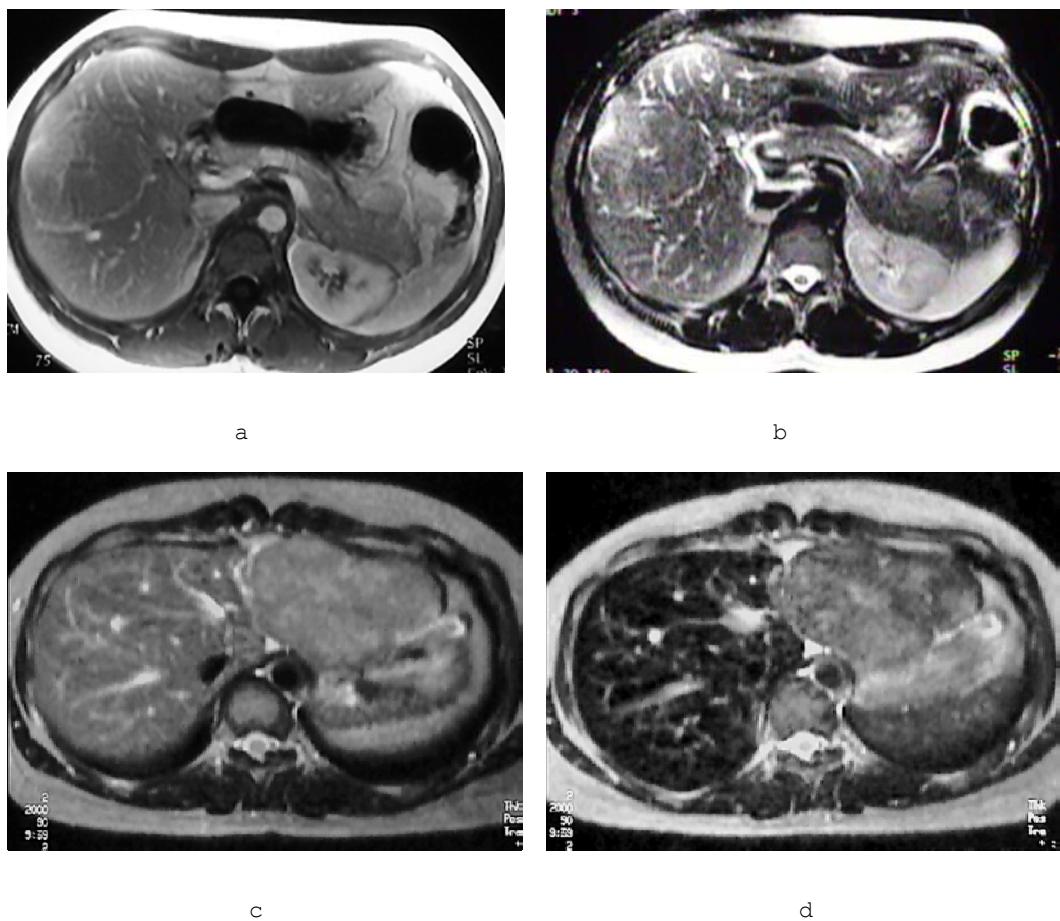


Abbildung 20: Die im nativen T1 (a) und T2 Scan (b) gut abgrenzbare und zum Lebergewebe im wesentlichen isodense FNH, zeigt nach SPIO-Gabe (c,d) keine Kontrastmittelaufnahme.

4.2 Hämangiome

Ausgewertet wurden 23 Hämangiome (= 4,94% des Gesamtkollektivs) mit einem durchschnittlichen Alter der Patienten von $61,8 \pm$ Jahren.

Qualitative Auswertung:

Werte in %	CT	MRT nativ	SPIO-MRT	MRT nativ +SPIO-MRT
Sensitivität	0,0	76,9	85,7	85,7
Spezifität	51,8	65,6	65,7	65,5
NPV	0,0	13,9	16,7	16,7
PPV	90,6	97,5	98,3	98,3
Genauigkeit	49,2	66,3	67,2	67,0

Tabelle 12: Diagnostische Effizienz von CT und KM-verstärkter MRT bei Hämangiomen

Die sicherste Läsionsdetektion gelang mit der SPIO-MRT, eine Zusammenschau von nativer und SPIO-MRT erbrachte keinen weiteren Zugewinn der diagnostischen Effizienz. Ausgesprochen auffällig ist die Sensitivität der CT von 0, es wurde also kein Hämangiom in der CT als solches erkannt. Dabei wurden die meisten als Zysten eingestuft, in 3 Fällen wurde wegen eines kompletten Enhancements die Läsion als Metastase charakterisiert.

Quantitative Auswertung:

S/R bei T1				S/R bei T2			
Leber		Läsion		Leber		Läsion	
nativ	SPIO	nativ	SPIO	nativ	SPIO	nativ	SPIO
$70,4 \pm 68,7$	$55 \pm 31,6$	$46,4 \pm 23,8$	$71,8 \pm 58,8$	$19,2 \pm 17,2$	$10,3 \pm 7,1$	$42,7 \pm 46,2$	$32,8 \pm 26,4$
p=0,004		p<0,03		p<0,0001		p=0,3	

Tabelle 13: Signal-zu-Rausch-Verhältnis vor und nach SPIO für Leber und Hämangiome

L/L bei T1		L/L bei T2	
nativ	SPIO	nativ	SPIO
-15,1±19,5	17,5±43,0	27,2±42,8	23,6±26,6
p<0,0001		p=0,5	

Tabelle 14: Leber-zu-Läsions-Kontrast vor und nach SPIO für Hämangiome

Auf T1-Aufnahmen erscheinen Hämangiome durchweg signalhypointens. Nach SPIO-Gabe kommt es zu einem signifikanten S/R-Abfall (T1) für das Lebergewebe. Die Läsionen zeigen dagegen einen signifikanten Signalanstieg, was zu einer sehr deutlichen Zunahme des L/L T1 nach SPIO-Applikation führt, von -15,1 auf +17,5.

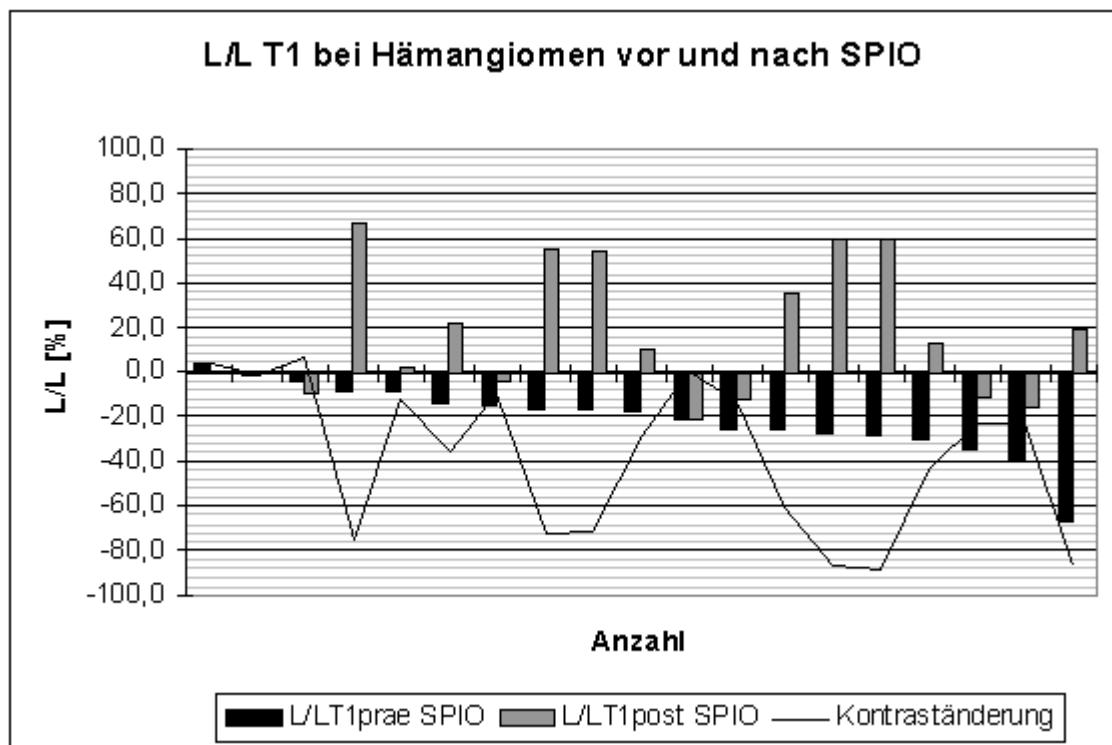


Abbildung 21: Leber-Läsionskontrast T1 bei Hämangiomen vor und nach SPIO

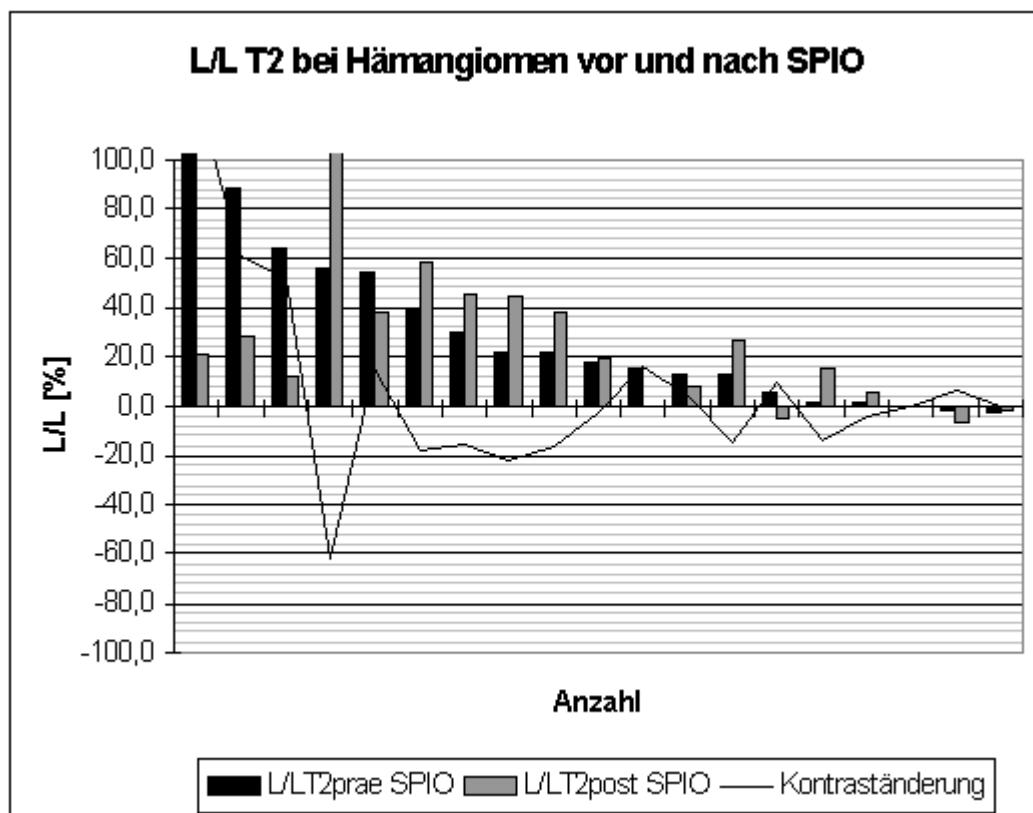


Abbildung 22: Leber-Läsionskontrast T2 bei Hämangiomen vor und nach SPIO

Bildbeispiel:

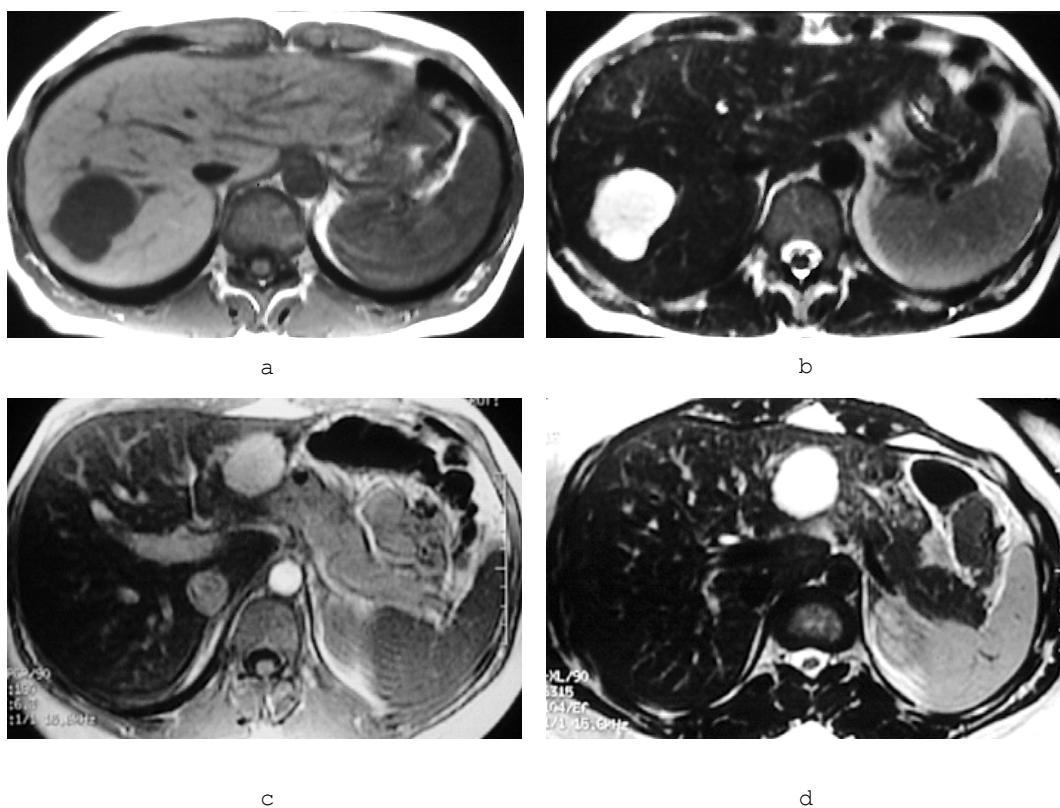


Abbildung 23: Das Hämangiom zeigt sich typischerweise im T1 Scan (a) signalarm und im T2 Scan (b) leuchtend signalreich. Nach SPIO fällt auf T1-Aufnahmen (c) häufig ein positives Enhancement (sog. T1-Effekt) auf, während in den T2-Aufnahmen meist keine Kontraständerung auftritt.

4.3 Zysten

Ausgewertet wurden 49 Zysten (=10,52% des Gesamtkollektivs) mit einem Durchschnittsalter der betroffenen Patienten von $59,5 \pm 12,4$ Jahren.

Qualitative Auswertung:

Werte in %	CT	MRT nativ	SPIO-MRT	MRT nativ +SPIO-MRT
Sensivität	79,3	82,6	91,1	91,3
Spezifität	54,7	68,2	68,0	68,3
NPV	32,4	40,9	43,2	44,2
PPV	90,6	93,7	96,6	96,6
Genauigkeit	60,0	71,2	72,9	73,2

Tabelle 15: Diagnostische Effizienz von CT und KM-verstärkter MRT bei Zysten

Auch hier zeigt sich die SPIO-MRT der nativen MRT, sowie dem CT überlegen, eine Zusammenschau von MRT nativ und SPIO-MRT bringt keinen diagnostischen Zugewinn.

Quantitative Auswertung:

S/R bei T1				S/R bei T2			
Leber		Läsion		Leber		Läsion	
nativ	SPIO	nativ	SPIO	nativ	SPIO	nativ	SPIO
$72,3 \pm 67,2$	$58 \pm 35,5$	$49,8 \pm 27,4$	$63,0 \pm 54,0$	$19,7 \pm 17,1$	$10,5 \pm 6,7$	$64,3 \pm 74,8$	$57,6 \pm 60,4$
p<0,005		$p=0,3$		p<0,0001		$p=0,7$	

Tabelle 16: Signal-zu-Rausch-Verhältnis vor und nach SPIO für Leber und Zysten

L/L bei T1		L/L bei T2	
nativ	SPIO	nativ	SPIO
$-21,2 \pm 25,1$	$-2,8 \pm 41,3$	$45,9 \pm 66,0$	$47,2 \pm 59,2$
p<0,02		$p=0,9$	

Tabelle 17: Leber-zu-Läsions-Kontrast vor und nach SPIO für Zysten

Auf T1-Aufnahmen erscheinen Zysten durchweg signalhypointens (=dunkel), auf T2 hyperintens. Das Lebergewebe zeigt auf T1 nach SPIO einen signifikanten Signalabfall. Bei ohnehin hypointens Läsionen bringt dieser Signalabfall eine signifikante Kontrastverschlechterung für zystische Läsionen auf T1 mit sich.

Betrachtet man die T2-Aufnahmen, so findet sich nach SPIO-Gabe sowohl für Leber, als auch für die Läsionen eine S/R-Abnahme (für die Läsionen allerdings nicht signifikant), woraus eine positive, wenn auch nicht signifikante Kontrastverstärkung resultiert.

Bei Zysten findet sich die höchste S/R von allen Läsionen auf T2-Aufnahmen. Stellt sich also eine Läsion vor und nach SPIO-Gabe leuchtend hell auf T2 dar, so liegt der Verdacht auf eine Zyste nahe, als Differentialdiagnose kommt nur noch ein Hämangiom in Frage.

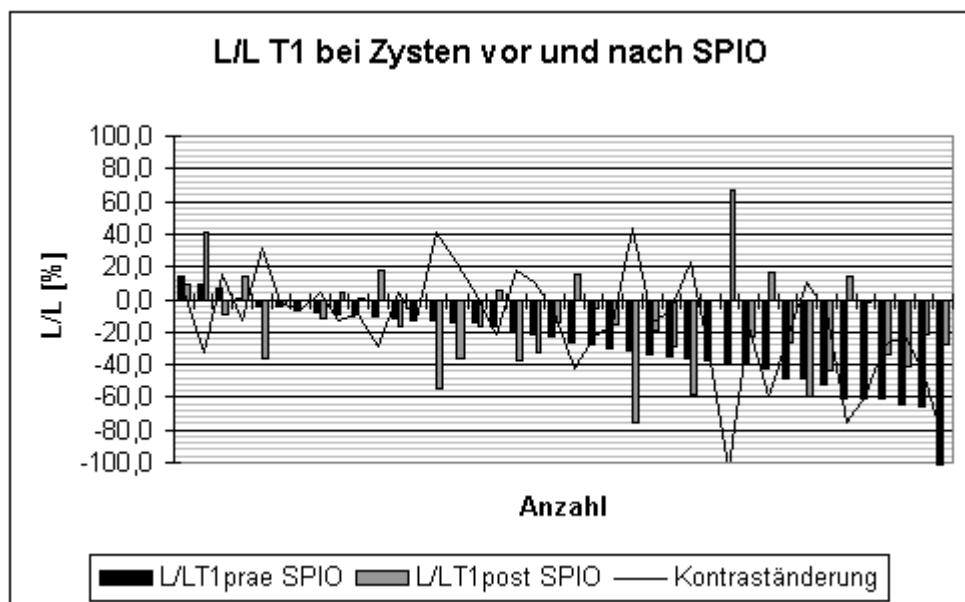


Abbildung 24: Leber-Läsionskontrast T1 bei Zysten vor und nach SPIO

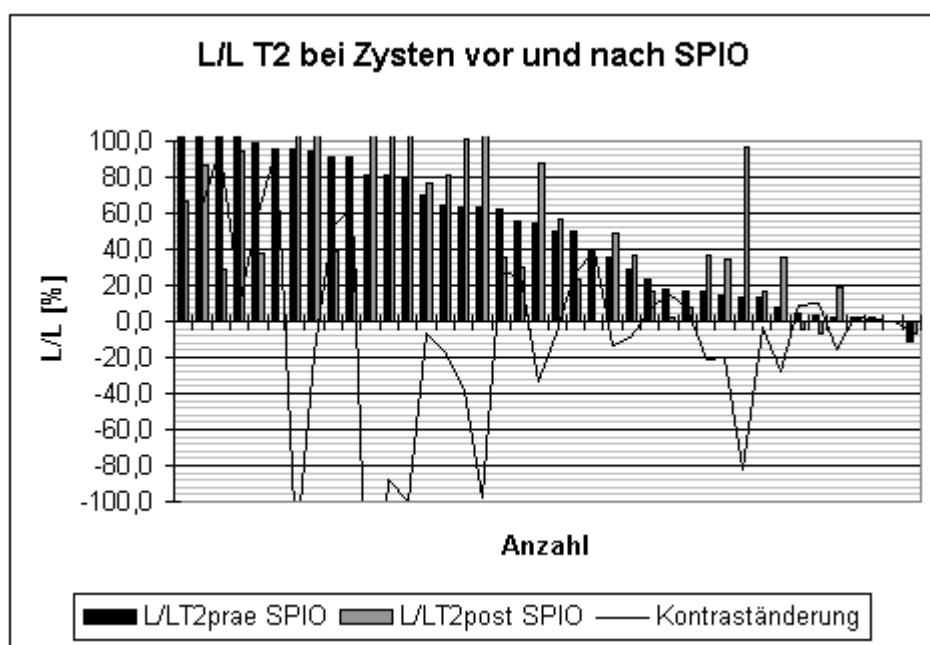


Abbildung 25: Leber-Läsionskontrast T2 bei Zysten vor und nach SPIO

Subjektive Qualitätskriterien:

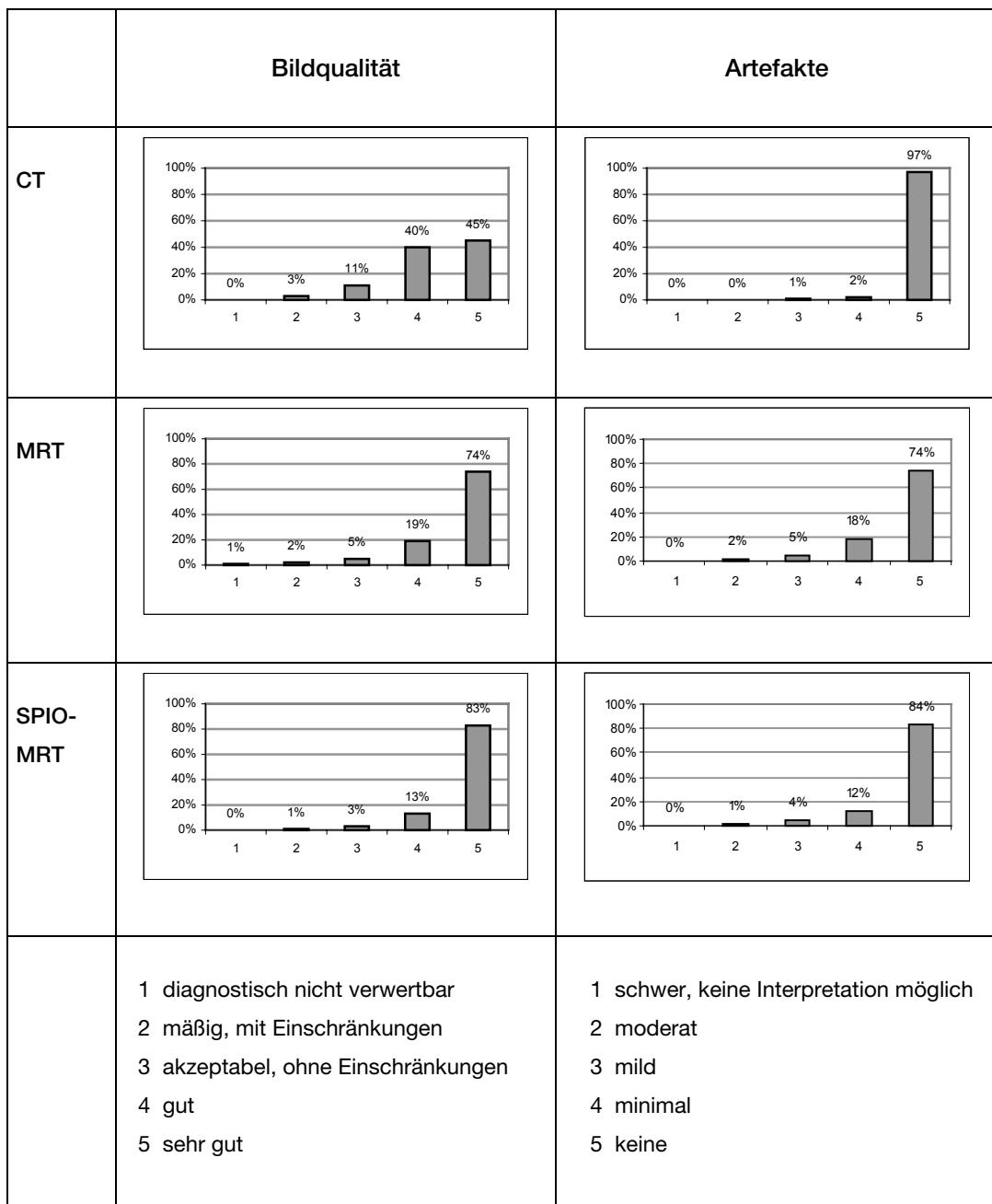


Abbildung 26: Bildqualität und Artefakte bei Zysten und Hämangiomen

Bei der SPIO gestützten MRT werden 83% der Bilder bezüglich der Bildqualität als sehr gut eingestuft, bei der nativen MRT bereits 74%, gegenüber nur 45% bei der CT. Bei der Artefaktfreiheit zeigt sich jedoch die CT der MRT überlegen.

	Charakterisierbarkeit	Diagnostische Sicherheit																								
CT	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Charakterisierbarkeit</th> <th>Prozent</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>16%</td></tr> <tr><td>2</td><td>17%</td></tr> <tr><td>3</td><td>10%</td></tr> <tr><td>4</td><td>13%</td></tr> <tr><td>5</td><td>43%</td></tr> </tbody> </table>	Charakterisierbarkeit	Prozent	1	16%	2	17%	3	10%	4	13%	5	43%	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Diagnostische Sicherheit</th> <th>Prozent</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>0%</td></tr> <tr><td>2</td><td>2%</td></tr> <tr><td>3</td><td>14%</td></tr> <tr><td>4</td><td>46%</td></tr> <tr><td>5</td><td>37%</td></tr> </tbody> </table>	Diagnostische Sicherheit	Prozent	1	0%	2	2%	3	14%	4	46%	5	37%
Charakterisierbarkeit	Prozent																									
1	16%																									
2	17%																									
3	10%																									
4	13%																									
5	43%																									
Diagnostische Sicherheit	Prozent																									
1	0%																									
2	2%																									
3	14%																									
4	46%																									
5	37%																									
MRT	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Charakterisierbarkeit</th> <th>Prozent</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>20%</td></tr> <tr><td>2</td><td>20%</td></tr> <tr><td>3</td><td>4%</td></tr> <tr><td>4</td><td>9%</td></tr> <tr><td>5</td><td>48%</td></tr> </tbody> </table>	Charakterisierbarkeit	Prozent	1	20%	2	20%	3	4%	4	9%	5	48%	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Diagnostische Sicherheit</th> <th>Prozent</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>0%</td></tr> <tr><td>2</td><td>1%</td></tr> <tr><td>3</td><td>11%</td></tr> <tr><td>4</td><td>59%</td></tr> <tr><td>5</td><td>28%</td></tr> </tbody> </table>	Diagnostische Sicherheit	Prozent	1	0%	2	1%	3	11%	4	59%	5	28%
Charakterisierbarkeit	Prozent																									
1	20%																									
2	20%																									
3	4%																									
4	9%																									
5	48%																									
Diagnostische Sicherheit	Prozent																									
1	0%																									
2	1%																									
3	11%																									
4	59%																									
5	28%																									
SPIO-MRT	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Charakterisierbarkeit</th> <th>Prozent</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>27%</td></tr> <tr><td>2</td><td>8%</td></tr> <tr><td>3</td><td>3%</td></tr> <tr><td>4</td><td>7%</td></tr> <tr><td>5</td><td>55%</td></tr> </tbody> </table>	Charakterisierbarkeit	Prozent	1	27%	2	8%	3	3%	4	7%	5	55%	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Diagnostische Sicherheit</th> <th>Prozent</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>0%</td></tr> <tr><td>2</td><td>1%</td></tr> <tr><td>3</td><td>3%</td></tr> <tr><td>4</td><td>44%</td></tr> <tr><td>5</td><td>51%</td></tr> </tbody> </table>	Diagnostische Sicherheit	Prozent	1	0%	2	1%	3	3%	4	44%	5	51%
Charakterisierbarkeit	Prozent																									
1	27%																									
2	8%																									
3	3%																									
4	7%																									
5	55%																									
Diagnostische Sicherheit	Prozent																									
1	0%																									
2	1%																									
3	3%																									
4	44%																									
5	51%																									
MRT + SPIO-MRT	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Charakterisierbarkeit</th> <th>Prozent</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>28%</td></tr> <tr><td>2</td><td>2%</td></tr> <tr><td>3</td><td>1%</td></tr> <tr><td>4</td><td>5%</td></tr> <tr><td>5</td><td>63%</td></tr> </tbody> </table>	Charakterisierbarkeit	Prozent	1	28%	2	2%	3	1%	4	5%	5	63%	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Diagnostische Sicherheit</th> <th>Prozent</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>0%</td></tr> <tr><td>2</td><td>0%</td></tr> <tr><td>3</td><td>1%</td></tr> <tr><td>4</td><td>16%</td></tr> <tr><td>5</td><td>83%</td></tr> </tbody> </table>	Diagnostische Sicherheit	Prozent	1	0%	2	0%	3	1%	4	16%	5	83%
Charakterisierbarkeit	Prozent																									
1	28%																									
2	2%																									
3	1%																									
4	5%																									
5	63%																									
Diagnostische Sicherheit	Prozent																									
1	0%																									
2	0%																									
3	1%																									
4	16%																									
5	83%																									
	<ol style="list-style-type: none"> 1 sicher keine Läsion 2 wahrscheinlich keine Läsion 3 unentschieden 4 wahrscheinlich vorhandene Läsion 5 sicher vorhandene Läsion 	<ol style="list-style-type: none"> 1 keine Diagnose möglich 2 allenfalls, geringer Verdacht 3 vielleicht, Verdachtsdiagnose 4 gut vereinbar, starker Verdacht 5 eindeutige Diagnose 																								

Abbildung 27: Charakterisierbarkeit und diagnostische Sicherheit bei Zysten und Hämangiomen

Sowohl bei der Charakterisierbarkeit, als auch bei der diagnostischen Sicherheit ist die MRT, aber besonders die gemeinsame Beurteilung von MRT und SPIO-MRT, der CT überlegen. Letztere erlaubt bei immerhin 91% der Aufnahmen sicher eine Läsion zu

identifizieren bzw. auszuschließen, und in 83% gelingt die eindeutige Zuordnung einer Diagnose.

Bildbeispiel:

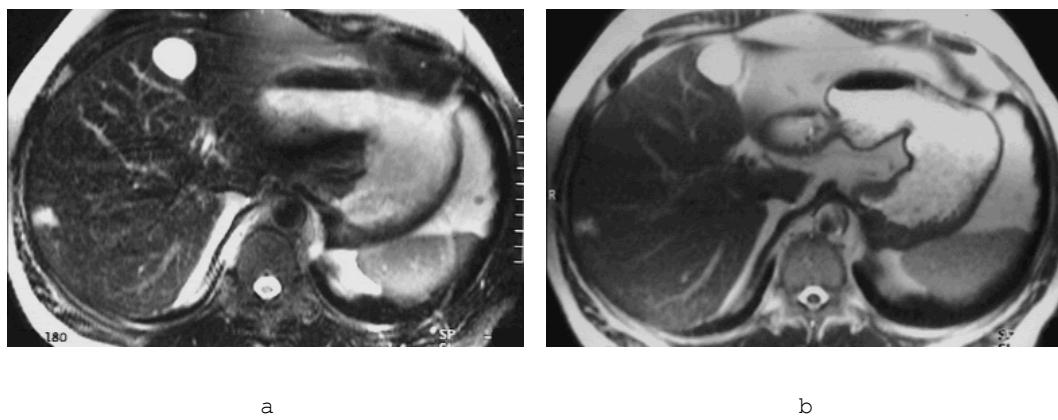


Abbildung 28: Eine Zyste und ein kleines subkapsuläres Hämangiom zeigen auf der T2 gewichteten Aufnahme (a) ein nahezu identisches Verhalten, während sich die beiden aufgrund ihres unterschiedlichen Protonengehalts in der HASTE-Aufnahme (b) unterscheiden lassen.

4.4 Metastasen

Insgesamt wurden im Gesamtkollektiv 92 Metastasen (=19,74%) nachgewiesen, bei einem Durchschnittsalter von $56,6 \pm 14,8$ Jahren ohne Bevorzugung eines Geschlechts. Dabei stammten die meisten Metastasen von Adenocarcinomen ab, was nicht verwundert, da sich diese vor allem im Gastrointestinaltrakt finden lassen. Die Blutversorgung der Leber, an der die Pfortader entscheidend beteiligt ist, macht eine Lebermetastasierung dieser Karzinome wahrscheinlich. Zumeist stellen diese Metastasen hypovaskularisierte Läsionen dar.

Qualitative Auswertung:

Primärtumoren	Anzahl
Gesamt (normal + Metas)	171 + 92 = 263
Metastasen gesamt	92/263 (23,0 %)
„hypovaskularisiert“	61/92 (67,4 %)
Kolorektale CA	28
Pankreas CA	13
Bronchial CA	8
Zervix/Uterus CA	2
Lymphome	1
Prostata CA	1
Neurog. CA	4
Unbek. Adeno CA	4
„hypervaskularisiert“	31/92 (33,6%)
Karzinoid	1
PNET	2
Nieren CA	3
Schilddrüsen CA	2
Mamma CA	14
Sarkom	9

Tabelle 18: Anteil der verschiedenen Primärtumoren unter den Patienten mit metastatischem Befall der Leber, (PNET=primitive neuroektodermale Tumore)

Werte in %	CT	MRT nativ	SPIO-MRT	MRT nativ +SPIO-MRT
Sensivität	74,4	88,9	86,5	85,9
Spezifität	49,6	62,8	62,5	62,0
NPV	35,2	47,8	48,1	46,6
PPV	84,1	93,7	92,0	91,9
Genauigkeit	56,3	70,0	69,4	68,6

Tabelle 19: Diagnostische Effizienz von CT und KM-verstärkter MRT bei Metastasen

Dabei zeigt sich die MRT insgesamt der CT überlegen. Auffällig ist jedoch, dass kein signifikanter Unterschied zwischen nativer und SPIO verstärkter MRT besteht.

Werte in %	CT	MRT nativ	SPIO-MRT	MRT nativ +SPIO-MRT
Sensivität	66,7	80,0	80,0	78,3
Spezifität	54,2	67,0	66,9	65,9
NPV	16,9	25,6	26,0	23,4
PPV	92,1	95,9	95,8	95,8
Genauigkeit	55,7	68,7	68,5	67,3

Tabelle 20: Diagnostische Effizienz von CT und KM-verstärkter MRT bei hypervaskularisierten Metastasen

Werte in %	CT	MRT nativ	SPIO-MRT	MRT nativ +SPIO-MRT
Sensivität	78,6	93,6	89,8	89,6
Spezifität	50,9	64,8	64,2	64,4
NPV	28,2	40,7	40,7	40,6
PPV	90,6	97,5	95,8	95,8
Genauigkeit	56,3	70,7	69,7	69,8

Tabelle 21: Diagnostische Effizienz von CT und KM-verstärkter MRT bei hypovaskularisierten Metastasen

Wertet man hypo- und hypervaskularisierte Metastasen jeweils getrennt aus, ergibt sich eine grundsätzlich bessere diagnostische Effizienz bei hypovaskularisierten Metastasen. Der allgemeine Trend, daß das MRT der CT überlegen ist, aber kein signifikanter Unterschied zwischen nativer und SPIO-MRT besteht, bleibt aber auch hier erhalten. Bei den hypovaskularisierten Metastasen erreicht das CT eine deutlich höhere Sensitivität als bei den hypervaskularisierten, was wohl auf eine relativ gute Abgrenzbarkeit der hypovaskularisierten Metastasen in beiden Perfusionsphasen zurückzuführen ist. Hypervaskularisierte Läsionen lassen sich zumeist nur in der arteriellen Phase detektieren und können während späterer Perfusionsphasen nicht mehr vom Leberparenchym unterscheidbar sein (Hollett, Jeffrey et al. 1995). Durch die biphasische Untersuchungstechnik hätte aber ein besseres Abschneiden der CT hierbei erwartet werden können.

Die insgesamt niedrige Spezifität kann möglicherweise durch das Studiendesign mit fehlenden klinischen Angaben erklärt werden. Ohne klinischen Hintergrund und allein durch Kontrastphänomene kann also nur bedingt eine exakte Artdiagnose getroffen werden.

Quantitative Auswertung:

S/R bei T1				S/R bei T2			
Leber		Läsion		Leber		Läsion	
nativ	SPIO	nativ	SPIO	nativ	SPIO	nativ	SPIO
70,1±67,1	55,9±32,5	44,3±20,9	47,1±23,8	19,7±17,3	10,4±7,0	33,5±24,9	36,8±26,7
p=0,002		p=0,4		p<0,0001		p=0,6	

Tabelle 22: Signal-zu-Rausch-Verhältnis vor und nach SPIO für Leber und hypovaskularisierte Metastasen

S/R bei T1				S/R bei T2			
Leber		Läsion		Leber		Läsion	
nativ	SPIO	nativ	SPIO	nativ	SPIO	nativ	SPIO
75,0±72,3	58,6±37,6	61,7±37,1	79,6±95,9	20,6±18,1	10,6±7,1	42,6±30,6	43,9±35,9
p=0,004		p=0,3		p<0,0001		p=0,8	

Tabelle 23: Signal-zu-Rausch-Verhältnis vor und nach SPIO für Leber und hypervaskularisierte Metastasen

L/L bei T1		L/L bei T2	
nativ	SPIO	nativ	SPIO
-19,1±23,8	-11,1±22,9	15,5±19,0	27,0±24,5
p<0,02		p<0,05	

Tabelle 24: Leber-zu-Läsions-Kontrast vor und nach SPIO für hypovaskularisierte Metastasen

L/L bei T1		L/L bei T2	
nativ	SPIO	nativ	SPIO
-25,0±29,1	6,0±24,4	19,8±20,2	33,3±30,2
p<0,0002		p<0,005	

Tabelle 25: Leber-zu-Läsions-Kontrast vor und nach SPIO für hypervaskularisierte Metastasen

Das Lebergewebe selbst zeigt sowohl auf T1- als auch auf T2-gewichteten Aufnahmen einen signifikanten S/R-Abfall nach SPIO-Gabe, worin sich die Aufnahme der SPIO-Partikel in die Leber wiederspiegelt. S/R der Metastasen lässt dagegen keine signifikante Änderung erkennen, da im Falle von Metastasen keine SPIO-Aufnahme in die Läsion erfolgt. Schließlich befindet sich in den Metastasen kein funktionsfähiges Lebergewebe mehr. SPIO wirkt also nur auf Lebergewebe, nicht auf Tumorgewebe. Damit wird auch verständlich, daß der Grad der Vaskularisation der Metastasen beim S/R unerheblich ist, es kommt ja nur zu einer Aufnahme ins Lebergewebe.

Nach SPIO-Gabe verstärkt sich auf T2-gewichteten Bildern durchweg der positive L/L-Kontrast, da nach SPIO-Gabe die Metastasen zwar nahezu unverändert bleiben, das Lebergewebe aber einen ausgeprägten Signalabfall zeigt (d.h.: auf T2 stellen sich Metastasen hyperintens, also hell, auf dunklem Lebergewebe dar, nach SPIO-Gabe wird das Lebergewebe noch dunkler, der Kontrast nimmt demnach zu).

Auf T1-Bildern erscheinen im Idealfall die Metastasen hypointens, also dunkler als das Lebergewebe, der Kontrast wird durch negative L/L-Werte beschrieben. Nach SPIO-Gabe kommt es eher zu einer Kontrastverschlechterung. Die hypervaskularisierten Metastasen stellen dagegen einen Sonderfall dar. Hierbei fällt auf, daß eine Kontrastumkehr stattfindet (von -25 zu +6). Die Läsionen erscheinen also heller als das umliegende Lebergewebe. Dies ist nur durch die in SPIO mit enthaltene Fraktion der sehr kleinen Eisenoxid-Partikel (<30nm) zu erklären, die einer Phagozytose durch RES entgehen und weiter im Blut zirkulieren. Durch die gute Blutversorgung der hypervaskularisierten Metastasen kommt es zu einer Anreicherung in den Läsionen, und zum Signalintensitätsanstieg derselben auf T1-Aufnahmen (=T1-Effekt).

L/L T1 bei hypovaskularisierten Metastasen vor und nach SPIO

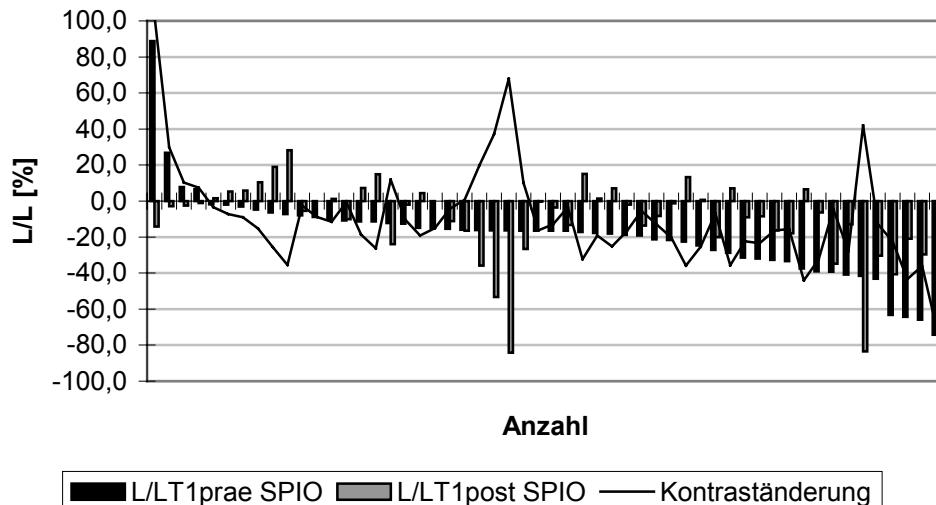


Abbildung 29: Leber-Läsionskontrast T1 bei hypovaskularisierten Metastasen vor und nach SPIO

L/L T2 bei hypovaskularisierten Metastasen vor und nach SPIO

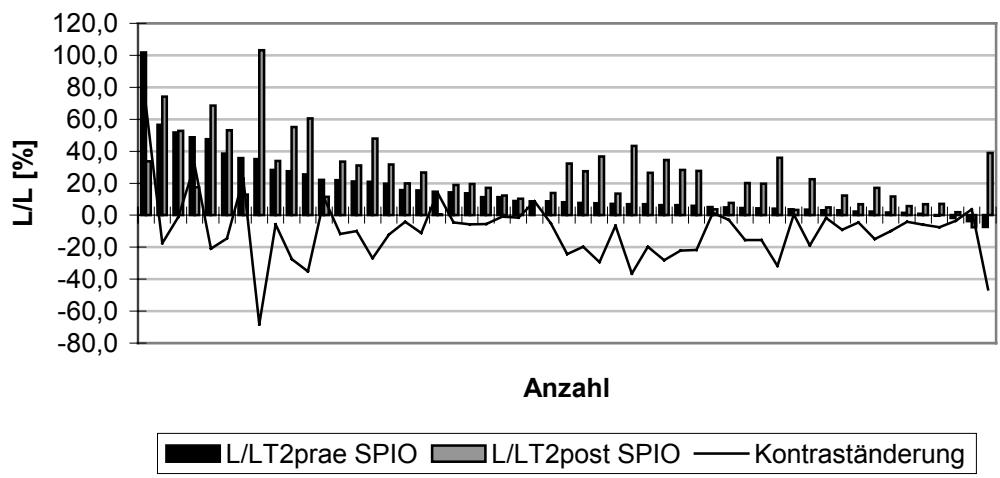


Abbildung 30: Leber-Läsionskontrast T2 bei hypovaskularisierten Metastasen vor und nach SPIO

L/L T1 bei hypervaskularisierten Metastasen vor und nach SPIO

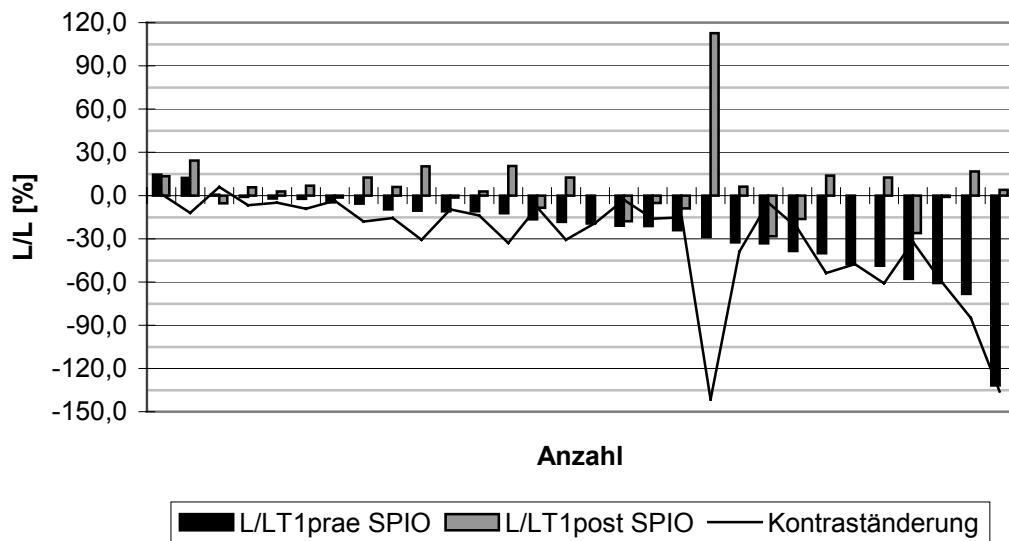


Abbildung 31: Leber-Läsionskontrast T1 bei hypervaskularisierten Metastasen vor und nach SPIO

L/L T2 bei hypervaskularisierten Metastasen vor und nach SPIO

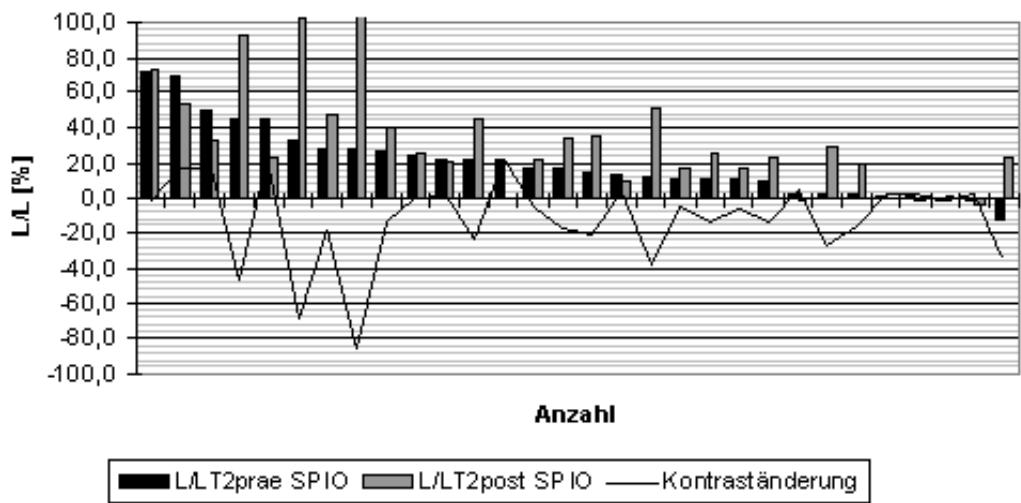


Abbildung 32: Leber-Läsionskontrast T2 bei hypervaskularisierten Metastasen vor und nach SPIO

Subjektive Qualitätskriterien:

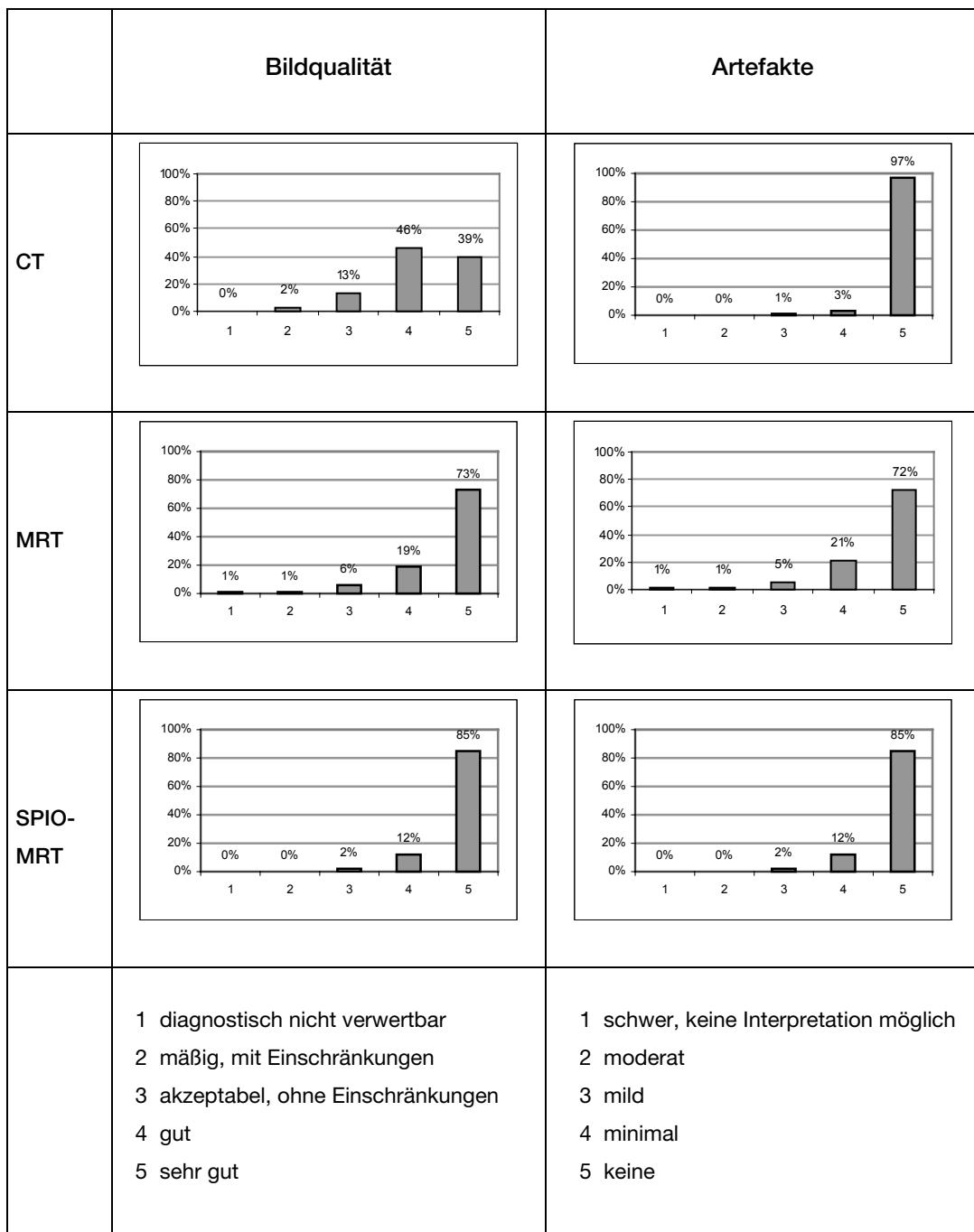


Abbildung 33: Bildqualität und Artefakte bei Metastasen

Bei der Bildqualität zeigt sich die SPIO gestützte MRT mit 85% als „sehr gut“ beurteilten Aufnahmen den anderen Verfahren deutlich überlegen, obwohl bei der Beurteilung der Artefakte die CT das mit Abstand beste Ergebnis erzielt. Durch die Gabe von SPIO steigt der Anteil der als artefaktfrei beurteilten Bilder von 72% bei der MRT auf 85%.

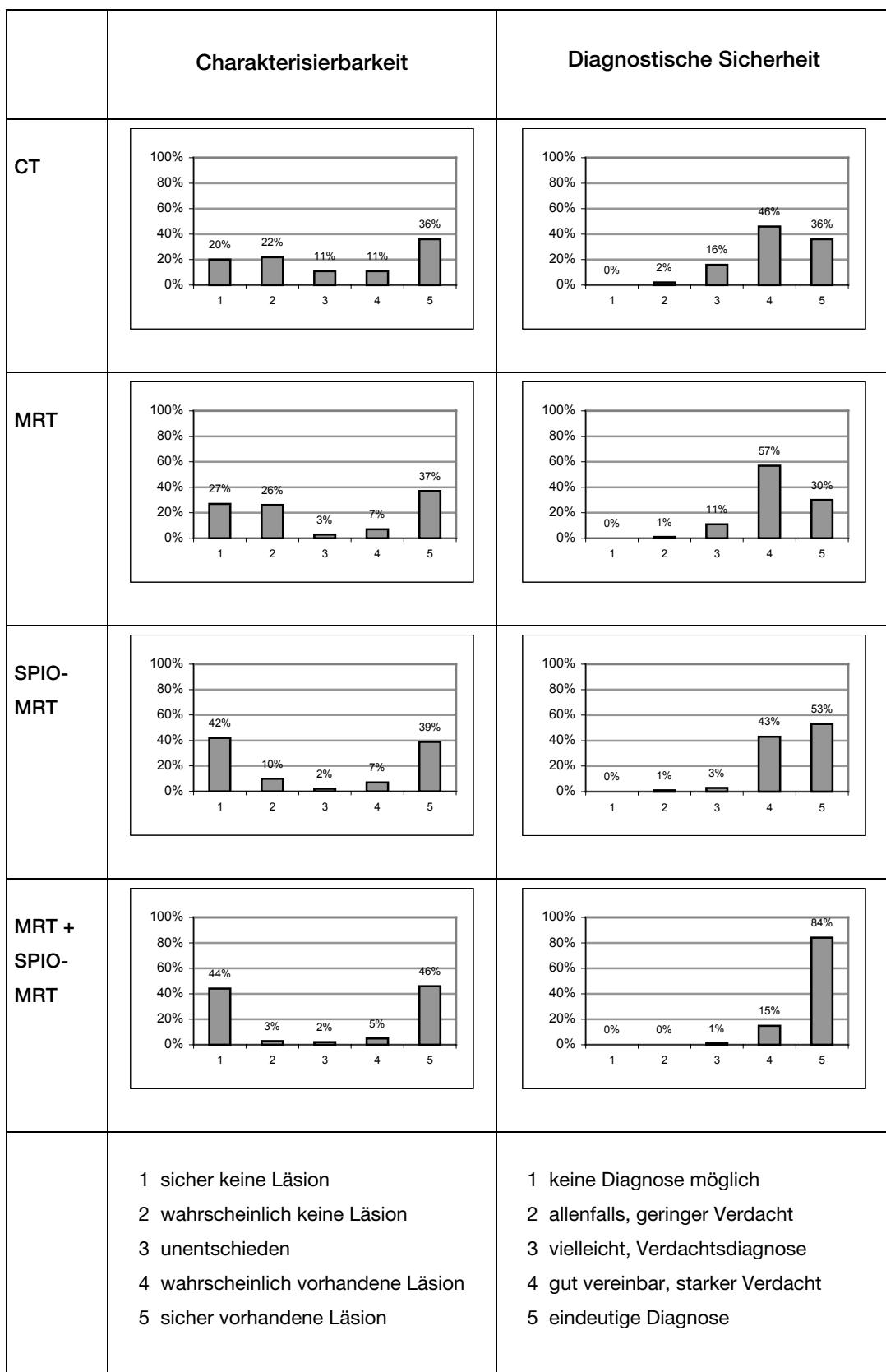


Abbildung 34: Charakterisierbarkeit und diagnostische Sicherheit bei Metastasen

Während native MRT und CT bei der Charakterisierbarkeit noch ein ähnliches Bild ergeben, können bei der SPIO gestützten MRT bereits 81% der Bilder mit den Kategorien der höchsten Sicherheit (1- sicher keine Läsion - 42%, 5 – sicher vorhandene Läsion – 39%) belegt werden. In der Zusammenschau aus MRT und SPIO-MRT setzt sich dieser Trend noch weiter fort.

Auch bei der diagnostischen Sicherheit ist zunächst kein eindeutiger Vorteil zwischen CT und nativer MRT zu erkennen. Gerade in der gemeinsamen Bewertung von MRT und SPIO-MRT wird aber doch eine eindeutige Überlegenheit deutlich, da 84% der Aufnahmen eine eindeutige Diagnose zugeordnet werden kann.

Bildbeispiele:

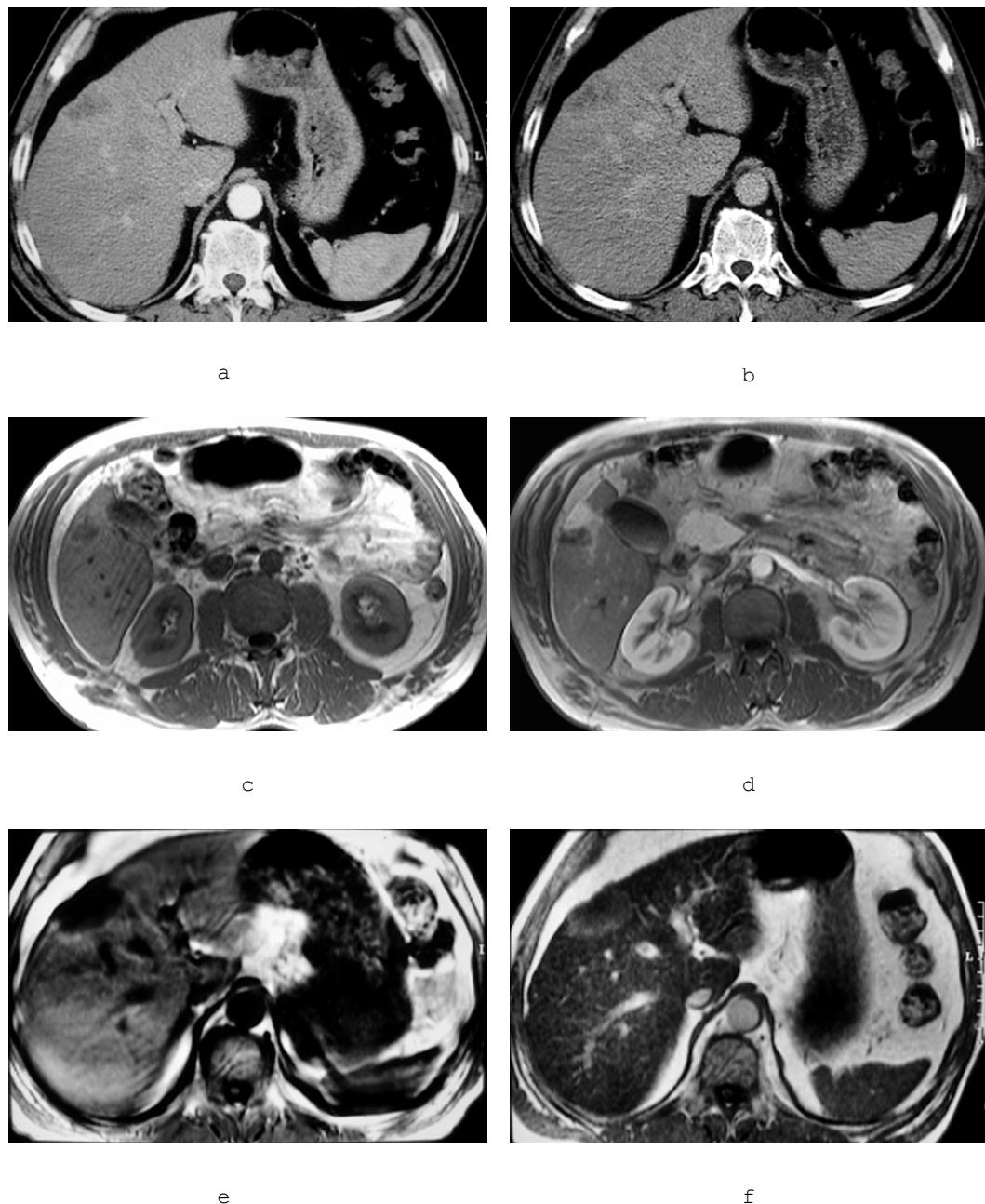


Abbildung 35: Hypovaskularisierte Metastasen eines kolorektalen CA (identischer Patient in a - d): In der CT zeigt sich die Metastase im ap und pvp Scan hypodens (a,b), avaskulär, ähnlich wie in der nativen T1-Aufnahme (c), nach SPIO nimmt der Kontrast zwischen Läsion und Leber sogar noch ab (d). Gelegentlich ist im Randbereich von Metastasen eine verstärkte KM-Aufnahme zu erkennen (e,f)

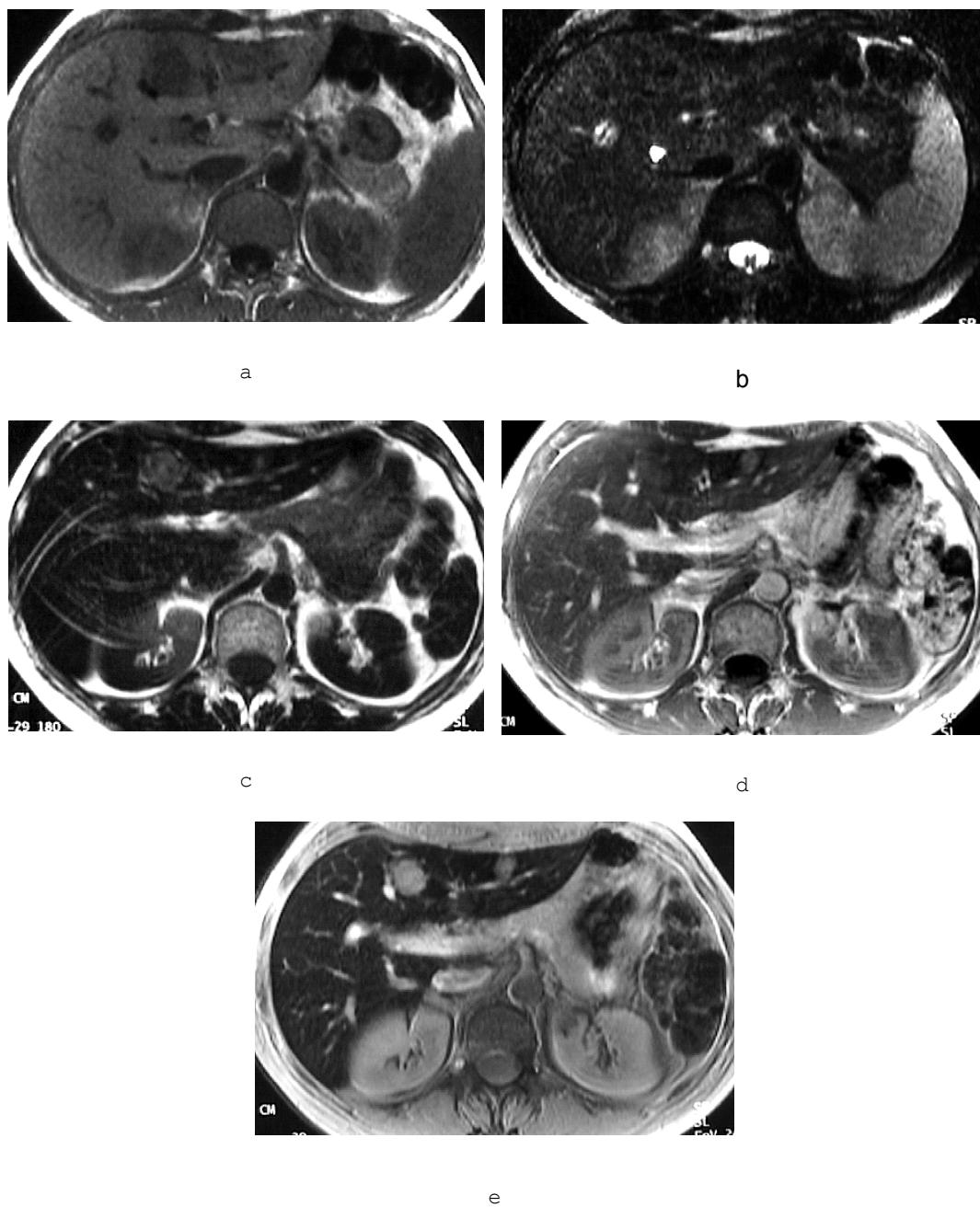


Abbildung 36: Hypervaskularisierte Metastase eines neuroendokrinen Tumors des Pankreas: Im T1-Scan (a) ist im Segment 4 eine Läsion angedeutet zu erkennen, die im T2 Scan vor, und im T1 und T2 Scan nach SPIO nicht sicher reproduziert werden kann (b,c,d). Die beste Läsionsdemarkierung gelingt erst mit der PD-Aufnahme nach SPIO(e).

5. Diskussion

Im Laufe der letzten Jahre hat sich die MRT zur Diagnostik im Bereich des ZNS, sowie bei muskuloskelettauen Fragestellungen bewährt. In der Abdomendiagnostik dagegen, und damit auch in der Leberdiagnostik, bestehen Einschränkungen, die den breiten Einsatz der MRT lange Zeit verhindert haben, und diesen Bereich damit zur Domäne des Spiral-CT werden ließen:

Physiologische Pulsationen wie Herzbewegungen, sowie insbesondere Atemexkursionen, von denen die Leber durch ihre Fixation am Zwerchfell ebenfalls betroffen ist, führten bei konventioneller Aufnahmetechnik zu Artefakten und somit zu unbefriedigenden Ergebnissen. Aufnahmen in Atemanhaltetechnik waren mit klassischen SE-Sequenzen aufgrund der langen Akquisitionszeiten nicht möglich und den Patienten nicht zuzumuten, so daß sich diese also als weitgehend inadäquat für die Leberbildgebung erwiesen (Rummeny, Werneck et al. 1992).

Außerdem war die MRT weniger verbreitet und damit schlechter verfügbar, die Geräte sowohl in der Anschaffung als auch in ihrer Unterhaltung teurer. Auch die Kosten für eine MRT-Untersuchung sowie die für die Kontrastmittel waren und sind höher als für die Spiral-CT.

Doch Anfang der 90er Jahre kam es zur Entwicklung von neuen, schnellen Einzel- und Multiechosequenzen mit kürzerer Akquisitionszeit, die Aufnahmen in Atemanhaltetechnik erlauben. Durch die Einführung von Oberflächenspulen und Fettunterdrückungstechniken konnte man wieder eine den herkömmlichen SE-Sequenzen ebenbürtige Bildqualität erreichen. Zusätzlich kam es zur Zulassung von neuen MRT-Kontrastmitteln, unter anderen den gewebespezifischen Kontrastmitteln, wie SPIO.

Damit erschien es also möglich die „traditionellen“ Vorteile der MRT auch im Bereich der Leberbildgebung zu nutzen: Hoher Weichteilkontrast, Fehlen von Röntgenstrahlung, Vermeidung von jodhaltigen Kontrastmitteln, der Fragestellung angepasste Variabilität in der Sequenzplanung und der Schnittebene.

Außerdem ist es in letzter Zeit gelungen, durch Fortentwicklung neuer Interventionsverfahren, gerade für maligne Leberläsionen, neue Therapieoptionen neben oder in Verbindung mit dem operativen Vorgehen, zu schaffen, die unter palliativen Bedingungen auf eine bedingte Kuration abzielen. Dazu zählt man die perkutane Alkoholinjektion (PAI), die transarterielle Chemoembolisation (TACE) und die Thermoablation, zum einen mittels Radiofrequenz (RFA), zum anderen mittels Laser (LITT). Eine exakte radiologische Beschreibung von Größe, Anzahl und Lage der Leberläsionen, sowie deren Artzuordnung, ist also zur unabdingbaren Grundlage einer rationalen Therapieentscheidung und –planung geworden. Auch die Indikation zum chirurgischen Vorgehen muß genau geprüft werden, dabei sollen nicht mehr als 4 Läsionen vorhanden sein, die sich auf maximal 4 Lebersegmente ausdehnen. Nach der Resektion müssen außerdem mindestens 30% des Lebergewebes erhalten bleiben.

Darüber daß die Sonographie in der Leberläsionsdiagnostik bei der Verlaufskontrolle gute Dienste erweist und ihr mehr die Rolle einer Screeningmethode zukommt, herrscht weitgehend Einigkeit. Welches bildgebende Verfahren zur exakten Artdiagnose aber nun primär anzuwenden ist, löst in der Literatur Diskussionen aus: Soyer et al., Urhahn et al. und Oudkerk et al. finden eine Überlegenheit der CT bzw. der CTAP gegenüber der MRT (Soyer, Levesque et al. 1993) (Oudkerk, van et al. 1997) (Urhahn, Adam et al. 1996). Semelka et al. bevorzugen die MRT gegenüber der CT (Semelka, Schlund et al. 1996) (Semelka, Cance et al. 1999). Van Etten et al. fordern SPIO-MRT statt CTAP als Routinediagnostik vor operativen Eingriffen an der Leber (van Etten, van der Sijp et al. 2002).

Ziel dieser Studie war es, an einem großen, nicht vorselektionierten Patientenkollektiv die diagnostische Wertigkeit hinsichtlich der Detektion von fokalen Leberläsionen der biphasischen Spiral-CT mit der der MRT zu vergleichen, sowie den Effekt des superparamagnetischen MRT-Kontrastmittels SPIO zu evaluieren. Dabei wurden Studienbedingungen gewählt, die der klinischen Routinediagnostik möglichst ähnlich sein sollten. Klinische Hintergrundinformationen standen dabei zur Auswertung nicht zur Verfügung, um eine Beeinflussung der Diagnosen zu verhindern. Durch die hohe Fallzahl lassen sich zudem Erinnerungseffekte ausschließen. Die Untersuchungsprotokolle für MRT sowie CT entsprachen dem Stand der aktuellen Technik.

Zusammenfassend lässt sich die diagnostische Wertigkeit der verschiedenen Verfahren hinsichtlich Sensitivität und Spezifität bei der Metastasendetektion folgendermaßen darstellen:

	Metastasen gesamt	Hypervask. Metastasen	Hypovask. Metastasen
Sensitivität	CT < MRT = SPIO-MRT	CT < MRT = SPIO-MRT	CT < MRT = SPIO-MRT
Spezifität	CT ≤ MRT = SPIO-MRT	CT < MRT = SPIO-MRT	CT = SPIO-MRT ≤ MRT

Tabelle 26: Zusammenfassende Bewertung der verschiedenen Verfahren

Dabei zeigt sich zwar die MRT der CT überlegen, aber ein signifikanter Zugewinn durch die SPIO-MRT ließ sich nicht darstellen. Dieser Trend gilt sowohl für hyper- als auch für hypovaskularisierte Metastasen. Wobei SPIO als intrazelluläres Kontrastmittel den Grad

der Durchblutung nicht in dem Maße darzustellen vermag, wie ein extrazelluläres Kontrastmittel, zum Beispiel Gd-DTPA.

Insgesamt lassen sich hypovaskularisierte Metastasen besser detektieren als hypervaskularisierte, in CT sowie in der MRT. Und das obwohl in der MRT nicht unbedingt ein Unterschied zu erwarten gewesen wäre und in der CT durch die Verwendung der biphasischen Untersuchungstechnik dieser Nachteil durch die arterielle Perfusionsphase ausgeglichen werden sollte. Trotzdem bleibt also eine gewisse diagnostische „Lücke“ erhalten.

Bei den benignen Läsionen ließ sich dagegen nicht nur ein Vorteil der MRT gegenüber der CT nachweisen, sondern auch ein eindeutiger diagnostischer Zugewinn durch die Verwendung von SPIO (siehe Tabellen 9,12,15). Andere Autoren bestätigen dieses Ergebnis (Bartolotta et al. 2001).

Müller et al. finden eine verbesserte Detektionsrate unter Verwendung von SPIO, um den Preis einer erhöhten Rate von falsch positiven Befunden (Muller, Vogel et al. 1998) (Muller, Vogel et al. 1999). Dies konnte in unseren Ergebnissen, hier gemessen an Spezifität und positivem Vorhersagewert, nicht bestätigt werden. Wie aus Tabelle 19 ersichtlich, zeigen beide Werte, bezogen auf die Metastasendetektion, ein besseres Abschneiden der MRT gegenüber der CT, aber keine gravierenden Unterschiede zwischen MRT und SPIO-MRT.

Festzustellen bleibt, daß trotz nachgewiesenem höheren Bildkontrast (Tabelle 24, 25), kein signifikanter Unterschied in der Detektionsleistung von nativer MRT gegenüber dem SPIO-MRT nachgewiesen werden konnte. Dies scheint die Logik in Frage zu stellen, daß ein höherer Bildkontrast mit einer präziseren Aussage über die, damit besser sichtbare Läsion einhergeht. Leider ist aber diese bessere Abgrenzbarkeit eben auch nicht alles. Die mannigfaltige Form dieser inhomogenen Läsionsgruppe, deren fehlende charakteristische Kontrastmitteleffekte ohne eindeutige radiologische Kriterien für Malignität und die nicht vorhandenen klinischen Hintergrundinformationen haben wohl verhindert, daß sich die Erkennbarkeit und Charakterisierbarkeit von Metastasen verbessert hat.

Die Sensitivitäten und Spezifitäten aller Verfahren liegen generell niedriger als erwartet und niedriger als in vergleichbaren Arbeiten (Hagspiel, Neidl et al. 1995, Oudkerk, van den Heuvel et al. 1997), was vermutlich durch das Studiendesign ohne verfügbare klinische Angaben bedingt ist. Dies zeigt, daß bei der exakten Artdiagnostik Hintergrundinformationen eine große Rolle spielen, und eine Entscheidung allein durch Kontrastphänomene nicht immer möglich ist, gerade auch wegen dem vielfältigen, morphologischen Erscheinungsbild von Metastasen. Die Unterscheidung zwischen HCC und Metastasen kann zudem ebenfalls ein Problem darstellen, nur das Vorhandensein einer Leberzirrhose könnte in unserer Studie dem Untersucher das HCC wahrscheinlicher machen, die Fragestellung selbst, mit eventueller Angabe des AFP-Wertes, war ja nicht bekannt. Auch andere Autoren wie Hamm et al. beschreiben die

Bedeutung von Hintergrundinformationen und den positiven Einfluß der Anamnese auf die Charakterisierung von Leberläsionen (Hamm, Thoeni et al. 1994).

Wir halten unsere Vorgehensweise dennoch für sinnvoll, um jede Beeinflussung der Untersucher zu verhindern. Außerdem lassen sich erst unter den gleichen Studienbedingungen für alle bildgebenden Verfahren die Werte untereinander vergleichen. Man muß sich aber darüber bewußt sein, daß in der klinischen Routinediagnostik mit ausreichenden klinischen Angaben wohl deutlich höhere Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität zu erwarten sind und bei einem Vergleich unserer Daten mit anderen Studien diese auffallend niedrig liegen.

Auch der hohe Anteil an „gesunden“ Patienten, ohne Leberläsionen, kann zu schlechteren Werten führen, jedenfalls im Vergleich zu einem Studiendesign, bei dem die Untersucher zum Beispiel bereits bekannte Leberläsionen in einem kleinen Kollektiv von ausschließlich Patienten mit gastrointestinalen, malignen Tumoren oder HCC ohne, oder mit nur geringem Anteil an läsionsfreien Bildern zu detektieren hatten (Bellin, Zaim et al. 1994) (Muller, Vogel et al. 1999). Dabei „erzieht“ man die Untersucher ja dazu, solange nach der Läsion zu suchen, bis sie gefunden ist. Auch eine Beschränkung auf nur eine zu untersuchende Meßsequenz, wie beispielsweise bei Soyer et al., lag bei uns nicht vor (Soyer, Le Normand et al. 1996). Trotzdem, vielleicht auch gerade deswegen entspricht unser Studiendesign wohl eher dem klinischen Alltag.

In unserer Studie konnten wir einen signifikanten Abfall des S/R-Verhältnisses nach SPIO-Einsatz für das Lebergewebe selbst nachweisen, das S/R der Metastasen änderte sich dagegen nicht signifikant. Daraus läßt sich in Übereinstimmung mit bereits bestehender Literatur (Ferrucci and Stark 1990), schließen, daß SPIO über funktionsfähige Zellen des RES-Systems nur ins Lebergewebe aufgenommen wird, nicht aber in die Metastasen. Dabei ist zumindest für das HCC ein Zusammenhang zwischen Entdifferenzierungsgrad und Kupfferzellzahl nachgewiesen (Tanaka, Nakashima et al. 1996), für Metastasen anzunehmen, da es sich dabei ja um leberfremdes, also kupfferzellfreies Gewebe handelt. Auf nativen T2-Aufnahmen stellen sich Metastasen hyperintens, also hell, auf dunkler Leber dar, nach SPIO erscheint das Lebergewebe selbst noch dunkler, wodurch der Kontrast zunimmt. Auch in unserer Studie ließ sich auf T2-Bildern nach SPIO-Gabe eine signifikante Zunahme des L/L-Kontrastes nachweisen, und zwar unabhängig vom Vaskularisationsgrad. Eine Beeinflussung durch den Grad der Durchblutung erwartet man ja auch eher von einem extrazellulären, unspezifischen Kontrastmittel, wie Gadolinium, als von einem zum großen Teil intrazellulär aufgenommenen, wie SPIO. Entsprechend seiner Bedeutung als T2-Kontrastmittel, zeigt SPIO auf den T1 gewichteten Aufnahmen wenig Effekt, mit Ausnahme der hypervaskularisierten Metastasen: Hier fanden wir eine Kontrastumkehr des L/L von -25 auf +6 (siehe Tabelle 25). Statt daß sich die Metastasen, wie auf T1-Bildern üblich,

hypointens (=dunkel) vom Lebergewebe abgrenzen, erscheinen sie hyperintens, sie „leuchten“ förmlich auf. Oder man kann einen hellen Randsaum um die Läsion herum erkennen, auch „ring enhancement“ genannt. Erklärbar wird dies durch die in Endorem® mit enthaltene Fraktion der sehr kleinen Eisenoxidpartikel (<30nm). Aufgrund ihrer geringen Größe entgehen sie vorerst der Phagozytose durch die RES-Zellen, und zirkulieren weiter im Blut. In hypervaskularisierten, und somit gut durchbluteten Metastasen zeigen sie über einen längeren Zeitraum Perfusionsphänomene (Mergo, Helmberger et al. 1996), und führen so zum erwähnten Signalintensitätsanstieg. Dies entspricht dem bereits mehrfach beschriebenen T1-Effekt (Muller, Reimer et al. 1998) (Mergo, Engelken et al. 1998) (Urhahn, Adam et al. 1996), dessen diagnostischer Zugewinn hinsichtlich Detektion hypervaskularisierter Metastasen, oder auch Beobachtung ähnlicher Phänomene bei Hämangiomen natürlich genutzt werden kann. Bei Verwendung von Resovist® (Firma Schering), dessen durchschnittliche Partikelgröße niedriger liegt, statt Endorem®, finden Müller, Reimer et al. diesen Effekt sogar bei 80% der in ihrer Studie untersuchten Metastasen (Muller, Reimer et al. 1998). Die Autoren sehen also neben den intrazellulären Kontrastierungseigenschaften von SPIO zusätzlich die Möglichkeit zur Darstellung extrazellulärer Pefusionscharakteristika und damit seine Nutzbarkeit für eine pseudodynamische Untersuchungstechnik mittels T1 gewichteten Aufnahmen. Dies würde außerdem die Unterscheidbarkeit zwischen kleinen Läsionen und Gefäßen verbessern (Reimer, Tombach et al. 1998), was ja eine mögliche Ursache für die für SPIO oft beschriebene erhöhte Rate an falsch positiven Befunden (Muller, Vogel et al. 1999) sein könnte.

Die Auswertung der subjektiven Qualitätskriterien hat ergeben, daß sich die in dieser Studie verwendeten MRT-Sequenzen bewährt haben und eine sehr gute Orts- und Kontrastauflösung bei geringer Artefaktanfälligkeit liefern. Diese guten Ergebnisse für die MRT und die SPIO-MRT lassen einen positiven Effekt auf die Bearbeitungsqualität und -zeit für den Radiologen erwarten. Die MRT-Bilder, insbesondere die Zusammenschau aus MRT und SPIO-MRT, scheinen dem Beurteiler also eine hohe diagnostische Sicherheit zu vermitteln. Bei Zysten und Hämangiomen zeigte sich dabei die mit am beste Charakterisierbarkeit und höchste diagnostische Sicherheit (siehe Abbildung 24: bei 63% ist die Einstufung als sicher vorhanden möglich und 83% erlauben eine eindeutige Diagnose), wobei aber bei diesen Läsionen eindeutige radiologische Differenzierungsmerkmale vorliegen. HCA und FNH dagegen, bereiten höhere diagnostische Schwierigkeiten und lassen sich nur zu 32% als sicher vorhanden einstufen.

Die Weiterentwicklung in der MRT, unter anderem in der Sequenzentwicklung scheint aber noch längst nicht ausgereizt zu sein. Zukünftige Bedeutung könnten zum Beispiel

die HASTE-Sequenzen (half Fourier single shot turbo spinecho) erlangen, die neben kurzer Akquisitionszeit, eine erhöhte Stabilität gegenüber Artefakten bieten (Tang, Yamashita et al. 1998; Helmberger, Schroder et al. 1999). Leider weisen sie hinsichtlich eines Kontrastmitteleinsatzes auch Nachteile auf, weil sie wenig empfindlich auf die durch diese ausgelösten Suszeptibilitätseffekte, also lokale Magnetfeldinhomogenitäten, reagieren. Mittels BOLD-Sequenzen (blood oxygenation level dependent), die Rückschlüsse auf den O₂-Gehalt des Gewebes erlauben und bis jetzt hauptsächlich für die Beurteilung minderdurchbluteter Gehirnareale genutzt wurden (Kavec, Grohn et al. 2001), wäre es denkbar, schlecht versorgte Areale in Lebermetastasen nachzuweisen. Ein zunehmender Übergang zur Darstellung funktioneller Vorgänge in der MRT, in Konkurrenz zur Nuklearmedizin, rückt aus dem Experimentellen in den Bereich der Routinediagnostik (Krishna, Subramanian et al. 2001).

Ein zunehmendes Gesundheitsbewußtsein der Bevölkerung mit vermehrter Inanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen, sowie die gestiegene Lebenserwartung, lassen für die Zukunft eine durchschnittlichen Zunahme der bildgebenen Diagnostik pro Patient erwarten. Dies erfordert eine Hinwendung zu gut verträglichen, häufig anwendbaren Verfahren möglichst ohne Strahlenbelastung und ohne Verwendung jodhaltiger Kontrastmittel, nicht nur, aber gerade bei Patientengruppen wie Kindern, Jugendlichen und Schwangeren.

Prinzipiell sprechen also eher mehr Argumente für die MRT, sowie die SPIO-MRT, als für die CT, besonders in der Leberdiagnostik. Doch beide Methoden besitzen ganz offensichtlich ihre Daseinsberechtigung. Zum Beispiel lassen sich mit der CT bestimmte Perfusionsphänomene benigner Leberläsionen, zum Beispiel das „Irisblendenphänomen“ bei Hämangiomen, nach wie vor sehr gut darstellen. Und gerade von kleineren Krankenhäusern kann auch in Zukunft nicht der Betrieb von schwer finanzierbaren MRT-Hochfeldgeräten verlangt werden, wenn ein CT-Gerät die Anforderungen speziell in der Leberdiagnostik zwar nicht ganz so umfassend, jedoch im Wesentlichen auch erfüllen kann. Noch dazu ist das CT auch aus anderen Gründen, wie der schnellen Diagnostizierung Unfallverletzter und seiner generellen, vielfältigen Einsetzbarkeit, zumeist eher vorhanden. Nicht radiologischen Kollegen wird die Interpretation der CT-Bilder aufgrund ihrer frühzeitigeren Einführung in den klinischen Alltag und ihrer Allgegenwärtigkeit, zudem leichter fallen als die Auswertung der MRT-Aufnahmen. Trotz der zunehmenden Verbreitung der MRT kann also der Vorteil der besseren Verfügbarkeit der CT, zumindest im Moment, noch nicht vollständig von der MRT ausgeglichen werden. Eine Entscheidung zugunsten CT oder MRT in der Leberdiagnostik muß also pragmatisch gesehen werden und kann auch nicht für jedes Krankenhaus und jeden Patient verbindlich vorgeschrieben werden. In großen Zentren mit guter Verfügbarkeit beider Methoden sollte jedoch eindeutig die MRT, als diagnostisch hochwertigstes Verfahren, bevorzugt werden. Die zunächst höheren Untersuchungskosten werden durch die niedrigeren Folgebelastungen durch den Zwang

zu Mehrfachuntersuchungen, bei eventuell unzureichender Klärung der Fragestellung, sowie durch unnötiges operatives Vorgehen bei falsch positiven Befunden mehr als ausgeglichen (Helmberger et al. 2000). Gerade hier kann man jedoch dazu verleitet werden, von vornherein eine Kombination von CT und MRT anzustreben, was jedoch aus wirtschaftlichen Gründen abzulehnen bleibt (Paley and Ros 1997). Die routinemäßige Durchführung eines CT erscheint unter diesen Umständen nicht notwendig.

Um die Detektion gerade der hypervaskulären Metastasen noch weiter zu verbessern, wäre noch eine Kombination von SPIO mit einer dynamischen Gd-DTPA-Untersuchung denkbar. Damit könnte man die Vorteile des intrazellulären Kontrastmittels SPIO, wie verbesserte Detektionsrate, mit denen eines extrazellulären, zur zusätzlichen Darstellung der Perfusionscharakteristik der Läsion, kombinieren. Durchführbar ist dieses Vorgehen (Kubaska et al. 2001), die Kontrastmittel stören sich gegenseitig nicht. Ward et al. finden einen positiven Einfluß auf die Charakterisierung von HCC in Zirrhoselebern (Ward et al. 2002) (Ward et al. 2001). Ob in der inhomogenen Gruppe der Metastasen ebenfalls ein positiver Einfluß zu zeigen wäre, bleibt derzeit Spekulationen vorbehalten. Auch für die Detektion gutartiger Läsionen könnte diese Kombination von Vorteil sein. Anderen Autoren erscheint der diagnostische Zugewinn dieser Kombination dagegen vernachlässigbar (Halavaara et al. 2002) und im Zeitalter des zunehmenden Kostendrucks im Gesundheitswesen nicht zu verantworten. Eine abschließende Klärung dieser Frage bleibt Gegenstand zukünftiger Studien. Doch auch dieser Aspekt zeigt, daß eine Weiterentwicklung und Verfeinerung der Diagnostik noch weiter möglich ist und zukünftig nach Art einer Stufendiagnostik ausgebaut werden wird. Dabei ist zu beachten, den Patienten möglichst rasch dem effektivsten Verfahren zuzuführen, bei diagnostischen Unsicherheiten aber noch weitere Methoden zur Klärung bereitzuhalten.

Um den Kontrastmitteleinsatz von SPIO abschließend zu beurteilen, darf nicht nur das Abschneiden in der Metastasendiagnostik hinzugezogen werden, sondern muß auch die Detektionsleistung bei gutartigen Läsionen, sowie beim HCC beurteilt werden. Unsere Studie hat bezüglich Zysten, HCA, FNH und Hämangiomen einen Vorteil von SPIO gezeigt. Das HCC war Gegenstand anderer Arbeiten, doch auch hier erwies sich zumeist ein positiver Einfluß des Kontrastmitteleinsatzes (Muller et al. 1999)(Yamamoto et al. 1995).

In diesem größeren Kontext kann festgestellt werden, daß sich die SPIO-MRT in der klinischen Routine bewährt hat und die Weiterentwicklung der MRT insgesamt noch nicht am Endpunkt angelangt ist. Die zukünftige Entwicklung bleibt also abzuwarten.

Zusammenfassend lassen sich die Zielfragestellungen folgendermaßen beantworten:

- In unserer Studie übertrifft die MRT die Spiral-CT in ihrer diagnostischen Leistungsfähigkeit, ersichtlich aus den durchweg höheren Sensitivitäten und Spezifitäten (Tabellen 9,12,15,19, 20, 21).
- Bezüglich der Wertigkeit des Kontrastmitteleinsatzes in der MRT ergibt sich bei Zysten, HCA, FNH und Hämangiomen ein Vorteil zugunsten von SPIO (Tabellen 9, 12, 15). Bei den Metastasen ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen nativer und SPIO-MRT nachweisen (Tabellen 19, 20, 21). Trotz nachgewiesener Kontrasterhöhung (Tabelle 24, 25), haben wohl das mannigfaltige Erscheinungsbild dieser inhomogenen Läsionsgruppe und deren fehlende charakteristische Kontrastmitteleffekte verhindert, daß sich die Erkennbarkeit von Metastasen verbessert hat. Die abschließende Bewertung des SPIO-Einsatzes darf aber nicht allein am Abschneiden in der Metastasendiagnostik festgemacht werden.
- Im quantitativen Teil der Auswertung stellt sich das Kontrastverhalten der unterschiedlichen Läsionen folgendermaßen dar:
HCA und FNH zeigen sich signalisointens zum übrigen Lebergewebe. Nach SPIO-Gabe ist ein signifikanter Signalanstieg der Läsionen auf T1-Aufnahmen zu verzeichen (Tabelle 10), der hier zu einem verbesserten L/L-Kontrast führt (Tabelle 11).
Hämangiome erscheinen auf T1-Bildern durchweg signalhypointens (=dunkler) gegenüber dem Lebergewebe, auf T2 hyperintens (=heller). SPIO-Applikation erbrachte auf T1 für die Läsionen einen signifikanten S/R-Anstieg, für das Lebergewebe selbst einen signifikanten Signalabfall (Tabelle 13), was in einer signifikanten L/L-Kontrastzunahme auf T1 resultiert (Tabelle 14).
Zysten sind auf T1-Aufnahmen hypointens, auf T2 hyperintens. SPIO bleibt bei diesem Läsionstyp ohne positive Auswirkungen auf den Leber-Läsionskontrast (Tabelle 17). Sie erreichen jedoch die höchste S/R auf T2-Bildern überhaupt, so daß bei einer leuchtend hellen Läsion auf T2-Aufnahmen vor und nach SPIO der Verdacht auf eine Zyste sehr nahe liegt.
Metastasen stellen sich auf T1 hypointens gegenüber dem Lebergewebe dar, auf T2 hyperintens. Durch SPIO wird ein signifikanter Signalabfall des Lebergewebes auf T2-Aufnahmen erreicht (Tabellen 22, 23), es wird also noch dunkler, wodurch sich hier eine deutliche L/L-Kontrastzunahme für hypo- und hypervaskularisierte Metastasen ergibt (Tabellen 24,25). Insgesamt weisen die Metastasen aber ein uneinheitliches Bild auf, gemäß unterschiedlichsten Primärtumoren und Vaskularisationsgrad, ohne aber entsprechende Rückschlüsse darauf zu erlauben.

6. Zusammenfassung

Zielsetzung:

Ziel dieser Studie war es, die diagnostische Leistungsfähigkeit der MRT bezüglich der Detektion fokaler Leberläsionen, insbesondere von Metastasen, mit der der Spiral-CT zu vergleichen. Außerdem sollte die Wertigkeit des Einsatzes von SPIO als MRT-Kontrastmittel evaluiert und das Kontrastverhalten der Läsionen vor und nach SPIO dargestellt werden.

Material und Methoden:

Es wurden 466 Patienten in die Studie eingeschlossen, die im Zeitraum von Februar 1996 bis März 1998 eine SPIO gestützte MRT-Untersuchung erhalten haben. Zu 289 Patienten konnte zusätzlich eine korrespondierende Spiral-CT-Untersuchung ausgewertet werden, die in engem zeitlichen Abstand zum MRT stand. Dabei wurde für beide Verfahren ein standardisiertes Untersuchungsprotokoll in Atemanhaltetechnik eingehalten. Die MRT-Bilder (GRE-T1, TSE-T2, GRE-PD) wurden an einem 1,5 Tesla Hochfeldgerät (Magnetom Vision, Firma Siemens, Erlangen) angefertigt, für die Kontrastmitteluntersuchungen wurde SPIO (Endorem®, Firma Guerbet, Aulnay-sous-Bois) als 30-minütige Tropfinfusion in einer Dosierung von 15 μ mol/kg KG verabreicht. Für die biphasischen (arterielle und portal-venöse Phase) CT-Aufnahmen wurden CT-Geräte der 4. Generation (Somatom plus S4, Firma Siemens Erlangen), unter Verwendung von intravenösem, jodhaltigem Kontrastmittel (Ultravist 300, Firma Schering, Berlin, Dosierung: 1,5ml/kg KG), eingesetzt.

Für die qualitative Auswertung wurden von den Untersuchungen Hardcopies angefertigt und, mit anonymisierten Studiennummern versehen, zwei in der Abdominendiagnostik erfahrenen Radiologen zur Beurteilung vorgelegt. Dokumentiert wurden dabei Art, Zahl und Größe der Läsionen, sowie Bildqualität, Artefakthäufigkeit, Charakterisierbarkeit und diagnostische Sicherheit. Aus den erhaltenen Daten wurden, unter anderem, Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert, als auch Genauigkeit berechnet.

Für die quantitative Auswertung wurden die Signalintensitäten vor und nach Kontrastmittelgabe mittels regions-of-interest-Methode gemessen und das Signal-zu-Rausch-Verhältnis, sowie der Leber-zu-Läsions-Kontrast bestimmt.

Die Diagnosesicherung gelang bei 24,5% der Patienten mittels explizit vorliegendem Pathologiebefund, bei 49,2% durch Aktenstudium und bei 23,4% wurde die Entscheidung nach einem ausreichenden Nachbeobachtungszeitraum nach Zusammenschau aller zugänglichen Informationen gefällt.

Insgesamt ergab sich bei 36,7% des Kollektivs ein Normalbefund der Leber, bei 41,6% ließen sich maligne Läsionen (HCC 19,1%, Metastasen 19,7%, CCC 2,8%) nachweisen, bei 21,7% benigne (Zysten 10,5%, Hämangiome 4,9%, HCA 2,8%).

Ergebnisse:

Die quantitative Auswertung ergab einen signifikanten Abfall des S/R-Verhältnisses für normales Lebergewebe, sowohl auf T1, als auch auf T2-Aufnahmen, nach SPIO-Gabe, insbesondere auf T2-Bildern erscheint das Lebergewebe also dunkler. Das S/R der Läsionen, vor allem von Metastasen, zeigt keine signifikante Änderung. Damit übereinstimmend, fanden wir auf T2 eine signifikante Zunahme des L/L-Kontrastes.

Als qualitatives Ergebnis fanden wir bezüglich der Metastasendetektion eine Sensitivität für die CT von 74,4%, für die native MRT 88,9%, für die SPIO-MRT 86,5% und für die Zusammenschau von MRT und SPIO-MRT 85,9%. Die MRT erweist sich also der CT überlegen, aber zwischen nativer und SPIO gestützter MRT ließ sich kein signifikanter Unterschied nachweisen. Die Spezifität lag für die CT bei 49,6%, für die MRT bei 62,8%, für die SPIO-MRT bei 62,5% und für die Zusammenschau bei 62,0%. Es zeigt sich erneut die Überlegenheit der MRT gegenüber der CT, und kein signifikanter Unterschied zwischen MRT und SPIO-MRT. Insgesamt liegen die Werte für die Spezifität generell niedrig, was möglicherweise durch das Studiendesign, bei dem den Radiologen zur Auswertung keinerlei klinische Hintergrundinformation zur Verfügung stand, bedingt ist. Im Rahmen der Auswertung der subjektiven Qualitätskriterien wurde die SPIO-MRT bei der Bildqualität am besten beurteilt, mit 85% als „sehr gut“ eingestuften Bildern. Bei der CT wurden 97% der Aufnahmen als artefaktfrei beurteilt, durch den Einsatz von SPIO ließ sich der Anteil der artefaktfreien Bildern von 72% in der nativen MRT auf 85% steigern. Bezuglich diagnostischer Sicherheit und Charakterisierbarkeit schnitt jeweils die Zusammenschau aus MRT und SPIO-MRT am besten ab (84% der Aufnahmen erlauben eine eindeutige Diagnose und auf 81% lassen sich Läsionen entweder sicher ausschließen oder eindeutig bestätigen).

Schlußfolgerungen:

Die SPIO gestützte MRT zeigt sich der Spiral-CT bezüglich der Detektion von fokalen Leberläsionen, insbesondere von Metastasen, überlegen. Zwischen MRT und SPIO-MRT ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Unsere Studie hat auch gezeigt, daß klinische Hintergrundinformationen entscheidend zur Diagnosestellung beitragen, und Kontrastphänomene allein nur bedingt eine exakte Läsonseinordnung zulassen.

7. Verzeichnis der Abbildungen, Tabellen und Abkürzungen

7.1 Abbildungen

Abbildung 1: Eigenrotation und Präzessionsbewegung

Abbildung 2: Longitudinalmagnetisierung und T1-Relaxationszeit

Abbildung 3: Transversalmagnetisierung und T2-Relaxationszeit

Abbildung 4: Schema einer Spinechosequenz

Abbildung 5: Hounsfield-Einheiten

Abbildung 6: Sequentielle (a) und Spiral-CT (b): In Abhängigkeit vom Scanmodus wird eine Organregion mit einem diskreten Schichtprofil (a) oder als gesamtes Volumen (b) erfaßt. Die Möglichkeit, die Perfusionsphasen der Leber bildgebend zu trennen wird durch die Geschwindigkeit des Scanvorganges bestimmt (ap = arterielle Perfusionsphase, pvp = portalvenöse Perfusionsphase)

Abbildung 7: Segmenteinteilung nach Cuinaud

Abbildung 8: Altersverteilung aller Patienten

Abbildung 9: Flußdiagramm für die Untersuchungen nach SPIO-Gabe

Abbildung 10: Flußdiagramm der biphasischen CT-Untersuchung mit Scan während der arteriell-dominanten (ap) und portal-venösen (pvp) Perfusionsphase der Leber (HU = Hounsfield units)

Abbildung 11: Fragebogen

Abbildung 12: Diagnoseschlüssel

Abbildung 13: Diagnosesicherung

Abbildung 14: Endgültige Diagnosen fokaler Leberläsionen

Abbildung 15: Leber-Läsionskontrast T1 bei HCA und FNH vor und nach SPIO

Abbildung 16: Leber-Läsionskontrast T2 bei HCA und FNH vor und nach SPIO

Abbildung 17: Bildqualität und Artefakte bei HCA und FNH

Abbildung 18: Charakterisierbarkeit und diagnostische Sicherheit bei HCA und FNH

Abbildung 19: Kompliziertes HCA: Die signalreichen Anteile im T1 (a) und T2 Scan (b) deuten auf eine frische Einblutung hin. Nach SPIO kommt es in der T1-Aufnahme (c) im Randbereich und im Zentrum der Läsion zu einem deutlichen Enhancement als Ausdruck der Hypervaskularisation (sog. T1-Effekt), während im T2 Scan (d) ein dem übrigen Lebergewebe ähnliches KM-Verhalten zu erkennen ist, was für das Vorliegen noch funktionierender Kupffer-Zellen spricht.

Abbildung 20: Die im nativen T1 (a) und T2 Scan (b) gut abgrenzbare und zum Lebergewebe im wesentlichen isodense FNH, zeigt nach SPIO-Gabe (c,d) keine Kontrastmittelaufnahme.

Abbildung 21: Leber-Läsionskontrast T1 bei Hämangiomen vor und nach SPIO

Abbildung 22: Leber-Läsionskontrast T2 bei Hämangiomen vor und nach SPIO

Abbildung 23: Das Hämangiom zeigt sich typischerweise im T1 Scan (a) signalarm und im T2 Scan (b) leuchtend signalreich. Nach SPIO fällt auf T1-Aufnahmen (c) häufig ein positives Enhancement (sog. T1-Effekt) auf, während in den T2-Aufnahmen meist keine Kontraständerung auftritt.

Abbildung 24: Leber-Läsionskontrast T1 bei Zysten vor und nach SPIO

Abbildung 25: Leber-Läsionskontrast T2 bei Zysten vor und nach SPIO

Abbildung 26: Bildqualität und Artefakte bei Zysten und Hämangiomen

Abbildung 27: Charakterisierbarkeit und diagnostische Sicherheit bei Zysten und Hämangiomen

Abbildung 28: Eine Zyste und ein kleines subkapsuläres Hämangiom zeigen auf der T2 gewichteten Aufnahme (a) ein nahezu identisches Verhalten, während sich die beiden aufgrund ihres unterschiedlichen Protonengehalts in der HASTE-Aufnahme (b) unterscheiden lassen.

Abbildung 29: Leber-Läsionskontrast T1 bei hypovaskularisierten Metastasen vor und nach SPIO

Abbildung 30: Leber-Läsionskontrast T2 bei hypovaskularisierten Metastasen vor und nach SPIO

Abbildung 31: Leber-Läsionskontrast T1 bei hypervaskularisierten Metastasen vor und nach SPIO

Abbildung 32: Leber-Läsionskontrast T2 bei hypervaskularisierten Metastasen vor und nach SPIO

Abbildung 33: Bildqualität und Artefakte bei Metastasen

Abbildung 34: Charakterisierbarkeit und diagnostische Sicherheit bei Metastasen

Abbildung 35: Hypovaskularisierte Metastasen eines kolorektalen CA (identischer Patient in a – d): In der CT zeigt sich die Metastase im ap und pvp Scan hypodens (a,b), avaskulär, ähnlich wie in der nativen T1-Aufnahme (c), nach SPIO nimmt der Kontrast zwischen Läsion und Leber sogar noch ab (d). Gelegentlich ist im Randbereich von Metastasen eine verstärkte KM-Aufnahme zu erkennen (e,f)

Abbildung 36: Hypervaskularisierte Metastase eines neuroendokrinen Tumors des Pankreas: Im T1-Scan (a) ist im Segment 4 eine Läsion angedeutet zu erkennen, die im T2 Scan vor, und im T1 und T2 Scan nach SPIO nicht sicher reproduziert werden kann (b,c,d). Die beste Läsionsmarkierung gelingt erst mit der PD-Aufnahme nach SPIO(e).

7.2 Tabellen

Tabelle 1: MRT-Kontrastmittel

Tabelle 2: Übersicht: Fokale Leberläsionen

Tabelle 3: Populationskenngrößen für Alter und Geschlecht getrennt für die normale Leber und verschiedenen diffusen oder fokalen Veränderungen der Leber

Tabelle 4: Indikationen zur MRT der Leber

Tabelle 5: Anzahl der CT- und MRT-Untersuchungen, die komplett zur Auswertung zur Verfügung standen

Tabelle 6: Sequenzparameter

Tabelle 7: Diagnosesicherung

Tabelle 8: Endgültige Diagnosen. Durch Mehrfachnennung ist die Summe aller Diagnosen größer als die gesamte Patientenzahl.

Tabelle 9: Diagnostische Effizienz von CT und KM-verstärkter MRT bei HCA und FNH

Tabelle 10: Signal-zu-Rausch-Verhältnis vor und nach SPIO für Leber, HCA und FNH

Tabelle 11: Leber-zu-Läsions-Kontrast vor und nach SPIO für HCA und FNH

Tabelle 12: Diagnostische Effizienz von CT und KM-verstärkter MRT bei Hämangiomen

Tabelle 13: Signal-zu-Rausch-Verhältnis vor und nach SPIO für Leber und Hämangiome

Tabelle 14: Leber-zu-Läsions-Kontrast vor und nach SPIO für Hämangiome

Tabelle 15: Diagnostische Effizienz von CT und KM-verstärkter MRT bei Zysten

Tabelle 16: Signal-zu-Rausch-Verhältnis vor und nach SPIO für Leber und Zysten

Tabelle 17: Leber-zu-Läsions-Kontrast vor und nach SPIO für Zysten

Tabelle 18: Anteil der verschiedenen Primärtumoren unter den Patienten mit metastatischem Befall der Leber

Tabelle 19: Diagnostische Effizienz von CT und KM-verstärkter MRT bei Metastasen

Tabelle 20: Diagnostische Effizienz von CT und KM-verstärkter MRT bei hypervaskularisierten Metastasen

Tabelle 21: Diagnostische Effizienz von CT und KM-verstärkter MRT bei hypovaskularisierten Metastasen

Tabelle 22: Signal-zu-Rausch-Verhältnis vor und nach SPIO für Leber und hypovaskularisierte Metastasen

Tabelle 23: Signal-zu-Rausch-Verhältnis vor und nach SPIO für Leber und hypervaskularisierte Metastasen

Tabelle 24: Leber-zu-Läsions-Kontrast vor und nach SPIO für hypovaskularisierte Metastasen

Tabelle 25: Leber-zu-Läsions-Kontrast vor und nach SPIO für hypervaskularisierte Metastasen

Tabelle 26: Zusammenfassende Bewertung der verschiedenen Verfahren

7.3 Abkürzungen

γ	gyromagnetisches Verhältnis, atomkernspezifische Proportionalitätskonstante
ω_0	Larmorfrequenz
$^\circ$	Grad
∞	unendlich
$\Delta\%$	prozentuale Änderung des L/L vor und nach KM-Gabe
AFP	α -Fetoprotein, Tumormarker für das HCC und bestimmte Keimzelltumore
ap	arterielle Perfusionsphase
B_o	Feldstärke des Magnetfelds
BOLD	blood oxygenation level dependent, (MRT-Meßsequenz)
bzw.	beziehungsweise
CA	Carzinom
CCC	cholangiozelluläres Carcinom
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
CTA	computertomographische Arteriographie
CTAP	computertomographische Arteriopertographie
EPI	echo planar imaging, (MRT-Meßsequenz)
f	female, weiblich
Fe	Eisen, Ferrum, (Element)
FISP	fast imaging with steady precession, (MRT-Meßsequenz)
FLASH	fast low angle shot, (MRT-Meßsequenz)
fn	falsch negativ
FNH	fokal noduläre Hyperplasie
FOV	field of view
fp	falsch positiv
FS,fs	Fettsuppression
FSE	fast spinecho, (MRT-Meßsequenz)
g	Gramm
Gd	Gadolinium, (Element)
Gd-BOPTA	Gadolinium-Benzylxypropiontetra-Acetat Dimeglumine, (MRT-Kontrastmittel)
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylen-Triamin-Pentacetat, (MRT-Kontrastmittel)
GE,GRE	Gradientenecho, (MRT-Meßsequenz)
GI	gastrointestinal
GRE,GE	Gradientenecho, (MRT-Meßsequenz)

h	Stunden, hour
HASTE	half Fourier single shot turbo spinecho, (MRT-Meßsequenz)
HCA	hepatzelluläres Adenom
HCC	hepatzelluläres Carzinom
HE,HU	Hounsfield Units, Einheit der Röntgendifferenz von Geweben
HF-Impuls	(Radio-)Hochfrequenzimpuls
Hz	Hertz (Frequenz, 1/s)
iv	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KM	Kontrastmittel
kV	Kilovolt
L/L	Leber-zu-Läsions-Kontrast
m	male, männlich
mA	Milliampere
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
min	Minuten
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
µmol	Mikromol
Mn-DPDP	Mangan-(II)-N,N'-Dipyridoxylethylendiamin-N,N'-Diacetat-5,5'-bis(Phosphat), (MRT-Kontrastmittel)
mOsm	MilliOsmol
mPa	MilliPascal
MRT, MR	Magnetresonanztomographie
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
ms	Millisekunden
MW,mw	Mittelwert
N,n	Anzahl
nm	Nanometer
NPV	negativer Vorhersagewert, negative predictive value
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
O ₂	Sauerstoffmolekül
PD	Protonendichte, (MRT-Meßsequenz)
Pixel	Flächenelement
PNET	primitive neuroektodermale Tumore
PPV	positiver Vorhersagewert, positive predictive value
pvp	portal-venöse Perfusionsphase
RARE	rapid acquisition with relaxation enhancement, (MRT-Meßsequenz)

RES	retikulo-endotheliales System
RF-Impuls	Radiohochfrequenzimpuls
rn	richtig negativ
ROI	regions-of-interest
rp	richtig positiv
s, sec, sek	Sekunden
S/E	Spinecho, (MRT-Meßsequenz)
SD,Stbw	standarddeviation, Standardabweichung
SI	Signalintensität
SPIO	superparamagnetic iron oxid particles, (MRT-Kontrastmittel)
S/R	Signal-zu-Rausch-Verhältnis
T	Tesla, Einheit der Magnetfeldstärke
TE, T_E	time to echo
TR, T_R	time of repetition
TSE	turbo spinecho, (MRT-Meßsequenz)
TU	Tumor
USPIO	ultrasmall superparamagnetic iron oxid
Voxel	Volumenelement
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

8. Literaturverzeichnis

Baron, R. (1994):

Understanding and Optimizing Use of Contrast Material for CT of the Liver.
American Journal of Radiology **163**: 323-31.

Bartolotta, T.V., M. Midiri (2001):

Benign hepatic tumors: MRI features before and after administration of superparamagnetic contrast media.
Radiol Med (Torino) **101** (49): 219-29.

Bellin, M. F., S. Zaim, et al. (1994):

Liver metastases: safety and efficacy of detection with superparamagnetic iron oxide in MR imaging
Radiology **193**(3): 657-63.

Cardoza JD, Herfkens. RJ (1999):

MRT-Basiskurs.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 6-15, 127-131.

Delbeke, D., J. V. Vitola, et al. (1997):

Staging recurrent metastatic colorectal carcinoma with PET.
J Nucl Med **38**(8): 1196-201.

Ferrucci, J. and D. Stark (1990):

Iron oxide-enhanced MR imaging of the liver and spleen: review of the first 5 years.
AJR Am J Roentgenol **155**(5): 943-50.

Greenway, C. V. and R. D. Stark (1971):

Hepatic vascular bed.
Physiol Rev **51**(1): 23-65.

Grundmann, E (1986):

Spezielle Pathologie, 7.Auflage.

Urban&Schwarzenberg Verlag, München, Wien, Baltimore, 315-316.

Guimaraes, R., O. Clement, et al. (1994):

MR lymphography with superparamagnetic iron nanoparticles in rats:
pathologic basis for contrast enhancement.

AJR Am J Roentgenol **162**(1): 201-7.

Hagspiel, K. D., K. F. Neidl, et al. (1995):

Detection of liver metastases: comparison of superparamagnetic iron oxide-enhanced and unenhanced MR imaging at 1.5 T with dynamic CT, intraoperative US, and percutaneous US.

Radiology **196**(2): 471-8.

Halavaara, J., P. Tervahartiala, et al. (2002):

Efficacy of sequential use of superparamagnetic iron oxide and gadolinium in liver MR imaging.

Acta Radiol **43**(2): 180-5.

Hamm, B., R. Thoeni, et al. (1994):

Focal liver lesions: characterization with nonenhanced and dynamic contrast material-enhanced MR imaging

Radiology **190**(2): 417-23.

Hammerstingl, R. M., W. Schwarz, et al. (2001):

Contrast medium enhanced magnetic resonance tomography of liver metastases: positive versus negative contrast media

Radiologe **41**(1): 24-39.

Helmberger, T. K., J. Schroder, et al. (1999):

T2-weighted breathold imaging of the liver: a quantitative and qualitative comparison of fast spin echo and half Fourier single shot fast spin echo imaging

Magma **9**(1-2): 42-51.

Helmberger, T., M. Gregor, et al. (2000):

Effects of biphasic spiral CT, conventional and iron oxide enhanced MRI on therapy and therapy costs in patients with focal liver lesions
Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr **172** (3): 251-9.

Helmberger, T., R. C. Semelka, et al. (2001):

New contrast agents for imaging the liver
Magn Reson Imaging Clin N Am **9**(4): 745-66.

Hofer, M (1997):

CT-Kursbuch, 1. Auflage (ISBN 3-9805585-0-9)
Mathias Hofer Verlag Didamed, Düsseldorf, 12-13.

Hollett, M. D., R. B. Jeffrey, Jr., et al. (1995):

Dual-phase helical CT of the liver: value of arterial phase scans in the detection of small (< or = 1.5 cm) malignant hepatic neoplasms
AJR Am J Roentgenol **164**(4): 879-84.

Imai, Y., T. Murakami, et al. (2000):

Superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance images of hepatocellular carcinoma: correlation with histological grading.
Hepatology **32**(2): 205-12.

Karhunen, P. J. (1986):

Benign hepatic tumors and tumor-like conditions in men
J Clin Pathol(39): 183-188.

Kavec, M., O. Grohn, et al. (2001):

Use of spin echo T(2) BOLD in assessment of cerebral misery perfusion at 1.5 T.
MAGMA **12**(1): 32-9.

Kreft, B., D. Pauleit, et al. (2001):

Incidence and significance of small focal liver lesions in MRI.

Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr **173** (5): 424-9.

Krishna, M., S. Subramanian, et al. (2001):

Magnetic resonance imaging for in vivo assessment of tissue oxygen concentration.

Semin Radiat Oncol **11**(1): 58-69.

Kubaska, S., D.V. Sahani, et al. (2001):

Dual contrast enhanced magnetic resonance imaging of the liver with superparamagnetic iron oxide followed by gadolinium for lesion detection and characterisation.

Clin Radiol **56** (5): 410-5.

Laniado, M. and A. Chachuat (1995):

The endorectal tolerance profile

Radiologe **35**(11 Suppl 2): 266-70.

Laniado, M. and A. F. Kopp (1997):

Current status of the clinical development of MR contrast media

Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr **167**(6): 541- 50.

Lee, JKT, Sagel, SS, Stanley, RJ, Heiken, JP. (1998):

Computed Body Tomography with MRI Correlation, 1.Band, 3. Auflage

Lippincott-Raven, Philadelphia, New York, 91,215,377, 537, 701-739.

Lencioni, R., F. Donati, et al. (1998):

Detection of colorectal liver metastases: prospective comparison of unenhanced and ferumoxides-enhanced magnetic resonance imaging at 1.5 T, dual-phase spiral CT, and spiral CT during arterial portography.

Magma **7**(2): 76-87.

Mergo, P., T. Helmberger, et al. (1996):

Ring enhancement in ultrasmall superparamagnetic iron oxide MR imaging: a potential new sign for characterization of liver lesions
AJR Am J Roentgenol **166**(2): 379-84.

Mergo, P., J. Engelken, et al. (1998):

MRI in focal liver disease: a comparison of small and ultra-small superparamagnetic iron oxide as hepatic contrast agents.
J Magn Reson Imaging **8**(5): 1073-8.

Muller, M., P. Reimer, et al. (1998):

T1-weighted dynamic MRI with new superparamagnetic iron oxide particles (Resovist): results of a phantom study as well as 25 patients Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr **168**(3): 228-36.

Muller, R., K. Vogel, et al. (1998).

MRI with supermagnetic iron particles versus double-spiral CT in identification of malignant liver lesions
Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr **168**(5): 436-43.

Muller, R. D., K. Vogel, et al. (1999).

SPIO-MR imaging versus double-phase spiral CT in detecting malignant lesions of the liver.
Acta Radiol **40**(6): 628-35.

Oudkerk, M., A. G. van den Heuvel, et al. (1997).

Hepatic lesions: detection with ferumoxide-enhanced T1-weighted MR imaging.
Radiology **203**(2): 449-56.

Paley, M. R. and P. R. Ros (1997).

Hepatic metastases: computed tomography versus magnetic resonance imaging in 1997.
Endoscopy **29**(6): 524-38.

Rauber, K. (1987):

Anatomie des Menschen, Lehrbuch und Atlas
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York,

Reimer, P., B. Tombach, et al. (1998):

Hepatic MRI with SPIO: detection and characterization of focal liver lesions
Eur Radiol **8**(7): 1198-204.

Riede, U. and H. Schäfer (1993):

Allgemeine und spezielle Pathologie, 3. Auflage
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, New York.

Rummeny, E. J., K. Werneck, et al. (1992)

Comparison between high-field-strength MR imaging and CT for screening of
hepatic metastases: a receiver operating characteristic analysis
Radiology **182**(3): 879-86.

Schild (1990)

MRI made easy, ISBN 3-921817-41-2
Schering Diagnostika: 9, 59.

Semelka, R., J. Schlund, et al. (1996):

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 **6**(1): 39-43.

Semelka, R. C., W. G. Cance, et al. (1999):

Liver metastases: comparison of current MR techniques and spiral CT during
arterial portography for detection in 20 surgically staged cases
Radiology **213**(1): 86-91.

Small, W. C., R. C. Nelson, et al. (1993):

Dual contrast enhancement of both T1- and T2-weighted sequences using
ultrasmall superparamagnetic iron oxide
Magn Reson Imaging **11**(5): 645-54.

Soyer, P., M. Levesque, et al. (1993):

MRI of liver metastases from colorectal cancer vs. CT during arterial
portography
J Comput Assist Tomogr **17**(1): 67-74.

Soyer, P., S. Le Normand, et al. (1996):

T2-weighted spin-echo MR imaging of the liver: breath-hold fast spin-echo
versus non-breath-hold fast spin-echo images with and without fat
suppression
AJR Am J Roentgenol **166**(3): 593-7.

Tanaka, M., O. Nakashima, et al. (1996):

Pathomorphological study of Kupffer cells in hepatocellular carcinoma and
hyperplastic nodular lesions in the liver.
Hepatology **24**(4): 807-12.

Tang, Y., Y. Yamashita, et al. (1998):

Characterization of focal liver lesions with half-fourier acquisition single-shot
turbo-spin-echo (HASTE) and inversion recovery (IR)-HASTE sequences.
J Magn Reson Imaging **8**(2): 438-45.

Thomas (1992):

Histopathologie, 11.Auflage
Schattauer-Verlag, Stuttgart,

Urhahn, R., G. Adam, et al. (1996):

Superparamagnetic iron oxide particles: what value has the T1 effect in the
MR diagnosis of focal liver lesions?
Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr **165**(4): 364-70.

Urhahn, R., G. Adam, et al. (1996):

Detectability of focal liver lesions: comparison of MRI at 1.5 T and dynamic spiral CT

Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr **164**(4): 301-7.

van Etten, B., J. van der Sijp, et al. (2002):

Ferumoxide-enhanced magnetic resonance imaging techniques in pre-operative assessment for colorectal liver metastases.

Eur J Surg Oncol **28**(6): 645-51.

Vullierme, M. P., A. Abdelouafi, et al. (1997):

Comparison of scanners and porto-scanners, both in helical mode, for the study of hepatic metastases. Prospective study in 12 patients

Gastroenterol Clin Biol **21**(4): 254-8.

Ward, J., P.J. Robinson, et al. (2001) :

Combined use of MR contrast agents for evaluating liver disease

Magn Reson Imaging Clin N Am **9** (4): 767-802.

Ward, J., P.J. Robinson, et al. (2002):

How to detect hepatocellular carcinoma in cirrhosis

Eur Radiol **12** (9): 2258-72.

Yamamoto, H., Y. Yamashita et al. (1995):

Hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers: detection with unenhanced and iron oxide-enhanced MR imaging

Radiology **195** (1): 106-12.

9. Erklärung

Hiermit erkläre ich, Brigitte Knuth, geboren am 16.04.71 in München, daß ich die vorliegende Dissertation selbstständig angefertigt habe und außer den angegebenen Hilfsmitteln keine weiteren verwendet habe. Alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder teilweise übernommen wurden, sind als solche kenntlich gemacht und gemäß ihrer Herkunft einzeln aufgeführt.

Diese hier vorgelegte Dissertation wurde von mir nicht in gleicher oder ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht.

München, den 24.07.2003

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Brigitte Knuth". The signature is fluid and cursive, with "Brigitte" on the top line and "Knuth" on the bottom line.

Brigitte Knuth

10. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Brigitte Knuth
Geburtsdaten: 16.04.71 in München
Familienstand: verheiratet seit dem 05.09.98 mit Hubert Sedlatschek

Schulausbildung

September 1977 - Juli 1981: Grundschule
September 1981 - Juli 1990: Deutschherren-Gymnasium Aichach
Juli 1990: Abitur (Leistungskurse Mathematik und Biologie)

Studium und Berufsausbildung

SoSe 1991 – WiSe 1995: Pharmaziestudium an der LMU München
Mai 1995 – April 1996: Pharmaziepraktikantin in der Pelikan-Apotheke, München und bei Fa. Lederle/Durachemie (Cyanamid), Wolfratshausen: Galenik und Analytik: Erstellung von Stabilitätsdaten
03.07.1996: Drittes Staatsexamen Pharmazie und Approbation als Apothekerin
SoSe 1996 – SoSe 2001: Studium der Humanmedizin an der LMU München
20.08.1997: Ärztliche Vorprüfung
27.08.1998: Erstes Staatsexamen Medizin
06.09.2000: Zweites Staatsexamen Medizin
02.10.2000 – 24.11.2000: PJ: Allgemeinchirurgie, Centre hospitalier de Bicêtre, Paris
04.12.2000 – 26.01.2001: PJ: Abdominalchirurgie, Klinikum Grosshadern
29.01.2001 – 24.03.2001: PJ: Gastroenterologie, University of Illinois, Chicago
01.04.2001 – 25.05.2001: PJ: Gastroenterologie, Klinikum Grosshadern
28.05.2001 – 16.09.2001: PJ: Anästhesie, KH Traunstein
16.11.2001: Drittes Staatsexamen Medizin

Berufliche Tätigkeit

01.08.1996 – 31.08.2000: angestellte Apothekerin in der Pelikan-Apotheke, München
(20 Stunden/Woche)
Urlaubsvertretungen in der Sofien-Apotheke, Neustadt an
der Donau und in der Apotheke am Marktplatz, Grünwald

Ab 2.06.2003: Assistenzärztin, Abteilung für Anästhesie, Orthopädische
Klinik München-Harlaching, Harlachingerstr. 51, 81547
München

Arzt im Praktikum

01.12.2001 – 31.05.2003: Abteilung für Anästhesie im Krankenhaus Agatharied,
St. Agatha-Straße 1, 83734 Hausham

11. Danksagung

Für die Möglichkeit der Erstellung dieser Dissertation an der Abteilung für klinische Radiologie der Universitätsklinik Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser danken.

Ganz besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. med. T. Helmberger für die Überlassung des Themas, für die immer hilfsbereite und stets freundliche Betreuung und die unzähligen Anregungen bei der Durchführung der Studie, der Datenauswertung, sowie beim Schreiben, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Außerdem danke ich Herrn Robert Stangl für die gute Zusammenarbeit.

Meinem Ehemann, Hubert Sedlatschek, herzlichen Dank für die allgemeine Unterstützung und die vielen Ratschlägen bei der Erstellung des Manuskripts.

München, den 24.07.2003

A handwritten signature in black ink that reads "Brigitte Knuth". The signature is fluid and cursive, with "Brigitte" on the top line and "Knuth" on the bottom line.

Brigitte Knuth