

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

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

**Native und Gd-EOB-DTPA verstärkte  
Magnetresonanztomographie der Leber bei  
Patienten mit fokalen Leberläsionen:**

***Vergleich konventioneller Spin-Echo-Bildgebung  
mit Gradienten-Echo-Bildgebung für Standard- und  
phase-array Körperspulen***

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

Vorgelegt von  
Arnd Peter Göpffarth  
aus  
Hannover  
2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

Der Universität München

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

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Hahn

Prof. Dr. H. Brückmann

Mitbetreuung durch die promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Jörg Gauger

Dr. med. N. Holzknecht

Dekan: Prof. Dr.med.med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 03.05.2007

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>6</b>
1.1 Fragestellung	10
1.2 Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT)	11
1.2.1 Untersuchungsparameter: T1, T2 und Protonendichte	14
1.3 Sequenztechnik	15
1.3.1 Konventionelle Spin-Echo-(SE) Pulssequenz	15
1.3.2 Gradienten-Echo Sequenz	17
1.4 Spulentechnik	19
1.4.1 Funktionsprinzip	19
1.4.2 Array Technik	20
1.5 Funktionsprinzipien der MRT-Kontrastmittel	22
1.5.1 Physiochemische Grundlagen	22
1.5.2 Paramagnetische Substanzen	22
1.5.3 Superparamagnetische Substanzen	25
1.6 MRT-Kontrastmittel zur Leberbildgebung	26
1.6.1 Unspezifische Kontrastmittel	26
1.6.2 Leberspezifische Kontrastmittel	27
<b>2 MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>38</b>
2.1 Studienaufbau	38
2.2 Einschlusskriterien	38
2.3 Ausschlusskriterien:	39
2.4 Patientenkollektiv	39
2.5 MR-Bildgebung	40

<b>2.6 Kontrastmittel: Gd-EOB-DTPA</b>	<b>42</b>
2.6.1 Applikation und Dosierung des Kontrastmittels	42
<b>2.7 Patientenüberwachung</b>	<b>42</b>
<b>2.8 Analyse der Bildgebung</b>	<b>43</b>
2.8.1 Quantitative Auswertung der Bildgebung	43
2.8.2 Qualitative Auswertung der Bildgebung	45
<b>2.9 Statistik</b>	<b>48</b>
<b>3 ERGEBNISSE</b>	<b>49</b>
<b>3.1 Quantitative Ergebnisse</b>	<b>49</b>
3.1.1 Nativbildgebung: Signal-zu-Rausch-Verhältnis	49
3.1.2 Nativbildgebung: Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis	50
3.1.3 Gd-EOB-DTPA: Signal-zu-Rausch-Verhältnis in der Anflutungsphase	52
3.1.4 Gd-EOB-DTPA: Signal-zu-Rausch-Verhältnis 20 und 45 min post KM-Gabe	58
3.1.5 Gd-EOB-DTPA: Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis 20 und 45 min post KM-Gabe	60
3.1.6 Gd-EOB-DTPA: Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis nach KM- Applikation im Vergleich zur Tumorart	64
<b>3.2 Verträglichkeit des Kontrastmittels</b>	<b>69</b>
<b>3.3 Qualitative Ergebnisse</b>	<b>69</b>
3.3.1 Detektion von Leberläsionen	69
3.3.2 Abgrenzbarkeit und Strukturdarstellung der Läsionen	72
3.3.3 Diagnostische Sicherheit	76
3.3.4 Artefaktverhalten	77
<b>4 DISKUSSION</b>	<b>81</b>
<b>4.1 Quantitative Ergebnisse Nativdiagnostik</b>	<b>84</b>
<b>4.2 Quantitative Ergebnisse nach Gd-EOB-DTPA</b>	<b>85</b>
<b>4.3 Qualitative Ergebnisse</b>	<b>89</b>
<b>4.4 Kontrastmittelverträglichkeit</b>	<b>93</b>

<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>94</b>
<b>6</b>	<b>ANLAGEN</b>	<b>97</b>
6.1	Bewertungsbogen	97
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>98</b>
<b>8</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>104</b>
<b>9</b>	<b>LEBENSLAUF</b>	<b>105</b>

# 1 Einleitung

Die wachsende Bedeutung verbesserter bildgebender Verfahren in der Leberdiagnostik muss vor allem vor dem Hintergrund der verbesserten Behandlungsmöglichkeiten in der Therapie raumfordernder Prozesse der Leber gesehen werden. So ist durch die Fortschritte in der Leberchirurgie bei fokalem Leberbefall in vielen Fällen eine chirurgische Intervention mit kurativem Anspruch möglich. Die einzuschlagende Therapie sowie die Prognose des Krankheitsverlaufes werden dabei entscheidend von Faktoren wie Anzahl der Metastasen, Tumorartdiagnose, Tumorgröße, Lokalisation und Lage zu den Lebersegmenten mitbestimmt. Daher sind der exakte Nachweis von raumfordernden Prozessen sowie die differentialdiagnostische Abgrenzung von benignen und malignen fokalen Lebererkrankungen von außerordentlicher prognostischer und therapeutischer Bedeutung.

Zur Bildgebung der Leber steht eine Reihe von Untersuchungsmethoden zur Verfügung. Den invasiven Methoden wie Angiographie, Computertomographie während der arteriellen Portographie (CTAP) und intraoperativer Ultraschall stehen nichtinvasive Methoden wie Ultraschall, konventionelle Computertomographie (CT) sowie die native und kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT) gegenüber.

Die Sonographie hat sich weithin als die wichtigste Untersuchungsmethode der Leber etabliert. Die Utraschalluntersuchung der Leber wird meistens als erstes bildgebendes Verfahren bei einem Patienten mit Verdacht auf fokale Leberläsionen eingesetzt. Obwohl dieses Verfahren in vielen Fällen die Erkennung von fokalen Leberläsionen ermöglicht und als Eingangsuntersuchung auch aus Kostengründen als Methode der Wahl gilt, ist die Sensitivität der Sonographie der CT und der MRT, insbesondere bei der Diagnostik kleiner Leberläsionen, unterlegen [111]. Die MRT der Leber hat durch kontinuierliche technische Verbesserungen und zunehmende klinische Erfahrung besonders beim Nachweis fokaler Leberläsionen einen hohen diagnostischen Stellenwert erreicht. Die Sensitivität und Spezifität der MRT beim Nachweis fokaler Leberläsionen hat mittlerweile die der konventionellen CT erreicht bzw. übertreffen diese. So ergaben erste Vergleichsstudien zwischen der CT nach Kontrastmittelgabe

im Bolus und der MRT ohne die Anwendung von Kontrastmitteln eine leichte Überlegenheit zugunsten der MRT [14,78].

Die Anstrengungen bei der Weiterentwicklung der MRT der Leber konzentrieren sich vor allem auf die Optimierung der Sequenz-, Spulen- und Gradiententechnik sowie auf die Entwicklung neuer MR-Kontrastmittel. Ziel dieser Entwicklungen sind eine Verkürzung der Untersuchungszeit, Verbesserung der Bildqualität, Reduzierung von Bildartefakten sowie eine optimierte Tumorerkennung (Detektion) und Tumorartdiagnose.

Probleme der konventionellen Sequenztechnik resultieren vor allem aus der langen Untersuchungszeit, welche bei einer Standard-Spin-Echo-(SE)-Sequenz im Minutenbereich liegt. Hierdurch kommt es aufgrund von Atemexkursionen durch Organverschiebungen zu Bewegungsartefakten wie Konturdoppelungen (Ghostartefakten). Zur Reduzierung dieser Artefakte sind eine Reihe von Techniken erprobt worden. Das Atemgating, welches eine Synchronisation der Datenakquisition mit dem Atemzyklus ermöglichen sollte, erbrachte keine deutliche Reduzierung der Atemartefakte. Erst die Einführung schneller Gradient-Echo-(GRE)-Sequenzen mit Akquisitionszeiten im Sekundenbereich ermöglichte eine deutliche Verbesserung der Bildqualität und Reduzierung der Atemartefakte. Diese von Haase und Mitarbeitern 1986 vorgestellte Sequenztechnik ermöglichte eine komplette Bildgebung der Leber innerhalb einer Atemhaltephase und wurde bereits in zahlreichen Studien zur Untersuchung der Leber empfohlen [37,54,90,27]. Trotz dieser Vorteile konnte die GRE-Bildgebung die konventionellen Sequenztechniken wie die SE-Sequenz in der Routinediagnostik der Leber bisher nicht ersetzen. Ursächlich war vor allem die niedrigere Signalausbeute der GRE-Sequenz im Vergleich zur SE-Sequenz [99].

Zur Optimierung des Signalverhaltens der GRE-Sequenz hat sich die Anwendung von Oberflächenspulen, welche direkt über dem zu untersuchenden Organ plaziert werden, bereits als sehr vielversprechend erwiesen. Hierbei werden, um eine vollständige Abdeckung des zu untersuchenden Organs zu gewährleisten, mehrere Spulensegmente zu einem sogenannten Array zusammengeschlossen.

Zur Erhöhung der Weichteilkontraste und für eine verbesserte Gewebe-Charakterisierung wurden MR-Kontrastmittel entwickelt. Hierbei besteht die größte klinische Erfahrung für das seit 1988 zur Verfügung stehende Gd-DTPA (Gadopentate Dimeglumin, Magnevist®, Fa. Schering). Während sich der Einsatz von Gd-DTPA in

der Bildgebung des Zentralen Nervensystems sehr schnell durchsetzte, blieben die erzielten Ergebnisse in der kontrastmittelverstärkten MRT der Leber weit hinter den Erwartungen zurück. Die Nachteile dieses gewebeunspezifischen MRT-Kontrastmittels in der Leberbildgebung ergeben sich aufgrund der schnellen gewebsunspezifischen extrazellulären Verteilung im gesunden wie auch pathologisch veränderten Lebergewebe. Hierdurch kommt es je nach Durchblutung des Gewebes zu einer schnellen Kontrastmittelaufnahme des gesunden wie auch pathologischen Gewebes, woraus ein unzureichender Gewebekontrast resultieren kann [29]. Die heutige Anwendung von Gd-DTPA in der Routinediagnostik der Leber kann durch die Analyse der Kontrastmittelverteilung in Leber und Läsion die Diagnosefindung erleichtern. Hierbei ist aufgrund der oben genannten Verteilungskinetik von Gd-DTPA ein optimales Zeitmanagement des Untersuchungsablaufes sowie eine schnelle Bildgebung Voraussetzung [29].

Zur Verbesserung der Läsionsdarstellung und Gewebstypisierung in der kontrastmittelverstärkten MRT wurden eine Reihe neuer Kontrastmitteltypen entwickelt. Eine höhere Gewebespezifität wurde durch Koppelung an unterschiedliche Leberstoffwechselprozesse erreicht. Derzeit werden eine Reihe dieser neuen Kontrastmittel im Rahmen klinischer Studien erprobt. Eines dieser Kontrastmittel ist das in dieser Arbeit im Rahmen einer klinischen multizentrischen Studie Phase II untersuchte Gd-EOB-DTPA (Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylentriamin-Pentaessigsäure, Fa. Schering). Hierbei wurde das Kontrastmittel zum ersten Mal an einem Patientenkollektiv mit fokalen Leberläsionen angewandt. In tierexperimentellen Untersuchungen mit Gd-EOB-DTPA konnte bereits eine selektive Signalerhöhung im gesunden Lebergewebe im Vergleich zum kranken bzw. stoffwechselgestörten Lebergewebe nachgewiesen werden. Weitere experimentelle Arbeiten an einem gesunden Probandenkollektiv bestätigten die gute Verträglichkeit dieses Kontrastmittels und die für eine gute Bildgebung erforderliche gute hepatische Verteilung (Abschnitt 1.6.2.3).

In der vorliegenden Arbeit wurde im Rahmen einer multizentrischen klinischen Studie Phase II die Effektivität des neuen leberspezifischen Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA hinsichtlich der Tumorerkennung (Detektion) und der bildgebenden Eigenschaften anhand eines Patientenkollektives mit fokalen Leberläsionen überprüft. Hierbei wurde die konventionelle SE-Sequenz mit dem Schnellbildverfahren der GRE-Sequenz

verglichen. Zusätzlich wurde der Einfluss eines Oberflächenspulensystems (Phased-array-Spule) auf die Bildqualität und Tumorerkennung der GRE-Sequenz vor sowie nach Kontrastmittelgabe überprüft. Zur Qualitätsüberprüfung wurden die messbaren quantitativen Bildparameter der Signalintensität der Leber, des Tumorgewebes sowie des Hintergrundrauschens erfasst. Die aus diesen Parametern berechneten Kontrast-zu-Rauschverhältnisse sowie Signal-zu-Rauschverhältnissen gelten weithin als Qualitätsmerkmal einer bildgebenden Sequenz. Der Einfluss der verschiedenen Sequenz-Spulen-Kombinationen auf die Tumorerkennung, Bildqualität und Artefaktanfälligkeit in der nativ sowie Gd-EOB-DTPA verstärkten Bildgebung wurde in einer verblindeten Analyse von zwei erfahrenen Radiologen beurteilt. Als Teil einer klinischen Prüfung Phase II wurden Sicherheitsaspekte und Kontrastmittel-verträglichkeit in die Untersuchung mit einbezogen.

## 1.1 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wertigkeit des neuen leberspezifischen paramagnetischen Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA für die MRT von fokalen Leberläsionen anhand einer T1-gewichteten konventionellen SE-Sequenz und einem Gradient-Echo-Schnellbildverfahren vom Typ FLASH (Fast-Low-Angel-Shot, Siemens AG Erlangen) überprüft.

Darüber hinaus wurde evaluiert, ob der Einsatz einer Oberflächenspule (phased-array-Spule) in der nativen und durch Gd-EOB-DTPA verstärkten GRE-Bild zu einer weiteren Verbesserung der MRT fokaler Leberläsionen führt. Die verwendeten Sequenz/Spulenkombinationen wurden unter folgenden Fragenstellungen beurteilt:

- ◆ Auswirkung der Kontrastmittelgabe auf das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (S/R) für gesundes Lebergewebe.
- ◆ Auswirkung der Kontrastmittelgabe auf die Kontrast-zu-Rauschverhältnisse (K/R) der untersuchten Leberläsionen.
- ◆ Einfluss des Kontrastmittels und der verwendeten Untersuchungstechnik auf die Tumorerkennbarkeit (Detektion), Tumorabgrenzbarkeit (Delination), Strukturdarstellung (Visualisation) sowie die diagnostische Sicherheit der erkannten Läsion.
- ◆ Artefaktverhalten der verwendeten Untersuchungssequenzen bzw. Spulentechnik.

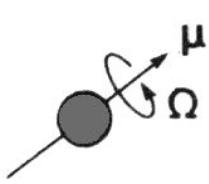
## 1.2 Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT)

Der Magnetresonanztomographie oder auch Kernspinresonanztomographie liegt, wie der Name schon andeutet, das Prinzip der Kernspinresonanzanregung zu Grunde. Zu ihrem genauen Verständnis sind grundlegende physikalische Kenntnisse erforderlich, deren Darlegung den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde. Im Folgenden sollen daher nur die für das Verständnis der Arbeit notwendige Begriffe kurz erklärt werden sowie ein kurzer Einblick in die der Magnetresonanztomographie zugrunde liegenden physikalischen Prinzipien gegeben werden.

Alle Atomkerne mit ungerader Protonen- und oder Neutronenzahl besitzen die Eigenschaft des Kernspins. Der Wasserstoff ist das im menschlichen Organismus am häufigsten vorkommende Element mit dieser Eigenschaft. Damit wird die Magnetresonanztomographie derzeit fast ausschließlich auf der Basis einer Wasserstoff-(Protonen)-Bildgebung betrieben.

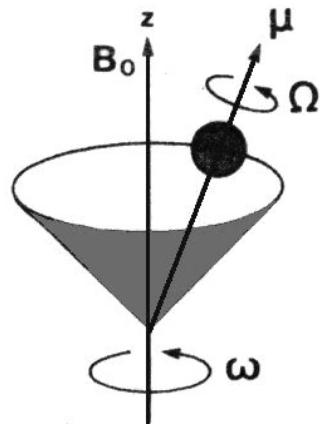
Die Eigenrotation ( $\Omega$ ) des Atomkerns (Kernspin) bedingt durch eine positive Ladung die Induktion eines Magnetfeldes, deren Stärke und Richtung durch einen Feldvektor  $\mu$  (magnetisches Moment) umschrieben werden kann. Im magnetfeldfreien Raum sind die magnetischen Momente  $\mu$  (Feldvektoren) der Kernspins statistisch in alle Raumrichtungen verteilt. Wird das Probevolumen nun in ein Magnetfeld mit der magnetischen Induktion  $B_0$  eingebbracht, so richten sich die magnetischen Momente der Spins parallel oder antiparallel zum Magnetfeld aus. Dabei stellt die parallele Einstellung des Kernspins zum externen Magnetfeld  $B_0$  die energetisch günstigere Lage dar. Die Besetzungszahldifferenz der beiden Energieniveaus (parallel – antiparallel) ist von der magnetischen Induktion (Magnetfeldstärke) sowie von der Temperatur abhängig und nimmt mit zunehmender Magnetfeldstärke bzw. mit abnehmender Temperatur zu. Bei Raumtemperatur kommt es zu einer fast identischen Besetzung beider Energieniveaus, wobei der niederenergetische Zustand leicht bevorzugt wird (Siehe Abb.1).

**B = 0**



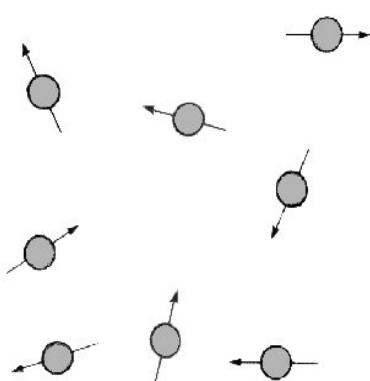
**Abb. 1 a**

**B = B<sub>0</sub>**



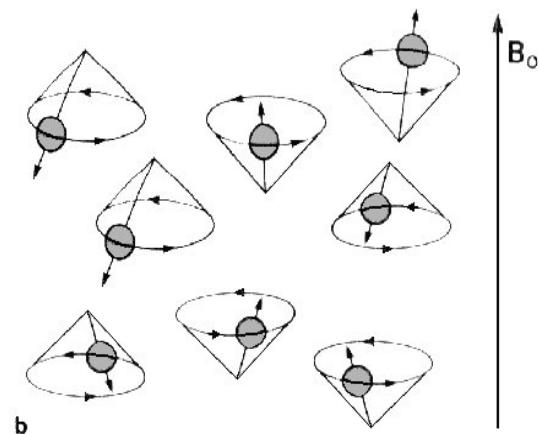
**Abb. 1 b**

**B = 0**



**Abb. 1 c**

**B = B<sub>0</sub>**



**Abb. 1 d**

**Abb. 1: Grundlagen der Kernspinresonanz**

Das magnetische Moment  $\mu$  wird durch die Kreisbewegung der ungepaarten Nukleonen des Atomkerns mit der Frequenz  $\Omega$  erzeugt (Abb. 1a). Im magnetfeldfreien Raum ( $B=0$ ) sind die magnetischen Momente  $\mu$  statistisch in alle Raumrichtungen verteilt (Abb. 1c). Zusätzlich zur Eigenrotation ( $\Omega$ ) präzidieren Spins in einem Magnetfeld  $B_0$  mit der Frequenz  $\omega$  um die Magnetfeldachse. Der Winkel zwischen  $\mu$  und  $B_0$  bleibt dabei konstant (Abb. 1b). Die Rotationsfrequenz  $\omega$  ist durch die sog. Lamor-Beziehung gegeben:

$$\omega \text{ (Rotationsfrequenz)} = \gamma \text{ (gyromagnetisches Verhältnis)} \cdot B \text{ (magnetische Induktion)}$$

Im Magnetfeld  $B_0$  präzidieren die Kernspins in paralleler oder antiparalleler Einstellung zum Feld um die Magnetfeldachse. Die Magnetisierung in Feldrichtung  $B_0$  ist durch die Besetzungszahldifferenz der Spineinstellungen gegeben (Abb. 1d).

(Abbildungen aus Lissner J, Seiderer M (Hrsg.): Klinische Kernspintomographie. Enke Stuttgart 1987)

Durch Energiezufuhr können die Spins in die antiparallele Einstellung zum Magnetfeld umgeklappt werden. Dieses Umklappen stellt dabei den Übergang in ein energetisch höheres Niveau dar und ist für den Prozess der Kernspinresonanz von fundamentaler Bedeutung.

In der Magnetresonanztomographie wird die zur Auslenkung der Spins benötigte Energie durch die Einstrahlung elektromagnetischer Wellen zugeführt. Dieser Vorgang wird als Kernspinresonanzanregung bezeichnet. Voraussetzung hierfür ist, dass die Energie der Strahlung gleich der Energiedifferenz zwischen den beiden Spineinstellungen ist. Zusätzlich zur Eigenrotation ( $\Omega$ ) präzisieren die Spins in einem Magnetfeld  $B$  mit der Präzisionsfrequenz  $\omega$  um die Magnetfeldachse. Die Umlauffrequenz (Präzisionsfrequenz) der Kernspins im Magnetfeld  $B$  ist durch die so genannte Lamor-Beziehung gegeben. Eine Kernspinresonanzanregung tritt bei Übereinstimmung der Anregungsfrequenz mit der Präzisionsfrequenz ( $\omega$ ) auf.

Wird die Energie in einem sehr kurzen Zeitintervall zugeführt, so resultiert eine Auslenkung des Spinsystems aus seiner thermischen Gleichgewichtslage, und die Besetzungszahl des höheren Energieniveaus nimmt schlagartig auf Kosten des niedrigeren zu. Hierbei wird der Gesamtmagnetisierungsvektor in Abhängigkeit von der Einwirkdauer der elektromagnetischen Strahlung mit einem bestimmten Auslenkwinkel aus der Ebene der Magnetfeldrichtung herausgeklappt.

Für die Resonanzanregung der konventionellen Pulssequenzen wie der SE-Sequenz werden vorwiegend  $90^\circ$  und  $180^\circ$  Hochfrequenzimpulse verwendet. Bei der Rückkehr des Spinsystems in das thermodynamische Gleichgewicht entsteht ein sogenanntes Relaxationssignal, das durch eine geeignete Antennen-Gradienten-Anordnung ausgelesen, und zur Bildrekonstruktion verwendet wird. Die Bildrekonstruktion wird dann durch geeignete Rechnersysteme übernommen.

## 1.2.1 Untersuchungsparameter: T1, T2 und Protonendichte

Aus dem Relaxationssignal lassen sich bei geeigneter Untersuchungsanordnung drei gewebsspezifische Parameter ableiten: die T1-Zeit, die T2-Zeit sowie die Protonendichte des Untersuchungsvolumens. Während der lineare Zusammenhang zwischen Protonendichte (die Anzahl der resonanzfähigen Protonen im Untersuchungsvolumen) und der Signalintensität offensichtlich ist - je mehr Kerne relaxieren, desto stärker ist das Resonanzsignal - bedarf das Verständnis der T1- und T2-Relaxationszeiten einer eingehenderen Betrachtung. Die Kenntnis dieser Parameter ist für das Grundverständnis der Magnetresonanztomographie notwendig. Im Folgenden soll daher ein kurzer Überblick über die T1- und T2-Zeiten gegeben werden.

### 1.2.1.1 T1-Relaxationszeit

In der Modellvorstellung eines vollkommenen homogenen Magnetfeldes  $B_0$  in Magnetfeldrichtung (z-Richtung) haben nach einem  $90^\circ$ -Anregungspuls alle zur Gesamt magnetisierung  $M_{xy}$  beitragenden präzedierenden Atomkerne die gleiche Umlauffrequenz und präzedieren synchron, d.h. in Phase. Durch den Übergang ins thermische Gleichgewicht nach Beendigung des  $90^\circ$ -Pulses kehren die energetisch angeregten Spins in einem exponentiellen Zeitverlauf wieder in den Grundzustand zurück und emittieren hierbei die Anregungsenergie als elektromagnetische Strahlung mit der gleichen Frequenz wie die der Anregungsfrequenz. Die Rückkehr des aus der Ebene des Magnetfeldes herausgeklappten Kernspinvektors  $M_{xy}$  in den Ausgangszustand, d.h. in die Ebene des Magnetfeldes (z-Richtung), wird durch die **T1-Relaxationsszeit** beschrieben, wobei T1 diejenige Zeit ist, die benötigt wird, um 63,21% der Gleichgewichtsmagnetisierung vor der Resonanzanregung ( $M_0$ ) zu erreichen. Sie wird auch longitudinale Relaxationszeit oder Spin-Gitter-Relaxationszeit genannt.

### 1.2.1.2 T2-Relaxationszeit

Obwohl alle Spins unmittelbar nach dem 90°-Impuls in Phase präzidieren, nimmt im weiteren zeitlichen Verlauf diese phasensynchrone Bewegung ab, da ein Teil der Spins sich etwas schneller oder etwas langsamer bewegt als dies der durchschnittlichen Präzessionsfrequenz entspricht. Die anfangs in der xy-Ebene alle in die gleiche Richtung weisenden und gemeinsam umlaufenden Spins verlieren ihre konstante Phasenbeziehung und weisen nach einiger Zeit gleichmäßig in alle Richtungen der xy-Ebene. Dies führt zu einem zeitlich exponentiellen Verlust der Größe des resultierenden Magnetisierungsvektors  $M_{xy}$  (Summenvektor der aus der Ebene des statischen Magnetfeldes  $B_0$  herausgeklappten Spins) in der xy-Ebene, der durch die Relaxationszeit  $T2$  beschrieben wird.

## 1.3 Sequenztechnik

Die Resonanzanregung erfolgt durch sogenannte Bildgebungssequenzen oder auch Pulssequenzen. Mit diesen Begriffen bezeichnet man das zeitlich definierte Zusammenwirken einer Impuls- und einer Gradientenfolge, durch die das MR-Signal entsprechend den Relaxationseigenschaften des Gewebes gewichtet bzw. räumlich kodiert wird. Durch die Wahl der Pulssequenz und Untersuchungsparameter entstehen Spindichte, T1- oder T2-gewichtete Bilder, welche zur Gewebedifferenzierung und Diagnose (z.B. Zyste versus solide Läsion) beitragen können. Im Folgenden soll kurz auf die in dieser Arbeit verwendeten Pulssequenzen eingegangen werden.

### 1.3.1 Konventionelle Spin-Echo-(SE) Pulssequenz

Die konventionelle Standard-Spin-Echo-Sequenz (SE) ist eine Abfolge eines initialen 90° Anregungspulses mit einem oder mehreren nachgeschalteten 180° Refokussierungspulsen. Die Zeit zwischen zwei aufeinander folgenden 90° Pulsen (=Repetitionszeit [TR]) und die Zeit zwischen einem 90° und 180° Puls (=Echozeit [TE]) bestimmen den Gewebekontrast (T1/T2 - Gewichtung). (Siehe Abb. 2).

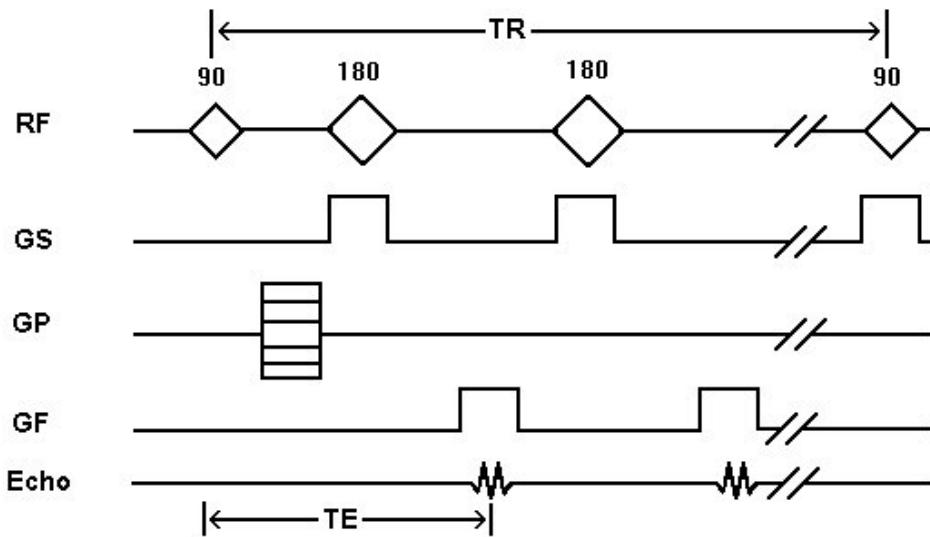


Abb. 2 Schematischer Aufbau einer Konventionellen Spin-Echo-(SE) Pulssequenz

- RF: Hochfrequenzimpuls ( $90^\circ, 180^\circ$ )  
 TE: Echozeit  
 TR: Repetitionszeit  
 GS, GP, GF: Gradientenfelder zur Schichtselektion (GS), Phasencodierung (GP) und Frequenzcodierung (GF)

Eine Datenreihe wird innerhalb jedes Echos akquiriert; üblicherweise werden zwischen 128 und 256 Datenreihen benötigt um ein Bild zu erstellen.

Die Signalintensität (SI) des Gewebes hängt neben den Parametern TR/TE von der Spindichte des zu untersuchenden Gewebes und ihrer spezifischen T1/T2 Zeiten ab.

Ein SE-Bild mit kurzem TR (450-700ms) und kurzem TE (20-30ms) basiert im Wesentlichen auf T1-Unterschieden. Substanzen mit kurzem T1 werden signalreich dargestellt. Ein solches Bild wird T1-gewichtet genannt.

Ein SE-Bild mit langen TR (z.B. 2200 ms) und kurzem TE (erstes Echo) ergibt ein Protonendichte-gewichtetes, ein SE-Bild mit einer langen TR und langen TE (zweites Echo) ergibt ein T2 gewichtetes Bild.

Der Vorteil der SE-Sequenz liegt in der Möglichkeit, durch die Wahl der Untersuchungsparameter TR und TE sowohl T1-, T2- und Protonendichte gewichtete Bildserien herzustellen. Hierdurch ist bis zu einem gewissen Grad eine Gewebsdifferenzierung möglich. Die meisten pathologischen Veränderungen führen zur Verlängerung der T2-Zeiten, die das Ausmaß der T1-Veränderungen übersteigt, daher

kommt den T2-gewichteten Bildserien ein hoher diagnostischer Stellenwert zu. Aus diesem Grund ist die SE-Technik die am häufigsten verwendete Pulssequenz. Ein weiterer Vorteil liegt in der relativen Unempfindlichkeit der Sequenz gegenüber den statischen Grundfeld-inhomogenitäten und anderen Ungenauigkeiten des MR-Systems. Ein Nachteil der Spin-Echo-Sequenz ist in der langen Untersuchungszeit (Minuten) zu sehen. Untersuchungen im Atem angehaltenen Zustand sind daher bei der konventionellen SE-Sequenz nicht möglich. Dementsprechend ist die SE-Sequenz gegenüber Bewegungsartefakten wie Atemartefakten, Peristaltik usw. relativ anfällig. Die Untersuchungszeit lässt sich mit folgender Formel berechnen:

$$\text{Untersuchungszeit} = \text{Repetitionszeit (TR)} \times \text{Phasenkodierschritte} \times \text{Bildmittelungen.}$$

### 1.3.2 Gradienten-Echo Sequenz

Im Gegensatz zur SE-Bildgebung werden bei der schnellen Gradienten-Echo-(GRE)-Bildgebung Gradientenspulen zur Echoerzeugung verwendet, die die Dephasierung und Rephasierung bewirken und damit für die Echoentstehung verantwortlich sind. Ein besonders hoher technischer Anspruch an das Gradientensystem des MRT ist somit Bedingung. Der zeitintensive 180° Hochfrequenzimpuls entfällt. Damit besteht im Gegensatz zur SE-Bildgebung die Möglichkeit der Kleinwinkelanregung ( $\alpha < 90^\circ$ ), was zur Folge hat, dass nur ein geringer Bruchteil der Längsmagnetisierung angeregt wird und somit die Quermagnetisierung für erneute Echos groß bleibt. Diese Methode der Anregung kleiner Flipwinkel ( $\alpha$ ) macht sich die FLASH ("fast low angle shot") oder auch die FFE-Sequenz ("fast field echo") zu Nutze (siehe Abb. 3). Ein Pulswinkel von 70°-90° hat sich für eine gute T1-Gewichtung erwiesen. Neben der Auswahl von TR und TE und der Spindichte des zu untersuchenden Gewebes und ihrer spezifischen T1/T2 Zeit, wird die Gewichtung der GE-Sequenz zusätzlich von der Wahl des Flipwinkels bestimmt. Je größer  $\alpha$ , umso stärker die T1-Gewichtung. Der Einfluss der TR und der TE auf den Gewebekontrast einspricht dem der SE-Sequenz.

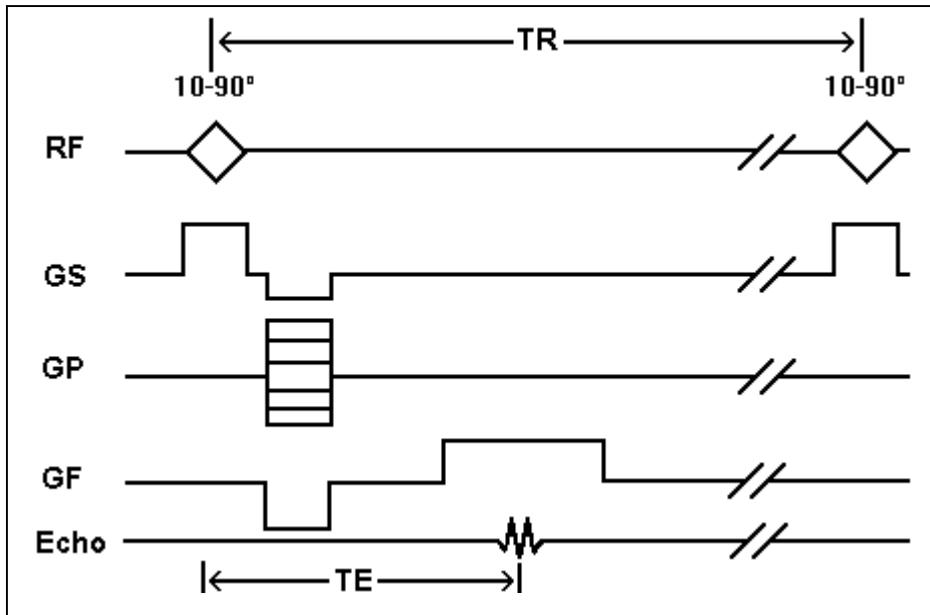


Abb. 3 Schematischer Aufbau einer Gradient Echosequenz

RF: Hochfrequenzimpuls Pulswinkelanregung zwischen 10°-90°

TE: Echozeit

TR: Repetitionszeit

GS, GP, GF: Gradientenfelder zur Schichtselektion(GS), Phasencodierung(GP) und Frequenzcodierung(GF)

Die Vorteile der GRE-Sequenz im Vergleich zur SE-Sequenz liegen vor allem in der Verkürzung der Untersuchungszeit. Hierdurch ist eine Untersuchung im Atem angehaltenen Zustand des Patienten möglich. Dies führt zu einer Reduktion der Bewegungsartefakte. Als Nachteil der GRE-Sequenz im Vergleich zur SE-Sequenz ist die wesentlich höhere Empfindlichkeit gegenüber Feldinhomogenitäten, bedingt durch den Wegfall des 180°-Refocusierungsimpulses, zu nennen. Dies führt zu einer schlechteren Signalausbeute der GRE-Sequenz im Vergleich zur SE-Sequenz.

## 1.4 Spulentechnik

### 1.4.1 Funktionsprinzip

Die vom Probevolumen emittierte hochfrequente Kernresonanzstrahlung ist Träger der magnetresonanztomographischen Bildinformation. Nach der Anregung des Probevolumens über die Sendeantenne (Spule) des Tomographen wird das Resonanzsignal mit der Empfangsantenne registriert, verstärkt und nach Intensität und zeitlichem Verhalten analysiert. Weithin hat sich der Einsatz zirkulär polarisierter Sende- und Empfangsantennen durchgesetzt. Bei der ursprünglich eingesetzten, sogenannten linearen Polarisation wird das Hochfrequenzfeld in einer festen Raumachse (x- oder y-Achse) eingestrahlt. Demgegenüber wird bei der zirkulären Polarisation durch zwei senkrecht zueinander stehende Antennenpaare (x-Richtung und y-Richtung), die HF-Energie um  $90^\circ$  phasenversetzt über beide Antennenpaare eingestrahlt. Da auch für den Signalempfang zwei Antennensysteme zur Verfügung stehen, wird die Empfangsenergie verdoppelt. Schratter M. und Mitarbeiter wiesen einen S/R Zugewinn von 107% bei Verwendung von zirkulär-polarisiertem Spulendesign im Vergleich zu linear polarisiertem Spulendesign anhand einer Kopfspule nach [80].

In der Magnetresonanztomographie wird die Bildgüte entscheidend vom Verhältnis des gemessenen Signals zum Rauschpegel bestimmt. Dieses Signal-Rausch-Verhältnis ist unter anderem von der Empfindlichkeit der verwendeten HF-Spulen abhängig.

Neben Parametern wie Spulengeometrie und Spulengüte haben das Spulenvolumen und das Verhältnis von Probevolumen zu Spulenvolumen einen direkten Einfluss auf die Nachweisempfindlichkeit der Spule. So kann durch eine Anpassung der Größe der verwendeten Spule an die zu untersuchende Region entweder das Signal-Rausch-Verhältnis oder, bei gleich gutem Signal-Rausch-Verhältnis, die Ortsauflösung gesteigert werden.

Ganzkörperspulen (G-Spulen) verfügen über ein sehr weites Abbildungsfeld und über ein äußerst homogenes Feld. Sie können wie oben erläutert sowohl als Sende- als auch als Empfangsspule betrieben werden. Aufgrund ihres großen Spulendurchmessers besitzen sie eine große Eindringtiefe, weswegen sie sich als

vorteilig bei der Abbildung oberflächenferner Strukturen erweisen. Allerdings wird das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (S/R) bei Erhöhung des von der Spule anzuregenden Volumens reduziert, was letztlich zu einer reduzierten Ortsauflösung führt.

Oberflächenspulen dienen der Abbildung von Organen des Patienten, die sich verhältnismäßig nahe der Körperoberfläche befinden. Zu diesem Zweck werden sie direkt an der Körperstelle angelegt, unter der das zu untersuchende Organ liegt.

Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis wird um ein Vielfaches verbessert und erhöht auch die Ortsauflösung. Aufgrund des kleineren Spulendurchmessers ist der Abbildungsausschnitt und die Eindringtiefe im Vergleich zur Ganzkörperspule reduziert. Oberflächenspulen werden wegen der Inhomogenität des Feldes in ihrem Abbildungsausschnitt nur zum Empfang der MR-Signale herangezogen. Zur gleichmäßigen Anregung finden Ganzkörperspulen Anwendung.

#### **1.4.2 Array Technik**

Bei den Array-(=Reihe)-Oberflächenspulen werden für große Abbildungsbereiche einzelne zirkulär-polarisierte Spulenelemente hintereinander angeordnet. Abbildung 4 zeigt einen schematischen Aufbau eines Array-Systems, bestehend aus vier einzelnen, voneinander unabhängigen zirkulär-polarisierten Oberflächenspulen (I-VI). Das Überlappen der zirkulär-polarisierten Spulen reduziert die induktive Wirkung benachbarter Spulen. Das von den einzelnen Array-Segmenten empfangene Signal wird getrennt zum Bildrechner geführt und dort weiter verarbeitet.

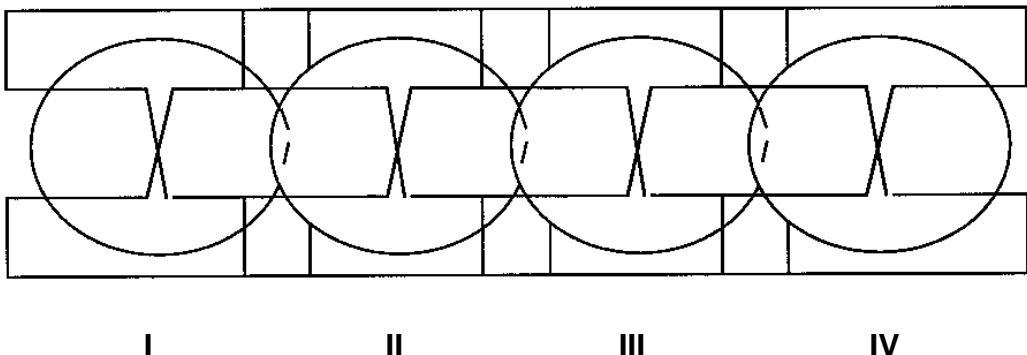


Abb. 4 : Schematischer Aufbau eines Array-Systems, bestehend aus vier einzelnen von einander unabhängigen zirkulär-polarisierten Oberflächenspulen (I-IV). Alle Einzelpulen-segmente sind voneinander entkoppelt.

Je nach zu untersuchendem Körperorgan ist nicht nur eine Anordnung einzelner Spulensegmente in Reihe sinnvoll. Bei der in dieser Arbeit verwendeten Array-Oberflächenspule zur Untersuchung abdomineller Organe liegen sich jeweils zwei Spulensegmente gegenüber und ermöglichen so das sogenannte Volumenarray [34]. Da diese Oberflächenspulen meist einen nur sehr begrenzten Körperabschnitt oder nur eine spezielle Körperstruktur abbilden, nennt man diese Spulen auch „phased“ (=Abschnitt) –array-Oberflächenspulen (pa-Spule).

Wie unter 1.4.1 beschrieben, ist der Abfall der Signalintensität im Wesentlichen vom Spulendurchmesser bzw. Spulendesign abhängig. Da die Array-Oberflächenspulen aus relativ kleinen Einzelpulen zusammengesetzt sind, ist die Bildgebung großer Untersuchungsquerschnitte, wie des Abdomens, mit dem Array-Spulendesign durch eine sehr inhomogene Signalverteilung belastet. Am Beispiel der Array-Oberflächenspule zur Darstellung abdomineller Organe stellt sich spulennahes Gewebe (subkutanes Fettgewebe) sehr signalreich dar, während sich spulenentferntes Gewebe (Leber/Milz) im Vergleich dazu nur noch mit einem relativ niedrigeren Signal darstellen lässt [26]. Durch den von Zanella und Mitarbeitern beschriebenen Berechnungsalgorithmus der homomorphen Filterung kann dieser Nachteil größtenteils aufgehoben werden [116].

## 1.5 Funktionsprinzipien der MRT-Kontrastmittel

### 1.5.1 Physiochemische Grundlagen

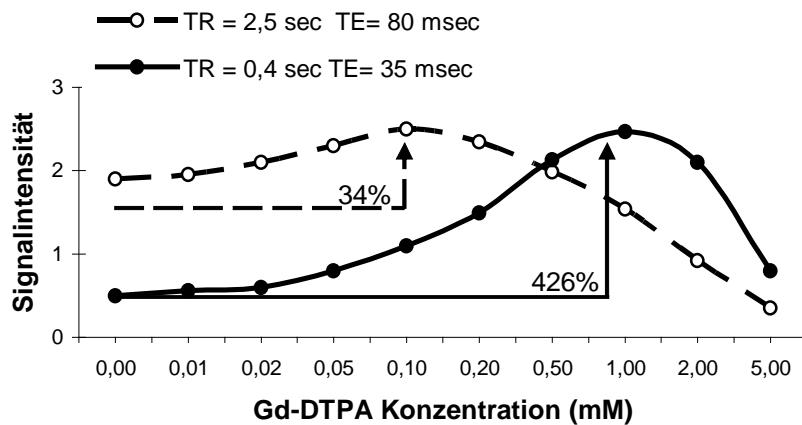
Bei der nativen MRT werden die Gewebs-Kontraste durch die unterschiedlichen Relaxationszeiten ( $T_1$  und  $T_2$ ) und die Protonendichte erzeugt. Die MR-Kontrastmittel (KM) entfalten ihre Wirkung, indem sie die Relaxationszeiten der Kontrastmittel aufnehmenden Strukturen verändern. Bedeutung in diesem Sinne haben derzeit paramagnetische und superparamagnetische Stoffe, welche die Relaxationszeiten  $T_1$  und  $T_2$  verkürzen. Beide Stoffgruppen besitzen ungepaarte Elektronen, die ein magnetisches Feld um die einzelnen Atome bzw. Moleküle induzieren. Der Einfluss auf die Verkürzung der  $T_1$ - und  $T_2$ -Relaxationszeiten ist von verschiedenen äußeren Faktoren und Materialeigenschaften abhängig. Eine dieser Materialeigenschaften ist die Suszeptibilität. Sie ist eine materialspezifische Konstante und trägt wie die magnetische Feldstärke zur Gesamtmagnetisierung des Probervolumens bei. Die Suszeptibilität superparamagnetischer Kontrastmittel übertrifft diejenige paramagnetischer Kontrastmittel bei weitem. Dies führt bei superparamagnetischen Kontrastmitteln zu einer überwiegenden  $T_2$ -Verkürzung, während paramagnetische Kontrastmittel im Wesentlichen durch eine  $T_1$ -Verkürzung wirksam sind. Sie bewirken somit durch Änderung der Relaxation benachbarter Protonen die Kontrastierung und unterscheiden sich hier von konventionellen Röntgenkontrastmitteln, welche durch Absorption der Röntgenstrahlen selbst Ursache für den Kontrasteffekt sind.

### 1.5.2 Paramagnetische Substanzen

In paramagnetischen Stoffen sind permanente magnetische Dipolmomente vorhanden, die von ungepaarten Nukleonen (Protonen oder Neutronen) oder Elektronen ausgehen. Ungepaarte Elektronen besitzen ebenso wie ungepaarte Nukleonen einen Spin und damit ein magnetisches Moment, welches die Ursache für den Paramagnetismus darstellt. Als Kontrastmittel sind nur Substanzen mit ungepaarten Elektronen geeignet, deren magnetisches Moment 657-mal stärker als das der Protonen und 963-mal stärker als das der Neutronen ist. Im Folgenden soll das Funktionsprinzip der paramagnetischen Substanzen anhand einer Modellvorstellung erläutert werden.

Das magnetische Moment des ungepaarten Elektrons erzeugt infolge der Bewegung dieses Elektrons ein fluktuiierendes elektromagnetisches Wechselfeld. Durch Frequenzkomponenten, die mit der Präzessionsfrequenz der Protonen übereinstimmen, werden Übergänge zwischen den Spinnzuständen der Protonen in den Wassermolekülen (ähnlich wie bei der Einstrahlung eines Hochfrequenzimpulses) induziert und somit die longitudinale Relaxationszeit verkürzt (T1-Zeit). Zusätzlich erzeugt das magnetische Moment des ungepaarten Elektrons Schwankungen des lokalen Magnetfeldes, wodurch es zu einer geringfügigen Modulation der von den Protonen umschriebenen Präzisionsfrequenz kommt. Der damit verbundene Verlust an Phasenkohärenz zwischen den Protonen reduziert somit die Relaxationszeit T2. Die relaxierende Wirkung paramagnetischer Substanzen beruht damit auf einer Dipol-Dipol-Wechselwirkung zwischen den ungepaarten Elektronen des Kontrastmittels und den Protonen des Wassers.

Für die durch Kontrastmittelwirkung verursachte Reduktion der T1- und T2-Relaxationszeiten gelten verschiedene Abhängigkeiten. Während zwischen der Konzentration des Kontrastmittels und der Verkürzung der Relaxationszeiten eine lineare Abhängigkeit besteht, gilt dies nicht für den letztendlich bildgebenden Faktor der Signalintensität. Die Signalintensität kann, je nach verwendeter Pulssequenz, sowohl infolge der T1-Verkürzung zunehmen, als auch infolge der T2-Verkürzung abnehmen. Eine Zunahme der Signalintensität ist deshalb hauptsächlich auf dem T1-gewichteten Bild zu beobachten, während auf dem T2-betonten Bild eine Abnahme der Signalintensität eintreten kann. Daher spielt die Konzentration des Kontrastmittels eine wichtige Rolle. Da die Verkürzung von T1 üblicherweise größer ist als die Verkürzung von T2, ist für kleine Kontrastmittelkonzentrationen, wie sie auch in der Klinik eine Rolle spielen, der T1-Effekt maßgebend und bewirkt eine Zunahme der Signalintensität. Mit steigender Kontrastmittelkonzentration verliert jedoch die T1-Verkürzung zunehmend an Wirkung, da dann die Protonen innerhalb der Repetitionszeit vollständig relaxieren können. In diesem Fall bewirkt die T2-Verkürzung eine Abnahme der Signalintensität (Siehe Abb. 5).



**Abb. 5**

Graphische Darstellung der Signalintensität bei Verwendung  $T_1$ - und  $T_2$ -gewichteter Sequenzen in Abhängigkeit von der Kontrastmittelkonzentration am Beispiel des paramagnetischen Kontrastmittels Gd-DTPA. Mit einer  $T_1$ -gewichteten Sequenz (SE:  $T_R/T_E = 400/35\text{ms}$ ) beträgt die Intensitätszunahme abhängig von der Konzentration maximal 426%; bei einer  $T_2$ -Wichtung (SE:  $T_R/T_E = 2500/80\text{ms}$ ) jedoch nur 34%. Die Verkürzung der  $T_2$ -Relaxationszeit durch Gd-DTPA führt bei einer  $T_2$ -Wichtung bereits bei niedrigen Gd-DTPA-Konzentrationen zu einer Signalintensitätsabnahme. Bei einer  $T_2$ -Wichtung bewirkt die gleichzeitige Verkürzung der  $T_1$ -Relaxationszeit durch Gd-DTPA jedoch noch eine Zunahme der Signalintensität. Reiser M., Semmler W., (Hrsg.) [72]

Es existiert also unabhängig von der Verträglichkeit eines Kontrastmittels auch aus physikalischen Gründen eine maximale Kontrastmittelkonzentration, die zur Erreichung eines optimalen Kontrasteffektes nicht überschritten werden sollte.

Eine maximale Erhöhung der Signalintensität des darzustellenden Gewebes wird somit durch die Wahl einer geeigneten  $T_1$ -gewichteten Sequenz und einer im Vergleich zu konventionellen Röntgenkontrastmitteln relativ niedrigen Konzentration in einem Bereich von etwa 0,01 bis 1 mmol/kg erreicht.

Unter den paramagnetischen Substanzen kommt den Gadolinium ( $\text{Gd}^{3+}$ ) Verbindungen die weitaus größte klinische Bedeutung zu. Gadolinium ist ein seltenes Erdmetall mit sehr starken paramagnetischen Eigenschaften. In freier Form sind diese Metallionen hochtoxisch. Sie wirken als Kalzium-Antagonisten und beeinflussen deshalb die Kontraktilität des Myokards und hemmen das Gerinnungssystem. Außerdem wird freies Gadolinium in der Leber gespeichert. Um die Toxizität von freiem Gadolinium zu

verringern, muss es in einem Chelat gebunden werden. Bekannte Chelatbildner sind DTPA und DOTA. Darüber hinaus wird durch den Liganden (DTPA, DOTA u.a.) die Pharmakokinetik und somit die Verteilung im Gewebe bestimmt. Hierzu sind je nach Anwendungsgebiet des Kontrastmittels verschiedene Strategien erarbeitet worden, welche im Hinblick auf die Leberbildung im folgendem besprochen werden.

### 1.5.3 Superparamagnetische Substanzen

Sind paramagnetische Atome in einem Kristallgitter angeordnet, so kann die Wechselwirkung der paramagnetischen Atome miteinander zu einer Verstärkung des magnetischen Moments um den Faktor 10 bis 1000 führen. In einem äußeren Magnetfeld besitzen superparamagnetische Partikel ein wesentlich höheres magnetisches Moment als paramagnetische Stoffe. Sie bestehen aus kristallinem Eisenoxid mit der allgemeinen Formel  $Fe^{3+}O_3:X^{+2}O$ , wobei X ein zweiwertiges Metallion wie Magnesium, Nickel, Eisen, Kobalt oder Mangan sein kann. Magnetit ( $Fe_3O_4$ ) wird bereits in Form einer kolloidalen Lösung klinisch eingesetzt und ist unter dem Namen Endorem (Guerbet, Paris) verfügbar.

Im Gegensatz zu paramagnetischen Stoffen bewirken superparamagnetische Kontrastmittel eine deutliche Reduktion der  $T_2$ -Zeit, während die  $T_1$ -Zeit fast unverändert bleibt. Die Ursache für die  $T_2$ -Reduktion liegt in einer Störung der Feldhomogenität durch das extrem hohe magnetische Moment dieser Stoffe. Die Spins der Wasserstoffatomkerne werden dephasiert, was eine Reduktion der  $T_2$ -Zeit entspricht. Im Gegensatz zu den paramagnetischen KM bewirken die superparamagnetischen KM eine starke Signalabnahme. Man bezeichnet die superparamagnetischen KM daher auch als negative und die paramagnetischen als positive Kontrastmittel.

## 1.6 MRT-Kontrastmittel zur Leberbildung

Die allgemeinen Anforderungen an ein Kontrastmittel zur Diagnostik von Lebererkrankungen liegen zum einen in der Verbesserung des Bildkontrastes und damit einer besseren Erkennbarkeit (Detektion) pathologischer Leberprozesse. Zum anderen sollte es die Differenzierung bzw. Charakterisierung von benignen und malignen Leberläsionen ermöglichen und darüber hinaus möglichst zusätzlich Funktionsstudien der Hepatozyten und der hepatobiliären Ausscheidung erlauben. Nicht zuletzt sollte der Einsatz von Kontrastmitteln eine, im Vergleich zur nativen MR-Untersuchung, verkürzte Untersuchungsdauer pro Patient ermöglichen.

Dabei sind bei der Wahl des KM zur Untersuchung der Leber, neben den oben genannten physiochemischen Merkmalen, vor allem die pharmakokinetischen Eigenschaften der verschiedenen Kontrastmittel zu beachten. Die bisher für die MR-Tomographie der Leber eingesetzten Kontrastmittel lassen sich aufgrund ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften in gewebespezifische und gewebsunspezifische Kontrastmittel einteilen.

### 1.6.1 Unspezifische Kontrastmittel

#### 1.6.1.1 Extrazellulärmarker

Extrazelluläre Kontrastmittel besitzen keine Gewebespezifität. Dabei handelt es sich um Chelatkomplexe, in die ein oder mehrere Gadoliniumatome fest eingebunden sind. Die paramagnetische Substanz Gadopenta-Dimeglumin, bekannt als Gd-DTPA (Magnevist, Schering) ist bereits für den klinischen Gebrauch zugelassen und wurde zunächst vorwiegend bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems und des Bewegungsapparates eingesetzt. Die ausschließliche extrazelluläre Verteilung des KM ist durch die stark hydrophilen Eigenschaften des Chelatbildners DTPA (Diethylen-Triamin-pentaessigsäure) bedingt. Damit verbleibt die Substanz nach Applikation im intravasalen und interstitiellen Raum.

Der Anwendung der Extrazellulärmarker, wie Gd-DTPA, sind gewisse Grenzen gesetzt, da die Verteilung des Kontrastmittels ausschließlich von der Vaskularisierung des Gewebes abhängt. Aufgrund dieser unspezifischen Pharmakokinetik des Gd-DTPA

zeigen auch die abzugrenzenden Läsionen eine Aufnahme des Kontrastmittels, die stark von der Vaskulisation des Tumors abhängt.

Ein optimaler Tumor-Leber-Kontrast wird daher meist in den ersten 2-3 min nach Injektion von Gd-DTPA erreicht, da es in späteren Untersuchungen zu einer Kontrastmittelaufnahme des Tumors kommt. Bei Verwendung konventioneller Spinechotechniken, die eine längere Untersuchungszeit erfordern, ist somit eine Abnahme des Tumor-Leber-Kontrastes in späten Aufnahmen möglich [33,10].

Erst die Einführung schneller Gradientechosequenzen (FLASH, FFE, Turbo-FLASH u.a. Sequenzen) ermöglichte die Anfertigung sogenannter dynamischer Perfusionsstudien, durch die eine gute Darstellung der Vaskularisation fokaler Leberläsionen gelingt [20]. Somit bietet sich Gd-DTPA in Verbindung mit schnellen Gradientenechosequenzen für dynamische Kontrastmitteluntersuchungen zur spezifischen differential-diagnostischen Abgrenzung fokaler Leberläsionen an. Dies wird durch mehrere Studien bestätigt. So kann die Charakterisierung der Tumoren durch die Analyse der dynamischen Aufnahmen verbessert werden [32,112]. Die Detektion, insbesondere kleiner Leberläsionen, wird jedoch gegenüber der optimalen Nativuntersuchung (T2-betonte SE-Sequenz) nicht erhöht [88,79].

### **1.6.2 Leberspezifische Kontrastmittel**

Die Nachteile der extrazellulären Verteilung der unspezifischen KM haben zur Entwicklung organspezifischer KM geführt. Durch eine veränderte Gewebespezifität wird eine selektive Beeinflussung des gesunden Lebergewebes und somit eine bessere Abgrenzbarkeit intrahepatischer tumoröser Strukturen erwartet. So soll neben einer erhöhten Detektion auch eine bessere Artdiagnose bzw. Differentialdiagnose der Tumoren erreicht werden. Nicht zuletzt ermöglicht die erhöhte Gewebespezifität eine Dosisreduktion der applizierten Substanzen, woraus eine geringere Belastung des Patienten resultieren sollte. Hierzu wurden eine Reihe paramagnetischer und superparamagnetischer Verbindungen entwickelt, deren Anwendung am Patienten zur Zeit in klinischen Studien überprüft wird.

Die selektive Darstellung des Lebergewebes kann durch verschiedene Substanzen erreicht werden, die sich aufgrund ihres Aufnahmemechanismus in 3 Gruppen einteilen lassen:

- ◆ Kontrastmittel zur Markierung des retikuloendothelialen Systems (RES),
- ◆ rezeptorspezifische Kontrastmittel,
- ◆ hepatobiliäre Kontrastmittel.

#### **1.6.2.1 RES-spezifische Kontrastmittel**

Die retikuloendothelial - spezifischen KM bestehen aus Lösungen oder Partikeln, die selektiv vom retikuloendothelialen System aufgenommen werden. Da die meisten Tumoren kein funktionsfähiges retikuloendotheliales System (RES) enthalten, bleibt die Signalintensität der meisten Leberläsionen unbeeinflusst. Somit wird eine selektive Kontrastmittelaufnahme in gesundes Lebergewebe erreicht. Die hierfür entwickelten Kontrastmittel lassen sich in zwei Gruppen unterteilen:

- ◆ Liposomen, die paramagnetische Substanzen, z.B. Gadolinium enthalten [102],
- ◆ Super-paramagnetische Eisenoxide (SPIO oder Ferritide) (ENDOREM, AMI-25, Resovist SHU 55A).

Eine Substanz aus der letzten Gruppe hat bereits alle klinischen Studienphasen durchlaufen und steht als erstes leberspezifisches Kontrastmittel für die klinische Anwendung zur Verfügung (AMI-25 = ENDOREM® ist seit 9`95 in Deutschland zugelassen).

Der Kern dieses Kontrastmittels besteht aus kristallinem Eisenoxyd (Ferrit), das durch eine hydrophile Hülle (Dextran) in wässriger Lösung gehalten wird. Die Substanz besitzt eine mittlere Partikelgröße von ca. 150 nm. Durch starke Beschleunigung der Spindphasierung reduzieren sie vorwiegend die T2-Relaxationszeiten des beeinflussten Gewebes. Daher erscheint RES-haltiges normales Leber- und Milzgewebe, das die Substanzen aufnimmt, nach der Injektion von AMI-25 auf leicht T2-gewichteten MR-Bildern deutlich hypointens (signalarm). Da die meisten tumorösen, insbesondere maligne entartete, Gewebe kein oder nur wenig funktions-tüchtiges RES

enthalten, wird die Signalintensität der meisten Leberläsionen nur gering beeinflusst. Somit kommen Lebertumoren bei der Anwendung dieser Kontrast-mittel auf T2-gewichteten Bildern deutlich hyperintens zur Darstellung.

Eine deutliche Steigerung des Tumor-Leber-Kontrastes um das 3 - 15 fache, abhängig von der benutzten Sequenz (T1-, T2-Wichtung bei 0,6Tesla), ist schon in ersten Studien von Stark et al beschrieben worden [96].

Die diagnostische Wertigkeit sowie das Verträglichkeitsprofil von ENDOREM (SPIO, AMI-25) ist in weiteren klinischen Studien aus der Phase II und III überprüft worden.

Während initiale klinische Studien aus der Phase II, bei Verwendung hoher Magnetfeldstärken (1,5 Tesla), keine signifikante Steigerung der Tumordetektion im Vergleich zur konventionellen T2-Bildgebung ergaben [52,19], zeigten neuere Studien der Phase III, bei hohen wie auch mittleren Magnetfeldstärken, bei 467 Patienten eine signifikante Verbesserung der Detektion fokaler Leberläsionen [4,9]. Diese Steigerung der Signifikanz des Tumornachweises zeigte sich insbesondere bei Läsionen des hepatzellulären Karzinoms und Metastasen anderer Primärtumoren, die bekanntlich den größten Anteil der Lebertumoren darstellen. Des weiteren wurde eine verbesserte Darstellung besonders kleiner Leberläsionen (< 1cm) ermöglicht. Im Vergleich zur kontrastmittelverstärkten Bildgebung mit Gd-DTPA ist durch den Einsatz von Eisenoxyden auch eine Verbesserung der Differentialdiagnose fokaler Leberläsionen zu erwarten [104].

Ähnliche Ergebnisse liegen auch für andere partikuläre superparamagnetische Substanzen wie Resovist (SHU 55 A) aus den Phase II Studien vor [17].

Ein gewisser Nachteil der Eisenpartikel, die vorwiegend zu einer Signalreduktion führen, besteht in der Möglichkeit der Verwechslung eines kleinen Gefäßanschnittes (hyperintens) mit einer kleinen, nur wenige Millimeter großen Leberläsion (ebenfalls hyperintens). Hamm et al konnte die Signale des Lebergefäßbettes durch Einsatz spezieller Pulssequenzen (PSIF-Sequenz) jedoch soweit reduzieren, dass nur noch die Tumoren der Leber als hyperintense Areale sichtbar wurden [28].

Insgesamt gesehen scheint die Einführung der superparamagnetischen Eisenpartikel zur spezifischen Untersuchung der Leber eine sinnvolle Erweiterung der bildgebenden Möglichkeiten darzustellen. Eine abschließende Beurteilung ist aufgrund der Breite der Entwicklung zurzeit jedoch nicht möglich.

### 1.6.2.2 Rezeptorspezifische Kontrastmittel

Durch Kopplung geeigneter Carrier an die Liganden kann eine zellspezifische Aufnahme von MR-Kontrastmitteln erreicht werden. Im Vergleich zu unspezifischen Kontrastmitteln sollte demnach die Dosis und die Toxizität reduziert werden. Durch die spezifische Aufnahme sollte der Tumor-Organ-Kontrast und somit auch die Nachweisbarkeit von Tumoren verbessert werden. Die Entwicklung dieser Art Kontrastmittel über Rezeptormechanismen der Ziel-Zelle befindet sich noch in der präklinischen bzw. experimentellen Phase. Daher soll im Folgenden nur kurz auf den aktuellen Stand der Entwicklung eingegangen werden.

In der Leber können Kontrastmittel über verschiedene Rezeptorsysteme aufgenommen werden, wie z.B. Endothelzellrezeptoren, Kupfer-Zellen; Asiologlykoproteinrezeptoren (ASG), Mannose/N-Acetylglukosamin-Rezeptoren und Fukose-Rezeptor-Hepatozyten [1,38,40,95,98].

Mit dem Ziel einer hepatzellulären Aufnahme durch ASG-Rezeptoren wurde die Bioverteilung von RES-spezifischen Kontrastmitteln durch die Kopplung an Arabinogalaktan modifiziert [42]. Die hohe Zahl von bis zu 500 000 ASG-Rezeptorbindungsstellen pro Hepatozyt [83] und die rasche Aufnahme sowie das Recycling [101] des Rezeptors lassen vermuten, dass durch eine KM-Gabe die physiologische Rezeptorfunktion nicht wesentlich beeinflusst wird. Partikel mit der terminalen Galaktosegruppe des Arabinogalaktans werden vom ASG-Rezeptor erkannt, gebunden und in die Hepatozyten aufgenommen. Ein Dosisvergleich von Arabinogalaktan-USPIO (AG-USPIO) und AMI-25 (Endorem) bei 5 verschiedenen Dosierungen (0, 2,5, 5, 10 oder 20  $\mu$ mol Fe/kg AG-USPIO oder AMI-25) zeigte eine zwei- bis vierfach größere Wirksamkeit des Rezeptorkontrastmittels [69].

Zusätzlich wird die Eignung weiterer Rezeptorsysteme untersucht. Die Grundsubstanz MION („monocrystalline iron oxide particels“) wurde zunächst mit Dextran stabilisiert [93] und AG-MION als Hepatozyten-spezifisches Kontrastmittel verwendet [2,43]. Mannan wurde als Transportmolekül eines Mannose/N-Acetylglukosamin-Rezeptor-spezifischen Kontrastmittels synthetisiert [1,8]. Fukoidan wurde als Transportmolekül eines Fukose-Rezeptor-spezifischen Kontrastmittels vorgestellt [65].

Letztgenannte Kontrastmittel (MION-Modell) werden aufgrund ihrer geringen Akkumulation in der Leber sowie langen Bluthalbwertszeit wohl nicht zum klinischen Einsatz kommen [8]. Erfolg versprechend scheint die Kopplung RES-spezifischer Kontrastmittel wie z.B. SPIO mit dem ASG-Rezeptor zu sein. Im Vergleich zu konventionellen RES-Kontrastmitteln [23] sind ASG-spezifische Kontrastmittel per se spezifischer und effektiver im Nachweis funktionell relevanter Lebererkrankungen [70,109]. Welche der genannten Substanzen eine Bedeutung als klinisch effektive Kontrastmittel gewinnen, muss die weitere experimentelle und klinische Forschung ergeben.

### **1.6.2.3 Hepatobiliäre Kontrastmittel**

Zur leberspezifischen Kontrastmitteluntersuchung wurden sogenannte hepatobiliäre Kontrastmittel entwickelt. Die Verbindungen werden über spezifische Transportmechanismen in die Leberzelle aufgenommen und über die Gallenwege bzw. Nieren ausgeschieden.

Neben rein experimentellen Substanzen wie dem Eisen (III) Ethylen-bi-(II-Hydroxy-phenylglyzin) (Fe-EHPG) befinden sich inzwischen 3 Substanzen in der klinischen Prüfung [47,94]. Hierbei handelt es sich um die paramagnetisch wirksamen Substanzen Mangan-Dipyridoxal-Diphosphat (Mn-DPDP, Teslascan®, Salutar, Byk Gulden, Nycomed) und die stark lipophilen, hochstabilen Gadolinium Verbindungen Gd-BOPTA (Multihance®, Bracco) [63,73] sowie das in dieser Arbeit untersuchte Gd-EOB-DTPA (Schering). Die bildgebenden Eigenschaften dieser paramagnetischen Kontrastmittel sind vorwiegend auf eine Verkürzung der T1-Relaxationszeiten zurückzuführen (siehe 1.5.1).

Mn-DPDP sowie Gd-BOPTA wurden in klinischen Studien Phase I, II und III hinsichtlich ihrer Pharmakologie sowie bildgebenden Eigenschaften untersucht und stehen kurz vor der Zulassung für den klinischen Einsatz. Die Ergebnisse der preklinischen/klinischen Studien für Gd-BOPTA Mn-DPDP und dem in dieser Arbeit verwendeten Gd-EOB-DTPA werden im Folgenden zusammengefasst.

### **Mn-DPDP:**

Mn-DPDP wird als Vitamin-B6-Derivat über das Pyridoxal-Phosphat-Membran-Transportsystem in die Leberzelle aufgenommen.

In Deutschland wurden im Rahmen der Phase-II-Prüfung 141 Patienten mit Leberumoren (Metastasen, primäre Leberumoren) untersucht [76]. Bei allen Patienten mit Lebermetastasen stieg der Tumor-Leber-Kontrast, im Vergleich zu T1-gewichteten Bildern vor KM-Gabe, nach Gabe von Mangan-DPDP signifikant an. Aufgrund der gesteigerten Bildqualität und verbesserten Abgrenzbarkeit von Leberläsionen wurden vor allem kleine Metastasen ( $\leq 1\text{cm}$  im Durchmesser) erkannt. Untersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Kontrastmittelinjektion zeigten einen über 6 Stunden und in einigen Fällen bis zu 24 Stunden anhaltenden Tumor-Leber-Kontrast. Bei Patienten mit primären Leberzelltumoren wurde eine Aufnahme von Mn-DPDP in das Tumorgewebe beobachtet. Anreicherungen des Kontrastmittels fanden sich auch im extrahepatischen Gewebe, und zwar in Pankreas, Niere, Myokard und Magen-Darm-Schleimhaut. Die Mechanismen für diese Phänomene sind noch weitestgehend ungeklärt.

Schwere allergische Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet, jedoch gaben 38 von 141 Patienten geringe subjektive Nebenwirkungen wie Wärme- und Hitzegefühl an. Bei einigen dieser Patienten wurde eine kurzdauernde Flushsymptomatik beobachtet. Von zahlreichen untersuchten Laborparametern zeigte lediglich die alkalische Phosphatase eine signifikante Änderung. Dabei fielen die aufgrund der Lebererkrankung zum Teil erhöhten Ausgangswerte 2h nach Mn-DPDP in den Normbereich ab, erreichten aber 24h nach Kontrastmittelapplikation wieder erhöhte Ausgangswerte.

Die Ergebnisse der Phase-II-Studie zeigen, dass Mn-DPDP als hepatobiliäres Kontrastmittel zur Diagnostik von Leberumoren eingesetzt werden kann. Darüber hinaus könnte Mn-DPDP auch zur Diagnostik von Pankreas- und Nierentumoren an Bedeutung gewinnen [5].

### **Gd-BOPTA / Dimeglin:**

Gd-BOPTA / Dimeglin wird über einen anionischen Membran-Transportmechanismus in der Plasmamembran der Hepatozyten aufgenommen. Die leberzell-spezifischen Eigenschaften des Kontrastmittels sowie die günstigen toxikologischen

Daten rechtfertigten schon früh die Erwartung, dass sich Gadobenat-Dimeglin nicht nur zur Bildgebung, sondern darüber hinaus auch zum Nachweis fokaler Leberläsionen eignet.

Tierexperimentelle Studien der Phase I an Ratten mit verschiedenen Lebertumormodellen zeigten lange (über 2 h) anhaltende Tumor-Leber-Kontraste. Der Zeitverlauf der Kontrastierung war weitgehend unabhängig von der Plasmaelimination und extrazellulären Verteilung des Kontrastmittels im Tumor und normalem Leberparenchym. Besonders in der späten Phase (45 min nach KM-Gabe) war das Kontrastverhalten durch die Leberspezifität von Gd-BOPTA/Dimeglin geprägt, während in den frühen Phasen Vaskularität und Histologie der Tumoren mitbestimmend waren [11,12,13].

Im Rahmen der klinischen Prüfungen (Phase I) konnte an gesunden Probanden nach Gabe von 0,1 mmol/kg mit Sequenzen vom Typ FLASH 120/6/80° (TR/TE/Alpha) bei 1.5.Tesla ein schnell einsetzender Signalanstieg beobachtet werden. Der Höhepunkt des Signalanstiegs wurde nach 45 min erreicht. Hiernach folgte ein, über mehrere Stunden dauernder, langsamer Abfall der erhöhten Signalintensität des Lebergewebes [105]. Die Phase II der klinischen Prüfung ergab ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Die Nebenwirkungsrate für leichte und mittlere Nebenwirkungen lag bei weniger als 2%. Schwere Nebenwirkungen traten nicht auf.

### **Gd-EOB-DTPA:**

#### **Chemische Struktur und Aufnahmemechanismus:**

Gd-EOB-DTPA (Eovist) wurde als ein neues hepatobiliäres leberspezifisches Kontrastmittel entwickelt. Die Verbindung besteht aus einem paramagnetischen Gadolinium-Diethylentriamin-Pentaessigsäure (Gd-DTPA)-Chelat-Komplex, wobei die spezifischen Eigenschaften des Kontrastmittels durch die Koppelung eines Ethoxybenzylrestes (EOB) an den Chelatbildner DTPA vermittelt werden (siehe Abb. 6).

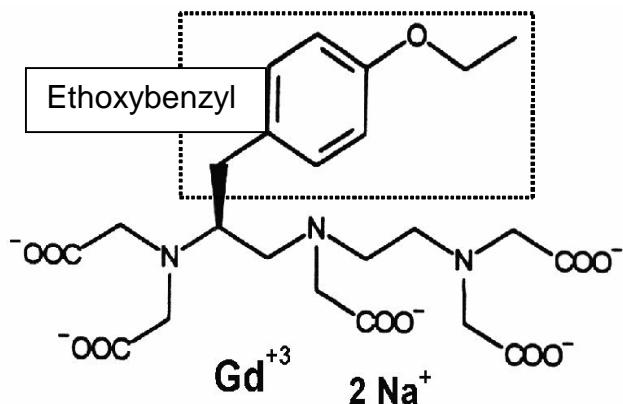
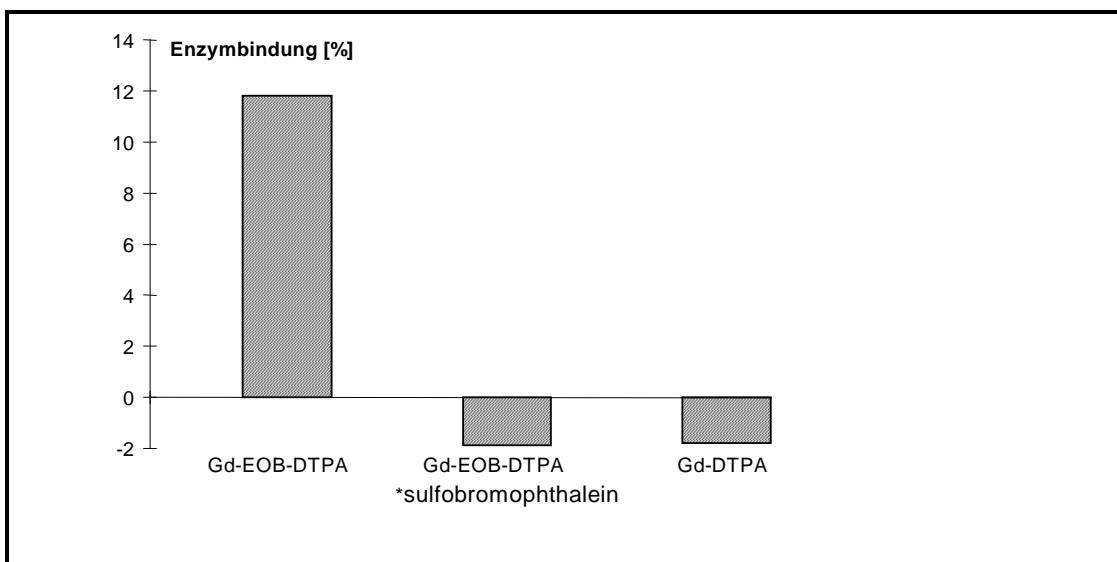


Abb. 6: Chemische Struktur von Gd-EOB-DTPA

Der Ethoxybenzylrest ist der Vermittler der hepatobiliären Aufnahme des Kontrastmittels. Dabei wird die hepatozelluläre Aufnahme durch ein organisches Anion-Transportsystem vermittelt, welches auch an der Aufnahme des Bilirubins in die Leberzelle beteiligt ist. Der genauere diazelluläre Transportmechanismus ist ausführlich diskutiert worden [16].

In-vitro-Studien mit Gd-EOB-DTPA lassen auf eine Beteiligung der Glutathion-S-Transferase schließen. So konnte eine Affinität bzw. reversible Bindung an dieses Enzym nachgewiesen werden. Die spezifische Bindung von Gd-EOB-DTPA an die Glutathion-S-Transferase konnte in einer in-vitro-Studie nachgewiesen werden. Nach Inhibierung des Enzyms durch Sulfobromophthalein erfolgte keine Bindung an Gd-EOB-DTPA. Die Ergebnisse der in-vitro-Studie zeigt Diag. 1 [81].



Diag. 1

**In vitro Bindung von Gd-EOB-DTPA und Gd-DTPA (1 mmol/l) an die Glutathione-S-Transferase (GST) als Nachweis des spezifischen Transport-mechanismus des Gd-EOB-DTPA. Bei Verwendung von Gd-DTPA sowie Inhibierung der GST durch Sulfonylbenzophthalein erfolgt keine Bindung an die Glutathione-S-Transferase [81]**

### Gd-EOB-DTPA: Bioverträglichkeit

Die pharmakotoxischen, pharmakokinetischen und bildgebenden Eigenschaften dieser Substanz wurden bisher in tierexperimentellen sowie in Probandenstudien im Rahmen von präklinischen Phase I -Studien überprüft. Die präklinischen Studien mit Gd-EOB-DTPA zeigten eine sehr gute Verträglichkeit sowie sicheres pharmakologisches Profil des Kontrastmittels [56,82,108].

Die Ausscheidung des Kontrastmittels erfolgt zu jeweils 50% über:

- ◆ die Ausscheidung über das biliäre System nach der rezeptorspezifischen Aufnahme in die Hepatozyten
- ◆ die renale Ausscheidung durch die glomeruläre Filtration.

In der klinischen Phase I zeigte sich im untersuchten Dosisbereich kein Zusammenhang zwischen renaler oder biliärer Ausscheidung und der applizierten Kontrastmitteldosis. Die Analyse der Ausscheidungsprozesse zeigte eine nur minimale Konversion (0,1%) der applizierten Dosis in einen weniger lipophilen Metaboliten. Ebenfalls konnte keine Veränderung des Chelatkomplexes festgestellt werden [31].

Eine systematische klinische Prüfung der Sicherheit von Gd-EOB-DTPA liegt noch nicht vor, doch zeigen alle vorklinischen Daten eine sehr gute biologische Verträglichkeit der Substanz. Nach Mehrfachapplikation hoher Dosen von Gd-EOB-DTPA konnte keine akute, subakute oder chronische Toxizität nachgewiesen werden. Ebenso waren keine signifikanten hepatotoxischen, kardiovaskulären oder immunogenen Nebenwirkungen im Tierversuch nachweisbar [16,56,81,82,108].

Der Wert der LD50 bei der Ratte (10 mmol/kg) korrespondiert zur Osmolarität von Gd-EOB-DTPA (150 mosm/kg bei einer 500-mM-Lösung). Ebenfalls gibt es keine Hinweise auf eine eventuelle Chemotoxizität [56]. Der Sicherheitsfaktor zwischen erwarteter diagnostischer Dosis (25 µmol/kg) und letaler Dosis bei der Ratte beträgt somit 400 und übertrifft damit die der heute in der klinischen Routine verwendeten Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie.

Nach intravenöser Applikation von 0,25 mmol/kg, dem 10fachen der möglichen klinischen Dosis, werden mehr als 99% der Substanz innerhalb von 7 Tagen aus dem Körper eliminiert. Auch bei der Blockade einer der Ausscheidungswege wurde dies durch den verbleibenden voll kompensiert, so dass eine vollständige Eliminierung des Agens gewährleistet ist. In vivo konnten mit sensiblen Methoden weder eine Metabolisierung noch eine Dekomplexierung mit Auftreten freier potentiell toxischer Gadolinium-Ionen beobachtet werden. [58,59].

## **Gd-EOB-DTPA: Bildgebende Eigenschaften**

Die präklinischen Versuche zeigten für Gd-EOB-DTPA, im Vergleich zum extrazellulären Kontrastmittel Gd-DTPA (Magnevist), ein um 200 % höheres Signal-enhancement des Leberparenchyms unmittelbar nach Injektion von 0,1 mmol/kg Gd-EOB-DTPA. Gleichzeitig lag die Signalintensität des Leberparenchyms, bei gleicher Dosierung, 30 min nach Applikation von Gd-EOB-DTPA um 100% über der von Gd-DTPA [16].

Da aufgrund der leberzellspezifischen Eigenschaften von Gd-EOB-DTPA Tumoren je nach histologischem Aufbau nur relativ unspezifisch durch Verteilung von Gd-EOB-DTPA im Extrazellulärraum in ihrem MR-Signal beeinflusst werden, resultierte eine bedeutende Verbesserung des Tumor-Leber-Kontrastes im experimentellen Tiermodell. Aufgrund von Dosierungsstudien an Lebertumoren bei Ratten trat ein optimaler Kontrast schon 3-5 min nach Applikation von 30 $\mu$ mol/kg des Kontrastmittels auf, ein hoher Tumor-Leber-Kontrast blieb über mindestens 30-60 min erhalten.[15,57].

Ein Vorteil von Gd-EOB-DTPA gegenüber anderen organspezifischen Kontrastmitteln wie z.B. SPIO (siehe 1.6.2) besteht in der Möglichkeit der Applikation als Bolus. Das Studium der Anflutungsphase des Kontrastmittels nach einer Bolus-Gabe kann prinzipiell eine Aussage über die Vaskularisierung der Läsion sowie indirekt auch Rückschlüsse auf die Tumorart ermöglichen. So kann sich die Charakterisierung der Tumoren durch die Analyse der dynamischen Aufnahmen verbessern [32,112].

Die weiteren klinisch-diagnostischen Möglichkeiten von Gd-EOB-DTPA gehen über den Nachweis von Leberläsionen hinaus. Aufgrund der hohen Kontrastmittel-konzentration in der Galle ergibt sich prinzipiell die Möglichkeit zur funktionellen und morphologischen Beurteilung der biliären Drainage sowie der Abgrenzung duodenaler Strukturen. In experimentellen Studien wurde bereits der Einsatz von Gd-EOB-DTPA zur MR-Cholangiographie beschrieben [7]. Klinische Studien hierzu liegen jedoch noch nicht vor.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studienaufbau

Die Studie fand im Rahmen einer prospektiven, doppelblinden, dosisrandomisierten multizentrischen Phase II -Studie der Schering AG statt. Nach der klinischen Phase I - Studie, in der das Kontrastmittel an gesunden Probanden getestet wurde [31], kam das Kontrastmittel nun an einem Patientenkollektiv mit fokalen Leberläsionen zur Anwendung. Insgesamt nahmen 11 Kliniken mit insgesamt 231 untersuchten Patienten an der Studie teil. Ziel der multizentrischen Studie war neben der Ermittlung einer optimalen KM-Dosis vor allem die Einschätzung der diagnostischen Wertigkeit in Bezug auf eine Verbesserung der diagnostischen Sicherheit und Detektion fokaler Leberläsionen im Vergleich zur nativen MRT.

An unserer Klinik untersuchten wir im September 1994 bis Oktober 1995 ein Teilkollektiv von 23 Patienten mit Gd-EOB-DTPA. Die in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Untersuchungen beziehen sich auf das von uns untersuchte Teilkollektiv der multizentrischen Studie.

Bei allen Patienten waren fokale Leberläsionen zuvor mit den bildgebenden Verfahren (CT-KM, MR-nativ) nachgewiesen worden. Vor Einschluss der Patienten in die Studie mussten folgende Kriterien erfüllt sein.

### 2.2 Einschlusskriterien

- ◆ Weniger als 6 bekannte maligne fokale Leberläsionen wie z.B. hepatzelluläres Karzinom (HCC), Cholangionäres-Karzinom (CCC), Metastasen oder fokales Lymphom)
- ◆ Weniger als 6 bekannte benigne fokale Leberläsionen wie z.B. Adenom, fokal noduläre Hyperplasie (FNH) oder Hämangiom.

- ◆ Computertomographischer (kontrastmittelverstärkt) oder MR-tomographischer (nativ) Nachweis der Leberläsionen (nicht älter als 4 Wochen vor Einschluss in die Studie)

## 2.3 Ausschlusskriterien:

- ◆ Solitäre Leberabszesse oder Leberzysten als fokale Leberläsion
- ◆ Akute Hepatitis oder Leberversagen (Child score  $\geq$  C)
- ◆ Applikation eines anderen Kontrastmittels 24 Std. vor oder nach Gd-EOB-DTPA Injektion.
- ◆ Applikation eines anderen Studienmedikamentes 30 Tage vor Einschluss.
- ◆ Anamnestisch bekannte schwere Kontrastmittelunverträglichkeiten.
- ◆ Klinisch bekannte oder zu erwartende pathologische Veränderungen der Routine-Laborparameter (z.B. aufgrund einer Chemotherapie oder Strahlentherapie)
- ◆ Leberbiopsie oder geplanter chirurgischer Eingriff 24 Std. vor oder 24 Std. nach Gd-EOB-DTPA Gabe.
- ◆ Zustand nach Organtransplantation
- ◆ Schwangerschaft oder Stillperiode
- ◆ Kontraindikationen gegen eine MR-Untersuchung
- ◆ Patientenalter  $< 18$  Jahre

## 2.4 Patientenkollektiv

Insgesamt untersuchten wir 23 Patienten mit Gd-EOB-DTPA verstärkter MRT. Die Untersuchungen erfolgten nach Genehmigung durch die zuständige Ethikkommission. Die Patientenaufklärung erfolgte mündlich und schriftlich und wurde mindestens 24h vor der Untersuchung durchgeführt.

Die Studienpopulation bestand aus 13 Frauen und 10 Männern im Alter zwischen 26-81 Jahren (Im Durchschnitt 51,7 Jahre  $\pm$  15,6 Jahre) mit solitären (13 Patienten) oder multifokalen (10 Patienten) Leberläsionen. Alle Patienten wiesen in der kontrastmittelverstärkten Computertomographie (n=21) oder in der nativen MRT (n=2) Leberläsionen auf und wurden somit in die Studie eingeschlossen.

## 2.5 MR-Bildgebung

Die magnetresonanztomographische Bildgebung wurde an einem 1,5 Tesla-System mit einer Gradientenfeldstärke von 25 mT/m durchgeführt (Siemens Medizinische Systeme, Erlangen). Als Empfangsspulen dienten für die Gradient-Echo(GRE)- und Spin-Echo(SE)-Sequenzen eine Standard-Ganzkörperspule (zirkular polarisiert, innerer Durchmesser: 55cm) sowie für die GRE-Sequenzen zusätzlich eine halbflexible Oberflächenpule mit vier in Array-Technik zusammengeschalteten Spulen, sogenannte CP-body-array-Spule (pa-Spule) (siehe 1.4.2).

Für die nativen und kontrastmittelverstärkten Untersuchungen wurden die Parameter, welche das Signalverhalten und die Untersuchungszeit der Sequenz beeinflussen (Matrix, FOV, Pixelgröße, Bandbreite, Schichtdicke und Schichtabstand) konstant gehalten. Die Untersuchungszeit der SE-Sequenz betrug 257 Sekunden, die der GRE-Sequenz 20 Sekunden.

Die T1- gewichtete GRE-Sequenz vom Typ FLASH (=fast-low-angle-shot, firmenspezifischer Name Siemens) wurde in Atemruhelage („breathhold“) akquiriert. Hierbei wurde der Patient aufgefordert, nach Inspiration die Luft anzuhalten. Dies war aufgrund der kurzen Untersuchungszeit der GRE-Sequenz (20 Sekunden) möglich. Alle Akquisitionen wurden in axialer Ebene und anterior-posteriorer Richtung der Phasenkodierung durchgeführt. Die Schichtdicke betrug für alle verwendeten Sequenzen 8 mm mit einem Schichtabstand von 2 mm. Zur Reduzierung von Flussartefakten wurden bei den GRE-Sequenzen Vorsättigungsimpulse jeweils in kranialer und kaudaler Orientierung zur Leber gelegt.

Zusätzlich wurde zur Dokumentation der Kontrastmittelanflutung in das Leber- bzw. Tumorgewebe unmittelbar nach Kontrastmittelapplikation (0 sek, 45 sek, 90 sek, 3, 4, 5, 8 und 10 min) eine dynamische Untersuchung mit T1-gewichteten GRE-Sequenzen (GRE-dyn) durchgeführt. Hierbei musste die TR-Zeit sowie Bildmatrix aufgrund der kurzen Abstände zwischen den „breathholds“ zugunsten einer kürzeren Untersuchungszeit reduziert werden. Die spezifischen Untersuchungsparameter sind in Tab. 1 zusammengefasst.

Die Bildgebung wurde vor, 20 min und 45 min nach Kontrastmittelinkjection mit folgenden Untersuchungssequenzen und Spulenkombinationen vorgenommen:

**Verwendete Sequenzen und Empfangsspulen vor Injektion des Kontrastmittels :**

- ◆ T1-gewichtete SE- und GRE- Sequenz in Verbindung mit der Ganzkörperspule
- ◆ T1-gewichtete GRE- Sequenz in Verbindung mit einer Oberflächenpule (Phase-array-Spule)

**Verwendete Sequenzen und Empfangsspulen zur dynamischen Bildakquisition**

**0 sek, 45 sek, 90 sek, 3, 4, 5, 8 und 10 min nach Injektion des Kontrastmittels :**

- ◆ T1-gewichtete GRE- Sequenz in Verbindung mit der Oberflächenpule (pa-Spule)

**Verwendete Sequenzen / Empfangsspulen 20 und 45 min nach Injektion des Kontrastmittels :**

- ◆ T1-gewichtete SE- und GRE- Sequenz in Verbindung mit der Ganzkörperspule (G-Spule)
- ◆ T1-gewichtete GRE- Sequenz in Verbindung mit der Oberflächenpule (pa-Spule)

Die Patienten wurden nativ und nach Kontrastmittelgabe in konstanter Position untersucht, wobei die Kontrastmittelinkjection als Bolus über einen peripheren Venenzugang im Scannerraum auf der Untersuchungsliege erfolgte.

Sequenzen	TR	TE	FW	Zeit	FOV	Matrix	SZ	AQ
SE-T1	440	12	90	4,17	278*350	144*256	20	4
GRE-T1*	125	4,8	75	18s.	278*350	144*256	18	1
GRE-T1 (Dyn)	100	4,8	75	9,8s	278*350	96*256	18	1

**Tab. 1: Technische Parameter der verwendeten Sequenzen**

TR, Repetitionszeit (ms); TE, Echozeit (ms); FW, Flipwinkel (°); SZ, Schichtzahl; Zeit, (min); FOV (Field of view); Matrix, Phasenschritte x Frequenzschritte; AQ, Akquisitionen

## 2.6 Kontrastmittel: Gd-EOB-DTPA

### 2.6.1 Applikation und Dosierung des Kontrastmittels

Nach einem verblindeten Randomisierungsplan wurde über einen peripheren Venenzugang eine Kontrastmitteldosis von 12.5, 25,0 oder 50.0  $\mu\text{mol}$  Gd-EOB-DTPA pro Kilogramm Körpergewicht intravenös als Bolus verabreicht. Anschließend wurde mit 10 ml isotoner Kochsalzlösung nachgespült. Insgesamt wurden 8 Patienten mit der niedrigen (12,5  $\mu\text{mol}/\text{kg}$ ), 8 Patienten mit der mittleren (25  $\mu\text{mol}/\text{kg}$ ) und 7 Patienten mit der hohen Dosis (50  $\mu\text{mol}/\text{kg}$ ) untersucht.

Zum Zeitpunkt der Verabreichung des Kontrastmittels wurde mit der Aufnahme der Bilder für die dynamische Untersuchungsstudie (GRE-Sequenz) begonnen (Aufnahmen zum Zeitpunkt der Kontrastmittelapplikation 45 sek, 90 sek, 3, 4, 5, 8 und 10 min nach Injektion des Kontrastmittels.

## 2.7 Patientenüberwachung

Eine körperliche Untersuchung wurde 24h vor sowie 24h nach der Kontrastmittelgabe durchgeführt. Innerhalb eines Zeitraumes von 48h wurden die Patienten hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen, Veränderungen der Kreislauffunktion, allergischen Reaktionen, subjektiven Beschwerden oder neu aufgetretenen Krankheitssymptomen überwacht.

Die Kreislauffunktionen (Blutdruck und Pulsrate) wurden direkt vor und nach der Kontrastmittelinkjektion sowie während der MRT-Untersuchung mit Hilfe eines digitalen Blutdruckmessgerätes (nichtmagnetisch) überwacht.

Bei allen Patienten wurden vor, 4, 24 und 48h nach der Kontrastmitteluntersuchung folgende Laboruntersuchungen durchgeführt (je 20ml Blut):

- ◆ Hämatologie: Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, MCV, Leukozyten, Thrombozyten, Differential-Blutbild;
- ◆ Klinische Chemie: Harnstoff, Creatinin, Gesamteiweiß, Albumin, Natrium, Kalium, Eisen, CHE, Bilirubin (gesamt, direkt), Alk. Phosphatase, GOT, GPT,  $\gamma$ -GT, LDH, Amylase.

- ◆ Eine Urinuntersuchung (Leukozyten, Erythrozyten, Gesamteiweiß, Albumin,  $\alpha$ -1-Mikroglobulin,  $\beta$ -NAG) wurde vor sowie 24h nach der Kontrastmittelinjektion durchgeführt.

## 2.8 Analyse der Bildgebung

### 2.8.1 Quantitative Auswertung der Bildgebung

Die quantitative Auswertung der Bildsequenzen erfolgte durch die Messung der Signalintensitäten für normales Lebergewebe, Tumorgewebe und des Hintergrundrauschens. Die Messungen wurden für alle unter Abschnitt 2.5 genannten Sequenzen und Sequenz-Spulen-Kombinationen vor und nach Kontrastmittelgabe durchgeführt. Aus den hieraus gewonnenen Daten wurden die Signal-zu-Rausch-Verhältnisse (S/R) und Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisse (K/R) berechnet und als objektivierbares Maß der Bildqualität herangezogen.

Die Messungen wurden innerhalb eines vom Untersucher definierten zirkulären Messfeldes „regio of interest“ (ROI) vorgenommen. Die Messbereiche wurden dabei unter Aussparung von großen Gefäßstrukturen der Leber und nekrotischer Anteile des Tumors mit maximal einstellbaren ROI gewählt. Damit wurde es gewährleistet, einen Durchschnitt aus möglichst vielen Bildpunkten (pixel) zu erreichen, um so strukturell bedingte Unterschiede des jeweiligen Areals auszugleichen.

Das Hintergrundrauschen wurde in Phasenkodierrichtung ventral des Patienten gemessen. Erkennbare strukturierte Rauschanteile wurden bei der Messung ausgespart.

**Das Signal-zu-Rausch-Verhältniss (S/R)** wurde aus den Signalintensitäten (SI) des gesunden Lebergewebes und der Standardabweichung (SD) des Hintergrundrauschen nach folgender Gleichung berechnet:

**Gleichung 1:**

$$S/R = \frac{SI_{Leber} - SI_{Hintergrundrauschen}}{SD_{Hintergrundrauschen}}$$

**Das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (K/R)** wurde aus den Signalintensitäten (SI) des Tumorgewebes, Lebergewebes und der Standardabweichung (SD) des Hintergrundrauschen nach folgender Gleichung berechnet:

**Gleichung 2:**

$$K/R_{(Leber/Läsion)} = \frac{SI_{Leber} - SI_{Läsion}}{SD_{Hintergrundrauschen}}$$

Bei 22 Patienten wurden nur die Läsionen der Hauptdiagnose gemessen. Bei einem Patienten mit multiplen Metastasen und Hämangiomen wurde jeweils eine Metastase und ein Hämangiom gemessen. Ein Patient mit der Hauptdiagnose: multifokales hepatzelluläres Karzinom musste von den Messungen ausgeschlossen werden, da er 38h vor der MR-Untersuchung eine Chemoembolisation mit Lipiodol erhielt. Dieses hätte, aufgrund der bildgebenden Eigenschaften des Lipiodols, zu falsch hohen Werten für die Signalintensität des Tumorgewebes geführt.

Die Kontrastmittelaufnahme in gesundes Lebergewebe in der Anflutungsphase wurde nach Gleichung 3 als **Signalintensitätserhöhung (SIE<sub>Leber</sub>)** aus den Signalintensitäten für gesundes Lebergewebes vor, nach 45 und 90 Sekunden sowie 3, 4, 5, 8 und 10 min nach Kontrastmittelapplikation errechnet und in Abhängigkeit von der Kontrastmitteldosis dargestellt

**Gleichung 3:**

$$\text{SIE}_{(\text{Leber})} = \frac{[\text{SI}_{(\text{Leber (x) sek. post KM})} - \text{SI}_{(\text{Leber pre KM})}]}{\text{SI}_{(\text{Leber pre KM})} \times 100}$$

Die Kontrastmittelaufnahme des Läsionsgewebes in der Anflutungsphase (45 sek, 90 sek, 3, 4, 5, 8 und 10 min nach Kontrastmittelapplikation) wurde nach Gleichung 4 in Abhängigkeit von der Läsionsart als **Signalintensitätserhöhung (SIE<sub>Läsion</sub>)** dargestellt.

**Gleichung 4:**

$$\text{SIE}_{(\text{Läsion})} = \frac{[\text{SI}_{(\text{Läsion (x) sek. post KM})} - \text{SI}_{(\text{Läsion pre KM})}]}{\text{SI}_{(\text{Läsion pre KM})} \times 100}$$

## 2.8.2 Qualitative Auswertung der Bildgebung

Zur Einschätzung der die Bildqualität bestimmenden Kriterien hinsichtlich der Läsionserkennung, Abgrenzbarkeit der Läsionen, diagnostische Sicherheit und Einfluss der Artefakte auf die Bildqualität wurden die Bildserien von zwei erfahrenen Radiologen (RI, RII) anhand standardisierter Bewertungsbögen beurteilt (siehe Anlage 6.1).

Beide Radiologen bewerteten unabhängig voneinander in Unkenntnis der klinischen Diagnose und Untersuchungstechnik jeweils 253 Filme (11 pro Patient; prekontrast- und postkontrast-Sequenzen) in zufälliger (randomisierter) Reihenfolge.

Die qualitative Auswertung der Bildsequenzen erfolgte ebenfalls für die Bildserien der Gradient-Echo-(GRE)- und Spin-Echo-Sequenzen vor, 20 Minuten sowie 45 Minuten nach Kontrastmittelgabe. Hierbei wurde die Bildgebung der Gradient-Echo-Sequenz zu den genannten Zeitpunkten mit der sogenannten Ganzkörperspule und mit der zuschaltbaren Oberflächenspule beurteilt.

### **2.8.2.1 Aufbau der Bewertungsbögen**

Folgende Einschätzungen und Befunde wurden von den „Blind Readern“ erfasst (mögliche Bewertung jeweils in Klammern):

- ◆ Anzahl der Leberrundherde, jeweils getrennt für den rechten u. linken Leberlappen
- ◆ Durchmesser des kleinsten erkennbaren Leberrundherdes
- ◆ Vorhandensein (Ja/Nein) und Graduierung von Artefakten. (Atemexkursionen, Gefäßpulsationen, Peristaltik oder andere Artefakte)
- ◆ Diagnostische Sicherheit der erkannten Leberrundherde
- ◆ Wird die diagnostische Sicherheit durch die Bildartefakte beeinflusst? (Ja/Nein)
- ◆ Abgrenzbarkeit des Leberrundherdes gegenüber Nachbarstrukturen sowie Strukturdarstellung der Läsion in einer vierstufigen Skala (sehr gut, gut, befriedigend, schlecht).

### **2.8.2.2 Definition des Goldstandards**

Als Grundlage der qualitativen Auswertung hinsichtlich der Erkennbarkeit (Detektion) der Leberläsionen wurde zur Analyse der Angaben beider Radiologen ein sogenannter Goldstandard definiert. Dieser wurde von zwei erfahrenen Radiologen durch Analyse von allen zur Verfügung stehenden diagnostischen, klinischen und intraoperativen Daten als Konsens definiert. Für jeden untersuchten Patienten wurden hierbei die Läsionsanzahl, die Läsionsgröße sowie die Artdiagnose erfasst (siehe Tab. 2).

Hierbei wurde neben den intraoperativen Befunden wie intraoperativer Ultraschall auch, wenn vorhanden, die histologische Untersuchung des Präparates mit einbezogen. Die Diagnosesicherung erfolgte bei 7 Patienten durch eine Biopsie, bei 11 Patienten operativ, bei einem Patienten durch intraoperativen Ultraschall (Patient mit Metastasen und Hämangiomen), bei 4 Patienten durch Verlaufskontrollen und ergänzende Untersuchungen über mindestens 6 Monate.

Alle Primärtumoren der Metastasen waren histopathologisch gesichert (Mamma-Ca, Gallenblasen-Ca, Nebennieren-Ca, Magen-Ca, Leiomyosarkom des Dünndarms, Karzinoid des Coecums).

Ein Patient bot neben der Hauptdiagnose nebenbefundlich weitere Läsionen anderen Gewebetyps (Metastasen und Hämangiome). Diese wurden in die Untersuchung mit einbezogen.

Zur Darstellung der Erkennbarkeit (Detektionsrate) in Abhängigkeit von der Untersuchungstechnik wurden die Ergebnisse der verblindeten Auswertung Läsion für Läsion mit dem Goldstandard verglichen und in richtig erkannte (richtig positive) und falsch erkannte (falsch positive) Läsionen eingeteilt. Die Anzahl der richtig bzw. falsch erkannten Läsionen wurde als prozentualer Anteil aller Läsionen des Goldstandards dargestellt. Hierbei muss darauf hingewiesen werden, dass aufgrund des Studiendesigns keine Patienten ohne fokale Leberläsionen untersucht wurden, sodass die Auswertung hinsichtlich richtig negativer bzw. falsch negativer Befunde nicht möglich war.

	<u>Leberläsion</u>	<u>Patienten</u>	Läsion Gemessen	
Metastasen	n = 25	n = 8	8	
Hämangiome	n = 11	n = 4	4	
HCC	n = 10	n = 6	5	
FNH	n = 3	n = 3	3	
Cysten	n = 2	n = 2	0	
CCC	n = 1	n = 1	0	
FFI	n = 1	n = 1	1	
RN	n = 1	n = 1	1	
Keine Läsion	n = 0	n = 1	1	
Summe	n = 54	n = 23	n = 23	

	Läsionsgröße (cm)
Mittelwert	3.0 ± 3.5
Min – Max	0.4 - 18.0
> 1 cm	n = 39
< 1 cm	n = 13
Diffus	n = 2

**Tab. 2: Tabellarische Darstellung des Gold-Standard**

Definition des Goldstandards durch zwei erfahrene Radiologen im Sinne einer Konsensbildung. Als Grundlage diente die Analyse von allen zur Verfügung stehenden diagnostischen, klinischen und intraoperativen Daten. Für jeden untersuchten Patienten wurde hierbei die Läsionsanzahl, Läsionsgröße sowie die Artdiagnose erfasst.

## 2.9 Statistik

Die numerischen Daten der quantitativen und qualitativen Auswertung wurden als Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen dargestellt. Das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis und die Unterschiede in der Läsionserkennung wurden auf ihre statistische Signifikanz hin überprüft. Hierbei kam der Wilcoxon-Test für zwei abhängige Stichproben (Paardifferenztest) sowie der T-Test für unpaare Stichproben zur Anwendung. Bei Überprüfung der Kontrastmitteldosen kam der Kruskal-Wallis-Test für unverbundene Stichproben zum Einsatz. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse beider Auswerter des „Blind Readings“ wurde als sogenannte „Interreader-Korrelation“ durch den Spearman- Korrelationstest (Rho) sowie für binomiale Werte durch den Kappa-Test überprüft. Für alle statistischen Tests galt ein Signifikanzniveau von p=0,05.

# 3 Ergebnisse

## 3.1 Quantitative Ergebnisse

Die durchgeführten Untersuchungen vor Gd-EOB-DTPA- (Nativbildgebung) und nach Gd-EOB-DTPA-Injektion (Kontrastmittelverstärkte Bildgebung) wurden hinsichtlich ihres Signal-zu-Rausch- (S/R) und Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisses (K/R) untersucht. Hierzu wurden die Signalintensitäten für nichtpathologisch verändertes Lebergewebe (SI-Leber), Tumorgewebe (SI-Tumor), Hintergrundrauschen (SI-Rauschen) bzw. die Standardabweichung des Hintergrundrauschens (SD-Rauschen) der verwendeten Sequenzen/Spulenkombination nach den Gleichungen 1-4 (siehe 2.8.1) berechnet.

### 3.1.1 Nativbildgebung: Signal-zu-Rausch-Verhältnis

Die höchsten Signalintensitäten ( $SI \pm$  Standardabweichung) für nicht pathologisch verändertes Lebergewebe wurde bei Anwendung der GRE-Sequenz (G-Spule) gemessen ( $527,8 \pm 63,3$ ). Die niedrigsten Signalintensitäten für gesundes Lebergewebe wurden bei Anwendung der GRE-Sequenz mit pa-Spule gemessen ( $441,3 \pm 168,0$ ). Die Signalintensitäten für die SE-Sequenz lagen über der GRE-Sequenz mit pa-Spule ( $478,4 \pm 73,3$ ).

Bei der Betrachtung der Signalintensitäten des Hintergrundrauschens ergab die GRE-Sequenz mit Oberflächenpule (pa-Spule) eine Reduktion der Signalintensität des Hintergrundrauschens um 33,6 % gegenüber der GRE-Sequenz mit Gradientenspule ( $24,7 \pm 7,9$  vs.  $36,8 \pm 12,4$ ;  $p<0,005$ ). Die Werte des Hintergrundrauschens der SE-Sequenz ( $38,2 \pm 14,1$ ) lagen auf dem gleichen Niveau wie der GRE-Sequenz mit G-Spule (kein signifikanter Unterschied  $p=0,91$ ).

Die höhere Signalausbeute für gesundes Lebergewebe der Atem angehaltenen GRE-Sequenz (G-Spule) resultierte in keinem signifikant höheren Signal-zu-Rausch-Verhältnisses der Sequenz gegenüber der SE-Sequenz ( $30,8 \pm 8,7$  v.s.  $27,9 \pm 12,3$ ;  $p=0,548097$ ).

Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis der GRE-Sequenz mit pa-Spule lag aufgrund der Reduktion des Hintergrundrauschen mit  $62,1 \pm 29,7$  statistisch signifikant ( $p < 0,0001$ ) über der SE- ( $27,9 \pm 12,3$ ) und GRE-Sequenz mit G-Spule ( $30,8 \pm 8,7$ ). Obengenannte Ergebnisse wurden in Tab. 3 zusammengefasst.

<u>Sequenz</u>	<u>SI-Leber</u> <u>± SD</u>	<u>SI-Rauschen</u> <u>± SD</u>	<u>S/R</u> <u>± SD</u>	<u>Signifikanzniveau</u> S/R
T1-SE G-Spule	478,4 ± 73,3	38,2 ± 14,1	27,9 ± 12,3	$p=0.548097$ SE vs. GRE G
GRE G-Spule	527,8 ± 63,3	36,8 ± 12,4	30,8 ± 8,7	$p= 0.000229$ GRE G vs. GRE pa
GRE pa-Spule	441,3 ± 168,0	24,7 ± 7,9	62,1 ± 29,7	$p= 0.00008$ GRE pa vs. SE

**Tab. 3: Ergebnisse des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses in der Nativbildgebung**

### 3.1.2 Nativbildgebung: Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis

Die Signalintensitäten des Läsionsgewebes lagen für die GRE- sowie für die SE-Bildgebung durchschnittlich unter den Werten der Signalintensität für gesundes Lebergewebe, das heißt, die meisten der untersuchten Läsionen stellten sich erwartungsgemäß hypointens bis isointens zum gesunden Lebergewebe dar.

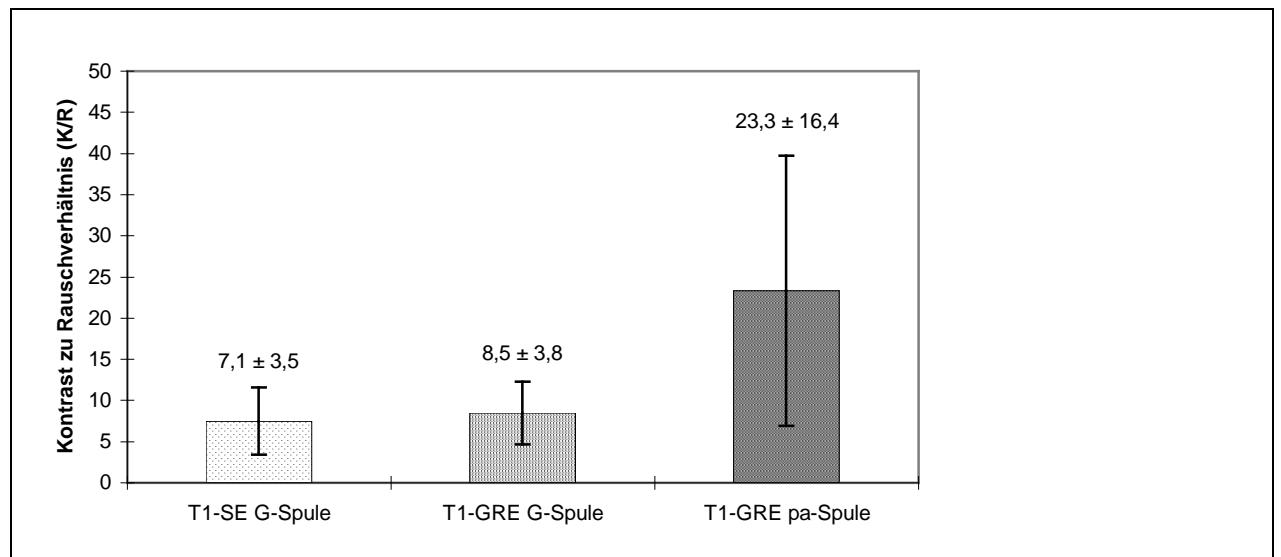
Der statistische Sequenzvergleich der Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisse ergab analoge Ergebnisse wie beim Signal-zu-Rausch-Verhältnis. Die GRE-Sequenz mit pa-Spule zeigte die höchsten Werte ( $23,3 \pm 16,4$ ,  $p < 0,001$ ) im Vergleich zur GRE-Sequenz mit Körperspule ( $8,5 \pm 3,8$ ) und zur SE-Sequenz ( $7,1 \pm 3,5$ ). Der statistische Vergleich der Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisse der GRE- mit der SE-Sequenz ergibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Sequenzen ( $p=0,4651$ ). Somit zeigten die GRE-Sequenz mit Körperspule und die SE-Sequenz in der Nativdiagnostik vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisse. Im

Vergleich zu diesen beiden Sequenz/Spulenkombinationen erreichte die GRE-Sequenz hochsignifikant bessere Ergebnisse.

Die Ergebnisse der Kontrast-zur-Rausch-Kalkulation wurden in Tab. 4 und Diag. 2 zusammengefasst.

Sequenz	SI-Leber $\pm$ SD	SI-Läsion $\pm$ SD	SI-R $\pm$ SD	K/R $\pm$ SD	Signifikanzniveau
T1-SE G-Spule	478,4 $\pm$ 73,3	380,9 $\pm$ 76,4	38,2 $\pm$ 14,1	7,1 $\pm$ 3,5	p=0,4651 SE vs. GRE (G)
T1-GRE G-Spule	527,8 $\pm$ 63,3	410,0 $\pm$ 81,7	36,8 $\pm$ 12,4	8,5 $\pm$ 3,8	<b>p=0,0006</b> GRE (G) vs. GRE (pa)
T1-GRE pa-Spule	441,3 $\pm$ 168,0	309,4 $\pm$ 113,7	24,7 $\pm$ 7,9	<b>23,3 <math>\pm</math> 16,4</b>	<b>p=0,0003</b> GRE (pa) vs. SE

Tab. 4: Signalintensitäten für gesundes Lebergewebe, Läsionsgewebe und das Hintergrundrauschen. Kalkulation der Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisse aus den Mittelwerten der Einzelmessungen der 22 untersuchten Patienten.

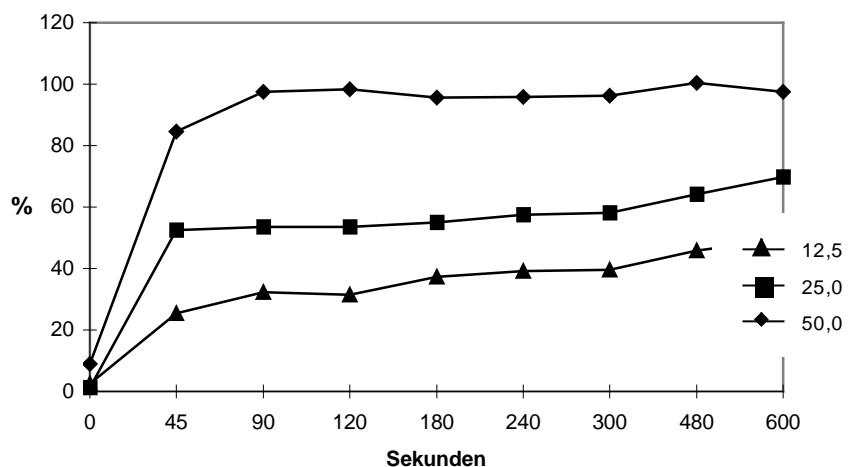


Diag. 2: Das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis der GRE-Sequenz mit Verwendung der Oberflächenspule (pa-Spule) liegt im Vergleich zu den Sequenzen unter Verwendung der Gradientenspule (SE und GRE) um 174% höher. Im statistischen Vergleich (Wilcoxon Rang-Summentest) ist dieser Unterschied hochsignifikant (p<0,0001)

### **3.1.3 Gd-EOB-DTPA: Signal-zu-Rausch-Verhältnis in der Anflutungsphase**

Die Kontrastmittelaufnahme in gesundes Lebergewebe wurde in der dynamischen Untersuchung unmittelbar nach KM-Gabe sowie 45, 90, 120, 180, 240, 300, 480 und 600 Sekunden nach Bolusinjektion als prozentuale Erhöhung der Signalintensität, im Vergleich zur Nativbildgebung, nach Gleichung 3 (siehe 2.8) dargestellt. Die Erhöhung der Signalintensität des normalen Lebergewebes nach Injektion von Gd-EOB-DTPA folgt einer biphasischen Verteilungskinetik. Hierbei kam es in der Anflutungsphase des Kontrastmittels bei allen drei Dosisgruppen bereits nach 45 Sekunden zu einer signifikanten ( $p<0.001$ ) Signalintensitätserhöhung des Lebergewebes (Diag. 4). Die Erhöhung der Signalintensität in der Anflutungsphase zeigte eine dosisabhängige Kinetik mit dem höchsten Anstieg von  $97,4\% \pm 26,3$  (SI Leber =  $767 \pm 154$ ) nach 90 Sekunden in der  $50 \mu\text{mol}/\text{kg}$  Dosisgruppe,  $53,6\% \pm 15,1$  (SI Leber =  $476 \pm 50$ ) in der  $25 \mu\text{mol}/\text{kg}$  Dosisgruppe und  $32,2\% \pm 10,0$  (SI Leber =  $541 \pm 192$ ) für die  $12,5 \mu\text{mol}/\text{kg}$  Dosisgruppe. Der Unterschied zwischen den Dosisgruppen ist hier signifikant ( $p<0,05$ ). Dann setzt die hepatobiliäre Phase der Aufnahme des Kontrastmittels ein und es kommt nach 90 sek zu einer plateauartigen Stabilisierungsphase der Signalintensität für gesundes Lebergewebe in allen drei Dosisgruppen (siehe Diag. 2). Es kann zu den späteren Untersuchungszeitpunkten bis 10 min nach Bolusgabe im Vergleich zum Untersuchungszeitpunkt 90 Sekunden nach Kontrastmittelapplikation keine weitere signifikante Steigerung der SI der Leber festgestellt werden. Die Signalintensität der Leber bleibt gegenüber der Nativuntersuchung im Verlauf der dynamischen Messung (120, 180, 240, 300, 480 Sekunden nach Bolusgabe) bis zum letzten Untersuchungszeitpunkt (10min post KM) jedoch signifikant erhöht ( $p<0,05$ ). Es zeigen sich hier hinsichtlich der Signalintensität der Leber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Dosisgruppen ( $p>0,1$ ).

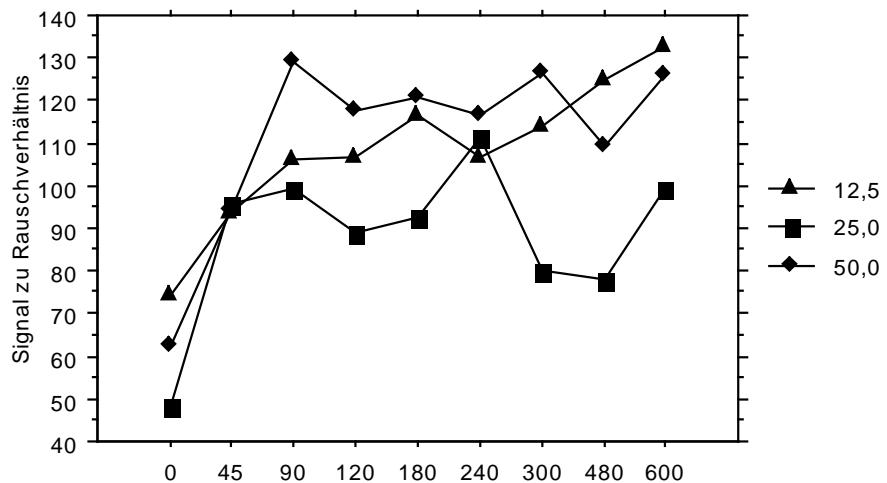
**Anstieg der Signalintensität der Leber in Prozent nach  
Gd-EOB-DTPA**



**Diag. 3: Prozentualer Anstieg der Signalintensität der Leber nach Gd-EOB-DTPA-Injektion im zeitlichen Verlauf, errechnet nach Gleichung 3 (siehe Abschnitt 2.8).**

Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis steigt bereits 45 sec nach KM-Injektion in allen Dosisgruppen signifikant an ( $p \leq 0,0001$ ). Im Vergleich zur Nativbildgebung ist das S/R 90 Sekunden nach Injektion um 88,1% ( $S/R = 129,0 \pm 84,8$ ) in der 50  $\mu\text{mol}/\text{kg}$  Dosisgruppe, um 71,5% ( $S/R = 99,4 \pm 35,6$ ) in der 25  $\mu\text{mol}/\text{kg}$  Dosisgruppe und um 29,8% ( $S/R = 106,0 \pm 48,1$ ) in der 12,5  $\mu\text{mol}/\text{kg}$  Gruppe erhöht. Im zeitlichen Verlauf wurden die höchsten Werte für das S/R in der 50  $\mu\text{mol}/\text{kg}$  Gruppe erreicht. Das S/R liegt 10 min post KM um 80% ( $S/R = 126 \pm 87,2$ ) bei der 50  $\mu\text{mol}/\text{kg}$  Dosis, 62% ( $S/R = 99,4 \pm 33,9$ ) bei der 25  $\mu\text{mol}/\text{kg}$  Dosis und 63% ( $S/R = 132,7 \pm 54,1$ ) bei der 12,5  $\mu\text{mol}/\text{kg}$  Dosis deutlich über dem S/R der Nativuntersuchung. Es bestand jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Dosisgruppen im Kruskal-Wallis-Test ( $p > 0,1$ ). Die Ergebnisse sind in Diag. 4 dargestellt.

### Signal-zu-Rausch-Verhältnis nach KM-Injektion

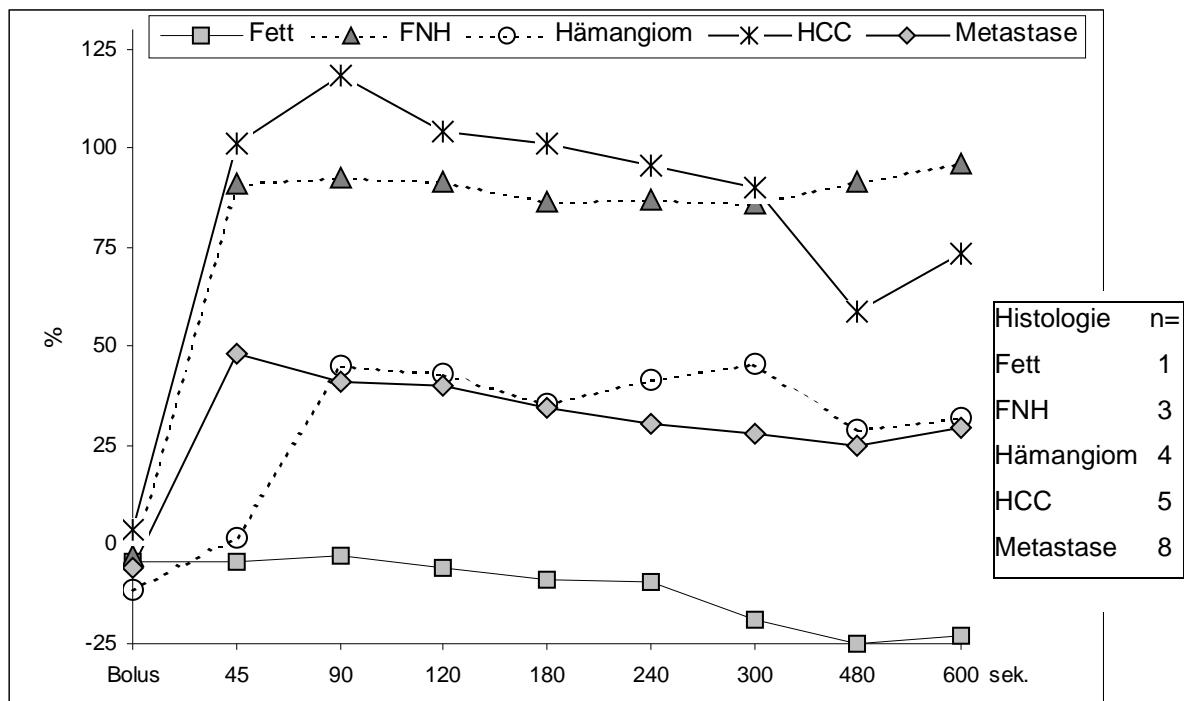


Diag. 4 zeigt den entsprechenden zeitlichen Verlauf für das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (S/R) in Abhängigkeit von der injizierten Dosis. 45 sec nach KM-Injektion steigt das S/R in allen Dosisgruppen im Vergleich zur Nativuntersuchung signifikant an ( $p \leq 0.0001$ ). Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Dosisgruppen im Kruskal Wallis-Test ( $p > 0,1$ ). Gd-EOB-DTPA: Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis in der Anflutungsphase (Dynamisches Sequenzprotokoll)

Zur Beurteilung der Kontrastmittelaufnahme der Leberläsion in Abhängigkeit von der Histologie wurde die Signalintensität der Leberläsion in der Anflutungsphase (0, 30, 60, 120, 180, 240, 300, 480, 600 sek post KM) als prozentuale Zunahme zur Nativuntersuchung nach Gleichung 4 (siehe 2.7.2) dargestellt. Wie oben dargestellt, kommt es in allen drei Dosisgruppen bereits 45 Sekunden nach Gd-EOB-DTPA-Injektion zu einer signifikanten Zunahme der Signalintensität der Leber ohne einem signifikanten Unterschied zwischen den Dosisgruppen 90 bis 600 Sekunden nach Kontrastmittelgabe. Die Kontrastmittelaufnahme der Leberläsion wurde daher aufgrund der geringen Fallzahl der einzelnen Tumorintensitäten unabhängig von der verwendeten Dosis (12,5, 25, 50  $\mu\text{mol}/\text{kg}$ ) dargestellt. Die Ergebnisse des Tumorenancements wurden als Mittelwerte der jeweiligen Tumorart deskriptiv dargestellt. Auf die Berechnung von Signifikanzen musste aufgrund der geringen Fallzahl verzichtet werden.

Die höchste Kontrastmittelaufnahme zeigten die fokal noduläre Hyperplasie (FNH) und das hepatzelluläre Karzinom (HCC). Die Signalintensität des Läsionsgewebes stieg 90 sek nach KM-Applikation im Mittel um 118% beim HCC und um 92,7% bei der FNH. Im

weiteren Verlauf der dynamischen Untersuchung zeigt sich für die untersuchten HCC's bis zum Untersuchungszeitpunkt 10 min post KM ein langsamer Abfall des Tumorenancement. Die Fokal nodulären Hyperplasien zeigten im Vergleich hierzu keine Abnahme der Tumorsignalintensität („washout“) im zeitlichen Verlauf der Untersuchung. Eine deutlich geringere KM-Aufnahme zeigten Metastasen und Hämangiome. Metastasen lagen zum Zeitpunkt 45 sek post KM im Mittel um 48,1% über denen der Nativuntersuchung. Die Metastasen zeigten zu den späteren Untersuchungszeitpunkten eine langsame Abnahme der Tumorsignalintensität. Die Signalintensitäten der Hämangiome lagen zum Zeitpunkt 90 sek post KM um 45% über denen der Nativuntersuchung. Im weiteren Verlauf blieb die Signalintensität der Hämangiome bis 300 Sekunden post KM relativ unverändert und zeigte einen Abfall um ca. 15% zum Untersuchungszeitpunkt 480 und 600 Sekunden post KM. Die untersuchte fettige Infiltration zeigte im zeitlichen Verlauf keine Zunahme der Signalintensität. (Diag. 5.)



**Diag. 5: Prozentuale Zunahme der Signalintensität der Läsion (Tumorenancement) im Vergleich zur Nativuntersuchung nach Gleichung 4 (siehe 2.7.1)**

Während der Anflutungsphase konnte 90 Sekunden nach Bolusgabe eine für Metastasen typische randständige Kontrastmittelaufnahme (Ringenhancement)

beobachtet werden (Abb. 7 b) Die untersuchten Hämangiome zeigten in 2 Fällen ein typisches Irisblendenphänomen mit im zeitlichen Verlauf von peripher nach zentral zunehmender Kontrastmittelaufnahme.

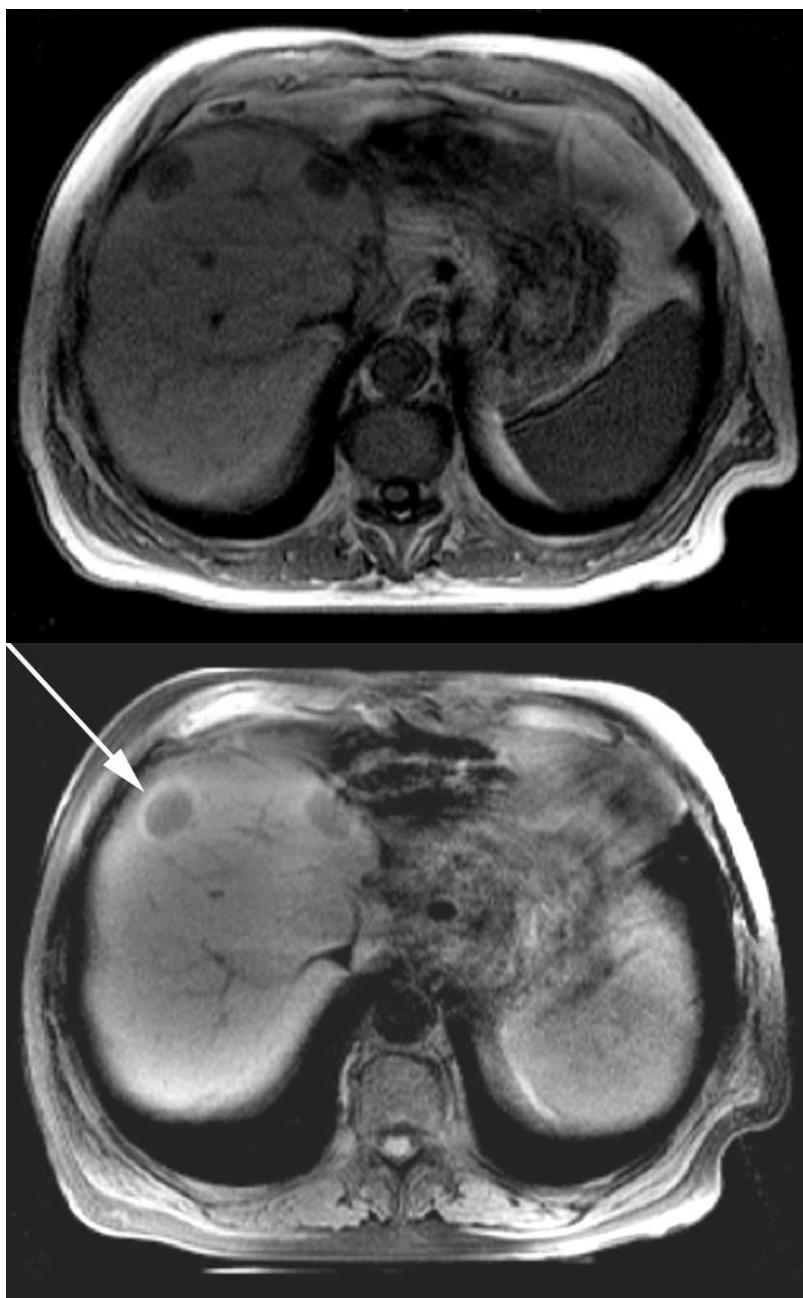


Abb. 7 a

Metastasen eines kolo-  
rektalen Karzinoms in der  
nativen T1-GRE-Bildgebung  
mit der Oberflächenspule  
(phased-array). Im Vergleich  
zum gesunden Lebergewebe  
stellt sich die Läsion hypo-  
intens dar.

Abb. 7 b

Die Bildgebung 90 Sekunden  
nach Bolus Applikation von  
25  $\mu$ mol/Kg Gd-EOB-DTPA  
(gleicher Patient wie 8a) zeigt  
eine für Metastasen typische  
randständige Kontrastmittel-  
aufnahme  
(Ringenhancement), (siehe  
Pfeil)

Die nach Gleichung 2 (siehe 2.8.1) resultierenden Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisse (K/R) zeigen im Vergleich zur Nativuntersuchung, mit Ausnahme der fettigen Infiltration,

für alle untersuchten Läsionen bereits 90 sek nach KM-Applikation eine signifikante Zunahme ( $p \leq 0,05$ ). Im weiteren zeitlichen Verlauf bis 600 sek nach Kontrastmittelgabe liegen die K/R aller Läsionen signifikant über den K/R der Nativuntersuchung. Somit kommt es trotz der oben beschriebenen relativen Kontrastmittelaufnahme der Läsionen durch die hohe Signalintensitätserhöhung des Lebergewebes zu einer deutlichen Kontrastierung der Läsionen. Die untersuchte fettige Infiltration (n=1) zeigte eine Abnahme der K/R, da diese Läsion bereits in der Nativuntersuchung im Vergleich zum Leberparenchym hyperintens imponierte. Infolgedessen resultierte durch die Kontrastmittelaufnahme der Leber eine Abnahme des K/R.

Signifikante Unterschiede der K/R zwischen den verschiedenen Läsionsarten konnten aufgrund der geringen Fallzahl nicht festgestellt werden. Die Werte der K/R-Messungen der dynamischen Untersuchung sind in Tab. 5, abhängig von der Tumorart deskriptiv dargestellt.

Läsion	n=	nativ	Bolus	45sek.	90sek.	120sek.	180sek.	240sek.	300sek.	480 sek.	600 sek.
Fett	1	86,90	84,0	61,4	53,8	55,9	48,7	35,1	24,5	13,0	18,3
FNH	3	35,7 $\pm$ 28,0	30,3 $\pm$ 23,7	40,9 $\pm$ 47,9	45,5 $\pm$ 50,1	46,7 $\pm$ 59,8	48,3 $\pm$ 52,6	50,1 $\pm$ 56,4	58,3 $\pm$ 66,3	62,4 $\pm$ 51,7	61,9 $\pm$ 58,9
Hämangiom	4	17,2 $\pm$ 11,4	22,6 $\pm$ 10,0	44,4 $\pm$ 10,8	35,3 $\pm$ 20,8	44,8 $\pm$ 11,5	42,4 $\pm$ 6,9	42,2 $\pm$ 29,1	29,0 $\pm$ 14,0	24,6 $\pm$ 16,4	28,5 $\pm$ 19,6
HCC	5	34,6 $\pm$ 25,1	27,8 $\pm$ 21,3	51,5 $\pm$ 45,6	60,7 $\pm$ 33,9	49,0 $\pm$ 26,7	51,9 $\pm$ 29,8	52,0 $\pm$ 31,6	51,7 $\pm$ 30,0	37,9 $\pm$ 36,4	47,5 $\pm$ 33,1
Metastase	8	32,3 $\pm$ 29,5	30,4 $\pm$ 31,9	40,6 $\pm$ 35,3	45,6 $\pm$ 34,8	46,7 $\pm$ 33,7	49,0 $\pm$ 35,6	54,5 $\pm$ 39,9	49,3 $\pm$ 35,2	56,3 $\pm$ 41,8	62,6 $\pm$ 43,1

**Tab. 5: C/N und Standardabweichung des Läsionsgewebes, abhängig von der Tumorartdiagnose nach Gd-EOB-DTPA Bolusgabe dosisunabhängig,**

### 3.1.4 Gd-EOB-DTPA: Signal-zu-Rausch-Verhältnis 20 und 45 min post KM-Gabe

Bei der Betrachtung der Signalintensitäten für normales Lebergewebe (SI-Leber) sowie der resultierenden Signal-zu-Rausch-Verhältnisse (S/R) 20 und 45 min nach KM-Applikation bestand für alle Sequenz-Spulen-Kombinationen kein signifikanter Unterschied zwischen den Dosisgruppen ( $p \geq 0,05$ ) siehe Tab. 6. Daher wurden die Ergebnisse für das (S/R) im Folgenden als Mittelwerte aller drei Dosisgruppen zusammengefasst.

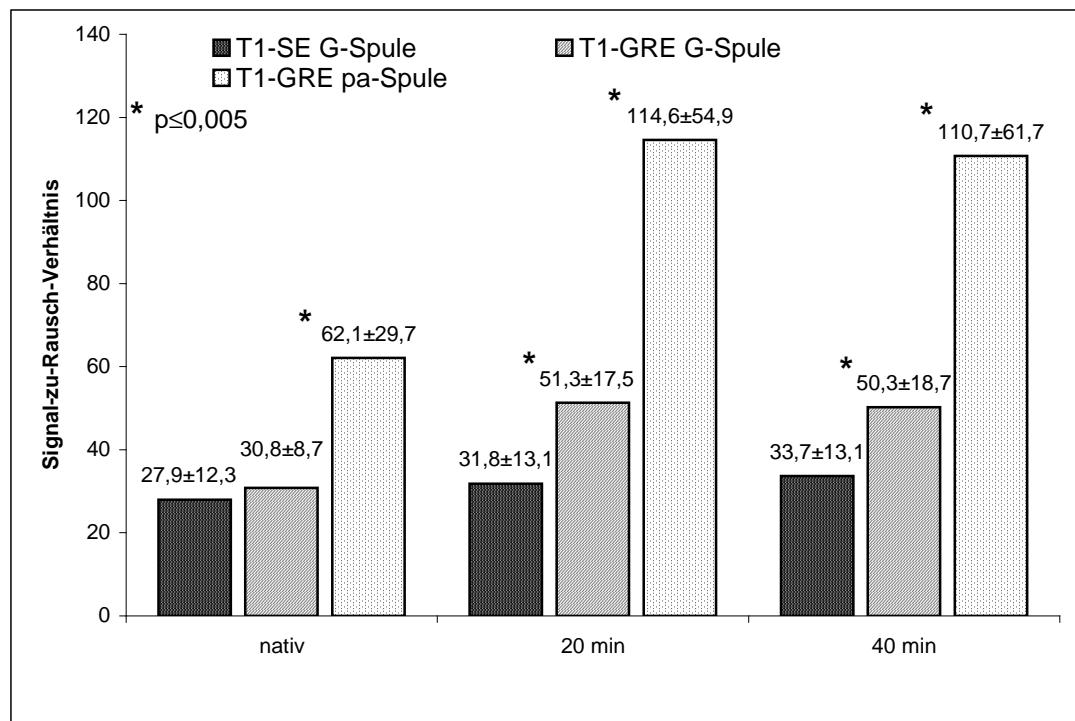
S/R		20 Minuten nach Injektion $p \geq 0,05$			45 Minuten nach Injektion $p \geq 0,05$		
Untersuchungs-Technik	Nativ n=22	12,5 μmol/kg n=8	25 μmol/kg n=8	50 μmol/kg n=6	12,5 μmol/kg n=8	25 μmol/kg n=8	50 μmol/kg n=6
T1-SE G-Spule	$27,9 \pm 12,3$	$28,2 \pm 8,0$	$36,4 \pm 16,7$	$30,4 \pm 13,6$	$30,2 \pm 8,0$	$38,4 \pm 17,3$	$32,1 \pm 10,8$
T1-GRE G-Spule	$30,8 \pm 8,7$	$57,7 \pm 13,4$	$52,8 \pm 18,6$	$40,7 \pm 18,8$	$52,4 \pm 18,0$	$52,1 \pm 20,2$	$44,8 \pm 19,7$
T1-GRE pa-Spule	$62,1 \pm 29,7$	$129,9 \pm 45,6$	$93,2 \pm 40,0$	$122,7 \pm 79,5$	$142,8 \pm 49,4$	$87,3 \pm 35,2$	$99,1 \pm 90,7$

**Tab. 6: Signal-zu-Rausch-Verhältnisse 20 und 45 Minuten nach Gd-EOB-DTPA Injektion.** Für alle drei verwendeten Sequenz-Spulen-Kombinationen bestand kein signifikanter Unterschied ( $p \geq 0,05$ ) zwischen den drei Dosisgruppen.

Für alle Sequenz-Spulen-Kombinationen lag die Signalintensität der Leber 20 Minuten nach KM-Gabe signifikant über der Nativuntersuchung. Im Vergleich zur Nativuntersuchung war 20 min post KM die Signalintensität der Leber um 50,9% ( $721,9 \pm 123,1$ ) für die SE-Sequenz, 60,6% ( $708,9 \pm 216,9$ ) für die GRE Sequenz (pa-spule) und 68,6% ( $889,8 \pm 150,5$ ) für die GRE-Sequenz (G-Spule) erhöht. 45 min nach KM-Gabe kam es zu keinem weiteren signifikanten Anstieg der SI-Leber im Vergleich zu 20 min post KM. Die Signalintensität des Hintergrundrauschen war für die GRE-Sequenz mit G-Spule und GRE-Sequenz mit pa-Spule von der Kontrastmittelgabe unbeeinflusst und zeigte keinen signifikanten Unterschied zur Nativuntersuchung. Die SE-Sequenz zeigte signifikant höhere Werte für das Hintergrundrauschen, um 29,3% 20min. und 22,2 % 45 min post KM im Vergleich zur Nativuntersuchung.

Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis lag 20 min nach KM-Gabe bei Verwendung der GRE (body-coil) um 66,3% ( $51,3 \pm 17,5$ ) und bei der GRE (phased-array-coil) um 84,5% ( $114,6 \pm 54,9$ ) signifikant ( $p \leq 0,05$ ) über der Nativuntersuchung. Bei Verwendung der SE-Sequenz kam es aufgrund des hohen Hintergrundrauschen erst 45 min nach KM-Gabe zu einem signifikanten Anstieg des S/R von 20,6% ( $33,7 \pm 12,6$ ) im Vergleich zur Nativuntersuchung.

Der Vergleich der Sequenz-Spulen-Kombinationen untereinander ergab 20 und 45 min nach Kontrastmittelapplikation die höchsten Signal-zu-Rausch-Verhältnisse für die GRE(pa-Spule)-Sequenz-Spulen-Kombination ( $114,5 \pm 54,8$ ;  $110,7 \pm 61,7$ ). Der Unterschied zur GRE(G-Spule) und SE war hochsignifikant ( $p \leq 0,0001$ ). Abweichend zur Nativuntersuchung erreichte die GRE(G-Spule) 20 und 45 min post KM signifikant höhere Signal-zu-Rausch-Verhältnisse als die SE-Sequenz ( $p \leq 0,005$ ), siehe Abb. 8.



**Abb. 8 Sequenzvergleich der Signal-zu-Rausch-Verhältnisse 20 und 45 min nach Gd-EOB-DTPA Injektion.**

### 3.1.5 Gd-EOB-DTPA: Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis 20 und 45 min post KM-Gabe

Analog zur Signalintensität für gesundes Lebergewebe konnte bei der Messung der Signalintensitäten des Läsionsgewebes und der hieraus resultierenden K/R-Verhältnisse 20 und 45 min post KM-Gabe kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Dosisgruppen festgestellt werden (Kruskal-Wallis-Test) siehe

Tab. 7. Daher wurden auch hier die Ergebnisse als Mittelwerte der drei Dosisgruppen dargestellt.

K/R		20 Minuten nach Injektion $p \geq 0,1$			45 Minuten nach Injektion $p \geq 0,1$		
Untersuchungs-Technik	Nativ n=22	12,5 n=8	$\mu\text{mol/kg}$	25 n=8	$\mu\text{mol/kg}$	50 n=6	$\mu\text{mol/kg}$
T1-SE G-Spule	$7,1 \pm 3,5$	$9,2 \pm 5,8$		$12,3 \pm 8,7$		$6,4 \pm 5,6$	
T1-GRE G-Spule	$8,5 \pm 4,1$	$19,2 \pm 13,6$		$23,7 \pm 13,3$		$10,7 \pm 8,7$	
T1-GRE pa-Spule	$23,3 \pm 16,4$	$46,0 \pm 25,8$		$25,6 \pm 14,9$		$59,3 \pm 40,2$	

**Tab. 7: Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisse 20 und 45 Minuten nach Gd-EOB-DTPA Injektion. Für alle drei verwendeten Sequenz-Spulen-Kombinationen bestand kein signifikanter Unterschied ( $p \geq 0,1$ ) zwischen den drei Dosisgruppen.**

Die SI der gemessenen Läsionen liegen 20 und 45 Minuten post KM-Gabe im Mittel über den SI der Nativuntersuchung (siehe

Tab. 9). Im Vergleich hierzu liegen die Signalintensitäten für gesundes Lebergewebe (SI-Leber) 20 und 45 min post KM-Gabe jedoch deutlich über den Werten des Läsionsgewebes. Hieraus resultiert ein deutlich erhöhtes K/R der kontrastverstärkten Untersuchung. Dieses liegt für die GRE (G-Spule) und T1-GRE-pa-Spule 20 min post KM hoch signifikant über der Nativuntersuchung (G-Spule:  $p \leq 0,002$ ; pa-Spule:  $p \leq 0,0005$ ). Das K/R der SE Sequenz 20 min post KM ist aufgrund des relativ hohen Hintergrundrauschen der Sequenz im Vergleich zur Nativuntersuchung nicht signifikant erhöht ( $P=0,08$ ).

Ein weiterer signifikanter Anstieg der K/R zwischen 20 und 45 min post KM-Gabe wird bei Verwendung der SE-Sequenz sowie der GRE (G-Spule)-Sequenz erreicht (SE:  $p=0,022$ ; T1-GRE G-Spule:  $p=0,034$ ). Der K/R Anstieg der T1-GRE-pa-Spule 45 min post KM im Vergleich zur 20min post KM-Untersuchung liegt hier knapp über dem

Signifikanzniveau ( $p=0,057$ ).

Die höchsten K/R werden für alle drei Sequenzen 45 min post KM erreicht und liegen hoch signifikant über denen der Nativuntersuchung ( $P \leq 0,01$ ). Die Ergebnisse der K/R 20 und 45 min nach KM-Applikation wurden in

Tab. 8 mit ihrem Signifikanzniveau dargestellt.

K/R		20 Minuten nach Injektion			45 Minuten nach Injektion	
Untersuchungs-Technik	Nativ n=22	Signifikanz 20 vs. Nativ	K/R	Signifikanz 20 vs. 45 min	Signifikanz 45 vs. Nativ	K/R
T1-SE G-Spule	7,1 ± 3,5	P=0,08	9,6±7,0	<b>P=0,022</b>	<b>P=0,008</b>	11,7±6,2
T1-GRE G-Spule	8,5 ± 4,1	<b>P=0,0002</b>	18,5±13,0	<b>P=0,034</b>	<b>p≤0,0001</b>	21,1±14,7
T1-GRE pa-Spule	23,3±16,4	<b>p≤0,0005</b>	42,2±29,7	P=0,057	<b>p≤0,0005</b>	51,3±40,3

**Tab. 8: K/R-Verhältnisse und Signifikanz-Niveaus 20 und 45 min post KM-Gabe im Vergleich zur Nativuntersuchung (Wilcoxon Vorzeichen Rang Test).**

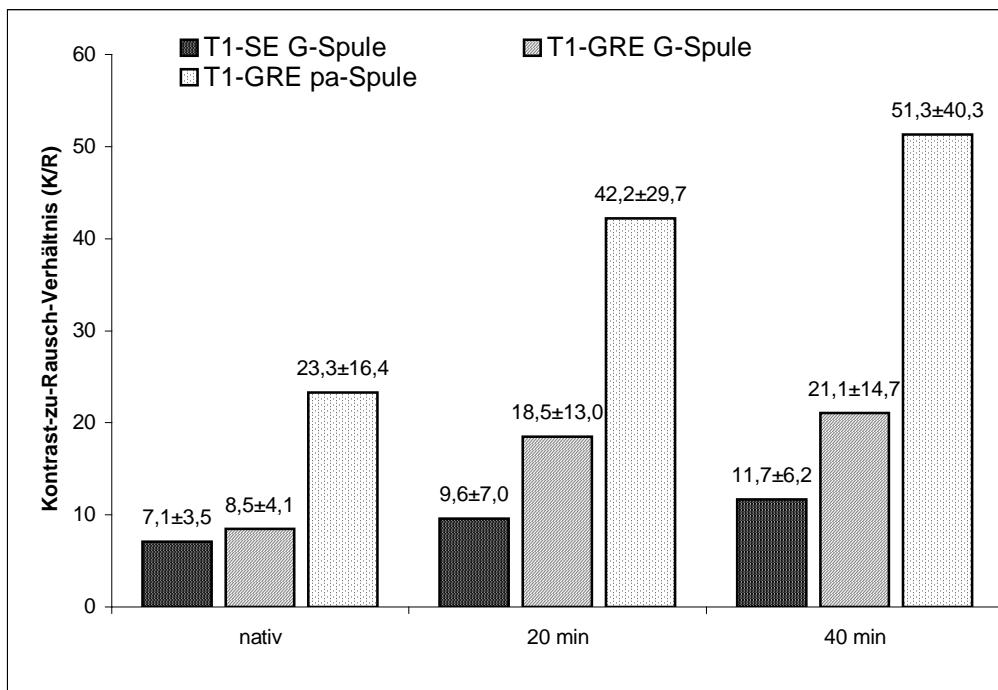
Im Vergleich der Sequenz-Spulen-Kombination untereinander werden, wie auch in der Nativuntersuchung, die höchsten K/R-Verhältnisse für die T1-GRE pa-Spule ( $51,3 \pm 40,3$ ) 45min nach KM-Gabe erreicht. Diese Sequenz-Spulen-Kombination zeigt 20 und 45 min post KM hoch signifikant höhere K/R im Vergleich zur T1-GRE G-Spule und T1-SE G-Spule ( $p \leq 0,001$ ). Abweichend zur Nativuntersuchung sind die K/R der kontrastmittelverstärkten Bildgebung der T1-GRE G-Spule im Vergleich zur T1-SE G-Spule hochsignifikant überlegen ( $p \leq 0,001$ ).

Eine Zusammenfassung der gemessenen Signalintensitäten für gesundes Lebergewebe, Läsionsgewebe, Hintergrundrauschen und der resultierenden K/R und der Signifikanz-Niveaus im Sequenz-Spulenvergleich zeigt

Tab. 9 und Diag. 6 .

<b>Nativuntersuchung</b>					
Sequenz	SI-Leber $\pm$ SD	SI-Läsion $\pm$ SD	SI-R $\pm$ SD	K/R $\pm$ SD	Signifikanzniveau
T1-SE G-Spule	478,4 $\pm$ 73,3	380,9 $\pm$ 76,4	38,2 $\pm$ 14,1	7,1 $\pm$ 3,5	p=0,3382 SE vs. GRE (G)
T1-GRE G-Spule	527,8 $\pm$ 63,3	410,0 $\pm$ 81,7	36,8 $\pm$ 12,4	8,5 $\pm$ 3,8	<b>p=0,0007</b> GRE (G) vs. GRE (pa)
T1-GRE pa-Spule	441,3 $\pm$ 168,0	309,4 $\pm$ 113,7	24,7 $\pm$ 7,9	<b>23,3 <math>\pm</math> 16,4</b>	<b>p=0,0004</b> GRE (pa) vs. SE
<b>20 min post KM</b>					
Sequenz	SI-Leber $\pm$ SD	SI-Läsion $\pm$ SD	SI-R $\pm$ SD	K/R $\pm$ SD	Signifikanzniveau
T1-SE G-Spule	721,9 $\pm$ 123,1	545,1 $\pm$ 128,4	49,4 $\pm$ 17,3	9,6 $\pm$ 7,0	<b>p=0,0024</b> SE vs. GRE (G)
T1-GRE G-Spule	889,8 $\pm$ 150,5	601,9 $\pm$ 155,2	37,1 $\pm$ 13,3	18,5 $\pm$ 13,0	<b>p=0,0006</b> GRE (G) vs. GRE (pa)
T1-GRE pa-Spule	708,9 $\pm$ 216,8	464,9 $\pm$ 175,5	22,3 $\pm$ 5,1	42,2 $\pm$ 29,7	<b>p&lt;0,0001</b> GRE (pa) vs. SE
<b>45 min post-KM</b>					
Sequenz	SI-Leber $\pm$ SD	SI-Läsion $\pm$ SD	SI-R $\pm$ SD	K/R $\pm$ SD	Signifikanzniveau
T1-SE G-Spule	724,4 $\pm$ 131,1	505,5 $\pm$ 129,8	46,7 $\pm$ 17,6	11,7 $\pm$ 6,2	<b>p=0,0008</b> SE vs. GRE (G)
T1-GRE G-Spule	877,3 $\pm$ 153,0	558,3 $\pm$ 173,3	39,5 $\pm$ 13,0	21,1 $\pm$ 14,7	<b>p=0,0005</b> GRE (G) vs. GRE (pa)
T1-GRE pa-Spule	687,7 $\pm$ 260,6	419,0 $\pm$ 153,4	23,9 $\pm$ 6,5	51,3 $\pm$ 40,3	<b>p&lt;0,0001</b> GRE (pa) vs. SE

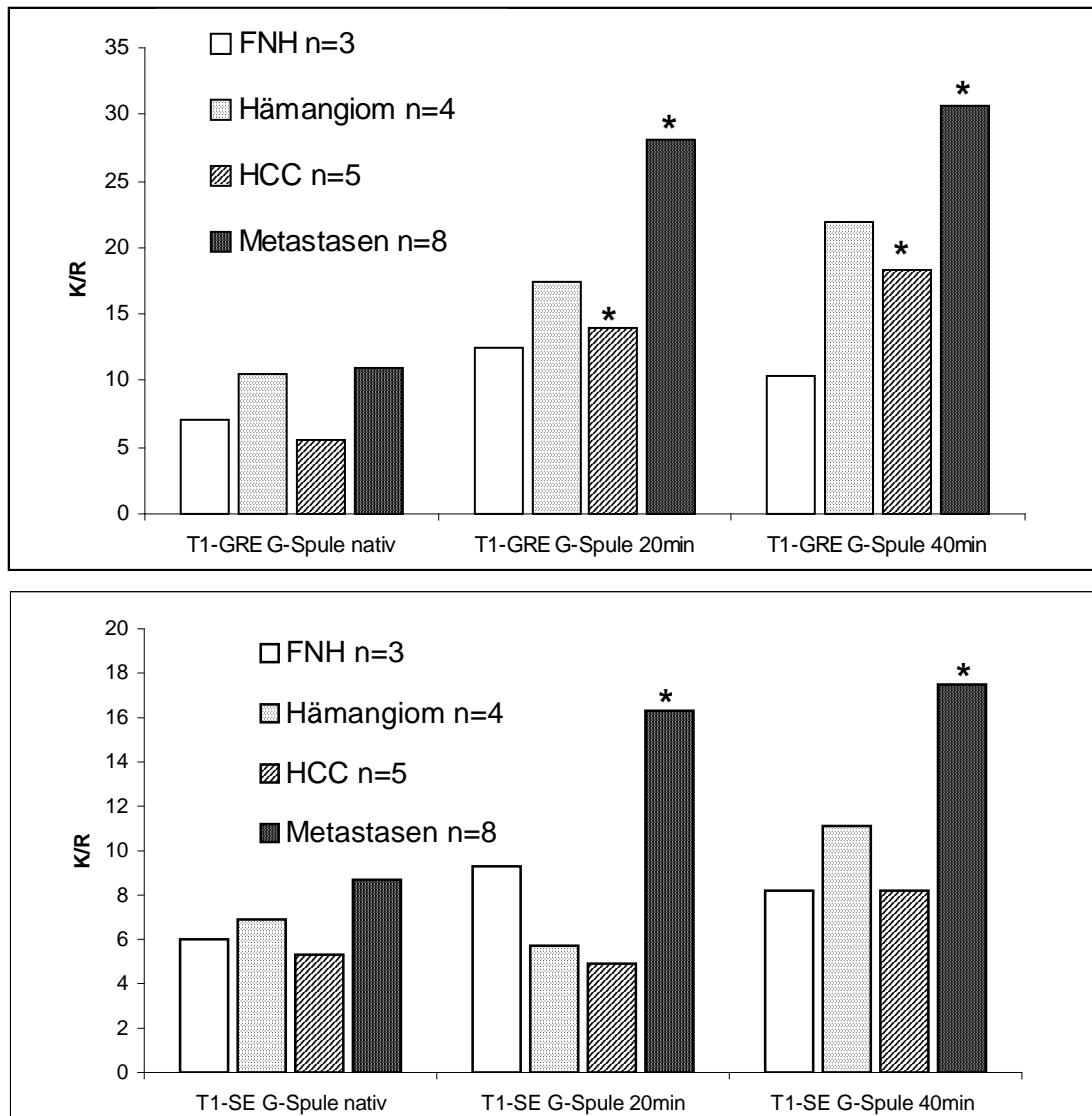
**Tab. 9: Zusammenfassung der gemessenen Signalintensitäten für gesundes Lebergewebe, Läsionsgewebe, Hintergrundrauschen und der resultierenden K/R und ihrem Signifikanz-Niveau im Sequenz-Spulen-Vergleich.**



**Diag. 6: Graphische Darstellung der Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisse aller gemessenen Läsionen in der Nativuntersuchung sowie nach Kontrastmittelapplikation.**

### 3.1.6 Gd-EOB-DTPA: Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis nach KM-Applikation im Vergleich zur Tumorart

Zur Beurteilung der Kontrastmittelaufnahme der Läsion in der späten Bildgebung (20 und 45 min post KM) wurde das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis in Abhängigkeit zur Tumorartdiagnose graphisch (siehe Diag. 7) und tabellarisch (siehe Tab. 10) dargestellt.



Diag. 7: Graphische Darstellung der Mittelwerte der K/R der untersuchten Sequenz-Spulen-Kombinationen, aufgeschlüsselt nach Läsionsart für FNH, Hämangioma, Hepatozelluläres Karzinom und Metastasen 20 und 45 min post KM. \* = Signifikanter Anstieg ( $p \leq 0,05$ ) im Vergleich zu der K/R im Vergleich zur Nativuntersuchung.

Insgesamt profitiert zum Untersuchungszeitpunkt 20 und 45 min post KM vor allem die Darstellung der Metastasen von der Kontrastmittelgabe (siehe Abb. 9 a,b). Aufgrund der geringen Kontrastmittelaufnahme zeigten Metastasen die höchsten K/R im Vergleich zur Nativuntersuchung. Die untersuchten hepatzellulären Karzinome zeigten ein geringeres K/R als die untersuchten Metastasen nach Kontrastmittelgabe. Die untersuchten benignen Läsionen der Hämangiome (n=4) und vor allem die fokal nodulären Hyperplasien (n=3) zeigten demgegenüber eine deutliche Kontrastmittelaufnahme, woraus ein niedrigeres K/R nach Kontrastmittelgabe resultierte.

Das K/R der untersuchten Metastasen (n=8) lag 20 und 45 Minuten post KM bei allen verwendeten Sequenz-Spulen-Kombinationen hoch signifikant ( $p= 0,0117$ ) über der Nativuntersuchung. Das K/R der Metastasen lag bei der SE Sequenz 20 min post KM um 87,3% und 45 min post KM um 101,1% über der Nativuntersuchung. Bei Verwendung der GRE-G-Spule lag das K/R der Metastasen 20 min post KM um 157,7% und 45 min post KM 180,7% über der Nativuntersuchung. Bei Einsatz der GRE-Sequenz mit pa-Spule lag das Metastasen-K/R 20 min post KM um 138,5% und 45 min post KM 229,9% über der Nativuntersuchung.

Die errechneten K/R der hepatzellulären Karzinome (n=5) zeigten bei Verwendung der GRE-G-Spule 20 und 45 Minuten post KM einen signifikanten Anstieg im Vergleich zur Nativuntersuchung ( $p=0,0431$ ). Das K/R der gemessenen hepatzellulären Karzinome lag hier um 152,7% (20min post KM) und 232,7% (45 min post KM) über dem K/R der Nativuntersuchung. Bei Verwendung der GRE-Sequenz mit pa-Spule lag das K/R 20 min post KM um 126,8% und 45 min post KM mit 171% signifikant über der Nativuntersuchung ( $p\leq 0,0431$ ). Bei Verwendung der SE-Sequenz konnte bei Darstellung der hepatzellulären Karzinome 20 und 45 Minuten nach KM-Applikation kein signifikanter Anstieg der K/R im Vergleich zur Nativuntersuchung festgestellt werden. Ursächlich hierfür war das im Vergleich zur Nativuntersuchung um 22% erhöhte Hintergrundrauschen der SE-Sequenz zum Untersuchungszeitpunkt 20 und 45 min post KM-Gabe.

Die untersuchten benignen Läsionen zeigen einen deutlich geringeren Anstieg der K/R 20 und 45 Minuten post KM im Vergleich zu den Metastasen (siehe Tab. 10). Hierbei konnte eine verbesserte Darstellung vor allem bei den Hämangiomen mit der GRE-Bildgebung (mit und ohne pa-Spule) erreicht werden. Aufgrund der geringen Fallzahl der benignen Läsionen war eine Berechnung der Signifikanzen nicht möglich. Daher

wurden die K/R der benignen Läsionen als Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen dargestellt.

Das K/R der Hämangiome (n=4) stieg 20 min post KM unter Verwendung der GRE-G-Spule um 65,7%, bei Verwendung der GRE-pa-Spule um 49,2 % im Vergleich zur Nativbildgebung. 45 Minuten post KM lag das K/R um 109,5% bei der GRE-G-Spule und um 171 % bei der GRE-pa-Spule über der Nativuntersuchung. In der SE-Bildgebung lag das K/R der Hämangiome 45 min post KM um 62,3 % über der Nativuntersuchung (siehe Tab.10).

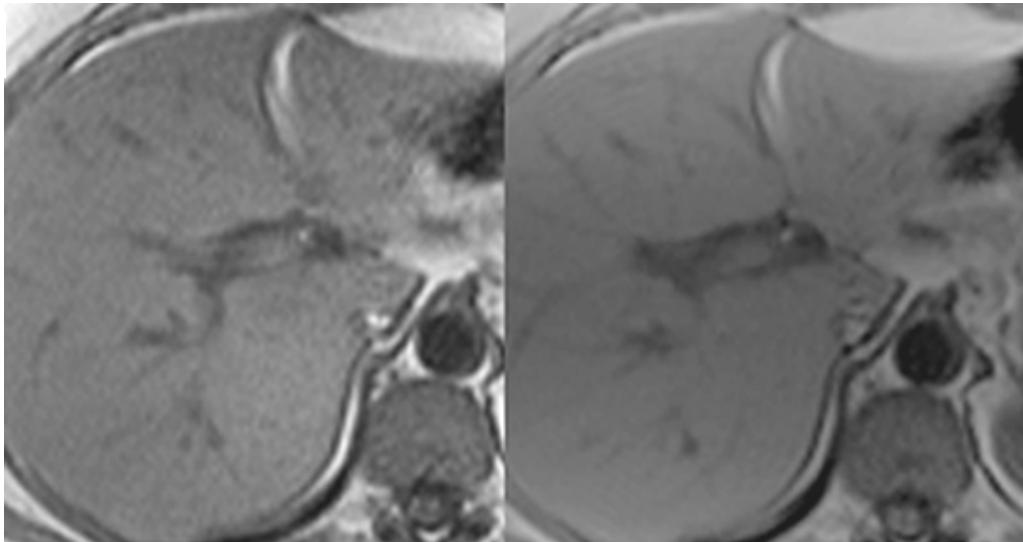
Aufgrund der Kontrastmittelaufnahme lag das K/R der Hämangiome bei der SE-Sequenz 20 min post-KM sogar unter der Nativuntersuchung ( $5,7 \pm 4,7$  20 min post KM versus  $6,9 \pm 3,8$  nativ).

Bei den untersuchten fokal nodulären Hyperplasien (n=3) stieg das K/R bei Verwendung der SE-Sequenz 20 min post KM um 55% und 45 min post KM um 36% im Vergleich zur Nativuntersuchung. Die GRE-G-Spule zeigte 20 min post KM eine Steigerung um 77,1% und 45 min post KM um 48,5% im Vergleich zur Nativuntersuchung. Die GRE-pa-Spule zeigte bei den Untersuchten FNH nur eine sehr geringe Zunahme des K/R im Vergleich zur Nativuntersuchung. Hier betrug der Anstieg des K/R 20 min post KM 9,6% und 45 min post KM 24,1%. Die Ergebnisse sind tabellarisch in Tabelle 10 dargestellt (siehe unten).

T1-SE G-Spule					T1-GRE G-Spule			T1-GRE pa-Spule		
Läsion	n=	Nativ	20 min	45 min	nativ	20 min	45 min	nativ	20 min	45 min
Fett	1	8,1	2,0	3,5	3,7	2,1	2,5	10,4	20,7	16,6
FNH	3	6,0 $\pm$ 1,7	9,3 $\pm$ 6,5	8,2 $\pm$ 3,1	7,0 $\pm$ 2,7	12,4 $\pm$ 4,7	10,4 $\pm$ 3,3	16,6 $\pm$ 8,9	18,2 $\pm$ 10,3	20,6 $\pm$ 11,6
Hämangiom	4	6,9 $\pm$ 3,8	5,7 $\pm$ 4,7	11,2 $\pm$ 4,1	10,5 $\pm$ 4,6	17,4 $\pm$ 16,4	22,0 $\pm$ 16,7	31,3 $\pm$ 18,4	46,7 $\pm$ 31,1	46,4 $\pm$ 15,6
HCC	5	5,3 $\pm$ 1,7	5,0 $\pm$ 2,2	8,2 $\pm$ 2,2	5,5 $\pm$ 3,6	<b>13,9 <math>\pm</math> 7,4</b>	<b>18,3 <math>\pm</math> 10,7</b>	25,0 $\pm$ 20,8	56,7 $\pm$ 42,0	<b>67,8 <math>\pm</math> 49,3</b>
Metastasen	8	8,7 $\pm$ 4,6	<b>16,3 <math>\pm</math> 5,7</b>	<b>17,5 <math>\pm</math> 5,9</b>	10,9 $\pm$ 3,2	<b>28,1 <math>\pm</math> 12,0</b>	<b>30,6 <math>\pm</math> 15,1</b>	19,7 $\pm$ 13,8	<b>47,0 <math>\pm</math> 22,1</b>	<b>65,0 <math>\pm</math> 45,4</b>
reg.Knoten	1	4,5	2,1	3,9	5,6	4,0	7,3	6,0	7,1	4,6

Tab. 10 : Mittelwerte mit Standardabweichung der Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisse nach Läsionsart 20 und 45 min nach Gd-EOB-DTPA Bolusapplikation unabhängig von der Dosis. Aufgrund der geringen Fallzahl der einzelnen Läsionsarten wurden die K/R der benignen Läsionen (Fokal noduläre Hyperplasie, Fettige Infiltration, Hämangiom, regenerative Knoten) deskriptiv dargestellt. Die größte Einzelgruppe stellten die malignen Läsionen der Metastasen und hepatozellulären Karzinome dar. Die K/R Verhältnisse der Metastasen 20 und 45 min post KM sind im Vergleich zur Nativuntersuchung bei allen Sequenz-Spulen-Kombinationen hoch signifikant erhöht ( $p \leq 0,01$ , hier fettgedruckt).

9 a)



9 b)

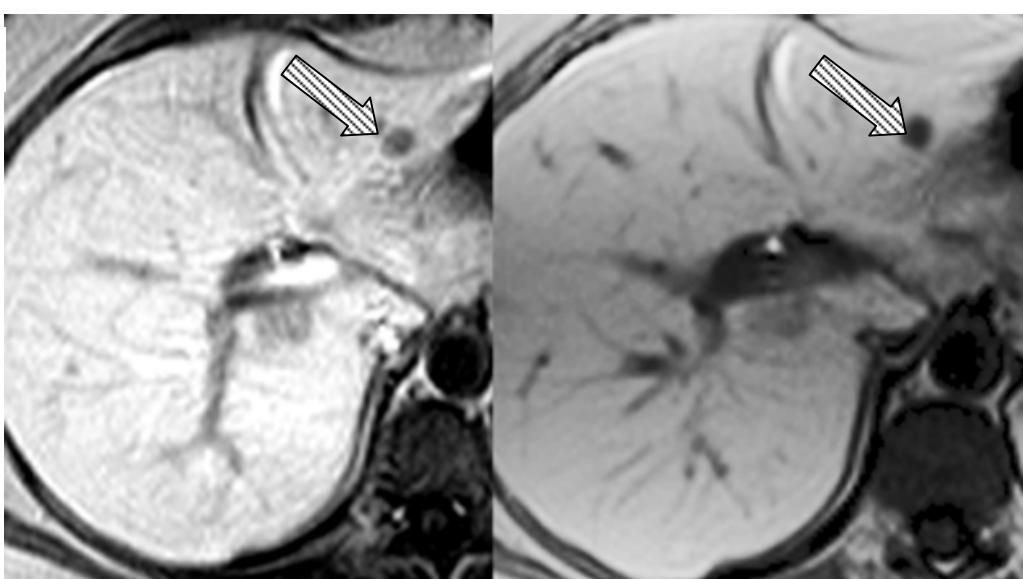


Abb. 9 a: Darstellung des Leberparenchyms in der Nativbildgebung. Links: GRE-Sequenz mit Körperspule. Rechts GRE-Sequenz mit Oberflächenpule.

Abb. 9 b: Gleiche Sequenz-Spulen-Kombination, 20 Minuten nach Kontrastmittelapplikation. Darstellung einer Lebermetastase im linken Leberlappen (siehe Pfeil).

## **3.2 Verträglichkeit des Kontrastmittels**

Bei der Überwachung der Vitalparameter (RR, Pulsrate) vor Kontrastmittelinfektion sowie 5, 10, 20, 45 min nach Injektion konnten keine signifikanten Veränderungen der Pulsrate oder des Blutdruckes nachgewiesen werden.

In unserem Patientenkollektiv (n=23) traten keine allergischen Reaktionen unmittelbar nach sowie in den 4h, 24h, 48h Kontrolluntersuchungen auf.

Die körperliche Untersuchung 24h und 48h nach KM-Gabe ergab keine Auffälligkeiten hinsichtlich neu aufgetretener subjektiver Beschwerden oder Symptomen im Vergleich zum Untersuchungsbefund vor der Kontrastmittelinfektion.

Die Laboruntersuchungen (4h, 24h, 48h post KM-Gabe) für die Hämatologie (Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, MCV, Leukozyten, Thrombozyten, Differential-Blutbild) und klinischer Chemie (Harnstoff, Creatinin, Gesamteiweiß, Albumin, Natrium, Kalium, Eisen, CHE, Bilirubin (gesamt, direkt), Alk. Phosphatase, GOT, GPT,  $\gamma$ -GT, LDH, Amylase) ergaben keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zur Voruntersuchung. In der Urinuntersuchung 24h nach KM-Injektion konnten ebenfalls keine signifikanten Veränderungen der Leukozyten, Erythrozyten, Gesamteiweiß, Albumin,  $\alpha$ -1-Mikroglobulin,  $\beta$ -NAG im Vergleich zur Voruntersuchung festgestellt werden.

## **3.3 Qualitative Ergebnisse**

### **3.3.1 Detektion von Leberläsionen**

Im Rahmen der Detektion von fokalen Leberläsionen wurden von beiden Begutachtern (BI und BII) die Sequenz-Spulen-Kombinationen vor, 20 und 45 min nach Kontrastmittelgabe, hinsichtlich der Anzahl erkennbarer Läsionen sowie erkennbarer kleinsten Läsion, beurteilt. Anhand des Goldstandards wurden die richtig positiv sowie falsch positiv erkannten Läsionen beider Begutachter ermittelt. Die Ergebnisse beider Begutachter wurden mit dem Spearman Korrelationstest auf Übereinstimmung überprüft und ergaben hinsichtlich der erkannten Läsionen eine sehr hohe ( $\rho \geq 0,8$ ) bis gute Korrelation ( $\rho \geq 0,6$ ) für alle untersuchten Sequenz-Spulen-Kombinationen vor und nach Kontrastmittelgabe. Die geringste, aber noch ausreichende

Übereinstimmung zwischen den beiden Begutachtern ( $\rho=0,531$ ) erhielt die T1-SE vor Kontrastmittelgabe. Eine Darstellung des Gesamtergebnisses als Mittelwert aus den jeweiligen Einzelergebnissen von BI und BII ist somit zulässig.

In der Nativuntersuchung ist die Gradient-Echo-Sequenz mit und ohne phased-array-Spule der SE-Sequenz hinsichtlich der Läsionserkennung überlegen. So beträgt der Anteil richtig positiv erkannter Läsionen bei Verwendung der T1-GRE (pa-Spule) 62% (BI 63%, BII 61%), bei der T1-GRE(G-Spule) 55,5% (RI 61%, RII 50%). Die T1-SE Sequenz erhält demgegenüber nur einen Anteil von 47% (BI 50%, BII 44%) richtig positiv erkannter Läsionen.

Nach Kontrastmittelapplikation führen alle drei Dosierungen zu einer Zunahme erkennbarer fokaler Leberläsionen in den untersuchten Sequenz-Spulen-Kombinationen ohne signifikante Unterschiede der einzelnen Dosierungen. Die Ergebnisse wurden daher dosisunabhängig als kontrastmittelverstärkte Untersuchungen (20 und 45 min post KM) dargestellt.

Für die T1-SE Sequenz liegt der Anteil richtig positiv (RP) erkannter Läsionen um 19% (66% RP 20 min post KM) bzw. 16% (63% RP 45 min post KM) über der Nativuntersuchung (47% RP nativ). In der GRE Bildgebung steigt der Anteil richtig positiv erkannter Läsionen bei Verwendung der G-Spule um 8,5% (64% RP) 20min post KM und 17,5% (72% RP) 45 min post KM gegenüber der Nativuntersuchung (55% RP). Die Verwendung der pa-Spule zeigte eine Steigerung um 8,5% (70,5% RP) 20 min post KM und 13% (75% RP) 45 min post KM im Vergleich zur Nativuntersuchung. Der Anteil falsch positiv erkannter Läsionen der SE-Sequenz beträgt 6,5% in der Nativuntersuchung sowie 4% 20 und 45 min nach Kontrastmittelgabe. Bei der GRE-Sequenz (G-Spule) beträgt der Anteil falsch positiv erkannter Läsionen in der Nativuntersuchung 1% sowie 20 und 45 min post-KM jeweils 5%. Bei Verwendung der GRE (pa-Spule) sind dies 6,5% in der Nativuntersuchung, 4,5% bzw. 3% in der Untersuchung 20 und 45 min nach Kontrastmittelgabe (siehe Tab. 11).

Goldstandard n=54 Läsionen	Sequence	RP in %		RP in %		FP in %		FP in %		Korrelation	Signifikanzniveau
		BI	BII	BI & BII	BI	BII	BI & BII	Rho	p		
T1 SE		50	44	47	7	6	6,5	0.531	< 0.05		
T1 SE 20 min post KM		63	69	66	3	5	4	0.787	< 0.001		
T1 SE 45 min post KM		65	61	63	3	5	4	0.827	< 0.0001		
T1 GRE		61	50	55,5	1	1	1	0.818	< 0.0001		
T1 GRE 20 min post KM		67	61	64	4	6	5	0.8	< 0.001		
T1 GRE 45 min post KM		74	72	73	4	6	5	0.834	< 0.0001		
T1 GRE (pa-Spule)		63	61	62	7	6	6,5	0.683	< 0.01		
T1 GRE (pa-Spule) 20 min post KM	72	69	70,5	5	4	4,5	0.656	< 0.01			
T1 GRE (pa-Spule) 45 min post KM	78	72	75	0	6	3	0.817	< 0.0001			

Tab. 11: Darstellung der richtig und falsch positiv erkannten Leberläsionen in % des Goldstandards der insgesamt 54 zu erkennenden Läsionen. Zwischen den Begutachtern (BI und BII) besteht eine ausreichende (Rho 0,531) bis sehr hohe Korrelation (Rho=0,834) der Teilergebnisse im Spearman Rank Test. Der Anteil der von beiden Begutachtern als richtig positiv erkannten Läsionen steigt nach Kontrastmittelgabe signifikant an.

Die Zunahme der Läsionserkennung der kontrastmittelverstärkten Untersuchung kommt vor allem bei Betrachtung kleiner Läsionen  $\leq 1\text{cm}$  zum Ausdruck. Hier liegt die Läsionserkennung kleiner Läsionen bei Verwendung der SE-Sequenz 20 min post KM um 38%, 45 min post KM um 46% über der Nativuntersuchung. Mit der GRE (G-Spule) liegt die Läsionserkennung kleiner Läsionen 20 min post KM um 34%, 45 min post KM 26,9% über der Nativuntersuchung. Die GRE (pa-Spule) zeigt 20 min post KM eine um 23%, 45 min post KM eine um 19,2% höhere Erkennungsrate kleiner Läsionen gegenüber der Nativuntersuchung. 45 min post KM besteht für alle untersuchten Sequenz-Spulen-Kombinationen ein Niveau von 69,2% erkannter kleiner Läsionen  $\leq 1\text{cm}$ . 20 und 45 min post KM-Injektion besteht bei guter Korrelation der Begutachter (Rho= 0,619  $p < 0,0001$ ) kein signifikanter Unterschied zwischen den verwendeten Sequenz-Spulen-Kombinationen.

Läsionen $\leq 1\text{cm}$ n=13									
	nativ			20 min post KM			45 min post KM		
	BI	BII	% GS	BI	BII	% GS	BI	BII	in %
T1-SE G-Spule	0	6	23	7	9	61	7	11	69,2
T1-SE G-Spule	6	5	42,3	9	11	76	8	10	69,2
T1-GRE G-Spule	6	7	50	10	9	73	7	11	69,2
T1-GRE pa-Spule									

Tab. 12: Darstellung der von beiden Begutachtern (BI und BII) erkannten Läsionen  $\leq 1\text{ cm}$  als Anzahl sowie in Prozent des Goldstandards (% GS). In der kontrastmittelverstärkten Bildgebung liegt der Anteil erkannter Läsionen deutlich über der Nativuntersuchung der jeweiligen Sequenz.

### 3.3.2 Abgrenzbarkeit und Strukturdarstellung der Läsionen

Als weitere Kriterien hinsichtlich der Erkennbarkeit der Läsionen wurde die Abgrenzbarkeit und Strukturdarstellung der Läsion in einer vierstufigen (sehr gut, gut, befriedigend, schlecht) Skala bewertet. Der Vergleich der Ergebnisse beider Begutachter ergab eine hohe Korrelation von  $\rho=0,669$  für die Abgrenzbarkeit sowie einen  $\rho$  Wert von 0,671 für die Strukturdarstellung der Läsion im Spearman Korrelationstest. Das Gesamtergebnis hinsichtlich der Strukturdarstellung und Abgrenzbarkeit der Läsion konnte als Summe beider Einzelbeurteilungen dargestellt werden.

#### 3.3.2.1 Abgrenzbarkeit der Läsionen

In der Nativ- wie auch in der kontrastmittelverstärkten Untersuchung erhält die GRE-Sequenz mit pa-Spule den höchsten Anteil an sehr guten bis guten Beurteilungen im Vergleich zur GRE-Sequenz mit G-Spule und SE-Sequenz. In der Nativuntersuchung erreicht die GRE-Sequenz mit Oberflächenspule (pa-Spule) in 66% sehr gute bis gute, in 27% befriedigende und in 7% schlechte Beurteilungen. Im Vergleich hierzu erreicht die GRE (G-Spule) einen Anteil von 51% sehr gute bis gute, 30% befriedigende und in 19% schlechte Beurteilungen. Die SE-Sequenz zeigte vergleichbare Ergebnisse wie die GRE (G-Spule) mit 52% sehr guten bis guten, 26% befriedigenden und 23% schlechten Bewertungen.

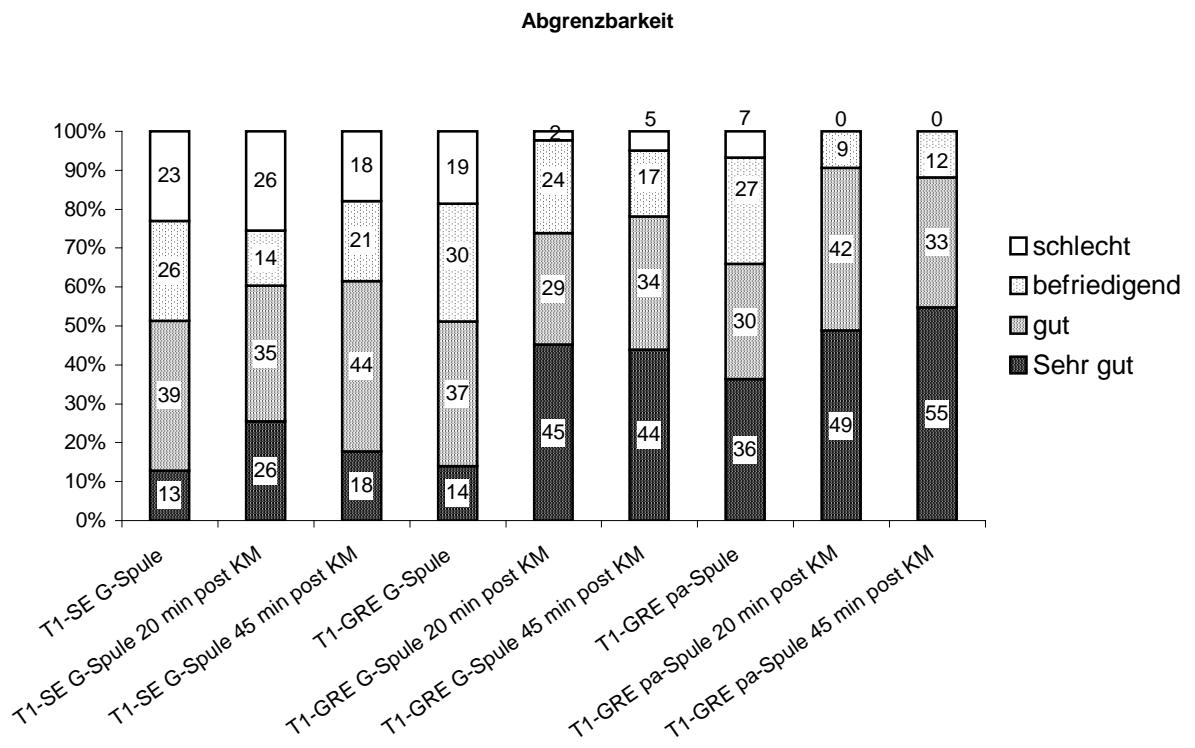
In den kontrastmittelverstärkten Untersuchungen wurden für alle Sequenz- Spulen-

Kombinationen eine Verbesserung der Abgrenzbarkeit der Läsion erreicht. Die GRE-Sequenz (pa-Spule) erhält 20 min post KM 91% und 45 min post KM 88% sehr gute bis gute Bewertungen. Der Anteil befriedigender und schlechter Bewertungen reduzierte sich ebenfalls deutlich von 27% in der Nativuntersuchung auf 9% 20 min post KM und 12% 45 min post KM. Weiterhin reduzierte sich der Anteil schlechter Bewertungen für die GRE-Sequenz (pa-Spule) von 7% in der Nativuntersuchung auf 0% 20 und 45 min post KM.

Bei der GRE (G-Spule) stieg der Anteil der sehr guten bis guten Bewertungen von 51% in der Nativuntersuchung auf 74% 20min post KM und 78% 45 min post KM. Gleichzeitig reduzierte sich der Anteil der Bewertung „befriedigend“ von 30% der Nativuntersuchung auf 24% 20min post KM und 17% 45 min post KM. Der Anteil der Bewertung „schlecht“ reduzierte sich von 19% in der Nativuntersuchung auf 2% 20 min post KM und 5 % 45 min post KM.

Die SE-Sequenz profitierte im Vergleich zur GRE-Sequenz hinsichtlich der Abgrenzbarkeit der Läsion nur gering von der Kontrastmittelgabe. Der Anteil der Bewertungen „sehr gut“ und „gut“ stieg im Vergleich zur Nativuntersuchung von 52% auf 61% 20min post KM und 62% 45 min post KM. Die Bewertung „befriedigend“ wurde im Vergleich zur Nativuntersuchung (26%) in 14% 20 min post KM und in 21% 45 min post KM erteilt.

Hinsichtlich der Bewertung „schlecht“ konnte bei der SE-Sequenz 20 und 45 min post KM im Vergleich zur Nativuntersuchung keine wesentliche Verbesserung erreicht werden. So erhielt die SE-Sequenz in 26% die Bewertung „schlecht“ bei der Untersuchung 20 min post KM sowie 18% 45 min post KM. Im Vergleich hierzu lag die Quote in der Nativuntersuchung bei 23%. Die Ergebnisse hinsichtlich der Abgrenzbarkeit der Läsionen wurde in Diag. 8 zusammengefasst.



**Diag. 8:** Darstellung der Ergebnisse hinsichtlich der Abgrenzbarkeit der Läsionen in Prozent der Häufigkeiten beider Begutachter (BI und BII) für die Bewertung „sehr gut“, „gut“, „befriedigend“ und „schlecht“. Zwischen den Begutachtern besteht eine hohe Korrelation von  $\rho=0,669$ .

### 3.3.2.2 Strukturdarstellung der Läsionen

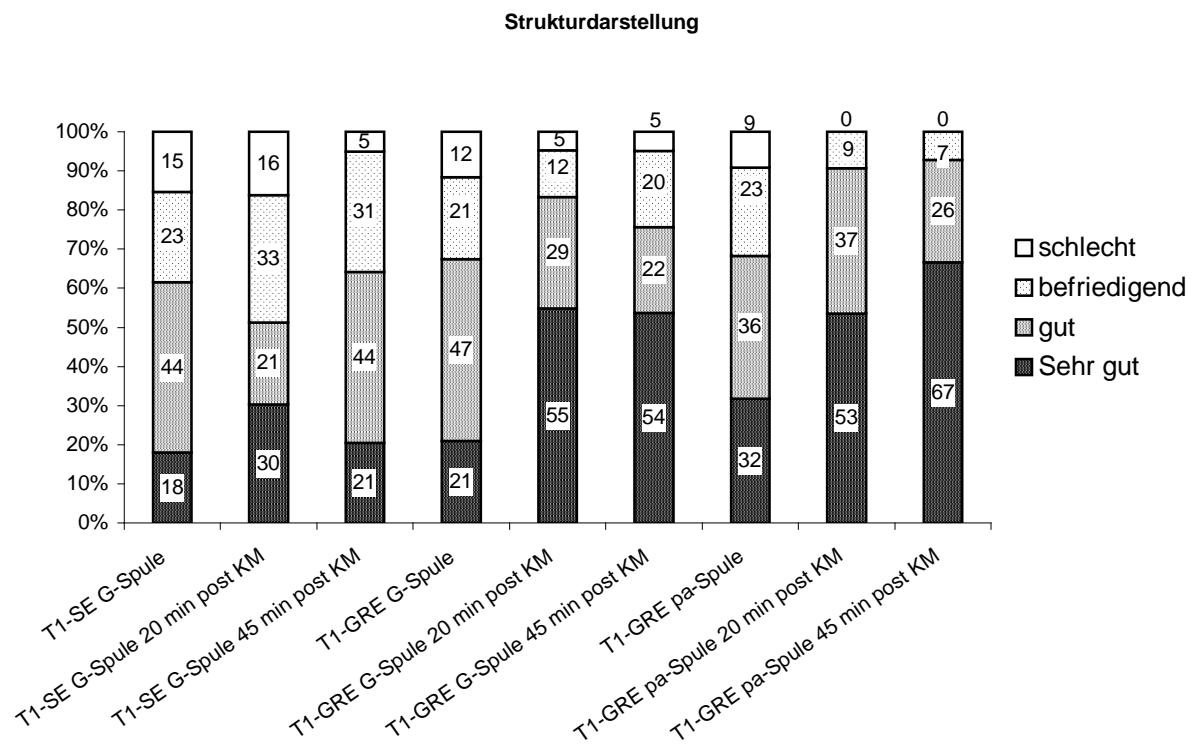
Die Ergebnisse der Bewertungen der Strukturdarstellung der Nativ- und kontrastmittelunterstützten Bildgebung zeigt Diag. 9.

Die höchste Bewertung hinsichtlich der Strukturdarstellung in der Nativdiagnostik erhielt die GRE-(pa-Spule) mit 32% „sehr gut“, 36% „gut“, 23% „befriedigend“ und 9% „schlecht“. Im Vergleich hierzu lag die GRE (G-Spule) mit 21% „sehr gut“ und 47% „befriedigend“ und 12% schlecht. Die SE-Sequenz erhielt in 18% „sehr gut“, 44% „gut“, 23% „befriedigend“ und in 15% die Bewertung „schlecht“.

Hinsichtlich der Strukturdarstellung profitieren vor allem die GRE- Sequenzen von der Kontrastmittelgabe. So steigt der Anteil der Bewertung „sehr gut“ der GRE-Sequenz (pa-Spule) von 32% in der Nativuntersuchung auf 53% 20 min post KM und 67% 45 min post KM. Gleichzeitig sinkt der Anteil der Bewertung „befriedigend“ auf 9% 20 min post KM und 7% 45 min post KM. Die Bewertung „schlecht“ wurde für die GRE (pa-Spule) post KM nicht vergeben.

Die GRE-Sequenz (G-Spule) erreichte, vergleichbar der GRE-Sequenz (pa-Spule), 20 min post KM zu 55% und 45 min post KM zu 54% die Bewertung „sehr gut“. Der Anteil der Bewertung „befriedigend und „schlecht“ der GRE-Sequenz (G-Spule) 20 und 45 Minuten nach Kontrastmittelgabe liegt mit 20% bzw. 23% („befriedigend“) sowie 5% bzw. 9 % (schlecht) jedoch deutlich höher als bei Verwendung der GRE-Sequenz (pa-Spule).

Die SE-Sequenz zeigte nach Kontrastmittelapplikation nur eine geringe Verbesserung der Strukturdarstellung. Der Anteil der Bewertung „sehr gut“ stieg im Vergleich zur Nativuntersuchung 20 Minuten nach Kontrastmittelapplikation nur relativ gering von 18 % auf 30% und war 45 Minuten nach KM wieder auf 21% abgefallen. Die Bewertung „befriedigend“ wurde in 33% 20 Minuten-, sowie in 31% 45 Minuten nach Kontrastmittelapplikation vergeben. Die Bewertung „schlecht“ wurde in 16%, 20 Minuten- und 5% 45 Minuten nach Kontrastmittelapplikation vergeben (siehe Diag. 9).



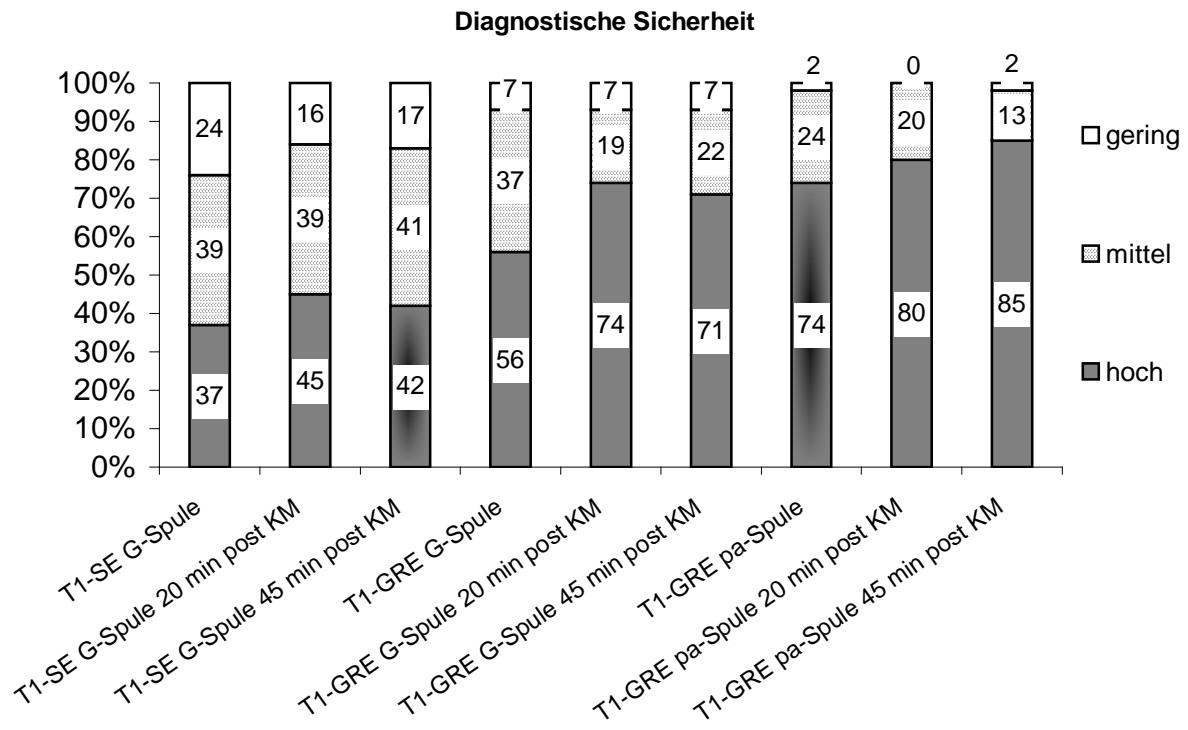
**Diag. 9: Darstellung der Ergebnisse hinsichtlich der Strukturdarstellung der Läsion. Für die GRE-Bildgebung kann im Vergleich zur Nativuntersuchung nach Kontrastmittelapplikation eine deutliche Steigerung der Strukturdarstellung erreicht werden.**

### 3.3.3 Diagnostische Sicherheit

Die Einschätzung der diagnostischen Sicherheit der Läsionerkennung beider Begutachter erfolgte anhand einer dreistufigen Skala (hoch, mittel, niedrig). Der Vergleich der Ergebnisse beider Begutachter ergab eine gute Korrelation von  $\rho=0,619$  im Spearmann-Rang Korrelationstest. Die Ergebnisse wurden auch hier als prozentuale Häufigkeiten der Bewertungen für diagnostische Sicherheit „hoch“, „mittel“, „gering“ dargestellt.

In der Nativbildgebung erhält die GRE-Sequenz (pa-Spule) im Vergleich zur GRE-Sequenz (G-Spule) eine um 18% höheren und im Vergleich zur T1-SE einen um 43% höheren Anteil der Bewertung diagnostische Sicherheit „hoch“. Der GRE-Sequenz (G-Spule) wurde um 19% häufiger die Bewertung diagnostische Sicherheit „hoch“ erteilt als der SE-Sequenz. Zusammenfassend ergibt sich somit eine abnehmende diagnostische Sicherheit von der GRE (pa-Spule) über die GRE (G-Spule) mit niedrigster diagnostischer Sicherheit für die SE-Sequenz.

Nach GD-EOB-DTPA Gabe steigt der Anteil der Bewertungen diagnostische Sicherheit „hoch“ im Vergleich zur Nativbildgebung der GRE (pa-Spule) um 6% 20 min und 11% 45 min post KM, bei Verwendung der GRE-Sequenz (G-Spule) um 18% 20 min und 15% 45 min post KM, sowie bei der SE-Sequenz um 8% 20min und 5% 45 min post KM. Insgesamt erhält die GRE-Sequenz (pa-Spule) in der kontrastmittelverstärkten Bildgebung mit 80% (20min) bzw. 85% (45min post KM) den höchsten Anteil der Bewertung diagnostische Sicherheit „hoch“. Im Vergleich hierzu liegt der Anteil der GRE-Sequenz (G-Spule) bei 74% (20min post KM) bzw. 71% (45min post KM). Demgegenüber liegt der Anteil der Bewertungen diagnostische Sicherheit „hoch“ für die SE-Sequenz bei 45% (20min) bzw. 42% (45min post KM), siehe Diag. 10.



Diag. 10: Darstellung der Ergebnisse hinsichtlich der diagnostischen Sicherheit bei der Läsionserkennung als relative Häufigkeiten beider Begutachter (BI und BII) für die Bewertung „hoch“, „mittel“ und „gering“. Zwischen den Begutachtern besteht eine hohe Korrelation mit einem  $\rho=0,619$  im Spearman Rank Korrelationstest.

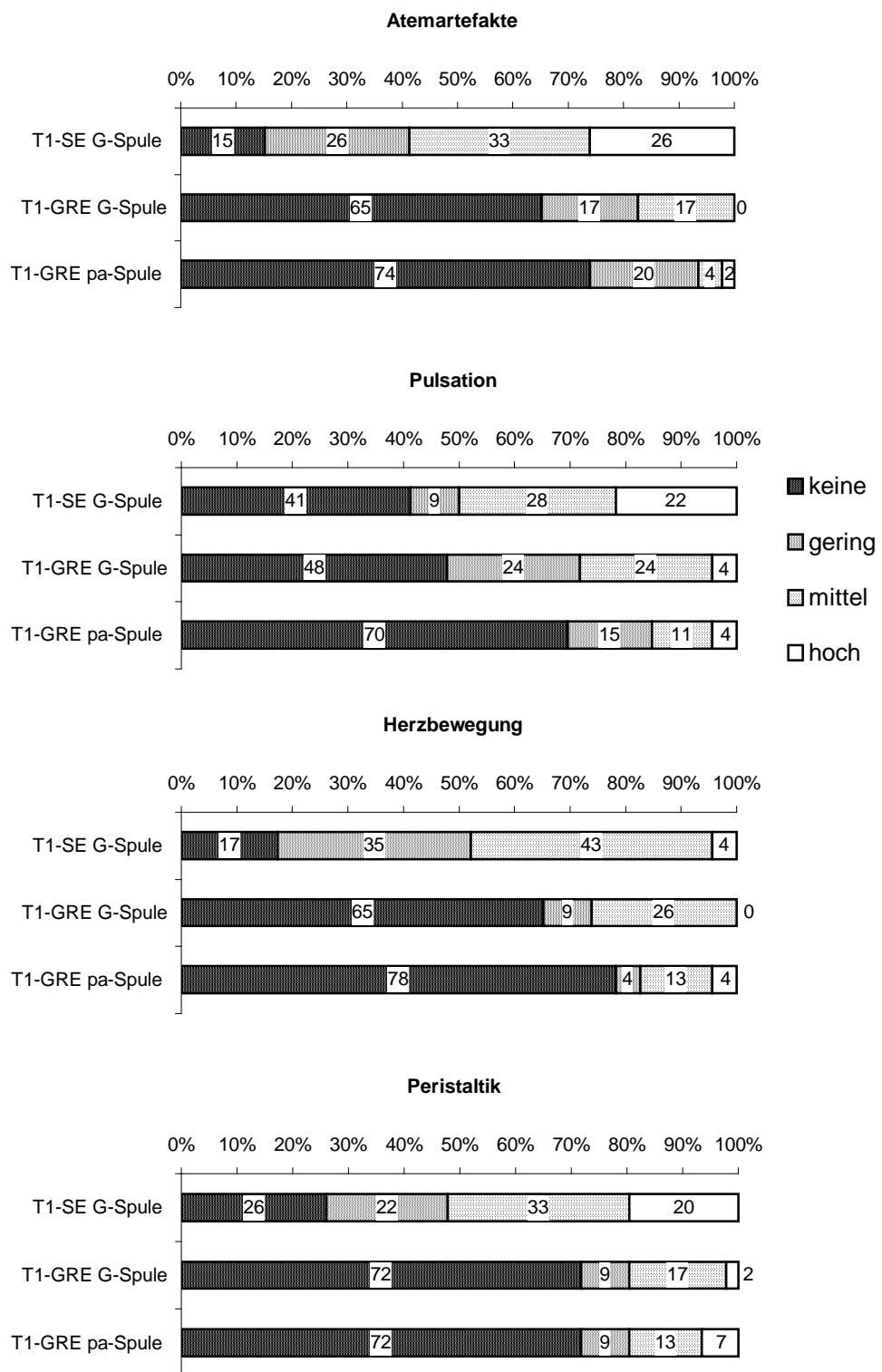
### 3.3.4 Artefaktverhalten

Hinsichtlich des Artefaktverhaltens beurteilten beide Begutachter (BI/BII) die verwendeten Sequenz-Spulen-Kombinationen aller untersuchten Patienten auf störende niederfrequente Bewegungsartefakte (Atmung, Darmperistaltik) und höherfrequente Bewegungsartefakte (Gefäßpulsation, Herzbewegung). Die Graduierung des Artefaktverhaltens erfolgte anhand einer vierstufigen Skala (hoch, mittel, gering, keine). Die Ergebnisse wurden bei hoher Korrelation beider Begutachter ( $\rho > 0,7$ ) im Spearman Rank Test als relative Häufigkeiten zusammengefasst.

Die Häufigkeit des Auftretens der Artefakte nach Kontrastmittelgabe unterschied sich nicht signifikant von der Nativuntersuchung. Die Ergebnisse für das Artefaktverhalten der Sequenz-Spulen-Kombinationen wurden daher im Folgenden nur für die Nativbildgebung dargestellt.

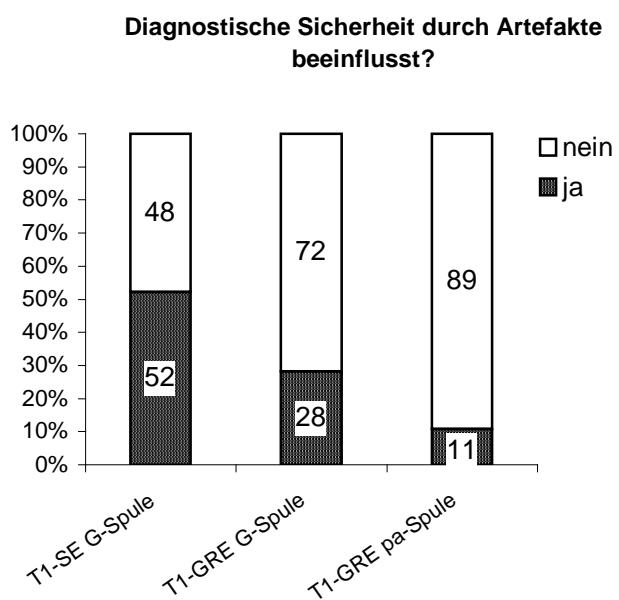
Die geringste Anfälligkeit gegenüber Bewegungsartefakten kann in der GRE-Bildgebung mit und ohne pa-Spule erreicht werden. Hier kann bei Verwendung der GRE-Sequenz (pa-Spule) und der GRE-Sequenz (G-Spule) aufgrund der kurzen Untersuchungszeit in nahezu der Hälfte der Fälle eine artefaktfreie Darstellung erzielt werden. Die höchste Artefaktanfälligkeit weist die SE-Sequenz auf. Hier liegt der Anteil der artefaktfreien Darstellung deutlich unter der GRE-Bildgebung.

Der Anteil der artefaktfreien Untersuchungen in Hinblick auf das Auftreten der Atemartefakte lag bei der GRE-Sequenz (pa-Spule) bei 74% und der GRE-Sequenz (G-Spule) bei 65%. Demgegenüber zeigte die SE-Sequenz nur in 15% eine artefaktfreie Darstellung. Bei der Beurteilung der Pulsationsartefakte zeigte die GRE-Sequenz (pa-Spule) in 70%, bei der GRE-Sequenz (G-Spule) in 48% und bei der SE-Sequenz in 41% eine artefaktfreie Darstellung. Für das Auftreten der Artefakte durch Herzbewegung konnte für die GRE-Sequenz (pa-Spule) in 78% und für die GRE-Sequenz (G-Spule) in 65% eine artefaktfreie Darstellung erreicht werden. Bei der SE-Sequenz konnte nur in 17% eine artefaktfreie Bildgebung erreicht werden. Für das Auftreten der durch Peristaltik bedingten Artefakte konnte in der GRE-Bildgebung in 72% eine artefaktfreie Darstellung erreicht werden. Im Vergleich hierzu lag der Anteil der SE-Sequenz nur bei 26% artefaktfreier Darstellung. Die Ergebnisse des Artefaktverhaltens der Sequenz-Spulen-Kombination wurden in Diag. 11 dargestellt.



Diag. 11.: Darstellung der Ergebnisse hinsichtlich des Artefaktverhaltens als relative Häufigkeiten beider Begutachter (BI und BII) für die Bewertung Artefakte „mittel“, „gering“, „hoch“. Zwischen den Begutachtern besteht eine hohe Korrelation mit einem  $\rho > 0,7$  im Spearmann-Rank Korrelationstest. Aufgrund der kurzen Untersuchungszeit bei den Gradient-Echo-Sequenzen (Atem angehalten) sind diese der SE Bildgebung hinsichtlich ihrer Anfälligkeit gegenüber Bewegungsartefakten überlegen.

Der Einfluss des Artefaktverhaltens der Untersuchungstechniken auf die diagnostische Sicherheit wurde von beiden Begutachtern eingeschätzt. Für die Ergebnisse beider Begutachter bestand eine deutliche Korrelation im Kappa-Test für Binomialverteilung mit einem Kappa von 0,589. Die Ergebnisse beider Begutachter konnten daher als relative Häufigkeiten in Prozent dargestellt werden. Entsprechend der Häufigkeit des Auftretens von Artefakten der Untersuchungstechnik wurde ein Einfluss auf die diagnostische Sicherheit für die GRE-(pa-Spule) in 11%, für die GRE-(G-Spule) in 28% und für die SE-Sequenz in 56% festgestellt (siehe Diag. 12).



**Diag. 12: Einfluss der Artefakte auf die diagnostische Sicherheit. Ergebnisse beider Begutachter in Prozent.**

## 4 Diskussion

Der Einsatz der MRT zur Diagnostik fokaler Leberläsionen wurde bereits in zahlreichen Vergleichsstudien mit anderen bildgebenden Verfahren wie der CT, dem US und der CTAP bestätigt und sogar empfohlen [14,51,71,77,78,87,97,103,110].

Zur Nativdiagnostik der Leber empfahlen Hamm und Laniado die Verwendung der im Atemstillstand durchführbaren T1-gewichteten GRE-Sequenzen, welche neben einem guten Kontrastverhalten eine hohe räumliche Auflösung besitzen [30]. Durch die kürzere Untersuchungszeit der GRE-Sequenz konnten die beim Einsatz der konventionellen SE-Bildgebung im Bereich der Diagnostik des Oberbauches schon häufig beschriebenen Nachteile der Bewegungsartefakte, hervorgerufen durch Atemexkursion, Herzbewebung, Peristaltik und Pulsation, deutlich reduziert werden [49,107,114,117].

Durch den Einsatz von Vorsättigungspulsen in kranio-kaudaler Richtung konnten Artefakte, hervorgerufen durch den intravasalen Blutfluss, weiter reduziert werden. Diese Artefakte können sich aufgrund der Nähe der Oberbauchorgane zu den großen Gefäßen besonders negativ auf die Bildqualität auswirken. Zur Reduzierung dieser Flussartefakte setzten wir bei unseren Untersuchungen die von Felmlee und Mitarbeitern beschriebene Technik mit zwei Vorsättigungsimpulsen, jeweils eine kranial und eine kaudal zur Leber, ein [24].

Aufgrund der schlechteren Signalausbeute der GRE-Sequenzen mit ihren kürzeren Anregungszeiten (TR) sowie der kleineren Anregungswinkel ( $\alpha$ ) konnte die konventionelle SE-Sequenz lange nicht durch die GRE-Bildgebung ersetzt werden. Erst die Einführung der zirkular-polarisierten Oberflächenspulen in phased-array-Technik, wie sie von Hayes und Mitarbeiter bereits 1991 beschrieben wurde [34], ermöglichte die Aquisition von signal- und kontrastreichen T1-gewichteten Messungen bei gleichzeitig hoher zeitlicher und örtlicher Auflösung. Hieraus ergab sich die Voraussetzung, auch mit schnellen GRE-Sequenzen innerhalb einer Atemhaltephase eine zur SE-Bildgebung adäquate Signalausbeute zu erzielen [35,74,113].

Versuche, die Signalausbeute der klassischen SE-Sequenz mittels Oberflächenspulen

zu erhöhen, zeigten in Studien von Holsinger-Bampton und McCauley keine positive Wirkung auf die diagnostische Aussagekraft. Artefakte, hervorgerufen durch Atmung und subkutanes Fettgewebe wurden konstruktionsbedingt um ein vielfaches verstärkt. [39,53]. Daher wurde die SE-Bildgebung in unserer Studie ohne die pa-Spule durchgeführt.

Durch die im Vergleich zur SE-Bildgebung relativ kurzen Untersuchungszeiten von ca. 20 Sekunden eignen sich die GRE-Sequenzen vor allem zur kontrastmittelverstärkten Untersuchung. So kann nach Applikation eines Kontrastmittelbolus die Perfusion der Läsion in einer dynamischen Untersuchung studiert werden. Diese Perfusionscharakteristik kann in differentialdiagnostische Überlegungen einbezogen werden.

Vergleichstudien zwischen der durch Kontrastmittel unterstützten Bildgebung in der MRT mittels Gd-DTPA und der mit jodhaltigen Kontrastmitteln in der CT der Leber ergaben eine Überlegenheit der MRT hinsichtlich der Detektion und Charakterisierung von Leberläsionen gegenüber der abdominalen Computertomographie [46,61, 85,86,87,88,91,103,115]. Die Erkennbarkeit (Detektion) sowie der Kontrast zum gesunden Lebergewebe konnten durch die Anwendung unspezifischer Kontrastmittel jedoch nicht wesentlich verbessert werden [67].

Bislang standen für die durch Kontrastmittel unterstützte Leber-MRT lediglich Kontrastmittel zur Verfügung, die schon während des initialen Perfusionsdurchgangs durch die Leber aus dem intravaskulären Raum in den extravaskulär-interstitiellen Raum übergehen. Dadurch kann es, wie bei konventionellen Röntgenkontrastmitteln, zu einer unspezifischen Aufnahme im Tumorgewebe kommen. Hieraus resultiert ein geringerer Kontrast zwischen Tumor und Lebergewebe. Wird der optimale Zeitpunkt zur Bildgebung nach Kontrastmittelapplikation verpasst, kann der Leber-Tumor-Kontrast noch unter der Nativbildgebung liegen. So beschrieben Hamm und Wolf am Beispiel des leberunspezifischen Kontrastmittels Gd-DTPA (Magnevist) eine deutliche Abnahme des Leber-Tumor-Kontrastes bereits 10 min nach Kontrastmittelapplikation [33]. In einer weiteren Studie verglichen Hamm und Mahfouz native mit dynamischen Sequenzprotokollen nach Gd-DTPA-Bolusapplikation. In dieser Studie zeigte sich keine signifikante Zunahme der Detektionsraten nach Kontrastmittelgabe [29]. Reimer und Rummeny zeigten eine Kontrastmittelaufnahme in Lebermetastasen und Lebertumoren bereits in der Frühphase (30s) der Gd-DTPA unterstützten Untersuchung und eine hieraus resultierende Reduktion des Tumorkontrastes im Vergleich zu den Nativbildern.

Der Vorteil der MRT-Bildgebung mit unspezifischen Kontrastmitteln wie Gd-DTPA wurde vor allem in der Analyse des Enhancements in der arteriellen und portalen Phase der Kontrastmittelperfusion gesehen. Typische Charakteristiken in der Perfusion können die Tumordifferenzierung bzw. Charakterisierung verbessern [84]. So konnten Pirovano und Vanzulli et al nach Analyse von Gd-DTPA-verstärkten, dynamischen Bildserien eine verbesserte Charakterisierung und erhöhte diagnostische Sicherheit von benignen und malignen Leberläsionen im Vergleich zur nativen MRT feststellen. In späten Aufnahmen nach Kontrastmittelgabe konnte jedoch ebenfalls keine signifikante Verbesserung der Charakterisierung im Vergleich zur Nativdiagnostik gezeigt werden [64].

Wegen des zu erwartenden Gewinns an diagnostischer Sicherheit und Erkennbarkeit von fokalen Leberläsionen wurden gezielt neue leberspezifische MR-Kontrastmittel mit Aufnahme in Hepatozyten oder in das endotheliale System (RES) entwickelt (siehe auch Kapitel 1.6.). Eines des ersten, aus Eisenoxidpartikeln bestehenden RES-spezifische Kontrastmittels ist das in den USA bereits zugelassene Feridex (Advanced Magnetics, Cambridge, Mass). Klinische Studien mit Feridex zeigen ein verbessertes Kontrast-zu-Rauschverhältnis und eine erhöhte Läsionsdetektion in T2-gewichteten Untersuchungen im Vergleich zu Nativaufnahmen [6,62,75,92,106]. Vergleichsstudien zwischen einer Ferridex-verstärkten MRT-Bildgebung und der CT-arterio-portographie zeigen vergleichbare Detektionsraten von Lebermetastasen [92]. Nachteile der RES-spezifischen, auf Eisenoxidpartikeln basierenden Kontrastmittel ergeben sich aus der langen Infusionszeit (30 Minuten). Eine dynamische Untersuchung der Tumorperfusion ist daher nicht möglich. Somit eignen sich die RES-spezifischen Kontrastmittel vor allem zur Detektion von Lebermetastasen.

Das bisher einzige in den USA zugelassene Hepatozyten selektive Kontrastmittel ist Mangafodipir Trisodium (Mn-DPDP). Nach langsamer Perfusion von 1 Minute scheint Mn-DPDP eine bessere Erkennbarkeit und erhöhten Tumorkontrast zu ermöglichen [48]. Wie bei den RES-spezifischen Kontrastmitteln ist aufgrund der langen Infusionszeit eine dynamische Untersuchung jedoch nicht möglich.

In der Phase I der klinischen Prüfung konnten Hamm und Staks an 44 gesunden Probanden unmittelbar nach Bolusgabe von 10, 25, 50 und 100  $\mu\text{mol}$  Gd-EOB-DTPA/kg eine homogene Kontrastmittelaufnahme in gesundes Lebergewebe nachweisen [48]. In tierexperimentellen Studien konnte für das in dieser Studie untersuchte Gd-EOB-DTPA ein, im Vergleich zum unspezifischen Gd-DTPA, deutlich erhöhter und lang anhaltender Tumorkontrast bis 50 min nach Kontrastmittelapplikation nachgewiesen werden. So zeigten Clement und Mitarbeiter anhand Lebermetastasen eines Adenokarzinoms im Rattenmodell einen im Vergleich zu Gd-DTPA deutlich erhöhten Tumorkontrast unmittelbar nach Injektion von Gd-EOB-DTPA. Bereits 3 Minuten nach Bolusgabe von 0,1 mmol/kg Gd-DTPA sank das Kontrast-zu-Rauschverhältnis deutlich im Vergleich zur Nativuntersuchung. Demgegenüber kam es nach Injektion von 0,1 mmol/kg Gd-EOB-DTPA zu einem Anstieg des Kontrast-zu-Rauschverhältnisses um 20% bereits 5 Minuten nach KM Applikation [15].

## 4.1 Quantitative Ergebnisse Nativdiagnostik

Als Voraussetzung für eine gute Bildqualität berücksichtigten Edelstein und Mitarbeiter bereits 1983 das Signal-Rausch- und Kontrast-Rausch-Verhältnis zur Berechnung des Gewebekontrastes. Hohe Werte für das S/R-Verhältnis gelten seither als Marker für eine gute Bildqualität [21].

Die Signalintensitätsmessungen der Nativdiagnostik zeigten für die von uns verwendete SE-Sequenz mit einer Akquisitionszeit von 4,28 Minuten ein S/R-Verhältnis von  $27,9 \pm 12,3$ . Die GRE-Sequenz ohne den Einsatz der phased-array-Spule erreicht mit einem S/R-Verhältnis von  $30,8 \pm 8,7$  vergleichbare Ergebnisse wie die SE-Sequenz. Ein signifikanter Unterschied konnte hier nicht festgestellt werden ( $p>0,548$ ). Vergleichbare Studien von Gauger und Mitarbeiter bestätigen diese Ergebnisse [26].

Der Einsatz der GRE-Sequenz mit pa-Spule führt trotz geringerer Signalausbeute des Lebergewebes (SI-Leber) im Vergleich zu SE- und GRE-body-Spule durch Reduktion des Hintergrundrauschens zur einem signifikant höheren S/R Verhältnis. Trotz der inhomogeneren Signalverteilung der Leber der pa-Spule bietet die spulenbedingte

höhere Auflösung der pa-Spule eine bessere Differenzierbarkeit kleinsten anatomischer Strukturen.

Hinsichtlich des errechneten K/R-Verhältnisses zeigte die GRE-Sequenz mit pa-Spule ein hoch signifikant besseres Ergebniss als die GRE-Sequenz ohne pa-Spule und die SE-Sequenz ( $p<0,0001$ ). Die GRE-Sequenz mit pa-Spule erzielt somit eine Kontrastzunahme von 280% im Vergleich zur Bildgebung ohne Einsatz der pa-Spule. Durch die Verwendung der pa-Spule kann somit eine wesentlich bessere Leber-Tumor-Abgrenzbarkeit erreicht werden. Entgegen den Ergebnissen von Taupitz und Mitarbeitern konnten wir keine signifikanten Unterschiede im Kontrastverhalten zwischen der SE-Sequenz und der GRE-Sequenz ohne Einsatz der pa-Spule feststellen ( $p=0,548$ ). Eine Erklärungsmöglichkeit des Ergebnisses von Taupitz und Mitarbeitern ist die Verwendung einer längeren Relaxationszeit von 162msec (in unserer Studie 124msek.), einem größeren Flipwinkel von  $80^\circ$  (bei uns  $75^\circ$ ) und einer größeren Bandbreite von 390Hz/Pixel (bei uns 130Hz/Pixel) bei der GRE-Bildgebung, wobei die übrigen Bildparameter wie field of view und Bildmatrix nahezu identisch waren [99].

## 4.2 Quantitative Ergebnisse nach Gd-EOB-DTPA

Unsere quantitativen Daten der Signal-zu-Rausch-Verhältnisse (S/R) bestätigen die effektive Signalerhöhung der Leber durch Gd-EOB-DTPA. In unserem Patientenkollektiv konnte bereits 45 Sekunden nach Bolusapplikation der Dosis 12,5  $\mu\text{mol}/\text{kg}$ , 25  $\mu\text{mol}/\text{kg}$  und 50  $\mu\text{mol}/\text{kg}$  eine hochsignifikante ( $p<0,001$ ) Erhöhung der Lebersignalintensität festgestellt werden. Der Anstieg in der frühen Phase der Kontrastmittelverteilung folgte bis 90 Sekunden post KM einer dosisabhängigen Kinetik und zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Dosisgruppen ( $p<0,05$ ). Die Signalintensität für gesundes Lebergewebe betrug, im Vergleich zu den Ausgangswerten der Nativdiagnostik, 90 Sekunden nach Bolusgabe 97% in der 50  $\mu\text{mol}$ , 53% in der 25  $\mu\text{mol}$  und 32,2% in der 12,5  $\mu\text{mol}$  Gruppe. Im weiteren zeitlichen Verlauf (2, 3, 4, 5, 8, 10, 20, und 45 Minuten post KM) bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Dosisgruppen. Die erhöhte Signalintensität der Leber blieb plateauartig bis zum letzten Untersuchungszeitpunkt (45 min nach KM-Applikation) erhalten. Unsere Ergebnisse bestätigen die schon von Hamm und

Mitarbeiter in der Phase I der klinischen Prüfung beschriebene deutliche Erhöhung der Signalintensität für gesundes Lebergewebe unmittelbar (45 sek.) nach Kontrastmittelgabe. Hamm konnte eine erhöhte plateauartige Signalintensität der Leber nach Gd-EOB-DTPA Bolusapplikation bei einer Dosis von 10  $\mu\text{mol}/\text{kg}$  über 90 Minuten sowie nach 25 und 50  $\mu\text{mol}/\text{kg}$  über 2 Stunden nachweisen [31]. Abweichend von den Ergebnissen von Hamm und Mitarbeiter konnten wir keinen signifikanten Unterschied zwischen den Dosisgruppen zum Untersuchungszeitpunkt 20 und 45 min post KM feststellen. Die Ergebnisse von Vogl und Mitarbeiter aus der Phase II der klinischen Prüfung bestätigen hingegen unsere Ergebnisse und zeigen ebenfalls einen dosisabhängigen Anstieg der Lebersignalintensität nach 45 Sekunden sowie eine dosisunabhängige plateauartige prolongierte Erhöhung bis 45 min nach Bolusapplikation der Dosis 12,5 , 25 und 50  $\mu\text{mol}/\text{kg}$  Gd-EOB-DTPA.

Trotz der relativen Kontrastmittelaufnahme der einzelnen Tumorentitäten resultierte durch die hohe Signalintensität des gesunden Lebergewebes bereits 90 Sekunden post KM ein signifikant ( $p<0,05$ ) erhöhtes K/R für die untersuchten Metastasen, hepatzellulären Karzinome, fokal nodulären Hyperplasien und Hämangiome. Im weiteren zeitlichen Verlauf der dynamischen Perfusionstudie (120, 180, 240, 300, 480, 600 Sekunden post KM) blieb das K/R der genannten Läsionen signifikant zur Nativunteruchung erhöht.

Somit bestätigen unsere Ergebnisse der dynamischen Untersuchung hier das bereits in tierexperimentellen Studien nachgewiesene leberspezifische Kontrastverhalten von Gd-EOB-DTPA. So konnten Clement und Mitarbeiter anhand von Lebermetastasen eines Adenokarzinoms im Rattenmodell einen im Vergleich zu Gd-DTPA deutlich erhöhten Tumorkontrast unmittelbar nach Injektion von Gd-EOB-DTPA feststellen [15].

Ein Abfall des Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisses im Vergleich zur Nativuntersuchung konnte im Verlauf der dynamischen Untersuchung in unserem Patientenkollektiv nicht festgestellt werden. Dieser im Verlauf von dynamischen Untersuchungen auftretende Abfall des K/R kann sich negativ auf die Erkennbarkeit von Leberläsionen auswirken und wurde in zahlreichen klinischen Studien mit dem leberunspezifischen Kontrastmittel Gd-DTPA beschrieben [10,29]. Hier besteht unserer Meinung nach ein wesentlicher Vorteil in der Bildgebung mit Gd-EOB-DTPA im Vergleich zur Bildgebung mit unspezifischen Kontrastmitteln wie Gd-DTPA. Somit führt die kontrastmittelverstärkte Bildgebung mit Gd-EOB-DTPA bereits unmittelbar nach Bolusgabe zu einem lang

anhaltenden Tumor-Leber-Kontrast und einer hiermit verbesserten Abgrenzbarkeit der Läsionen.

Inwieweit die Analyse der frühen Kontrastmittelaufnahme nach Gd-EOB-DTPA zu einer verbesserten Gewebsdifferenzierung führt, konnte aufgrund der geringen Fallzahl in unserer Studie nur exemplarisch gezeigt werden. So konnte bei einigen der von uns untersuchten Metastasen ein typisches Ring-Enhancement festgestellt werden (Abb. 7). Zwei der von uns untersuchten Hämangiome zeigten eine typische Kontrastmittelanreicherung von peripher nach zentral (sog. Irisblenden-Phänomen) Reimer und Mitarbeiter sowie Vogl und Mitarbeiter konnten im Rahmen ihrer Untersuchungen ebenfalls typische, aus der Bildgebung mit unspezifischen Kontrastmitteln bekannte, Perfusionsmuster feststellen [66].

Die Darstellung der Kontrast-zu-Rauschverhältnisse in den statischen Aufnahmen 20 und 45 min post KM in Abhängigkeit von der Tumorartdiagnose zeigte die höchsten Werte für Metastasen (n=8), hepatzellulären Karzinome (n=5) und Hämangiome (n=4). Demgegenüber zeigten die untersuchten fokal nodulären Hyperplasien aufgrund ihrer prolongierten Kontrastmittelaufnahme ein deutlich geringeres K/R 20 und 45 min nach Kontrastmittelgabe. Aufgrund der geringen Fallzahl der einzelnen Tumorentitäten konzentrierte sich die statistische Auswertung auf die beiden größten Einzelgruppen der Metastasen und hepatzellulären Karzinome. Hinsichtlich des K/R profitiert vor allem die Darstellung der Metastasen aufgrund ihres geringen Enhancement von der Kontrastmittelgabe. So lag die Signalintensität des Läsionsgewebes der untersuchten Metastasen 20 und 45 min post KM signifikant ( $p \leq 0,05$ ) unter denen der hepatzellulären Karzinome. Das K/R der untersuchten Metastasen lag 20 und 45 Minuten post KM bei allen Sequenz-Spulen-Kombinationen signifikant über der Nativuntersuchung ( $p \leq 0,05$ ). Bei den hepatzellulären Karzinomen konnte bei Verwendung der SE-Sequenz 20 und 45 min post KM keine signifikante Erhöhung der K/R im Vergleich zur Nativuntersuchung festgestellt werden. Das K/R der GRE-Sequenz mit G-Spule lag 20 und 45 min post KM signifikant über der Nativuntersuchung. Bei Verwendung der GRE-Sequenz mit pa-Spule lag das K/R erst 45 min post KM signifikant über der Nativuntersuchung.

Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen auch Reimer und Mitarbeiter im Rahmen der multizentrischen Studie der klinischen Prüfung Phase II. Die von Reimer und Mitarbeiter untersuchten Metastasen zeigten ebenfalls ein dosisunabhängiges geringes Enhancement zum Untersuchungszeitpunkt 20 und 45 min post KM mit einem hieraus resultierenden signifikanten Anstieg des K/R im Vergleich zur Nativuntersuchung. Abweichend von unseren Ergebnissen konnte Reimer und Mitarbeiter bei den untersuchten hepatozellulären Karzinomen aufgrund der prolongierten Kontrastmittelaufname der Tumoren 20 und 45 min post KM keine signifikante Erhöhung der K/R im Vergleich zur Nativuntersuchung feststellen [68]. Unserer Meinung nach liegt dem stark unterschiedlichen Aufnahmeverhalten der hepatozellulären Karzinome der jeweilige histologische Differenzierungsgrad (niedrig, mittel, hochdifferenziertes Karzinom) der Tumoren zugrunde. Aufgrund der geringen Fallzahl der untersuchten hepatozellulären Karzinome (n=5) konnten wir jedoch keinen Zusammenhang zwischen dem Differenzierungsgrad des hepatozellulären Karzinoms und dem Kontrastmittelenhancement feststellen. Marchal und Mitarbeiter konnten an experimentellen Lebertumoren ein positives Kontrastmittelenhancement bei hochdifferenzierten hepatozellulären Karzinomen im Vergleich zu niedrig differenzierten Karzinomen zeigen.

Entsprechend unseren Ergebnissen konnten Reimer und Mitarbeiter keine signifikanten Unterschiede des K/R zwischen den einzelnen Dosierungen 20 und 45 Minuten nach Injektion von Gd-EOB-DTPA feststellen [68]. Die niedrigste Dosis von 12,5  $\mu$ mol Gd-EOB-DTPA war in unserem Patientenkollektiv ausreichend für eine suffiziente Verbesserung der Leber-Läsion- Kontraste. Die optimale Dosis ist jedoch in weiteren Studien der Phase III der Kontrastmittelprüfung zu evaluieren. Unsere Datenlage lässt jedoch vermuten, dass die effektive, für eine suffiziente MR-Bildgebung nötige Gd-EOB-DTPA Dosis deutlich unter der Dosis vergleichbarer Kontrastmittel wie z.B. Gd-BOPTA (50-100  $\mu$ mol/kg) liegt.

Die K/R aller untersuchten Läsionen unabhängig von der Tumorart zeigte zu den späten Untersuchungszeitpunkten 20 und 45 Minuten nach Kontrastmittelgabe für beide GRE-Sequenz-Spulen-Kombinationen hoch signifikant ( $p \leq 0,01$ ) höhere Werte im Vergleich zur Nativuntersuchung. Demgegenüber zeigte die SE-Sequenz erst 45 min

post KM ein signifikant höheres K/R im Vergleich zur Nativuntersuchung. Ausschlaggebend war auch hier das erhöhte Hintergrundrauschen der SE-Sequenz im Vergleich zur GRE-Bildgebung.

Der Sequenzvergleich zwischen der konventionellen SE- und GRE-Sequenz mit und ohne pa-Spule ergab 20 und 45 post KM hinsichtlich des K/R ebenfalls die besten Ergebnisse für die GRE-Sequenz mit pa-Spule gegenüber der GRE-Sequenz (body-coil) und SE-Sequenz. Analog zu den Ergebnissen des S/R lagen die K/R bei der GRE-Sequenz auch ohne den Einsatz der pa-Spule hochsignifikant ( $p \leq 0,0001$ ) über denen der SE-Sequenz. Reimer und Mitarbeiter erhielten ebenfalls bei Gd-EOB-DTPA-Applikation die besten Ergebnisse für die GRE-Bildgebung. Eine pa-Spule kam hier jedoch nicht zum Einsatz [68].

### 4.3 Qualitative Ergebnisse

Vor dem Hintergrund verbesserter chirurgischer Möglichkeiten in der Therapie fokaler Leberläsionen ist für die Therapieentscheidung sowie Operationsplanung neben einer verbesserten Artdiagnose und Tumordarstellung vor allem die Darstellung kleiner Läsionen und hier vor allem kleiner Metastasen notwendig [18,41,60]. Grundlage für ein gutes Detektionsergebnis fokaler Leberläsionen sind eine artefaktarme Bild-darstellung sowie ein guter Gewebskontrast zwischen Läsionsgewebe und Leber-parenchym. Aufgrund der langen Akquisitionszeiten der konventionellen SE-Sequenz entstehen bei der Diagnostik des Oberbauches vor allem Bewegungsartefakte, hervorgerufen durch Atemexkursion, Herzschlag und Peristaltik. Während die von Herz und Gefäßen hervorgerufenen Pulsationsartefakte durch Sättigungsimpulse häufig supprimiert werden können, leidet die Darstellung der Leber vor allem durch die Verschiebung der Organgrenzen aufgrund der Atemexkursion. Korin und Mitarbeiter konnten eine deutliche Kontrastreduktion sowie Konturdoppelungen (ghost-Artefakte) aufgrund einer Organverschiebung in kranio-kaudaler Richtung um bis zu vier Zentimetern nachweisen [45].

Zur Reduktion der Artefakte durch Atemexkursionen sind eine Vielzahl von Techniken wie Atemtriggerung, Atemgating, Reordering of phase encoding (=Rope), Respiratory-sorted phase encoding (=RSPS), gradient-moment-nulling sowie die Methode der

mehrfachen Bildmittelung mit unterschiedlichem Erfolg eingesetzt worden [3,22,44,55,100]. Durch die Einführung der Schnellbildverfahren, die Akquisitionen während eines Atemstillstandsintervalls ermöglichen, konnten die Bewegungsartefakte durch Atemexkursionen deutlich reduziert werden.

Die in unserer Studie angewandte FLASH-(fast-low-angle-shot) Sequenz wurde von HAASE und Mitarbeitern 1986 erstmals beschrieben und zeigte ihre Überlegenheit in Vergleichstudien mit anderen T1-gewichteten Schnellbildverfahren (RASE:rapid-acquisition-spin-echo, Turbo FLASH). Die Anwendung der GRE-Sequenz wurde daher gerade zur Untersuchung abdomineller Organe während einer Atempause vielfach empfohlen und führte zu einer signifikanten Reduktion der Bewegungsartefakte gegenüber der konventionellen SE-Sequenz [25,27,36,89,99].

Die Beurteilung des Artefaktverhaltens der Sequenzen unserer Studie zeigt ebenfalls eine klare Überlegenheit der in Atempause durchgeführten GRE-Sequenzen gegenüber der SE-Sequenz. Die durch Atemexkursionen, Gefäßpulsation, Herzbewegung und Darmperistaltik hervorgerufenen Artefakte konnten aufgrund der kurzen Aquisitionszeit von 18 Sekunden der GRE-Sequenz deutlich reduziert werden. Hinsichtlich der durch Atemexkursion hervorgerufenen Bewegungsartefakte konnte eine artefaktfreie Darstellung bei Verwendung der GRE-Sequenz mit der pa-Spule in 74% bzw. 65% bei der GRE-Sequenz mit G-Spule erreicht werden. Demgegenüber war die Bildqualität der SE-Sequenz in 85% von Atemartefakten beeinflusst. Die durch Herzpulsation hervorgerufenen Artefakte traten bei Verwendung der GRE-Sequenz mit pa-Spule in 22% bzw. bei Verwendung der GRE-Sequenz mit G-Spule in 35% auf. Demgegenüber war die Bildqualität der SE-Sequenz in 83% von Artefakten durch Herzpulsation beeinflusst.

Die durch Darmperistaltik verursachten Artefakte konnten bei Anwendung der GRE-Sequenzen im Vergleich zur SE-Sequenz ebenfalls deutlich reduziert werden. Hier wurde bei den GRE-Sequenzen eine artefaktfreie Darstellung in 72%, bei der SE-Sequenz nur in 26% erreicht.

Demnach konnte bei der Beurteilung des Einflusses der Artefakte auf die diagnostische Sicherheit ebenfalls eine Überlegenheit der GRE-Sequenz gegenüber der SE-Sequenz gezeigt werden, wobei der Einsatz der pa-Spule eine weitere Steigerung erbrachte. So zeigte die Beurteilung beider Begutachter für die SE-Sequenz in 52% einen negativen Einfluss der Artefakte auf die diagnostische Sicherheit. Demgegenüber wurde dies bei

Verwendung der GRE-Sequenz mit G-Spule nur in 28%, bei Verwendung der GRE-Sequenz mit pa-Spule nur in 11% festgestellt.

Neben der Verbesserung der Bildqualität durch optimierte Sequenzprotokolle und verbesserter Spulentechnik sollte der Einsatz neuer leberspezifischer Kontrastmittel die Detektion fokaler Leberläsionen verbessern. Das in der Routinediagnostik weit verbreitete unspezifische Kontrastmittel Gd-DTPA kann vor allem durch Analyse des Tumorenancements in der arteriellen Anflutungsphase des Kontrastmittels zu einer verbesserten Artdiagnose beitragen [32,50,112,115]. Aufgrund des unspezifischen Verteilungsmusters von Gd-DTPA besteht jedoch für die verbesserte Darstellung nach Kontrastmittelgabe ein sehr enges Zeitfenster im Rahmen einer dynamischen Untersuchung. Eine verspätete Bildgebung kann hier sogar zu einer Verschlechterung des Tumorkontrastes führen. Zudem wurden besonders bei der Untersuchung kleiner Läsionen unter 1 cm gleichartige Perfusionsmuster bei unterschiedlichen Histologien (z.b. Hämangiome, Adenome, fokal noduläre Hyperplasien, Metastasen und heptozelluläre Karzinome) festgestellt [32,50,112,115]. Inwieweit die Anwendung leberspezifischer Kontrastmittel die Spezifizierung und Artdiagnose kleiner Läsionen verbessern kann, ist noch nicht abzusehen.

Bei unseren Untersuchungen konnten wir 20 und 45 Minuten nach Bolusapplikation von 12,5, 25 und 50 $\mu$ mol/kg Gd-EOB-DTPA für alle Sequenz-Spulen-Kombinationen eine erhöhte Detektionsrate fokaler Leberläsionen im Vergleich zur Nativuntersuchung feststellen. Der Anteil richtig positiv erkannter Leberläsionen stieg für die SE-Bildgebung im Vergleich zur Nativbildgebung um 19,2% (20min) bzw. 16% (45 min post KM), für die GRE-Sequenz mit G-Spule um 8,5% (20 min) bzw. 17,5% (45 min post KM), sowie für die GRE-Sequenz mit pa-Spule um 8,5 (20 min) bzw. 13% (45min post KM). Die besten Detektionsergebnisse, unabhängig von der Läsionsgröße, wurden mit 70,5% (20 min post-KM) bzw. 75% (45 min post-KM) in der GRE-Bildgebung mit pa-Spule erreicht. Somit bestätigen hier die qualitativen Daten der Begutachter die quantitativen Ergebnisse der Kontrast-zu-Rausch-Messung, in der ebenfalls die -signifikant höchsten Werte für die GRE-Sequenz mit pa-Spule erzielt wurden.

Die verbesserte Detektion nach Gd-EOB-DTPA-Applikation kommt vor allem bei der Betrachtung der Läsionen kleiner 1 cm zum Ausdruck. So konnte die Detektion kleiner Läsionen 45 min post KM im Vergleich zur Nativdiagnostik für die SE-Bildgebung um 46%, für die GRE-Sequenz mit G-Spule um 26,9% und für die GRE-Sequenz mit pa-

Spule um 19,2 % verbessert werden. Hinsichtlich der Anzahl richtig positiv erkannter kleiner Läsionen unter 1cm nach Kontrastmittelgabe besteht hier kein Unterschied zwischen den verwendeten Sequenz-Spulen-Techniken. So beträgt die Detektionsrate kleiner Läsionen 45min post KM sowohl für die SE- sowie GRE-Sequenz mit pa- und Ganzkörperspule 69,2%. Die Dosis 12,5 mmol/kg erwies sich als aussreichend für die Detektion. Für die höheren Kontrastmitteldosen 25 und 50mmol/kg ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Detektionsrate . Unsere Daten werden hier auch von der Literatur bestätigt. Reimer und Rummeny und Mitarbeiter beschrieben im Rahmen der multizentrischen Studie Phase II ebenfalls eine signifikante Zunahme erkennbarer Läsionen nach Kontrastmittelgabe aller drei Dosen, wobei die Dosis 12,5 µmol/kg für die Detektion als ausreichend gezeigt wurde. Hinsichtlich der Anzahl erkennbarer Läsionen bestand, wie bei unseren Daten ebenfalls, kein signifikanter Unterschied zwischen der GRE- und der konventionellen SE-Bildgebung nach Kontrastmittelgabe.

Hier scheint nach unserer Meinung ein großer Vorteil der kontrastmittelunterstützten Bildgebung mit Gd-EOB-DTPA zu liegen. Während in der Nativdiagnostik die GRE-Bildgebung mit pa-Spule hinsichtlich der Detektion deutlich der SE-Bildgebung und der GRE-Bildgebung mit G-Spule überlegen ist, kann durch die Kontrastmittelgabe gerade für die konventionelle SE-Sequenz sowie die GRE-Sequenz mit G-Spule eine deutliche Steigerung der Läsionserkennung erreicht werden. Somit kann auch ohne den Einsatz eines Spulensystems wie der phased-array-Technik eine Verbesserung hinsichtlich der Detektion von Leberläsionen erreicht werden.

Die Qualitätsunterschiede der Sequenz-Spulen-Kombinationen kommen vor allem bei der Beurteilung der Abgrenzbarkeit und Strukturdarstellung der Läsionen zum Ausdruck. Für alle Sequenz-Spulen-Kombinationen ergeben unsere Daten eine Verbesserung der Läsions- Abgrenzbarkeit und Strukturdarstellung 20 und 45 min nach Kontrastmittelgabe. Zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten konnten keine Unterschiede festgestellt werden. Bezuglich beider Merkmale ist die GRE-Sequenz mit pa- und Körperspule der konventionellen SE-Sequenz überlegen (siehe oben). Während in der Nativdiagnostik hinsichtlich der Abgrenzbarkeit und Strukturdarstellung die GRE-Sequenz mit G-Spule und die SE-Sequenz vergleichbare Ergebnisse zeigen, erhält die GRE-Sequenz 20 und 45 Minuten post KM einen deutlich

höheren Anteil sehr guter Bewertungen gegenüber der SE-Sequenz. Die GRE-Sequenz mit pa-Spule ist 20 und 45 min post-KM der GRE-Sequenz mit G-Spule bezüglich beider Merkmale leicht überlegen. Die Bewertung beider Begutachter entspricht hier den quantitativen Ergebnissen der Kontrast-zu-Rausch-Messung, welche ebenfalls im Gegensatz zur Nativbildgebung in der kontrastmittelverstärkten Bildgebung eine Überlegenheit der GRE-Sequenz mit G-Spule gegenüber der SE-Sequenz zeigte.

#### **4.4 Kontrastmittelverträglichkeit**

Unserer Datenlage nach ist Gd-EOB-DTPA ein sehr gut verträgliches Kontrastmittel. In unserem Patientenkollektiv konnten unmittelbar nach Kontrastmittelgabe sowie in den Nachuntersuchungen (4, 24 und 48 Stunden) keine allergischen Reaktionen oder neu aufgetretenen Beschwerden beobachtet werden. Die Laboruntersuchungen der Blut- und Urinproben ergaben keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zur Untersuchung vor Kontrastmittelgabe. Somit können wir die Ergebnisse der Phase I der Kontrastmittelprüfung bestätigen. Hamm und Mitarbeiter zeigten in einer präklinischen Studie der Phase I mit einer Placebo-Kontrollgruppe eine sehr gute Verträglichkeit nach Applikation von 10, 25 und 50  $\mu$ mol/kg. Allergische Reaktionen sowie Nebenwirkungen hinsichtlich der Veränderung der hämatologischen, renalen und hepatobiliären Parameter traten hier ebenfalls nicht auf. Auch späte Reaktionen auf die Kontrastmittelgabe konnten in dem Nachuntersuchungszeitraum von 2 Wochen nicht beobachtet werden [31].

## 5 Zusammenfassung

Der Stellenwert der MRT bei der Detektion und Diagnostik von fokalen Leberläsionen wurde in zahlreichen Vergleichsstudien bestätigt. Neue Sequenz-Techniken wurden zur Optimierung der Bildgebung entwickelt. Die Anwendung schneller T1-gewichteter artefaktarmer Sequenzen für die Detektion und Diagnostik von fokalen Leberläsionen hat mittlerweile Einzug in die Routinediagnostik gehalten. Die aufgrund ihrer langen Untersuchungszeit gegenüber Bewegungsartefakten anfälligeren konventionelle SE-Bildgebung konnte jedoch bisher nicht durch die schnelle Gradient-Echo-Bildgebung ersetzt werden. Erst die Einführung von Oberflächenspulen, wie die in dieser Studie angewendete zirkulär-polarisierte array-Abdomenspule, ermöglichte ein der konventionellen SE-Bildgebung vergleichbares Signal- und Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis für die GRE-Bildgebung.

Seit Einführung der MRT-Kontrastmittel kommt diesen auch eine wachsende Bedeutung bei der Untersuchung der Leber zu. Zur kontrastmittelverstärkten Bildgebung der Leber standen zunächst unspezifische Kontrastmittel wie z.B. Gd-DTPA zur Verfügung. Probleme bei der Detektion von fokalen Leberläsionen entstanden vor allem durch die unspezifische und extrazelluläre Verteilung des Kontrastmittels in die Läsion und in das gesunde Leberparenchym. Hierdurch kann es, je nach Vaskularisierung der Läsion, sogar zu einer Verschlechterung des Tumorkontrastes kommen.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wertigkeit des neuen leberspezifischen paramagnetischen Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA für die MRT von fokalen Leberläsionen anhand einer T1-gewichteten konventionellen SE-Sequenz und einem Gradient-Echo-Schnellbildverfahren vom Typ FLASH (fast-low-angle-shot) überprüft. Neben der verwendeten Sequenztechnik wurde der Einfluss einer optional erhältlichen, zirkular-polarisierten array-Abdomenoberflächenspule der Firma Siemens AG Erlangen auf die native und kontrastmittelverstärkte Bildgebung untersucht.

Die Untersuchung fand im Rahmen einer multizentrischen Phase II Studie der Schering AG statt. In unserer Klinik wurden 23 Patienten mit fokalen Leberläsionen untersucht.

Das Kontrastmittel zeigte in unserem Patientenkollektiv eine gute Verträglichkeit. Allergische Reaktionen wurden nicht beobachtet.

Als quantitativ messbares Kriterium der Bildqualität wurde das Signal-zu-Rausch- sowie das Kontrast-zu-Rauschverhältnis vor und nach Bolusgabe von 12,5 , 25 und 50  $\mu\text{mol}/\text{kg}$  Gd-EOB-DTPA erfasst.

In einer randomisierten verblindeten Begutachtung der Bildsequenzen durch zwei erfahrene Radiologen wurde die Erkennbarkeit (Detektion) und die diagnostische Sicherheit festgestellt sowie eine qualitative Bewertung hinsichtlich der häufigsten Bildartefakte vorgenommen.

Unsere Ergebnisse bestätigen die diagnostische Bedeutsamkeit von Gd-EOB-DTPA in der Detektion von fokalen Leberläsionen. Die erhobenen quantitativen und qualitativen Daten zeigen nach Kontrastmittelgabe eine deutlich bessere Abgrenzbarkeit der Läsionen aufgrund ihres erhöhten K/R sowie eine höhere Anzahl erkennbarer Läsionen. Eine Dosis von 12,5  $\mu\text{mol}/\text{kg}$  Gd-EOB-DTPA war in unserem Patientenkollektiv ausreichend für die suffiziente Detektion von Lebermetastasen. Die höheren Dosen erbrachten in unserer Studie keine weitere Verbesserung der Detektion und Darstellung der Läsionen.

Zur Detektion von Lebermetastasen sollte die Untersuchung 20-45 min nach Kontrastmittelapplikation erfolgen. Hier konnte für alle verwendeten Sequenz-Spulen-Kombinationen eine erhöhte Detektionsrate fokaler Leberläsionen im Vergleich zur Nativuntersuchung festgestellt werden. So zeigte die konventionelle SE-Sequenz eine Erhöhung der Detektionsrate richtig positiv erkannter Läsionen kleiner 1 cm um 46% nach Kontrastmittelapplikation. Die GRE-Sequenz mit Körperspule zeigte hier eine Steigerung um 26,9% und mit Oberflächenspule eine Steigerung der Erkennbarkeit kleiner Läsionen um 19,2 %. Trotz der verbesserten Darstellung nach Kontrastmittelapplikation zeigen die GRE-Sequenzen durch ihre kurze Akquisitionszeit (Atem angehalten) in der qualitativen Auswertung bessere Ergebnisse hinsichtlich der diagnostischen Sicherheit als die SE-Sequenz. So war die diagnostische Sicherheit der SE-Sequenz in 52% der beurteilten Bildsequenzen durch Artefakte negativ beeinflusst. Die GRE-Sequenz mit Körperspule war nur zu 28% und mit Oberflächenspule nur zu 11% in ihrer diagnostischen Sicherheit durch Artefakte beeinträchtigt.

Hinsichtlich der Signal-zu-Rausch- und Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisse zeigte die GRE-Sequenz mit Körperspule in der Nativbildgebung vergleichbare Ergebnisse wie die konventionelle SE Sequenz. In der kontrastmittelverstärkten Bildgebung erreichen die schnellen GRE-Sequenzen jedoch signifikant bessere Ergebnisse als die SE-Sequenz. Somit kann gerade in der kontrastmittelverstärkten Bildgebung auf die zeitintensive und artefaktanfällige konventionelle SE-Sequenz verzichtet werden.

Durch die Verwendung der zirkulär polarisierten Oberflächenpule kann durch die Reduktion des Hintergrundrauschen eine weitere Verbesserung der Signal-zu-Rausch- und Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisse für die GRE-Sequenzen erzielt werden.

Zur Analyse der Gewebsperfusion kann eine dynamische Untersuchung vorgeschaltet werden. Sie kann durch die Perfusionscharakteristik diagnostische Hinweise auf die Tumorart geben. Aufgrund der leberzellspezifischen Eigenschaft von Gd-EOB-DTPA ist neben der Vaskularisation der Läsion auch der histologische Ursprung der Läsion (lebereigen vs. leberfremd) für die Kontrastmittelaufnahme von Bedeutung. So zeigten in unserem Kollektiv die untersuchten Metastasen eine deutlich geringere Kontrastmittelaufnahme als die untersuchten fokal nodulären Hyperplasien oder hepatzellulären Karzinome. Diese Unterschiede in der Kontrastmittelaufnahme konnten auch 20 und 45 Minuten nach KM-Applikation beobachtet werden. Aufgrund der geringen Fallzahl der einzelnen Läsionen sind hier jedoch weitere Untersuchungen nötig.

Zusammenfassend kann durch die Untersuchung mit Gd-EOB-DTPA gerade in Verbindung mit schnellen GRE-Sequenzen eine deutliche Verbesserung der Darstellung von fokalen Leberläsionen unmittelbar nach KM-Gabe sowie auch in zeitlich späteren Aufnahmen erreicht werden. Eine genauere Evaluierung der diagnostischen Wertigkeit und Einsatz des Kontrastmittels für spezielle Fragestellungen wird in den folgenden klinischen Studien der Phase III überprüft werden müssen.

# 6 Anlagen

## 6.1 Bewertungsbogen

Random No :

EOB -Auswertung, Detection

---

1. Anzahl der Rundherde : **RLL** :

**LLL** :

2. Kleinster Rundherd : **cm** :

---

3. Einfluss der Artefakte auf die Bildqualität ? :

Graduierung:  
1 = hoch  
2 = mittel  
3 = gering

<b>Atemartefakte</b>	<input type="text"/>
<b>Pulsationsartefakte</b>	<input type="text"/>
<b>Herzbewegung</b>	<input type="text"/>
<b>Peristaltik</b>	<input type="text"/>

(Wenn keine Artefakte Feld freilassen)

4. Diagnostische Sicherheit (gleiche Graduierung) :

Diagnostische Sicherheit durch Artefakte beeinflußt ? **Ja / Nein**

---

5. Lesion Imaging :

Graduierung:  
1 = sehr gut  
2 = gut  
3 = befriedigend  
4 = schlecht

<b>Abgrenzbarkeit</b>	<input type="text"/>
<b>Strukturdarstellung</b>	<input type="text"/>

## 7 Literaturverzeichnis

1. Achord D, Brot F, Sly W. Inhibition of the rat clearance system for agalacto-orosomucoid by yeast mannans and by mannose. *Biochem Biophys Res Commun* (1977); 77:409-415
2. Baenzinger J, Maynard Y. Human hepatic lectin. *J Biol Chem* (1980); 255: 4607-4613
3. Bailes D.R., Giderdale D.J., Bydder G.M., et al. Respiratory ordered phase encoding (ROPE): a method for reducing respiratory motion artifacts in MR imaging. *J. Comput. Assist. Tomogr.* (1985); 9: 835.
4. Bellin MF, Zaim S, Auberton E et al. Liver metastases: safety and efficacy of detection with superparamagnetic iron oxide in MR imaging. *Radiology* (1994); 193: 657-663.
5. Bernardino ME, Young SW, Lee JKT, Weinreb JC. Hepatic MR imagin with Mn-DPPD: Safety, image quality, and sensitivity. *Radiology* (1992); 183:53-58.
6. Blakeborough A, Ward J, Wilson D,et al. Hepatic lesion detection at MR imaging: a comparative study with four sequences. *Radiology* (1997); 203: 759-765.
7. Bollow M, Taupitz M, Hamm B, Staks T, Wolf Kj, Weinmann HJ. Gadolinium-ethoxybenzyl-DTPA as a hepatobiliary contrast agent for use in MR cholangiography: results of an in vivo phase-I clinical evaluation. *Eur Radiol* (1997); 7(1):126-132
8. Brown T, Henderson L, Thorpe S, Baynes J. The effect of a-mannose terminal oligosaccharides on the survival of glycoproteins in the circulation. *Arch Biochem Biophys* (1978); 188: 418-428.
9. Bruel JM, Bellin MF, Bigot JM et al. Multicenter trial for detection of focal liver lesions with superparamagnetic iron oxide in MR imaging. *AJR* (1995)
10. Carr DH, Brown J, Bydder GM. Gadolinium-DTPA as a contrast agent in MRI: initial clinical experience in 20 patients. *AJR* (1984); 143:215-224.
11. Cavagna F, Maggioni F, Vicinanza E, de Haen C, Stark DD. Dynamic MR: Imaging of Blood-Born Liver Metastases in Rats after Bolus Administration of Gd-BOPTA/Dimeg. New York, SMRM (1992); 58
12. Cavagna F, Tirone P, Felder E, de Haen C. Gd-BOPTA/Dimeg: Anew contrast agent for magnetic resonance imaging. *Developments in Contrast Agent Resarch*. Eur Magn Reson Forum, Blonay (1991); 83-94.
13. Cavagna F, Tirone P, Felder E, de Haen C: Hepatobiliary contrast agents for MRI; in Ferrucci JT, Stark DD. *Liver Imaging: Current Trends*. Reading, Andover (1990); 384-393.
14. Chezmar JL, Rumancik W.M., Megibow A, Hulnick D, Nelson R, Bernardino M. Liver and abdominal screening in patients with cancer: CT versus MR imaging. *Radiology* (1988); 168: 43-47.
15. Clement O, Muhler A, Vexler V S, Kuwatsuru T, Berthezene Y, Rosenau W, Brasch RC. Comparison of Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA for contrast-enhanced MR imaging of liver tumors. *Journal of magnetic-resonance-imaging* (1993); 3(1):71-77
16. Clement O, Muhler A, Vexler V, Berthezene Yves Brasch RC. Gadolinium-ethoxybenzyl-DTPA, a new liver-specific magnetic resonance contrast agent. Kinetic and enhancement patterns in normal and cholestatic rats. *Invest Radiol* (1992); 27: 612-619.
17. Daldrup HE, Reimer P, Rummeny EJ et al. Neue superparamagnetische Eisenpartikel fur die MRT. Phase-II-Studie bei malignen Lebertumoren. *Radiologe* (1995); 35(8): 486-93.
18. Doci R, German L, et al. One hundred patient with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: analysis of prognostic determinants. *Br. J. Surgery*.(1991); 78: 797.

19. Duda SH, Laniado M, Kopp AF et al. Superparamagnetic iron oxide: detection of focal liver lesions at high-field-strength MR imaging. *J Magn Reson Imaging* (1994); 4(3): 309-14.
20. Edelman RR, Siegel JB, Singer A et al. Dynamic MR imaging of the liver with Gd-DTPA: initial clinical results. *Am J Roentgenol* (1989); 153
21. Edelstein WA, Bottomley PA, Hart HR, Smith LS, Signal, Noise and Contrast in Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Imaging. *J Comput Assist Tomogr* (1993); 73:391
22. Ehman RL, Mc Namara MT, Pallack M, et al. Magnetic resonance imaging with respiratory gating: Techniques and advantages. *AJR* (1984); 143: 1175.
23. Elizondo G, Weissleder R, Stark D, Guerra J, Garaza J, Fretz C, Todd L, Ferrucci J. Hepatic cirrhosis and hepatitis: MR imaging enhanced with superparamagnetic iron oxide. *Radiology* (1990); 174: 797-801.
24. Felmlee JP, Ehman RL, Spatial presaturation: a method for supressing flow artifacts and improving depiction of vascular anatomy in MR imaging. *Radiology* (1987); 164: 559.
25. Fretz CJ, Stark DD, Tissue Characterisation of Focal Lesions by Liver MR Imaging. In: Higer H.P., Bielke G. (Hrsg.) *Tissue Characterisation in MR Imaging*. Springer (1990); S.214.
26. Gauger J, Holzknecht NG, Lackerbauer CA, et al. Breathhold imaging of the upper abdomen using a circular polarized-array coil: comparsion with standard body coil imaging. *MAGMA* (1996); 4: 93-96.
27. Haase A, Frahm J, Matthaei D, et al. FLASH imaging: rapid NMR imaging using low flip-angle pulses. *J. Magn. Reson* (1986); 67: 217.
28. Hamm B, Reichel Vogel T et al. Superparamagnetische Eisenpartikel. Klinische Ergebnisse in der MR-Diagnostik von Lebermetastasen. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* (1996); 160(1): 52-8.
29. Hamm B, Mahfouz AE, Taupitz M, Mitchell DG, Nelson R, Halpern E, et al. Liver metastases improved detection with dynamic gadolinium enhanced MR imaging? *Radiology* (1997); 202(3): 677-82
30. Hamm B, Laniado M, Abdomen und Retroperitoneum. In Reiser M., Semmler W. (Hrsg.) *Magnetresonanztomographie*. (1992); Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New-York S. 483.
31. Hamm B, Staks T, Muhler A et al., Phase I clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a hepatobiliary MR contrast agent : safety, pharmacokinetics, and MR imaging. *Radiology* (1995); 195: 785-792
32. Hamm B, Thoeni RF, Gould RG et al. Focal liver lesions: characterization with nonenhanced and dynamic contrast material-enhanced MR imaging. *Radiology* (1994); 190(2):417-23.
33. Hamm B, Wolf K-J, Felix R, Conventional and rapid MRI of the liver with Gd-DTPA. *Radiology* (1987); 164: 313-321.
34. Hayes CE, Hattes N, Roemer PB, Volume Imaging with MR Phased Arrays. *Magnetic Resonance in Medicine* (1991); 18: 309.
35. Hayes CE, Roemer P B, Noise correlation in data simultaneously acquired from multiple surface coil arraxs. *Magnetic Resonance in Medicine* (1990); 16: 181
36. Helmberger T, Holzknecht N, Lackerbauer CA, et al. Array-Oberflächenspule und Atem-anhaltetechnik bei der MRT der Leber. *Radiologe* (1995); 35: 919.
37. Henning J, Nauerth A, Friedburg H, A fast imaging methode for clinical MR. *Magn Reson Med* (1986); 3:823
38. Hickman S, Shapiro L, Neufeld E. Arecognition marker required for uptake of a lysosomal enzyme by cultured fibroblast. *Biochem Biophys Res Commun* (1974) 57: 55-61
39. Holsinger-Bampton AE, Riederer SJ, Campeau NG et al., T1-weighted Snapshot Gradient-Echo MR Imaging of the Abdomen. *Radiology* (1991); 181: 25.
40. Hubbard A, Wilson G, Ashwell G, Stukenbrok H. An electron microscope autoradiographic study of the carbohydrate recognition systems in rat liver. *Cell Biol* (1997) 83:47-64.

41. Hughes KS, Simon RM, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of indications for resection. *Surgery* (1988); 103: 278.
42. Josephson L, Groman E, Menz L, Luis J, Bengele H. A functionalized superparamagnetic iron oxide colloid as a receptor directed MR contrast agent. *Magn Reson Imaging* (1990) 8: 637-646
43. Kawasaki T, Ashwell G. Chemical and physical properties of an hepatic membrane protein that specifically binds asialoglycoproteins. *J Biol Chem* (1976) 251: 1296-1302
44. Korin HW, Ehman RL, Motion-Artifact Supression Techniques, Chapter 12. In Higgins C.B., Hircak H., Helms C.A., *Magnetic Resonance Imaging of the Body*; Second Edition, Raven Press, New York: 217.
45. Korin HW, Ehman RL, Riederer S J, et al., Respiratory kinematics of the upper abdominal organs: A quantitative study. *Magn Reson Med* (1992); 23: 172.
46. Larson RE, Smelka RC, Bagley AS, Molina PL, Bron ED et al. Hypervascular malignant liver lesions; comparison of various MR imaging pulse sequences and dynamic CT. *Radiology* (1994); 192: 393-399.
47. Lauffer RB, Greif L, Stark DD et al. Iron-EHPG as an hepatobiliary contrast agent: initial imaging and biodistribution studies. *J Comput Assist Tomogr* (1985); 9: 431-438.
48. Liou J, Lee JK, Borello JA, Brown JJ. Diferentiation of hematomas from non-hepatomatous masses: use of MNDPDP-enhanced MR images. *Magn Reson Imaging* (1994); 12:71-79.
49. Madore B, Henkelman RM, Motion artifacts in fast-spinecho imaging. *J Magn Reson Imaging* (1994); 4: 577.
50. Mahfouz AE, Hamm B, Taupitz M et al. Hypervascular liver lesions: differentiation of focal nodular hyperplasia from malignant tumors with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* (1993); 186:133-138.
51. Malonde DE, Mc Grath FP, Optimizing the detection of colorectal liver metastases with the Canadian health care system. *Can. Ass. Of Radiology* (1993); 44: 5.
52. Marchal GY, von Hecke P, Demaerel P et al. Detection of liver metastases with superparamagneticiron oxides in 15 patients. *AJR* (1989); 152: 771-775.
53. Mc Cauley TR, Mc Carthy S, Lange R. Pelvic Phased Array Coil: Image Quality Assessment for Spin-Echo MR Imaging. *Magnetic Resonance Imaging* (1992); 10: 513
54. Mirowitz S A, Lee J K, Brown JJ, et al. Rapid aquisition spin-echo (RASE) MR imaging: a new technique for reduction of artifacts and acquisition time. *Radiology* (1990); 175:131
55. Mitchell DG, Vinitski S, Burk LD, Motion Artifact Reduction in MR imaging of the Abdomen: Gradient Moment Nulling versus Respiratory-sorted Phase Encoding. *Radiology* (1990); 169: 155.
56. Muhler A, Clement O, Saeed M, Lake JR, Stites DP, Berthezene Y, Brasch RC. Gadolinium-ethoxybenzyl-DTPA, a new liver-directed magnetic resonance contrast agent. Absence of acute hepatotoxic, cardiovascular, or immunogenic effects. *Invest Radiol* (1993); 28(1): 26-32.
57. Muhler A, Clement O, Vexler V, et al. Hepatobiliary enhancement with Gd-EOB-DTPA: comparison of spin-echo and STIR imaging for detection of experimental liver metastases. *Radiology* (1992); 184(1): 207-13
58. Muhler A, Heinzelmann I, Weinmann HJ. Elimination of Gd-EOB-DTPA in severely impaired liver and kidney excretory function. *Invest Radiol* (1994); 29: 213-216.
59. Muhler A, Oude Elferink RPJ, Weinmann HJ. Complete elimination of the hepatobiliary MR contrast agent in hepatic dysfunction; an experimental study using transport-deficient, mutant rats. *MAGMA* (1994); 1: 134-139.
60. Nordlinger B, Jaeck et al. Surgical resection of hepatic metastases: multicentric retrospective study by the French Association of Surgery. In *Treatment of Hepatic Metastases*. Paris, Springer (1992); 129-146.
61. Oi H, Murakami T, Kim T, et al. Dynamic MR imaging and early-phase helical CT for detection small of intrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* (1996); 366: 36-374.

62. Oudkerk M, van den Heuvel AG, Wielopolski PA, Schmitz Pim, Borel Rinke IHM, Wiggers T. Hepatic lesions: detection with ferumoxide-enhanced T1- weighted MR imaging. *Radiology* (1997); 203: 449-456.
63. Pavone P, Patrizio G, Buoni C et al. Comparison of Gd-BOPTA with Gd-DTPA in MR imaging of rat liver. *Radiology* (1990); 176: 61-64.
64. Pirovano G, Vanzulli A, Marti-Bonmati L, Grazioli L., Manfredi R, Greco A., Holzknecht N. Evaluation of the Accuracy of Gadobenate Dimeglumine-Enhanced MR Imaging in the Detection and Characterization of Focal Liver Lesions. *AJR* (2000); 175:1111-1120
65. Prieels J, Pizzo S, Glasgow L, Paulson J, Hill R. Hepatic receptor that specifically binds oligosaccharides containing fucosyl a 1-3 N-acetylglucosamine linkages. *Proc Natl Acad Sci* (1978) 75: 2215-2219.
66. Reimer P, Rummery EJ, Daldrup HE, et al. Enhancement characteristics of liver metastases, hepatocellular carcinomas, and hemangiomas with Gd-EOB-DTPA. *Eur. Radiol* (1997). 7, 275-280
67. Reimer P, Rummery EJ, Hamm B, Fortschritte in der Magnetresonanztomographie der Leber: Bedeutung ultraschneller Bildgebung und leberspezifischer Kontrastmittel. *Bildgebung* (1994); 61: 5-13.
68. Reimer P, Tombach B, Daldrup H, et al., Neue MR-Kontrastmittel in der Leberdiagnostik. *Radiologe* (1996); 36; 124-133.
69. Reimer P, Weissleder R, Lee A., Buettner S. Wittenberg J, Brady T. Asialoglycoprotein receptor function in benign liver disease: evaluation with MR Imaging. *Radiology* (1990) 177: 729-734
70. Reimer P, Weissleder R, Lee A. Wittenberg J, Brady T. Teceptor imaging: application to MR imaging of liver cancer. *Radiology* (1990) 177: 729-734.
71. Reinig JW, Dwyer AJ, Miller DL, et al. Liver metastasis detection: comparative sensitivities of MR imaging and CT scanning. *Radiology* (1987); 162:43.
72. Reiser M; Semmler W, (Hrsg.) *Magnetresonanztomographie*, Springer Verlag (2002)
73. Rocklage SM, Cacheris WP, Quay SC et al. Manganese (II) N,N'-dipyridoxylethylenediamine-N,N-diacetate 5,5''-bis(phosphate):synthesis and characerization of a paramagnetic chelate for magnetic resonance imaging enhancement. *Inorg Cehm* (1989); 28: 477-485.
74. Roemer PB, Edelstein WA, Hayes CE, et al. The NMR phased array. *Magnetic Resonance Medicine* (1990); 16: 192.
75. Ros PR, Freeny PC, Harms SE, et al. Hepatic MR imaging with ferumoxides : a multicenter clinical trial of the safety and efficacy in the detection of focal hepatic lesions. *Radiology* (1995); 196: 481-488.
76. Rummeny E, Ehrenheim C, Gehl HB, et al. Manganese-DPDP as a hepatobiliary contrast agent in the MR imageing of liver tumors: Results of clinical phase II trial in Germany including 141 patient. *Invest Radiol* (1992); 26: 879-886.
77. Rummeny E, Reimer P, Daldrup H, et al. Detektion von Lebertumoren. *Radiologe* (1995); 35: 252.
78. Rummeny E, Wernecke K, Saini S, Comparison between high-field-strength MR imaging and CT for screening of hepatic metastases: a receiver operating characteristic analysis. *Radiology* (1992); 182: 879-886.
79. Saini S. Should Gd chelates be used routinely for liver imaging? Questions and answers. *AJR* (1995); 164: 1550.
80. Schratter M, Kramer J, Prayer L.,et al. Linear versus zirkulär polarisierte Kopfspule – Vergleich am Phantom und in der Klinik. *Fortschr. Röntgenstr.* (1990) 153, 1: 92-
81. Schuhmann-Giampieri G, Schmitt-Willich H, Press WR et al. Preclinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a contrast agent in MR imaging of the hepatobiliary system. *Radiology* (1992); 183: 59-64.
82. Schuhmann-Giampieri G; Frenzel T; Schmitt-Willich H, Pharmacokinetics in rats, dogs and monkeys of a gadolinium chelate used as a liver-specific contrast agent for magnetic resonance imaging. *Arzneimittelforschung* (1993); 43(8): 927-31.

83. Schwartz A, Rup D, Lodisch H. Difficulties in the quantification of asialoglycoprotein receptors in the rat hepatocyte. *J Biol Chem* (1980) 255: 9033-9036
84. Semelka RC, Balci NC, Op de Beeck B, Reinhold C, Evaluation of a 10-minute comprehensive MR imaging examination of the upper abdomen. *Radiology* (1999) 211:189-195
85. Semelka RC, Cumming M, Shoenut JP, et al. Islet cell tumors: comparison of dynamic contrast-enhanced CT and MR imaging with dynamic gadolinium enhancement and fat suppression. *Radiology* (1993); 186: 799-802.
86. Semelka RC, Schlund JF, Molina PL, et al. Malignant liver lesions: comparison of spiral CT arterial portography and MR imaging for diagnostic accuracy, cost, and effect on Patient management. *J Magn Reson Imaging* (1996); 1:39-43.
87. Semelka RC, Shoenut JP, Ascher MA et al., Solitary hepatic metastases: comparision of dynamic contrast enhanced CT and MR imaging with fat-suppressed T2-weighted, breath-hold T1 weighted FLASH, and dynamic gadolinium-enhanced FLASH sequences. *J Magn Reson Imaging*. (1994); 4: 319-323
88. Semelka RC, Shoenut JP, Kroeker MA et al. Focal liver disease: comparison of dynamic contrast-enhanced CT and T2-weighted fat-suppressed,FLASH, and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging at 1.5T. *Radiology* (1992); 184: 687-694.
89. Semelka RC, Simm FC, Recht M, et al. T1-weighted sequences for MR imaging of the liver: Comparision of three techniques for single-breath, whole volume acquisition at 1.0 and 1.5T. *Radiology* (1992); 180: 629.
90. Semelka RC, Willms AB, Brown MA, et al. Comparision of Breath-hold T1-weighted MR sequences for Imaging of the Liver. *JMRI* (1994); 4: 759.
91. Semelka RC, Worawattanakul S, Kelekis NL, et al. Liver lesion detection, characterization, and effect on patient management:comparison of single-phase spiral CT and current MR techniques. *J Magn Reson Imaging* (1997); 7: 1040-1047.
92. Seneterre E, Tauourel P, Bouvier Y, et al. Detection of hepatic metastases: ferumoxides-enhanced MR imaging and CT during arterial portography. *Radiology* (1996); 200: 785-792.
93. Shen T, Weissleder R, Papisov M, Brady T. Polymeric iron oxides for MR imaging. *SMRM* (1991), 10 th Annual Meeting, S: 871
94. Shtern F, Garrido L, Compton C, et al. MR imaging of blood-borne liver metastases in mice: contrast enhancement with FE-EHPG. *Radiology* (1991); 178: 83-89.
95. Stahl P, Rodman J, Miller M, Schlesinger P. Evidence for receptor-mediated binding of glycoproteins, glycoconjugates, and lysosomal glycosidase by alveolar macrophages. *Proc Natl Acad Sci* (1978) 75; 1399-1403
96. Stark DD, Weissleder R, Elizondo G et al. Superparamagnetic iron oxide: clinical application as a contrast agent for MR imaging of the liver. *Radiology* (1988); 168: 297-301.
97. Stark DD, Wittenberg J., Butch. R.J., Ferucci J.T. jr. Hepatic metastases: randomized, controlled comparison of detection with MR imaging and CT. *Radiology* (1987); 165: 399.
98. Steer C, Clarenburg R. Unique distribution of glycoprotein receptors on parenchymal and sinusoidal cells of rat liver. *J Biol Chem* (1979); 254: 4457-4461
99. Taupitz M, Hamm B, Speidel A, et al. Multisection FLASH: method for Breath-hold MR imaging of the liver. *Radiology* (1992); 183: 73.
100. Thomsen C, Henriksen O, Ring P. In vivo measurement of Relaxation process in the human liver by MRI. The role of Respiratory Gating/Triggering. *Magnetic Resonance Imaging* (1988); 6: 431.
101. Tolleshaug H. Binding and internalization of asialo-glycoproteins by isolated rat hepatocytes. *Int J Biochem* (1981) 13: 45-51.
102. Unger EC, Shen DK, Fritz TA. Status of liposomes as MR contrast agents. *J Magn Reson Imaging* (1993); (3): 195-8.

103. Vassiliades VG, Foley WD, Alacron J, et al. Hepatic metastases : CT vs MR imaging at 1,5 T. *Gastrointest Radiology* (1991); 16: 159-163.
104. Vogl TJ, Hammerstingl R, Schwarz W et al. Superparamagnetic iron oxide--enhanced versus gadolinium-enhanced MR imaging for differential diagnosis of focal liver lesions. *Radiology* (1996); 198(3):881-7.
105. Vogl TJ, Pegios W, Mac Mahon C., et al. Gadobenate dimeglumine - a new contrast agent for MR imaging: Preliminary evaluation in healthy volunteers. *AJR* (1992); 158: 887-892.
106. Ward J, Niak KS, Gurthrie JA, Wilson D, Robinson PJ. Hepatic lesion detection: comparison of MR imaging after administration of superparamagnetic iron oxide with dual-phase CT by using alternative-free response receiver operating characteristic analysis. *Radiology* (1999); 210:459-466.
107. Wedeen VJ, Wendt R, Jerosch-Herold M. Motional artifacts in fourier transform MRI. *Magn Reson Med* (1989); 11: 114.
108. Weinmann HJ, Schuhmann-Giampieri G, Schmitt-Willich H, et al. A new lipophilic gadolinium chelate as a tissue-specific contrast medium for MRI. *Magn Reson Med* 1991; 22(2): 233-7.
109. Weissleder R, Reimer P, Lee A, Wittenberg J, Brady T. MR receptor imaging: Ultrasmall iron oxide particles targeted to asialoglycoprotein receptors. *AJR* (1990); 155: 1161-1167.
110. Wernecke K, Rummeny EJ, Bongartz G, et al. Detection of hepatic masses in patients with carcinoma: comparative sensitivities of sonography, CT, and MR imaging. *Ajr Am J Roentgenol* (1991); 157: 354.
111. Wernecke K, Rummeny EJ, Bongartz G. Detection of hepatic masses in patients with carcinoma: comparative sensitivities of sonography, CT, and MR imaging. *AJR* (1991); 157: 731-740.
112. Whitney WS, Herfkens RJ, Jeffrey R B et al. Dynamic breath-hold multiplanar spoiled gradient-recalled MR imaging with gadolinium enhancement for differentiating hepatic hemangiomas from malignancies at 1.5 T. *Radiology* (1993); 189 (3): 863-70.
113. Wright S, Magin R, Kelton JR, Arrays of mutually coupled Reciever Coils: Theory and Application. *Magn Reson Med* (1991); 17: 252.
114. Xiang QS, Henkelman R M, K-spacedescription for MR imaging of dynamic objects. *Magn Reson Med* (1993); 29: 422.
115. Yamashita Y, Mitsuzaki K, Yi T, et al. Small hepatocellular carcinoma in patient with chronic liver damage : prospective comparison of detection with dynamic Mr Imaging and helical CT of the wohle liver . *Radiology* (1996); 200: 79-84.
116. Zanella FE, Lanfermann H, Bunke J, Automatische Korrektur des Signalabfalls von Oberflächenspulen: Klinische Anwendung und Relevanz. *Radiologe* (1990); 30: 223-228
117. Zang L H, Fielden J, Wilbrink J,et al. Correction of translational motion artifacts in multi-slice spin-echo imaging using self-calibration. *Magn Reson Med* (1993); 29: 327.

## **8 Danksagung**

Mein Dank gilt an erster Stelle Herrn Prof. Dr.med.Maximillian Reiser, für die Möglichkeit diese Arbeit an seinem Institut durchzuführen.

Besonderem Dank möchte ich meinen Betreuern dieser Arbeit, Herrn Dr. med. Jörg Gauger und Herrn Dr.med. Nicolaus Holzknecht aussprechen, welche mich bei der Einführung in das Themengebiet, die wissenschaftliche Arbeitsweise sowie Planung und Durchführung dieser Arbeit wohlwollend unterstützten.

Meinem persönlichen Dank möchte ich meine Frau Margarethe sowie an meine Eltern richten, die mir bei der sprachlich, stilistischen Korrektur zur Seite standen.

# 9 Lebenslauf

## **Persönliche Daten:**

Name, Vorname: Göpffarth, Arnd  
Geburtsdatum: 13.06.1969  
Geburtsort: Hannover  
Familienstand: Verheiratet, 3 Kinder

## **Schulbildung:**

1975-1980 Grundschule in Hamburg  
1980-1989 Albrecht-Thear Gymnasium, Hamburg  
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

## **Zivildienst:**

1989-1990 Stationsdienst in der plastischen Chirurgie,  
Allgemeinchirurgie im Krankenhaus Alten Eichen,  
Hamburg

## **Hochschulbildung:**

1991-1997 Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians  
Universität München

## **Beruflicher Werdegang:**

01.01.1998 – 30.06.1999 AIP in der chirurgischen Klinik I, Prof. Dr. Linder,  
Klinikum Ingolstadt  
seit 01.07.1999 Assistenzarzt in der neurochirurgische Klinik  
Klinikum Ingolstadt  
13.01.2005 Anerkennung zum Facharzt für Neurochirurgie