Aus der Abt. Röntgendiagnostik der Radiologischen Klinik

des Universitätskrankenhauses Eppendorf,

Direktor Prof. Dr. E. Bücheler

Die Diagnostik fokaler Leberläsionen in der MRT mit Hilfe des leberspezifischen MRT-Kontrastmittels Gd-BOPTA im Vergleich zur kontrastmittelunterstützen Spiral-CT

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt

von

Julia Welger

aus

Magdeburg

Hamburg 1998

Angenommen von dem Fachbereich Medizin

der Universität Hamburg am:

Gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereichs

Medizin der Universität Hamburg

Sprecher:

Referent:

Korreferent:

INHALT ***SEITE***

Einleitung	1-23
Überblick	1- 4
Benigne Leberläsionen	5-13
Maligne Leberläsionen	14-23
Material und Methoden	24-32
Patientenauswahl	24-26
Kontrastmittel	27-28
Bildgebung	29-30
Auswertung	31-32
Ergebnisse	33-55
Sicherheit	33
Bildqualität	33
Detektion	34-37
Signalmessungen	38-44
Morphologie	45-55
Disskusion	56-73
Sicherheit	56-57
Bildqualität	57
Detektion	58-61
Signalmessungen	61-63
Morphologie	64-73
Zusammenfassung	74-75
Literaturverzeichnis	76-84

Die Diagnostik fokaler Leberläsionen stellt ein häufiges, schwieriges und umfangreiches klinisches Problem dar. Die Wahl der geeigneten Behandlung erfordert eine genaue Identifizierung dieser Läsionen und die Kenntnis ihres morphologischen Charakters. Von besonderem Interesse im Rahmen der chirurgischen Therapieplanung ist auch eine exakte Lokalisierung der Läsionen hinsichtlich der Lebersegmentanatomie (Couinaud, 1954), die Bestimmung ihrer Ausdehnung sowie ihre Lage zu den wichtigsten intra- und extrahepatischen Bezugspunkten.

Die klinische Bedeutsamkeit läßt sich an einem Beispiel aus den USA, wo etwa jährlich 7000 Patienten als potentielle Kandidaten für eine Leberteilresektion bei malignen Veränderungen der Leber eingestuft werden, belegen. Es konnten nach Resektion deutlich verbesserte 5-Jahresüberlebensraten von 20-40 % bei Patienten mit 4 oder weniger Metastasen beobachtet werden (1,2).

Die modernen gängigen Untersuchungsmethoden der Leberdiagnostik weisen jedoch immer noch eine unbefriedigende Sensitivität und Spezifität auf, wie verschiedene Studien belegen (3,4,5,6,7,8,9). So konnten z.B. Heiken et. al 1989 mit intraarteriell-KM-applizierter CT (= CTAP) 81 %, mittels T1-gewichteter nativer MRT 57 %, mit intravenös-KM-Bolus-applizierter CT 38 % und mit verzögerter intravenös-KM-CT 52 % der Läsionen entdecken (6). Bei Läsionen unter 1 cm Größe verschlechterte sich die Sensitivität bei der CTAP auf 61 % und in der MRT auf 17%, während mit den beiden anderen Methoden keine Läsionen unter 1 cm Größe identifiziert werden konnten.

Als unverändert sensitivstes Verfahren, bei vergleichsweise schlechter Spezifität, gilt derzeit die CTAP (3,5,6,8,10,11,12). Zu berücksichtigen sind jedoch auch die untersuchungsabhängigen falsch-positiven Diagnosestellungen bis zu 20% dieser auch invasivsten Methode praeoperativer Diagnostik (4,12). Eine annähernd 100% Sensitivität bietet der intraoperative Ultraschall, der im Rahmen der explorativen Laparatomie bzw. von Leberteilresektionen durchgeführt wird und somit keine Screening-Methode darstellt (13). Auch hier sind korrekte Diagnosen häufig von der Erfahrung des Untersuchers abhängig.

Um eine ausreichende Diagnostik hinsichtlich der Therapieplanung zu liefern, müssen häufig die verschiedenen bildgebenden Verfahren miteinander kombiniert werden. Dies verdeutlicht auch die Problematik von Zeitaufwand, Strahlenbelastung für Patient und Untersucher, allgemeinen Risiken invasiver Verfahren und nicht zuletzt auch von Kosten hinsichtlich ökonomischer Aspekte. Ein anderes Problem stellen die begrenzten Möglichkeiten zur Charakterisierung der Leberläsionen im Gegensatz zu Ihrer Detektion dar.

Einen neuen Lösungsansatz bietet hier die Magnetresonanztomographie, unter anderem mit der Entwicklung organspezifischer Kontrastmittel und des Einsatzes schneller Sequenzen und Fettsuppressionstechniken.

Die MRT-Technologie hat sich innerhalb der letzten 10 Jahre zu einer weitverbreiteten Untersuchungsmethode entwickelt. Der verbesserte Weichteilkontrast gegenüber der CT hat sie zu einem der führenden diagnostischen Verfahren, nicht nur für Darstellungen des zentralen Nervensystems werden lassen. Allerdings bestehen im Gegensatz zu den zerebralen und spinalen Einsatzgebieten der MRT in der abdominellen Diagnostik größere methodisch-technische Probleme durch Bewegungsartefakte und das Fehlen geeigneter Kontrastmittel (5,7,10). Jedoch konnte die MRT durch technische Fortschritte in jüngster Vergangenheit als bildgebendes Verfahren zur Identifikation und Charakterisierung von pathologischen Prozessen der Leber etabliert werden (10,11,14,15,16,17,18,19). Dazu beigetragen hat vor allem auch die Entwicklung leberspezifischer MRT-Kontrastmittel (10,11,14,19,20,21,22,23).

Bei der nativen MRT werden die Kontraste durch unterschiedliche Relaxationszeiten der verschiedenen Gewebe und die Protonendichte erzeugt. Durch MRT-Kontrastmittel werden die Relaxationszeiten verkürzt oder die Protonendichte verändert. Diese Eigenschaften bestimmter Materialien wurde schon 1948 von Bloch et al beschrieben und erstmals von Lauterbur et al zur möglichen Entwicklung von Kontrastmitteln für die MRT angewandt (24,25).

Bislang standen für die KM-unterstützte Leber-MRT lediglich solche Kontrastmittel zur Verfügung, die schon während der initialen Leberperfusion unspezifisch aus dem intravaskulären in den extravaskulär-interstitiellen Raum übergehen. Wegen des zu erwartenden Gewinns an diagnostischer Treffsicherheit von fokalen Leberläsionen und der Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten abdomineller MRT-Bildgebung wurden gezielt spezifische MRT-Kontrastmittel für die Leber mit Aufnahme in das retikulo-endotheliale System (RES) oder in Hepatozyten entwickelt.

Das in dieser Studie, im Rahmen einer Klinischen-Phase-III-Prüfung, zur Anwendung kommende MRT-Kontrastmittel Gd-BOPTA (Gadolinium-Benzyl-Oxy-Propionic-Tetraacetic-Acid) wird funktionell zu den hepato-biliären Kontrastmitteln gerechnet und ist chemisch betrachtet eine Abwandlung des bekanntesten Gadolinium-Vertreters Gd-DTPA (Gadolinium-.Diethylene-Triamine-Pentaacetic-Acid) (20,26). Dies erfolgte durch Substitution eines Methylenprotons in einen der vier äquivalenten Essigsäurereste mit einer Benzyloxymethylseitenkette. Die Einführung dieser Gruppe in das Molekül bewirkt dessen Erkennbarkeit durch transmembranische Transportproteine in der Plasmamembran der Hepatozyten und damit die Spezifität dieses Kontrastmittels für normales Lebergewebe (20,26).

In tierexperimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß durch den Kontrastanstieg im gesunden Lebergewebe nach Injektion von Gd-BOPTA das „Tumor-Leberkontrast-zu-Rausch-Verhältnis“ (Contrast-to-Noise-Ratio=CNR) und damit die Möglichkeiten der Erkennung und Abgrenzbarkeit kleiner Läsionen signifikant gesteigert wird (20,27).

Erste Erfahrungen mit Gd-BOPTA an freiwilligen, gesunden Probanden zeigten, daß dieses Kontrastmittel einen deutlichen Anstieg des Leberkontrastes bewirkt und sich somit auch bei klinischer Anwendung zur besseren Erkennbarkeit von Leberläsionen eignen könnte (28,43).

Ein weiterer Vorteil, der mit mehreren experimentellen Untersuchungen im Rahmen der Klinischen-Phase-I-Prüfung an gesunden Probanden und auch schon durch tierexperimentelle Studien belegt werden konnte, sind die ausgeprägt niedrige akute intravenöse und neurale Toxizität sowie die allgemein gute Verträglichkeit von Gd-BOPTA (27,28,29,43). Diese Ergebnisse wurden auch durch die Phase II der klinischen Prüfungen von Gd-BOPTA eindrucksvoll mit einer leichten bis mittleren Nebenwirkungsrate von unter 2% und ohne schwere Nebenwirkungen nach Untersuchungen von 359 Patienten belegt (11).

Hauptkriterien dieser Studie im Rahmen der Klinischen -Phase-III-Prüfung waren:

1. Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit des Kontrastmittels Gd-BOPTA bei intravenöser Gabe von 0,1 mmol/kg Körpergewicht während und nach der MRT der Leber.

2. Untersuchung der relativen diagnostischen Wertigkeit der Gd-BOPTA-verstärkten MRT bei einer Dosis von 0,1 mmol/kg Körpergewicht und der nativen MRT in der diagnostischen Sicherheit beim Erkennen oder Ausschließen von Läsionen im Vergleich zur kontrastverstärkten CT.

3. Bedeutung der Messung der Signalintensitäten von Leber und Läsionen in der MRT vor und nach Gabe von Gd-BOPTA einschließlich der Berechnungen des Signal/Rausch-Verhältnisses (SNR), des Läsion-Leberkontrast/Rausch-Verhältnisses (CNR) sowie des prozentualen Enhancements (E).

4. Charakterisierung der Leberläsionen in der MRT nach Gabe von Gd-BOPTA in einer Untergruppe von Patienten, bei denen entweder chirurgische Eingriffe, eine CTAP oder pathologisch-histologische Abklärungen der Leberläsionen vorgenommen wurden

Leberläsionen: Pathologie und bildgebende Diagnostik*

Benigne Läsionen

Das Hämangiom

Hämangiome zählen zu den gutartigen mesenchymalen Tumoren der Leber und sind mit einer Autopsieinzidenz von ca. 4% bis zu 7,3% der häufigste Lebertumor (30,31,32). In 10 - 30% kommen Hämangiome multipel vor, 90% der Herde sind kleiner als 3cm (30). Morphologisch betrachtet ist das Hämangiom ein vom Gefäßsystem ausgehender Tumor. Man unterscheidet die häufigen Kavernome von der seltenen kapillären Form (30,33).

Sonographie: In den meisten Fällen erscheint das Hämangiom echodicht, rundlich, scharf begrenzt und ohne Halozeichen. Selten werden auch echoarme oder komplexe Hämangiome beschrieben, die dann häufig eine Größe über 5cm aufweisen. Sekundärveränderungen können entstehen durch zentrale Thrombosierungen mit Fibrosierungen oder Verkalkungen (30).

Szintigraphie: Bei der Blutpoolszintigraphie mittels nuklidmarkierter Eigenerythrozyten stellen sich die großen Gefäße wie Vena cava und Aorta sowie Milz und Nieren als gut perfundierte Organe dar. Das Hämangiom weist in der Perfusionsphase eine Minderanreicherung gegenüber dem umgebenden Gewebe auf, während es in der Spätphase deutlich vermehrt anreichert (30).

* Auf den folgenden Seiten wird nur auf die Leberläsionen eingegangen, die in dieser Studie von Interesse waren. Bei der Charakterisierung der Läsionen in der kontrastmittel-verstärkten MRT werden die bisher gängigen Methoden mit paramagnetischen KM und Möglichkeiten in der Bildgebung mit dem in dieser Studie geprüften MR-Kontrastmittel Gd-BOPTA dargestellt.

CT - nativ : In der Regel imponiert das Hämangiom scharf berandet, hypodens mit homogener Gewebsdichte (30,34).

CT - KM : Hier haben die verschiedenen Perfusionsphasen entscheidende Bedeutung für die Diagnostik des Hämangioms. In der frühen arteriellen Phase zeigt das Hämangiom eine periphere Dichteanhebung, die sich in der portal- venösen Phase zentripetal fortsetzt und schließlich die gesamte Läsion erfaßt, um dann nach 3 bis 30 min. isodens zum umgebenden Lebergewebe zu werden. Dieses Erscheinugsbild wird als „fill in“ oder Irisblenden-Phänomen bezeichnet. Spätaufnahmen stellen den Dichte- ausgleich zwischen Hämangiom und Leber dar, gelegentlich kommt es zu einem KM-Pooling, gekennzeichnet durch Hyperdensität (30,34).

Komplex aufgebaute Hämangiome bestehen zum Teil aus kapillären Anteilen, die teilweise sklerosiert oder thrombosiert sind, und zeigen häufig nicht das typische KM-Verhalten. Hier kann es differential-diagnostisch schwierig werden, ein Cholangio-Ca abzugrenzen (15).

MRT - nativ : Hämangiome haben im Gegensatz zum gesunden Leberparenchym deutlich erhöhte T2-Relaxationszeiten. Sie imponieren T2-gewichtet homogen signalintensiv und glatt begrenzt. T1-gewichtet stellen sie sich hypointens dar (5,14).

MRT - KM : Von Bedeutung für die Hämangiomdiagnostik ist hier die dynamische KM-Untersuchung, die moderne Geräte mit Aufnahmemöglichkeiten in kurzen Zeitabschnitten voraussetzen. Dabei lassen sich dann für das Hämangiom Kontrastierungsphänomene, wie sie aus der CT bekannt sind, nachweisen, also periphere Signalanreicherungen in der Bolus-phase dynamischer Sequenzen und ein komplettes „fill-in“ mit hohen Signalintensitäten in verzögerten Aufnahmen (5,14,35).

Da Hämangiome vom Gefäßsystem ausgehen, ist bei einer KM-Gabe leberspezifischer Kontrastmittel und nach 1-2 Stunden erfolgender Bildgebung kein Enhancement zu erwarten. Eher würde man hier eine Kontrasterhöhung des hypodensen Hämangioms zur nach KM-Gabe signalintensiveren Leber im T1-gewichteten Bild erwarten. Sollten jedoch

Kontrastmittel-speicherungen über 1-2 Stunden im Hämangiom vorkommen, könnte auch hier ein Enhancement zu verzeichnen sein.

Leberzysten

Die Leberzysten sind Folge einer dysplastischen, bzw. hyperplastischen Gangdeformität. Sie sind meist einkammrig und können solitär oder multilokulär auftreten. Differentialdiagnostisch sind besonders unkomplizierte Echinokokkus-Zysten vom Typ „Echinokokkus zystikus“ in Erwägung zu ziehen. Erst die typische Erscheinungsform der großen Echinokokkus-Zyste mit Tochterzysten läßt Unterscheidungen zu. Der Echinokokkus alveolaris hingegen besitzt meistens einen komplexen Charakter, der häufig die Kriterien einer invasiv wachsenden Raumforderung erfüllt und somit eher eine Differentialdiagnose zu malignen Raumforderungen der Leber stellt (30).

Sonographie: Das echographische Bild der einkammrigen Zyste imponiert rundlich, glatt begrenzt, echofrei, ohne Wandstruktur und mit typischer dorsaler Schallverstärkung. Reflexe in der Zystenflüssigkeit sprechen für mögliche Einblutungen (30).

CT - nativ : Charakteristischerweise stellen sich einfache Zysten als hypodense, rundliche, scharf begrenzte Läsionen mit typischen Dichtewerten zwischen 0 und ca. 15 HE (Hounsfield-Einheiten) dar. Septierungen, Wandverkalkungen und komplexe Erscheinungsformen müssen differentialdiagnostisch an Echinokokkosen denken lassen. Auch sollten pyogene und Amöben-Abszesse, die liquide Erscheinungsformen bieten können, in Betracht gezogen werden. Bei Entscheidungsschwierigkeiten wird eine zytologische Untersuchung mittels Punktion nötig, die sonographisch oder CT-gesteuert erfolgen kann (30,34).

CT - KM : Für die Diagnostik von Leberzysten ist eine Kontrastmittel-Gabe nicht erforderlich, da die Zysten in der Regel kein Kontrastmittel anreichern und nativ schon so hypodens sind, daß sie sich genügend vom normalen Lebergewebe kontrastieren. Diagnostisches Kriterium ist die Dichtemessung (30,34).

MRT - nativ : Im T1-gewichteten Bild ist die Zystenflüssigkeit typischerweise signalarm. T2-gewichtet erscheinen Zysten durch ihre extrem verlängerten Relaxationszeiten sehr signalreich (14).

MRT - KM : Zysten lassen sich nativdiagnostisch gut charakterisieren, so daß auch hier Kontrastmittel-Applikationen nicht nötig sind. Im Rahmen anderer Indikationsstellungen für Kontrastmittel-Gabe stellen sich Zysten besonders gut nach Gabe von leberspezifischen T1-Kontrastmitteln dar. Diese Kontrastmittel, zu denen auch das in dieser Studie angewandte Gd-BOPTA gehört, führen zu einer signifikanten Erhöhung der Signal-intensität gesunden Lebergewebes im T1-gewichteten Bild. Damit erhält man einen erhöhten Kontrast zwischen Zyste und Lebergewebe (14).

Die fokal noduläre Hyperplasie (FNH)

Für die gutartigen epithelialen Tumoren und tumorartigen Läsionen der Leber gibt es eine Vielzahl von zum Teil synonym gebrauchten Bezeichnungen. So wird die FNH unter anderem als regenerative Hyperplasie, fokale Zirrhose, Hamartom, hamartöses Cholangiohepatom aber auch als Adenom oder gemischtes Adenom bezeichnet. Besonders Letzteres kann zu Verwirrungen und Verwechslungen mit dem hepatozellulären Adenom führen (36,37).

Aus pathologisch-anatomischer Sicht zählt die FNH zu den tumorösen Läsionen der Leber. Sie besteht aus einer gut umschriebenen, soliden Masse mit knotigem, zirrhoseartigem Charakter. Die Läsion ist klar vom Lebergewebe ohne Kapsel abgegrenzt. Charakteristisch für die FNH sind ihre radspeichenartig angeordneten fibrösen Septen, die von einem in der Mitte gelegenen, sternförmigen Fibrosekern ausgehen. Gelegentlich treten jedoch auch Läsionen ohne diese Morphologie auf (36,37,38).

Histologisch besteht die FNH aus normalen Hepatozyten und Kupffer`schen Sternzellen in einer zirrhoseartigen, knotigen Anordnung, wobei Zentralvenen und portale Felderungen fehlen. Weiterhin können Gallengangsproliferationen sowohl in den Septen als auch im Gewebe vorkommen. In den größeren Septen und der fibrösen Narbe können auch Blutgefäße auftreten (36,37,38).

Die FNH tritt meist solitär auf, multiples Vorkommen ist jedoch auch möglich. Normalerweise ist die Läsion subkapsulär in der Leber gelegen, es gibt aber auch im Inneren gelegene Herde und gestielte Formen. Man kann die FNH bei beiden Geschlechtern antreffen, jedoch ist eine Häufung bei jungen Frauen festzustellen, wobei ein Zusammenhang mit der Einnahme von Kontrazeptiva diskutiert wird. Komplikationen wie Blutungen oder Stieldrehungen kommen selten vor (30,36,37,38).

Sonographie: Das Echomuster der FNH ist wenig wegweisend. Es kann sowohl echoarm als auch echoreich sein. Ebenso müssen echogleiche Läsionen in Betracht gezogen werden, die nur bei Veränderungen der normalen Lebertextur oder der Gefäßverläufe zu erkennen sind (30).

Szintigraphie: Obwohl im histologischen Bild der FNH Gallengänge nachweisbar sind, sind diese in der CT nach Applikation gallegängigen Kontrastmittels in den seltensten Fällen nachweisbar. Fehlt dann auch noch die zentrale Narbe, wird

besonders die Differentialdiagnose zum hepatozellulären Adenom schwierig. In der Leberszintgraphie mit Technetium-Schwefel-Kolloiden läßt sich die FNH vom Hepatoadenom unterscheiden, weil die Kupffer´schen Sternzellen, die dem Adenom fehlen, den Radiotracer aufnehmen. Auch in der Gallenwegsszintigraphie ist eine Differenzierung auf Grund der unterschiedlichen Morphologie der Tumoren möglich. Durch das rarefizierte Gallengangssystem der FNH wird die aktivitäts-reiche Gallenflüssigkeit verzögert ausgeschieden. Beim Adenom hingegen fehlen die Gallengänge, so daß die Aktivität im Tumor gespeichert bleibt. Eine hohe Treffsicherheit der Szintigraphie beginnt allerdings erst bei einer Läsionsgröße von 2-3 cm (30,40).

CT - nativ : Im Nativscan stellt sich die FNH hypodens mit relativ scharfer Abgrenzung zur Umgebung dar. Seltener erscheint sie auch isodens zum normalen Lebergewebe (30,34).

CT - KM : Während der frühen Phase eines dynamischen KM-Scans ist häufig eine kräftige, homogene Hyperdensität nachzuweisen, während in späteren Phasen der Tumor nahezu isodens zum normalen Parenchym werden kann. In etwa der Hälfte der Fälle tritt im Zentrum der Läsion die für die FNH charakteristische sogenannte zentrale Narbe auf, eine sternförmige Hypodensität, die dem Gefäßstiel des Tumors entspricht (30,34,39).

MRT - nativ : Die FNH erscheint T1-und T2-gewichtet entsprechend ihrem feingeweblichem Aufbau annähernd isointens und homogen zum normalen Lebergewebe. Es ist jedoch auch ein hypointenses Muster in T1-Wichtung und ein signalintensives, T2-gewichtetes Erscheinungsbild der FNH möglich. Die typische zentrale Narbe stellt sich T1-gewichtet signalarm und in T2-Wichtung signalreich dar. Ein Fehlen dieses Musters schließt jedoch auch hier das Vorliegen einer FNH nicht aus (5,14).

MRT - KM : Bei Anwendung dynamischer Scans mit bolusförmiger i.v.- KM-Gabe zeigt die FNH, ähnlich ihres Bildes in der dynamischen CT, ein frühes, kräftiges und homogenes Enhancement, gefolgt von einer späten Anreicherung in der zentralen Narbe. Voraussetzung hierfür sind moderne MR-Geräte, die es erlauben, Aufnahmen in einer oder mehreren Schichten in kurzen Zeitabständen anzufertigen (5,14).

Bei Gabe des in dieser Studie verwendeten, leberspezifischen Kontrast-mittels ist auf Grund des geweblichen Charakters eine KM-Aufnahme der FNH zu erwarten, wie dies auch schon in ähnlicher Weise für das leberspezifische KM Mn-DPDP (Mangan-Dipyridoxal-Diphosphat) nachgewiesen werden konnte (23).

Das Adenom

Das hepatozelluläre Adenom zählt zu den gutartigen Tumoren der Leber und tritt relativ selten auf. Oft sind Frauen im jüngeren und mittleren Alter, die über längere Zeit orale Kontrazeptiva eingenommen haben, betroffen. Bei Männern konnten ebenfalls Adenome beobachtet werden. Hier ließ sich häufig die Einnahme von Androgenen oder Anabolika anamnestisch eruieren (30,36,38).
Das histologische Bild zeichnet sich durch hepatozytenähnliche Zellen aus, die fett-oder glykogenhaltige Vakuolen enthalten können. Wichtigstes Unterscheidungsmerkmal für die Differentialdiagnostik zur FNH sind die beim Adenom fehlenden Gallengänge und nicht vorhandenen Kupffer`schen Sternzellen (36,37,38).
Adenome haben eine Tendenz zu Einblutungen und Rupturen, was beim betroffenen Patienten zu akuten Oberbauchschmerzen und bisweilen tödlichen Hämorrhagien führen kann. Weiterhin liegt die klinische Bedeutung der korrekten Diagnose in der Tatsache, daß Adenome ein geringes Potential zur malignen Entartung besitzen und Übergangsformen zu hepatozellulären Karzinomen differentialdiagnostisch Schwierigkeiten bereiten können. Anhand dieser Problematik wird ersichtlich, wie entscheidend die korrekte Diagnose für die weitere Therapieplanung, ob chirurgisch oder konservativ, ist (36,40).

Sonographie: Im Ultraschall findet man wenig Hinweise für eine spezifische Diagnostik des Adenoms. Das Echomuster kann sowohl echoarm, als auch echoreich oder identisch mit dem umgebenden Lebergewebe sein. Der Sonographie kommt hier eher eine Bedeutung für die Durchführung von Punktionen zu (30).

CT - nativ : Die Morphologie des Adenoms kennzeichnet sein Erscheinungsbild in der CT. Das spezifische Gewebe der Läsion erscheint iso- oder leicht hypodens. Nekroseareale imponieren stärker hypodens, frische Einblutungen hingegen hyperdens. Die Dichtewerte der Adenome können auf Grund eines höheren Fettgehaltes niedriger sein als die der FNH (30,34).

CT - KM : In der Frühphase eines dynamischen Scans weisen Adenome ein kurzfristiges, ausgeprägtes Enhancement auf, entsprechend ihrer Versorgung aus den Ästen der A. hepatica. Dieses Enhancement, auch Blush genannt, ist in der Regel homogen, kann jedoch auch deutliche Inhomogenitäten

aufweisen. In der portalvenösen Phase erscheinen Adenome normalerweise hypodens, es wurden aber auch schon Kontrastmittel-Speicherungen beschrieben (30,34,39).

MRT - nativ : Das typische Erscheinungsbild des Adenoms in der MRT ist ein diskret hypo - oder hyperintenses in T1-Wichtung und ein leicht signalreiches T2-gewichtet. Hämorrhagien innerhalb des Tumors weisen verschieden hohe Signalintensitäten auf. Da Adenome oft auch Fettgewebe enthalten, sind T1-gewichtet niedrige bis hohe Signalintensitäten, je nach Fettanteil, und auch Signalverluste in fettunterdrückten Sequenzen möglich. Es wurden aber auch schon Adenome beschrieben, die in allen Sequenzen isointens zum Lebergewebe waren (5,14).

MRT - KM : Für die dynamische Bildgebung kann wieder das Kontrastmittelverhalten des Tumors aus der dynamischen CT herangezogen werden, da auch in der MRT ein kurzes, kräftiges Enhancement, Ausdruck hoher Signalintensität, nachzuweisen ist. Innerhalb einer Minute läßt sich dann ein Signalabfall verzeichnen (14). Da das Adenom Hepatozyten enthält, ist von einer Aufnahme leber-spezifischer Kontrastmittel auszugehen. Dies konnte auch schon in einigen Studien nachgewiesen werden (14,23).

Das in dieser Arbeit untersuchte leberspezifische KM Gd-BOPTA müsste demnach auch von Adenomen aufgenommen werden. Zu klären bleiben das Erscheinungsbild des Tumors nach KM-Gabe und der zeitliche Verlauf der Kontrastmittelausscheidung. Da Adenome keine Gallenwege besitzen, das KM Gd-BOPTA jedoch zum Teil biliär ausgeschieden wird, kann man ein KM-Pooling gegenüber dem normalen Lebergewebe annehmen (20,36,38).

Primäre maligne Lebertumoren

Die bösartigen Primärtumoren der Leber haben ihren Ursprung im Lebergewebe, wobei sie von den Hepatozyten oder den Gallengangsepithelien ausgehen können. Daraus ergeben sich die beiden wichtigsten primären Lebertumoren: das hepatozelluläre Karzinom (HCC) und das cholangiozelluläre Karzinom. Daneben gibt es einen Mischtyp dieser beiden Karzinome und einen undifferenzierten Typ, dessen Ursprung nicht mehr erkennbar ist. Weiterhin gibt es Formen des HCC, die histologisch stark dem Cholangio-Karzinom ähneln, so daß auch bei ausdifferenzierten Formen eine Unterscheidung nicht immer möglich ist (37).

Das hepatozelluläre Karzinom

Das HCC ist der häufigste primäre maligne Lebertumor mit einem Anteil von 80% aller bösartigen Primärläsionen. Es entwickelt sich zu 75% auf dem Boden einer Zirrhose und kommt häufiger bei Männern vor. Der Tumor kann sich in allen Altersgruppen manifestieren, wobei das Hauptmanifestationsalter im 5.-7. Lebensjahrzent liegt (30,34,37,41).

Makroskopisch läßt sich das HCC in drei Grundformen einteilen: in die massive, solitäre Form, die nodöse, multizentrische und in die diffuse Form. Das massive HCC zeichnet sich durch eine große, solitäre Raumforderung aus, die auf einen Leberlappen, häufiger den rechten, beschränkt bleibt. Diese großen Tumoren, die oft Nekrosen und Einblutungen aufweisen, stellen 20-40% der drei Formen des HCC (34,37).

Am häufigsten tritt die nodöse Form mit primär multizentrischer Genese oder durch Einbruch eines Primarius in die Blut- und Lymphgefäße mit intrahepatischer Metastasierung auf (34,37).

Die diffuse Form ist die seltenste und umfaßt mehr oder weniger die gesamte Leber. Sie ist gekennzeichnet durch eine diffuse, nicht oder nur schwer abgrenzbare Tumorinfiltration oder disseminierte, miliare Durchsetzung des Organs (34,37).

Grobmorphologisch ist das HCC durch eine Kapsel charakterisiert, die jedoch auch fehlen kann. Nekrosen und Einblutungen, bedingt durch schnelles Tumorwachstum können auftreten. Seltener sind Verkalkungen und Verfettungen (34,37,42,44).
Auch die Histologie des HCC bietet verschiedenste Erscheinungsformen von reifen, ausdifferenzierten trabekulären Typen mit adenoiden oder gallengangsähnlichen Strukturen bis zum undifferenzierten, anaplastischen Bild (37).
Das HCC zeichnet sich häufig durch expansives, infiltratives und intravasales Wachstum aus, was zu Thrombosen der Vena portae und der Vena cava inferior sowie zum Budd-Chiari-Syndrom mit konsekutiven Tumorembolien führen kann. Das Vorhandensein solcher Gefäßeinbrüche sowie die Bildung arterio-venöser Shunts erhärten die Diagnose HCC (34,37,45,46). Diese Merkmale bestimmen dann auch das klinische Erscheinungsbild, welches von Symptomlosigkeit bis zu Leberfunktionsstörungen, Ikterus, Aszites und starken abdominellen Schmerzen reicht. Ein wichtiger Hinweis seitens der Laborparameter ist die starke Erhöhung des alpha-Fetoproteins, welches sich bei 60-80% der Patienten mit HCC nachweisen läßt (37,44,47).

Sonographie : Das Reflexmuster des HCC ist so verschieden wie seine Morphologie. Solide Tumoren ohne Nekrose erscheinen echoarm, bei Vorliegen partieller Nekrosen bietet der Ultraschall ein komplexes Muster. Echoreiche Bilder finden sich bei Tumoren mit fettigen Metamorphosen und sinusoidalen Erweiterungen. Im Verlauf läßt sich bei echoarmen Herden mit Größenzunahme auch eine Zunahme der Echodichte bis zur Echogleichheit beobachten. Hingegen behalten Läsionen, die von Anfang an echodicht waren, ihr Reflexmuster bei (30).

CT - nativ : Auch in der CT zeigt das HCC kein sehr typisches Verhaltensmuster. Die meisten Herde erscheinen hypodens und können die Kontur des befallenen Leberlappens deutlich auftreiben. Daneben gibt es aber auch Tumoren, die sich isodens zum Lebergewebe verhalten. Dies wird besonders bei Vorliegen einer Leberzirrhose beobachtet, wobei dann auch noch die Abgrenzung zu eventuell vorhandenen Regeneratknoten Schwierigkeiten bereiten kann. Weiterhin können Inhomogenitäten auftreten, wie hypodense Areale durch

Nekrosen und fettige Degeneration oder hyperdense Bereiche durch Verkalkungen und frische Einblutungen (34,41,42,44,46,47,48,49).

CT - KM : Da die meisten hepatozellulären Karzinome hypervaskularisiert sind und eine arterielle Blutversorgung besitzen, kommt es nach bolusförmiger KM-Gabe in der arteriellen Phase zu einem homogenen oder ringförmigen Enhancement mit kapselartiger Abgrenzung zum umgebenen Lebergewebe (34,45,47,48,50,51). In der anschließenden portalvenösen und Parenchymphase kommt es zu einer Abnahme der Läsionsdichte bis hin zur Isodensität (42,44,45,47,48,50). Regressive Veränderungen imponieren hypodens zur in der späten Phase kontrastierten Leber. Es gibt aber auch hypovaskularisierte Formen des HCC, die nativ und in allen Phasen der KM-unterstützten CT hypodens erscheinen (45,47,50). Hinweise für arteriovenöse Shunts sind ein gipfelartiger Dichteanstieg und -abfall sowie unregelmäßige Gefäßformationen innerhalb der tumorösen Hypodensität in der portalvenösen Phase (51,52). Tumoreinbrüche in die Portalvenen, die zu Thrombosen führen, lassen sich durch scharf begrenzte Hypodensitäten innerhalb der Gefäße und segmentale Perfusionsausfälle erkennen (34). Hinweisend für ein HCC können auch die Merkmale einer fortgeschrittenen Leberzirrhose sein, wie irreguläre Leberkonturen, eine intrahepatische Knotenstruktur, eine Verschiebung der Größenrelation der Lebersegmente mit Abnahme der Lebergröße, Auftreten von Aszites oder die Bildung portocavaler Umgehungskreisläufe (34,44).

MRT - nativ : Auch in der MRT bietet das HCC eine Vielfalt von Erscheinungsbildern, die eine klare Diagnose nicht einfach machen. Die Mehrzahl der Tumoren stellt sich T1-gewichtet relativ signalarm und T2-gewichtet diskret signal-reich dar (14,35,53).

Frühkarzinome sind hingegen häufig T1-gewichtet hyperintens und in T2-Wichtung isointens zum Lebergewebe (14). Weiterhin wird das Bild durch den morphologischen Charakter des Tumors bestimmt. So sind Fettanteile T1-gewichtet von hoher Signalintensität, Nekroseareale hingegen auf Grund ihres hohen Flüssigkeitsanteils signalarm und in T2-Wichtung signalreich (14,35,53). So entsteht ein mosaikförmiges Muster mit Inhomogenitäten und

Septierungen, das T2-gewichtet klarer erscheint als in T1-Wichtung (14,35,53). Ein entscheidender Hinweis auf ein HCC ist die Darstellung einer Pseudokapsel, deren Vorkommen besonders bei Früh- oder differenzierten Karzinomen nicht ungewöhnlich ist. Sie ist T1-gewichtet als eine den Tumor umgebende, hypointense kapsuläre Struktur und T2-gewichtet minimal hyperintens erkennbar (14,35).

MRT - KM : In Relation zu ihrer hypervaskulären Gefäßversorgung und ihrem morphologischen Charakter weisen hepatozelluläre Karzinome in dynamischen Sequenzen ein frühes, heterogenes Enhancement auf (14). Ist eine Pseudokapsel vorhanden, so besitzt diese unmittelbar nach KM-Gabe ein noch schwaches Signal, um dann nach verzögerter Bildgebung signalreicher zu erscheinen (35,53).

Bei Gabe leberspezifischer KM korreliert ein Enhancement, histologisch betrachtet, mit noch funktionstüchtigen Hepatozyten, die auf ein gutdifferenziertes Karzinom hinweisen (23). Hier ist man auf eine histologische Aufarbeitung der Läsion angewiesen, um Unterscheidungen zwischen diffusen KM-Verteilungen in Nekrosearealen und spezifischer KM-Aufnahme in Tumorgewebe treffen zu können.

Das cholangiozelluläre Karzinom

Mit einer Autopsieinzidenz von ca. 0,05% ist das cholangiozelluläre Karzinom der wesentlich seltenere primäre Lebertumor (54). Als pathogenetischer Faktor kommt die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) in 3-19% der Fälle in Betracht (55). Grobmorphologisch unterscheidet man zwei Typen des intrahepatischen Cholangiokarzinoms, den von den kleinen Gallengängen ausgehenden Ductulus-Typ und den Ductus-Typ, der von den großen Gallengängen ausgeht. Der Ductulus-Typ zeichnet sich histologisch betrachtet durch kleine Epithelzellen in einem zellreichen, fibrösen Stroma aus. Makroskopisch besteht er aus multiplen Knoten ohne Prädominanz eines Herdes, wie es beim Ductus-Typ der Fall ist. Dieser kann auch als massiver, solitärer Tumor in Erscheinung treten. Im mikroskopischen Bild weist der Ductus-Typ kubische bis prismatische Zellen mit klarem oder gering granulärem Zytoplasma auf. Die Cholangiokarzinome können intrazellulären und azinären Schleim bilden, zeigen aber keine Gallebildung. Eine wichtige Sonderform des Ductus-Typs stellt der Hilus-Typ, im Bereich der Hepatikus-Gabel auch als Klatskin-Tumor bekannt, mit seiner hilusnahen Lokalisation dar. Hier kann es differentialdiagnostisch schwierig werden, extrahepatische Gallengangstumoren mit Ursprung in der Porta hepatis abzugrenzen (34,37,54).

Sonographie : Im Anfangsstadium,wenn der Tumor noch eine Größe von unter 1 cm besitzt, läßt er sich sonographisch kaum abgrenzen. Erste Hinweise sind umschriebene oder diffus erweiterte Gallengänge mit Gangabbrüchen. Hier lassen sich dann bei guter Auflösung in ca. 85% zumeist diffus echoarme bis echogleiche Obstruktionen abgrenzen (56).

CT - nativ : In der CT ist die Dilatation der intrahepatischen Gallengänge wiederum erster wertvoller Hinweis auf einen möglichen Gallengangstumor, der bildlich verschiedene Muster aufweisen kann. Zumeist kommt der Tumor hypodens zur Darstellung und läßt sich je nach Wachstumsart gut oder bei infiltrativer Ausbreitung schlecht abgrenzen. Intratumoral können hyperdense Areale, die muzinöser Substanz entsprechen, oder hypodense Bezirke, entsprechend mikrozystischen, nekrotischen Veränderungen, auftreten (41,47,54,56,57,58).

CT -KM : Bedingt durch den geringen Vaskularisationsgrad bleiben Cholangiokarzinome nach Kontrastmittel-Gabe häufig in allen Phasen hypodens, was sie in die Differentialdiagnose von Metastasen extrahepatischer Neoplasmen einbezieht. Es finden sich jedoch auch in einigen Fällen ringförmige Kontrastmittelanreicherungen mit hypodens bleibendem Zentrum, die wiederum auch bei Metastasen oder Hämangiomen auftreten können. Selten kommen Cholangiokarzinome vor, die nach KM-Applikation hyperdens erscheinen, um dann im Verlauf wieder hypodens zu werden (47,50,54,56,59).

MRT - nativ : Die differentialdiagnostische Abgrenzung zum hepatozellulären Karzinom fällt in der MRT nicht leicht, da beide Tumoren Gemeinsamkeiten aufweisen. So erscheint das cholangiozelluläre Karzinom T1-gewichtet ebenfalls mit relativer Signalarmut und in T2-Wichtung mäßig signalintensiv. Pseudokapseln und Gefäßeinbrüche sind typischer für HCC`s, können aber auch bei Cholangiokarzinomen auftreten. Ein weiterer Hinweis sind biliäre oder portale Obstruktionen durch den Tumor (14,60).

MRT - KM : Das kontrastmittelunterstützte Erscheinungsbild variiert in dynamischen Sequenzen von einem minimalen diffusen Enhancement bis zu deutlicher heterogener Anreicherung unmittelbar nach KM-Gabe. Ein Persistieren des Kontrastmittels auf verzögerten Aufnahmen ist nicht ungewöhnlich. Bei Gabe von leberspezifischen Kontrastmitteln konnte in ersten Studien eine Aufnahme beobachtet werden, allerdings sind die Mechanismen dafür noch weitgehend ungeklärt (14,60,61).

Lebermetastasen

Metastatische Lebertumoren entstehen als sekundäre Absiedlungen maligner Primärtumoren auf verschiedenen Absiedlungswegen. Neoplasmen des Gastrointestinaltraktes, des Pankreas und der Milz metastasieren über das Pfortadersystem in die Leber. Durch portocavale Shunts können auch die paarigen Bauchorgane hepatisch metastasieren. Via Arteria hepatica gelangen Tumorzellen aus der Lunge und der Brust in die Leber (37).
Histologisch ähneln die Metastasen ihrem Primärtumor, was auch für den Vaskularisationsgrad zutrifft. So sind Metastasen von Nierenzellkarzinomen, Pankreasinselzellkarzinomen oder Karzinoiden typischerweise hypervaskularisiert, der größere Anteil jedoch, von Darm, Lunge oder Brust ausgehend, ist hypovaskularisiert (34,37,63).
Auch makroskopisch besteht ein uneinheitliches Bild, das von solitär auftretenden Herden bis zu diffuser, infiltrativer Metastasierung variiert. Am häufigsten findet man jedoch multiple, knotige Herde, die je nach Wachstumsdynamik auch Einblutungen und Nekrosen aufweisen (37).

Sonographie: In der Sonographie lassen sich drei Erscheinugsmuster unterscheiden :

1.echofreie Metastasen, die selten auftreten und zum einen primär ein fast echoleeres Reflexbild bieten, wie z.B. das Lymphosarkom, oder als zentralverflüssigte Metastasen mit echogleicher Textur bzw. ausgedehnter nekrotisierter Verflüssigung erscheinen. Adenokarzinome der Lunge, des Pankreas oder des Ovars können auch primär zystische Metastasen in der Leber bilden (30).

2.echoarme Metastasen, charakterisiert durch strukturloses Tumorgewebe und unregelmäßige Begrenzung. Sie sind oft von einem echoleeren Ring umgeben, der auch als sogenanntes „Halo-Zeichen“ beschrieben wird und bedingt ist durch peritumorale Tumorkompression (30).

3.echodichte Metastasen, die neben dem homogen echodichten Herd wiederum drei verschiedene Muster bieten können. Die „Target-Läsion“ stellt eine echodichte Raumforderung mit echoarmem Ring dar. Die „Bulleye-Läsionen“ sind echoreiche Herde mit echofreiem Zentrum, das einer zentralen Einschmelzung entspricht. Schließlich gibt es noch echoreiche

Metastasen mit Verschattungen, hervorgerufen durch diffuse Verkalkungen in der Läsion (30).

CT - nativ : In der nativen CT erscheinen Metastasen meist als multiple, unscharf begrenzte, hypodense Herde. Einige Läsionen weisen nativdiagnostisch einen so geringen Dichteunterschied zum umgebenden Lebergewebe auf, daß sie isodens und somit kaum zu diagnostizieren sind. Metastasen können innerhalb eines Herdes einen Dichtegradienten mit leichter zentripetaler Dichteabnahme aufweisen. Weitere Inhomogenitäten entstehen durch Nekrosen, Einblutungen und Verkalkungen, vorzugsweise bei Metastasen kolorektaler oder ovarialer Primärtumoren (34,41,44,47,52,63).

CT - KM : Entscheidend für das Erscheinungsmuster in der KM-unterstützten CT ist der Vaskularisationsgrad der Metastasen und das Vorhandensein von Nekrosen. Hypervaskuläre Herde zeigen in der arteriellen Phase gegenüber der Leber ein kräftiges und kurzes Enhancement, während sie in der portalvenösen Phase wieder rasch an Dichte verlieren. Da die Leber in dieser Zeit Kontrastmittel anreichert, kommt es zu einem Dichteausgleich zwischen Parenchym und Metastase (41,44,47,51,62,65).

Hypovaskuläre Läsionen zeigen dagegen kaum ein KM-Enhancement und bleiben so in allen Phasen der dynamischen CT annähernd hypodens. Der größte Dichteunterschied zwischen Läsion und Leber besteht in der portalvenösen Phase, wo das Leberparenchym maximal mit Kontrastmittel durchflutet wird (41,47,50,51,62,65).

Ein weiteres häufiges Erscheinungsmuster ist ein ringförmiges Enhancement der Läsion in der arteriellen Phase. Es entsteht durch gut vaskularisierte äußere Anteile des Tumors, während das Zentrum kaum versorgt wird und so hypodens erscheint (34,41,44,47,50,63).

MRT - nativ : Leider bieten Metastasen auch in der MRT kein einheitliches Erscheinungsmuster, jedoch gibt es einige Kriterien, die auf Malignität hinweisen. Generell läßt sich feststellen, daß Metastasen T1-gewichtet relativ signalarm und in T2-Wichtung mäßig signalintensiv zur Darstellung kommen. Hypovaskuläre Metastasen können auf Grund ihrer fibrösen, gering vaskularisierten Tumormatrix T2-gewichtet auch isointens erscheinen oder bei hohem nekrotisch-liquiden Anteil auch kräftig signalintensiv, was ihre Unterscheidung von Zysten schwierig macht. Hypervaskularisierte Metastasen zeigen regelmäßig eine hohe Signalintensität in T2-Wichtung. Hier kann eine Abgrenzung von Hämangiomen differentialdiagnostisch problematisch werden (14).

T2-gewichtet können Metastasen Erscheinungsmuster aufweisen, die eindeutig für Malignität sprechen. So gibt es z.B. das “target-sign“, eine Läsion, die zentral signalintensiv ist und von einem schwächer signalintensem Rand, jedoch noch signalreicher zum angrenzenden Lebergewebe, umgeben wird. Histopathologisch korreliert das signalintensive Zentrum mit nekrotisch-liquidem Gewebe. Ein weiteres Malignitätskriterium stellt das “halo-sign“ dar, welches eine hypo-oder isointense Läsion mit einem hyperintensen Saum, der einer ödematösen Reaktion entspricht, charakterisiert (4,5,65,66).

MRT - KM: Hypovaskuläre Metastasen zeigen kaum ein Enhancement, so daß der Kontrast zur KM-durchfluteten Leber in der dynamischen MRT unmittelbar nach KM-Gabe ansteigt. Das häufigste Anreicherungsmuster ist ein ringförmiges, welches bei hypervaskulären Läsionen auftritt und dem vitalen Rand entspricht, bzw. der Partizipation der Metastase an der arteriellen Versorgung des umgebenen Lebergewebes. Häufig wird dann ein sich zentripetal fortsetzendes Enhancement beobachtet. Kriterien für die Abgrenzung zu Hämangiomen sind eine frühe ringförmige Anreicherung, ein gleichmäßig dicker Ring mit zackigen Innenkonturen und das periphere “wash-out“ als definitives Malignitätskriterium. Es kennzeichnet den Ring als vital, da dieser das Kontrastmittel wieder ausspült, um dann hypointens zum mittels KM-Pooling angereicherten Zentrum zu erscheinen (4,5,14,65).

Leberspezifische Kontrastmittel dienen in der Metastasendiagnostik vornehmlich der verbesserten Detektion durch den erhöhten Leber-Läsion-Kontrast, da sie auf Grund ihrer Morphologie kein leberspezifisches KM aufnehmen. In dieser Studie wird geprüft, ob mit Gd-BOPTA eine größere Anzahl von Metastasen als in der nativen MRT oder der kontrastmittelunterstützten Spiral-CT entdeckt werden kann.

Patientenauswahl

Es wurden 19 Männer und 15 Frauen im Alter zwischen 31 und 70 Jahren (Median 54,7 Jahre) im Zeitraum von einem Jahr untersucht, die sonographisch gesicherte Leberläsionen oder den hochgradigen Verdacht darauf hatten. 6 Patienten kamen zur Abklärung sonographisch unklarer Zufallsbefunde. Bei 17 Patienten war eine Differenzierung sonographisch metastasensuspekter Befunde im Rahmen der Tumornachsorge, davon 9 mit Colon-Ca, 2 mit Rektum-Ca, 3 mit Mamma-Ca, eine mit Pankreaskopf-Ca, einer mit einem hochmalignen NHL und eine Patientin mit malignem fibrösen Histiozytom nötig. Insgesamt 11 Patienten wurden auf Grund erhöhten Erkrankungsrisikos an primären Lebertumoren untersucht. Davon hatten 4 Patienten eine primär sklerosierende Cholangitis (PSC) und eine Patientin eine transfusionsbedingte Hämochromatose. Die anderen litten an einer Leberzirrhose, in 3 Fällen durch Hepatitis C induziert, bei 2 Patienten äthyltoxischer Genese und in einem Fall durch multiple Leberschädigung mit Hepatitis B und C sowie Alkohol. Insgesamt wurden 34 MRT- und 33 CT- bzw. CTAP-Untersuchungen durchgeführt.

Bei 8 Patienten erfolgte eine chirurgische Therapie durch Hemihepatektomie oder Leberteilresektionen mit histologischer Aufarbeitung. Im Rahmen explorativer Laparotomien konnten bei 3 Patienten die Leberherde intraoperativ bestätigt werden. Weitere 3 Patienten wurden der Lebertransplantation zugeführt und die entfernten Lebern in der Pathologie aufgearbeitet. Durch histologische Tumoraufarbeitung mittels Punktion konnten Leberherde bei 5 Patienten differenziert werden. Ein Patient verstarb im Verlauf der Studie auf Grund kardialer Ursache und wurde der Sektion zugeführt, so daß auch hier eine Aufarbeitung der Leber vorlag.

Sichere Diagnosen anhand eindeutiger morphologischer Kriterien, klinischer Korrelate, schon bekannter Befunde oder von Verlaufskontrollen konnten bei 7 Patienten gestellt werden. Hingegen bereiteten in 6 Fällen unklare Leberbefunde artdiagnostisch Schwierigkeiten. In einem Fall konnte ein sonographisch gesicherter Befund weder mit der CT noch der MRT dargestellt werden.

Für die Auswahl der Patienten, deren Teilnahme ausschließlich freiwillig war, wurden mehrere Kriterien festgelegt, die im folgenden aufgeführt sind.

Einschlußkriterien:

- Patienten mit bekannten Leberläsionen oder Verdacht auf Leberläsionen, benigner oder maligner Natur
- Patienten mit 8 oder weniger Leberläsionen
- Patienten mit Leberläsionen, die mehrheitlich kleiner oder gleich 3 cm sind
- Patienten, die im Vollbesitz ihrer geistigen Kräfte und kooperativ sind

Diese Einschlußkriterien wurden durch Sonographie, eine frühere CT- oder eine MRT-Untersuchung gesichert.

Ausschlußkriterien:

- Hypersensitivität für Metalle oder Chelate von Gadolinium oder jodsubstituierte Kontrastmittel
- Herzinsuffizienz (Kl. III oder IV) gemäß der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA)
- Niereninsuffizienz (Serumkreatinin > 2 mg/dl)
- Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin > 5 mg/dl und Quick-Faktor < 50%)
- Patienten mit Herzschrittmachern, Material mit ferromagnetischen Eigenschaften, wie z.B. OP-Clips oder Prothesen und jeglichen anderen Umständen, welche eine Untersuchung in einem starken Magntfeld verbieten, sowie schwere Klaustrophobie
- Patienten, die als klinisch labil eingestuft werden

Fortsetzung Ausschlußkriterien:

- Frauen im gebärfähigen Alter, wenn nicht durch einen Schwangerschaftstest mit negativem Ausgang eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden kann
- Patienten, die schon zuvor an dieser Studie teilgenommen haben oder innerhalb der letzten 30 Tage ein anderes in der klinischen Prüfung befindliches Produkt erhalten haben
- Patienten, die jünger als 18 Jahre sind
- Unmündige Patienten sowie Häftlinge

Kontrastmittel

Die Substanz Gadolinium-BOPTA/Dimeg (B 19036/7) wurde primär als hepatobiliäres Kontrastmittel für die Anwendung in der Magnetresonanztomographie von der Firma Bracco Industria Chemica, Milano, Italien entwickelt und synthetisiert (20,26). Chemisch betrachtet stellt die Substanz eine Komplexverbindung von dreiwertigem Gadolinium mit dem oktangebundenen Chelat BOPTA (Benzyl-Oxy-Propionic-Tetraacetic-Acid) und einem H_2O-Molekül in der inneren Koordinationssphäre dar (siehe Abb. 1).

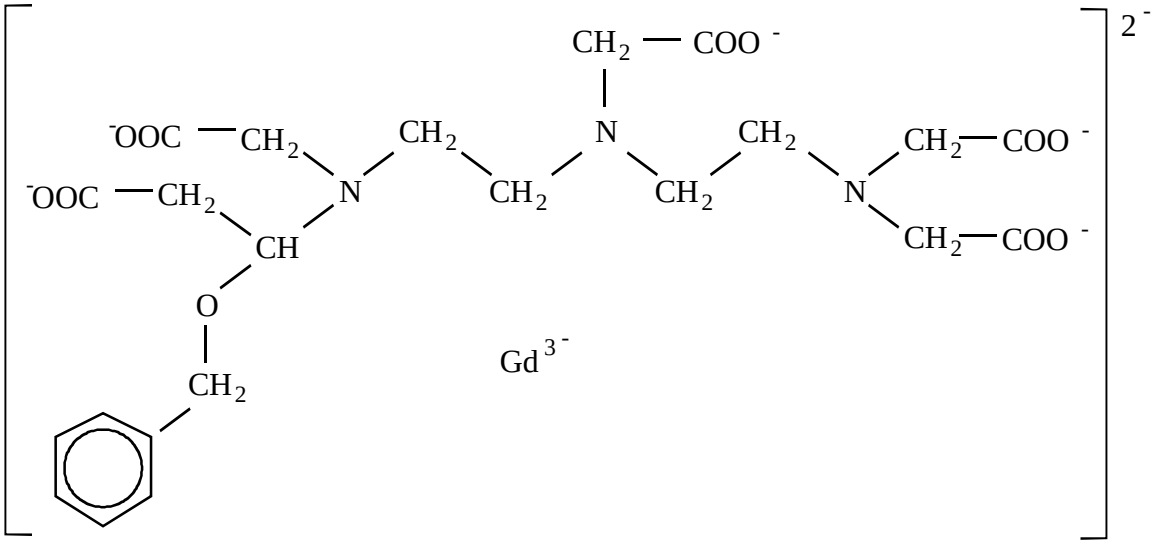

Abb. 1 . Gd-BOPTA - chemische Struktur (43)

Die resultierende zweifach negative Ladung wird durch Salzbildung mit zwei Megluminmolekülen neutralisiert (= Gd-BOPTA/Dimeg). Durch die Substitution eines Methylenprotons in der Benzyloxymethylseitenkette unterscheidet sich Gd-BOPTA von Gd-DTPA, dem bekanntesten Vertreter paramagnetischer Kontrastmittel. Die Einführung dieser Gruppe in das Molekül bewirkt dessen Erkennbarkeit durch transmembranische Transportproteine der Hepatozyten.

Physikalisch - chemische Eigenschaften von Gd - BOPTA/Dimeg 0,5 M :

- Osmolalität 1,91 osmol/kg bei 37°C
- Viskosität 5,30 mPa.s bei 37°C
- Dichte 1,22 g/ml bei 37°C
- Relaxivität rT1 4,4 (mM.s)°1 in H_2O-Lösung
- Relaxivität rT2 5,6 (mM.s)°1 in H_2O-Lösung

Anm.: Die Relaxivität ist ein direktes Maß für die Fähigkeit einer paramagnetischen Substanz, die Parameter für die MR-Bildgebung zu beeinflussen. Die Relaxationsrate wird bestimmt durch eine Konstante 2. Ordnung, die die Fähigkeit jedes Chelates beschreibt, die Relaxation eines bestimmten Volumens Wasserprotonen zu beschleunigen.

Bildgebung

Bei 33 Patienten wurden jeweils eine MRT nativ und mit Gd-BOPTA sowie eine kontrastverstärkte CT bzw. CTAP (4 Pat.) durchgeführt. Bei einem Patienten wurde nur eine MRT nativ und mit KM durchgeführt. Die Reihenfolge der bildgebenen Verfahren war nicht vorgeschrieben, jedoch sollte der minimale Abstand zwischen CT und MRT einen Tag betragen und der maximale eine Woche nicht überschreiten. Im Rahmen chirurgischer Therapieplanung erhielten 6 Patienten zusätzlich eine Angiographie.

Untersuchungstechnik - CT :

Alle CT-Untersuchungen wurden an einem Spiral-Computertomographen (Somatom Plus, Fa. Siemens, Erlangen) durchgeführt. Zunächst wurden nativ Einzelschichten mit 8 mm Schichtdicke, 8 mm Tischvorschub, 120 kV und 330 mAs durch die gesamte Leber angefertigt. Anschließend wurden über einen maschinellen Injektor (Fa. Ullrich) 150 ml nichtionisches Kontrastmittel (Solutrast 300, Byk Gulden, Konstanz) mit einer Flußrate von 2,5 ml/s intravenös appliziert und eine Doppelspirale nach Shuttlemodus gestartet. Dabei wurde nach einem Start-Delay (Verzögerungszeit nach KM-Start) von 30 s ein kontinuierlicher Spiral-CT-Datensatz (120 kV, 165 mAs) der Leber bei 8 mm Schichtdicke und 8 mm Tischvorschub während eines expiratorischen Atemstillstandes für die erste Spirale erstellt. Danach fuhr der Tisch wieder automatisch in die Ausgangsposition zurück und nach einer weiteren Verzögerung von 10-15 s wurde die 2. Spirale manuell gestartet und unter gleichen Bedingungen der 2. Datensatz angefertigt. Aus beiden Datensätzen wurden dann Schnittbilder (Matrixgröße 512x512) mit einer Schichtdicke von 4 mm rekonstruiert.
Für die CTAP wurden 50 ml KM (aufgezogen auf 100 ml NaCl) über einen in der A. mesenterica superior plazierten 5F-Angiographiekatheter manuell als Bolus nach nativer Bilderstellung gegeben. Nach einem Start-Delay von 4 s wurde ein Datensatz der Leber mit 8 mm Schichtdicke und 8 mm Tischvorschub in Atemstillstand erstellt. Die Bilder wurden in 5 mm Schichtdicke rekonstruiert.

Untersuchungstechnik - MRT :

Die MR-tomographische Diagnostik erfolgte an einem 0,5 - Tesla - MR - Tomographen (Gyroscan 05, Fa. Phillips, Eindhoven, Niederlande) mit einer Körper-Spule. Zur Reduzierung von Atemartefakten wurde eine Atemtriggerung eingesetzt. Vor der Kontrastmitteluntersuchung mit Gd-BOPTA wurde die Leber nach einer koronaren Suchschicht mit folgenden Sequenzen in axialer Schichtorientierung untersucht:

1. T1-gewichtete Mehrschicht-SE-Sequenz (Repetitionszeit TR = 300 ms, Echozeit TE = 10 ms, Schichtdicke SD = 8 mm, Schichtabstand SA = 0,8 mm, Matrixgröße MX = 172x256, Zahl der Akquisitionen NoA = 2, Akquisitionszeit AT = 6:50 min)
2. T2-gewichtete Mehrschicht-Turbo-SE-Sequenz (TR = 2500 ms, TE = 90 ms, SD = 8 mm, SA = 0,8 mm, MX = 174x256, NoA = 6, AT = 5:25 min)
3. T1-gewichtete Mehrschicht-GE-Sequenz (TR = 110 ms, TE = 3,8 ms, SD = 8 mm, SA = 0,8 mm, MX = 172x256, NoA = 2, AT = 2:43 min, Anregungswinkel = 70°)

Kontrastmittelgabe und Sequenzen:

Zunächst erfolgte eine manuelle Bolusinjektion von 0,05 mmol/kg Körpergewicht Gd-BOPTA bei gleichzeitigem Start einer dynamischen T1-gewichteten Gradientenecho-Sequenz in single-slice-Technik durch die größte Läsion (TR = 28, TE = 13, NoA = 4, AT = 2:53 min, Anregungswinkel = 450°).

Im Anschluß wurden 0,05 mmol/kg KG mit einer Injektionsrate von 10 ml/min injiziert, wobei die maximale Zeit zwischen dem Ende der ersten Injektion und dem Beginn der zweiten 10 min. nicht überschreiten sollte.

Nach einer Wartezeit von 60-120 min. zur optimalen KM-Aufnahme von Gd-BOPTA in der Leber wurden die drei verschiedenen Sequenzen der Nativ-Serie, T1SE, T2TSE und T1GE mit gleichen Parametern wiederholt.

Auswertung

Sicherheit :

Zur Überprüfung der Verträglichkeit war eine Abfrage der Vitalparameter Blutdruck und Herzfrequenz direkt vor der Nativuntersuchung sowie 20 und 30 min. nach der Gd-BOPTA-Injektion vorgesehen. Die Patienten wurden unmittelbar nach der Untersuchung und am darauffolgenden Tag nach Nebenwirkungen befragt.

quantitative Bildauswertung :

Ermittelt wurde die Detektionsrate der einzelnen bildgebenen Verfahren ohne und mit KM-Unterstützung nach Läsionsgröße. Für die Analyse der Kontrastmittelaufnahme der Leber und der Läsionen wurden die Signalintensitäten des normalen Lebergewebes, der Läsion, der paramagnetischen Standardlösung ($NiCl_2$-Standard) und des Hintergrundes (Rauschen) gemessen, aus denen dann das Signal/Rausch-Verhältnis (SNR=Signal-to-Noise-Ratio) für Lebergewebe (G) und Läsion (L) , das Läsion-Leberkontrast/Rausch-Verhältnis (CNR=Contrast-to-Noise-Ratio) und das prozentuale Enhancement (%E) nach folgenden Formeln errechnet wurden:

SNR = SIG - SINoise / SDNoise SIG = Signalintensität des Lebergewebes
SINoise = Signalintensität des Rauschens
SDNoise = Standardabweichung des Rauschens

SNR = SIL - SINoise / SDNoise SIL = Signalintensität der Läsion

CNR = SIL - SIG / SDNoise

%E = (kSIpost - SIpre / SIprae) * 100

kSIpost = korrigierte Signalintensität nach KM-Gabe
SIprae = Signalintensität vor KM-Gabe

Für die korrekte Ermittlung des prozentualen Enhancements wurden die Signalintensitäten von Gewebe und Läsion nach KM-Gabe mit Hilfe der Signalintensitäten des $NiCl_2$-Standards nach folgender Formel geeicht:

$$\text{korrigierte SIpost} = (\text{SIpost} / \text{SINiCl}_2\text{post}) * \text{SINiCl}_2\text{prae}$$

qualitative Bildauswertung:

Bewertet wurde die technische Qualität der MR-Bilder bezüglich physiologischer Bewegungsartefakte. Die Qualität der dynamischen Spiral-CT-Untersuchungen wurde nach der Kontrastierung des arteriellen und portalvenösen Gefäßsystems beurteilt.
Die Auswertung der verschiedenen Imaging-Modalitäten beinhaltete einerseits die Detektion von Lebermetastasen und andererseits die Erfassung morphologischer Kriterien der Läsionen in einer Untergruppe, wo eine zusätzliche histologische Aufarbeitung der Läsionen existierte, für artdiagnostische Informationen. Bei Vorliegen von Läsionen wurde deren Anzahl, Größe und Zuordnung des betroffenen Lebersegmentes (nach Couinaud, 1954) bestimmt.

Sicherheit:

Von den 34 Patienten, die das Kontrastmittel Gd-BOPTA erhielten, klagten zwei (< 6 %) über leichte bis mittlere Nebenwirkungen. Bei einem traten unmittelbar nach KM-Gabe aufsteigende Hitze, Engegefühl und leichtes Unwohlsein auf, der andere Patient berichtete über in der Nacht und in den frühen Morgenstunden auftretende Übelkeit und Völlegefühl und später auftretenden Durchfall, der im Laufe des Vormittags persistierte. Da die MRT erst relativ spät (gegen 18 Uhr) stattfand, hat der Patient in der Pause nach KM-Gabe zu Abend gegessen. Ob hier ein Zusammenhang besteht, bzw. die Symptome mit der KM-Gabe in Beziehung stehen, bleibt unklar.
Die Messung von Blutdruck (RR) und Pulsfrequenz vor KM-Gabe und 20 sowie 30 Minuten danach ergab im Rahmen der Meßtoleranz keine signifikanten Veränderungen.

Bildqualität:

In der i.v.-KM-CT lag in allen Fällen eine hohe Kontrastmitteldichte im arteriellen System während der arteriellen Phase und im portalvenösen System während der portalvenösen Phase vor.
Nichtverwertbare MRT-Bilder ergab die dynamische T1-gewichtete GE-Sequenz unmittelbar nach Kontrastmittelgabe bedingt durch starke Atembewegungsartefakte und schlechte Abgrenzbarkeit der Läsion in dieser Sequenz. Ebenfalls von technisch schlechter Qualität waren die nativen und kontrastmittelunterstützten T1-gewichteten GE-Sequenzen, was sich in der Detektion der Metastasen deutlich niederschlug. Einerseits waren diese Sequenzen häufig von Bewegungsartefakten überlagert und andererseits ließen sich die Läsionen schlechter als in den anderen Sequenzen abgrenzen. Die T1-und T2-gewichteten Sequenzen waren kaum anfällig für atemabhängige Bewegungsartefakte, allerdings traten häufiger Pulsationsartefakte der Aorta auf. Der kardiale Rhythmus verursachte häufig Partialvolumen-Effekte an der Spitze des linken Leberlappens. Auffällig war auch eine Verschlechterung der Bildqualität der Leber bei Parenchymerkrankungen.

Detektion:

Bei den 34 ausgewählten Patienten wurden insgesamt 87 Läsionen, davon 84 in der MRT und 76 in der CT/CTAP, nachgewiesen. Das entspricht einer Detektionsrate von 96,5 % für die MRT und 87,4 % für die CT/CTAP.

Da mit den verschiedenen bildgebenen Verfahren eine unterschiedliche Anzahl Patienten untersucht wurde, ist zum direkten Vergleich der einzelnen Methoden ein Patient, der nur eine MRT erhielt, aus der Wertung genommen worden. Bei vier Patienten wurde aus Zeitgründen keine zusätzliche CT-Untersuchung vorgenommen, stattdessen ging die vorliegende praeoperative CTAP mit in die Wertung ein.

So ergibt sich bei einer Detektionsrate für die MRT (gesamt) mit 93,1% gegenüber der CT/CTAP mit 87,4 % ein minimaler Unterschied zugunsten der MRT. Dieser wird jedoch verschwindend gering, wenn man nur die Gd-BOPTA-unterstützte MRT (88,5 %) mit der CT/CTAP vergleicht. Bei einer kaum höheren Treffsicherheit für die native MRT mit 90,8 % wird die Bedeutung der Kombination von nativer und KM-gestützter MRT ersichtlich.

Die Detektionsraten für die einzelnen Sequenzen sind in der umseitigen Tabelle 1 aufgeführt.

Technik	Patienten	Läsionsgröße			gesamt
		< 1 cm	1- 3 cm	> 3 cm	
CT -nativ		10	43	16	69/87/79,3%
-AP		10	42	16	68/87/78,2%
-PVP		10	39	15	64/87/73,6%
-gesamt	29	10	43	16	69/87/79,3%
CTAP					
-nativ			4	3	
-KM			4	3	
-gesamt	4		4	3	
CT+CTAP	33	10	47	19	76/87/87,4%
MRT					
T1 -nativ		11	48	17	76/87/87,3%
GE -nativ		2	29	11	42/87/48,3%
T2 -nativ		10	50	16	76/87/87,3%
nativ-gesamt	34	11	53	18	82/87/94,2%
T1 -KM		9	42	17	68/87/78,2%
T1 -KM		1	23	6	30/87/34,5%
T2 -KM		11	50	16	77/87/88,5%
KM-gesamt	34	11	50	18	79/87/90,8%
MRT-gesamt	34	12	53	19	84/87/96,5%
nativ-gesamt*	33	11	50	18	79/87/90,8%
KM-gesamt*	33	11	48	18	77/87/88,5%
MRT-gesamt*	33	12	50	19	81/87/93,1%

Tab. 1 Anzahl der Läsionen und Detektionsrate der einzelnen bildgebenen Verfahren in den nativen und KM-gestützten Serien nach Läsionsgröße

*Rate ohne die Läsionen des Pat., der nur MR-tomographisch untersucht wurde

Patienten, die über eine histologische Abklärung der Läsionen verfügten, wurden in einer Untergruppe zusammengefügt. Diese umfassten die histo-pathologische Aufarbeitung der Läsionen anhand von Punktionen (sonographisch oder CT-gesteuert), Leberteilresektionen oder Hemihepatektomien, Lebertransplantationen (LTX) und die Aufarbeitung einer Leber im Rahmen einer Sektion bei einem verstorbenen Patienten. Danach wurden dieser Gruppe Patienten hinzugefügt, bei denen eine explorative Laparotomie durchgeführt wurde, die eindeutige morphologische Charakteristika in der Bildgebung aufwiesen oder eine sichere Diagnostik anhand klinischer Zusatzinformationen bzw. auf Grund von Verlaufskontrollen erlaubten. Die Detektionsrate für CT/CTAP erhöhte sich auf 91,5 % gegenüber einem Anstieg für die MRT gesamt auf 95,8 %. Betrachtet man die Untersuchungsgänge vor und nach KM-Gabe, so ergeben sich für die native MRT eine Detektionsrate von 94,4 % und für MRT nach Gd-BOPTA-Gabe 93,0 %.

Die folgenden Tabellen 2 und 3 stellen die einzelnen Ergebnisse dar.

Untersuchungsart	Punktion	chir. Resektion	LTX	Sektion
Patienten	7	8	3	1
CT/CTAP	9	11	2	2
nativ	9	10	2	2
KM	9	11	2	2
MRT	9	11	4	2
T1 nativ	9	11	4	2
GE nativ	6	7	1	0
T2 nativ	9	11	3	0
T1 KM	8	11	1	1
GE KM	4	4	1	0
T2 KM	9	11	3	0

Tab. 2 Anzahl der Läsionen in den einzelnen bildgebenen Verfahren ohne und mit KM, die histopathologisch gesichert wurden

Technik	Patienten	Läsionsgröße	gesamt

		< 1 cm	1- 3 cm	> 3 cm	
CT -nativ		8	35	16	59/65/90,8%
-AP		8	34	16	58/65/89,2%
-PVP		8	31	15	54/65/83,1%
-gesamt	27	8	35	16	59/65/90,8%
CTAP					
-nativ			3	3	
-KM			3	3	
-gesamt	3		3	3	
CT+CTAP	30	8	38	19	65/71/91,5%
MRT					
T1 -nativ		8	40	18	66/71/93.0%
GE -nativ		1	28	11	40/71/56,3%
T2 -nativ		8	40	17	65/71/91,5%
nativ-gesamt	30	8	41	18	67/71/94,4%
T1 -KM		8	37	17	62/71/87,3%
GE -KM		0	21	6	27/71/38,0%
T2 -KM		8	40	17	65/71/91,5%
KM-gesamt	30	8	40	18	66/71/93,0%
MRT-gesamt	30	8	41	19	68/71/95,8%

Tab. 3 Detektionsrate der einzelnen bildgebenen Verfahren bei Patienten, die über eine histopathologische Abklärung verfügten oder eine sichere Diagnostik anhand klinischer Informationen erlaubten

Analyse der Signalmessungen

Die Messung der Signalintensitäten und die daraus folgenden Berechnungen des Signal/Rausch-Verhältnisses (SNR), des Läsion-Leberkontrast/Rausch-Verhältnisses (CNR) sowie des prozentualen Enhancements konnten eine allgemeine Kontrastmittelaufnahme der Leber und der Läsionen nachweisen. Allerdings wiesen die Messungen auch sehr hohe Standardabweichungen (SD) auf, so daß neben der Berechnung des arrithmetischen Mittels von SNR, CNR und Enhancement auch der Median bestimmt wurde. Außerdem wurden der maximale und der minimale Wert, sowie der erste und dritte Quadrant angegeben. Die Quadranten beinhalten alle Werte bis zu 75 % beidseits des Medians. Der angegebene Wert entspricht jeweils der Grenze.

- SNR

Als Ausdruck einer Signalintensitätssteigerung des normalen Lebergewebes erhöhte sich die SNR im Mittel von nativ 39,90 auf 45,00 nach Gd-BOPTA-Gabe in T1-Wichtung. Dies galt ebenfalls für die Signalintensitäten der Läsionen, die sich im Mittel von 26,85 nativ auf 34,90 nach KM-Gabe erhöhten. Tabelle 4 und Abbildung 2 stellen die Ergebnisse schematisch dar.

	Lebergewebe		Läsion	
	T1 nativ	T1 KM	T1 nativ	T1 KM
N	32	32	27	27
Mittel	39,90	45,00	26,85	34,90
SD	44,67	14,52	23,57	13,81
Minimum	16,59	20,16	12,88	18,92
Q1	24,24	35,01	16,44	26,86
Median	31,69	43,79	20,27	31,79
Q3	37,27	53,65	30,11	38,78
Maximum	276,65	84,04	138,17	85,66

Tab. 4 SNR von Lebergewebe und Läsion in T1-Wichtung nativ und nach KM-Gabe

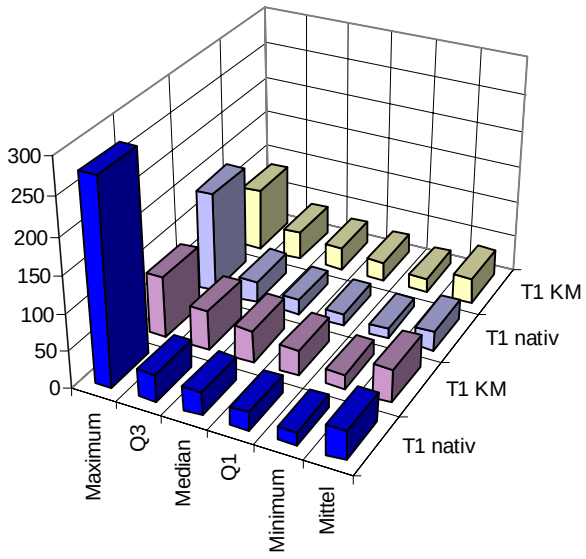

Abb. 2 Graphische Darstellung der SNR-Werte aus Tab. 4

Ähnliche Signalintensitätssteigerungen des normalen Lebergewebes und der Läsionen konnten in den Gradientenecho-Sequenzen nachgewiesen werden. Für das Lebergewebe wurde eine Erhöhung der SNR von 33,02 nativ auf 42,25 nach KM-Gabe erreicht, die Läsionen wiesen eine SNR-Steigerung von 24,41 nativ auf 34,36 nach Gd-BOPTA auf. Die folgende Tabelle und Abbildung zeigen die Ergebnisse in Übersicht.

	Lebergewebe		Läsion	
	GE nativ	GE KM	GE nativ	GE KM
N	17	17	16	16
Mittel	33,02	42,25	24,41	34,36
SD	8,79	11,75	9,44	8,94
Minimum	16,00	24,55	13,27	23,31
Q1	24,60	35,22	17,46	26,85
Median	37,02	40,89	22,11	33,28
Q3	40,41	51,26	29,63	41,88
Maximum	42,33	64,54	48,86	49,80

Tab. 5 SNR von Lebergewebe und Läsion in GE-Wichtung nativ und nach KM-Gabe

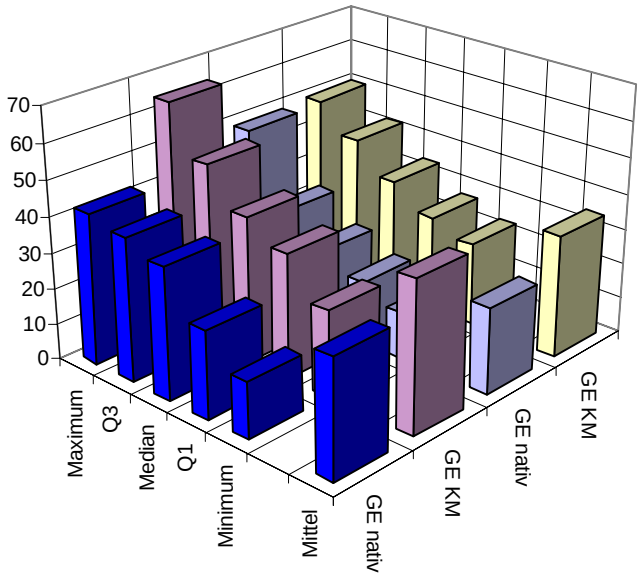

Abb. 3 Graphische Darstellung der SNR-Werte aus Tab. 5

Die Signalintensitäten von Lebergewebe und Läsion in T2-Wichtung blieben erwartungsgemäß ähnlich vor und nach KM-Gabe. Die nachfolgende Tabelle und Abbildung stellen die Ergebnisse im Einzelnen dar.

	Lebergewebe		Läsion	
	T2 nativ	T2 KM	T2 nativ	T2 KM
N	33	33	31	31
Mittel	31,89	28,13	51,96	50,99
SD	14,03	12,42	23,65	20,65
Minimum	5,44	3,51	24,82	19,59
Q1	24,47	19,93	35,29	39,42
Median	28,55	24,51	43,23	45,36
Q3	36,06	35,49	69,90	63,89
Maximum	75,40	58,74	123,75	92,60

Tab. 6 SNR von Lebergewebe und Läsion in T2-Wichtung vor und nach KM-Gabe

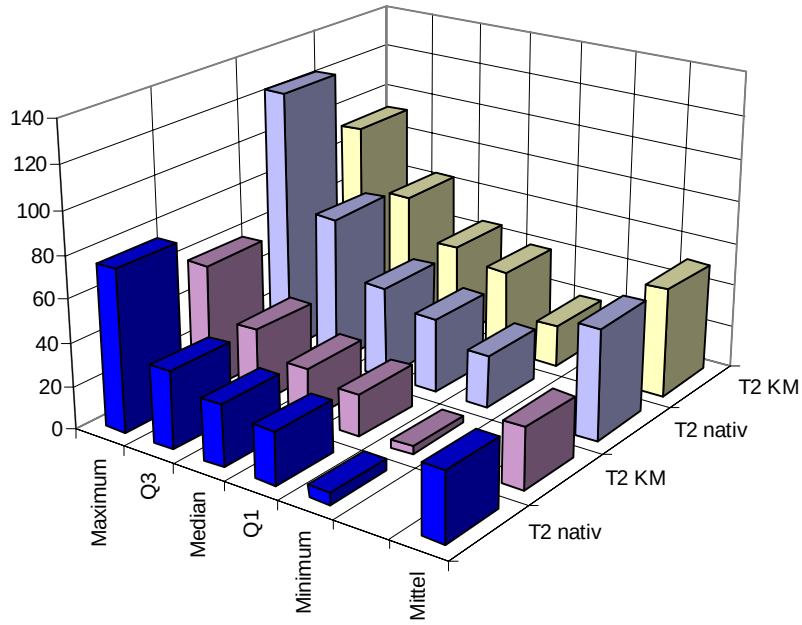

Abb. 4 Graphische Darstellung der SNR-Werte aus Tab. 6

- CNR

Der Läsion-Leberkontrast erfuhr bei Betrachtung aller gemessenen Signalintensitäten und der daraus berechneten CNR (= Contrast-to-Noise-Ratio) nach Gd-BOPTA-Gabe wider Erwarten keine wesentliche Veränderung in den T1-gewichteten und GE-Sequenzen.

So ergaben sich für die T1-Wichtung ein negatives Läsion-Leberkontrast-Verhältnis zum Hintergrundrauschen von -10,68 im Median für die native Bildgebung und -10,01 nach KM-Gabe. In den GE-Sequenzen betrug die CNR -8,66 im Median im nativen Durchgang und -6,03 nach KM-Gabe.

Das negative Verhältnis erklärt sich aus den insgesamt höheren Signalintensitäten, die für das normale Lebergewebe gemessen wurden gegenüber den insgesamt signalschwächeren Läsionen.

Ein leichter Anstieg des Läsion-Leberkontrast-Verhältnisses zum Rauschen hingegen fand sich in T2-Wichtung. Die nachfolgenden Tabellen und Abbildungen belegen die Ergebnisse.

N	26	26
Mittel	-14,95	-10,00
SD	23,35	12,15
Minimum	-121,86	-48,67
Q1	-15,24	-14,63
Median	-10,68	-10,01
Q3	-5,13	-4,33
Maximum	5,55	19,78

Tab.7 CNR in T1 nativ und nach KM

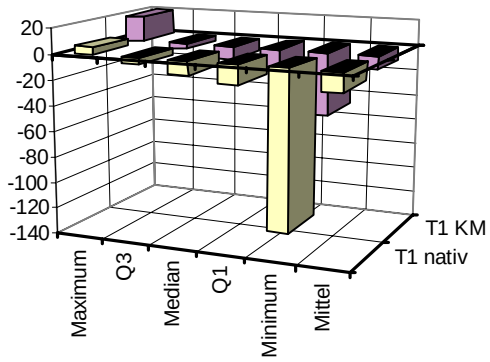

Abb.5 Graphische Darstellung Tab.7

N	15	15
Mittel	-8,30	-8,16
SD	7,16	9,10
Minimum	-17,49	-31,75
Q1	-14,18	-14,44
Median	-8,66	-6,03
Q3	-3,82	-0,88
Maximum	9,36	1,64

Tab.8 CNR in GE nativ und nach KM

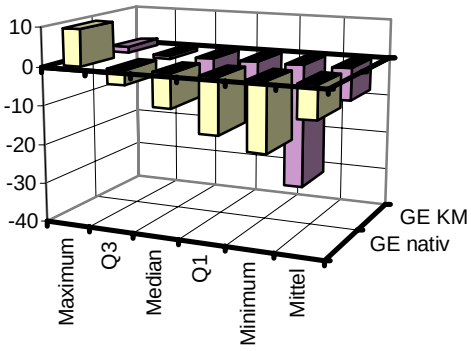

Abb.6 Graphische Darstellung Tab.8

N	31	31
Mittel	20,56	25,10
SD	21,52	21,65
Minimum	-1,31	1,06
Q1	9,14	8,64
Median	16,11	22,16
Q3	23,53	30,64
Maximum	118,47	93,10

Tab.9 CNR in T2 nativ und nach KM

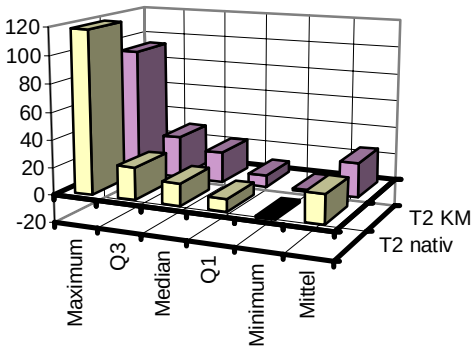

Abb.7 Graphische Darstellung Tab.9

- Enhancement

Das prozentuale Enhancement (E) der Läsionen lag nach durchschnittlich 1 Stunde Akkumulationszeit von Gd-BOPTA über dem des normalen Lebergewebes.

T1-gewichtet betrug es im Median 35,60 % für die Leber und 55,86 % für die Läsionen. Ähnliche Werte wurden für die GE-Sequenz berechnet. Hier erreichte das Lebergewebe ein Enhancement von 36,44 % , die Läsionen erreichten 44,12 %.

Der unerwartete T2-Effekt der CNR-Erhöhung nach Gd-BOPTA-Gabe schlug sich auch in der Analyse des Enhancements nieder, die ja eigentlich für die T2-Sequenz unbedeutend ist. Bei einem "Negativ-Enhancement" von -12,52 % für das normale Lebergewebe erreichten die Läsionen immerhin ein minimales Enhancement von 6,52 % im Median.

Die Ergebnisse sind im Einzelnen in den folgenden Tabellen und Abbildungen aufgeführt.

N	26	26
Mittel	44,68	64,85
SD	34,55	51,89
Minimum	-6,56	-10,02
Q1	20,30	26,29
Median	35,60	55,85
Q3	65,90	85,04
Maximum	142,43	207,43

Tab.10 T1-E in % von Leber und Läsion

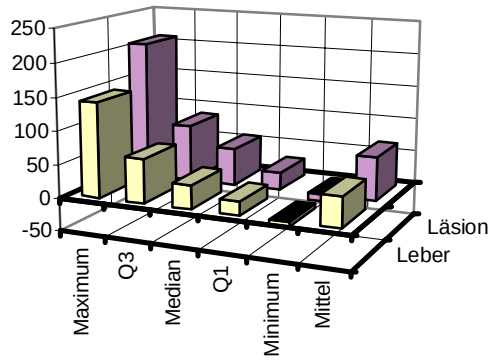

Abb.8 Graphische Darstellung Tab.10

N	14	14
Mittel	35,15	56,61
SD	21,71	38,22
Minimum	-6,70	5,25
Q1	22,78	26,06
Median	36,44	44,12
Q3	49,91	89,90
Maximum	71,74	131,52

Tab.11 GE-E in % von Leber und Läsion

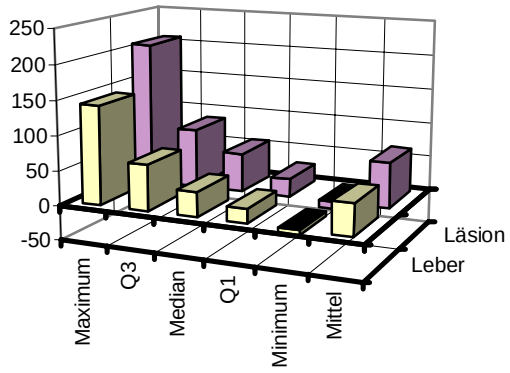

Abb.9 Graphische Darstellung Tab.11

N	31	31
Mittel	-5,18	10,21
SD	26,55	27,51
Minimum	-58,56	-25,47
Q1	-24,16	-10,60
Median	-2,52	6,52
Q3	18,11	20,98
Maximum	54,21	65,79

Tab.12 T2-E in % von Leber und Läsion

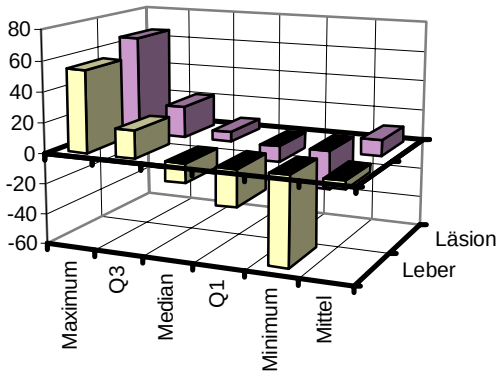

Abb.10 Graphische Darstellung Tab.12

Morphologie der Läsionen

Insgesamt konnte für 67 Läsionen anhand der verschiedenen Untersuchungsmethoden (Punktion, Resektion, etc.), eindeutiger bekannter morphologischer Kriterien und klinischer Informationen eine Artdiagnose getroffen werden. So wurden mit allen bildgebenen Verfahren zusammenfassend 32 gutartige Läsionen und 35 maligne Raumforderungen diagnostiziert. Von den gutartigen Tumoren waren 16 Zysten und 9 Hämangiome, in 7 Fällen wurde eine FNH festgestellt. Die malignen Tumoren umfassten 11 hepatozelluläre Karzinome, 2 Cholangio-Karzinome, 21 Metastasen, zum überwiegenden Teil kolorektalen Ursprungs und eine Manifestastion eines Non-Hodgkin-Lymphoms. Die folgende Tabelle stellt die Anzahl der Läsionen in den verschiedenen bildgebenen Verfahren dar.

	Zyste	Hämangiom	FNH	HCC	Cholangio-Ca	Metastase	NHL
insgesamt	16	9	7	11	2	21	1
CT							
-nativ	15	7	7	7	2	18	1
-aP	15	7	7	6	2	18	1
-pvP	15	7	6	4	2	18	1
CTAP nativ	1	0	0	2	0	2	0
CTAP KM	1	0	0	2	0	2	0
CT+CTAP	16	7	7	9	0	20	1
MRT							
T1 nativ	14	7	7	11	1	21	1
GE nativ	3	4	3	4	1	20	0
T2 nativ	14	9	7	9	2	21	1
T1 KM	14	7	6	8	2	21	1
GE KM	3	2	0	4	0	17	0
T2 KM	14	9	7	9	2	21	1
MRT gesamt	14	9	7	11	2	21	1

Tab.13 Anzahl der Läsionen in den einzelnen Untersuchungsgängen von CT und MRT

Morphologische Struktur der einzelnen Läsionsarten vor und nach Gd-BOPTA-Gabe:

Erläutert werden die Erscheinungsmuster der einzelnen Läsionen in den nativen SE-Sequenzen und der T1SE-Sequenz nach KM-Gabe. Die Gradientenecho-Sequenz wird hier nicht berücksichtigt, da sie auf Grund zu schlechter Bildqualität keine verwertbaren Ergebnisse erbrachte. Die T2SE-Sequenz nach KM-Gabe zeigte zwar einen gewissen, unerwarteten Effekt, der sich aber eher in der Messung der Signalintensitäten niederschlug. Optisch imponierte er bei den signalintensiven Läsionen mit einer diskreten Verstärkung der Signalintensität, bewirkte aber keine Änderung des morphologischen Charakters, so daß im folgenden auch nicht weiter auf die Sequenz eingegangen wird.

- Zysten

Im nativen Untersuchungsgang zeigten die diagnostizierten Zysten die bekannten Erscheinungsmuster von rundlichen, klar abgrenzbaren, hypointensen Läsionen in T1-Wichtung und deutlich signalintensiven Charakter T2-gewichtet. Nach Gd-BOPTA-Gabe stellte sich die Leber erwartungsgemäß signalintensiver dar und der Kontrast zu den weiterhin hypointensen Zysten wurde deutlicher (Abb. 11). Dies hatte allerdings keinen Einfluß auf die Detektionsrate, denn es wurden nativ ebenso viele Zysten entdeckt wie nach Gd-BOPTA-Gabe.

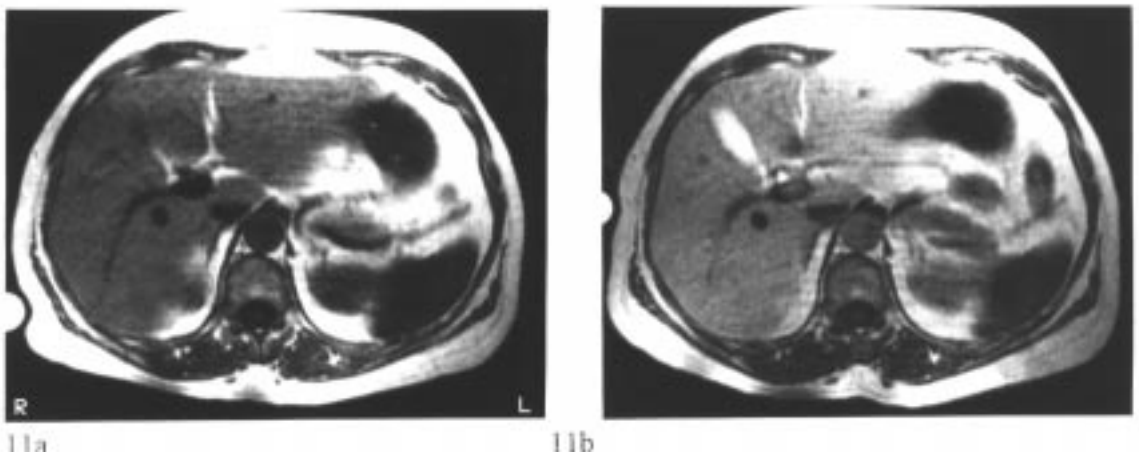

Abb.11 Zysten in T1-Wichtung vor(a) und nach(b) Gd-BOPTA

- Hämangiome

Alle 7 in nativer T1-Wichtung diagnostizierten Hämangiome stellten sich homogen hypointens mit etwas unscharfer Berandung dar. In der nativen T2-gewichteten Sequenz wurden insgesamt 9 Hämangiome entdeckt, die allesamt von kräftiger Signalintensität waren, eine homogene Struktur und ebenfalls eine leichte Konturunschärfe besaßen.

Nach Gd-BOPTA-Gabe wurden T1-gewichtet verschiedene Erscheinungsbilder der Läsionen bei gleicher Anzahl wie nativ festgestellt. Allen Hämangiomen gemeinsam war ein Enhancement von unterschiedlicher Ausprägung.

Zwei Herde nahmen mit gleicher Intensität, wie das Lebergewebe Kontrasmittel auf, sodaß sie sich zu ihrer Umgebung maskierten und nur noch in Kenntnis der nativen Bilder erahnbar waren. Andere Hämangiome zeigten ein geringes Enhancement gegenüber der Nativserie, waren aber im Verhältnis zum ebenfalls signalintensiveren Lebergewebe weiterhin hypointens. So blieb die Erkennbarkeit zwar erhalten, der Kontrast war jedoch im Vergleich zur Nativserie geringer. Dieses Erscheinungsbild traf auch für das größte diagnostizierte Hämangiom zu (Abb. 12a u. c). Auch die beschriebene Darstellung der Hämangiome in T2-Wichtung zeigt das genannte Beispiel in charakteristischer Weise (Abb.12b).

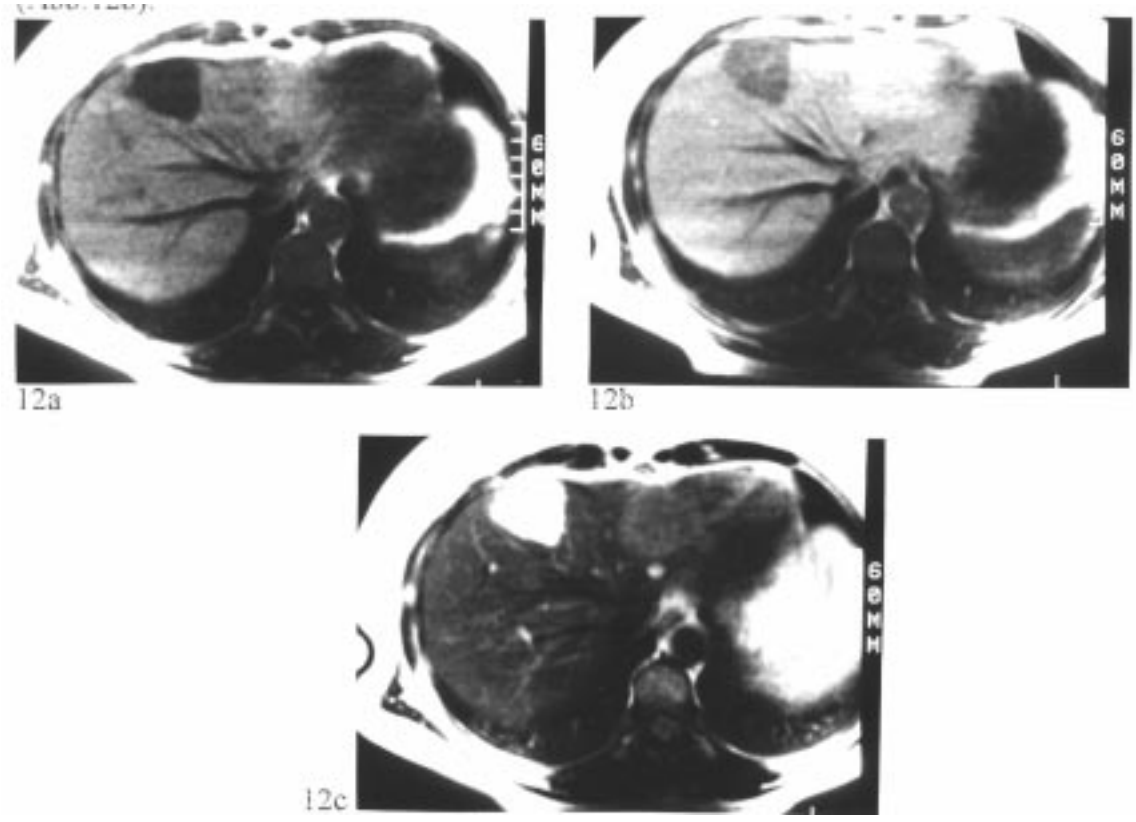

Abb. 12 Hämangiom in T1-Wichtung vor(a) und nach(b) Gd-BOPTA sowie in T2-Wichtung(c)

- FNH

Insgesamt besaßen die fokal nodulären Hyperplasien in der MRT ein nicht so deutliches, klares strukturelles Erscheinungsbild wie in der kontrastmittelunterstützen Spiral-CT (Abb. 13a).

T1-gewichtet stellten sich die Läsionen diffus inhomogen hypointens zum Lebergewebe mit unscharfer Begrenzung dar. In zwei Fällen konnten im Zentrum der jeweiligen Läsion deutlich signalarme Septierungen, entsprechend der für eine FNH typischen Narbe, nachgewiesen werden (Abb. 13b). In T2-Wichtung hatten die Herde einen mäßig signalintensiven Charakter, zum Teil von homogener Struktur, andererseits mit fleckigen Hypointensitäten (Abb. 13d). Die zentrale Narbe war nur bei einer Läsion als hyperintenses Zentrum sichtbar. Nach Gd-BOPTA-Gabe waren die Herde zum größten Teil relativ isointens zur Leber, besaßen also eine ähnliche Kontrastmittelaufnahme. Einige Läsionen kamen schwach hypointens zur Darstellung, wiesen aber auch ein geringes Enhancement auf. Die zentralen Narben aus der nativen Serie waren nicht mehr nachweisbar (Abb. 13c).

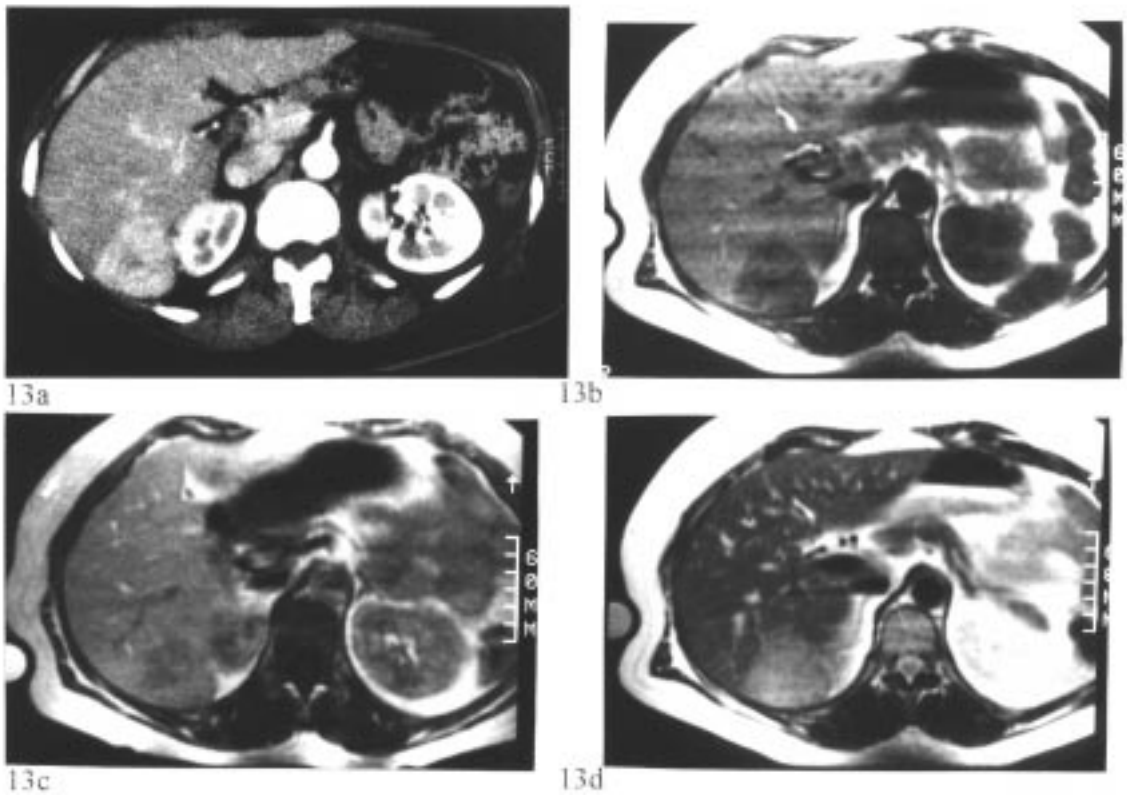

Abb. 13 FNH in KM-unterstützter CT(a), T1-Wichtung vor(b) und nach(c) Gd-BOPTA sowie in T2-Wichtung(d)

- HCC

Für die insgesamt 11 diagnostizierten hepatozellulären Karzinome konnte in der MRT kein einheitliches Erscheinungsbild nachgewiesen werden. So reichte der Charakter der Läsionen im nativen T1-gewichteten Untersuchungsgang von schwacher Hypointensität über isointense Formen bis zu mäßigem Signalreichtum. Kräftige Ausprägungen des Signalverhaltens, ob negativ oder positiv, wurden nicht festgestellt. Auch waren die Herde in den meisten Fällen nur unscharf abgrenzbar und von diffus inhomogener Struktur. Drei Läsionen besaßen eine hypointense Pseudokapsel, zwei davon wiesen zusätzlich ein, durch zarte, hypointense Septierungen hervorgerufenes, mosaikförmiges Muster auf (Abb. 14a,15a).

T2- gwichtet waren die Läsionen ebenfalls von meist schwacher Signalintensität, zum Teil auch diskret signalarm und kamen unscharf begrenzt mit verwaschenen, inhomogenen Strukturen zur Darstellung. Eine Pseudokapsel war in keiner Läsion abgrenzbar. Signalreiche, streifig-fleckige Muster, ein mosaikförmiges Erscheinungsbild implizierend, wurden in zwei Herden beschrieben (Abb. 14c,15c).

In der Gd-BOPTA-unterstützten T1-Wichtung nahm der Kontrast zwischen Läsion und umgebenden Lebergewebe zum Teil so sehr ab, daß die Tumoren nur noch in Kenntnis der nativen Bildgebung erahnbar waren (Abb. 14b,15b).

Auch die übrigen Läsionen besaßen alle ein gewisses Enhancement, sodaß in keinem Fall eine Kontrastverbesserung zur Leber nachgewiesen werden konnte.

Die in der nativen Serie beschriebenen Pseudokapseln grenzten sich nur noch inkomplett als unscharf hypointenser Randsaum ab (Abb.14b,15b). Die mosaikförmige Struktur einzelner Herde stellte sich in einer Läsion unverändert mit hypointensen Septierungen dar, in einer anderen zum Lebergewebe signalärmeren Läsion waren die Strukturen von fleckiger, im Vergleich zur Leber isointenser Erscheinung.

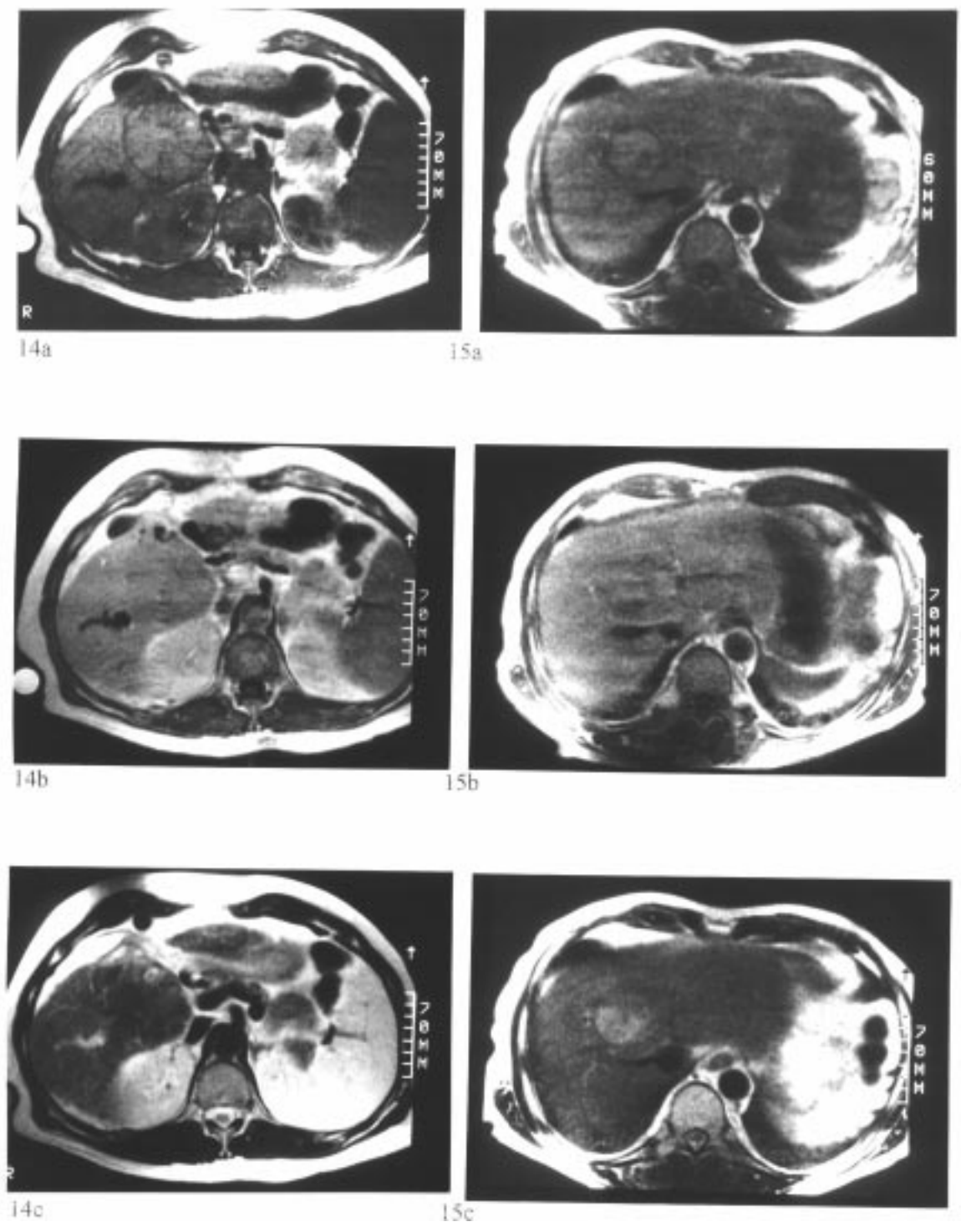

Abb. 14 u. 15 HCC in T1-Wichtung vor (a) und nach(b) Gd-BOPTA sowie in T2-Wichtung (c)

- Cholangio-Ca

Bei zwei der 34 untersuchten Patienten wurden Gallengangs-Karzinome diagnostiziert. In beiden Fällen lagen mit einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) bzw. einer Transfusionshämosiderose bei multiplem dysplastischen Syndrom (MDS) Risikofaktoren für die Entstehung vor. Bei der Patientin mit MDS war die MR-tomographische Bildgebung durch die Eisenablagerungen in der Leber verändert. Dies machte sich vor allem in der T2-Wichtung bemerkbar, da das Eisen wie ein superparamagnetisches Kontrastmittel wirkte und die Leber betont signalarm erscheinen ließ. Der inhomogen signalreiche Tumor war in mit unscharfer Berandung deutlich sichtbar. T1-gewichtet hingegen konnte er nicht abgegrenzt werden. Nach Gd-BOPTA-Gabe nahm die Leber kaum das Kontrastmittel auf, der Tumor ließ sich jedoch mit mäßigem Enhancement schwach signalreich mit hypointensem Zentrum und unscharfer Berandung darstellen.

Bei der anderen, an PSC erkrankten Patientin zeigte sich die Läsion T1-gewichtet unscharf hypointens mit unregelmäßiger Berandung. In T2-Wichtung erschien sie diskret signalintensiv ohne klare Abgrenzung zur Leber. Nach KM-Gabe konnte ein minimales, eher randständiges Enhancement des Tumors mit zentralen fleckförmigen Anreicherungen verzeichnet werden, jedoch kam die Läsion immer noch signalärmer zur ebenfalls enhancten Leber zur Darstellung (Abb. 16b-d). In der vergleichend durchgeführten CT war der Tumor nur in der früharteriellen Kontrastierungsphase inhomogen hypodens und in geringerem Ausmaß als in der MRT erkennbar (Abb. 16a).

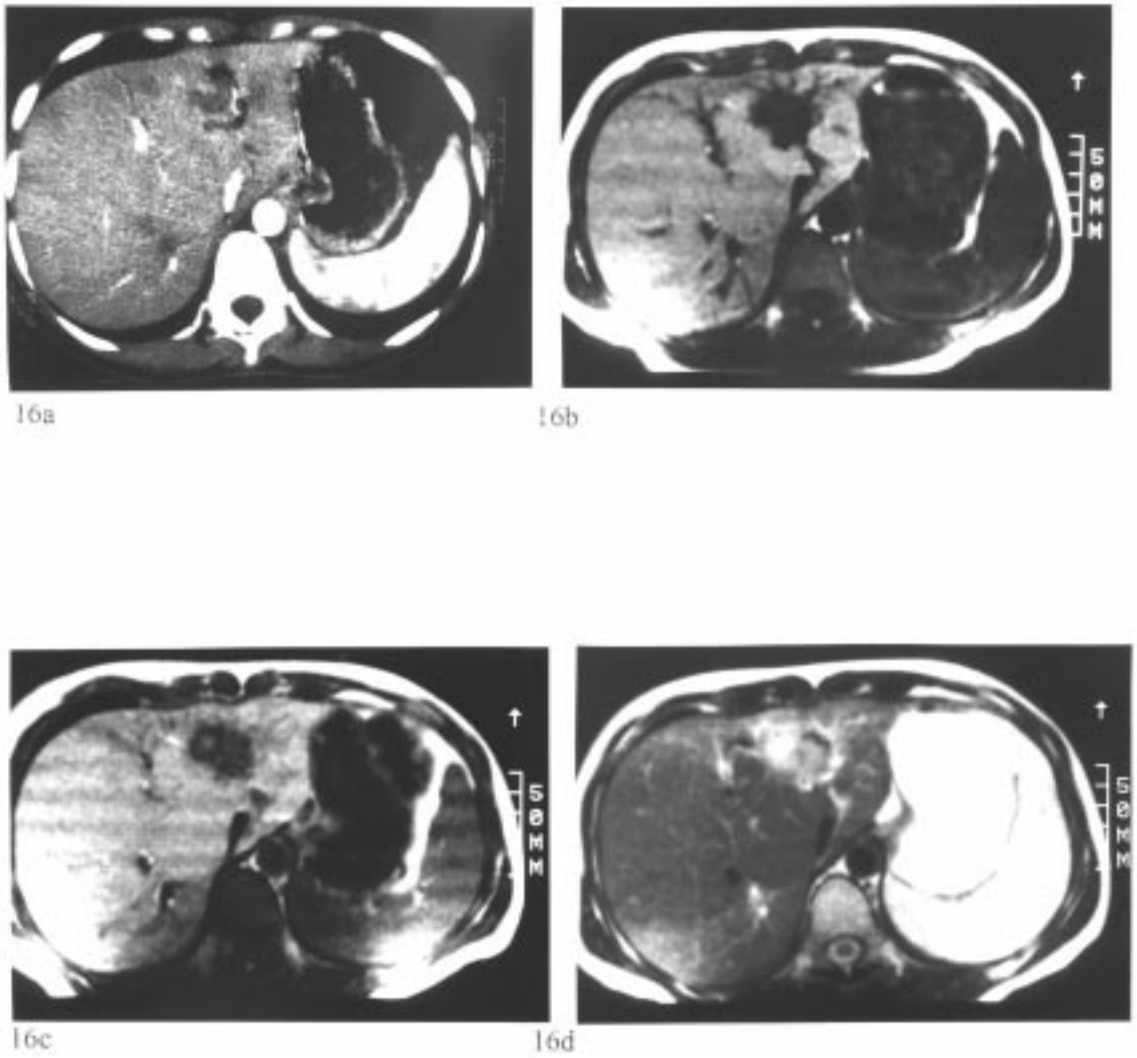

Abb. 16 Cholangio-Ca in KM-unterstützter CT(a), T1-Wichtung vor(b) und nach(c) Gd-BOPTA sowie in T2-Wichtung(d)

- Metastasen

Die Mehrzahl der entdeckten Metastasen waren kolorektalen Ursprungs, bei einer Patientin mit zwei großen Leberfiliae war der Primärtumor ein Mamma-Ca.

T1-gewichtet boten alle Läsionen ein annähernd ähnliches Bild. Sie besaßen allesamt hypointensen Charakter und waren in den meisten Fällen nur unscharf zum umgebenden Lebergewebe abgrenzbar. Bei insgesamt drei Patientinnen wiesen die Tumoren eine deutlich klare Begrenzung auf und zeigten auch in den anderen Sequenzen die eindrucksvollsten Erscheinungsbilder. Die native T1-Wichtung bot wenig morphologische Anhaltspunkte, einige Läsionen stellten sich inhomogen hypointens dar, andere vermittelten mit zarten, streifigen Aufhellungen einen septierten Eindruck (Abb. 17a,18a,19a).

In T2-Wichtung reichte die Signalintensität der Läsionen von ganz schwach, gerade noch erkennbar bis zu kräftiger, deutlicher Hyperintensität (Abb. 17c,18c,19c). Die meisten Herde waren mäßig signalintensiv. Ebenso vielfältig waren die morphologischen Strukturen. Einige Läsionen, die mäßig hyperintensen Charakter hatten, wiesen ein hypointenses Zentrum auf, andere hingegen waren zentral kräftig signalintensiv (Abb. 17c). Eine isointense Läsion war nur durch ihren signalreichen Randwall von der Leber abgrenzbar. Die oben erwähnten, klar abgrenzbaren Metastasen stellten sich T2-gewichtet mit einem mosaikförmigen Muster dar, hervorgerufen durch fleckige Hypointensitäten mit signalreichen Septierungen innerhalb der Läsion (Abb. 18c).

Die Gd-BOPTA-unterstützte T1-Serie erbrachte viele Hinweise für die Morphologie der Metastasen, jedoch gab es auch wiederum die unterschiedlichsten Erscheinungsbilder. Eine Reihe von Metastasen blieb unverändert hypointens, sodaß der Kontrast zum umgebenden Lebergewebe deutlicher wurde. Außerdem imponierten die Läsionen schärfer abgegrenzt als in der nativen T1-Serie. Eine weitere Gruppe von Metastasen zeigte ein, teilweise nur als Randsaum ausgeprägtes Enhancement mit zum Teil nach zentral ziehenden Septierungen, ohne daß dieses Muster schon nativ zu erkennen gewesen wäre (Abb.19b). Das eindrucksvollste Muster wiesen mehrere Metastasen verschiedener Patienten auf, die alle kolorektalen Ursprungs waren und die Form einer Zielscheibe, ein sog. targetförmiges Enhancement zeigten.

Hier erschien das Zenrum der Läsion hypointens, umgeben von einem mehr oder minder dicken Ring mit gleicher Signalintensität wie der Leber, also isointens, umschlossen von einem hypodensen Randsaum (Abb.18b). Ein weiteres Erscheinungsmuster zeigten einige

Läsionen, die zentral signalreich waren und einen hypointensen Randwall aufwiesen (Abb.17b). Bemerkenswert ist auch, daß in mehreren Fällen verschiedene Erscheinungsbilder der Metastasen bei jeweils einem Patienten (und damit sicherlich gleicher Histologie) möglich waren.

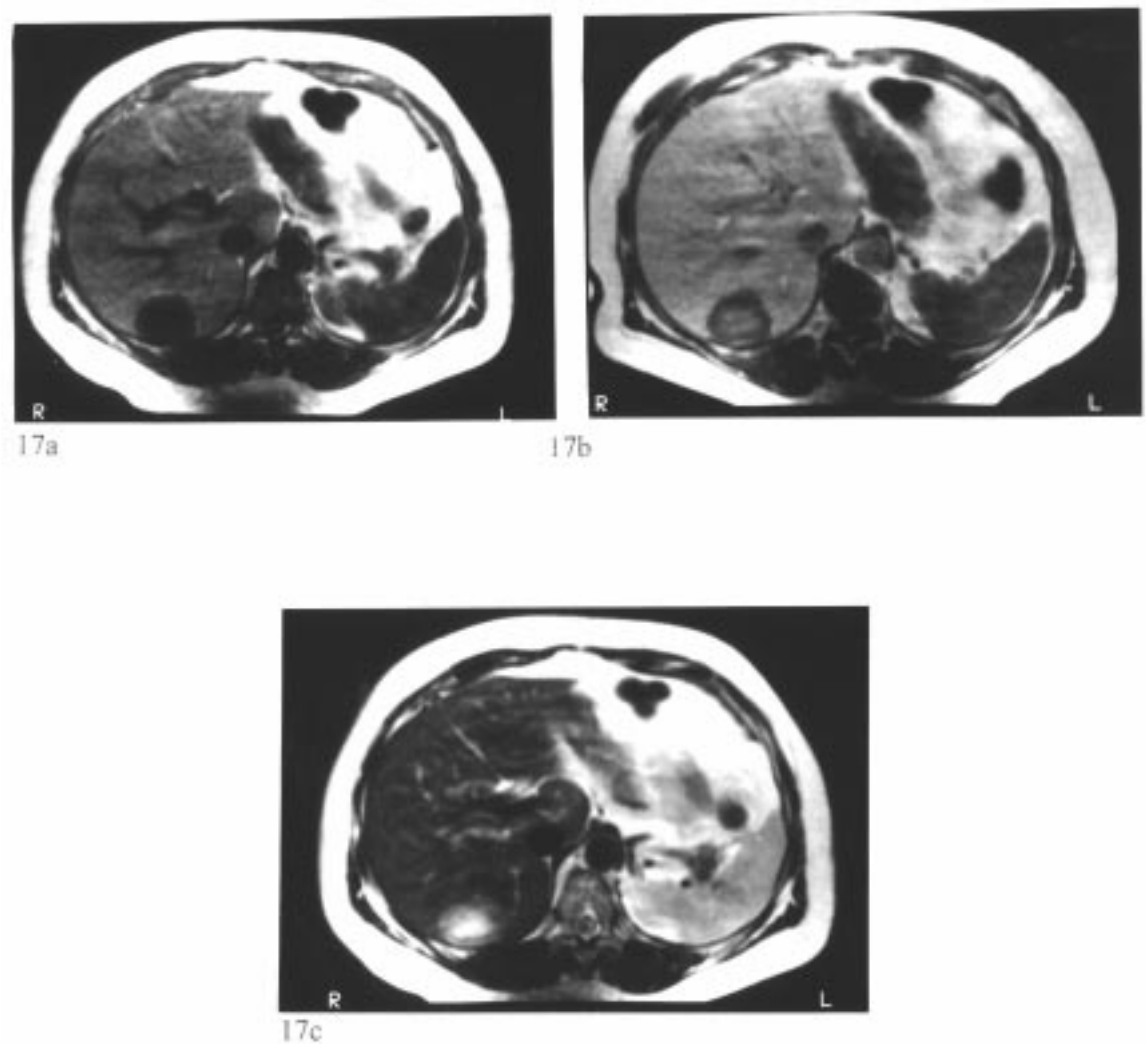

Abb.17 Mamma-Ca-Metastasen in T1-Wichtung vor(a) und nach(b) Gd-BOPTA sowie in T2-Wichtung(c)

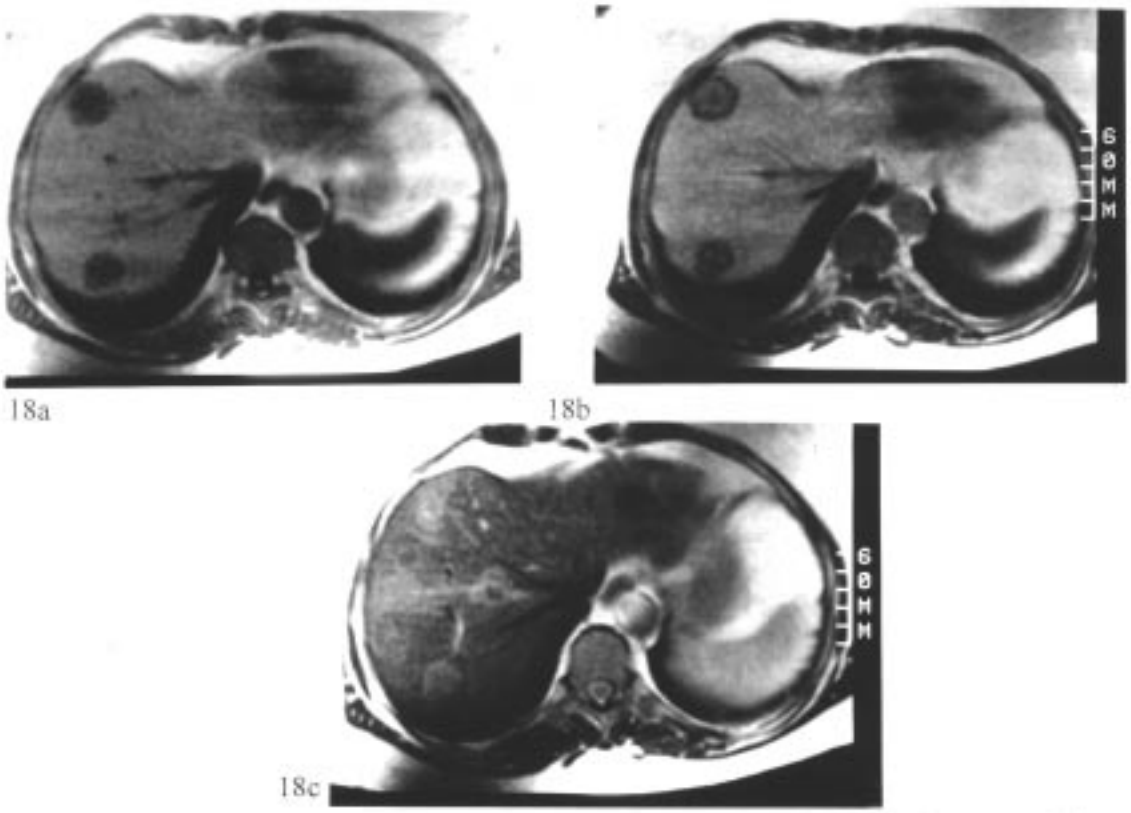

Abb. 18 Colon-Ca-Metastasen in T1-Wichtung vor(a) und nach(b) Gd-BOPTA sowie in T2-Wichtung(c)

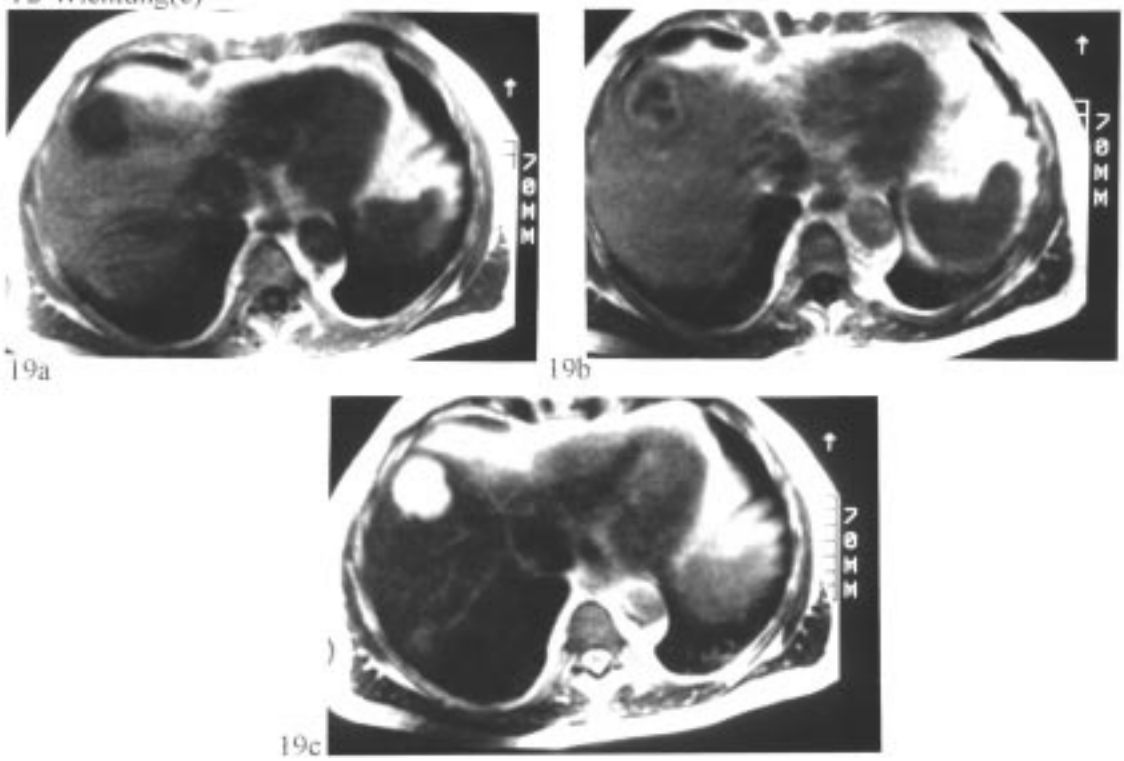

Abb. 19 Colon-Ca-Metastasen in T1-Wichtung vor(a) und nach(b) Gd-BOPTA sowie in T2-Wichtung(c)

- NHL

Bei einem Patienten mit hochmalignem Non-Hodgkin-Lymphom konnte mittels gezielter Punktion einer fokalen Leberläsion ein Lymphombefall der Leber diagnostiziert werden. Die Läsion stellte sich T1-gewichtet unscharf hypointens dar, während sie T2-gewichtet deutlich signalintensiv und weiterhin unscharf berandet zur Darstellung kam.

Nach Gd-BOPTA-Gabe ließ sich die Läsion nur noch schwach hypointens und um die Hälfte kleiner in einer Schicht abgrenzen. Es scheinen also die äußeren Anteile in gleichem Maße wie die Leber Kontrastmittel aufgenommen zu haben. Da auch das Zentrum nur noch mäßig signalarm erschien, lag auch hier ein geringes Enhancement vor.

Nach der Etablierung der MRT in der Diagnostik fokaler Leberläsionen in den letzten Jahren ist nun die Entwicklung spezifischer Kontrastmittel zur Detektionsverbesserung und Charakterisierung von Leberläsionen Gegenstand der Forschung. Als unspezifisches Kontrastmittel hat das ansonsten häufig verwandte Gd-DTPA vor allem durch seine rasche renale Elimination und fehlende biliäre Ausscheidung für die Bildgebung von Leberläsionen an Bedeutung verloren (67,68,70). Umso intensiver wurde die Neu- und Weiterentwicklung leberspezifischer Kontrastmittel betrieben, die momentan in drei Gruppen eingeteilt werden können:

- hepatobiliäre Kontrastmittel, zu denen das in dieser Arbeit angewandte Gd-BOPTA zählt,
- RES-spezifische Kontrasmittel, die vom retikuloendothelialen System (RES) aufgenommen werden und
- rezeptorspezifische Kontrastmittel, die z.B. bestimmte Rezeptoren von Hepatozyten markieren können (10,23,71,72,73).

Sicherheit und Verträglichkeit

Ein großer Vorteil der MRT-Kontrasmittel sind ihre allgemeine bessere Verträglichkeit und Nebenwirkungsarmut gegenüber den jodhaltigen Kontrastmitteln, die für die i.v.-CT notwendig sind.

Die unabhängige Auswertung der klinischen Phase III- Prüfung von Gd-BOPTA konnte das in vorangegangenen Studien beschriebene, eindrucksvolle Sicherheitsprofil dieses Kontrastmittels bestätigen (20,28,29,43,74).

Schon in Tierversuchen zeigte Gd-BOPTA eine geringere intravenöse Toxizität als das ebenfalls nebenwirkungsarme MRT-KM Gd-DTPA (27). In den klinischen Phasen I und II wurden leichtere und mittlere Nebenwirkungen bei weniger als 2% und keine schwere Nebenwirkung beschrieben (11,26,28) Diese Ergebnisse sind annähernd vergleichbar mit denen dieser Arbeit, wo ebenfalls keine schweren Nebenwirkungen dokumentiert wurden und die leichteren bis mittleren bei zwei Patienten (< 6%) nur fraglich in Zusammenhang mit der KM-Gabe standen.

Die Überprüfung der Vitalparameter Blutdruck und Pulsschlag vor und nach KM-Gabe ist trotz keiner nennenswerten Änderung sicherlich subjektiv beeinflußt durch für den Patienten schwer faßbare Dinge, wie die Untersuchung in einem hochtechnisierten Gerät, die Gabe eines neuen Kontrastmittels im Rahmen einer Studie und eine intensive Aufklärung, die an den Laien hohe Anforderungen für das Verständnis medizinisch-wissenschaftlicher Inhalte stellt.

Technische Qualität

Die Bildqualität war teilweise so schlecht, das die gesamte dynamische Untersuchungsreihe mit Gd-BOPTA nicht ausgewertet werden konnte und viele Bilder in den nativen und KM-unterstützten Gradientenecho-Sequenzen nicht verwertet werden konnten. Die für die Dynamik verwendete T1-gewichtete GE-Sequenz dauerte so lange, daß sie nicht in Atemstillstand durchgeführt werden konnte. Dadurch waren die Bilder so artefaktüberlagert, daß die Läsionen nicht mehr abgrenzbar waren. In der Literatur werden T1-gwichtete schnelle Sequenzen, die in Atemstillstand gefahren werden können, als Vorraussetzung für dynamische, kontrastmittelunterstützte Bildgebung angesehen (10). Allerdings wird von einigen Autoren durch die nötige präzise zeitliche Abfolge von Injektion und MR-Aufnahmen sowie die Neuentwicklung spezifischer KM die Dynamik perspektivisch als zweitrangig betrachtet (11).
Die konventionellen T1SE- und die Turbo-T2SE-Sequenzen waren nur wenig anfällig für Bewegungsartefakte und sind durch den Einsatz verschiedener Bewegungskompensationsverfahren und eine Optimierung der Sequenzparameter für die Leberdiagnostik durchaus geeignet (75). Eine Reihe verschiedener Schnellbildverfahren (z.B. FLASH-, HASTE-und RARE-Sequenzen) und technischer Weiterentwicklungen (MRT mit Fettunterdrückung, echoplanare MRT) wird in der Literatur zur Bildgebung der Leber empfohlen, jedoch haben diese Verfahren vorerst nur einen ergänzenden Stellenwert (10,11,16,17,18,19). In dieser Arbeit konnten diese Sequenzen nicht angewandt werden, da die Untersuchungen an einem 0,5 Tesla-Gerät durchgeführt wurden.

Detektionsrate

Die Detektionsrate der in dieser Arbeit diagnostizierten Leberläsionen konnte mit dem spezifischen Leber-KM Gd-BOPTA gegenüber der nativen MRT nicht verbessert werden. Es wurden T1-gewichtet sogar weniger Läsionen mit KM als in der nativen Serie entdeckt. Der Hauptgrund hierfür liegt sicherlich in der Pharmakokinetik des Kontrastmittels begründet, die nicht nur für ein Enhancement des Leberparenchyms verantwortlich war, sondern auch für die KM-Aufnahme einiger Läsionen.

Dadurch ließ sich nicht die erhoffte Kontrastverbesserung erreichen, sondern im Gegenteil eine Kontrastabnahme, die in einigen Fällen bis zur völligen Maskierung der Läsion reichte. Einige Herde waren noch sehr schwach in Kenntnis des nativen Erscheinungsbildes abgrenzbar, bei alleiniger Betrachtung der KM-Serie wären sie jedoch mit großer Warscheinlichkeit nicht diagnostiziert worden.

Für die Kontrastmittelaufnahme verschiedener Läsionen lassen sich drei unterschiedliche Theorien aufstellen.

1. Bei lebereigenen Tumoren kann die Kontrastmittelaufnahme von Gd-BOPTA auf dem Wege seiner leberspezifischen Wirkungsweise, die auf der Ankopplung des Kontrasmittels an Transportproteine der Hepatozyten beruht, erfolgen. Vorraussetzung für diesen Mechanismus ist jedoch das Vorhandensein funktionstüchtiger Hepatozyten. Dies ist der Fall bei der FNH, einigen Adenomen und gutdifferenzierten hepatozellulären Karzinomen (siehe Einleitung). In dieser Arbeit nahm in einem Fall eine FNH in gleichem Maße, wie das normale Lebergewebe, Kontrasmittel auf und hatte durch das Fehlen der zentralen Narbe eine so homogene Struktur, daß sie nicht mehr von der Leber unterscheidbar war. Bei den diagnostizierten hepatozellulären Karzinomen war deren Enhancement in vier Fällen völlig identisch mit dem umgebenden Lebergewebe, sodaß die Herde nicht mehr abgrenzbar waren.
2. Da jedoch auch Hämangiome, Metastasen und die beiden Cholangiokarzinome ein mehr oder weniger ausgeprägtes Enhancement aufwiesen, muß es auch noch andere Mechanismen der KM-Aufnahme geben. Vermutlich spielt hier die Gefäßversorgung der jeweiligen Läsion auch eine entscheidene Rolle. Es ist anzunehmen, daß auf dem Wege der Durchblutung Kontrastmittel in die Läsionen gelangt und je nach weiterer histologischer Beschaffenheit der Abtransport des KMs verzögert wird.

3. Eine dritte Möglichkeit der Anreicherungskinetik beruht ebenfalls auf der Läsionsmorphologie. Das Vorhandensein von Nekrosearealen läßt eine KM-Aufnahme per diffusionem vermuten, da bei einigen Läsionen ein zentrales Enhancement mit den histo-pathologischen Befunden, die zentrale Nekrosen dokumentierten, korrelierte.

Treffen diese Thesen zu, so kann Gd-BOPTA im Einzelfall für die Artdiagnostik zwar zusätzliche Hinweise geben, die entscheidende Frage nach Gutartigkeit oder Malignität wird jedoch schwierig zu beantworten sein.

Hilfreicher ist da schon die bessere Darstellung von Läsionen, die kein Kontrastmittel aufnehmen und in der enhancten Leber klarer zur Abgrenzung kommen. Die Hoffnung, daß mit Gd-BOPTA auch mehr Läsionen als in der nativen MRT entdeckt werden, konnte in dieser Arbeit nicht erfüllt werden. Erste Ergebnisse anderer Studien mit Gd-BOPTA bestätigen dies (74), andere hingegen beschrieben eine höhere Detektionsrate für Gd-BOPTA im Vergleich zur nativen MRT (76,77,81).

Die in dieser Arbeit vorliegenden, insgesamt sehr hohen Prozentzahlen für MRT und CT sind sicherlich auf eine fehlende Goldstandard-Methode zurückzuführen. Die im Rahmen von Punktionen oder Leberteilresektionen durchgeführte histologische Aufarbeitung und Absicherung der Läsionen erfasste häufig nicht alle Leberanteile und beschränkte sich teilweise nur auf die bildlich diagnostizierten Läsionen oder eine intraoperative Blick-und Palpationsdiagnose. Auf diese Weise gelang nur eine richtig-positive bzw. falsch-positive Diagnostik, die mit den relevanten Methoden nicht entdeckten Läsionen konnten auf Grund des fehlenden Goldstandards nicht diagnostiziert werden. Deshalb war es auch nicht möglich, Angaben über Sensitivität und Spezifität der interessierenden Verfahren zu machen.

In nur vier Fällen erfolgte im Rahmen einer Lebertransplantation sowie einer Sektion die komplette histopathologische Aufarbeitung der explantierten Leber in 1-cm-Schnitten. Auch in der Literatur wird eine möglichst vollständige oder zumindest eine engschichtige Aufarbeitung von resizierten Leberanteilen als einzig optimaler Goldstandard angesehen, der jedoch den großen Nachteil von niedrigen Fallzahlen mit sich bringt (7).

Für ein größeres Patientenkollektiv wird die Kombination aus Laparotomie und intraoperativem Ultraschall als die geeignetste Goldstandard-Methode angesehen, zumal in verschiedenen Studien in nur 3-5% der Fälle intraoperativ nicht sichtbare oder palpable Lebermetastasen, autoptisch gesichert wurden (7). Allerdings erfährt diese Methode

wiederum eine gewisse Patientenselektion, da sich chirurgische Interventionen zum großen Teil auf Patienten mit Lebermetastasen oder malignen, lebereigenen Tumoren konzentrieren und die Diagnostik benigner, fokaler Läsionen auf vorerst nicht-invasive Bildgebung beschränkt bleibt. Hier stehen dann eher besonders in Hinblick auf die Artdiagnostik, die der andere Teil der Arbeit beinhaltet, Biopsien und Punktionen als weiterführende Maßnahmen im Vordergrund.

Die Ergebnisse der Spiral-CT bzw. portalen CT lagen nur gering unter denen der MR-tomographischen Bildgebung, sodaß bei einer Abwägung aller Vor- und Nachteile (KM-Verträglichkeit, Strahlenbelastung, Zeitaufwand, Kosten, etc.) die Gd-BOPTA-unterstützte MRT vorerst eine ergänzende Untersuchung zur CT darstellen wird und eher speziellen Fragestellungen vorbehalten bleibt.

In der Literatur weisen die Ergebnisse der Vergleiche von CT und MRT in der Diagnositk fokaler Leberläsionen in zwei verschiedene Richtungen. Dies liegt zum größten Teil in der Vielzahl der technischen Möglichkeiten zur Durchführung der beiden bildgebenden Verfahren und damit dem fehlenden Vergleich standardisierter Methoden. Bei den Autoren, die die Computertomographie favorisieren, standen optimierte Zwei-und Dreiphasen-Spiral-Techniken im Vordergrund, während für den Vergleich MR-tomographisch nur native, konventionelle SE-Techniken und in einigen Fällen Gd-DTPA als unspezifisches Kontrastmittel herangezogen wurden (6,7,9,78).

Die größere Anzahl von vergleichenden Studien belegt eine höhere Nachweisrate für die Magnetresonanztomographie, wobei auch hier unterschiedlichste technische Modalitäten bezüglich Sequenzauswahl und Kontrastmittelgabe Anwendung fanden (7,10,15,61,79). Jedoch wurde sowohl schon die native MRT der CT überlegen gewertet (10), als auch Vergleiche zwischen mit leberspezifischen Kontrastmitteln unterstützter MRT und CT in Doppel-Spiral-Technik (79).

Baron et al (61) erhielten im Rahmen ihrer klinischen Phase-II-Prüfung für Gd-BOPTA mit der dadurch verstärkten MRT eine mit 80% Detektionsrate deutliche Überlegenheit gegenüber der CT, die nur 64% erzielte. Allerdings kam hier auch nur eine konventionelle, KM-gestützte CT zur Anwendung.

In der vorliegenden Arbeit hingegen wurde die CT in nativer und Zwei-Phasen-Spiral-Technik gefahren und reichte mit ihrer Detektionsrate an die der MRT ohne und mit Gd-BOPTA heran. Allerdings muß auch hinzu gesagt werden, daß in drei Fällen aus

organisatorischen Gründen statt der Spiral-CT eine CTAP in die Wertung mit einging, sodaß hier die Möglichkeit einer geringen Verfälschung der Ergebnisse zugunsten der computertomographischen Verfahren besteht.
Die CTAP wird in der Literatur nach wie vor einheitlich als sensitivstes Verfahren, insbesondere bei Läsionen unter 1-2 cm Größe und trotz der relativ hohen falsch-positiven Detektionsraten, angesehen (4,6,10,11,80). Selbst aktuelle Studien, die zum Vergleich die MRT mit leberspezifischen Kontrastmitteln, insbesondere superparamagnetische KM, heranziehen, lassen nur partiell Vorteile erkennen, wie z.B. in Hinblick auf die Verbesserung der Spezifität bei gleicher Sensitivität oder eine bessere Bildgebung bei lebereigenem Grundleiden (81,82,83).
Auch ein aktueller Vergleich der Gd-BOPTA-gestützten MRT mit der CTAP sieht die MRT zwar der interventionellen Methode als spezifitätsüberlegen an, erreicht jedoch nicht ihre Sensitivität, sodaß die CTAP im klinischen Alltag, insbesondere bei der präoperativen Leberdiagnostik vorerst nicht zu ersetzen sein wird (84).

Signalmessungen

Die zur Unterstützung der Detektion und Aussagekraft über den Läsionscharakter gemessenen Signalintensitäten von Leber und Läsion mit den daraus ermittelten Signal-zu-Rausch(SNR)- und Kontrast-zu-Rausch(CNR)-Verhältnissen sowie Enhancement (E) veranschaulichen die nahezu unveränderte Detektionsrate in der MRT nach Gd-BOPTA-Gabe gegenüber der nativen MRT.
So erhöhten sich die Signalintensitäten und damit die SNR-Werte von Leber und Läsion jeweils in gleichem Maße, was allgemein betrachtet für eine KM-Aufnahme nicht nur der Leber, sondern auch einiger Läsionen spricht. Das verdeutlicht auch die Berechnung des Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisses von Läsion zu Leber, das sich vor und nach Gd-BOPTA-Gabe nicht wesentlich verändert hat. Da es zum einen Läsionen gab, die T1-gewichtet hypointens blieben, also kein KM aufnahmen und somit eine Erhöhung der CNR durch die nach KM-Gabe signalintensivere Leber vorlag, aber auch Läsionen mit zum Teil deutlicher KM-Aufnahme existierten, was wiederum eine CNR-Abnahme verursachte, erfuhr die CNR insgesamt kaum eine Veränderung.
Hier wäre für läsionsbezogene Aussagen eine Beschränkung auf eine bestimmte Gruppe von Leberherden nötig. In dieser Arbeit wurden jedoch ohne weitere Eingrenzung nach

Dignität oder Vaskularisation, fokale Läsionen jeglicher Art betrachtet. Auch das unerwartet höhere Enhancement der Läsionen gegnüber der Leber läßt sich mit der KM-Aufnahme einiger Läsionen begründen. In nativer T1-Wichtung erschienen alle Läsionen hypointens zum Lebergewebe, besaßen also für die Berechnung des Enhancements niedrige Signalintensitäten(SI). Nach KM-Gabe nahmen jedoch einige Läsionen Gd-BOPTA auf, was sich nicht nur optisch äußerte, sondern auch durch höhere gemessene Signalintensitäten. Dadurch war bei der Berechnung des Enhancements dieses relativ gesehen höher, als das der Leber.

Die gesamte Analyse aller, anhand der gemessenen Signalintensitäten beerechneten Werte muß jedoch sehr kritisch betrachtet werden, da bei den SI-Messungen beträchtliche Fehlerquellen Einfluß nahmen, was sich auch in den sehr hohen Standardabweichungen niederschlug.

Das Hauptproblem lag sicherlich in der Festlegung der ROI (region of interest), also der Fläche, innerhalb der die Signalintensitäten gemessen wurden. Im Bereich des normalen Lebergewebes und des Hintergrundrauschens war dies noch weitgehend einfach, es mußte nur darauf geachtet werden, keine Blut-oder Gallengangsgefäße in den zu messenden Bereich mit einzuschließen.

Problematisch wurde es jedoch bei den Läsionen, die Kontrastmittel aufnahmen und verschiedenste, inhomogene Anreicherungsmuster mit völlig signalarmen und kräftig signalreichen Arealen boten. Da die ROI immer die gesamte Läsion erfasste, erhielt man auf diese Weise nur mittelmäßige Signalintensitäten mit sehr hohen Standardabweichungen.

Ein anderes Problem war die SI-Messung von sehr kleinen Läsionen, bei denen es kaum möglich war, die ROI zu plazieren und die Gefahr bestand, umgebendes Lebergewebe mit in die SI-Messungen einzubeziehen. Die Folge waren dann wiederum sehr hohe Standardabweichungen. Insofern bleibt der Nutzen von SI-Messungen eher fraglich, zumal die Aussage über eine Kontrasverbesserung nach KM-Gabe auch optisch getroffen werden kann und schwankende Signalintensitäten mit hohen Standardabweichungen bei inhomogenen oder kleinen Läsionen für die weitere Diagnostik unbrauchbar sind, was auch auf ähnliche Weise in anderen Studien festgestellt wurde (66). Auch Hamm et al betrachten die Bestimmung der Signal-zu-Rausch- und Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisse für die tägliche Routinediagnostik als hinderlich und zu zeitraubend (85).

Morphologie

- Zysten

Die Diagnose der entdeckten Zysten konnte anhand ihres aus der Literatur bekannten typischen Erscheinungsmusters zumeist schon in den nativen Sequenzen gestellt werden(14). Erwartungsgemäß wurde der Kontrast zwischen Zyste und Leber durch das leberspezifische Kontrastmittel Gd-BOPTA optisch und nachweislich durch Messung der Signalintensitäten verbessert. Jedoch erfüllte sich damit nicht gleichzeitig ein Anstieg der Detektionsrate. Es wurden in der nativen MRT genau so viele Zysten entdeckt, wie nach KM-Gabe und im Vergleich mit der CT sogar zwei weniger.

Aufgrund der charakteristischen Darstellung in T1- und T2-Wichtung dürften diese Sequenzen nativ ausreichend sein. Eine KM-Gabe, insbesondere die eines leberspezifischen, erscheint nicht nötig. Zur Differenzierung vaskularisierter Läsionen, die nativ ähnliche Erscheinungsmuster bieten können, sind auch unspezifische Kontrastmittel mit den entsprechenden Sequenzen ausreichend. Die Routinediagnostik der Zysten durch Sonographie und CT wird hier sicherlich bestehen bleiben, zumal die meisten Zysten Zufallsbefunde darstellen und selten eine gezielte Diagnostik, wie z.B. den Ausschluß zystisch imponierender Metastasen bei onkologischen Patienten erfordern.

- Hämangiome

Wegweisend für die Diagnostik der Hämangiome war die typisch kräftige Signalintensität der Läsionen in T2-Wichtung, die auch mehr Hämangiome erkennen ließ, als in nativer und KM-gestützter T1-Wichtung. Von Zysten ließen sich die Hämangiome zum Teil durch ihre unschärfere Begrenzung und höhere Signalintensität differenzieren, in anderen Fällen war die T1-Wichtung nach KM-Gabe mit nachweislichem Enhancement der Läsionen hilfreich. Da die post-KM-Bildgebung zwischen ein und zwei Stunden nach i.v.-Gabe erfolgte, ist auch noch in dieser Zeit von einem mehr oder weniger ausgeprägten KM-Pooling dieser vaskulären Tumoren auszugehen. Für eine Unterscheidung von lebereigenen Tumoren oder Metastasen, bei denen auch in einigen Fällen ein Enhancement nachweisbar war, sind hier dynamische Sequenzen nötig, in der die für Hämangiome charakteristischen, aus der CT bekannten Anreicherungsmuster, wie das Irisblenden-Phänomen oder sogenannte “fill-in“ die Diagnose erleichtern. Trotz des relativ eindeutigen

Charakters in den nativen Sequenzen empfehlen viele Autoren in der Literatur eine Kombination mit der dynamischen KM-Bildgebung (14,23,35,85)).

Die Spezifität von Gd-BOPTA für das Lebergewebe war für die Diagnostik der Hämangiome eher hinderlich. Durch ein noch mehr oder weniger ausgeprägtes Enhancement der Läsionen wurde der Kontrast durch die ebenfalls enhancende Leber abgeschwächt. In einigen Fällen waren die Herde nur noch in Kenntnis des Nativbefundes erahnbar. Auch das Überschneiden von vaskulärem KM-Verhalten und der Aufnahme über die Hepatozyten birgt differentialdiagnostische Schwierigkeiten für die Abgrenzung von lebereigenen Tumoren.

Für die Primärdiagnostik der Hämangiome gibt es mit Sonographie, Blutpool-Szintigraphie und gezielter, KM-gesteuerter CT bewährte Verfahren (5). Zur Unterscheidung von malignen Lebertumoren sollte nach Versagen der Standardmethoden die MRT mit dynamischer KM-Unterstützung zum Einsatz kommen, der hier eine höhere Treffsicherheit bescheinigt wird (10).

- FNH

Die aus der CT bekannten morphologischen Kriterien der fokal nodulären Hyperplasie sind auch auf die Erscheinungsmuster in der MRT anwendbar. Allerdings boten die computertomographischen Bilder eine deutlichere strukturelle Tumordarstellung als in der MRT. Hauptgrund hierfür ist sicherlich die nur schwache Hypointensität in T1-Wichtung und wenig ausgeprägte Hyperintensität T2-gewichtet, was jedoch für die FNH typisch und auch in anderen Studien beschrieben ist (10,14,15,86).

Die in wenigen Fällen nachweisbare, zentrale Narbe stellte sich, wie auch in den oben erwähnten Studien, T1-gewichtet hypointens, T2-gewichtet hingegen hyperintens dar und sichert bei Vorliegen nahezu die Diagnose. Da sich jedoch Überschneidungen mit dem Erscheinungsmuster von anderen lebereigenen Tumoren und Metastasen ergeben können, ist eine weiterführende Diagnostik mit Kontrastmitteln sinnvoll. Wegweisend können hier schon dynamische Sequenzen sein, die mit frühem, kräftig-homogenem Enhancement und folgender Isointensität die FNH kennzeichnen (14,15,85,86). Doch nicht immer lassen sich Unterscheidungen zu malignen, hypervaskulären Tumoren treffen (14,86).

Hier kann der Einsatz von leberspezifischen Kontrastmitteln wie Gd-BOPTA, vor allem in der Abgrenzung zu Metastasen sinnvoll werden. Zwar war die nachgewiesene KM-Aufnahme für die Darstellung der FNH von Nachteil, da sie sich von der Leber kaum

abgrenzen ließ, brachte jedoch eine nützliche Information zur Unterscheidung von Metastasen. Diese wiesen auch in einigen Fällen KM-Anreicherungen auf, jedoch mit typischem Muster, worauf später näher eingegangen wird, und nie so homogen und komplett ausgeprägt, wie bei der FNH.

Schwieriger wird die Differenzierung von den hepatozellulären Karzinomen sein, wenn diesen typische Strukturen, wie z.B. die Pseudokapsel, fehlen. Hinweisend kann hier wiederum das Verteilungsmuster des Kontrastmittels sein. Für die FNH spricht eher ein homogenes Enhancement, maligne Tumoren, insbesondere das HCC, zeigen häufiger inhomogene Anreicherungsmuster. Diese Beobachtung konnte zum Teil in dieser Studie gemacht werden, wurde jedoch ansatzweise auch schon in anderen Arbeiten mit leberspezifischen Kontrastmitteln publiziert (23,87).

Die differentialdiagnostischen Möglichkeiten zu Adenomen konnten nicht geprüft werden, da keiner der Patienten diesen Tumor aufwies. Auch im Schriftum existieren momentan keine Arbeiten über die Unterscheidung von FNH und Adenomen mit Hilfe leberspezifischer Kontrastmittel. Für relevante Aussagen wird es möglicherweise schwierig sein, entsprechende Studien zu gestalten, da die Fallzahlen wenig umfangreich sind. Es müßten für jeweils mehrere Patienten dynamische Sequenzen und nach mindestens noch zwei weiteren Zeitintervallen Spätaufnahmen angefertigt werden, um aussagekräftige Ergebnisse für eine eventuell unterschiedliche KM-Ausscheidung, die vorwiegend biliär erfolgt, zu erhalten. Hypothese wäre hier, angelehnt an das Funktionsprinzip der Gallenwegsszintigraphie, der verzögerte Abtransport des Kontrastmittels bei den Adenomen, die bekanntlich nicht über Gallengänge verfügen (36,37,38).

- HCC

Für das morphologische Erscheinungsbild des hepatozellulären Karzinoms konnten nur wenige charakteristische Merkmale beschrieben werden. Die Vielfalt der Signalintensitäten in den beiden Spinecho-Sequenzen wurde auch in vielen anderen Studien beobachtet (14,35,85,88). Studien von Matsui und Kadoya et al wiesen auch für die FNH und Adenome Signalreichtum in T1-Wichtung nach (89,90).

Hamm et al hingegen bewerteten ein signalreiches Auftreten des HCC in T1-Wichtung als tumorspezifisch (85). Auch in der vorliegenden Arbeit waren alle T1-gewichteten hyperintensen Läsionen hepatozelluläre Karzinome, womit diese Aussage bekräftigt werden kann. T2-gewichtet lagen gleichzeitig wiederum nur bei den diagnostizierten

hepatozellulären Karzinomen in einigen Fällen schwach hypointense Läsionen vor, was ebenfalls in der Literatur als mögliche Erscheinungsform erwähnt wird, hier jedoch ohne Hinweis auf Spezifität (14,88).

In einer anderen Arbeit von Mahfouz et al fanden sich in T1-Wichtung signalarme und -reiche Herde, T2-gewichtet hingegen nur hyperintense Läsionen. Allerdings wurden hier auch lange Repetitionszeiten in einem Hochfeld-Tomographen angewendet (86).

Eine Pseudokapsel, charakteristisches Merkmal des hepatozellulären Karzinoms konnte nur in 3 von 11 Fällen nachgewiesen werden. Geeignet hierfür war die native T1-Sequenz, in der sich die Kapsel homogen hypointens als zarter Saum darstellte. Eine höhere Anzahl tumoröser Kapseln entdeckten Mahfouz et al in ihrer Arbeit (9 von 12), ebenfalls alle signalarm in T1-Wichtung (86). Die ausführlichste Arbeit über Pseudokapseln stammt von Kadoya et al, die bei 72 histologisch aufgearbeiteten hepatozellulären Karzinomen 37 Pseudokapseln von tatsächlich 56 vorhandenen in T1-Wichtung nachwiesen (88). Immerhin 16 Kapseln konnten mit hyperintenser Erscheinung T2-gewichtet nachgewiesen werden (88). Jedoch beweist hier auch die Korrelation mit den histopathologischen Befunden eine noch unausgereifte Diagnostik dieses für hepatozelluläre Karzinome so typischen Merkmals.

In anderen literarischen Quellen wird das Vorhandensein einer Pseudokapsel mit Früh-und gutdifferentierten Karzinomen korreliert, sodaß der bildliche Nachweis nicht nur wegweisend für die Diagnose ist, sondern darüber hinaus auch prognostische Bedeutung hat, zumal eine therapeutische Chemoembolisation sich bei den Karzinomen mit Pseudokapsel als effektiver erwiesen hat (14,88).

Mit dem intratumoralen, mosaikförmigen Erscheinungsmuster wurden von Mahfouz et al ein weiteres morphologisches Charakteristikum des HCC beschrieben, das jedoch auch nur partiell nachgewiesen wurde (88). Histologisch entsprachen die zarten, in nativer T1-Sequenz hypointensen, streifigen Strukturen fibrösen Septen, T2-gewichtet bot sich ein eher inhomogen signalreiches Bild (88). In dieser Arbeit konnte für jeweils 2 hepatozelluläre Karzinome ein mosaikförmiges Muster in T1-und T2-Wichtung dargestellt werden. Andere Tumoren wiesen diese Erscheinungsform nicht auf.

Die Notwendigkeit der Gabe von Kontrastmitteln wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Hamm et al sehen die Gabe von unspezifischen Kontrastmitteln unter Verwendung dynamischer Sequenzen als nicht aussagekräftig an, da HCC-spezifische Hinweise, wie die Pseudokapsel und Signalreichtum des Tumors in T1-Wichtung bereits

nativ diagnostizierbar sind (85). In einer anderen Studie berichten Krinski et al, daß die native MRT keine Unterscheidung zwischen HCC und Regeneratknoten in zirrhotischen Lebern ermöglicht (91). Mahfouz et al stellten für die FNH und das HCC ein ähnliches Kontrastmittel-Verhalten in dynamischen Sequenzen, abhängig vom Vaskularisationsgrad, fest (86).

Auch leberspezifische Kontrastmittel bieten hier nicht die erhoffte Lösung. Abgesehen von der zum Teil völligen Maskierung der Läsionen und der nur noch inkompletten Darstellung der Pseudokapsel, konnten auch keine artspezifischen Kriterien gewonnen werden, da ein ähnliches Enhancement ebenfalls bei benignen Läsionen auftrat. Wenig Hinweise finden sich momentan noch im Schriftum, die meisten Untersuchungen mit leberspezifischen Kontrastmitteln konzentrieren sich noch auf die Detektionsrate von Läsionen (10,11,14,23,77,84)

Rummeny und Peters geben in einer Übersichtsarbeit erste Hinweise auf die Aufnahme hepatobiliärer Kontrastmittel in hepatozellulären Karzinomen, abhängig von deren Differenzierungsgrad und gegenüber der Aufnahme in benignen Tumoren mit eher inhomogenem Enhancement (23). Hier existiert sicherlich noch ein großes Potential zur Klärung der leberspezifischen Kontrastmittel-Dynamik in Abgrenzung zu vaskulär bedingten Anreicherungen der verschiedenen malignen und benignen Leberläsionen, vor allem in Korrelation zu ihrem feingeweblichen Aufbau.

Der Vergleich mit der CT wirft die Frage auf, ob gerade bei Patienten mit Verdacht auf ein postzirrhotisches HCC nicht primär eine MR-tomographische Untersuchung durchgeführt werden sollte, da hier die bessere Abgrenzbarkeit morphologischer Details die Detektion und Artdiagnostik verbessern. Diese Meinung wird auch von anderen Autoren vertreten (92).

- Cholangio-Ca

Die beiden diagnostizierten und histologisch gesicherten Cholangio-Karzinome entsprachen in ihrer Darstellung größtenteils den in der Literatur erwähnten Erscheinungsbildern (14,60). Die Beschreibung der Signalintensitäten in den einzelnen Sequenzen ist mit Signalreichtum in T2-Wichtung und schwachem Signalverhalten T1-gewichtet bei den verschiedenen Autoren einheitlich, sodaß man durchaus ein charakteristisches Auftreten von Cholangio-Karzinomen annehmen kann. Jedoch ist damit

leider noch keine Differenzierung von anderen Tumoren, insbesondere hepatozellulären Karzinomen möglich, da diese ähnliche Erscheinungsmuster bieten können (14).

Auch die in der Literatur beschriebene dynamische Kontrasmittel-Gabe weist mit einem frühen, diffus inhomogenem Enhancement und möglicher Persistenz Parallelen zum KM-Verhalten des HCC auf (14,60). Dies gilt ebenso für die Anreicherung mit Gd-BOPTA, die sich in den beiden diagnostizierten Tumoren mit mäßigem Enhancement äußerte. Da Gallengangs-Karzinome keine Hepatozyten enthalten, muß das leberspezifische Kontrastmittel auf dem Wege der vaskulären Versorgung und Diffusion in das Interstitium oder über die biliäre Ausscheidung in den Tumor gelangt sein.

Bei fehlenden tumorspezifischen Charakteristika ist somit eine Unterscheidung von den hepatozellulären Karzinomen, die Gd-BOPTA auch über noch funktionstüchtige Hepatozyten aufnehmen können, schwierig.

Auch die diffentialdiagnostische Abgrenzung zur ebenfalls anreichernden FNH ist kaum lösbar. Einziger Hinweis wäre hier wie auch in der Unterscheidung zum HCC eine eher homogene KM-Aufnahme der FNH gegenüber einer diffus heterogenen der malignen Tumoren (23).

Weiterer Nachteil der Anreicherung mit Gd-BOPTA ist wiederum die verschlechterte Abgrenzbarkeit zur ebenfalls enhancten Leber. Möglicherweise sind hier weitere Spätaufnahmen nach der leberspezifischen Phase, also wenn das Kontrastmittel aus dem normalen Leberparenchym wieder ausgeschieden ist, sinnvoll.

- Metastasen

Das Signalverhalten der diagnostizierten Metastasen bestätigte mit Hypointensität in T1-Wichtung und variablem Signalreichtum T2-gewichtet die aus dem Schriftum bekannten Erscheinungsmuster in den nativen Sequenzen (10,14,66). Auch die strukturelle Form, in T1-Wichtung gekennzeichnet durch unscharf begrenzte, teils inhomogen echoarme Läsionen, entsprach der vorbeschriebenen (10,14).

Wittenberg et al verfassten eine ausführliche Arbeit über die Morphologie von Lebermetastasen, die besonders in nativer T2-Wichtung charakteristische Erscheinungsbilder aufwiesen und alle auf die in dieser Studie diagnostizierten Filiae anwendbar waren (66). So werden dort vier charakteristische Muster beschrieben, von denen drei als metastasenspezifisch gelten. Dazu gehören 1. das Halo-Zeichen, ein signalreicher Ring, der eine mäßig signalintensive Läsion umgibt, 2. die Target-Form, einer

schwach signalreichen Raumforderung mit hyperintensem Zentrum entsprechend und 3. die amorphe Form, gekennzeichent durch inhomogenes Signalverhalten und unregelmäßige Begrenzung.

Gleichzeitig wurde auch eine histopathologische Korrelation durchgeführt, wobei der signalreiche Halo-Ring einem peritumorösen Ödem entsprach und ein hyperintenses Zentrum nekrotisch-liquiden Arealen.

Die vierte beschriebene Erscheinungsform, das sogenannte Lightbulb-Zeichen, eine homogen signalintensive, scharf begrenzte Raumforderung darstellend, wurde feingeweblich mit kräftiger Hypervaskularisation oder ausgeprägter nekrotisch-liquider Morphe korreliert (66). Das erklärt auch den unspezifischen Dignitätscharakter, da Hämangiome oder Zysten ebenfalls dieses Bild bieten können.

Auch in dieser Arbeit stellte sich die histologisch gesicherte Metastase eines Kolon-Karzinoms in T2-Wichtung mit kräftiger, homogener Signalintensität, einem Hämangiom verwechselnd ähnlich, dar. Hier versagt dann auch die Unterstützung der Diagnosefindung durch Signalintensitätsmessungen, wie Witt et al ebenfalls feststellten (66). Diese scheinen vor allem auch in Hinblick auf die verschiedenen Erscheinungsmuster nicht sinnvoll, da es bei den unterschiedlichen Anteilen signalarmer und -reicher Areale, je nach morphologischer Beschaffenheit, kaum möglich ist, eine einheitliche ROI (= Region of interest) für die Messung zu plazieren.

Betroffen waren besonders die hauptsächlich interessierenden, nativen und Gd-BOPTA-unterstützten T1-Sequenzen. Hier fanden sich, wie aus den Ergebnissen ersichtlich, nach KM-Gabe die verschiedensten Muster, während in der nativ mit mehr oder minder homogener Hypointensität ein relativ einheitliches Bild aller Metastasen vorlag. Dies überraschte insofern, da auf Grund des histo-pathologischen Charakters von Lebermetastasen kein KM-Enhancement in den Spätaufnahmen nach ein bis zwei Stunden erwartet wurde, sondern eine Kontrastverbesserung durch das spezifisch angereicherte Lebergewebe, wie bereits auch erste Studien mit Gd-BOPTA im Schriftum belegen (11,74,84).

Einige Fälle dieser Arbeit bestätigten dieses Verhalten, es gab jedoch auch eine Reihe von Metastasen, die zum Teil ein ausgeprägtes Enhancement aufwiesen. Hier müssen also vaskuläre Mechanismen mit deutlich verzögertem KM-Abtransport bzw. interstitieller KM-Verteilung und -Pooling eine Rolle spielen, da eine hepatozytenspezifische Aufnahme von Gd-BOPTA bei Lebermetastasen nicht in Frage kommt.

In der Literatur beschrieben Mahfouz et al in verschiedenen Studien eine Korrelation zwischen Enhancement und Grad der Vaskularisation von Metastasen, sowie zentrale nekrotische Areale und ein erweitertes Interstitium als prädistiniert für ein KM-Pooling (65,86). Dies bezog sich zwar auf die Gabe des unspezifischen Gd-DTPA in dynamischen Sequenzen und Spätaufnahmen nach 10 Minuten, jedoch läßt sich das vaskuläre KM-Verhalten ohne Einschränkung auf das verwandte Gd-BOPTA übertragen, da auch hier mit entsprechender Technik dynamische Sequenzen sinnvoll sind.

Leider war in dieser Arbeit die Dynamik auf Grund massiver Artefaktanfälligkeit bei ungeeigneten technischen Bedingungen nicht verwertbar, sodaß sich das im Schriftum beschriebene, sogenannte "periphere wash-out" von Metastasen als Malignitätskriterium nicht überprüfen ließ (10,14,65,74,85). Hier geht man, nach einem frühen, heterogenen Enhancement unmittelbar nach KM-Gabe, von einem vaskulär-vitalem Läsionssaum aus, der sich in Spätaufnahmen nach 10 Minuten als hypointenser Ring darstellt.

Die in diesem Zusammenhang schon beschriebene histopathologische Korrelation von Mahfouz et al sowie erste Nachweise eines peripheren wash-out mit Gd-BOPTA lassen sich auch zur Klärung der hier beobachteten Erscheinungsbilder heranziehen (65,74,86). Insbesondere trifft dies auf die Läsionen zu, die ein deutlich hyperintenses Zentrum, vermutlich nekrotischen Arealen oder erweitertem Interstitium entsprechend, und einen signalarmen Saum aufwiesen, der dann vitalem Gewebe mit bereits wieder ausgeschiedenem KM entspricht.

Andere Läsionen mit hypointensem Zentrum wiesen einen schwach angereicherten Ring auf, der auch vitalem Gewebe mit verzögertem KM-Abtransport entsprechen dürfte.

Nicht zu verwechseln mit einem peripheren "wash-out" sind die targetförmigen Läsionen, deren signalarmes Zentrum von einem hyperintensen Ring und einem weiteren, wiederum signalarmen Saum umgeben waren, der hier vermutlich dem in T2-Wichtung als hyperintenses Halo-Zeichen auftretenden, peritumoralen Ödem entspricht. Da der Begriff "Target-Form" in der Literatur schon mit einem charakteristischen Muster in T2-Wichtung belegt ist und hier in Gd-BOPTA-unterstützter T1-Wichtung eine Dreischichtung beobachtet werden konnte, sollte dieses Erscheinungsbild z.B. als "double-target" bezeichnet werden.

Schließlich wiesen auch die in T2-Wichtung beschriebenen, amorphen Läsionsmuster eine Korrelation zu denen nach Gd-BOPTA-Gabe auf. Die T2-gewichteten, signalreichen, streifig-septierten Areale stellten sich in der KM-unterstützten T1-Wichtung als

hypointense Strukturen in der enhancten Läsion dar und dürften nekrotisch-fibrotischen Bezirken innerhalb vitalen Tumorgewebes mit verzögerter KM-Ausscheidung entsprechen. Ziel weiterer Studien sollte es sein, die postulierte Metastasenmorphologie in der Darstellung mit leberspezifischen Kontrasmitteln mit feingeweblichen Befunden zu korrelieren.

Im Zuge der unterschiedlichen zeitlichen Modalitäten bei unspezifischen und leberspezifischen Kontrastmitteln ist außerdem eine klare Definition der Spätaufnahmen nötig, da sich hier zwei verschiedene Prozesse des KM-Verhaltens, vaskulär vs. leberspezifisch, überlagern. Vorschlagsweise ist z.B. eine generelle Zeitangabe, wie "Spätaufnahme nach 10 min./ 1 h" sinnvoll oder die Angabe "unspezifische/leberspezifische Spätaufnahme", wobei hier fehlende Zeitangaben die unspezifische, vaskuläre Phase der spezifischen Kontrastmittel mit einschließen.

Ein anderes, weites Feld für den Einsatz leberspezifischer Kontrastmittel ist der Vergleich mit den computertomographischen Verfahren, insbesondere der portalen CT, deren Ablösung ein Ausblick in die Zukunft darstellt. Die Sensitivität dieser Untersuchung ist durch Anwendung geeigneter Sequenzen mit hochqualitativen Geräten bereits erreicht, in Hinblick auf die Spezifität ist die MRT gar überlegen (10,11,14,23,92).

Auch erste Studien mit leberspezifischen Kontrastmitteln konnten diesen Nachweis bereits führen (74,84). Wenn die MRT dann noch die Qualität der invasiven Angiographie zur für den Chirurgen notwendigen Information über die Gefäßversorgung erreicht, rückt ein Wechsel in greifbare Nähe. Im Hinblick auf den logistischen Ablauf bieten die Leber-KM hier einen ungeahnten Vorteil. Man kann die unspezifische Frühphase des KM-Verhaltens ohne Rücksicht auf läsionsbezogene Diagnostik für die Gefäßdarstellung nutzen und die leberspezifische Wirkung nach einem genügend langen Zeitraum dann zur Tumordarstellung einsetzen.

Weitere entscheidende Vorteile der MRT sind die risikoärmere, noninvasive Technik, die fehlende Strahlenbelastung für Patient und Untersucher, die bessere Verträglichkeit der MR-Kontrastmittel und nicht zuletzt eine breitere, anwenderfreundliche Verfügbarkeit, die sogar eine prästationäre Diagnostik ermöglichen kann.

- Lymphome

Der fokale Leberbefall bei einem Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom ließ sich MR-tomographisch ähnlich aus mit bekannten Erscheinungsmustern aus anderen Arbeiten, darstellen (14, 93).

Beide Quellen kennzeichnen Lymphome in T1-Wichtung als signalarme Läsionen und T2-gewichtet mit variabler Signalintensität. Weiterhin wird darauf hingewiesen, daß ein peritumorales Enhancement nach Gd-DTPA-Gabe nicht ungewöhnlich und vermutlich durch entzündliche Umgebungsprozesse bedingt ist. Das könnte die verkleinerte Darstellung der hier beschriebenen Läsion nach Gd-BOPTA-Gabe, bzw. ihre eigentliche Tumorgröße erklären. Die angereicherten Areale entsprächen dann vermutlich Lebergewebe, daß in nativer T1-Wichtung durch z.B. Tumorkompression und ödematöse Einlagerungen läsionsgleich hypointens erschien.

Das schwache intratumorale Enhancement war warscheinlich wiederum vaskulärer Genese mit verzögerter KM-Ausscheidung, da eine hepatozytenspezifische Aufnahme bei Lymphombefall nicht in Frage kommt. Da sich die Raumforderung noch gut abgrenzen ließ, erhält man hier einen diagnostischen Gewinn, den es jedoch noch mit ausreichenden Fallzahlen zu prüfen gilt.

Die Diagnostik fokaler Leberläsionen hat sich in den letzten Jahren durch die Weiterentwicklung der computertomographischen Technologie und die Anwendung neuer bildgebender Verfahren, wie der MRT entscheidend verbessert.

Mit Hilfe mehrphasiger Spiral-CT-Techniken und Durchführung invasiver, portalvenöser CT ist es inzwischen gelungen, selbst kleinste Läsionen zu entdecken und auch die Artdiagnostik zu verbessern. Auch auf dem Gebiet der MRT hat die Routinediagnostik von Leberherden inzwischen Einzug gehalten. Nach anfänglicher Konzentration auf die Optimierung technischer Parameter und die Suche nach geeigneten Sequenzen steht nun die Entwicklung leberspezifischer Kontrastmittel im Vordergrund.

Das in dieser Arbeit im Rahmen einer klinischen Phase-III geprüfte Kontrastmittel Gd-BOPTA wurde durch Molekülveränderungen von dem unspezifischen KM Gd-DTPA abgwandelt und ist ein Vertreter der hepatobiliären Kontrastmittel. Das eindrucksvolle Sicherheits-und Verträglichkeitsprofil der vorangegangenen klinischen Phase-I- und II-Prüfungen konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden und bietet damit einen entscheidenden Vorteil zu den ionischen und nichtionischen, jodierten Röntgen -KM.

Durch Aufnahme in das Lebergewebe erhoffte man sich eine deutlichere Abgrenzung fokaler Läsionen, insbesondere Metastasen, und somit eine Verbesserung der Detektionsrate. Bei lebereigenen Tumoren stellte sich die Frage nach charakteristischen Erscheinungstmustern und spezifischem KM-Verhalten, unterstützt durch Messung der Signalintensitäten.

Die Ergebnisse dieser Arbeit konnten die Erwartungen nur partiell erfüllen. Die Detektionsrate nach Gd-BOPTA-Gabe wurde nicht verbessert. Hauptursache hierfür war das KM-Verhalten der Läsionen, die in vielen Fällen Anreicherungen zeigten und dadurch den Kontrast zum ebenfalls enhancenden Lebergewebe verschlechterten. Der optische Eindruck wurde durch Messung der Signalintensitäten und Berechnung der Kontrastverhältnisse bestätigt.

Vorteil der KM-Aufnahme in die Läsionen war der Gewinn von Aussagen über deren Morphologie. An erster Stelle steht hier die Möglichkeit der Unterscheidung von soliden und nichtsoliden Raumforderungen. Schwierig wird die Differenzierung bei enhancenden Läsionen, da sich hier mit vaskulärer und leberspezifischer Dynamik zwei Prozesse überlagern, deren temporäre Ausdehnung noch weitgehend unklar ist.

Erste Hinweise für charakteristische Erscheinungsmuster konnten erarbeitet werden. Insgesamt war die MRT mit nativer und Gd-BOPTA-unterstützter Bildgebung sehr wertvoll für die Artdiagnostik und ist hier den computertomographischen Verfahren, insbesondere bei der Diagnostik von Leberzellkarzinomen überlegen.

Bei ähnlicher Detektionsrate und weiteren Vorteilen, wie fehlender Strahlenbelastung, besserer KM-Verträglichkeit und breiter, risikoarmer Anwenderfreundlichkeit im Vergleich zur portalvenösen CT, bleibt die MRT nicht nur mehr speziellen Fragestellungen vorbehalten, sondern kann in Zukunft auch zur Routinediagnostik eingesetzt werden.

1 Malt, R.A. (1985): Current Concepts-Surgery for Hepatic Neoplasms.
N. Engl. J. Med. 313: 1591-1596

2 Scheele, J. et al (1990): Hepatic Metastasis from Colorectal Carcinoma: Impact of Surgical Resektion on the Natural History
Brit. J. Surg. 77: 1241-1246

3 Nelson, R.C. et al (1989): Hepatic Tumors: Comparison of CT during Arterial Portography, Delayed CT and MR Imaging for Preoperative Evaluation
Radiology 172: 27-34

4 Soyer, P. et al (1993): MRI of Liver Metastasis from Colorectal Cancer vs. CT during Arterial Portography
J. Comp. Ass. Tomogr. 17(1): 67-74

5 Lüning,M. et al (1991): Treffsicherheit bildgebender Verfahren (Sonographie, MRT, CT, Angio-CT, Nuklearmedizin) bei der Charakterisierung von Lebertumoren
Fortschr. Röntgenstr. 154,4: 398-406

6 Heiken, P.J. (1989): Detection of Focal Hepatic Masses: Prospective Evaluation with CT, Delayed CT, CT during Arterial Portography and MR Imaging
Radiology 171: 47-51

7 Wernecke, K. et al (1991): Detection of Hepatic Masses in Patients with Carcinoma: Comperative Sensitivities of Sonography, CT and MR Imaging
AJR 157: 731-739

8 Oberstein, A. et al (1996): Drei-Phasen-Spiral-CT in der Diagnostik von Lebererkrankungen: vergleich mit CT-Arteriographie und -Arterioportographie
Fortschr. Röntgenstr. 164,6: 449-456

9 Urhahn, R. et al (1996): erkennbarkeit fokaler Leberläsionen: Vergleich von MRT bei 1,5T und dynamischer Spiral-CT
Fortschr. Röntgenstr. 164,4: 301-307

10 Taupitz, M. , Hamm, B. (1995): Stellenwert der MRT in der Diagnostik fokaler Leberläsionen
Radiologe (Suppl. 2) 35: 243-247

11 Reimer, P. et al (1994): Fortschritte in der Magnetresonanztomographie der Leber: Bedeutung ultraschneller Bildgebung und leberspezifischer Kontrastmittel
Bildgebung 61: 5-13

12 Schild, H. et al (1987): Leber-CT mit portal-venöser Kontrastnittelgabe
Fortschr. Röntgenstr. 147,6: 623-628

13 Charnley, R.M. et al (1991): Detection of Colorectal Liver Metastases using Intraoperative Ultrasonography
Brit. J. Surg. 78: 45-48

14 Semelka, R.C., Mitchell, D.G. (1996): Liver and Biliary System. In: Edelmann, R.R. et al (Hrsg) Clinical Magnetic Resonance Imaging, V. II, WB Saunders Company, Philadelphia: 1466- 1511

15 Hamm,B., Taupitz, M. (1994): Hepatobiliäres System In: Lackner, K. (Hrsg) CT versus MR: Differentialindikationen, Fortbildung in Radiologischer Diagnostik, Maternushaus Köln, Schnetztor-Verlag Konstanz, 108 - 115

16 Lackerbauer, C.-A. et al (1996): T1 gewichtete MRT-Untersuchung der Leber: Standard SE vs. 2D Flash in Atemstillstand mit einer Array-Oberflächenkörperspule
Fortschr. Röntgenstr. 164(Suppl. I): 120, V 467

17 Fiedler, K. et al (1996): T2 gewichtete Breathhold MRT des Abdomens mit Array-Spule: Vergleich zur Standard-Bildgebung
Fortschr. Röntgenstr. 164(Suppl. I): 120-121, V 468

18 Gaa, J. et al (1996): MRT fokaler Leberläsionen: Wertigkeit neuer Schnellbild-verfahren im Vergleich zur Spin-Echo-Technik
Fortschr. Röntgenstr. 164(Suppl. I): 121, V 469

19 Jung, G. et al (1996): Vergleich schneller Turbo-Spin-Echo- und Gradienten- und Spin-Echo-Sequenzen sowie der Echo-Planaren-Bildgebung mit konventionellen Spin-Echo-Sequenzen in der MRT fokaler Leberläsionen bei 1,0 Tesla
Fortschr. Röntgenstr. 164(Suppl. I): 121, V 470

20 Cavagna, F. et al (1991): Gd-BOPTA/Dimeg, a New Hepatobiliary Contrast Agent for Magnetic Resonance Imaging. In: Rinck, P.A., Muller, R.N. (Hrsg.) New Developments in Contrast Agent Research
Eur. Magn. Reson. Forum, Blonay: 83-94

21 Wiebringhaus, R. et al (1996): Detektion fokaler Leberläsionen-MRT mit RES-spezifischem Kontrastmittel vs. Doppelspiral-CT
Fortschr. Röntgenstr. 164(Suppl. I): 131, V 510

22 Helmberger, H. et al (1996): MRT mit superparamagnetischem Kontrastmittel zur Diagnostik fokaler Leberläsionen vs. Spiral-CTAP bzw. Spiral-CTA
Fortschr. Röntgenstr. 164(Suppl. I): 133, V 518

23 Rummeny, E.J., Peters, P.E. (1992): Stand und Entwicklung neuer klinischer Kontrastmittel für die MR-Diagnostik von Lebererkrankungen
Radiologe 32: 225-231

24 Bloch, F et al (1948): The Nuclear Induction Experiment
Physiol. Review 70: 474-480

25 Lauterbur, P.C. et al (1978): Augmentation of Tissue Water Protein Spin-Lattice Relaxation Rates by In-Vivo Addition of Paramagnetic Ions
Front. Biol. Engin. 1: 752-759

26 Vittadini, G. et al (1988): B-19036, A Potential New Hepatobiliary Contrast Agent for MR Proton Imaging
Invest. Radiol. 23(Suppl. I): 246-248

27 Pavone, P. et al (1990): Comparison of Gd-BOPTA with Gd-DTPA in MR-Imaging of Rat Liver
Radiology 176: 61-64

28 Vogl, T.J. et al (1992): Gadobenate Dimeglumine- a New Contrast Agent for MR Imaging
AJR 158: 887-892

29 Vogl, T.J. et al (1992): Kernspintomographie der Leber mit dem neuen Kontrastmittel Gd-BOPTA- Ergebnisse einer In-vivo-Phase-I-Prüfung
Fortschr. Röntgenstr. 156,5: 465-470

30 Bargon, G. [Hrsg.] (1988): Symposium über bildgebene Verfahren in der Leberdiagnostik - Sonthofen 1987
Schnetztor-Verlag GmbH, Konstanz

31 Ashida, C. et al (1987): Computed Tomography of Hepatic Cavernous Hemangioma
Comput. Ass. Tomogr. 8(6): 455-460

32 Freeny, P.C., Marks, W.M. (1986): Hepatic Hemangioma: Dynamic Bolus CT
AJR 147: 711-719

33 Barnett, P.H. et al (1980): Computed Tomography in the Diagnosis of Cavernous Hemangioma of the Liver
AJR 134: 439-447

34 Wegener, O. H. (1992): Ganzkörpercomputertomographie, 2. Auflage
Blackwell Wissenschaft Berlin

35 Ohtomo, K. et al (1987): Hepatic Tumors: Dynamic MR Imaging
Radiology 163: 27-31

36 Casarella, W. J. et al (1978): Focal Nodular Hyperplasia and Liver Cell Adenoma: Radiologic and Pathologic Differentiation
AJR 131: 393-402

37 Block, F.,Machnik, G. (1978): Leber und Gallenwege. In : Doerr, W. et al (Hrsg.) Spezielle pathologische Anatomie
Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, 494-573

38 Fishman, E. K. et al (1982): Computed Tomography of Benign Hepatic Tumors
Comput. Ass. Tomogr. 6(3): 472-481

39 Mathieu, D. et al (1986): Hepatic Adenomas and Fokal Nodular Hyperplasia: Dynamic CT-Study
Radiology 160: 53-58

40 Welch, T. J. et al (1985): Focal Nodular Hyperplasia and Hepatic Adenoma: Comparison of Angiography, CT, US and Scintigraphy
Radiology 156: 593-595

41 Wimmer, B., Hauenstein, K.H. (1988): Grenzen der computertomographischen Differentialdiagnostik bei fokalen Leberveränderungen
Radiologe 28: 356-361

42 Inamoto, K. et al (1983): Computed Tomography in the Detektion of Small Hepato-Cellular Carcinoma
Gastrointest. Radiol. 8: 321-326

43 Pirovano, G. et al (1993): Tolerance and Pharmacokinetics Evaluation of Gd-BOPTA/Dimeg (0,5 M) at High Dosis in Healthy Volunteers
JMRI 3(P): 155

44 Itai, Y. et al (1981): Differential Diagnosis of Hepatic Masses on Computed Tomography, with Particular Reference to Hepatocellular Carcinoma
J. Comp. Ass. Tomogr. 5(6): 834-842

45 Hosoki, T. et al (1982): Dynamic Computed Tomography of Hepatocellular Carcinoma
AJR 139: 1099-1106

46 Kunstlinger,F. et al (1980): Computed Tomography of Hepatocellular Carzinoma
AJR 134: 431-437

47 Zwicker,C. et al (1990): Differenzierung maligner Lebertumoren mit schneller dynamischer CT
Fortschr. Röntgenstr. 152,3: 293-302

48 Hosoki, T. et al (1984): Dynamic Computed Tomography of Isodense Hepatocellular Carcinoma
J. Comp. Ass. Tomogr. 8(2): 263-268

49 Yoshikawa, J. et al (1988): Fatty Metamorphosis in Hepatocellular Carcinoma: Radiologic Features in 10 Cases
AJR 151: 717-720

50 Hruby, W., Stellamor (1988): Kontrastmittelverhalten von Lebertumoren im CT-Korrelation zwischen Pharmakokinetik und feingeweblichem Bau
Röntgenblätter 41: 133-139

51 Metzger, H. O. F., Hübener, K.-H. (1985): Dynamic Sequential Computed Tomography in Abdominal Tumors
EJR 5: 30-34

52 Kurtz, B. (1989): Computertomographie herdförmiger Lebererkrankungen
Röntgenpraxis 42: 297-304

53 Kadoya,M. et al (1992): Hepatocellular Carcinoma: Correlation of MR Imaging and Histopathologic Findings
Radiology 183: 819-825

54 Choi, B. et al (1988): Peripheral Cholangiocarcinoma and Clonorchiasis: CT Findings
Radiology 169: 149-153

55 Maier, K.-P. (1995): Hepatitis - Hepatitisfolgen, Praxis der Diagnostik, Therapie und Prophylaxe akuter und chronischer Lebererkrankungen, 4. Auflage
Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York

56 Schmidt, G. (1994): Ultraschall-Kursbuch, 1. Auflage
Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York

57 Choi, B. et al (1989): Hilar Cholangiocarcinoma: Comperative Study with Sonography and CT
Radiology 172: 689-692

58 Itai, Y. et al (1983): Computed Tomography of Primary Intrahepatic Biliary Malignancy
Radiology 147: 485-490

59 Honda, H. et al (1993): Intrahepatic Peripheral Cholangiocarcinoma: Two-Phased Dynamic Incremental CT and Pathologic Correlation
J.Comp. Ass. Tomogr. 17(3): 397-402

60 Guthrie, A. et al (1995): Morphologic and Dynamic Gd-DTPA MR Imaging Enhancement Characteristics of Cholangiocarcinomas
Radiology 197 (Suppl.): 177 V297

61 Baron, R. L. et al (1995): Liver Tumor Detection: Comparison of Gd-BOPTA-enhanced MR, Contrast-enhanced CT and CTArterial Portography
Radiology 197 (Suppl.): 415 V1754

62 Bressler, E. L. et al (1987): Hypervaskular Hepatic Metastasis: CT-Evaluation
Radiology 162: 49-51

63 Sager, E. M. et al (1985): Increased Detectability of Liver Metastasis by the Use of Contrast Enhancement in Computed Tomography
Acta Rad. Diagn. 26,4: 369-372

64 Dubrow, R. A. et al (1990): Detection of Hepatic Metastases in Breast Cancer: The Role of Non-enhanced and Enhanced CT Scanning
J.Comp. Ass. Tomogr. 14(3): 366-369

65 Mahfouz, A.-E. et al (1994): Peripheral Washout: Asign of Malignancy on Dynamic Gadolinium-enhanced MR Images of Focal Liver Lesions
Radiology 190: 49-52

66 Wittenberg, J. et al (1988): Differentiation of Hepatic Metastases from Hepatic Hemangiomas and Cysts by Using MR Imaging
AJR 151: 79-84

67 Hamm, B et al (1987): Conventional and Rapid MRI of the Liver with Gd-DTPA
Radiology 164: 313-321

68 Pavone, P. et al (1990): Comparison of Gd-BOPTA with Gd-DTPA in MR Imaging of Rat Liver
Radiology 176: 61-64

69 Clement, O. et al (1993): Comparison of Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA for Contrast-enhanced MR Imaging of Liver Tumors
J.Magn. Reson. Imag. 3: 1-7

70 Vogl. T. J. et al (1996): Dynamische, statische und spätstatische MRT der Leber mit dem hepatobilären Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA bei fokalen Leberläsionen: Intraindividueller Vergleich mit dem paramagnetischen KM Gd-DTPA
Fortschr. Röntgenstr. 164 (Suppl. I): 67 V259

71 Reimer, P. et al (1990): Receptor Imaging: Application to MR Imaging of Liver Cancer
Radiology 177: 729

72 Reimer, P. et al (1991): Asialoglycoprotein Receptor Function in Benign Liver Desease: Evaluation with MR Imaging
Radiology 178: 779-784

73 Weissleder, R. et al (1990): MR Receptor Imaging: Ultrasmall Iron Oxide Particles Targeted to Asialoglycoprotein Receptors
AJR 155: 1161-1167

74 Peterstein, J. et al (1996): Gd-BOPTA als neues hepatobiliäres Kontrastmittel in der MRT der Leber
Fortschr. Röntgenstr. 164 (Suppl. I): 67 V261

75 Edelman, R. R. et al (1988): FRODO Pulses: A new Method for Elimination of Motion, Flow and Wraparound Artifact
Radiology 166: 231-236

76 Hamm, B. et al (1997): Evaluation of Gd-BOPTA in MR Imaging of Focal Liver Lesions
Radiology 7 (Suppl.): 42

77 Caudana et al (1997): Assesment of MultiHance-enhanced MRI in the Detection of Focal Liver Lesions
Radiology 7 (Suppl.): 42

78 Urhahn, R. et al (1996): Erkennbarkeit fokaler Leberläsionen: Vergleich von MRT bei 1,5 T und dynamischer Spiral-CT
Fortschr. Röntgenstr. 164 (Suppl. I): 131 V511

79 Wiebringhaus, R. et al (1996): Detektion fokaler Leberläsionen: MRT mit RES-spezifischem Kontrastmittel versus Doppelspiral-CT
Fortschr. Röntgenstr. 164 (Suppl. I): 131V510

80 Helmberger, H. et al (1995): Spiral CT Arterial Portography for Assessment of Liver Metastases: Critical Review of a Highly Sophisticated Diagnostic Technique
Radiology 197 (Suppl.): 413 V1742

81 Helmberger, H. et al (1996): MRT mit superparamagnetischem Kontrastmittel zur Diagnostik fokaler Leberläsionen vs. Spiral-CTAP bzw. Spiral-CTA
Fortschr. Röntgenstr. 164 (Suppl. I): 133 V518

82 Strotzer, M. et al (1996): Nachweis von Lebermetastasen kolorektaler Adenokarzinome mittels CT i.v. KM-Gabe, Spiral-CTAP und MRT mit und ohne SPIO
Fortschr. Röntgenstr. 164 (Suppl. I): 66 V258

83 Seneterre, E. et al (1995): CTAP vs. Superparamagnetic Iron Oxide-enhanced MR Imaging for Screening of Hepatic Metastases
Radiology 197 (Suppl.): 414 V1750

84 Frahm, C. et al (1997): Gd-BOPTA in MR Imaging of Focal Liver Lesions - Comparison of High-field and Low-field MRI vs. Spiral CTAP
Radiology 7 (Suppl.): 255 V1289

85 Hamm, B. et al (1994): Focal Liver Lesions: Characterization with Nonenhanced and Dynamic Contrast Material-enhanced MR Imaging
Radiology 190: 417-423

86 Mahfouz, A.-E. et al (1993): Hypervascular Liver Lesions: Differentiation of Focal Nodular Hyperplasia from Malignant Tumors with Dynamic Gadolinium-enhanced MR Imaging
Radiology 186: 133-138

87 Shamsi,K. et al (1993): Focal Nodular Hyperplasia of the Liver: Radiologic Findings
Abdom. Imaging 18: 32-38

88 Kadoya, M. et al (1992): Hepatocellular Carcinoma: Correlation of MR Imaging and Histopathologic Findings
Radilogy 183: 818-825

89 Matsui, O. et al (1989): Adenomatous Hyperplastic nodules in the Cirritic Liver: Differentiation from HCC with MR Imaging
Radiology 173: 123-126

90 Gabata, T. et al (1990): MR Imaging of Hepatic Adenoma
AJR 155: 1009-1011

91 Krinsky, G.A. et al (1995): MRI Cannot Reliably Help Differentiate between Malignant and Nonmalignant Nodules in Cirritoic Livers: A Correlative Study of High-Resolution MRI with Pathology of Explanted Livers
Radiology 197 (Suppl.): 176

92 Müller,D. et al (1997): Darstellbarkeit und Detektion fokaler Leberläsionen bei bolusgetriggertem, biphasischem Untersuchungsablauf: schnelle Gadolinium-MRT vs. Spiral-CT
Fortschr. Röntgenstr. 166: 96

93 Kelekis, N. L. et al (1997): MR Apperance of Focal Hepatic Lymphoma
Radiology 7 (Suppl.): 131

Danksagung

Für die Überlassung des Themas, der zeitaufwendigen und lehrreichen Betreuung sowie jegliche Hilfestellung gilt hier an erster Stelle mein herzlicher Dank Herr Prof. Dr. E. Bücheler, Direktor der Radiologischen Klinik des UKE und Herrn Dr. R. Maas, Oberarzt der genannten Klinik. In dieser Hinsicht sei auch dem gesamten MR-Team gedankt, insbesondere für die Geduld und liebenswerte Freundlichkeit der MTA`s F. Heye, U. Sedat, D. Elsner, S. Schmidt, H. Voß und P. Klöppelt sowie für die ärztliche Begleitung durch die Herren Prof. Dr. V. Nicolas, Dr. C. Lund und Frau Dr. M. Lorenzen.

Im außerklinischen Bereich gilt mein ganz besonderer Dank meinem Freund und Lebenspartner Dipl.-Ing. B. Verhoeven, der mir die Erstellung dieser Arbeit am Computer ermöglichte und mir geduldig bei der Überwindung der damit verbundenen kleineren und größeren Hindernisse zur Seite stand. Hier sei auch Frau K. Feuerpfeil erwähnt, der ich für ihren Beitrag zum Layout herzlich danke.

Weiterhin möchte ich Herrn Dr. P. Lodemann von der Firma Byk Gulden, Konstanz, danken, der mir zum Einstieg in eine umfangreiche Literaturrechere verhalf, sowie Frau A. Lombeck von der Firma MediData, Konstanz, die mich bei der statistischen Auswertung unterstützte.

Nicht zuletzt möchte ich meine Mutter Frau Dr. D. Welger erwähnen, der ich für sowohl fachliche als auch finanzielle und seelische Unterstützung, nicht nur während der Anfertigung meiner Dissertation, ganz besonders dankbar bin. Dies gilt auch für den aufmunternden und kraftzusprechenden Beistand meines Vaters Dr. Ing. K. Welger aus der Ferne.

All denjenigen, die hier nicht namentlich Erwähnung finden, jedoch in jedweder Form auch am Gelingen der Arbeit beteiligt waren, sei auch mein herzlicher Dank gewiß.

Hamburg 1998 Julia Welger

Lebenslauf

Name:	Julia Welger, geb. am 10.08.1968 Mansteinstr. 28 20253 Hamburg
Eltern:	Dr. med. Doris Welger, geb. 28.05.1943 Dr. Ing. Klaus Welger, geb. 22.05.1932
Geschwister:	Dr. med. Laura Welger, geb. 31.07.1965 Daniel Anastasow, geb. 05.01.1988
Sept. 1975:	Einschulung in die Grundschule in Magdeburg
Sept. 1983:	Umschulung in das Gymnasium "Immanuel Kant" in Berlin
Mai 1987:	Abitur mit erweitertem neusprachlichen Unterricht
Sept. 1987 - Mai 1989:	praktische Tätigkeit als Laborassistentin im tierexperimentellen Bereich der Verhaltenswissenschaften an der Humboldt-Universität zu Berlin und als Krankenpflegerin in der Kinderorthopädie im Klinikum Berlin-Buch
Mai 1989:	Übersiedlung nach Hamburg
Sept. 1989:	Einschreibung an der Universität Hamburg zum Studium der Humanmedizin
Aug. - Sep. 1994:	Auslandsaufenthalt mit zweimonatiger Famulatur in Buenos Aires, Argentinien
Okt. 1995 - Okt. 1996:	Durchführung des praktischen Jahres in der Radiologie des UKE, der inneren und der chirurgischen Medizin im AK Altona
Dez. 1996:	Abschluß der ärztlichen Prüfung mit Ablegung des 3. Abschnitts sowie Erteilung der Teilapprobation
Jan. 1997 - Jun. 1998:	Ableistung des AiP in der Klinik für radiologische Diagnostik des UKE mit anschließender Erteilung der Vollapprobation
Juli 1998:	Beginn der Arbeit als Assistenzärztin in der Klinik für radiologische Diagnostik des UKE

Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.