

1. Einleitung

1.1. Anforderungen an die Leberdiagnostik

Die Detektion und Charakterisierung fokaler Leberläsionen stellt für den Radiologen, trotz Einführung neuer Untersuchungstechniken in der Magnetresonanztomographie und der Computertomographie, eine Herausforderung dar. Im Vergleich zu den letzten Jahren erhält die Darstellung der Leber in der MRT unter Optimierung der Untersuchungstechnik einen zunehmend höheren diagnostischen Stellenwert. Die Einführung neuer hepatozytenspezifischer Kontrastmittel verbesserten die Abgrenzung fokaler Leberläsionen und deren Dignitätsbestimmung.

Im Zuge des neuen Abrechnungssystems (EBM) und der Leitlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung der Magnetresonanztomographie sind radiologische Dienstleister verpflichtet, sowohl die Leber als auch die parenchymatösen Oberbauchorgane vollständig zu erfassen **(06)**. Eine eigenständige Abrechnung der gezielten Leberdarstellung sieht der Leistungskatalog zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht vor. Gerade dies erweist sich in der Routinediagnostik, insbesondere im ambulanten Sektor, als schwierig. Neben dem wirtschaftlichen Aspekt muß die diagnostische Aussagekraft der Untersuchung des Oberbauches gewährleistet sein. Hierfür sind die Wahl eines optimierten MRT-Untersuchungsprotokolls und eines geeigneten Kontrastmittels entscheidend.

Anforderungen an das geeignete MRT – Kontrastmittel:

1. Abklärung der Dignität fokaler Leberläsionen
2. Vollständige Detektion fokaler Leberläsionen
3. Sichere Detektion pathologischer Prozesse des Oberbauches
4. Funktionsbestimmung der parenchymatösen Oberbauchorgane (Perfusion)

1.2. Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie ist bereits in der nativen Diagnostik durch einen hohen Weichteilkontrast gekennzeichnet. Im Normalfall gelingt eine Oberbauchdiagnostik bereits ohne die Gabe eines Kontrastmittels. Je nach Variation der gerätespezifischen Parameter besteht die Möglichkeit Signale hervorzuheben oder zu unterdrücken, was pathologische Geschehnisse zur Darstellung bringen kann. Trotz der Vorteile in der nativen Magnetresonanztomographie ist die Gabe eines Kontrastmittels für die Bestimmung der Gewebeintegrität, für die Perfusion und für die Beurteilung der Funktion bestimmter Organsysteme entscheidend. Bereits frühzeitig wurden in der MRT der Leber interstitielle Kontrastmittel eingesetzt und bis zum heutigen Stand, je nach spezifischer Fragestellung, weiterentwickelt. Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie tragen erheblich zur Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft bei und erweitern das Indikationsspektrum. In der Magnetresonanztomographie werden mittlerweile routinemäßig intravenöse Kontrastmittel injiziert. Im Vergleich zu den konventionellen Röntgenkontrastmitteln weisen die MRT-Kontrastmittel eine niedrigere Nebenwirkungsrate auf.

Es besteht eine eingeschränkte Zulassung der MRT-Kontrastmittel für bestimmte Fragestellungen und Organsysteme. Eine Ausnahme bildet das mit der umfassenden Zulassung vorliegende, extrazelluläre Kontrastmittel Magnevist® (Gd - DTPA).

Voraussetzung für die Detektion fokaler Leberläsionen ist ein optimaler Kontrast zwischen Läsion und dem umliegenden Leberparenchym. Bereits in den 80er Jahren führte diese Erkenntnis zum Einsatz von interstitiellen Kontrastmitteln in der Magnetresonanztomographie der Leber. In den letzten 10 Jahren begann die Entwicklung neuer organspezifischer Kontrastmittel. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt unterscheiden wir 3 Arten von MRT Kontrastmitteln, welche Einsatz in der Oberbauchdiagnostik finden :

- ➔ Extrazelluläre unspezifische Kontrastmittel
- ➔ Hepatobiliäre organspezifische Kontrastmittel
- ➔ Retikuloendotheliale organspezifische Kontrastmittel

Magnevist®	Extrazelluläres KM	Schering GmbH
ProHance®	Extrazelluläres KM	Altana Pharma AG
Resovist®	RES - spezifisches KM	Schering GmbH
Endorem®	RES - spezifisches KM	Guerbet GmbH
MultiHance®	Hepatobiliäres KM	Altana Pharma AG
Primovist®	Hepatobiliäres KM	Schering GmbH

Tabelle 1: Für die Leberdiagnostik in Deutschland zugelassene Kontrastmittel (KM):

1.3. Wirkungsmechanismus der MRT – Kontrastmittel

In der MRT werden Kontraste durch unterschiedliche Signalintensitäten (SI) in verschiedenen Geweben bestimmt. Der hohe Weichteilkontrast der nativen Diagnostik kann durch den Einsatz von Kontrastmittel weiter gesteigert werden. MRT - Kontrastmittel sind Pharmazeutika, welche die körpereigenen Eigenschaften von Geweben verändern und somit die Signaldifferenz erhöhen. Dies kann auf zwei verschiedenen Wegen geschehen, zum einen durch eine direkte Veränderung der Protonendichte, zum anderen durch Veränderungen des lokalen Magnetfeldes und damit der Relaxationszeiten (T1R und/oder T2R).

Die Relaxivität beschreibt ein Maß für die Stärke der Relaxationszeitverkürzung eines Kontrastmittels. Die Relaxationszeitverkürzung beruht auf einer Wechselwirkung der Kontrastmittelmoleküle mit den in ihrer Umgebung befindlichen Protonen der Wasser-, Fett- und Eiweißmoleküle. Es handelt sich bei MRT-Kontrastmitteln um magnetisch wirksame Substanzen, welche selbst nicht bildgebend sind, aber eine Veränderung des lokalen Magnetfeldes herbeiführen.

1.4. Extrazelluläre niedermolekulare Kontrastmittel

Extrazelluläre Kontrastmittel sind paramagnetische Substanzen, die hinsichtlich der Pharmakokinetik analoge Eigenschaften wie die in der Computertomographie verwendeten Kontrastmittel besitzen. Charakteristisch für die unspezifischen Kontrastmittel sind Anreicherungen im Extrazellularraum (interstitielles Kompartiment und intravasales Kompartiment). Das niedermolekulare unspezifische Kontrastmittel Magnevist® (Gadopentetate dimeglumine, Schering GmbH, Berlin, Deutschland) besitzt seit Einführung in der Routinediagnostik der MRT einen festen klinischen

Einleitung

Stellenwert. Extrazelluläre gadoliniumhaltige Kontrastmittelverbindungen, wie Gd-DTPA (Magnevist®), verringern die T1-Relaxivität des Gewebes deutlich stärker als die T2-Relaxivität, so daß die Signalintensität im T1 gewichteten Bild erhöht wird. Das in freier Form hochtoxische Gadoliniumion ist in einem hydrophilen Komplex (DTPA – Diethylenetriamine Pentoacetic Acid) fest gebunden, was die Voraussetzung für eine gute Verträglichkeit darstellt. Bei 40°Celsius und 0,47T besitzt Magnevist® im Humanplasma eine Relaxivität von $5,0 \text{ L} \times \text{mmol}^{-1}$, bei 2T und 40° Celsius eine Relaxivität von $5,5 \text{ L} \times \text{mmol}^{-1}$. Es wird für die abdominelle Diagnostik eine 0,5 molare Lösung in einer Dosierung von 0,1mmol/kg/KG empfohlen. Das im Chelatkomplex gebundene Gadoliniumion wird ausschließlich über die Nieren ausgeschieden.

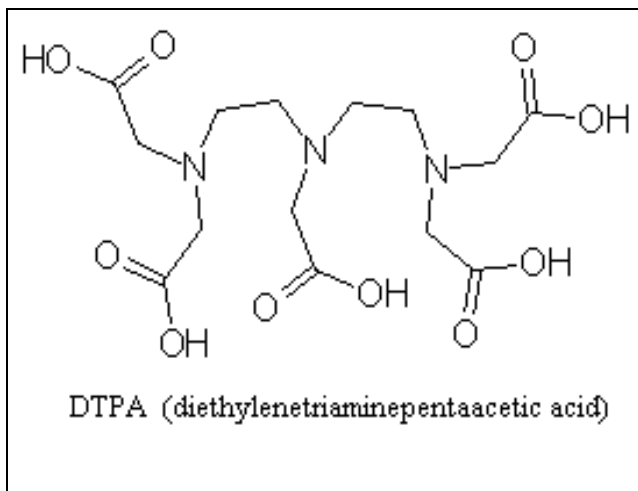


Abbildung 1: Chemische Strukturformel des in der klinischen Routine bevorzugt eingesetzten extrazellulären Kontrastmittels Gd - DTPA (Magnevist®, Schering GmbH, Berlin, Deutschland)

Weitere Vertreter der Gruppe der extrazellulären/interstitiellen Kontrastmittel sind Omniscan® (Gadodiamid, Nycomed), Prohance® (Gadoteridol, Altana Pharma) und Gadovist® (Gadobutrol, Schering). Hinsichtlich des Wirkungsmechanismus und der vernachlässigbaren Nebenwirkungsrate unterscheiden sich die extrazellulären Kontrastmittel nicht wesentlich.

Die Gabe eines extrazellulären Kontrastmittels für die Detektion fokaler Leberläsionen ist umstritten. In einer Studie von Hamm et al. wurde die kontrastverstärkte MRT der Leber mit Hilfe eines extrazellulären gadoliniumhaltigen Kontrastmittels gegenüber der nativen Diagnostik zur Abklärung einer Lebermetastasierung verglichen. Es konnten keine signifikanten Vorteile hinsichtlich der Abgrenzung fokaler Leberläsionen in der

nativen und der kontrastgestützten MRT eruiert werden (17).

Vorteile bieten die extrazellulären Kontrastmittel in der Detektion pathologischer Veränderungen des Oberbauches, wie Pankreas, Milz und Nieren. In der MRT – Diagnostik nutzt man vor allem das unterschiedliche Perfusionsverhalten gesunder und pathologisch (Tumorgewebe) veränderter Organzustände aus. Körperregionen mit rapider Perfusion, hohem Flüssigkeitsvolumen sowie Arealen mit langer Relaxationszeit vor Kontrastgabe sind prädestiniert ihre Signalintensität nach Kontrastmittelgabe zu erhöhen. Mit Hilfe der Kontrastdynamik läßt sich der Funktionszustand der Organsysteme abschätzen.

1.5. Gewebespezifische Kontrastmittel

Während extrazelluläre Kontrastmittel zu einem unspezifischen Signalanstieg führen, zeigen die gewebespezifischen Kontrastmittel auf Grund ihrer chemisch-physikalischen Eigenschaften eine selektive spezifische Organkontrastierung. Revolutionierend war die Einführung der gewebespezifischen Kontrastmittel in der Leberdiagnostik. In den letzten Jahren konnte durch die Einführung der gewebespezifischen Kontrastmittel die Leberdiagnostik hinsichtlich Charakterisierung und Detektion fokaler Läsionen entscheidend verbessert werden.

Wir unterscheiden in der Leberdiagnostik zwei gewebespezifische Kontrastmittel:

- paramagnetische, hepatobiliäre T1-Kontrastmittel
- makromolekulare RES - spezifische Partikel (T2-Kontrastmittel)

Als hepatobiliäre T1-positive Kontrastmittel stehen die zwei zugelassenen Substanzen Gd-BOPTA (MultiHance®, Altana Pharma GmbH, Deutschland) und seit September 2004 das neu eingeführte Gd-EOB-DTPA (Primovist, Schering GmbH, Deutschland) zur Verfügung. Im Vergleich zeigen beide eine anteilig differente Aufnahme in die Leberzelle (Gd-BOPTA 5%; Gd-EOB-DTPA 50%). Ein weiterer Vorteil ist die im Vergleich zu Gd-BOPTA frühzeitige Aufnahme von Gd-EOB-DTPA in die Leberzellen (< 10Minuten vs. > 60Minuten).

Analog zu den extrazellulären gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln werden die hepatozytenspezifischen Kontrastmittel als Bolus appliziert, verteilen sich im Gefäßlumen und diffundieren im Anschluß in den Extravasalraum. Nach einer substanzabhängigen Zeitverzögerung werden sie von der gesunden Leberzelle

aufgenommen. Im Gegensatz zu den extrazellulären Kontrastmitteln zeigen die hepatozytenspezifischen Substanzen eine kombinierte Ausscheidung zu 50% über die Nieren und zu 50% über die Gallenwege. Die gewebespezifischen gadoliniumhaltigen Kontrastmittel weisen ein gutes Sicherheitsprofil auf, welches mit dem der extrazellulären Kontrastmittel zu vergleichen ist.

Die zweite Möglichkeit der spezifischen Leberkontrastierung ist mit dem Einsatz makromolekularen RES-spezifischen Kontrastmittel möglich. Diese sind superparamagnetische Eisenoxidpartikel, welche auch als SPIO (small particles of iron oxide) bezeichnet werden. Um die bekannte relativ hohe Nebenwirkungsrate gering zu halten, werden die Partikel mit Carboxydextranen beschichtet (coating). Die RES-spezifischen Kontrastmittel werden über das retikuloendotheliale System in die Leberzelle aufgenommen. Die T2-Kontrastmittel führen nach Aufnahme in das RES zu einer ausgedehnten Signalintensitätsabnahme in den T2 gewichteten Sequenzen. Analog zu den gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln sind Perfusionsuntersuchungen zumindest mit SH U 555 A (Resovist®) möglich. Diese Perfusionsuntersuchungen mit RES-spezifischen Kontrastmitteln konnten sich in der klinischen Routine im Gegensatz zu der extrazellulären Substanzklasse nicht durchsetzen **(45)**.

In diversen klinischen Studien wurde bei den Eisenoxidpartikeln, am häufigsten bei Endorem®, ein gehäuftes Auftreten von Nebenwirkungen bei direkter Injektion diskutiert **(03)**.

1.6. Gd-EOB-DTPA (Primovist®) – Hepatobiliäres Kontrastmittel

Gd-EOB-DTPA (Primovist®; Schering GmbH, Berlin, Germany) ist ein gadoliniumhaltiges leberspezifisches Kontrastmittel mit niedriger Osmolarität und Viskosität. Die Zulassung in Deutschland für das neuartige Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA wurde ausschließlich für die diagnostische MRT der Leber im September 2004 erteilt. Chemisch gesehen handelt es sich bei Gd-EOB-DTPA um ein Chelat mit einem Gadoliniumion als Zentralion (Gadoxetsäuredinatrium). Gd-EOB-DTPA ist ein zugelassenes Kontrastmittel für spezifische Fragestellung in der Leberdiagnostik.

Primovist® wirkt als T1-Kontrastmittel auf Grund einer Verkürzung der T1-Relaxationszeit durch Gadolinium. Im Vergleich zu anderen gadoliniumhaltigen Chelaten wird es in die gesunde Leberzelle aufgenommen. Chemisch ist es eng

verwandt mit dem nicht organspezifischen Gadopentetate Dimeglumine (Magnevist®). Es unterscheidet sich durch eine lipophile Ethyl-Oxy-Benzylgruppe (**21**). Die Aufnahme erfolgt über Albumin-bindende organische Anionen-Transporter mit niedriger Spezifität (OATP1)(**49**). Diese ermöglichen eine gezielte Kontrastmittelaufnahme in die Leberzelle und eine dosisabhängige Ausscheidung über die Gallenwege (hepatobiliäre Clearance 57,0+/-2,49%; renale Clearance 40,9+/-2,35%) (**43;48; 53**).

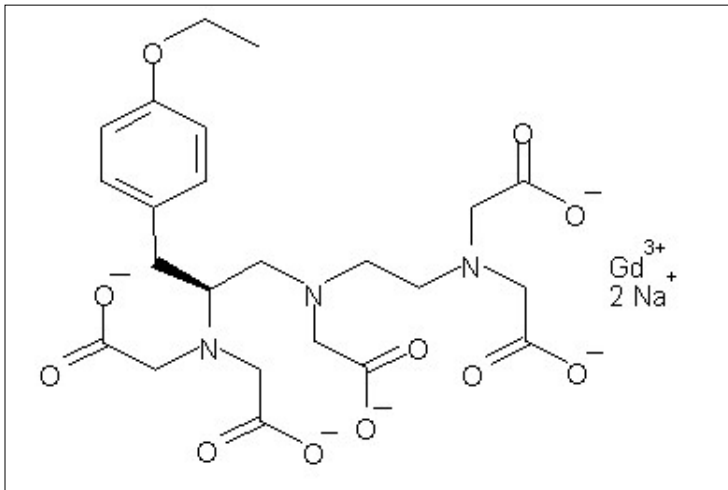


Abbildung 2: Chemische Strukturformel des leberspezifischen Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA (Schering GmbH, Berlin, Deutschland)

1.7. Stellenwert von Gd-EOB-DTPA in der Magnetresonanztomographie

Das MRT-Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA (Primovist®) ist ein hepatozytenspezifisches Kontrastmittel und zum gegenwärtigen Zeitpunkt der Leberdiagnostik zur Abgrenzung fokaler Leberläsionen vorbehalten. Gd-EOB-DTPA weist ein biphasisches Kontrastverhalten des Leberparenchyms auf. Bereits in den ersten Minuten nach Bolusinjektion findet in der Perfusionsphase eine extrazelluläre Verteilung statt. Über die Nutzung der extrazellulären Phase nach Bolusinjektion zur Charakterisierung unklarer Leberläsionen hinaus ergibt sich die Option der leberspezifischen Spätaufnahme (10-20 Minuten post injectionem) (**07**). Mit Hilfe von Gd-EOB-DTPA werden erstmals die Vorteile der extrazellulären Kontrastmittel und der leberspezifischen Kontrastmittel vereinigt

1.8. Fragestellung

Gd-EOB-DTPA ist ein hepatozytenspezifisches Kontrastmittel mit Zulassung für die MRT-Untersuchung der Leber. Gerade im ambulanten Bereich sind die Radiologen verpflichtet, eine MRT des Oberbauches durchzuführen. Eine separate Leber-MRT ist von den Kostenträgern nicht vorgesehen.

Gd-EOB-DTPA hat den Vorteil die MRT durch 2 Substanzvorteile zu unterstützen.

- 1) Die Gadoliniumkomponente ermöglicht Perfusionsuntersuchungen, wie sie von extrazellulären / interstitiellen Kontrastmitteln (z.B. Magnevist® etc.) bekannt sind.
- 2) Die leberspezifische Kontrastwirkung stellt sich nach der Perfusionswirkung ein.

Um eine diagnostische Magnetresonanztomographie der Oberbauchorgane durchzuführen, muß das Studienprotokoll vor den leberspezifischen Spätaufnahmen, eine Perfusionsuntersuchung der Organe - Pankreas, Milz, Nieren und der Gefäße ermöglichen. Wir ergänzten bei 50 Patienten die diagnostisch indizierte Primovist® – MRT der Leber durch ein Sequenzprotokoll, welches Perfusionsuntersuchung der Oberbauchorgane ermöglicht.

Ziel dieser Arbeit ist es, die grundsätzliche Eignung von Gd-EOB-DTPA für Perfusionsuntersuchungen der Oberbauchorgane - analog Magnevist - zu belegen. Auf Grund der niedrigen Gadoliniumkonstellation von Gd-EOB-DTPA (0,025mmol/kg/KG) ist gegenüber dem interstitiellen Kontrastmittel Gd-DTPA (0,1mmol/kg/KG) ein niedrigeres Signalniveau zu erwarten.

Publizierte Studien zum Kontrastverhalten von Magnevist® in den frühen dynamischen kontrastmittelspezifischen Phasen (arteriell, portalvenös und venös) von Leber, Pankreas, Milz und Nieren liegen vor.

Sekundär soll die Fähigkeit der Detektion pathologischer Prozesse des Oberbauches nach Injektion von Gd-EOB-DTPA belegt werden.