

4. Diskussion

4.1. Diagnostik fokaler Leberläsionen und Detektion von Pathologien des Oberbauches

Die Anforderungen an die Leberdiagnostik sind, neben der Bestimmung der Größe, Anzahl und genauen Lokalisation neu aufgetretener Lebertumore, die Verlaufskontrolle bekannter Raumforderungen unter Therapieeinfluß. In der radiologischen Routinediagnostik wird für die Detektion und die Charakterisierung fokaler Leberläsionen neben der nativen oder kontrastmittelgestützten Ultraschalluntersuchung die Schnittbilddiagnostik favorisiert. Die parenchymatösen Oberbauchorgane werden im Rahmen der Leberdiagnostik zumeist in der Routine mit abgebildet. Die Abgrenzung und Zuordnung pathologischer Veränderungen der Oberbauchorgane, wie der Milz, des Pankreas, der Nieren und der Nebennieren können die weitere Therapie beeinflussen. An einen vorhandenen Primärtumor im Abdomen (Oberbauch) sollte bei detektierten Absiedlungen im Leberparenchym gedacht werden.

Die Sonographie findet auf Grund der breiten Verfügbarkeit und der niedrigen Untersuchungskosten eine bevorzugte Verwendung als Tumor - Screening Methode. Die Sensitivität zur Abklärung fokaler Läsionen liegt bei 34%-90% **(15;28)**. Tumore bis 1cm können in der Sonographie sicher detektiert werden. Oftmals besteht eine eingeschränkte Beurteilbarkeit durch Darmgasüberlagerungen und Fettleibigkeit. Hier ist die Schnittbilddiagnostik der Sonographie überlegen. Für die Bestimmung der Topographie eines Tumors zu den Gefäßen besteht die Möglichkeit der Duplex-Doppler-Technik **(14)**. Hiermit ist eine Darstellung der Gefäßbeteiligung sowie eine Bestimmung der hämodynamischen Verhältnisse möglich. In den letzten 10 Jahren wurde die Sonographie weiterentwickelt, so werden in der Literatur die Anwendung von Kontrastmitteln **(01;02;26)**, die Möglichkeit der drei-dimensionalen Darstellung **(05)** und neuere Verfahren wie Tissue Harmonic Imaging (THI) **(54)** beschrieben. Insbesondere die Letzteren befinden sich in der klinischen Prüfung und werden aktuell noch nicht in der Routine eingesetzt. Die Oberbauchorgane wie Milz, Nieren und Pankreas werden in der Oberbauchdiagnostik mit abgebildet. Pathologien der Oberbauchorgane können sicher detektiert werden **(10)**.

Das derzeitige Standardverfahren ist die Multi-Slice Computertomographie (MSCT). Diese nimmt in der routinemäßigen Leberdiagnostik einen festen Stellenwert ein. Die

MSCT zeichnet sich durch kurze Aufnahmezeiten, einer breiten Verfügbarkeit sowie der Möglichkeit von Rekonstruktionen, aus einem Bilddatensatz in verschiedenen Ebenen, aus. Im Vergleich zur Magnetresonanztomographie besteht ein niedrigerer Weichteilkontrast mit geringen Dichteunterschieden zwischen fokaler Leberläsion und dem Lebergewebe, was die Verwendung eines jodhaltigen Kontrastmittels begründet. Die Computertomographie besitzt hinsichtlich der Detektion fokaler Läsionen eine Sensitivität von 73-96% und eine Spezifität von 48-76% **(04;19;52)**. Zur Abklärung unklarer Leberläsionen werden triphasische Protokolle, bestehend aus einer nativen Darstellung des Oberbauches, gefolgt von je einem Scan, bestehend aus einer arteriellen und einer portalvenösen Kontrastphase (gegebenenfalls venöse Phase) verwendet. Die Einführung der MSCT verkürzte die Untersuchungszeit und vergrößert das abgebildete Volumen. Die Möglichkeit der Rekonstruktionstechniken, ohne die Durchführung eines erneuten Scans, ist für die präoperative Diagnostik wichtig. Auf Grund der niedrigen Zeitdauer der einzelnen Scans, im routinemäßig eingesetzten mehrphasischen CT-Protokoll, sind Perfusionsuntersuchungen der Oberbauchorgane möglich. Insbesondere der Einsatz einer dynamischen Perfusionsuntersuchung der Bauchspeicheldrüse und der Nieren ist aktuell der Goldstandard (Pankreas - / Nieren - Doppel-Spirale) **(41)**.

Die native Magnetresonanztomographie der Leber weist zu der kontrastgestützten MSCT **(19;38)** eine vergleichbare und zu dem Ultraschall **(15)** eine höhere Sensitivität von 82 - 93% und Spezifität von 71 - 89% auf. Nachteilig sind die begrenzte Verfügbarkeit, ein hoher Kostenaufwand und die langen Untersuchungszeiten. Die Magnetresonanztomographie des Oberbauches sollte, auf Grund der hohen räumlichen Auflösung, des höheren Bildkontrastes und der reduzierten Untersuchungszeit an einem Gerät mit hoher Feldstärke (>1.5 Tesla) erfolgen **(27)**. Für die Abbildung eines großen Volumens wird die Body-Phased-Array-Spule empfohlen. Das Sequenzprotokoll zur Abklärung fokaler Leberläsionen sieht den Einsatz von T1- und T2- gewichteter Sequenzen vor. Ergänzend kann eine Chemical Shift Imaging Sequenz (CSI) **(30)**, für die Bestimmung des Fettgehaltes der Läsion, durchgeführt werden. Außerdem ermöglicht die MRT die Darstellung des Gefäßsystems mittels angiographischer Sequenzen und die Abbildung des Gallenwegsystems (MRCP). Bewegungsartefakte durch Atmung sollten mit Hilfe von Sequenzen kleiner als 20 Sekunden reduziert werden. Im Rahmen der noch nicht veröffentlichten PEEK-Studie (Primovist – Enhancement der Leber zur Evaluation des hepatozellulären Karzinoms - Universität Greifswald) haben sich schnelle fettgesättigte 3D-GRE-Sequenzen (VIBE –

Technik) bewährt. Die Verwendung eines Kontrastmittels ermöglicht, analog zur CT Diagnostik, Perfusionsuntersuchungen und erleichtert anhand der zumeist vorhandenen Perfusionscharakteristik die Abklärung fokaler Läsionen.

Durch Verwendung von Kontrastmitteln können die Sensitivität und Spezifität für die Detektion pathologischer Prozesse des Oberbauches, einschließlich der Abklärung fokaler Leberläsionen erheblich gesteigert werden. Auf Grund der höheren Sensitivität und Spezifität setzt sich die kontrastgestützte MRT des Oberbauches in der Routinediagnostik trotz erhöhter Untersuchungszeit und erhöhtem Kostenaufwand durch.

4.2. Signalintensität der Oberbauchorgane

In der dynamischen Kontrastmitteluntersuchung mit Hilfe spezifischer GRE-Sequenzen (VIBE) zeigten die Oberbauchorgane bereits in den nativen Sequenzen Signalintensitätsunterschiede. Die nativen Signalintensitäten von Milz und Nierenmark waren mit rund 50 niedrig. Ein mittleres Signalverhalten zeigte das Pankreas. Die Leber und der Nierenkortex wiesen hingegen bereits nativ ein hohes Signal > 80 auf. Grundsätzlich kann die Ausgangssignalintensität vor einer Kontrastmittelgabe die visuelle Erkennbarkeit beeinflussen. Dies ist in der Diagnostik der Oberbauchorgane von Bedeutung.

Nach intravenöser Gd-EOB-DTPA Injektion beobachteten wir in der Perfusionsphase eine maximale mittlere Mehranreicherung des hyperperfundierten Nierenkortex in der arteriellen Phase von $SI_{\text{nativ}} 81,7$ auf $SI_{\text{arteriell}} 231,5$. Das Pankreas ($SI_{\text{arteriell}} 125,7$) und die Milz ($SI_{\text{arteriell}} 126,7$) wiesen in der arteriellen Perfusionsphase ebenfalls ein Maximum auf, während im Leberparenchym ($SI_{\text{venös}} 149,6$) eine maximale mittlere Anreicherung in der venösen Phase zu finden war.

Auf Grund der arteriellen Hyperperfusion von Nierenkortex, Pankreas und Milz war eine maximale Anreicherung in der arteriellen Perfusionsphase zu erwarten. In der Perfusionsphase beobachteten wir eine nahezu CT-analoge Anreicherung der parenchymatösen Oberbauchorgane.

Im Vergleich zur nativen Ausgangssignalintensität von Pankreas, Milz, Nierenmark und Leber zeigten sich in der Perfusionsphase mäßige Anreicherungen im Vergleich zu dem hyperperfundierten Nierenkortex. Das Pankreas und die Leber wiesen

vergleichsweise zu Nierenkortex und Milz einen niedrigen maximalen Peak auf. Auf Grund der frühen Kontrastmittelverteilung im intravasalen Raum und dem Übertritt in den interstitiellen Raum wurde in der Leber eine hohe Anreicherung in der Perfusionsphase (portalvenös/venös) erreicht. Zu erwähnen ist die beginnende intrazelluläre Umverteilung von Gd-EOB-DTPA bereits in der venösen Perfusionsphase, weshalb hier ein höheres Signal des Leberparenchyms zu beobachten war (**51**). In den hepatozytenspezifischen Spätaufnahmen nach 10 und 20 Minuten bestätigten wir eine maximale Signalanreicherung des gesunden Leberparenchyms. Nach 20 Minuten zeigte sich ein maximales Lebersignal ($SI_{20\text{Minuten}} 177,4$). Zum Signal im nativen Leberparenchym wurde eine Mehranreicherung (ca. 100%) in den hepatozytenspezifischen Spätaufnahmen nach 20 Minuten beobachtet. Im Vergleich mit dem Signalintensitätsmaximum in der portalvenösen Phase (extrazelluläre Kontrastmittelverteilung) wurde ein weiterer diagnostisch relevanter Signalanstieg nach 20 Minuten um ca. 25% erreicht.

Zu erwarten war eine Senkung der Signalintensität von Pankreas, Milz und Nieren in den Spätaufnahmen. Jedoch selbst nach 20 Minuten war die Gewebesignalintensität von Pankreas, Milz und Nieren höher als in der nativen Abbildung. Gd-EOB-DTPA wird hepatobiliär und renal ausgeschieden. In der Niere beobachteten wir eine Umverteilung des Kontrastmittels in die ableitenden Harnwege. Sowohl die Darstellung der Gallenwege (hepatobiliäre Clearance) als auch die Abbildung der ableitenden Harnwege (renale Clearance) war je nach klinischer Fragestellung von diagnostischer Relevanz.

4.3. Standardabweichung des Hintergrundrauschens

Es zeigte sich eine nahezu konstante Darstellung der Standardabweichung des Hintergrundrauschens während der kontrastmittelspezifischen Phasen. Sowohl in den Perfusionsaufnahmen als auch in den hepatozytenspezifischen Spätphasen existierten keine relevanten Unterschiede in der Standardabweichung des Hintergrundrauschens in Abhängigkeit von der Zeit.

4.4. Diagnostische Wirksamkeit bei der Detektion pathologischer Prozesse des Oberbauches

4.4.1. Anreicherungsverhalten des Pankreas

Die bildgebende Diagnostik des Pankreas basierte in den letzten 10 Jahren vorwiegend auf der endoskopisch retrograden Pankreatikographie (ERCP), dem perkutanen und endoskopischen Ultraschall und der Computertomographie. Insbesondere die Diagnostik pathologischer Veränderungen des Pankreas in der Magnetresonanztomographie stellt für den Radiologen eine Herausforderung dar. Die Multi-Slice-Computertomographie ist bisher der MR-Diagnostik des Pankreas überlegen. Im Zuge neuer Gerätetechniken der Magnetresonanztomographie könnte sich dies in Zukunft ändern **(11;20;24;44;46;50)**.

Die MRT wird zunehmend in der Untersuchung von Pankreastumoren, Fehlbildungen und zur Beurteilung der Gangstrukturen (MRCP) und Gefäßen (Kontrastmittel-MR-Angiographie) eingesetzt.

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir das Anreicherungsverhalten des Pankreas nach Injektion eines vom Körpergewicht abhängigen definierten Volumens von Gd-EOB-DTPA in der Perfusionsphase nach 15/50/90 Sekunden und in den hepatozytenspezifischen Spätaufnahmen nach 10/20 Minuten.

Das Pankreas wies in der nativen Diagnostik im Vergleich mit den Oberbauchorganen Leber, Milz und Niere ein mittleres Signal/Rauschverhalten ($SNR_{\text{nativ}} 32,9$) auf. Nach intravenöser Bolusinjektion von Gd-EOB-DTPA zeigte sich ein rapider Anstieg des SNR in der arteriellen Phase, welcher jedoch im Vergleich zu der Anreicherung des Nierenkortex als mäßig anzusehen ist. In der Perfusionsphase beobachteten wir nach dem Maximum 15 Sekunden nach Injektion eine Plateauphase. Die portalvenösen und venösen Phasen waren gegenüber der arteriellen Phase durch ein bildmorphologisch optisch nicht relevantes niedrigeres SNR gekennzeichnet. (niedriges SNR-Plateau)

In den angefertigten Spätaufnahmen war nach 10 Minuten und nach 20 Minuten eine im Vergleich zur nativen Diagnostik höhere Anreicherung zu beobachten. Zu erwarten war eine Reduktion des SNR nach 20 Minuten.

Enhancement in % (Gd-EOB-DTPA 0,025 mmol/kg/KG)

NATIV	ARTERIELL	PORTALVENÖS	VENÖS	10 Minuten	20 Minuten
	15 Sekunden	50 Sekunden	90 Sekunden	10 Minuten	20 Minuten
0%	71%	60%	46%	28%	18%

Tabelle 12: Prozent der Anreicherung des Pankreas unter Einfluß von Gd-EOB-DTPA (0,1ml/kg/KG) [%E = (SNRKontrast - SNRnativ)/SNRnativ]

Coche et al. verglichen das Anreicherungsverhalten der Oberbauchorgane: Pankreas, Milz, Nieren und der Leber unter Einfluß von Gd-DTPA in unterschiedlichen Dosierungen.

An einem 1.5T MRT (Signa 5.3, GE Medical Systems, Milwaukee, WI) untersuchten sie das Kontrastverhalten der parenchymatösen Oberbauchorgane anhand 10 gesunder Probanden. Das Durchschnittsalter der untersuchten Personen betrug zwischen 30-45 Jahren. Alle Probanden erhielten zwei identische MRT Untersuchungen des Oberbauches mit einer Injektion von Gd-DTPA (Magnevist®, Berlex Laboratories, Wayne, NJ), in der Erstuntersuchung in einer Dosierung von 0.075 mmol/kg/KG und im Rahmen einer Zweituntersuchung in einer Dosierung von 0,1 mmol/kg/KG. Zwischen beiden Untersuchungen lag im Durchschnitt eine Zeitspanne von 67 Tagen (6-111 Tage). In der Übersicht waren im Sequenzprotokoll fettgesättigte T1 betonte GRE-Sequenzen (TR/TE 400/10) in Breath-Hold-Technik enthalten. Die dynamische Untersuchung erfolgte mit Hilfe T1- gewichteter Sequenzen mit kurzer Datenakquisition (TR/TE 11,6/4,2) über eine Zeitspanne von ca. 471 Sekunden (420-579 Sekunden). Die manuelle Kontrastinjektion erfolgte mit einer relativen Flußrate (Flow) von 3 ml/s.

Es wurde das Signal der parenchymatösen Oberbauchorgane erfaßt. Neben dem Signal eruierten Coche et al. in Abhängigkeit von der Zeit die mittlere Anreicherung in Prozent, die maximale Anreicherungszeit und das Volumen unterhalb der Zeit/ Enhancement - Kurve für das Pankreas, die Milz, die Nieren und die Leber.

Die mittlere Anreicherung des Pankreas erreichte ein Maximum in der arteriellen Phase (0,1 mmol/kg - 23,44 Sekunden / 0,075 mmol/kg – 17,78 Sekunden [p=0,09]) mit Durchschnittswerten von 72,03% in einer Dosierung von 0,1mmol/kg und von 61,56% in einer Dosierung von 0,075mmol/kg. Dennoch konnten bei den unterschiedlichen Dosierungen von Gd-DTPA keine Signifikanzen erzielt werden p = 0,16 (Pankreas 95% CI). Nach der maximalen Anreicherung des Pankreasparenchyms in der arteriellen Phase zeigte sich nach ca. 40 Sekunden eine Reduktion der mittleren Anreicherung um 23% sowie nach ca. 60 Sekunden um weitere 31% **(09)**.

In unserer Versuchsdurchführung unter Anwendung von 0,1 ml/kg/KG Gd-EOB-DTPA

mit einer Gadoliniumkonzentration von 0,025 mmol/kg/KG betrug die maximale mittlere Anreicherung 71%. Auf eine kontinuierliche Messung wurde verzichtet und die kontrastspezifischen Perfusionsphasen (arteriell, portalvenös und venös) von Gd-EOB-DTPA akquiriert. Vergleichend fanden wir eine Verminderung der mittleren Anreicherung portalvenös um 15,5% und venös um weitere 23,3%.

Die Zeit der maximalen Anreicherung wurde in unserer Versuchsdurchführung in der arteriellen Phase nach 15 Sekunden beobachtet. Zwischen der arteriellen und portalvenösen Phase wurde auf die Anfertigung eines kontinuierlichen Datensatzes verzichtet. Es ist also durchaus denkbar ein weiteres Maximum in einer späten arteriellen Phase, wie Coche et al. beschrieben, nach 20 - 25 Sekunden nach Kontrastinjektion zu finden.

Trotz der niedrigeren Gadoliniumkonzentration von Gd-EOB-DTPA zeigte sich im Vergleich mit Coche et al. eine gleichwertige maximale Anreicherung arteriell und eine geringere Reduktion der Anreicherung in der späten Perfusionsphase (portalvenös/venös).

In einer Arbeit von Mirowitz et al. wurde das Signalverhalten der parenchymatösen Oberbauchorgane Leber, Milz, Pankreas, Nebennieren und der Nieren untersucht. Aus dem Signal wurde das mittlere Enhancement in Prozent errechnet. Hierfür wurden 38 Patienten (17 männlich, 21 weiblich; 58-92 Jahre), mit abklärungsbedürftigen fokalen Leberläsionen einer dynamischen Gd-DTPA gestützten Oberbauch-MRT an einem 1T MRT (Siemens, Iselin, NJ) unterzogen. Es wurden T1-Spin-Echo-Sequenzen (Breath-hold 23 Sekunden) vor Kontrastinjektion, während der Kontrastinjektion sowie 1, 2 und nach 5 Minuten angefertigt. Gd-DTPA wurde in einer Dosierung von 0,1mmol/kg Körpergewicht injiziert.

Das Pankreas wies innerhalb der ersten Minute nach Bolusinjektion ein maximales Enhancement von 82% auf. Nach Kontrastgabe beobachteten Mirowitz et al. nach dem maximalen Peak eine intermittierende Anreicherung **(32)**.

Analog zu den eruierten Werten von Mirowitz et al. eruierten wir einen vergleichbaren maximalen Peak in der frühen arteriellen Phase. Die Differenz der gemessenen 82% (Mirowitz et al.) und 71% in unserer Versuchsdurchführung war zu vernachlässigen. Trotz differenter Gadoliniumkonzentration von Gd-DTPA und Gd-EOB-DTPA lassen sich keine relevanten Unterschiede detektieren.

Hamed et al. untersuchten das Anreicherungsverhalten der Oberbauchorgane Pankreas, Milz, Nierenkortex, Leber und Magenwand mit Hilfe von Gd-DTPA (0,1 mmol/kg/KG) bei 48 Patienten. Alle Patienten erhielten im Rahmen abklärungsbedürftiger Leberläsionen eine MRT des Oberbauches.

Die dynamische Datenakquisition erfolgte bei Hamed et al. während der ersten 2 Minuten in einem Intervall von 30 Sekunden und zwischen 2 Minuten und 10 Minuten im Intervall von 60 Sekunden. Nach Injektion von Gd-DTPA in einer Dosierung von 0,1mmol/kg wurden T1-gewichtete Spin-Echo-Sequenzen TR/TE 100/5 Flip Winkel 80° angefertigt. Es wurde das Signal der parenchymatösen Oberbauchorgane bestimmt und hieraus die mittlere Anreicherung in Prozent errechnet.

Alle Oberbauchorgane zeigten eine maximale Anreicherung in den ersten Minuten nach Kontrastmittelgabe. Hamed et al. berichteten über eine homogene Anreicherung des Pankreasparenchyms. Das Pankreas erreichte eine maximale mittlere Anreicherung von 75%, 45 Sekunden nach Bolusinjektion. Nachfolgend wurde ein Verlust der Anreicherung des Pankreas in einem Zeitraum von 2 – 10 Minuten nach Kontrastinjektion diskutiert. Hamed et al. beschrieben einen Verlust des Enhancements des Pankreasparenchyms nach 105 Sekunden auf 41%. Nach 10 Minuten zeigte sich eine mittlere Anreicherung des Pankreasparenchyms um 27%. Im Vergleich mit den anderen Oberbauchorganen, ausgenommen der Leber, wurde eine eher mäßige Anreicherung in der Perfusionsphase beobachtet **(16)**.

In unseren Ergebnissen fand sich analog zur dynamischen Untersuchung mit Gd-DTPA ein maximales Enhancement in der frühen arteriellen Phase, 15 Sekunden nach Bolusinjektion von Gd-EOB-DTPA (71%). Unter dem Einfluß von Gd-EOB-DTPA zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der dynamischen Organanreicherung des Pankreas. Wie Hamed et al. mit Gd-DTPA beschrieben, zeigte sich ebenfalls nach Gabe von Gd-EOB-DTPA eine höhere mittlere Anreicherung des Pankreasparenchyms nach 10/20 Minuten im Vergleich mit der nativen Diagnostik.

In der Darstellung artefaktarmer Bilder bewährten sich in unserer Studie schnelle fettgesättigte 3-dimensionale GRE-Bilddatensätze (VIBE – Dynamik) in atemanhalte Technik. Neuere Untersuchungstechniken, wie die Einführung der 3D-VIBE (Volumen Interpolated Breath-hold Examination) bieten die Möglichkeit dünn-schichtige, dynamische Sequenzen, unter Einfluß einer Fettsättigung, in kurzer Zeit artefaktarme Bilder mit hohem Kontrast/Rauschverhältnis zu akquirieren. Mit Hilfe der multiplanaren Rekonstruktion gelingt die Darstellung des Pankreas in koronarer und sagittaler

Schichtung. Auf Grund der schnellen Bilddatensätze in der Atemanhaltetechnik ist eine medikamentöse Vorbereitung des Patienten (Buscopan / Glucagon i.v.) nicht zwingend erforderlich.

Größere pathologische Veränderungen der Bauchspeicheldrüse können schon in der nativen Diagnostik mit Hilfe der T1w und T2w sicher dargestellt werden. Die Verwendung fettgesättigter T1w-Techniken ist hilfreich. Indirekte Hinweiszeichen, wie Auffälligkeiten in der fettgesättigten T1w, oder ein Double Duct Sign erfordern eine intravenöse Injektion eines T1 positiven Kontrastmittels. Mit Hilfe der intravenösen Kontrastmittelinjektion gelingt nicht nur die Tumordiagnostik, sondern die Topographie zu den vaskulären Strukturen kann mit der Dynamik gewährleistet werden.

Zusammenfassend wurde die Perfusionswirkung von Gd-EOB-DTPA durch eine rapide Anreicherung (mittleres Enhancement 71%) in der frühen arteriellen Phase bestätigt. Im Vergleich mit den vorliegenden Studien unter Einfluß von Gd-DTPA beobachten wir bei Hamed et al., Coche et al., Mirowitz et al. ein nahezu identisches Signalverhalten. Zur Abgrenzung von Pathologien empfehlen wir die Durchführung einer dynamischen Gd-EOB-DTPA gestützten MR-Untersuchung mit Hilfe der VIBE-Technik nach >15 und nach 50 Sekunden post injectionem. Gd-EOB-DTPA ist für die Detektion von Pankreopathologien aufgrund der Perfusionswirkung gut geeignet. (**Abbildung 19** – Siehe Anhang) Die Perfusionswirkung von Gd-EOB-DTPA ähnelt der extrazellulären Kontrastmittel und zeigt Analogien zur CT Dynamik (**37**). Wir erachten den Einsatz der VIBE-Sequenz durch schnelle, artefaktarme, dünn-schichtige Datensätze mit hoher Kontrastgebung für die Pankreasdynamik als sinnvoll.

4.4.2. Kontrastverhalten und Pathologien der Milz

Die Milz ist das größte lymphatische Organ des menschlichen Körpers. Während primäre Milzerkrankungen eher selten sind, ist das Organ häufig an sekundär infektiös, nicht infektiös entzündlich, systemisch benignen und malignen Erkrankungen beteiligt. Es bestehen eingeschränkte Indikationen für die Abbildung der Milz in der Magnetresonanztomographie (Hämangiome, lymphatische Infiltrate, Abszesse). Zumeist wird die Milz im Rahmen einer Magnetresonanztomographie des Oberbauches abgebildet. Hinsichtlich der Detektion vorhandener Pathologien sind sekundäre morphologische Veränderungen der Milz, wie Größe, Form und Lage zu eruieren.

In der nativen Diagnostik bestand im Vergleich mit den anderen parenchymatösen Oberbauchorganen das niedrigste Signal/Rauschverhältnis ($SNR_{\text{nativ}} 23,3$). Nach definierter Gabe von Gd-EOB-DTPA zeigte sich in der frühen Perfusionsphase arteriell eine inhomogene Organkontrastierung. Die Detektion einer Pathologie wurde in der arteriellen Phase durch die inhomogene Kontrastierung erschwert. Es stellte sich eine intensive inhomogene maximale physiologische Mehranreicherung arteriell ($SNR_{\text{arteriell}} 59,1$) ein, gefolgt von einem nahezu konstanten Plateau und einer homogenen Kontrastierung in der portalvenösen und venösen Phase. Pathologien konnten in den portalvenösen und venösen Sequenzen sicher detektiert werden.

In den hepatozytenspezifischen Spätaufnahmen fand sich eine homogene Milzkontrastierung, mit im Vergleich zu der Perfusionsphase niedrigerem Signal/Rauschverhalten. Gegenüber den nativen Sequenzen bestand ein höheres SNR in den Spätaufnahmen.

Enhancement in % (Gd-EOB-DTPA 0,025 mmol/kg/KG)

NATIV	ARTERIELL	PORTALVENÖS	VENÖS	10 MIN	20 MIN
	15 Sekunden	50 Sekunden	90 Sekunden	10 Minuten	20 Minuten
0%	153%	150%	115%	46%	41%

Tabelle 13: Prozent der Anreicherung der Milz unter Einfluß von Gd-EOB-DTPA (0,1ml/kg/KG) [%E = $(SNR_{\text{Kontrast}} - SNR_{\text{nativ}}) / SNR_{\text{nativ}}$]

Zum Vergleich zitieren wir eine Studie von Coche et al., welche sich mit der Anreicherung der parenchymatösen Oberbauchorgane einschließlich des Milzparenchyms in differenter Dosierung von Gd-DTPA beschäftigte. Der Studienaufbau wurde in **Kapitel 4.4.1.** - Anreicherungsverhalten des Pankreas (**Seite 42/43**) - bereits ausführlich beschrieben.

Coche et al. berichteten über eine maximale Anreicherung des Milzparenchyms nach 23,63 Sekunden mit einer Gd-DTPA Dosierung von 0,1 mmol/kg und nach einer Zeit von 24,25 Sekunden mit einer Gd-DTPA Dosierung von 0,075mmol/kg. Hinsichtlich der Zeit der maximalen Anreicherung bei unterschiedlicher Kontrastmitteldosierung zeigte sich keine Signifikanz ($p= 0,74$). Das maximale mittlere Enhancement der Milz betrug 114,39% (0,1 mmol/kg Gd-DTPA) und 86,64% (0,075 mmol/kg Gd-DTPA). Bei einem Konfidenzintervall von 95% ergab sich auch hier keine Signifikanz ($p= 0,10$). Nach einer Zeit von ca. 40 Sekunden berichteten Coche et al. über einen Verlust der maximalen Anreicherung um 23% und nach weiteren 20 Sekunden um weitere 32%

(09).

Unter dem Einfluß von 0,1 ml/kg/KG Gd-EOB-DTPA mit einer Gadoliniumkonzentration 0,025 mmol/kg erreichten wir eine maximale mittlere Anreicherung von 153% in der arteriellen Phase. Zu erwähnen ist die inhomogene Kontrastierung des Milzparenchyms in der frühen arteriellen Phase, welche eine nur geringe diagnostische Aussagekraft aufweist. Zwischen der arteriellen und portalvenösen Perfusionsphase zeigte sich eine Reduktion des mittleren Enhancements um gerade 1,96%. Zwischen dem portalvenösen und venösen Datensatz liegt eine Reduktion um 23,3%.

Die maximale mittlere Anreicherung in Prozent liegt unter dem Einfluß von Gd-EOB-DTPA höher als in den vergleichbaren Serien von Coche. Coche et al. zeigten anhand ihrer Studie einen rapiden Anstieg des Signals in der arteriellen Phase und den Aufbau eines Plateaus in den extrazellulären Kontrastphasen. Der Kurvenverlauf ist in der extrazellulären Verteilung von Gd-EOB-DTPA ähnlich.

Hamed et. al. berichteten über eine maximale Anreicherung des Milzparenchyms nach einer Zeit von ca. 45 Sekunden nach Bolusinjektion von Gd-DTPA mit einem maximalen Peak von 144%. In den ersten 60 Sekunden nach Gabe des Kontrastmittels zeigte sich eine heterogene Mehranreicherung des Milzparenchyms. Nach 10 Minuten wurde eine mittlere Anreicherung von 66% eruiert **(16)**.

Unter Einfluß von Gd-EOB-DTPA mit einer Standard-Gadoliniumkonzentration von 0,025mmol/kg zeigte sich eine maximale Anreicherung in der arteriellen Phase, 15 Sekunden nach Bolusinjektion. Die Beurteilung von Milzpathologien war in dieser Phase auf Grund des inhomogenen Enhancements nur beschränkt möglich. Die unter dem Einfluß des extrazellulären MRT-Kontrastmittels Gd-DTPA beschriebene und aus der CT-Diagnostik bekannte inhomogene Mehranreicherung in der arteriellen Kontrastphase (<50 Sekunden) konnte nach Injektion von Gd-EOB-DTPA bestätigt werden **(13)**. In der portalvenösen Kontrastmittelphase fand sich eine homogene Milzanreicherung. Nach 10 Minuten zeigte sich eine Restanreicherung des Milzparenchyms von 46%.

Mirowitz et al. verglichen in ihrer Studie das Kontrastverhalten des Milzparenchyms nach Gabe von Gd-DTPA (0,1 mmol/kg) in definiertem Volumen anhand von 38 Patienten. Vor, während und nach Bolusinjektion erfolgten die Messungen und es wurde die Signalintensität des Organes und das mittlere Enhancement ermittelt. Die maximale Anreicherung des Milzparenchyms wurde in der frühen extrazellulären

Verteilung mit 172% (max. 200%) angegeben **(32)**. Unter Einfluß von Gd-EOB-DTPA war eine maximale Anreicherung von 153% zu eruieren. Gegenüber der portalvenösen Phase zeigte sich wie Mirowitz et al. unter Einfluß von Gd-DTPA beschrieben, eine niedrigere mittlere Anreicherung in den venösen Phasen.

Zusammenfassend kann man sagen, daß Milzpathologien eher selten auftreten. Hinsichtlich der Kontrastdynamik verhalten sich die gadoliniumhaltigen Kontrastmittel, wie Gd-DTPA und Gd-EOB-DTPA, trotz differenter Gadoliniumkonzentration ähnlich **(09;16;31;32)**. Die Perfusionswirkung von Gd-EOB-DTPA wurde anhand der erhobenen Daten in der arteriellen und portalvenösen Phase bestätigt und ähnelten der dynamischen Untersuchung in der Computertomographie. Morphologische Aspekte und fokale Milzläsionen konnten in der MRT sicher detektiert werden **(Abbildung 20)**.

4.4.3. Renales Anreicherungsverhalten und Elimination

Die Magnetresonanztomographie gewann in den letzten Jahren durch geringere Messzeiten, eine höhere Ortsauflösung und eine Reduktion von Artefakten durch Messungen in Atemhalte-Technik für nephrologische Fragestellungen erheblich an Bedeutung. Der Vorteil der MRT-Untersuchung der Nieren ist die Verwendung von nicht nephrotoxischen Kontrastmitteln. Eine hohe diagnostische Aussagekraft im gesamten Spektrum der Nierenerkrankungen wird durch den Einsatz T1-positiver Kontrastmittel erreicht. Entscheidend ist die Kombination aus morphologischer und funktioneller Bildgebung der Nieren. Durch die Filter- und Exkretionsfunktion für extrazelluläre Kontrastmittel finden insbesondere T1 betonte Messungen für die Beurteilung der Nieren ihren Einsatz. Mit Hilfe dynamischer Sequenzen ist eine sichere Beurteilung beider Nieren möglich. Raumforderungen, vaskuläre Beziehungen und Gefäßeinbrüche werden gezielt abgebildet. Sequentiell in der Perfusions- und Exkretionsphase aufgenommene T1w 3D-Datensätze ermöglichen eine dynamische Reno-/Urographie **(25;29)**, bei der die Kontrastierung des Nierenparenchyms, des Nierenbeckenkelchsystems und der ableitenden Harnwege im Seitenvergleich beurteilt werden kann. Bei Patienten mit Kontraindikationen für eine Applikation eines jodhaltigen Kontrastmittels stellt die MR-Urographie eine Alternative zum i.v. Pyelogramm dar **(25)**.

Gd-EOB-DTPA ist ein paramagnetisches hepatobiliäres Kontrastmittel, das selektiv in die Hepatozyten aufgenommen wird und einer biliären sowie renalen Exkretion

unterliegt **(33;34;43)**. In Tierversuchen wurde die vorwiegend biliäre (30-80%) und glomerulär renale Exkretion (20-70%) beschrieben **(43;53)**. Verschiedene Arbeitsgruppen berichteten über eine Elimination des Kontrastmittels bei gesunden menschlichen Probanden zu 50% biliär und zu 50% renal **(12;18)**. In den Nieren von Ratten normalisierte sich die Signalintensität nach einem Anstieg in den ersten Minuten innerhalb von 24 Stunden **(08;35)**.

Enhancement in % (Gd-EOB-DTPA 0,025 mmol/kg/KG)

NATIV	ARTERIELL	PORTALVENÖS	VENÖS	10 MIN	20 MIN
	15 Sekunden	50 Sekunden	90 Sekunden	10 Minuten	20 Minuten
0%	190%	166%	152%	98%	81%

Tabelle 14: Prozent der Anreicherung des Nierenkortex unter Einfluß von Gd-EOB-DTPA (0,1ml/kg/KG) [%E = (SNRKontrast - SNRnativ) / SNRnativ]

Enhancement in % (Gd-EOB-DTPA 0,025 mmol//kg/KG)

NATIV	ARTERIELL	PORTALVENÖS	VENÖS	10 MIN	20 MIN
	15 Sekunden	50 Sekunden	90 Sekunden	10 Minuten	20 Minuten
0%	84%	157%	248%	172%	147%

Tabelle 15: Prozent der Anreicherung des Nierenmarks unter Einfluß von Gd-EOB-DTPA (0,1ml/kg/KG) [%E = (SNRKontrast - SNRnativ) / SNRnativ]

Coche et al. untersuchten anhand 10 gesunder Probanden das Anreicherungsverhalten der Nieren unter Einfluß von Gd-DTPA in differenter Konzentration. Es wurden die Zeit der maximalen Anreicherung und das maximale mittlere Enhancement in einer Zeit von 0-5 Minuten ermittelt.

Coche et al. berichteten über eine homogene maximale Anreicherung der Niere nach einer Zeit von 25 Sekunden. Das maximale mittlere Enhancement beträgt in einer Gadoliniumdosierung von 0,1 mmol/kg/KG 165% und in einer Konzentration von 0,075 mmol/kg/KG 150%. Trotz der ermittelten niedrigeren Anreicherung in der um 25% geringeren Gadoliniumdosierung ließ sich keine Signifikanz erzielen (Niere 95% CI p=0,25). 20 Sekunden nach der maximalen Anreicherung berichteten Coche et al. über eine Reduktion der mittleren Anreicherung um 38%. Nach weiteren 20 Sekunden reduzierte sich das Enhancement um weitere 29% **(09)**.

Wir beobachteten eine maximale Mehranreicherung des Nierenparenchyms nach einer

Zeit von 15 Sekunden. In dieser Zeit fand sich auf Grund der maximalen Anreicherung des Nierenkortex (190%) und der verzögerten Kontrastierung des Nierenmarkes (84%) der größte kortikomedulläre Kontrast. Gerade in dieser Phase ist eine Beurteilung von Nierenpathologien, durch die Darstellung eines unterbrochenen kortikomedullären Kontrastes möglich.

Aus den vorgelegten Daten von Coche et al. war nicht ersichtlich, ob eine Trennung zwischen der Anreicherung des Nierenmarkes und des Nierenkortex vorgenommen wurde. Wie Coche et al. beschrieben, zeigte sich auch in unserer Versuchsdurchführung, nach Injektion von Gd-EOB-DTPA nach der maximalen mittleren arteriellen Anreicherung, ein Abflauen des Kontrastes. Charakteristisch war die Abnahme der Anreicherung im Nierenkortex. Aufgrund der Kontrastverschiebung vom hypervaskularisierten Nierenkortex in das Nierenmark fand sich eine zunehmende Anreicherung des Nierenmarkes in den späten Perfusionsphasen.

Hamed et al. untersuchten das Anreicherungsverhalten des Nierenparenchyms anhand 48 Patienten unter dem Einfluß von Gd-DTPA in einer Konzentration von 0,1mmol//kg Körpergewicht. Es wurden Datensätze im Zeitraum zwischen 30 Sekunden und 10 Minuten akquiriert. Es wurde die mittlere Anreicherung des Nierenkortex eruiert. Hamed et al. berichteten über eine starke Kontrastmittelanreicherung in der frühen extrazellulären Phase mit einer mittleren Anreicherung von 216%. Im Vergleich mit den anderen Oberbauchorganen Milz, Pankreas und der Leber erreichten Hamed et al. ein maximales Enhancement des Nierenkortex. Im Datensatz, 105 Sekunden nach Bolusinjektion von 0,1mmol/kg/KG, wurde eine mittlere Anreicherung von 195% ermittelt. Erstaunlicherweise eruierten Hamed et al. 165 Sekunden nach Kontrastinjektion einen weiteren Peak von 211%. Nach 10 Minuten lag die mittlere Anreicherung bei 169% **(16)**.

Unter dem Einfluß von Gd-EOB-DTPA in einer Gadoliniumkonzentration von 0,025 mmol/kg/KG zeigte sich eine maximale Anreicherung 15 Sekunden nach Bolusinjektion von 190% im Nierenkortex. Der Nierenkortex wies demzufolge analog zu Hamed et al. die höchste Anreicherung im Vergleich mit den anderen Oberbauchorganen auf. 50 Sekunden nach Bolusinjektion von Gd-EOB-DTPA reduzierte sich die Anreicherung des Nierenkortex auf Werten von 166%. Die Differenzen zwischen den eruierten Werten von Hamed et al. und unserer Studie lassen sich mit physiologischen / pathologischen Variationen der untersuchten Patienten erklären. Analog zu Hamed et al. zeigte sich eine Absenkung der Anreicherung in der späten Perfusionsphase. Nach

10 Minuten eruierten wir eine Mehranreicherung des Nierenkortex von 81%. Diese Werte liegen ebenfalls unterhalb der errechneten Werte von Hamed et al., dennoch zeigte sich eine höhere Anreicherung 10 Minuten nach Gd-EOB-DTPA Injektion im Vergleich mit der nativen Diagnostik.

Auffällig ist die Umverteilung des Kontrastes zwischen Nierenkortex und dem Nierenmark in der portalvenösen Phase. Dieses Phänomen läßt sich aufgrund der Hypervaskularisation des Nierenkortex erklären. Die renale Kontrastausscheidung war in den späten hepatozytenspezifischen Phasen für die Diagnostik des Nierenbeckenkelchsystems und der ableitenden Harnwege bei einigen Patienten von diagnostischer Relevanz. Durch die starke Kontrastmittelanreicherung von Gd-EOB-DTPA im Nierenbeckenkelchsystem und den ableitenden Harnwegen war eine bessere Abgrenzbarkeit der Strukturen ohne medikamentöse Vorbereitung möglich **(55)**.

Mirowitz et al. schilderten das Anreicherungsverhalten der parenchymatösen Oberbauchorgane einschließlich der Nieren nach Injektion einer definierten Menge Gd-DTPA (0,1mmol/kg). Es wurde bei 38 Patienten in der frühen arteriellen Phase eine inhomogene maximale physiologische Mehranreicherung des Nierenkortex von 291% eruiert. Auffällig war eine Verteilung der Anreicherung während der ersten Minute zwischen Nierenkortex und Nierenmark. In dieser Zeit wurde über eine homogene Anreicherung der Niere berichtet **(32)**.

Unter Einfluß von Gd-EOB-DTPA beweisen wir eine Perfusionswirkung des Nierenparenchyms. Im Vergleich mit den Werten von Mirowitz et al. erreichen wir eine niedrigere mittlere Anreicherung des Nierenkortex. Die Umverteilung der Kontrastierung zwischen Nierenkortex und Nierenmark wird bestätigt.

In unserer Studie wurde die frühe Anreicherung des Nierenparenchyms in den ersten Minuten nach Bolusinjektion des leberspezifischen Kontrastmittels bestätigt. Die maximale Anreicherung des Kortex wurde in der arteriellen und der portalvenösen Phase beobachtet. Eine Umverteilung der Kontrastierung in das Nierenmark erreichte in den frühen Phasen venös ihren maximalen Peak. Für die Beurteilung renaler Pathologien bewährte sich die Darstellung der Nieren in früher arterieller und portalvenöser Kontrastmittelphase. In der venösen Phase war eine Differenzierung des kortikomedullären Nierenkontrastes auf Grund ähnlicher Signalintensitäten erschwert möglich. (CNR venös 1,80)

In den späten leberspezifischen Phasen nach Primovistgabe zeigten sich im Vergleich

zur nativen Diagnostik eine für die Beurteilung von Pathologien ausreichende Kontrastierung der Nieren. Die Signalintensität war nach 10 und 20 Minuten höher als in der nativen Diagnostik. Die renale Ausscheidung und daraus resultierende Umverteilung von Gd-EOB-DTPA vom Nierenparenchym in das Nierenbeckenkelchsystem und die ableitenden Harnwege war als diagnostischer Vorteil anzusehen. Eine Beurteilung dieser Strukturen war 20 Minuten nach Gd-EOB-DTPA-Injektion bei guter Kontrastierung des Nierenbeckenkelchsystemes möglich (MR-Urogramm).

In einem Untersuchungsgang wird es möglich, daß komplette Spektrum der Nierenerkrankungen zu erfassen, z.B. wird die Beurteilung der Gefäßversorgung der Nieren (MR-Angiographie), des Nierenparenchyms und der Harnabflußwege (MR-Urographie) ermöglicht.

Zusammenfassend ist unter dem Einsatz von Gd-EOB-DTPA eine gute Beurteilung der Nieren hinsichtlich Pathologien (**Abbildung 21**) und deren Funktion aufgrund des frühen Enhancements und der renalen Ausscheidung möglich. Hinsichtlich der Anreicherung des Nierenkortex errechneten wir ähnliche Werte, wie bei Coche et al. und Hamed et al. Unklar war der kausale Zusammenhang zwischen dem eruierten enormen maximalen Peak der Nierenkontrastierung bei Mirowitz et al.

Wir empfehlen den Einsatz von 3 dimensional Datensätzen (VIBE Sequenzen), da auf Grund der Rekonstruktionsmöglichkeiten (MPR, MIP, VRT) dem Untersucher in einem Scan neben der Tumordiagnostik neue Einsatzgebiete der nephrologischen Untersuchung eröffnet werden. (MR – Urographie , MR – Angiographie)

4.4.4. Darstellung der großen arteriellen und venösen Gefäße

Eine therapeutische Konsequenz stellt die vaskuläre Beziehung pathologischer Veränderungen des Oberbauches dar. Hinsichtlich der operativen Planung ist neben der Entität und Morphologie eines Tumors innerhalb des Lebergewebes sowie im Oberbauch, die angrenzende Lage zu benachbarten Gefäßen von therapeutischer Bedeutung.

Sadick et al. evaluierten die diagnostische Bedeutung der Gd-DTPA gestützten MRA der viszerale Arterien und Venen anhand 21 Patienten mit suspekten abdominellen Neoplasien und verglichen die erhobenen Daten mit den intraoperativen Befunden. Die

MRA wurde mit Hilfe von 3D-FLASH Sequenzen (TR 3.8 ms, TE 1.3 ms, Flip-Winkel 25°, Zeit pro Sequenz 20 Sekunden), 8 bis 12 Sekunden nach Bolusinjektion von Gd-DTPA durchgeführt. Die Akquisitionszeit zwischen arterieller und portalvenöser Phase betrug 12 Sekunden. Die Bildqualität überzeugte in 85% (19/21 Patienten arteriell und 17/21 Patienten portalvenös). Der korrekte vaskuläre Status mit Übereinstimmung der MRA und der intraoperativen Befunde betrug 95% (20/21 Patienten).

Sadick et al. schlußfolgerten, daß die Gd-DTPA gestützte MRA ein optimales Untersuchungsverfahren für die Beurteilung der abdominalen Gefäße (Aorta und viszerale Äste, der Pfortader und rein venösen Gefäße) darstellt (42).

Die Vorteile der nichtinvasiven Abbildung der abdominalen Gefäße für die MRA unter dem Einfluß von Gadolinium-DTPA gelten als erwiesen und finden im klinischen Alltag ein breites Anwendungsspektrum. In unserer Studie untersuchten wir die Anreicherung der Aorta und der Pfortader mit Hilfe einer definierten Gabe von Gadolinium-EOB-DTPA.

Enhancement in % (Gd-EOB-DTPA 0,025 mmol/kg/KG)

NATIV	ARTERIELL	PORTALVENÖS	VENÖS	10 MIN	20 MIN
	15 Sekunden	50 Sekunden	90 Sekunden	10 Minuten	20 Minuten
0%	286%	205%	164%	82%	73%

Tabelle 16: Prozent der Anreicherung der Aorta unter Einfluß von Gd-EOB-DTPA (0,1ml/kg/KG) [%E = (SNRKontrast - SNRnativ) / SNRnativ]

Enhancement in % (Gd-EOB-DTPA 0,025 mmol/kg/KG)

NATIV	ARTERIELL	PORTALVENÖS	VENÖS	10 MIN	20 MIN
	15 Sekunden	50 Sekunden	90 Sekunden	10 Minuten	20 Minuten
0%	188%	312%	243%	126%	92%

Tabelle 17: Prozent der Anreicherung der Pfortader unter Einfluß von Gd-EOB-DTPA (0,1ml/kg/KG) [%E = (SNRKontrast - SNRnativ) / SNRnativ]

Mirowitz et al. eruierten das Anreicherungsverhalten der parenchymatösen Oberbauchorgane einschließlich des Signalverhaltens der Aorta abdominalis mit Gd-DTPA in einer Dosierung von 0,1 mmol/kg/KG anhand 38 Patienten. Die ermittelte mittlere Anreicherung der Aorta betrug 321% in der frühen arteriellen Phase (32).

Unter dem Einfluß von Gd-EOB-DTPA in niedrigerer Gadoliniumkonzentration ließ sich ebenfalls ein maximaler Peak in der arteriellen Phase 15 Sekunden nach Kontrastinjektion nachweisen. Im Vergleich zu Mirowitz et al. zeigte sich ein wenig niedrigeres, mittleres Enhancement von 286%. Wie zu erwarten stellte sich ein zunehmender Signalverlust in den späten Perfusionsphasen (portalvenös/venös) mit weiterer Absenkung in den hepatobiliären Phasen ein. Analog zu den eruierten Daten von Mirowitz et al. zeigte sich ein Verharren des Kontrastmittels (Gd-DTPA / Gd-EOB-DTPA) in der Aorta über einen Zeitraum größer 5 Minuten. Nach 10 Minuten stellte sich ein Restenhancement der Aorta von 82% und nach 20 Minuten von 73% ein.

Die erhobenen Datensätze der Aorta und der Pfortader dienten der Kontrolle der Delayzeiten der Perfusionsphase. In Abhängigkeit von der kardialen Funktion des Patienten und der Injektionsgeschwindigkeit zeigte sich bei einigen Patienten ein sehr frühes Maximum des Pfortaderkontrastes in der arteriellen Phase.

Wir sehen den Einsatz von Gd-EOB-DTPA zur Darstellung der Aorta abdominalis und derer viszeraler Abgänge als geeignet. Bei Detektion von Pathologien des Oberbauches war die vaskuläre Beziehung arteriell und venös für den weiteren Therapieentscheid ausreichend beurteilbar. Eine Thrombose der Pfortader kann in Abhängigkeit der kontrastspezifischen Phase sicher detektiert werden

4.5. Diagnostische Wirksamkeit von Gd-EOB-DTPA bei der Detektion fokaler Leberläsionen

Bei den untersuchten 50 Patienten mit abklärungsbedürftigen Leberläsionen eruierten wir eine Vielzahl an fokalen Leberläsionen, darunter wurde der Verdacht auf benigne Leberläsionen (76 Zysten, 4 Hämangiome, 6 FNH, 8 Regeneratknoten) und maligne Leberläsionen (153 Metastasen, 3HCC und 2 CCC) geäußert. Nicht in allen Fällen wurde eine histologische Sicherung vorgenommen. Die weitere Therapie wurde in Anbetracht der eruierten fokalen Läsionen beeinträchtigt **(23)**.

Die einzige zugelassene Indikation mit dem leberspezifischen Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA ist die MRT zur Abklärung fokaler Leberläsionen. Im Regelfall lassen sich die Mehrzahl von Leberläsionen bereits in der nativen Diagnostik, bestehend aus T1w -, T2w Sequenzen inklusive zusätzlicher Verwendung einer Fettsättigung, hinreichend

charakterisieren (47). Die Tumorentität sollte immer mit Hilfe eines Kontrastmittels bestätigt werden. Hierfür ist das leberspezifische Gadoliniumchelat Gd-EOB-DTPA neben der zur extrazellulären Gd-Chelaten analogen dynamischen Phase, durch eine hepatozytenspezifische Spätphase gekennzeichnet.

Vorstudien belegten eine gesteigerte diagnostische Wirksamkeit zwischen leberspezifischen Kontrastmitteln und einem extrazellulären Kontrastmittel hinsichtlich der Detektion und Charakterisierung fokaler Leberläsionen.

Huppertz et al. untersuchten in einer Multizenterstudie anhand 131 Patienten die Sicherheit und Effizienz von Gd-EOB-DTPA (0.025mmol/kg/KG) und verglichen die erhobenen Daten mit den postoperativen Befunden. Neben einer nativen Referenzserie erfolgten Aufnahmen intermittierend vor und nach 20 Minuten. In der nativen Serie wurde bei 89/129 die Tumorentität richtig bestimmt. Vergleichend zeigte sich nach Kontrastgabe eine höhere richtig positive Detektionsrate von 103/129. Viele Läsionen, welche detektiert wurden, waren kleiner 1cm (22).

In Korrelation mit dieser Studie sehen wir die Magnetresonanztomographie des Oberbauches, einschließlich Leber mit Gd-EOB-DTPA als sicher und hilfreich für die Ausbreitungsdiagnostik bekannter Tumore sowie für die Detektion und Charakterisierung unklarer fokaler Leberläsionen.

4.5.1. Anreicherungsverhalten des Leberparenchyms

Organabsiedlungsorte maligner Tumore sind bevorzugt die Leber und die Lunge. Vorwiegend gastrointestinale maligne Tumore streuen in die Leber. Für die Planung des weiteren Therapieschemas ist die Beurteilung einer Lebermetastasierung entscheidend. Die Magnetresonanztomographie der Leber ist ein optimales Verfahren zur Beurteilung eines Leberbefalls bei bekanntem Malignom. Für die Detektion fokaler Leberläsionen ist ein optimaler Kontrast zwischen Leberläsion und dem gesunden Leberparenchym entscheidend. Gegenüber den extrazellulären gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln wird das T1-positive leberspezifische Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA von den gesunden Leberzellen, über einen spezifischen Rezeptor (OATP1) aufgenommen (49). Pathologisch veränderte Leberzellen bleiben von der intrazellulären Kontrastaufnahme unbeeinflusst. Bei der Durchführung unserer Studie fällt auf, daß hinsichtlich der Dignitätsbeurteilung fokaler Läsionen die frühe Perfusionscharakteristik ein entscheidendes Kriterium darstellt.

Enhancement in % (Gd-EOB-DTPA 0,025 mmol/kg/KG)

NATIV	ARTERIELL	PORTALVENÖS	VENÖS	10 MIN	20 MIN
	15 Sekunden	50 Sekunden	90 Sekunden	10 Minuten	20 Minuten
0%	26%	72%	73%	103%	120%

Tabelle 18: Prozent der Anreicherung des Nierenmarks unter Einfluß von Gd-EOB-DTPA (0,1ml/kg/KG) [%E = (SNRKontrast - SNRnativ) / SNRnativ]

Hamed et al. untersuchte anhand 48 Patienten das Anreicherungsverhalten der Oberbauchorgane einschließlich des Leberparenchyms unter Einfluß von Gd-DTPA in einer Konzentration von 0,1 mmol/kg/KG. Das Studiendesign ist **Seite 44 (4.4.1. Anreicherungsverhalten des Pankreas)** zu entnehmen.

Die Leber zeigte gegenüber den anderen Oberbauchorganen eine maximale Anreicherung in einer frühen portalvenösen Phase (Delay 45 Sekunden) von 78%. Nach dem maximalen Peak wurde nach 60 Sekunden eine Absenkung der Signalintensität auf 50% berechnet. Nach 10 Minuten beobachtete Hamed et al. eine mittlere Anreicherung von nur noch 26%.

Hamed et al. zeigte die typische extrazelluläre Verteilung des Leberparenchyms nach Injektion von Gd-DTPA mit einem Peak in der frühen portalvenösen Phase und einer Absenkung der Signalintensität in den Spätaufnahmen **(16)**.

Coche et al. berichtete über das Anreicherungsverhalten der Leber in differenter Dosierung von 0,1 mmol/kg/KG und 0,075 mmol/kg/KG anhand 10 Probanden. Das Studiendesign ist **Kapitel 4.4.1. Anreicherungsverhalten des Pankreas (Seite 42/43)** zu entnehmen. Das Leberparenchym zeigte nach 50 Sekunden eine maximale signifikante (p=0.02) dosisabhängige Anreicherung von 67%/53%. Nach der maximalen interstitiellen Kontrastverteilung von Gd-DTPA senkte sich im weiteren Verlauf die Signalintensität des Leberparenchyms **(09)**.

Mirowitz et al. beschrieben das Anreicherungsverhalten des Leberparenchyms unter Einfluß von 0,1 mmol/kg/KG Gd-DTPA anhand 38 Patienten. Die Leber zeigte eine maximale Anreicherung von 72% in der ersten Minuten. Es wird über eine rapide Absenkung der mittleren Anreicherung in den nachfolgenden Serien berichtet **(32)**.

Analog zu den Studien von Hamed et al., Mirowitz et al. und Coche et al. fanden wir nach Injektion von Gd-EOB-DTPA in einer Konzentration von 0,025 mmol/kg/KG einen

vergleichbaren Peak in der portalvenösen Phase. Die von Coche et al. dosisabhängige Parenchymkontrastierung von Gd-DTPA (0,1mmol/kg/KG vs. 0,075mmol/kg/KG) ist unter Gd-EOB-DTPA in der Perfusionsphase nicht nachzuweisen. Während nach Injektion eines extrazellulären gadoliniumhaltigen Kontrastmittels die Signalintensität nach dem maximalen Peak sank, zeigte sich nach Gd-EOB-DTPA Injektion ein weiterer Anstieg der mittleren Mehranreicherung (Siehe venöse Phase 90 Sekunden nach Bolusinjektion). Das hohe Signal in der venösen Phase läßt sich nur durch eine beginnende intrazelluläre Umverteilung von Gd-EOB-DTPA erklären **(51)**. Im Gegensatz zu den extrazellulären Kontrastmittel Gd-DTPA zeigte sich nach 10 Minuten und nach 20 Minuten eine maximale mittlere Signalanreicherung von 103%/120%. Im Vergleich mit den maximalen Peak der portalvenösen Phase fand sich ein Signalanstieg um fast das Doppelte.

Vogl et al. verglichen die Detektion fokaler Leberläsionen mit dem extrazellulären Kontrastmittel Gd-DTPA und anschließend mit Gd-EOB-DTPA in unterschiedlichen Dosierungen anhand 31 Patienten.

In der frühen Perfusionsphase, innerhalb der ersten 3 Minuten eruierten Vogl et al. eine ähnliche Anreicherungscharakteristik zwischen Gd-DTPA und Gd-EOB-DTPA. In den hepatozytenspezifischen Spätaufnahmen 1.5 Minuten bis 4 Stunden nach Bolusinjektion von Gd-EOB-DTPA zeigte sich ein signifikanter Anstieg in der Detektion fokaler Leberläsionen (Metastasen, Hepatozelluläre Karzinome und Hämangiome) im Vergleich mit den nativen Aufnahmen und den Serien nach Gd-DTPA Injektion ($p < 0.5$) **(51)**. Analog zu der Studie von Vogl et al. sehen wir unter dem Einfluß von Gd-EOB-DTPA einen deutlichen Informationszugewinn hinsichtlich der Detektion fokaler Läsionen zu den nativen Serien.

Die Aufnahme von Gd-EOB-DTPA in die gesunde Leberzelle und die fehlende intrazelluläre Kontrastmittelaufnahme in den pathologisch veränderten Hepatozyten führt in den Spätaufnahmen zu einem gesteigerten Kontrast, was die Detektion fokaler Läsionen erleichtert. Dennoch sehen wir die extrazelluläre Verteilung von Gd-EOB-DTPA als Vorteil für die Charakterisierung fokaler Leberläsionen.

4.6. Sicherheit und Verträglichkeit

Intravenös applizierte leberspezifische Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie sollten in der klinischen Routine durch eine einfache Handhabung, eine gute Verträglichkeit sowie durch eine Anhebung des Bildkontrastes im längeren Intervall gekennzeichnet sein.

Die Sicherheit des Patienten steht an vorrangiger Stelle. Wie beschrieben, berichtete eine Patientin über ein Globusgefühl im Hals nach intravenöser Gd-EOB-DTPA Injektion. In der Anamnese wurde bei ihr das chemisch eng verwandte Magnevist® gut toleriert. Ein sicherer Zusammenhang zwischen der Kontrastmittelinjektion und dem Auftreten der subjektiven Symptomatik konnte nicht eruiert werden. Ansonsten sind bei insgesamt 50 Patienten keine subjektive Nebenwirkungen festgestellt wurden. Würde die Patientin dennoch mit eingerechnet ergab sich in unserer Studie eine Nebenwirkungsrate von 2%.

Unsere Nebenwirkungsrate deckt sich mit den bisherigen Veröffentlichungen. Hamm et.al. belegte in einer Phase I der klinischen Studie ein hervorragendes Sicherheitsprofil **(18)**. Er untersuchte 32 Probanden mit unterschiedlicher Gd-EOB-DTPA Dosierung. In der Standardkonzentration von 25µmol/kg/KG wurde lediglich ein serious advent beschrieben, welcher im kausalem Zusammenhang mit der Gd-EOB-DTPA Injektion zu werten ist. Zu erwähnen ist die Gabe eines Placebos in einer zweiten Kontrollgruppe mit 12 Probanden. Hier wurden von 2 Probanden Nebenwirkungen beschrieben (17%). Reimer et al. berichtete in einer Phase II der klinischen Studie bei 33 Probanden keine Nebenwirkungen **(39;40)**.

Primovist® ist ein leberspezifisches Kontrastmittel mit einem gutem Sicherheitsprofil **(21)**. Der diagnostische Stellenwert in der Leberdiagnostik konnte mit Hilfe des leberspezifischen Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA erheblich gesteigert werden. Die Verträglichkeit kommt derjenigen eines extrazellulären Kontrastmittels, wie Magnevist®, welches in der Klinik bereits seit Jahrzehnten zum Einsatz kommt sehr nahe (Nebenwirkungsrate Magnevist kleiner 1%) **(36)**.

4.7. Zusammenfassung:

Das zugelassene hepatozytenspezifische Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA zeichnet sich vor allen in der Detektion fokaler Leberläsionen in den hepatozytenspezifischen Spätaufnahmen aus. Dennoch wiesen wir im Vergleich mit dem chemisch eng verwandten Gd-DTPA (Magnevist®) trotz niedrigerer Gadoliniumkonzentration eine ausgezeichnete Perfusionswirkung der Oberbauchorgane: Pankreas, Niere und Milz nach.

Pankreas: Analog zu den vorliegenden Studien von Hamed et al. , Mirowitz et al. und Coche et al. unter dem Einfluß von Gd-DTPA in einer Konzentration von 0,1 mmol/kg/KG zeigten sich nach Injektion von Gd-EOB-DTPA mit einer Konzentration von 0,025 mmol/kg/KG keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der maximalen Anreicherung. (Gd-DTPA 75%/81%/72%; Gd-EOB-DTPA 71%) Der maximale Peak der homogenen Organanreicherung wurde sowohl unter Einfluß von Gd-DTPA, als auch mit Gd-EOB-DTPA innerhalb der ersten Minute erreicht (arterielle Perfusionsphase).

Milz: In den vorliegenden Gd-DTPA-Vorstudien von Hamed et al., Mirowitz et al. und Coche et al. zeigten sich Variationen in der Anreicherungen des Milzparenchyms (144%/172%/114%). Nach Injektion von Gd-EOB-DTPA erreichten wir trotz niedrigerer Gadoliniumkonzentration eine maximale Mehranreicherung des Milzparenchyms von 153%. Die in der arteriellen/portalvenösen Phase maximale Perfusionswirkung des Milzparenchyms lag niedriger, als die unter Gd-DTPA Einfluß eruierten Werte von Mirowitz et al., aber höher als die Werte von Hamed et al. und Coche et al. . Einigkeit bestand in der inhomogenen Milzkontrastierung in der frühen arteriellen Phase, welche keine klinische Aussage zuläßt.

Nieren: Der Nierenkortex zeigte nach Injektion von Gd-EOB-DTPA im Vergleich zu den eruierten Daten von Mirowitz et al. (Gd-DTPA) eine niedrigere Anreicherung von 190%, gegenüber 291%. Coche et al. und Hamed et al. berichteten nach Injektion von Gd-DTPA über eine vergleichbare arterielle Anreicherung der Nieren von 165%/216%. In Übereinstimmung beobachteten auch wir die maximale Anreicherung in der frühen Perfusionsphase. Gegenüber den anderen Oberbauchorganen zeigte sich ebenfalls bei uns die maximale Anreicherung. Bei den Variationen in der Kontrastierung des Nierenkortex unter Einsatz von Gd-DTPA fanden wir mit Gd-EOB-DTPA ein vergleichbares Enhancement. Analog zu den Vorstudien (Hamed et al., Mirowitz et al. und Coche et al) beobachteten wir eine homogene Anreicherung des Nierenparenchyms, bestehend aus Nierenkortex und Nierenmark, in

der portalvenösen Phase. Die zeitliche Differenz zwischen der Anreicherung von Nierenmark und Nierenkortex ist durch die Hypervaskularisation des Nierenkortex begründet.

Aorta/Pfortader: Analog zu Mirowitz et al. (Gd-DTPA) sahen wir in der frühen Perfusionsphase (arteriell) nach Injektion von Gd-EOB-DTPA eine maximale Kontrastierung der Aorta abdominalis und der viszeralen Abgänge. (321%/286%) Eine Beurteilung vaskulärer Beziehungen (arteriell/venös) und vorliegender Gefäßarrosionen wird unter dem Einfluß von Gd-EOB-DTPA gewährleistet.

Leber: Sowohl nach Injektion von Gd-EOB DTPA, als auch nach Injektion von Gd-DTPA zeigte sich in der frühen Perfusionsphase (interstitielle Kontrastverteilung) eine vergleichbare homogene Organkontrastierung mit einem Maximum bei Gd-DTPA (Hamed et al. [78%], Mirowitz et al. [72%] und Coche et al. [67%]) in der portalvenösen Phase und einem Maximum in der venösen Phase nach Injektion von Gd-EOB-DTPA [73%]. Die Erklärung liegt in einer bereits beginnenden intrazellulären Umverteilung von Gd-EOB-DTPA in der venösen Phase. Hinsichtlich der hepatozytenspezifischen Kontrastierung in den Spätaufnahmen (10/20Minuten) nach Gd-EOB-DTPA-Injektion fand sich ein Informationszugewinn durch eine Signalintensitätssteigerung der gesunden Hepatozyten auf 103%/120%. Das extrazelluläre Kontrastmittel Gd-DTPA zeigte im Vergleich nach 10 Minuten eine Anreicherung von 26% **(16)**.

Trotz niedrigerer Gadoliniumkonzentration von Gd-EOB-DTPA, im Vergleich zu den herkömmlich eingesetzten extrazellulären Gadoliniumderivaten, zeigten sich in der Magnetresonanztomographie des Oberbauches keine Einschränkungen hinsichtlich der Organkontrastierung von Pankreas, Milz und Nieren. Die Vorteile von Gd-EOB-DTPA liegen in der Abklärung fokaler Leberläsionen. Sekundär können Pathologien des Oberbauches mit Gd-EOB-DTPA sicher detektiert werden.

Durch Erweiterung des Indikationsspektrum von Gd-EOB-DTPA sehen wir die Zukunft mit einer Verdrängung der extrazellulären gadoliniumhaltigen MRT-Kontrastmittel und der Abklärung von abdominalen Pathologien, einschließlich Leberdiagnostik, mit einer einmaligen Injektion von Gd-EOB-DTPA.