

Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
Direktor Univ.-Prof. Dr. med. Arno Bücken  
Fachbereich 2 (Klinische Medizin)  
der Universität des Saarlandes  
Homburg / Saar

Detektion hypervaskularisierter Leberläsionen mittels  
Magnetresonanztomographie – Intraindividuelle  
Vergleich der beiden leberspezifischen Kontrastmittel  
Gadobenat Dimeglumin und Ferucarbotran

**DISSERTATION ZUR ERLANGUNG DES GRADES  
EINES DOKTORS DER MEDIZIN**

der medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes

2011

vorgelegt von  
Wolfgang Heinrich Loytved  
geb. 20.04.1971 in Saarbrücken

*Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet*

# 1. Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Abkürzungen</b> .....	<b>5</b>
<b>3.</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>8</b>
<b>4.</b>	<b>Abstract</b> .....	<b>10</b>
<b>5.</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>11</b>
5.1.	Sonographie .....	11
5.2.	Computertomographie .....	12
5.3.	Nuklearmedizinische Verfahren .....	13
5.4.	Magnetresonanztomographie .....	13
5.4.1.	T1-Relaxationszeit .....	15
5.4.2.	T2-Relaxationszeit .....	15
5.4.3.	Kontrastmittel in der MRT .....	16
5.5.	Histologische Einteilung der Tumoren der Leber.....	18
5.5.1.	Primärtumoren der Leber .....	18
5.5.2.	Sekundärtumoren der Leber .....	18
5.6.	Blutversorgung der Leber und Kontrastmittelverteilung/- kinetik .....	19
5.6.1.	Differentialdiagnosen hypervaskularisierter Leberläsionen .....	20
5.7.	Fragestellung .....	21
<b>6.</b>	<b>Material und Methodik</b> .....	<b>22</b>
6.1.	MRT-Bildgebung .....	23
6.2.	MR-Sequenzen.....	23
6.2.1.	Nicht kontrastmittelverstärkte (native) MR-Sequenzen .....	23
6.2.2.	Kontrastmittelverstärkte Sequenzen.....	24
6.3.	Zeitlicher Ablauf der Untersuchungen .....	27
6.3.1.	Zeitlicher Ablauf der MR-Untersuchungen beim Einsatz von Gd-BOPTA.....	28
6.3.2.	Zeitlicher Ablauf der MR-Untersuchungen beim Einsatz von Ferucarbotran.....	28
6.4.	Kontrastmittel .....	29
6.4.1.	Gd-BOPTA .....	29
6.4.1.1.	Relaxivität .....	29
6.4.1.2.	Läsionserkennung.....	30
6.4.1.3.	Leberspezifische Phase.....	30
6.4.2.	Ferucarbotran .....	30
6.4.2.1.	Relaxivität .....	31
6.4.2.2.	Läsionserkennung.....	31
6.4.2.3.	Leberspezifische Phase.....	31
6.5.	Verarbeitung der Bilddaten.....	31
6.6.	Bildanalyse.....	32

---

6.7.	Statistische Auswertung.....	33
<b>7.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>34</b>
7.1.	Bildqualität.....	34
7.2.	Gesamtanzahl der vorliegenden Läsionen .....	35
7.3.	Gesamtanzahl der detektierten Läsionen in der KM-Dynamik.....	36
7.4.	Gesamtanzahl der detektierten Läsionen in der KM-Dynamik und der hepato-spezifischen Phase	37
7.5.	Einfluss der hepato-spezifischen Phase auf die Anzahl der detektierten Läsionen .....	38
7.6.	Eigenschaften der beiden Kontrastmittel zur Diagnose des HCC.....	38
7.7.	Bildbeispiele .....	40
7.7.1.	Noduläre regenerative Hyperplasie.....	40
7.7.2.	Leberzelladenomatose.....	43
7.7.3.	Fokal noduläre Hyperplasie .....	46
7.7.4.	Metastase eines Aderhautmelanoms .....	49
7.7.5.	Diffuses HCC.....	52
7.7.6.	HCC mit Hämosiderinablagerungen .....	55
<b>8.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>58</b>
8.1.	Schlussfolgerung .....	65
<b>9.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>66</b>
<b>10.</b>	<b>Aus der Arbeit hervorgegangene Publikationen .....</b>	<b>76</b>
<b>11.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>77</b>
<b>12.</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>78</b>
<b>13.</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>79</b>

## 2. Abkürzungen

2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
Abb	Abbildung
AMI 25	Kontrastmittel aus SPIO-Gruppe, Handelsname Endorem
art	arteriell
Ca	Karzinom
°C	Grad Celsius
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
CTAP	CT-Arteriopographie
EKG	Elektrokardiogramm
equil	Äquilibriumphase
FAD	focal attenuation difference
FLASH	Fast Low Angle Shot Imaging
FLC	fibrolamelläres Karzinom
FLL	fokale Leberläsion
FNH	fokale noduläre Hyperplasie
FSE	Fast Spin Echo
Gd-EOB-DTPA	Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylentriamin-Pentaessigsäure
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylentriamin-Pentaessigsäure
Gd-BOPTA	Gadobenat Dimeglumin
GRE	Gradientenecho
h	Stunde
HASTE	Half Fourier Acquired Single shot Turbo spin Echo

hb	hepatobiliär
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HF	Hochfrequenz
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KM	Kontrastmittel
l	Liter
μmol	Mikromol
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
min	Minute
ml	Milliliter
mmol	Millimol
Mn-DPDP	Mangafodipir Trisodium
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
MS-CT	Multidetektor-Spiral-Computertomographie
NaCl	Natriumchlorid
NASH	nichtalkoholische Steatohepatitis
NRH	noduläre regenerative Hyperplasie
post KM	nach Kontrastmittelgabe
PTT	Plasmathrombinzeit
pv	portalvenös
R1	T1-Relaxivität

R2	T2-Relaxivität
RARE	rapid acquisition relaxation enhanced
RES	retikuloendotheliales System
s	Sekunde
SNR	signal-to-noise ratio
SPIO	superparamagnetische Eisenoxidpartikel
T	Tesla
Tab.	Tabelle
TE	Echozeit
T <sub>1</sub> w	T <sub>1</sub> -gewichtet
T <sub>2</sub> w	T <sub>2</sub> -gewichtet
TR	Repetitionszeit
TSE	Turbo Spin Echo
USPIO	ultrakleine superparamagnetische Eisenoxidpartikel
VIBE	volume interpolated breath-hold

### 3. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war der intraindividuelle Vergleich des Gd-basierten Kontrastmittels (KM) Gadobenat Dimeglumin (Gd-BOPTA, MultiHance®) und dem superparamagnetischen Eisenoxidpartikel-basierten Ferucarbotran (Resovist®) an Patienten mit hypervaskularisierten Leberläsionen bei der dynamischen und hepatospezifischen KM-verstärkten MRT der Leber.

43 Patienten mit insgesamt 211 gesicherten Leberläsionen, die entweder mittels Biopsie, postoperativer Histologie oder durch Verlaufskontrollen bestätigt wurden, sind mittels Gd-BOPTA und in einer zweiten Sitzung 3-7 Tage später mittels Ferucarbotran MR-tomographisch untersucht worden. Es wurden jeweils identische T1- und T2-gewichtete Sequenzen nativ, T1-gewichtete für die KM-Dynamik und sowohl T1- als auch T2-gewichtete Sequenzen in der hepatospezifischen Phase nach KM-Gabe (Gd-BOPTA: 45–120 min / Ferucarbotran: 20 min nach Injektion) akquiriert. Gd-BOPTA wurde in einer Dosis von 0,05 mmol / kg KG und Ferucarbotran in einer Dosis von 486 mg (< 60 kg KG) bzw. 765 mg (> 60 kg KG) appliziert. Alle Bilddatensätze wurden verblindet, randomisiert und in vier verschiedenen Sitzungen ausgewertet. Dabei wurden die Anzahl der detektierten Läsionen, die Lokalisation, die Größe und die endgültige Diagnose erfasst. Ein Student t-Test wurde zur Untersuchung statistisch signifikanter Unterschiede ( $p < 0,05$ ) der beiden Modalitäten durchgeführt.

Bei der dynamischen Kontrastmitteluntersuchung mittels Gd-BOPTA wurden signifikant mehr Läsionen (171/211) detektiert als mit Ferucarbotran (149/211,  $p=0,03$ ). Analog wurden bei der Analyse der KM-Dynamik und der Bilddaten der leberspezifischen Phase signifikant mehr Leberläsionen mittels Gd-BOPTA (185/211) erkannt als mittels Ferucarbotran (159/211;  $p=0,02$ ). Dabei war der Anstieg der detektierten Leberläsionen in der Zusammenschau der KM-Dynamik und der leberspezifischen Phase gegenüber der KM-Dynamik alleine für Gd-BOPTA (171 vs. 185;  $p=0,01$ ) statistisch signifikant, jedoch nicht für Ferucarbotran (149 vs. 159;  $p=0,07$ ).

Die Unterschiede der beiden Kontrastmittel waren insbesondere bei Patienten mit hepatozellulären Karzinomen erkennbar. Dabei wurde die Diagnose bei der Anwendung von Gd-BOPTA hauptsächlich in der KM-Dynamik gestellt (60 von 76 detektierten HCC Herde) während Ferucarbotran nur 27 von 76 HCC Herde detektierte.

Zusammenfassend werden mit Gd-BOPTA signifikant mehr hypervaskularisierte



Leberläsionen detektiert als mit Ferucarbotran. Dabei können unter Hinzuziehen der hepatospezifischen Phase nach Applikation von Gd-BOPTA signifikant mehr Läsionen als in der KM-Dynamik alleine detektiert werden, wobei mit Ferucarbotran in der leberspezifischen Phase kein weiterer diagnostischer Zugewinn verbunden ist.

## 4. Abstract

### **Intraindividual Comparison of Gadobenate Dimeglumine and Ferucarbotran-enhanced MR Imaging of Hypervascular Liver Lesions**

The aim of this study was to intra-individually compare the gadolinium-based liver-specific contrast agent gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA) and the liver-specific superparamagnetic iron oxide (SPIO)-based agent Ferucarbotran for dynamic and delayed contrast-enhanced liver MRI in patients with hypervascular focal liver lesions.

43 patients with 211 confirmed (biopsy, post-operative histology or 12-month follow-up) malignant and/or benign focal liver lesions underwent a first study with Gd-BOPTA and a second, after 3–7 days, with ferucarbotran. Images were acquired pre-contrast (T1w and T2w sequences) and during the dynamic phase after bolus administration of Gd-BOPTA (0.05 mmol/kg) or Ferucarbotran (< 60 kg body weight: 486 mg; > 60 kg body weight: 756 mg) acquiring T1w sequences. In addition, images were acquired in the hepatospecific phase after Gd-BOPTA injection at 45–120 min and after Ferucarbotran injection at 20 min using T1w and T2w sequences. All images were evaluated by a blinded reader in 4 randomized reading sessions. The number, size, location and degree of vascularization and the final diagnosis of all detected focal liver lesions in each session were recorded for subsequent lesion tracking. Student t-test was used to assess the potential added value of delayed imaging with each agent and possible differences between Gd-BOPTA and Ferucarbotran for detection of focal liver lesions.

Significantly more focal liver lesions were detected on dynamic images after application of Gd-BOPTA (171/211 vs. 149/211;  $p=0.03$ ). Likewise, more focal liver lesions were detected with Gd-BOPTA when both, dynamic and delayed images, were evaluated (185/211 vs. 159/211;  $p=0.02$ ). The added value of delayed images was significant for Gd-BOPTA (171 vs. 185;  $p=0.01$ ) but not for Ferucarbotran (149 vs. 159;  $p=0.07$ ). Differences between the agents were noted particularly for HCC; herein the detection of HCCs was mainly based on dynamic contrast enhanced studies in which Gd-BOPTA (60 of 76 HCC detected) was superior to Ferucarbotran (27 of 76 HCC detected).

In conclusion, detection of focal liver lesions with Gd-BOPTA is superior compared to Ferucarbotran. Delayed imaging with Gd-BOPTA permits detection of more focal liver lesions than dynamic imaging alone whereas delayed imaging with Ferucarbotran provides no additional benefit over dynamic imaging alone.

## 5. Einleitung

Aufgrund der vermehrten Anwendung moderner, bildgebender Verfahren, wie der Sonographie, der Computertomographie (CT) und der Magnetresonanztomographie (MRT), stellen akzidentell diagnostizierte Leberherde im klinischen Alltag ein häufiges Problem dar. Hierbei sind sowohl die Ätiologie als auch die Dignität dieser Läsionen von besonderem Interesse, da eine genaue Charakterisierung zur Festlegung einer etwaigen Behandlung zwingend erforderlich ist. Das hepatozelluläre Karzinom als primärer Lebertumor und Lebermetastasen als sekundäre hepatische Tumoren sind die weltweit häufigsten Lebermalignome [Leen et al., 2009].

Zur diagnostischen Abklärung der Leber stehen sowohl bei einem Patienten mit bekannter Tumorerkrankung als auch bei einem Patienten mit einem zufällig entdeckten Leberherd verschiedene bildgebende Verfahren zur Verfügung [Layer et al., 2007].

### 5.1. Sonographie

Die transabdominelle Ultraschalluntersuchung wird als primäre diagnostische Modalität angesehen, da sie kostengünstig sowohl in Klinik als auch Praxis weit verbreitet verfügbar ist [Hohmann et al., 2004]. Durch Farbdopplerverfahren, dem kontrastverstärkten und dem intraoperativen Ultraschall, wird die konventionelle transabdominelle Sonographie fokaler Leberläsionen wesentlich ergänzt [Delorme et al., 2005, Dietrich et al., 2006, Ernst et al., 1996, Strobel et al., 2003]. Während die transabdominelle Ultraschalluntersuchung mit 3,5-MHz-Schallköpfen durchgeführt wird, kommen beim intraoperativen Ultraschall höherfrequente Schallköpfe von 5 bis 13 MHz zum Einsatz. Aufgrund der fehlenden Überlagerung durch die Abdominalwand und der geringeren Interferenzen durch Darmgasüberlagerungen ist dabei der intraoperative Ultraschall dem transabdominellen Ultraschall überlegen und wird als Goldstandard im Bereich der Leberultraschalluntersuchung angesehen [Sietses et al., 2010 und Sahani et al., 2004]. Dafür sollte die Leber idealerweise jedoch komplett frei präpariert sein, was das Verfahren sehr aufwendig macht, weshalb es nicht regelmäßig in allen Zentren durchgeführt wird [Layer et al., 2007].

Darüber hinaus beträgt die Sensitivität bei kleinen Herden mit einem Durchmesser kleiner 1 cm lediglich 20% [Albrecht et al., 2001]. Daher werden für das weitere Therapiekonzept des Patienten zusätzliche Informationen zur Entscheidungsfindung herangezogen. Die Forschungsgruppe von Layer empfiehlt bezüglich des diagnostischen Vorgehens die

Differenzierung von Patienten mit bekannter Tumorerkrankung von Patienten mit einem zufällig entdeckten Leberherd. Wenn beispielsweise anamnestisch und klinisch weder ein Anhalt für einen extrahepatischen Primärtumor noch für eine Zirrhose bzw. eine Hepatitis besteht, ist es gerechtfertigt, einen entdeckten Leberherd lediglich sonographisch zu kontrollieren. Über den zusätzlichen Einsatz von Tumormarkern kann man bei diesem Konzept allerdings sicher streiten. Im Verlauf ist dann zu entscheiden, ob eine histologische Abklärung erforderlich ist oder ob weitere Kontrollen ausreichen. Bei Patienten mit Tumoranamnese oder erhöhtem hepatischen Primärtumorrisiko ist bei sonographischem Verdacht auf einen suspekten Herdbefund eine weitergehende Abklärung angezeigt, z.B. kontrastverstärkte Ultraschalluntersuchung, CT oder MRT [Layer et al., 2007]. Strobel et al. (2006) sehen bei vielen Leberläsionen eine genaue und definitive diagnostische Zuordnung aufgrund von typischen sonomorphologischen Kriterien für möglich und halten in diesen Fällen weitere diagnostische Schritte für nicht mehr notwendig. Diese Vorgehensweise ist jedoch von den Schallbedingungen abhängig und versagt unter Umständen bei adipösen und unkooperativen Patienten. Des Weiteren wird der transabdominelle Ultraschall zur regelmäßigen Kontrolle von Patienten eingesetzt, bei denen aufgrund einer chronischen Lebererkrankung ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms besteht [Oliva et Saini, 2004 und Yu et al., 2010].

## **5.2. Computertomographie**

Die Multidetektor-Spiral-CT (MS-CT) ist heutzutage ein Standardverfahren, welches aufgrund einer sehr kurzen Untersuchungszeit die gesamte Leber auch bei eingeschränkt kooperationsfähigen Patienten in einem Untersuchungsgang im Atemstillstand lückenlos erfassen kann [Schima et al., 2005 und Kopp et al., 2001].

Um mittels der Computertomographie Leberherde zu detektieren, ist ein möglichst hoher Dichteunterschied zwischen normalem Organewebe und Läsion notwendig. Dies ist zum Beispiel bei Tumoren mit ausgedehnten Nekrosen oder bei zystischen Raumforderungen gegeben. Tumoren, die dem Leberparenchym ähnlich sind, wie beispielsweise eine fokale noduläre Hyperplasie, das Leberzelladenom oder das hepatozelluläre Karzinom sind in der nicht-kontrastmittelverstärkten CT kaum zu erkennen. Diese lassen sich jedoch aufgrund ihrer starken Vaskularisation gut durch eine Kontrastmittelgabe darstellen.

Eine CT der Leber zur Abklärung fokaler Läsionen und deren Charakterisierung sollte im Rahmen der Erstdiagnostik sowohl nativ als auch mittels Kontrastmittelapplikation erfolgen [Choi et al., 1997, Hwang et al., 1997, Oi et al., 1996]. Die Nativuntersuchung

erlaubt sowohl den Grad der Leberverfettung zu beurteilen, als auch nativ hyperdense, fokale Herde von Arealen mit verstärkter Kontrastmittelaufnahme zu unterscheiden. Die Applikation jodhaltiger Kontrastmittel erfolgt normalerweise intravenös. Die Leber wird in der Regel in der arteriellen Phase nach 15–25 s und in der portalvenösen Phase (65–85 s) nach Kontrastmittelgabe untersucht. Sollten hinsichtlich der Perfusionscharakteristika der Läsion weiterhin Unklarheiten bestehen, kann ergänzend eine weitere Aufnahme in der Äquilibriumphase (3–5 min) durchgeführt werden [Layer et al., 2007].

Ein anderer Ansatz der Leberkontrastierung besteht in der direkten Kontrastmittelinjektion in die Arteria hepatica oder über eine indirekte Portographie (CTAP), über eine Kontrastmittelinjektion in die Arteria mesenterica superior oder Arteria lienalis. Beide Verfahren erfordern jedoch einen invasiven Zugang in das arterielle Gefäßsystem [Ohnishi et al., 2010, Valls et al., 1998 und Kanematsu et al., 1997], sind mit einem relativ hohen technischen Aufwand verbunden und werden daher in der Regel nicht routinemäßig durchgeführt [Layer et al., 1999].

### **5.3. Nuklearmedizinische Verfahren**

Die Positronenemissionstomographie stellt in Kombination mit der CT ein empfindliches Untersuchungsverfahren bei der Detektion von Lebermetastasen und außerhalb der Leber gelegener Tumore dar [Spangenberg et al., 2007]. Die Blood-Pool-Szintigraphie spielt bei der Aufarbeitung von Leberläsionen nur eine geringe Rolle [Buck et al., 2007]. Die Leber-Milz-Szintigraphie wird zur Verlaufsbeobachtung bei zum Beispiel medikamentös bedingten Leberschädigungen eingesetzt. Die hepatobiliäre Funktionsszintigraphie wurde durch die Weiterentwicklung von CT- und MRT-Technik fast komplett ersetzt. Bei der Bewertung der präoperativen und posttherapeutischen Leberfunktion wird die Funktionsszintigraphie heute noch eingesetzt [Igaki et al., 2006 und Schneider, 2004].

### **5.4. Magnetresonanztomographie**

Die Magnetresonanztomographie wurde erstmals in den siebziger Jahren am Menschen eingesetzt [Mansfield et Maudsley, 1977]. Seit 1984 [Shulman et al., 1984] ist sie ein nicht invasives bildgebendes Schnittbildverfahren im klinischen Alltag zur Darstellung von Organen und Geweben, das gegenüber der Computertomographie den Vorteil eines höheren Gewebekontrast sowie einer strahlenfreien Untersuchungsmöglichkeit bietet und es damit auch ermöglicht, Patienten nebenwirkungsarm engmaschig nach zu untersuchen.

Mit Hilfe eines starken Magnetfeldes und von außen eingestrahelter gepulster Radiowellen im Megahertz-Bereich lassen sich bestimmte Atomkerne im untersuchten Gewebe anregen. Die Voraussetzung hierfür ist, dass die Atomkerne eine ungerade Kernladungszahl und somit ein Drehmoment, einen so genannten Spin, besitzen. Die sich drehenden Atomkerne erzeugen durch ihre bewegte elektrische Ladung einen elektrischen Strom. Hierdurch entsteht wiederum ein Magnetfeld, das auch als magnetischer Dipol bzw. Vektor der Stärke  $M_0$  bezeichnet wird. Bei Wasserstoffatomkernen ist das Dipolmoment besonders gut ausgebildet, so dass Wasserstoffprotonen ein besonders starkes Signal liefern. Da sie zu einem hohen Prozentsatz im menschlichen Körper vorhanden sind - gebunden an Sauerstoff in Form von Wasser - werden sie bevorzugt für die MRT-Bildgebung verwendet.

Der zu untersuchende Patient wird bei der Kernspintomographie in ein starkes statisches Magnetfeld gebracht. Dadurch richten sich die Magnetfeldvektoren  $M_0$  der Wasserstoffprotonen entweder in Richtung des Magnetfeldes  $B_0$ , also parallel, oder in entgegengesetzter Richtung also antiparallel aus. Da die antiparallele Ausrichtung auf einem höheren Energieniveau liegt werden sich immer bedeutend mehr Protonen in paralleler Richtung zum externen Feld ausrichten. Diese parallele Ausrichtung wird Longitudinalmagnetisierung genannt.

Die parallel oder antiparallel ausgerichteten Protonen beschreiben eine torkelnde Kreisbewegung in der jeweils gewählten Richtung, d.h. sie präzedieren. Die Präzessionsgeschwindigkeit bzw. -frequenz ist abhängig von der Stärke des magnetischen Feldes und wird mit der Larmorgleichung (siehe Gleichung 1) berechnet.

$$\omega_0 = \gamma \cdot B_0$$

$\omega_0$  : Präzessionsfrequenz

$\gamma$  : gyromagnetisches Verhältnis  
(für Protonen 42,5 MHz/T)

$B_0$  : Stärke des externen Magnetfeldes

#### Gleichung 1: Larmor-Gleichung

Wenn man den Protonen einen Hochfrequenzimpuls in Form elektromagnetischer Wellen zuführt und dieser mit der Präzessionsfrequenz übereinstimmt, nehmen die Protonen wegen der bestehenden Resonanz einen Teil der Energie auf. Dies hat zur Folge, dass die Longitudinalmagnetisierung abnimmt und eine transversale Magnetisierung zunimmt und sich die Präzession der Protonen synchronisiert, d.h. sie gehen in Phase. Nach Beendigung

des HF-Impulses desynchronisieren sich die Protonen und richten sich wieder parallel zum statischen Magnetfeld entlang der Longitudinalachse aus. Die Transversalmagnetisierung wird so unter Abgabe von zuvor aufgenommener Energie in eine longitudinale Magnetisierung zurückgeführt. Hierbei wird Energie zum Teil durch Wechselwirkungen der Protonen untereinander, zum Teil durch Abgabe an das molekulare Gitter, verbraucht. Die Zunahme der longitudinalen Magnetisierung wird als Longitudinalrelaxation, Spin-Gitter-Relaxation oder T1-Relaxation bezeichnet. Umgekehrt nennt man die Abnahme der Transversalmagnetisierung Transversalrelaxation, Spin-Spin-Relaxation oder T2-Relaxation. Die bei der Änderung der Magnetisierungsrichtung frei werdenden Energien werden mittels Empfängerspulen gemessen und dienen der rechnergestützten Bildgebung des zu untersuchenden Gewebes.

#### **5.4.1. T1-Relaxationszeit**

Die longitudinale Relaxationszeit, kurz T1 genannt, ist eine Zeitkonstante, welche abbildet, wann die Longitudinal-Magnetisierung wieder 63 % ihres Ausgangswertes erreicht hat. Sie stellt damit einen Wert für die Fähigkeit der Protonen dar, freiwerdende Energie an das sie umgebende molekulare Gitter abzugeben. Es kommt hierbei auf die Art und Zusammensetzung des umgebenden Gewebes an. Wassermoleküle weisen eine sehr hohe Eigenbewegung auf und geben die aufgenommene Energie nur relativ langsam ab. Hieraus resultiert eine relativ lange T1-Relaxationszeit. Fettmoleküle hingegen weisen aufgrund ihrer Größe und ihres Aufbaus eine geringe Eigenbewegung auf, was eine schnellere Energieabgabe bedingt. Dementsprechend ist die T1-Relaxationszeit für Fettgewebe relativ kurz.

#### **5.4.2. T2-Relaxationszeit**

Die T2-Relaxationszeit steht für eine Zeitkonstante, die angibt, nach welcher Zeit die Transversalmagnetisierung auf 37% ihres ursprünglichen Wertes zurückgegangen ist. Sie ist abhängig von den außer Phase geratenen Protonen und erfolgt umso schneller, je inhomogener das umgebende Magnetfeld ist. Da Fett aufgrund der unterschiedlichen molekularen Zusammensetzung eine relativ große Inhomogenität besitzt, werden die Protonen in Fettgewebe schneller dephasiert als in Wasser, welches im Vergleich nur eine geringe Inhomogenität aufweist. Hieraus ergibt sich eine kürzere T2-Relaxationszeit für Fettgewebe als für Wasser.

### 5.4.3. Kontrastmittel in der MRT

Zur Verbesserung des Kontrastes zwischen pathologischen Prozessen und normalem Gewebe sowie zur besseren Darstellung der Gefäßanatomie werden paramagnetische und superparamagnetische Substanzen als Kontrastmittel eingesetzt. Diese wirken aufgrund einer ungleichen Ladungsverteilung auf ihrer Atomhülle als elektromagnetischer Dipol und führen so zu einer schnelleren Energieabgabe der angeregten Protonen an das sie umgebende Gitter, d.h. die Spin-Gitter-Relaxationszeit (T1-Relaxationszeit) verkürzt sich. Es kommt zu einem Signalintensitätsanstieg in T1-gewichteten Sequenzen. Ein weiterer Mechanismus bewirkt einen beschleunigten Energieaustausch unter den einzelnen Protonen. Hierdurch kommt es zu einer rascheren Spin-Spin-Relaxation mit einem Signalintensitätsabfall in T2-gewichteten Sequenzen.

Positive Kontrastmittel, wie zum Beispiel Gadolinium- oder Manganchelate, bewirken vor allem in T1-gewichteten Bildern eine Signalsteigerung, man spricht hier vom T1-Effekt. Negative Kontrastmittel wie zum Beispiel Eisenoxidpartikel verursachen besonders im T2-gewichteten Bild eine Signalintensitätsminderung. Dies nennt man T2-Effekt. Ultrakleine Eisenoxidpartikel können aufgrund ihrer Größe sowohl einen T1-Effekt als auch einen T2-Effekt bedingen.

Außer der Unterscheidung in signalintensitätserhöhende und -erniedrigende Kontrastmittel wird zwischen extrazellulären bzw. nicht organspezifischen Kontrastmitteln und intrazellulären oder organspezifischen Kontrastmitteln differenziert. Zu den extrazellulären Kontrastmitteln zählen Gadoliniumchelate, wie beispielsweise Gd-DTPA (Magnevist®, Bayer Schering AG, Deutschland), die sich ähnlich wie ein jodhaltiges Röntgenkontrastmittel frei im Extrazellulärraum verteilen. Die Elimination erfolgt hier fast vollständig über die Nieren.

Die organspezifischen Kontrastmittel lassen sich wiederum unterteilen in hepatobiliäre Substanzen, die selektiv von den Hepatozyten aufgenommen und zum Teil über die Galle ausgeschieden werden und partikuläre Substanzen, die von den Kupffer'schen Sternzellen des retikulendothelialen Systems (RES) phagozitiert und über den Eisenstoffwechsel eliminiert werden. Zu den hepatobiliären Substanzen gehören Gd-BOPTA (MultiHance®, Bracco, Italien) und Gd-EOB-DTPA (Primovist®, Bayer Schering AG, Deutschland).

Zu den partikulären Stoffen zählen Eisenoxidpartikel, wie z.B. das in dieser Arbeit untersuchte Ferucarbotran (Resovist®, Bayer Schering AG, Deutschland) und Ferumoxide (Endorem®, Guerbet GmbH, Deutschland).



Die im Rahmen dieser Studie untersuchten Kontrastmittel Gd-BOPTA und Ferucarbotran nehmen eine Sonderstellung ein. Aufgrund ihrer chemischen Zusammensetzung können sie als Bolus appliziert werden und verteilen sich im Extrazellulärraum, so dass Untersuchungen in der dynamischen Phase durchgeführt werden können. Aufgrund der Aufnahme des Gd-BOPTA in Hepatozyten und nachfolgender Ausscheidung in die Galle bzw. im Falle der Eisenoxidpartikel der Aufnahme in die Kupffer-Zellen des retikuloendothelialen Systems besteht zusätzlich die Möglichkeit, Untersuchungen in der leberspezifischen Phasen durch zu führen. Daher werden diese Substanzen auch als duale Kontrastmittel bezeichnet.

## 5.5. Histologische Einteilung der Tumoren der Leber

### 5.5.1. Primärtumoren der Leber

Gesundes Lebergewebe besteht aus epithelialen und mesenchymalen Zellen. Durch Proliferation von Epithelgewebe der Hepatozyten oder der Gallengänge entstehen sowohl gutartige als auch bösartige herdförmige Leberveränderungen. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die häufigsten benignen und malignen primären Tumorentitäten der Leber [Layer et al., 2007].

Histologie	Benigne	Maligne
hepatozellulär und cholangiozellulär	<ul style="list-style-type: none"> <li>- fokale noduläre Hyperplasie</li> <li>- Leberzelladenom</li> <li>- cholangiozelluläres Adenom</li> <li>- biliäres Zystadenom</li> <li>- biliäres Hamartom</li> </ul> (von Meyernberg-Komplex)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hepatozelluläres Karzinom</li> <li>- fibrolamelläres Karzinom</li> <li>- cholangiozelluläres Karzinom</li> <li>- Gallengangszystadenokarzinom</li> </ul>
mesenchymal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hämangiom</li> <li>- Leiomyom</li> <li>- Lipom</li> <li>- Myelolipom</li> <li>- Angiomyolipom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hämangiosarkom</li> <li>- epitheloides Hämangio- endothelium</li> <li>- Sarkome verschiedenen Ursprungs</li> </ul>
Gemischte Tumoren und pseudotumoröse Läsionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- inflammatorischer Pseudotumor</li> <li>- solitärer fibröser Tumor</li> <li>- noduläre Transformation (nodulär regenerative Hyperplasie)</li> <li>- fokale Steatose/ Non-Steatose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kaposi-Sarkom</li> <li>- Karzinosarkom</li> </ul>

Tabelle 1: Histologische Einteilung der primären Tumoren der Leber (Layer et al., 2007)

### 5.5.2. Sekundärtumoren der Leber

Sekundäre Lebertumoren in Form von Metastasen sind die häufigsten hepatischen Tumoren und machen in Deutschland etwa 90% aller malignen herdförmigen

Leberläsionen aus. Die Metastasen stammen zu 30% von kolorektalen Karzinomen und bis zu 20% von Magenkarzinomen, Mammakarzinomen der Frau und Bronchialkarzinomen des Mannes. Die Metastasierung in die Leber verläuft entweder über die Pfortader oder über die Leberarterien bei z.B. Malignomen der Lunge [Layer et al., 2007]. Maligne Systemerkrankungen – wie Leukämien oder maligne Lymphome – beziehen ebenfalls die Leber in den Krankheitsprozess mit ein [Jaffe, 1987; Kim et al., 1974; Lefkowitz et al., 1985].

## **5.6. Blutversorgung der Leber und Kontrastmittelverteilung/ -kinetik**

Die Blutversorgung des Leberparenchyms erfolgt bis zu 80 Prozent über die Pfortader und zu 20 Prozent über die Arteria hepatica propria, die aus der Arteria hepatica communis entspringt [Greenway et al., 1971]. Die fokalen Leberläsionen beziehen ihre Blutversorgung im Gegensatz zum normalen Lebergewebe hauptsächlich aus der Arteria hepatica propria. Sie lassen sich durch ihre unterschiedlich hohe Anzahl an arteriellen Gefäßen in hyper- und hypovaskularisierte Läsionen einteilen.

Nach i.v.-Gabe eines Kontrastmittels wird dieses nach Passage des rechten Herzens, der Lunge und des linken Herzens in die Aorta transportiert und erreicht dort über den Truncus coeliacus nach 18-25 Sekunden die Arteria hepatica propria, wo es zu einer Kontrastmittelanreicherung in hypervaskularisierten Lebertumoren kommt. Ein großer Teil des Kontrastmittel enthaltenden Blutes erreicht die arteriellen Gefäße des Darmes. Über das Kapillarbett des Darmes gelangt das Blut nach Passieren der Pfortader wieder zurück zur Leber und führt dort zu einer zweiten Kontrastierung etwa 40-45 Sekunden nach KM-Gabe. Man unterscheidet also eine früharterielle KM-Phase, in der sich hypervaskularisierte Leberläsionen hyperintens zeigen, von einer portalvenösen Phase, in der sich hypovaskularisierte Läsionen kontrastreich darstellen lassen. In der nun folgenden Äquilibriumphase etwa 3-5 Minuten nach KM-Gabe kommt es zu einer homogenen Gleichverteilung des Kontrastmittels im intravasalen und extrazellulären Raum.

Mit Hilfe der dynamischen, kontrastverstärkten, kernspintomographischen Leberdarstellung in der arteriellen, portalvenösen und Äquilibriumphase lassen sich drei verschiedene Gruppen von Leberläsionen unterscheiden [Schneider et al., 2003]:

- arteriell hypervaskularisierte Leberläsionen
- hypovaskularisierte Leberläsionen
- Leberläsionen mit einer verzögerten, persistierenden Kontrastmittelaufnahme.

Zu den hypervaskularisierten Leberläsionen zählen z.B. die fokal noduläre Hyperplasie, das Leberzelladenom, das hepatozelluläre Karzinom, sowie Metastasen von Hypernephromen, malignen Melanomen, neuroendokrinen Tumoren und Karzinoiden [Huang-Wei et al., 2006; Schneider et al., 2003].

Die größere Gruppe der hypovaskularisierten Herde umfasst das cholangiozelluläre Karzinom sowie Metastasen von kolorektalen Karzinomen, Mammakarzinomen und Plattenepithelkarzinomen. In der Äquilibriumphase kommt es zu einer verzögerten persistierenden Kontrastmittelanreicherung bei Hämangiomen und cholangiozellulären Karzinomen [Braga et al., 2001 und Schneider et al., 2003].

### **5.6.1. Differentialdiagnosen hypervaskularisierter Leberläsionen**

Einteilung nach Schneider et al. (2005):

#### **1. Keine Leberzirrhose:**

- a) zentrale Narbe mit niedriger Signalintensität im T1- und T2- gewichteten Bild, keine späte Anreicherung der Narbe nach Kontrastmittelgabe = Fibrolamelläres Karzinom (FLC).
- b) zentrale Narbe mit niedriger Signalintensität im T1-gewichteten Bild und hoher Signalintensität in T2, spätes Enhancement der Narbe nach Kontrastmittelgabe = fokal noduläre Hyperplasie (FNH).
- c) keine zentrale Narbe, regressive Veränderungen, Einblutungen, Fett, weibliche Patienten im gebärfähigen Alter, Zusammenhang mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva = hepatozelluläres Adenom.

#### **2. Leberzirrhose:**

- a) irreguläre interne Morphologie der Läsion; homogene oder inhomogene Hypervaskularisation; erhöhte Signalintensität im T2-gewichteten Bild = hepatozelluläres Karzinom (HCC).
- b) homogen niedrige Signalintensität im T2-gewichteten Bild durch Hämosiderinspeicherung, homogene Vaskularisation = dysplastischer Knoten.

#### **3. Bekannter oder unbekannter Primärtumor:**

- a) homogene, typischerweise sehr hohe Signalintensität im T2-gewichteten Bild, ausgeprägte Vaskularisation = Metastasen neuroendokriner Tumoren (z.B. Insulinome, Gastrinome, Karzinoide).

- b) inhomogen hohe Signalintensität im T2-gewichteten Bild, nekrotische Areale = Metastasen unterschiedlicher Primärtumore (z.B. Hypernephrome, Phäochromozytome, Melanome, Mamma-Ca. (auch hypovaskularisiert).
- c) homogene Signalintensität im T2-gewichteten Bild, geringe aber homogene Hypervaskularisation, isointens in Aufnahmen 5 min nach Kontrastmittelgabe = Metastasen von Leiomyosarkomen.

**4. Inzidentelle regionale Hypervaskularisation = focal attenuation difference (FAD).**

### **5.7. Fragestellung**

In der vorliegenden Arbeit sollen die beiden hepato-spezifischen Kontrastmittel Gd-BOPTA und Ferucarbotran bei der Detektion und Differentialdiagnose hypervaskularisierter fokaler Leberläsionen in der kontrastmittelverstärkten MRT der Leber verglichen werden.

Da es sich bei beiden Substanzen um duale Kontrastmittel handelt, soll die Aussagekraft der Kontrastmittel sowohl in der dynamischen als auch der hepato-spezifischen Phase analysiert werden. Ein spezielles Augenmerk soll zudem auf die Diagnose des hepatozellulären Karzinoms gelegt werden, da es sich hierbei um einen häufigen malignen Lebertumor handelt, der in einer zirrhotischen Leber relativ schwierig zu diagnostizieren ist.

## 6. Material und Methodik

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine internationale Multizenterstudie, bei der insgesamt 43 Patienten (32 Frauen, 11 Männer) mit bekannten hypervaskularisierten Leberläsionen eingeschlossen wurden. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 49 Jahre bei einer Altersspanne von 18 bis 81 Jahren.

Das Einschlusskriterium für unsere Studie war das aus bereits unter klinischen Bedingungen durchgeführten Voruntersuchungen (CT, MRT, Ultraschall) bekannte Vorliegen von hypervaskularisierten Leberläsionen. Ausschlusskriterien beinhalteten fehlende Volljährigkeit, fehlende Möglichkeit zur persönlichen Einwilligung in die Studie, generelle Kontraindikationen zur Durchführung von MRT-Untersuchungen (Vorliegen von implantierten Biostimulatoren (z.B. Herzschrittmacher, Defibrillatoren, Cochlea-Implantate), Metallimplantaten, klaustrophobische Beschwerden) sowie bekannte Unverträglichkeitsreaktionen bezüglich der verwendeten Kontrastmittel als auch erhöhte Kreatininwerte.

Die kernspintomographischen Untersuchungen wurden an einem Studienzentrum in Deutschland (Homburg, Universitätskliniken des Saarlandes, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie) und an zwei Studienzentren in Italien (Brescia, Universitätsklinikum Brescia, Abteilung für Radiodiagnostik und Verona, Universitätsklinikum Verona, Abteilung für Radiodiagnostik) durchgeführt. An den jeweiligen Zentren lag das Einverständnis der Ethikkommission zur Durchführung der Studie vor und jeder Studienteilnehmer willigte schriftlich in die Teilnahme an der Studie ein.

Jeder Teilnehmer der Studie wurde zwei kernspintomographischen Untersuchungen unterzogen, wobei pro Untersuchung jeweils eines der beiden KM verwendet wurde.

Die histologische Abklärung der Läsionen erfolgte mittels Biopsie oder Resektion. Wenn es sich seitens der Bildgebung eindeutig um benigne Läsionen handelte, wurde zunächst eine Verlaufskontrolle in 6 Monaten durchgeführt. In Fällen, bei denen die bildmorphologische Diagnose nicht eindeutig zu stellen war, wurde ergänzend entweder eine Biopsie oder eine Verlaufskontrolle mittels MRT durchgeführt.

## 6.1. MRT-Bildgebung

Sämtliche kernspintomographischen Untersuchungen wurden bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla durchgeführt. Da unterschiedliche Scanner in der Studie verwendet wurden, mussten bei den Sequenzen Kompromisse eingegangen werden, um ein standardisiertes Untersuchen der Patienten zu gewährleisten. Zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses (signal-to-noise ratio, SNR) wurden halbflexible Body-Array-Spulen eingesetzt, die den Oberbauch der Patienten abdeckten.

Nach der Akquisition von Übersichtsaufnahmen des Oberbauches, sogenannten Scout-Sequenzen, wurden alle weiteren Sequenzen auf die Leber fokussiert. Hierbei wurden sowohl Turbospinecho- als auch Gradientenechosequenzen in verschiedenen Wichtungen in Atemanhaltetechnik, d.h. während eines Atemstillstandes des Patienten, akquiriert.

## 6.2. MR-Sequenzen

Zur magnetresonanztomographischen Untersuchung der Leber wurden sowohl T1-gewichtete als auch T2-gewichtete Sequenzen vor und nach Kontrastmittelgabe durchgeführt.

### 6.2.1. Nicht kontrastmittelverstärkte (native) MR-Sequenzen

Bei der T2-gewichteten Leberdarstellung kamen Turbospinecho-Sequenzen und RARE (Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement) Sequenzen zur Anwendung. Die Zeit zur Erzeugung der Daten für einen MR-Bilddatensatz, die so genannte Akquisitionszeit, wurde für die einzelnen Sequenzen so ausgewählt, dass die Aufnahme in einem Atemstillstand von 18-25 s durchgeführt werden konnte.

Da T2-gewichtete Sequenzen nicht für dynamische, kontrastmittelverstärkte Untersuchungen verwendet werden, wurde hier nicht versucht das komplette Leberparenchym in einem Atemstillstand abzubilden. Die hier eingesetzte Turbospinecho-Sequenz hatte ein TR von 4.000 ms, ein TE von 90-108 ms sowie einen Flipwinkel von 150° und eine Echozuglänge von 29. Die Schichtdicke betrug 6 mm mit einem Schichtabstand von 1,25 mm, hierbei wurden in einer Akquisitionszeit von 17 s 11 Schichten akquiriert.

Bei der RARE-Sequenz kam eine HASTE-Sequenz (Half Fourier Acquisition with Relaxation Enhancement, Firma Siemens, Erlangen, Germany) zum Einsatz mit einer TR von 4.400 ms, einer TE von 74 bis 90 ms, sowie einem Flipwinkel von 180-190°. Hierbei

werden in einer Akquisitionszeit von 14 s 11 Schichten akquiriert. Die Schichtdicken und die Schichtabstände betragen ebenfalls je 6 mm bzw. 1,25 mm. Weil mit den oben genannten T2-gewichteten Sequenzen in einem Atemstillstand nur jeweils ein Teil der Leber erfasst werden konnte, wurde die Untersuchung in einzelne Blöcke unterteilt und die Leber mittels 2-3 Sequenzakquisitionen komplett untersucht.

Für die T1-gewichtete Leberdarstellung wurden entweder Gradientenechosequenzen in Flash-2D Technik (fast low angle shot, Siemens) oder in VIBE (volume interpolated breath hold, Siemens, Erlangen, Deutschland) Sequenzen akquiriert. Dabei musste die gesamte Leber möglichst in einem Atemstillstand komplett abgebildet werden. Hierzu wurden bei der Flash-Technik Sequenzen mit einer Schichtdicke von 6 mm und einem Schichtabstand von 10% der Schichtdicke verwendet. Die TR betrug 140-175 ms, die TE 4,1-4,7 ms mit einem Flipwinkel von 70-80°. Dabei konnten in einem Atemstillstand (19-23 s) bis zu 23 Schichten akquiriert werden. Obwohl teilweise die Meinung vertreten wird, dass fettsupprimierte T1-gewichtete Sequenzen für die Kontrastmittel sensitiver sind, wurden diese bei der dynamischen Bildgebung nicht verwendet, da bei gleicher Schichtanzahl und Schichtdicke unter Verwendung derselben Systeme eine fettsupprimierte Sequenz eine Akquisitionszeit von über 30 s benötigt. Dadurch wäre eine Leberuntersuchung in einem Atemstillstand nur bedingt möglich.

Auf den zur Verfügung stehenden moderneren Kernspintomographen (z.B. Siemens Symphony) wurden als Alternative zu den oben genannten Flash-2D-Sequenzen T1-gewichtete VIBE-Sequenzen (TR=6,2 ms, TE=2,5 ms, 15° Flipwinkel, Akquisitionszeit 18 s) verwendet. Auch diese Sequenz ermöglicht es, die gesamte Leber in einem Atemstillstand mittels 3D-Technik mit einer primären Schichtdicke von 1-3 mm abzubilden.

### **6.2.2. Kontrastmittelverstärkte Sequenzen**

Für die KM-verstärkten dynamischen Untersuchungen wurden sowohl nach Gabe von Gd-BOPTA als auch nach Ferucarbotrangabe intraindividuell jeweils die gleichen T1-gewichteten Sequenzen wie für die nicht-kontrastmittelverstärkte Bildgebung akquiriert, d.h. entweder Flash-2D-Sequenzen oder VIBE Sequenzen. Dabei wurden die entsprechenden Sequenzen in identischer Schichtposition wie die nativen Sequenzen durchgeführt.

In der leberspezifischen Phase wurden nach Gabe von Gd-BOPTA sowohl T1- als auch T1-gewichtete Sequenzen mit Fettsättigung durchgeführt, um beim möglichen Vorliegen



einer diffusen Leberverfettung unabhängig davon die spezifische Kontrastmittelaufnahme zu beurteilen. Dazu wurde eine Gradientenechosequenz mit frequenzselektiver Fettsättigung mit einem TR von 155 ms, einem TE von 4,8 ms und einem Flipwinkel von 80° bei einer Akquisitionszeit von 17–21 Sekunden akquiriert. Es konnten pro Atemstillstand 5 Schnitte mit einer Schichtdicke von 5 mm bei einem Schichtabstand von 10% der Schichtdicke untersucht werden. Daher war erneut die Akquisition mehrerer Blöcke zur Untersuchung der gesamten Leber notwendig.

	TR [ms]	TE [ms]	Flip- winkel $\alpha$ [°]	Anzahl der Schichten	Schichtdicke [cm] / Schichtlücke (Prozent der Schichtdicke)	Scandauer [s]
T1-gewichtete GRE-Sequenz in-phase	140 - 175	4,1 – 4,7	70 – 80	23	6 / 10	19 - 23
T1-gewichtete GRE-Sequenz out-of-phase	140 - 175	2,0 – 2,6	70 – 80	16	6 / 10	19 - 23
VIBE-Sequenz (3D)	6,2	2,5	15	21	1-3 / 0	19 - 21
T1-gewichtete fettsuppri- mierte GRE- Sequenz	155	4,8	80	5	5 / 10	17-21

**Tabelle 2: Übersicht der Sequenz-Parameter der verwendeten T1-gewichteten Sequenzen**

Nach Gabe von Ferucarbotran wurden in der leberspezifischen Phase die entsprechenden T2-gewichteten TSE-Sequenzen in entsprechender Lokalisation und mit den entsprechenden Sequenzparametern wie in der Nativuntersuchung akquiriert. Zusätzlich wurden in der Kupfferzell-Phase HASTE-Sequenzen akquiriert, obwohl diese schlechter geeignet sind, da sie einen geringeren Signalintensitätsabfall des Leberparenchyms nach Gabe von Eisenoxidpartikeln darstellen [Abe et al., 2000]. HASTE Sequenzen sind jedoch

deutlich weniger anfällig für Atemartefakte, wodurch sie insbesondere bei Patienten mit schlechter Compliance eingesetzt werden sollten [Kurokawa et al., 2001].

	TR [ms]	TE [ms]	Flipwinkel $\alpha$ [°]	Anzahl der Schichten	Schichtdicke [cm] / Schichtlücke (Prozent der Schichtdicke)	Scandauer [s]
T2-gewichtete TSE-Sequenz	4.000	90 -108	150	11	6 / 10	17
T2-gewichtete HASTE-Sequenz	$\infty$	74 - 90	180 - 190	11	6 / 10	14

**Tabelle 3: Übersicht der Sequenz-Parameter der verwendeten T2-gewichteten Sequenzen**

### 6.3. Zeitlicher Ablauf der Untersuchungen

Die erste Untersuchung wurde mit dem Kontrastmittel Gd-BOPTA durchgeführt. Nach einer Dauer von drei bis sieben Tagen wurde der jeweils selbe Patient ein zweites Mal unter Verwendung von Ferucarbotran kernspintomographisch erneut untersucht. Hierbei wurde die Einhaltung der Reihenfolge und des zeitlichen Abstands im Hinblick auf die Verabreichung der beiden Kontrastmittel genau beachtet, da es aufgrund der längeren Verweildauer der Eisenoxidpartikel in der Leber sonst zu Interferenzen bei der Bildgebung mittels Gd-BOPTA gekommen wäre. Auf einen längeren Zeitabstand als sieben Tage zwischen den beiden Untersuchungen wurde verzichtet, um eine relevante Änderung der Größe bzw. der Vaskularisation der Läsionen zu vermeiden.

Nach Durchführung der Nativbildgebung beginnend mit einer HASTE-Sequenz, gefolgt von einer T2- und einer T1-gewichteten Sequenz, erfolgte die dynamische T1-gewichtete Bildgebung nach einer vorausgegangenen Bolusgabe von entweder 0,05 mmol Gd-BOPTA pro Kilogramm Körpergewicht bzw. 486 mg Ferucarbotran bei Patienten unter 60 kg Körpergewicht und 756 mg Ferucarbotran bei Patienten über 60 kg Körpergewicht mittels T1-gewichteten Gradientenechosequenzen. Zur Kontrastmittelinjektion wurden automatische Kontrastmittelpumpen verwendet, die es erlauben, die Kontrastmittel mit einer definierten Flussrate und damit mit einer definierten Dosis pro Zeiteinheit zu applizieren. In dieser Untersuchung wurden die entsprechenden Kontrastmittel mit einer Flussrate von 2,5 ml/s injiziert gefolgt von 20 ml einer 0,9%-igen NaCl-Lösung mit gleicher Flussrate. 15–25 Sekunden nach Beginn der Kontrastmittelapplikation wurde die arterielle Phase der T1-gewichteten dynamischen Bildgebung abgeleitet. Danach hatten die Patienten die Möglichkeit für ca. 8 Sekunden frei zu atmen, bevor dann die Bildgebung der portalvenösen Phase (ca. 50–70 s nach KM-Gabe) erfolgte. Circa 3–5 Minuten nach Kontrastmittelgabe erfolgte die Ableitung der Äquilibriumphase. Danach wurde die Untersuchung zunächst beendet. Die Patienten der Gd-BOPTA-Gruppe durften den Kernspintomographen für mindestens eine Stunde verlassen, die Patienten der Gruppe mit Ferucarbotranapplikation blieben im Gerät liegen.

Die Bildgebung in der hepatobiliären Phase bei Verwendung des Kontrastmittels Gd-BOPTA erfolgte 1 bis 3 Stunden nach Kontrastmittelgabe. Hierbei wurden sowohl T1-gewichtete als auch T1-gewichtete fettsupprimierte Sequenzen akquiriert.

Die Bildakquisition in der hepatospezifischen Phase nach Gabe von Ferucarbotran erfolgte 20 bis 30 Minuten nach Injektion.

### **6.3.1. Zeitlicher Ablauf der MR-Untersuchungen beim Einsatz von Gd-BOPTA**

- T2-gewichtete native Bildgebung (HASTE, TSE)
- T1-gewichtete native Bildgebung (GRE)
- Kontrastmittelinjektion (0,05 mmol / kg KG Gd-BOPTA + 20 ml NaCl)
- T1-gewichtete Bildgebung (GRE) arterielle Phase (15 – 25 s post KM)
- T1-gewichtete Bildgebung (GRE) portalvenöse Phase (50 – 70 s post KM)
- T1-gewichtete Bildgebung (GRE) Äquilibriumphase (3 – 5 min post KM)
- Untersuchungspause
- T1-gewichtete Bildgebung (GRE) hepatobiliäre Phase (1 – 3 h post KM)
- T1w fettgesättigte Bildgebung (GRE) hepatobiliäre Phase (1 – 3 h post KM)

### **6.3.2. Zeitlicher Ablauf der MR-Untersuchungen beim Einsatz von Ferucarbotran**

- T2-gewichtete native Bildgebung (HASTE, TSE)
- T1-gewichtete native Bildgebung (GRE)
- Kontrastmittelinjektion (Ferucarbotran + 20 ml NaCl)
- T1-gewichtete Bildgebung (GRE) arterielle Phase (15 – 25 s post KM)
- T1-gewichtete Bildgebung (GRE) portalvenöse Phase (50 – 70 s post KM)
- T1-gewichtete Bildgebung (GRE) Äquilibriumphase (3 – 5 min post KM)
- Untersuchungspause
- T2-gew. Bildgebung (HASTE) hepatospezifische Phase (20 min post KM)
- T2-gew. Bildgebung (TSE) hepatospezifische Phase (25 min post KM)
- T1-gew. Bildgebung (GRE) hepatospezifische Phase (30 min post KM)

## 6.4. Kontrastmittel

### 6.4.1. Gd-BOPTA

Bei Gd-BOPTA handelt es sich um ein paramagnetisches, in T1-gewichteter Bildgebung signalintensitätserhöhendes Kontrastmittel. Es zeigt die typischen physikochemischen Eigenschaften von extrazellulären, gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln, verfügt darüber hinaus über einige besondere Eigenheiten, wodurch es einer neuen Substanzklasse zuzuordnen ist. Gd-BOPTA enthält im Molekülkomplex eine lipophile Seitenkette, welche zum einen die hepatozytäre Aufnahme bedingt und zum anderen zu einer hochreversiblen Interaktion mit Serumproteinen führt, wodurch die Molekülrotation des Chelats verlangsamt wird. Dies erlaubt eine vermehrte Interaktion mit den Wasserstoffprotonen, was die Relaxivität erhöht.

Gd-BOPTA besteht aus einem dreiwertigen Gadoliniumion, das mit einem Chelat, der 4-Carboxy-5,8,11-tris-(carboxymethyl)-1-phenyl-2-oxa-5,8,11-triaza-tricedan-13-oe-säure komplexiert wurde und mit Meglumin ein Salz bildet. Der pH-Wert einer wässrigen Lösung dieses Salzes beträgt zwischen 6,5 und 7,5. In der hier genutzten Konzentration von 0,5 mol/l ergibt sich eine Osmolalität von 1,91 osmol/kg. Es besteht ein dualer Eliminationsmechanismus von Gd-BOPTA. Es wird überwiegend renal eliminiert (96-98%), zusätzlich werden 2-4% über das hepatobiliäre System ausgeschieden, was erweiterte Anwendungsmöglichkeiten in der Leberdiagnostik erlaubt. Gd-BOPTA wird selektiv über die sinusoidale Plasmamembran in die Hepatozyten aufgenommen [de Haen et al., 1999]. Anschließend wird das Kontrastmittel über den energieabhängigen Anionentransporter in die Gallenkanäle sezerniert. Gd-BOPTA führt bei einer Dosis von 0,05 mmol/kg KG zu einem signifikanten Signalintensitätsanstieg des Leberparenchyms 40 und 90 min post injectionem [Caudana et al., 1996]. Die Plasmakinetik und besonders die Eliminationshalbwertszeit von Gd-BOPTA sind mit dem Verhalten der herkömmlichen gadoliniumhaltigen Kontrastmittel vergleichbar. Innerhalb von 24 Stunden wird ein Großteil der injizierten Dosis (78-94%) aus dem Körper ausgeschieden.

#### 6.4.1.1. Relaxivität

Die Relaxivität eines Kontrastmittels ist definiert als die Fähigkeit dieser Substanz, die Relaxationsrate von Wasserstoffprotonenspins zu erhöhen [Taupitz et al., 2003]. Bei Gd-BOPTA bewirkt eine lipophile Seitenkette die reversible Interaktion mit Serumproteinen, wodurch die Eigenrotation des Moleküls abnimmt, die Interaktion mit Wasserstoffprotonen

verbessert und die Relaxivität angehoben wird. In Humanplasma ist die Relaxivität von Gd-BOPTA bei 1,5 T ( $R_1=8,1 \text{ l}\times\text{mmol}^{-1}\times\text{s}^{-1}$ ) im Vergleich zu dem konventionellen, extrazellulären Kontrastmittel Gd-DTPA ( $R_1=3,9 \text{ l}\times\text{mmol}^{-1}\times\text{s}^{-1}$ ) mehr als verdoppelt [Pintaske et al., 2006].

#### **6.4.1.2. Läsionserkennung**

Durch seine hohe Relaxivität führt Gd-BOPTA bereits bei einer Dosierung von 0,05 mmol/kg zu einem vergleichbaren Signalintensitätsanstieg wie Gd-DTPA bei einer Dosierung von 0,1 mmol/kg. Die in der dynamischen Untersuchung erfolgende Darstellung der Perfusionsverhältnisse verbessert die Detektion von Leberläsionen und liefert über die Darstellung der Vaskularisation differentialdiagnostische Erkenntnisse bezüglich der Charakterisierung der Läsion.

#### **6.4.1.3. Leberspezifische Phase**

Die selektive Aufnahme von Gd-BOPTA in die Hepatozyten führt zu einem Signalintensitätsanstieg des normalen Lebergewebes. Dies ermöglicht weiterführende Aussagen bezüglich der Detektion und der Charakterisierung von fokalen Leberläsionen. Die leberspezifische Spätphase kann 45 bis 120 min nach der Gabe des Kontrastmittels im Rahmen von statischen Spätaufnahmen zur Diagnostik herangezogen werden.

#### **6.4.2. Ferucarbotran**

Bei Ferucarbotran handelt es sich um ein Kontrastmittel aus der Gruppe der Eisenoxidpartikel (ultrasmall superparamagnetic iron oxide, USPIO). Es besteht aus carboxy-dextranumhüllten superparamagnetischen Maghemite- ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ) und in geringerer Anzahl Magnetitekristallen ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ). Seine Konzentration als wässrige i.v.-Lösung beträgt 0,5 mol/l. Der pH-Wert liegt zwischen 5,0 und 7,0. Die Osmolalität beträgt 0,324 osmol/kg Wasser. Ferucarbotran kann als Bolus appliziert werden und ist daher für die dynamische, kontrastmittelverstärkte Leberbildgebung geeignet. Patienten unter 60 kg Körpergewicht erhalten 0,9 ml und Patienten über 60 kg KG erhalten 1,4 ml der Substanz entsprechend 486 und 756 mg Ferucarbotran Gesamtdosis. Die Belastung des Körpers mit Eisen beträgt dabei 6-11  $\mu\text{mol}$  Eisen/kg. Ferucarbotran wird nach i.v.-Applikation von den Makrophagen des RES phagozytiert. Dabei erfolgt die Elimination aus dem Gefäßsystem biexponentiell in einer ersten schnellen Phase mit einer Halbwertszeit von 3,9 - 5,8 min und einer zweiten langsameren Phase zwischen 2,4 und 3,6 h [Müller et al., 1998 und Hamm et al., 1994].

### 6.4.2.1. Relaxivität

Ferucarbotran besitzt aufgrund einer 10-fach höheren T2-Relaxivität ( $R_2=1901 \times \text{mmol}^{-1} \times \text{s}^{-1}$ ) gegenüber der T1-Relaxivität ( $R_1=201 \times \text{mmol}^{-1} \times \text{s}^{-1}$ ) einen überwiegenden T2-Effekt. Nach Aufnahme der Substanz durch das retikuloendotheliale System (RES) der Leber kommt es in T2-gewichteten Sequenzen zu einem starken und lang andauernden Signalabfall. Aufgrund der zusätzlich relativ hohen T1-Relaxivität führt Ferucarbotran vorübergehend zu einem Signalintensitätsanstieg auf T1-gewichteten Sequenzen und kann daher auch für die Kontrastmitteldynamik eingesetzt werden.

### 6.4.2.2. Läsionserkennung

Durch die passagere Signalintensitätserhöhung in der KM-Dynamik mittels T1-gewichteten Sequenzen verbessert Ferucarbotran die Detektion von Leberläsionen und erlaubt eine Aussage bezüglich des Vaskularisationsgrades, was eine weitere Charakterisierung der Läsionen ermöglicht. Wichtiger zur Läsionsdetektion ist jedoch die Signalintensitätsminderung in T2-gewichteten Sequenzen.

### 6.4.2.3. Leberspezifische Phase

Da die Eisenoxidpartikel schnell durch die Lebermakrophagen phagozytiert werden, ist bereits nach 10 min und bis zu 7 Stunden nach Gabe von Ferucarbotran eine Bildakquisition in der Kupferzellphase möglich. Dazu werden in der Regel konventionelle T2-gewichtete Turbospinecho-Sequenzen durchgeführt. Hierdurch ist eine komplette Leberdiagnostik in einer kurzen Untersuchungszeit möglich [Reimer und Balzer, 2003]. Nach 7-10 Tagen erreicht die Signalintensität der Leber wieder ihren Ausgangswert.

## 6.5. Verarbeitung der Bilddaten

Sämtliche Bilddaten wurden sowohl auf Röntgenfilmen als auch digital archiviert. Die digitalen Bilddaten wurden für eine verblindete Auswertung vorbereitet. Dabei wurde für die Bilddemonstration eine spezielle, eigens programmierte Software benutzt, die simultan sowohl die nativen T1- und T2-gewichteten als auch die KM-verstärkten Sequenzen in identischer Schichtposition darstellte. Die Bilddaten waren anonymisiert und der Auswerter, ein erfahrener Radiologe mit langjähriger Erfahrung auf dem Gebiet der Leber-MRT mit beiden verwendeten Kontrastmitteln, hatte keinerlei Informationen bezüglich Alter, Geschlecht oder Klinik des Patienten. Neben der Änderung der Fenstereinstellungen

konnten mit dieser Software auch Größenmessungen und Vergrößerungen der Bilddaten durchgeführt werden.

Es wurden insgesamt vier verschiedene Datensätze (Readings) randomisiert. Zur Vermeidung von systematischen Fehlern oder Einflüssen durch Wiedererkennen der Bilddaten wurden die Reihenfolge der Patientenpräsentation für jedes Reading randomisiert sowie ein Zeitintervall von mindestens einer Woche zwischen den verschiedenen Auswertungen eingehalten.

Dabei wurden in Reading 1 native T1- und T2-gewichtete Bilder und Bilder der dynamischen Phase nach Gabe von Gd-BOPTA ausgewertet. In Reading 2 wurden native T1- und T2-gewichtete Bilder und Bilder der dynamischen Phase nach Gabe von Ferucarbotran analysiert. Reading 3 beinhaltete die Analyse der nativen T1- und T2-gewichteten Bildgebung, der Bilder der dynamischen Phase nach Gabe von Gd-BOPTA sowie der hepato-spezifischen Phase nach KM. In Reading 4 erfolgte die Auswertung der nativen T1- und T2-gewichteten Sequenzen sowie der Bilder der dynamischen und hepato-spezifischen Phase nach Gabe von Ferucarbotran.

## **6.6. Bildanalyse**

Für die Analyse der Bilddaten wurden für jeden Datensatz individuelle Auswertebögen verwendet (siehe Anhang). Durch den Auswerter wurden für jeden Patienten und jeden Datensatz die Qualität der Untersuchungen bezüglich der Beurteilbarkeit evaluiert. Unterteilt wurde hier in vier verschiedene Qualitätsstufen („poor“, „sufficient“, „good“ und „excellent“). Dabei wurden bei der statistischen Auswertung Daten, die als „schlecht“, also „poor“ eingestuft wurden, nicht berücksichtigt. Zusätzlich wurde die Gesamtzahl der gefundenen Läsionen dokumentiert. Jede Läsion wurde hinsichtlich ihrer Größe, Lokalisation und der Signalintensität in den Nativsequenzen auf Auswertungsbögen (siehe Anhang) eingetragen. Waren mehr als acht Läsionen vorhanden, wurden lediglich die acht größten berücksichtigt. Ferner wurden die Läsionen hinsichtlich ihrer Vaskularisation in der Kontrastmitteldynamik und bezüglich der Signalintensität in der hepato-spezifischen Phase nach Kontrastmittelgabe beurteilt. Schließlich musste für jede Läsion eine definitive Diagnose gestellt werden.



## **6.7. Statistische Auswertung**

Zur Analyse der statistischen Unterschiede hinsichtlich der Anzahl der mit den verschiedenen Untersuchungstechniken detektierten Läsionen wurde ein Student t-Test durchgeführt. Hinsichtlich der diagnostischen Aussagekraft der unterschiedlichen Untersuchungstechniken zur Detektion des hepatozellulären Karzinoms wurde ein Chi-Quadrat-Test (exakter Test nach Fisher) durchgeführt. Für die statistische Auswertung wurde dabei ein kommerziell erhältliches Computerprogramm (GraphPad Prism version 5.00, GraphPad Software, San Diego, California, USA) verwendet. Für jede Auswertung wurde ein p-Wert kleiner 0,05 als statistisch signifikant angesehen.

## 7. Ergebnisse

### 7.1. Bildqualität

Bei der Beurteilung der Bildqualität wurden in Reading 1, bei dem neben den nativen Aufnahmen auch die Kontrastmitteldynamik nach Gabe von Gd-BOPTA ausgewertet wurde, acht Studien als „excellent“, 34 als „good“ und eine Studie als „sufficient“ bewertet.

In Reading 2, in welchem die nativen Bilddaten und die dynamische Untersuchung nach Gabe von Ferucarbotran untersucht wurden, wurde die Bildqualität in 33 Studien als „good“ und in 10 Fällen als „sufficient“ eingestuft. Keine Studie wurde als „excellent“ bewertet.

Bezüglich Reading 3, bei dem neben den nativen Sequenzen auch die dynamischen Untersuchungen und die Sequenzen in der hepatobiliären Phase nach Gabe von Gd-BOPTA ausgewertet wurden, ergab die Bewertung der Bildqualität in 11 Fällen „excellent“, in 31 Fällen „good“ und in einem Fall „sufficient“.

In Reading 4, bei dem es sich um die Auswertung der nativen Sequenzen, der Kontrastmitteldynamik und der hepato-spezifischen Phase nach Gabe von Ferucarbotran handelte, wurde die Bildqualität viermal als „excellent“, 31 Mal als „good“ und achtmal als „sufficient“ bewertet. In keiner Auswertung wurde die Bildqualität als „poor“ bewertet, somit wurden alle Studien in die weitere Evaluation eingeschlossen (siehe Diagramm 1).

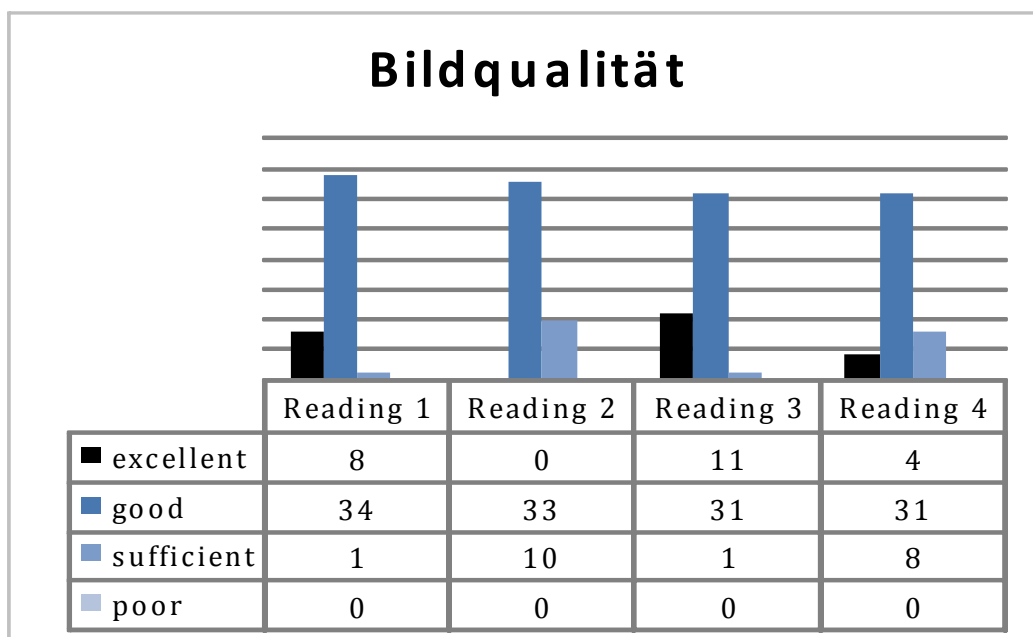


Diagramm 1: Bildqualität

## 7.2. Gesamtanzahl der vorliegenden Läsionen

Unter Kenntnis des Alters, des Geschlechts, der Klinik und Anamnese sowie von Laborwerten und Ergebnissen der histologischen Untersuchungen sowie anderer bildgebender Verfahren wie beispielsweise der Sonographie und den durchgeführten Verlaufskontrollen wurden insgesamt 211 Leberläsionen bei den 43 in diese Studie eingeschlossenen Patienten von den Studienleitern bestimmt. Dabei wurden folgende Diagnosen in der Zusammenschau mit allen vorliegenden Informationen festgelegt: drei solitäre Adenome, 15 Adenome in Patienten mit Leberzelladenomatose, 76 hepatozelluläre Karzinome, 16 noduläre regenerative Hyperplasien, 43 fokal noduläre Hyperplasien, fünf Hämangiome, 41 Zysten, acht Hämangioendotheliome und vier Metastasen (siehe Diagramm 2).

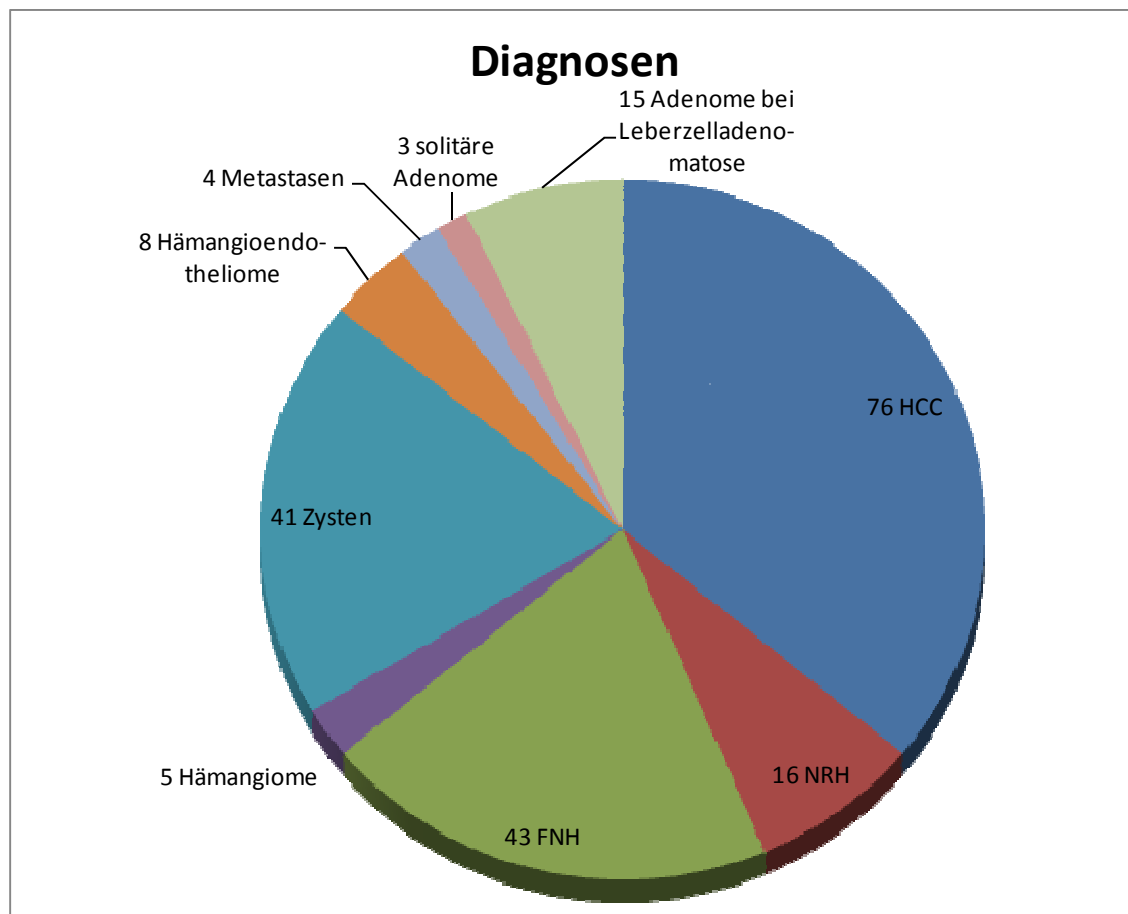
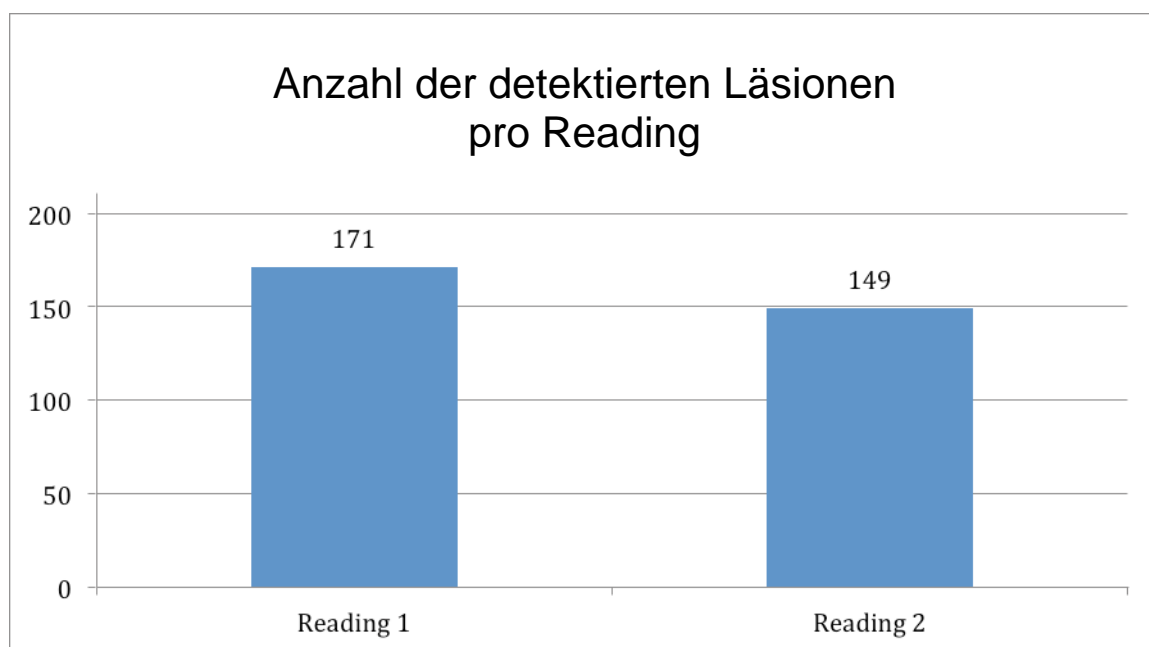


Diagramm 2: Diagnosen

### 7.3. Gesamtanzahl der detektierten Läsionen in der KM-Dynamik

Die Auswertung der Bilddatensätze, in denen die nativen Bildsequenzen und die dynamischen Kontrastmittelserien nach Applikation von Gd-BOPTA bewertet wurden, (Reading 1) ergab eine maximale Anzahl von 171 der insgesamt 211 definierten Läsionen, entsprechend einer Detektionsrate von 81%.

Demgegenüber ergab die Auswertung der Bilddatensätze, in denen die Nativsequenzen und die dynamischen KM-verstärkten Sequenzen nach Gabe von Ferucarbotran (Reading 2) gezeigt wurden, eine Gesamtanzahl von 149 von insgesamt 211 Läsionen, entsprechend einer Detektionsrate von 71%. (siehe Diagramm 3).



**Diagramm 3: Anzahl der detektierten Läsionen pro Reading.**

In direktem, intraindividuellem Vergleich der beiden unterschiedlichen dynamischen KM-verstärkten Untersuchungstechniken bezüglich der Gesamtanzahl der detektierten Läsionen ergibt sich nach statistischer Analyse mittels gepaartem t-Test ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,03.

#### 7.4. Gesamtanzahl der detektierten Läsionen in der KM-Dynamik und der hepato-spezifischen Phase

Die Auswertung der Bilddatensätze, bei denen sowohl die Nativsequenzen als auch die KM-verstärkten Sequenzen der KM-Dynamik und der leberspezifischen Phase nach Gabe von Gd-BOPTA (Reading 3) demonstriert wurden, ergab eine Gesamtanzahl an detektierten Läsionen von 185 von insgesamt 211 Herden. Dies entspricht einer Detektionsrate von 88%.

Die Analyse der entsprechenden Bilddatensätze bei denen native und KM-verstärkte Sequenzen inklusive der KM-Dynamik und der leberspezifischen Phase nach Gabe von Ferucarbotran (Reading 4) gezeigt wurden, ergab eine Gesamtzahl von 159 detektierten Läsionen, entsprechend einer Detektionsrate von 75%.

Im intraindividuellen Vergleich der beiden KM-verstärkten Untersuchungstechniken unter Einbeziehung der hepato-spezifischen Phase ergibt sich nach statistischer Analyse mittels gepaartem t-Test ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,016 (siehe Diagramm 4).

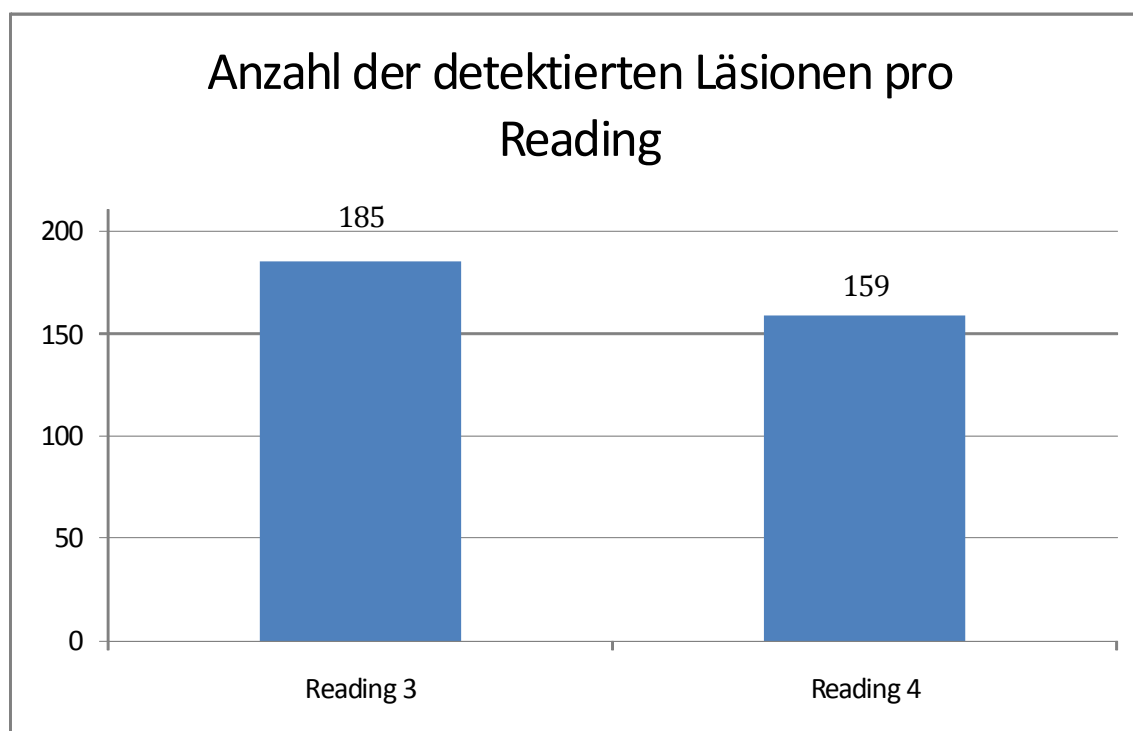


Diagramm 4: Anzahl der detektierten Läsionen pro Reading.

## **7.5. Einfluss der hepatospezifischen Phase auf die Anzahl der detektierten Läsionen**

Der intraindividuelle Vergleich der nativen Untersuchungstechnik und der KM-Dynamik nach Gabe von Gd-BOPTA (Reading 1) mit der Untersuchungstechnik, die neben der nativen Sequenzen und der KM-Dynamik auch die hepatospezifische Phase nach Gabe von Gd-BOPTA beinhaltet (Reading 3) ergab nach gepaartem t-Test mit einem p-Wert von 0,01 einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl der detektierten Läsionen (Reading 1: 171 / Reading 3: 185).

Demgegenüber zeigte der intraindividuelle Vergleich der nativen und dynamischen KM-Serie (Reading 2) mit der nativen, dynamischen und hepatospezifischen Phase nach Gabe von Ferucarbotran (Reading 4) gemäß gepaartem t-Test mit einem p-Wert von 0,07 keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl der detektierten Läsionen (Reading 2: 149 / Reading 4: 159).

## **7.6. Eigenschaften der beiden Kontrastmittel zur Diagnose des HCC**

Bei dem vorliegenden Patientengut wurden in der Zusammenschau aller zur Verfügung stehenden Informationen im Sinne von bildgebenden Verfahren, Klinik und Laborparametern insgesamt 76 hepatozelluläre Karzinome diagnostiziert. Hinsichtlich der Detektion der HCC-Herde ergaben sich für die verschiedenen KM-verstärkten Untersuchungsmethoden folgende Ergebnisse:

Bei der Auswertung der nativen und KM-verstärkten Bilddaten nach Gabe von Gd-BOPTA wurden 60 der vorhandenen 76 HCC-Herde richtig positiv detektiert. 128 Läsionen wurden dabei als richtig negativ eingestuft. Mit dieser Untersuchungstechnik ergaben sich eine Sensitivität von 0,79 und eine Spezifität von 0,95 bei einem positiven prädiktiven Wert von 0,90 und einem negativen prädiktiven Wert von 0,89.

Die Evaluation der nativen Sequenzen und der KM-Dynamik nach Gabe von Ferucarbotran ergab eine richtig positive Detektion von 27 der 76 vorhandenen HCC-Herde mit 130 richtig negativ eingestuften Herden. Daraus ergeben sich eine Sensitivität von 0,36 und eine Spezifität von 0,96 bei einem positiven prädiktiven Wert von 0,84 und einem negativen prädiktiven Wert von 0,73.

Mittels nativer Sequenzen, der KM-Dynamik und den Sequenzen in der hepatospezifischen Phase nach Gabe von Gd-BOPTA (Reading 3) wurden 63 der 76 HCC-Herde richtig positiv diagnostiziert. 116 Läsionen wurden als richtig negativ bezüglich eines HCC

eingestuft. Für diese Untersuchungstechnik ergeben sich dadurch eine Sensitivität von 0,83 und eine Spezifität von 0,86 bei einem positiven prädiktiven Wert von 0,77 und einem negativem prädiktiven Wert von 0,90.

Bei der Auswertung der nativen Sequenzen in Kombination mit der KM-Dynamik und den Sequenzen in der hepato-spezifischen Phase nach Gabe von Ferucarbotran wurden 36 der 76 HCC-Herde richtig positiv detektiert. 113 Läsionen wurden richtig negativ nicht als HCC gewertet. Für diese Untersuchungstechnik ergeben sich somit eine Sensitivität von 0,47 und eine Spezifität von 0,84 bei einem positiven prädiktiven Wert von 0,62 und einem negativen prädiktiven Wert von 0,74. Eine Übersicht der Ergebnisse ist in Tab. 4 zu finden.

	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>	<b>pos. präd. Wert</b>	<b>neg. präd. Wert</b>
<b>Reading 1</b>	0,79	0,95	0,90	0,89
<b>Reading 2</b>	0,36	0,96	0,84	0,73
<b>Reading 3</b>	0,83	0,86	0,77	0,90
<b>Reading 4</b>	0,47	0,84	0,62	0,74

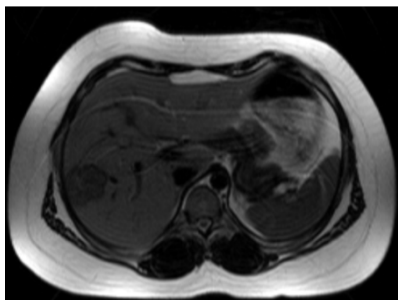
**Tabelle 4: Übersicht der Ergebnisse**

## 7.7. Bildbeispiele

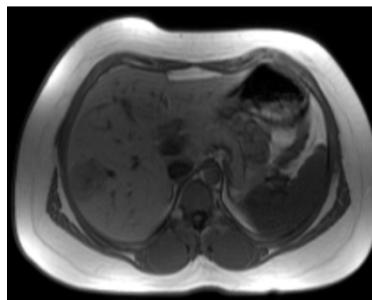
### 7.7.1. Noduläre regenerative Hyperplasie

32-jährige weibliche Patientin mit Adipositas und Steatosis hepatis sowie abgelaufener Hepatitis im Rahmen einer NASH. Sonographisch unklare Raumforderung im Bereich des rechten Leberlappens.

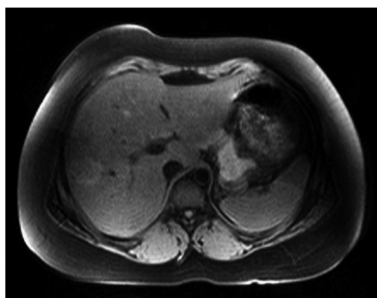
#### Native Bildgebung



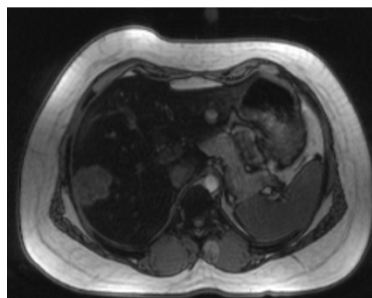
T2



T1



T1 fs

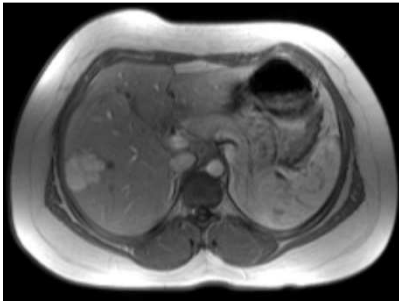


opposed-phase

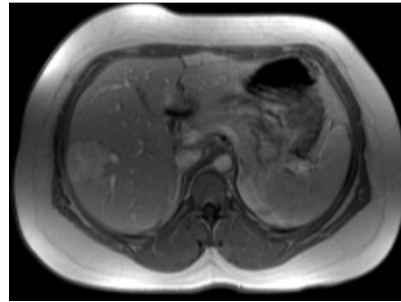
In der nativen T2-gewichteten Sequenz zeigt sich eine scharf berandete Raumforderung in Segment 7 subkapsulär mit flau hyperintensiven Anteilen. In der korrespondierenden T1-gewichteten Sequenz stellt sich die Raumforderung homogen hypointens dar.

In der T1-gewichteten Sequenz mit Fettsättigung sowie der opposed-phase kommt es zu einem Signalintensitätsabfall des Lebergewebes aufgrund einer ausgeprägten diffusen Verfettung. Dadurch zeigt die Läsion eine flau hyperintense Signalintensität zum umgebenden verfetteten Lebergewebe.



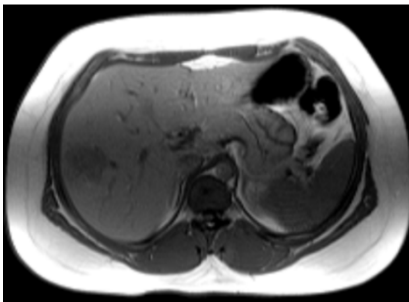
**KM-Dynamik****Gd-BOPTA**

T1 art

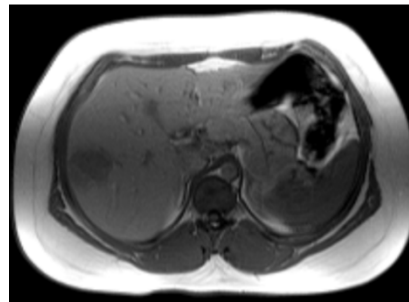


T1 pv

In der arteriellen Phase nach Gabe von Gd-BOPTA zeigt die Läsion eine deutliche und homogene Anreicherung des Kontrastmittels. In der portalvenösen Phase weist die Läsion weiterhin eine vermehrte Kontrastmittelanreicherung im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe auf.

**Ferucarbotran**

T1 art

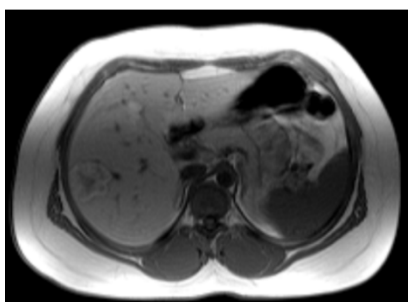


T1 pv

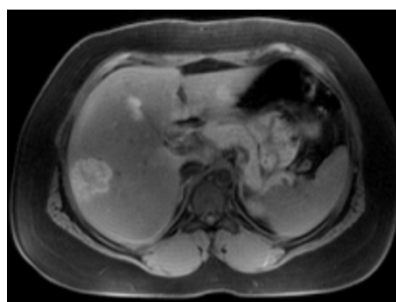
Nach Gabe von Ferucarbotran lässt sich in der arteriellen Phase allenfalls in der Peripherie der Läsion ein diskret hyperintenses Signal als Hinweis auf eine Hypervaskularisation erkennen. Die überwiegenden Anteile der Läsion stellen sich ähnlich wie in der nativen T1-gewichteten Sequenz homogen hypointens dar. Auch in der portalvenösen Phase lässt sich in der Läsion keine signifikante Kontrastmittelanreicherung nachweisen.

## Hepatospezifische Phase

### Gd-BOPTA



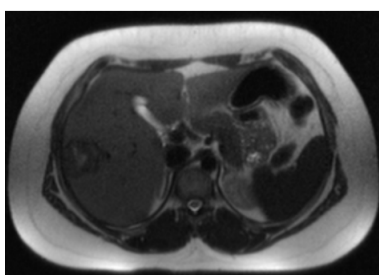
T1 hb



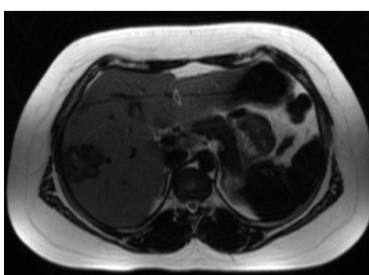
T1 fs hb

In den T1-gewichteten und T1-gewichteten fettgesättigten Aufnahmen nach Gabe von Gd-BOPTA stellt sich die Läsion betont in der Peripherie hyperintens dar. Dies basiert auf einer vermehrten Kontrastmittelaufnahme in der Raumforderung, die aus differenzierten Hepatozyten besteht und somit als benigner lebereigener Tumor, wie beispielsweise eine noduläre regenerative Hyperplasie, identifiziert werden kann.

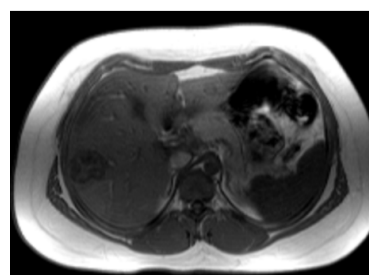
### Ferucarbotran



HASTE Kupfferzell-Phase



T2 Kupfferzell-Phase



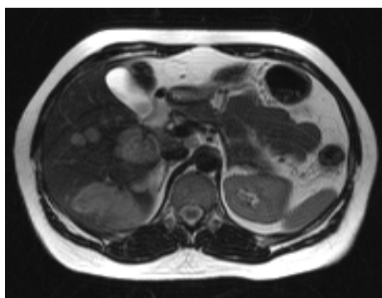
T1 Kupfferzell-Phase

Auch nach Gabe von Ferucarbotran ist in den T2-gewichteten und T1-gewichteten Sequenzen eine vermehrte Kontrastmittelanreicherung nachweisbar, die sich in diesem Fall als Signalintensitätsabfall erkennen lässt. Aufgrund der fehlenden Darstellung der Hypervaskularisation in der Kontrastmitteldynamik nach Ferucarbotran-Gabe lässt sich die Läsion mit diesem Kontrastmittel nur schwer differentialdiagnostisch einordnen.

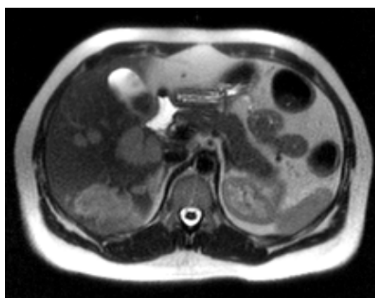
### 7.7.2. Leberzelladenomatose

44-jährige weibliche Patientin mit dumpfem Druckgefühl im rechten Oberbauch bei langjähriger Einnahme oraler Kontrazeptiva. Sonographischer Zufallsbefund multipler hepatischer Raumforderungen. Es erfolgte eine weitere Abklärung der Befunde unter dem Verdacht einer hepatischen Metastasierung.

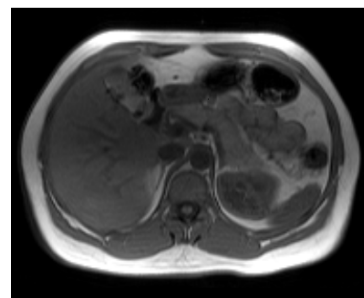
#### Native Bildgebung



T2-HASTE



T2-TSE

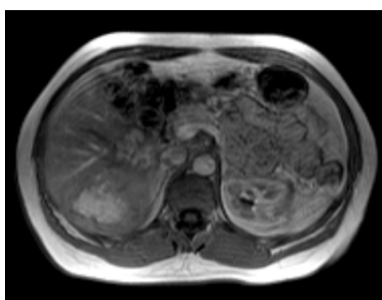


T1

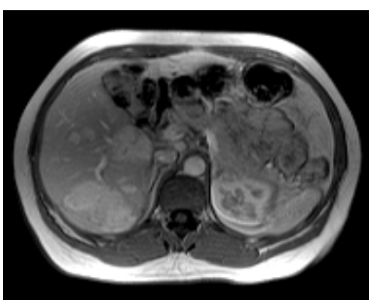
In der nativen T2-gewichteten HASTE- und TSE-Sequenz sind in Segment 5 und 6 des rechten Leberlappens zwei ca. 1 cm messende und zwei mehrere Zentimeter messende Raumforderungen mit hyperintensem Signal abgrenzbar. Auf den korrespondierenden T1-gewichteten Sequenzen stellen sich die Läsionen isointens bis hypointens zum umgebenden Lebergewebe dar.

#### Kontrastmitteldynamik

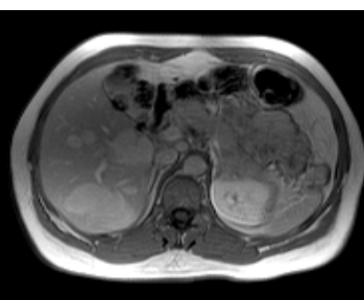
##### Gd-BOPTA



T1 art



T1 pv

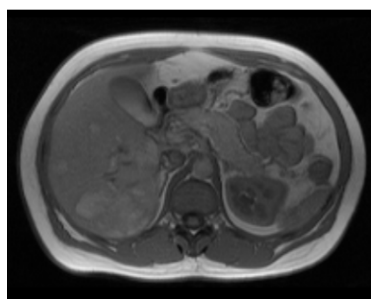


T1 equil

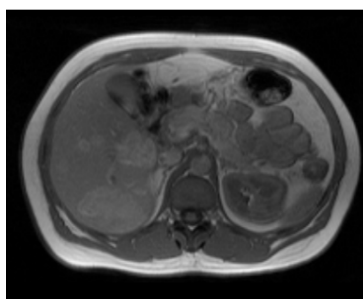
In der arteriellen Phase nach Gabe von Gd-BOPTA weisen die Läsionen eine deutliche z.T. etwas irreguläre Kontrastmittelaufnahme auf. In der portalvenösen Phase zeigen die Herde ein zunehmend homogen hyperintenses Signal vereinbar mit einer persistierenden Kontrastmittelaufnahme. In der Äquilibriumphase stellen sich die Herde zunehmend

isointens zum umgebenden Lebergewebe dar. Die Läsionen selbst weisen eine relativ homogene Binnenstruktur auf. Ein Auswaschen des Kontrastmittels ist nicht zu erkennen.

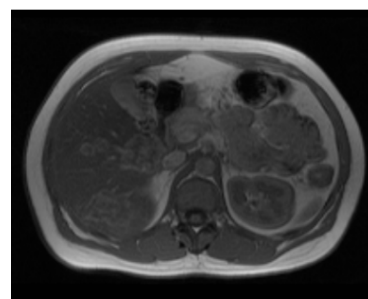
### **Ferucarbotran**



T1 art



T1 pv

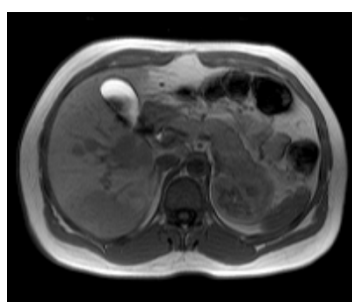


T1 equil

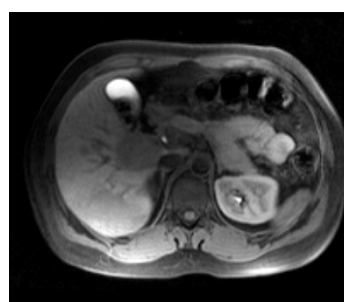
Auch in der arteriellen Phase nach Gabe von Ferucarbotran stellen sich die Herde mit einer deutlichen Kontrastmittelaufnahme als Hinweis auf eine Hypervaskularisation dar. Die Signalintensität ist jedoch im Vergleich zur arteriellen Phase nach Gabe von Gd-BOPTA inhomogener und geringer. In der portalvenösen Phase stellen sich die Herde zunehmend homogen hyperintens zum umgebenden Lebergewebe dar. Dabei ist das hyperintense Signal im Vergleich zur portalvenösen Phase mit Gd-BOPTA rein qualitativ geringer ausgeprägt. In der Äquilibriumphase lässt sich bereits ein diffuser Signalintensitätsabfall des normalen Lebergewebes erkennen. Die Leberläsionen stellen sich in Relation mit irregulär iso- bis hyperintensem Signal dar.

### **Hepatospezifische Phase**

#### **Gd-BOPTA**



T1 hb

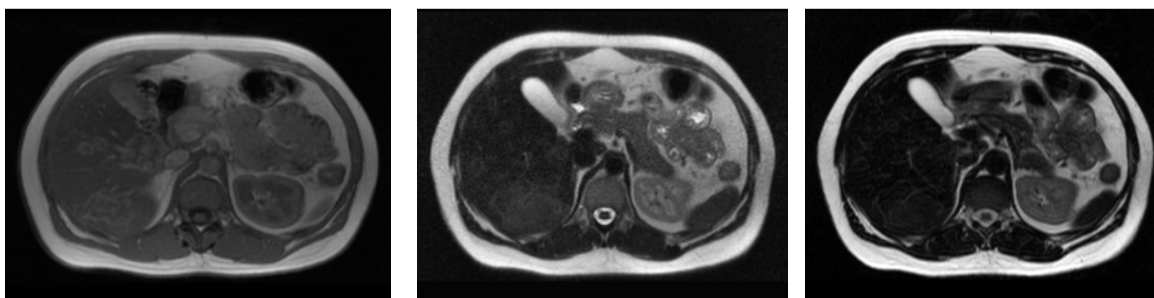


T1 fs hb

Auf den T1-gewichteten und T1-gewichteten Sequenzen mit Fettsättigung in der hepatobiliären Phase kommen die Raumforderungen diffus hypointens zum umgebenden Lebergewebe zur Darstellung. Dies könnte prinzipiell ein Hinweis darauf sein, dass die Raumforderungen nicht aus nativem Lebergewebe aufgebaut sind. Wichtig ist es in diesem

Kontext jedoch zu wissen, dass Leberzelladenome in ihrer feingeweblichen Zusammensetzung zwar aus differenzierten Leberzellen bestehen, jedoch keine Gallenwege enthalten. Dies bedeutet, dass in Leberzelladenomen Gd-BOPTA nicht über den energieabhängigen Anionentransporter biliär ausgeschieden werden kann. Demgegenüber reichert normales Lebergewebe in der hepatobiliären Phase aufgrund der Ausscheidung in die Gallenwege vermehrt Gd-BOPTA an. Zur Diagnosestellung ist daher bei Leberzelladenomen die Beurteilung der KM-Dynamik entscheidend. Die arterielle, homogene Hypervaskularisation und die zunehmende Signalintensitätsangleichung in der Äquilibriumphase sind Eigenschaften, wie sie beim Leberzelladenom typisch sind. Gegenüber einem HCC lässt sich das Adenom aufgrund des fehlenden Auswaschens des Kontrastmittels und des fehlenden Pseudokapsel-Phänomens differenzieren.

### Ferucarbotran



T1 Kupfferzell-Phase

HASTE Kupfferzell-Phase

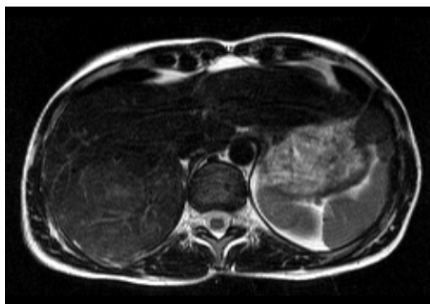
T2-TSE Kupfferzell-Phase

Auf den T1-gewichteten Aufnahmen nach Gabe von Ferucarbotran lässt sich innerhalb der Läsionen ein Signalintensitätsabfall vergleichbar zum umgebenden Lebergewebe erkennen. Lediglich in der Peripherie der Läsionen ist ein gering hyperintenses Signal erkennbar. Sowohl in den HASTE- als auch in den T2-TSE-Sequenzen stellen sich die Läsionen mit diffus hypointensem Signal dar. Das heißt, die Läsionen weisen einen hohen Anteil funktionierender Kupfferzellen auf. Auch mit diesem Kontrastmittel ist somit die Diagnose eines Leberzelladenoms möglich.

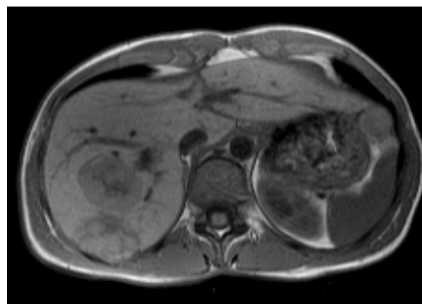
### 7.7.3. Fokal noduläre Hyperplasie

45-jährige weibliche Patientin ohne klinische Symptome. In der Sonographie Nachweis mehrerer unklarer Raumforderungen des rechten Leberlappens.

#### Native Bildgebung



T2 nativ

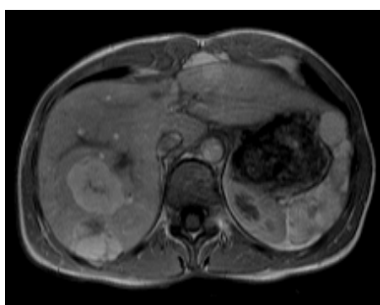


T1 nativ

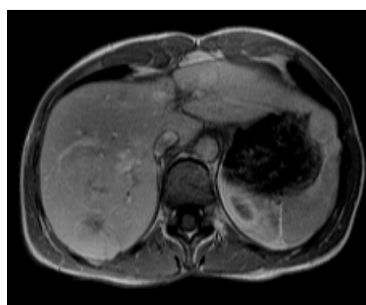
In der nativen T2-gewichteten Bildgebung kommen innerhalb des rechten Leberlappens dorsal zwei Raumforderungen mit flau hyperintensem Signal zur Darstellung. Innerhalb der weiter ventral gelegenen Läsion ist ein Areal mit vermehrt hyperintensem Signal zu erkennen. In den korrespondierenden T1-gewichteten Sequenzen stellen sich die Läsionen zum Teil isointens, zum Teil mit flau hypointensem Signal dar. Insbesondere in der weiter ventral gelegenen Läsion sind zentral sternförmig konfigurierte, hypointense Anteile nachweisbar.

#### KM-Dynamik

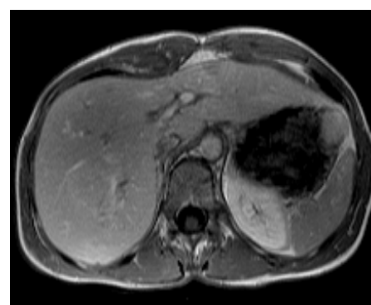
##### Gd-BOPTA



T1 art



T1 pv

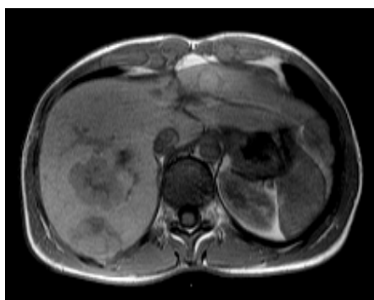


T1 equil

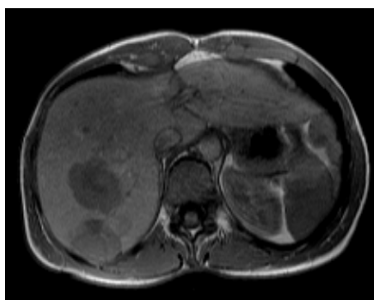
In der arteriellen Phase nach Gabe von Gd-BOPTA zeigen beide Raumforderungen eine deutliche und im Wesentlichen homogene Kontrastmittelanreicherung. Lediglich die zentralen Tumoranteile stellen sich weiterhin hypointens dar. Bereits in der portalvenösen Phase hat sich die Kontrastmittellaffinität zunehmend der des normalen Lebergewebes

angeglichen. Die zentralen Anteile sind weiterhin hypointens abgrenzbar. In der Äquilibriumphase sind die Raumforderungen nur noch schwer vom umgebenden normalen Lebergewebe zu differenzieren. In dieser Phase zeigen auch die zentralen Tumoranteile eine Kontrastmittelaффinität.

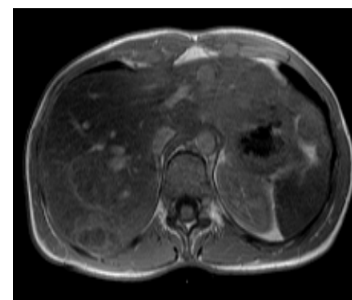
### Ferucarbotran



T1 art



T1 pv

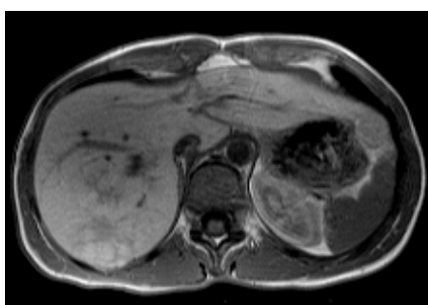


T1 equil

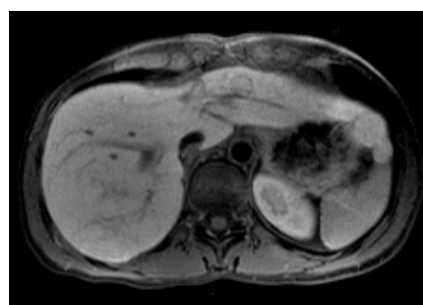
In der arteriellen Phase nach Gabe von Ferucarbotran lässt sich die Hypervaskularisation der Raumforderungen nicht in dem Maße erkennen wie mit Gd-BOPTA. Bereits in der portalvenösen Phase und ausgeprägter noch in der Äquilibriumphase zeigt sich ein Signalintensitätsabfall der Läsionen im Sinne einer vermehrten KM-Anreicherung in den Kupffer-Zellen.

### Hepatospezifische Phase

#### Gd-BOPTA



T1 hb

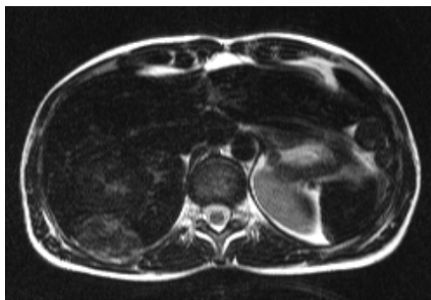


T1 fs hb

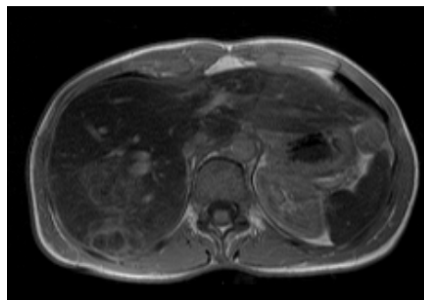
In der hepatobiliären Phase nach Gabe von Gd-BOPTA ist auf den T1-gewichteten und T1-gewichteten fettgesättigten Sequenzen in der Peripherie eine vermehrte Signalintensität gegenüber den nativen T1-gewichteten Sequenzen zu erkennen. Die vermehrte KM-Anreicherung in den Spätaufnahmen erklärt sich durch die feingewebliche Zusammensetzung der FNH. Im Gegensatz zu Leberzelladenomen enthalten fokale noduläre Hyperplasien primitive Gallenwege, die jedoch keinen Anschluss an die großen

ableitenden Gallenwege aufweisen. Das heißt, das von den Leberzellen sezernierte Gd-BOPTA ist verlängert in den primitiven Gallenwegen nachweisbar, was die hohe Signalintensität in den Spätaufnahmen begründet und darüber hinaus ein wesentliches Merkmal für die Diagnosestellung mit diesem Kontrastmittel ist.

### **Ferucarbotran**



T2 Kupferzell-Phase



T1 Kupferzell-Phase

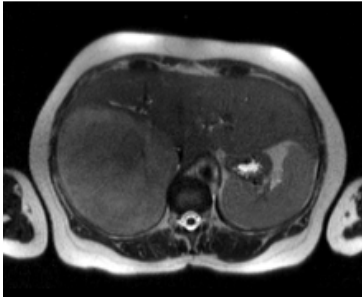
In den T2- und T1-gewichteten Sequenzen in der hepatospezifischen Phase nach Gabe von Ferucarbotran lässt sich ebenfalls eine vermehrte Anreicherung in den Läsionen erkennen, die sich jedoch bei diesem Kontrastmittel als Hypointensität widerspiegelt. Die Läsionen lassen sich also ebenfalls als benigne lebereigene Tumoren diagnostizieren. Die deutlich schlechter erkennbare Hypervaskularisation der Läsion erschwert jedoch die Diagnosestellung, die vermutlich im Wesentlichen auf der Morphologie mit der typischen zentralen Narbe beruht.



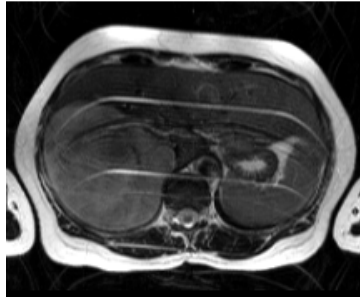
### 7.7.4. Metastase eines Aderhautmelanoms

71-jährige Patientin mit bekanntem Aderhautmelanom. Im Verlauf neu aufgetretener Anstieg der Transaminasen und Schmerzen im rechten Oberbauch.

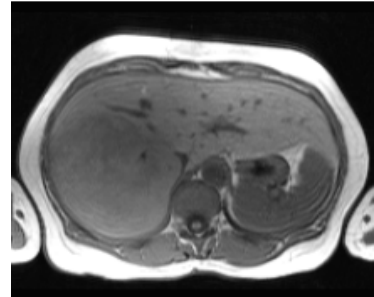
#### Native Bildgebung



HASTE



T2

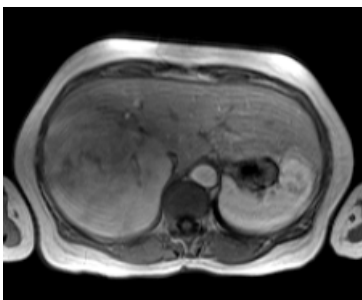


T1

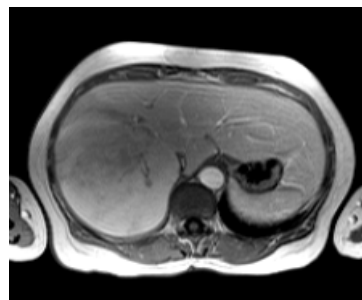
In den nativen T2-gewichteten HASTE- und TSE-Sequenzen zeigt sich eine große, segmentüberschreitende Raumforderung im rechten Leberlappen mit irregulär hyperintensem Signal. Auf den korrespondierenden T1-gewichteten Aufnahmen zeigt die Läsion eine irregulär iso- bis hypointense Signalintensität im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe.

#### KM-Dynamik

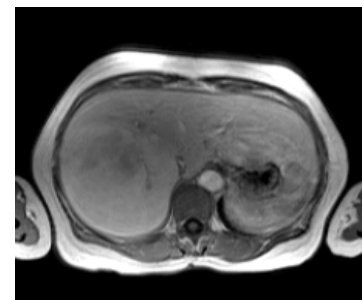
##### Gd-BOPTA



T1 art



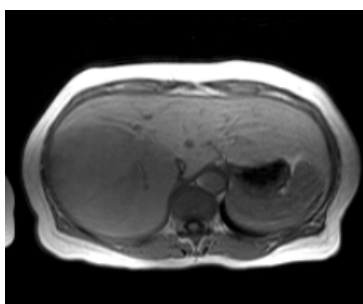
T1 pv



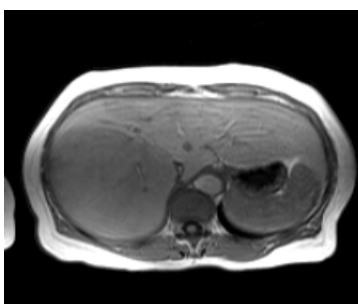
T1 equil

In der arteriellen Phase nach Gabe von Gd-BOPTA weist die Raumforderung eine deutliche, jedoch inhomogene Kontrastmittellaffinität auf, die sich auch in der portalvenösen Phase nachweisen lässt. In der Äquilibriumphase zeigen einige Tumoranteile bereits ein Auswaschen des Kontrastmittels, was als Hinweis für eine Malignität gewertet werden kann.

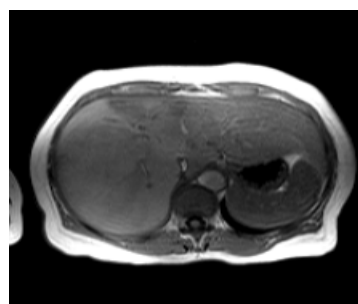
### Ferucarbotran



T1 art



T1 pv

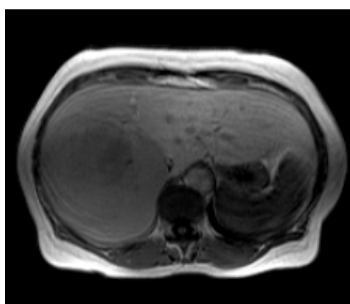


T1 equil

Nach Gabe von Ferucarbotran lässt sich erneut die Kontrastmittelaufnahme in der arteriellen und portalvenösen Phase deutlich schlechter erkennen als mit den Sequenzen nach Gd-BOPTA. Auch in der Äquilibriumphase stellt sich die Raumforderung persistierend mit irregulärem Signal dar.

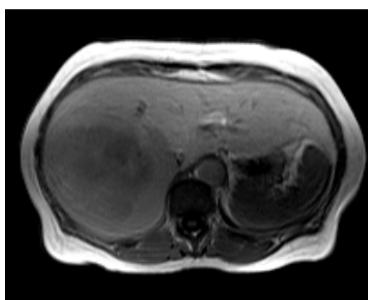
### Hepatospezifische Phase

#### Gd-BOPTA

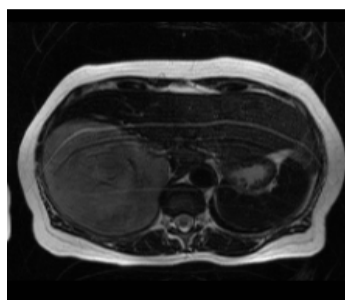


T1 hb

In der T1-gewichteten Sequenz in der hepatospezifischen Phase nach Gd-BOPTA stellt sich die Raumforderung hypointens zum umgebenden Lebergewebe dar. Das heißt, es kommt zu keiner signifikanten Aufnahme des Kontrastmittels in der Läsion. Somit besteht die Raumforderung nicht aus differenzierten Hepatozyten. In Zusammenschau mit dem hohen Signal in den nativen T2-gewichteten Sequenzen und der deutlich irregulären Anreicherung in der KM-Dynamik kann die Diagnose einer Metastase gestellt werden.

**Ferucarbotran**

T1 Kupferzell-Phase



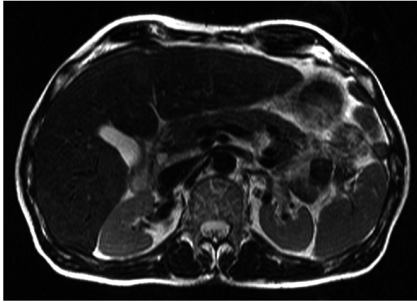
T2 Kupferzell-Phase

Auch nach Gabe von Ferucarbotran lässt sich eine unzureichende Anreicherung des Kontrastmittels in der Raumforderung, typischerweise in den T2-gewichteten Sequenzen erkennen, sodass auch hier die Diagnose einer Metastase gelang.

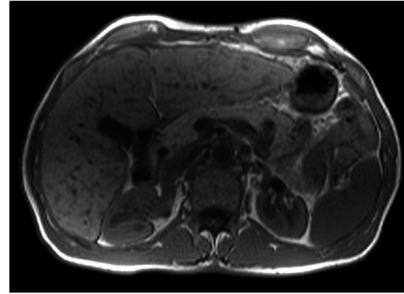
### 7.7.5. Diffuses HCC

67-jähriger männlicher Patient mit Hepatitis-C Virusinfektion. Aktuell Anstieg des AFP-Wertes.

#### Native Bildgebung



T2 nativ

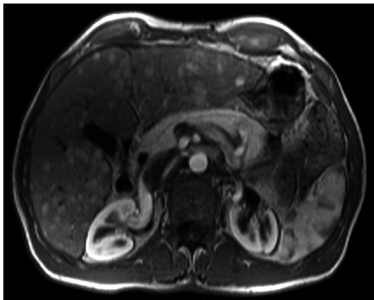


T1 nativ

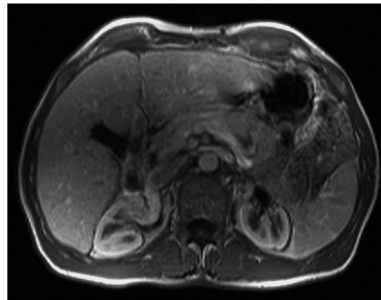
In den nativen T2-gewichteten Sequenzen zeigen sich multiple kleine, sich flau hyperintens zum umgebenden Lebergewebe darstellende Herde innerhalb beider Leberlappen. Diese zeigen in den nativen T1-gewichteten Aufnahmen ein homogen hypointenses Signalverhalten.

#### Kontrastmitteldynamik

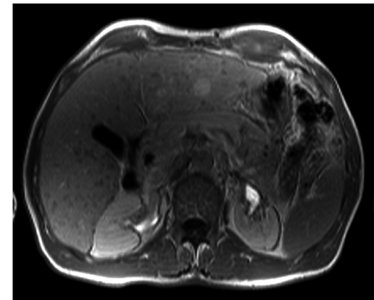
##### Gd-BOPTA



T1 art



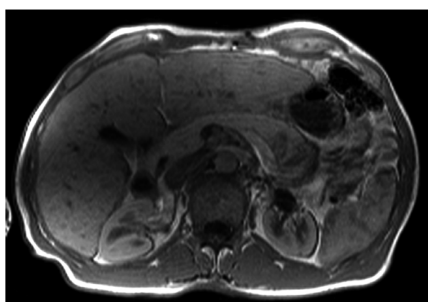
T1 pv



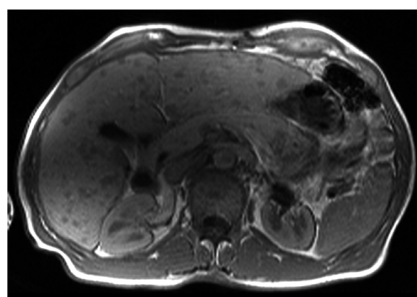
T1 equil

In der arteriellen Phase nach intravenöser Gabe von Gd-BOPTA zeigen die Herde eine deutliche Signalintensitätssteigerung, gefolgt von einem frühen Auswaschen des Kontrastmittels bereits in der portalvenösen Phase. In der Äquilibriumphase ist bei einigen größeren Herden eine verstärkte Anreicherung in der Peripherie zu erkennen, ein sogenanntes „Pseudokapsel-Phänomen“, ein typisches Kennzeichen eines HCC.

### Ferucarbotran



T1 art

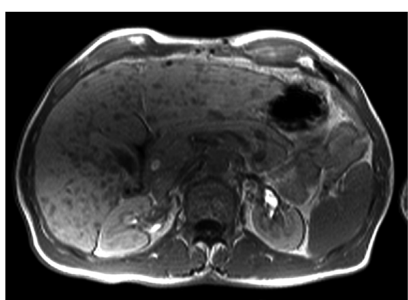


T1 pv

Nach Gabe von Ferucarbotran ist in der arteriellen Ableitung der Kontrastmitteldynamik die Hypervaskularisation der Herde und das anschließende Auswaschen des Kontrastmittels nicht in dem Maße sichtbar wie mit Gd-BOPTA.

### Leberspezifische Spätphase

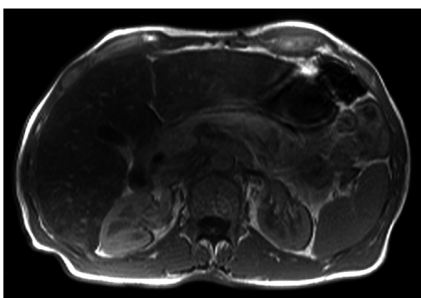
#### Gd-BOPTA



T1 hb

In der hepatospezifischen Phase zeigt das normale Lebergewebe nach Gabe von Gd-BOPTA in den T1-gewichteten Sequenzen eine homogene Signalintensitätssteigerung aufgrund der spezifischen Aufnahme des Kontrastmittels in die Hepatozyten und seine Ausscheidung in die Gallenwege. Nicht lebereigenes Gewebe, wie in diesem Fall die multiplen, diffus verteilten HCC-Herde, stellt sich im Gegensatz dazu hypointens dar, da es das hepatozytenspezifische Kontrastmittel nicht selektiv aufnimmt.

## Ferucarbotran

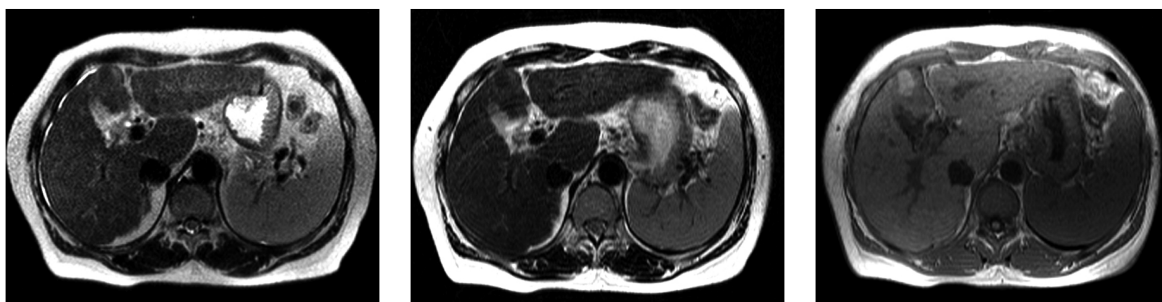


### T2 Kupferzell-Phase

Demgegenüber stellt sich das normale Lebergewebe in der leberspezifischen Phase nach Gabe von Ferucarbotran diffus hypointens auf T2-gewichteten Aufnahmen dar. Dies ist durch die vermehrte Aufnahme des Kontrastmittels in das RES bedingt. Analog zu Gd-BOPTA zeigen auch hier die diffusen HCC-Herde keine Aufnahme des spezifischen Kontrastmittels und setzen sich daher mit hyperintensem Signal gegenüber dem kontrastierten Lebergewebe ab. Betrachtet man die leberspezifische Phase alleine, so kann man lediglich konstatieren, dass die Leber mit multiplen Tumoren durchsetzt ist, die aus nicht lebereigenen bzw. nicht-differenzierten Hepatozyten bestehen. Aufgrund der Information der arteriellen Hypervaskularisation, die die KM-Dynamik mit Gd-BOPTA liefert, kann mit diesem KM die Diagnose eines diffusen HCC gestellt werden. Aufgrund der fehlenden Information der arteriellen Hypervaskularisation in der Untersuchung mit Ferucarbotran kann mit dieser Untersuchungstechnik nur schwer differenziert werden, ob es sich um Metastasen oder einen Befall durch ein HCC handelt. So wurden auch in der verblindeten Auswertung der Daten mit Ferucarbotran fälschlicherweise die Befunde als Metastasen bewertet.

### 7.7.6. HCC mit Hämosiderinablagerungen

#### Native Bildgebung



HASTE

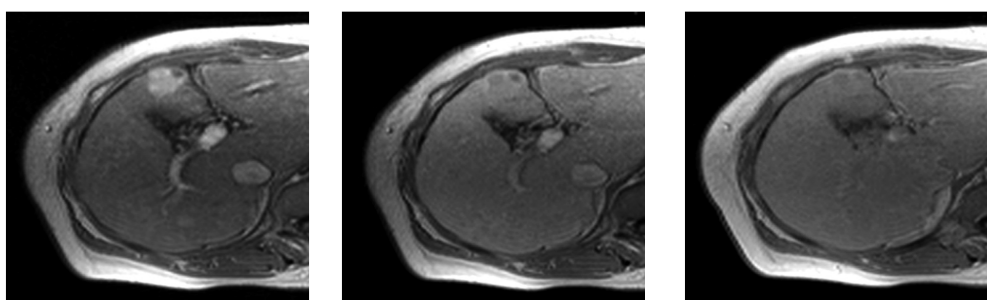
T2

T1

In den nativen T2-gewichteten Sequenzen (HASTE, T2w) ist ventral subkapsulär in Segment 4b unmittelbar angrenzend an das Ligamentum falciforme eine inhomogen hypointense Raumforderung zu erkennen, die in der korrespondierenden nativen T1-gewichteten Sequenz ein deutlich hyperintenses Signal im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe aufweist. Dieses hohe Signal in den nativen T1-gewichteten Sequenzen beruht auf einer vermehrten Hämosiderinablagerung in diesem histologisch gesicherten HCC.

#### KM-Dynamik

##### Gd-BOPTA



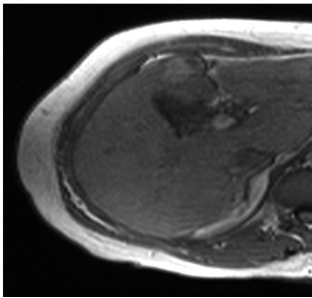
T1 art

T1 pv

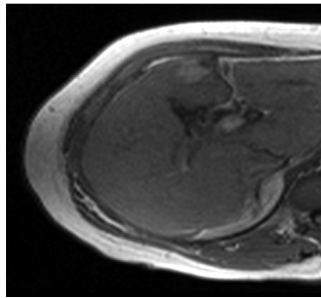
T1 equil

Trotz des erhöhten Signals der Läsion in den nativen T1-gewichteten Sequenzen lässt sich in der Kontrastmitteldynamik nach Gabe von Gd-BOPTA dennoch eine deutliche früharterielle Mehranreicherung der Läsion nachweisen. In der portalvenösen Phase weist die Läsion bereits wieder eine verringerte Signalintensität aufgrund eines Auswaschens des Kontrastmittels auf. In der Äquilibriumphase zeigt sich in der Peripherie der Raumforderung eine Mehranreicherung von Gd-BOPTA im Sinne eines Pseudokapsel-Phänomens, was die Diagnose eines HCC erlaubt.

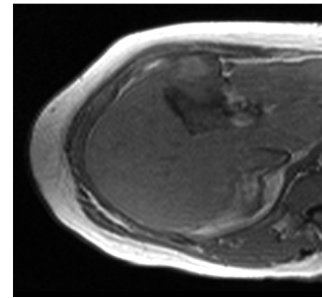
### Ferucarbotran



T1 art



T1 pv

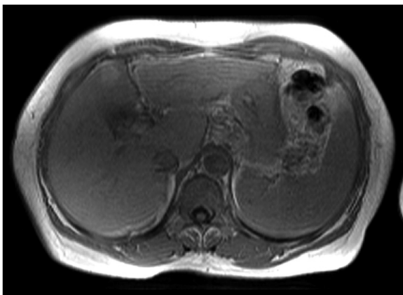


T1 equil

In der Kontrastmittelgabe nach Gabe von Ferucarbotran lässt sich weder die Hypervaskularisation der Läsion, noch das frühe Auswaschen des KM oder die periphere Mehranreicherung nachweisen. Die Diagnostik aufgrund der Kontrastmitteldynamik mittels Ferucarbotran ist in diesem Fall insbesondere durch die Überlagerung durch das hohe Signal der Läsion in den nativen T1-gewichteten Bildern erschwert.

### Hepatospezifische Phase

#### Gd-BOPTA

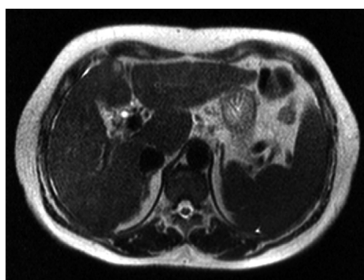


T1 hb

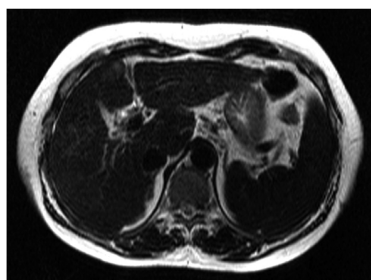
In der hepatospezifischen Phase nach Gabe von Gd-BOPTA lässt sich keine suffiziente Aussage hinsichtlich der Kontrastmittelaaffinität und dadurch über die gewebliche Zusammensetzung der Läsion machen, da auch hier wiederum der hohe Hämösideringehalt der Läsion potenzielle Signalintensitätsänderungen maskiert.



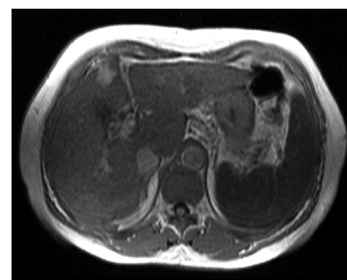
### Ferucarbotran



HASTE Kupfferzell-Phase



T2 Kupfferzell-Phase



T1 Kupfferzell-Phase

Ähnlich verhält es sich in der hepatospezifischen Phase nach Gabe von Ferucarbotran. Zwar sinkt die Signalintensität des normalen Lebergewebes auf den T2-gewichteten Sequenzen homogen ab, wodurch die Läsion etwas besser erkennbar wird, dennoch sind auch hier Signalintensitätsänderungen aufgrund einer vermehrten Kontrastmittelaaffinität nicht valide evaluierbar.

Auch in diesem Fall basiert die Diagnosestellung im Wesentlichen auf der Kontrastmitteldynamik, wobei in der Untersuchung mittels Gd-BOPTA HCC-typische Charakteristika der Läsion nachweisbar waren, in der Untersuchung mit Ferucarbotran diese jedoch nicht eindeutig erkennbar waren. So wurde in der verblindeten Auswertung der Datensätze mit Ferucarbotran die Läsion nicht als HCC sondern fälschlicherweise als hämosiderotischer Knoten bewertet.

## 8. Diskussion

Der Einsatz von Kontrastmitteln in der MRT zur Detektion und Charakterisierung fokaler Leberläsionen ist eine etablierte Untersuchungsmethode [Elsayes et al., 2005 und Semelka et al., 2001].

Dabei sind für die Diagnosestellung in der kontrastmittelverstärkten MRT zwei Faktoren von besonderer Bedeutung, die Vaskularisation der Läsion und der Gehalt an vitalem, natürlichem Lebergewebe, wobei hier insbesondere der Gehalt an vitalen Hepatozyten und Zellen des retikuloendothelialen Systems von Interesse ist.

Beim Einsatz extrazellulärer Kontrastmittel ist es möglich, Unterschiede des Vaskularisationsverhaltens hepatischer Läsionen gegenüber normalem Lebergewebe aufgrund des unterschiedlichen Anreicherungsverhaltens in den verschiedenen Phasen der dynamischen Leberbildgebung zu detektieren und zu charakterisieren. Dabei hat beispielsweise der Einsatz des ersten für die klinische Anwendung zugelassen Gadoliniumkomplexes, Gd-DTPA, gezeigt, dass signifikant mehr Leberläsionen mit Kontrastmittel detektiert werden können als durch rein native MRT-Sequenzen [Unger et al., 1989].

Bei Gd-DTPA handelt es sich um ein rein extrazelluläres Kontrastmittel. Das heißt, nach intravenöser Injektion wird es sich in einem „first-pass“ durch den kleinen Kreislauf über das arterielle Gefäßsystem homogen im gesamten Körper verteilen. Dabei kommt es auf dem Niveau des Kapillarbett zu einem Austritt aus dem Gefäßsystem und zu einer homogenen Verteilung im Gewebeinterstitium. In Regionen, die eine Pathologie aufweisen, wie beispielsweise Entzündungen, Traumata oder tumoröse Raumforderungen, kann es durch eine vermehrte Vaskularisation und/oder durch ein Gewebeödem, was zu einer Vergrößerung des Extrazellulärtraumes führt, zu einer vermehrten Anreicherung des Kontrastmittels im Interstitium kommen [Schmiedl et al., 1987]. Basierend auf diesem Mechanismus kommt es zu einer vermehrten Signalanreicherung im Bereich krankhafter Prozesse, die dann kernspintomographisch detektiert werden können.

Bei Gd-DTPA kommt es jedoch zu keiner selektiven Aufnahme in den Intrazellulärtraum, sodass dieses Kontrastmittel nicht spezifisch zur Markierung bestimmter Zelltypen oder Pathologien eingesetzt werden kann.

Zur Detektion pathologischer Läsionen ist es notwendig, einen unterschiedlichen Kontrast gegenüber dem normalen umgebenden Gewebe zu erreichen. Das heißt, je größer der

Signalintensitätsunterschied zwischen Läsion und umgebendem Gewebe ist, desto besser ist der Befund zu erkennen. Erhöhungen der Signalintensitäten in der Läsion sind dabei abhängig von der Menge des aufgenommenen Kontrastmittels und von dessen Relaxivität, also der Fähigkeit des Kontrastmittels zu einem Signalintensitätsanstieg zu führen.

Hinsichtlich der Menge des aufgenommenen Kontrastmittels spielen eine Vielzahl von Faktoren wie beispielsweise Molekülgröße, dreidimensionale Struktur und Ladung, Löslichkeit, Gewebedruck und histoanatomische Gegebenheiten der Raumforderung selbst eine entscheidende Rolle [Ostrowitzki et al., 1998, Robert et al., 2002, Runge et al., 1985 und Fries et al., 2009].

Die Relaxivität eines Kontrastmittels ist definiert als die Fähigkeit eines Stoffes die Relaxationsrate eines Wasserprotonenspins zu erhöhen. Dies ist eine Konstante, die durch bestimmte Moleküleigenschaften der entsprechenden Kontrastmittel beeinflusst wird. Insbesondere die Proteinbindung der Komplexe hat einen besonderen Einfluss auf die Relaxivität. Dabei gibt es deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen kommerziell erhältlichen Kontrastmitteln. Gd-BOPTA hat gegenüber Gd-DTPA eine höhere Relaxivität. Diese begründet sich durch eine lipophile Seitengruppe, die die Geschwindigkeit der Eigenrotation des Moleküls herabsetzt und somit eine vermehrte Interaktion des Komplexes mit Albumin ermöglicht. Dies erlaubt wiederum eine vermehrte Interaktion mit Wasserstoffprotonen und ist ein entscheidender Faktor für die hohe Relaxivität des Komplexes in Humanserum [Giesel et al., 2006 und Pintaske et al., 2006]. Nicht zuletzt wegen dieser Eigenschaften wird Gd-BOPTA, wie auch in dieser Studie, mit einer gegenüber Gd-DTPA halbierten Dosis von 0,05 mmol / kg KG klinisch eingesetzt. Neben der hohen Relaxivität besitzt Gd-BOPTA eine weitere, für die Leberbildung vorteilhafte Eigenschaft. Es wird nach Aufnahme in den Hepatozyten über einen selektiven, ATP-abhängigen Transportmechanismus aktiv in die Gallenkanäle sezerniert. Dadurch werden bis zu 4% der applizierten Dosis hepatobiliär ausgeschieden [Giovagnoni A, et al. 1996 und Spinazzi et al., 1999]. Es handelt sich bei diesem Komplex also um ein sogenanntes duales Kontrastmittel, da es neben extrazellulären Eigenschaften auch selektiv zellspezifisch ist. In mehreren Studien konnte belegt werden, dass Gd-BOPTA bessere Ergebnisse bezüglich der Detektion und Evaluation von Leberläsionen zeigt, als rein native MR-Studien oder dynamische kontrastmittelverstärkte CT-Untersuchungen [Gehl HB et al, 2001 und Pirovano G 2000]. Darüber hinaus zeigt Gd-BOPTA auch Vorteile in der Detektion fokaler Leberläsionen gegenüber dem rein extrazellulären Kontrastmittel Gd-DTPA [Schneider et al., 2003].

Ein weiteres hepatospezifisches Kontrastmittel ist beispielsweise Mn-DPDP [Reimer et al., 2004]. Dieses hat den entscheidenden Nachteil, dass es langsam infundiert und nicht als Bolus schnell appliziert werden kann. Daher eignet sich dieser Komplex nicht für die dynamische Leberbildgebung.

Eine weitere Gruppe leberspezifischer Kontrastmittel basiert auf Eisenoxidpartikeln. Diese werden vom retikuloendothelialen System des Leberparenchyms aufgenommen. Basierend auf einem T2-Effekt kommt es durch die vermehrte Eisenakkumulation zu einem deutlichen Signalintensitätsabfall auf T2-gewichteten Aufnahmen in normalem Lebergewebe. Läsionen, die kein normales Lebergewebe enthalten, wie beispielsweise Metastasen extrahepatischer Tumoren, stellen sich demgegenüber hyperintens im Vergleich zum normalen umgebenden Lebergewebe dar [Finazzo et al., 1998]. Bezüglich der klinisch verfügbaren Eisenoxidpartikel wird zwischen sogenannten „small paramagnetic iron oxides“ (SPIO) und „ultrasmall paramagnetic iron oxides“ (USPIO) unterschieden [Bluemke et al., 2003, Kim et al., 2005, Van Beers et al., 2001 und Mergo et al., 1998]. SPIO-Partikel zeichnen sich durch eine höhere Molekülgröße aus und müssen ähnlich wie Mn-DPDP als Infusion langsam appliziert werden. Eine dynamische MR-Untersuchung nach KM-Bolusgabe ist auch hier nicht möglich, was eine Evaluation von Leberläsionen hinsichtlich ihrer Vaskularisation unmöglich macht.

Mit der Entwicklung der USPIO, zu der auch das in dieser Studie verwendete Ferucarbotran gehört, wurde eine schnelle Verabreichung des Kontrastmittels auch als Bolus möglich. Mit Ferucarbotran steht also auch ein Kontrastmittel aus der Gruppe der Eisenoxid-Partikel zur Verfügung, mit dem dynamische Leberuntersuchungen möglich sind. Es handelt sich hier ebenfalls um ein duales Kontrastmittel, wie das in dieser Studie verabreichte Vergleichskontrastmittel Gd-BOPTA. Dabei sind beide Kontrastmittel jedoch bezüglich ihres Wirkungsmechanismus unterschiedlich. Sowohl Gd-BOPTA als auch Ferucarbotran führen in der dynamischen Untersuchung mittels T1-gewichteter Sequenzen durch eine Verkürzung der T1-Zeit zu einem Signalintensitätsanstieg. Demgegenüber ist in der leberspezifischen Phase nach Gabe von Ferucarbotran insbesondere auf T2-gewichteten Sequenzen ein deutlicher Signalintensitätsabfall zu verzeichnen, während nach Gabe von Gd-BOPTA in der hepatobiliären Phase T1-gewichtete und T1-gewichtete fettgesättigte Sequenzen akquiriert werden, auf denen ein Signalintensitätsanstieg durch die vermehrte KM-Akkumulation in normalem Lebergewebe zu erkennen ist.

Ziel dieser Studie war der Vergleich der beiden leberspezifischen Kontrastmittel Gd-BOPTA und Ferucarbotran hinsichtlich der Detektion hypervaskularisierter Leberläsionen. Dabei wurden in der dynamischen Kontrastmitteluntersuchung nach Gabe von Gd-BOPTA insgesamt 171 der insgesamt 211 vorhandenen Läsionen detektiert. Mit Ferucarbotran wurden lediglich 149 der 211 vorhandenen Läsionen detektiert, was gemäß in dieser Studie einem signifikanten Unterschied entspricht ( $p < 0,05$ ).

Betrachtet man diese Ergebnisse in Zusammenhang mit den Relaxivitäten der beiden Komplexe, so ist dies kontrovers zu den in vitro ermittelten Eigenschaften der Kontrastmittel. In humanem Serum ist die T1-Relaxivität von Ferucarbotran ungefähr um den Faktor 4,5 größer als Gd-BOPTA. Man sollte daher erwarten, dass sich daraus eine bessere Detektion von fokalen Leberläsionen ergeben sollte. Reimer et al. (1998) zeigten jedoch, dass die T1-Relaxivitäten von Ferucarbotran deutlich abhängig sind von der verwendeten Feldstärke des Magnetfeldes. Während Gd-DTPA bei verschiedenen Feldstärken mit einer Larmorfrequenz zw. 0,02 und 300 MHz eine nahezu konstante T1-Relaxivität aufweist nimmt die T1-Relaxivität von Ferucarbotran deutlich ab und nähert sich ab einer Feldstärke von 1 T zunehmend der des Gadoliniumkomplexes an.

Desweiteren zeigten Reimer et al., dass bei T1-gewichteten Gradientenechosequenzen normales Lebergewebe nur innerhalb der ersten 30 Sekunden einen Signalintensitätsanstieg zeigt und im weiteren Verlauf zunehmend hypointens zur Darstellung kommt. Dies bedeutet, dass der typische signalintensitätsverstärkende Effekt des Eisenkomplexes in der KM-Dynamik nur in der arteriellen Phase nach Applikation sichtbar ist und bereits in der portalvenösen und Äquilibrium-Phase nicht mehr in dem Maße erkennbar ist wie bei einem Gd-Komplex.

In derselben Studie konnte gezeigt werden, dass Leberhämangiome ebenfalls den Hauptsignalintensitätsanstieg innerhalb der ersten 30 Sekunden nach Ferucarbotran-Gabe zeigen und im weiteren Verlauf ihre Signalintensität nicht mehr wesentlich steigern. Dies ist ebenfalls ein entscheidender Unterschied zu der Darstellung von Hämangiomen nach Gabe von Gd-Komplexen, die in der Regel im Zeitverlauf eine zunehmende Signalanreicherung aufweisen.

Ebenso konnte für Metastasen nur in den ersten 30 Sekunden eine geringe Signalsteigerung detektiert werden, die im Verlauf keine weitere Zunahme nach Gabe der Eisenoxidpartikel erkennen ließ. Insgesamt bleibt daher die Frage offen, ob nach Gabe von Ferucarbotran die Detektion der Vaskularisation und damit die Charakterisierung der

Läsion auf der zunehmenden Signalintensitätsabnahme des normalen Lebergewebes oder auf der tatsächlichen Signalintensitätsänderung der Läsion selbst beruhen.

Bei in vitro durchgeführten Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass bei einer Konzentration von 300  $\mu\text{mol Fe} / \text{l Serum}$  eine maximale Signalintensitätssteigerung in T1-gewichteten Gradientenechosesequenzen erreicht werden kann. Sowohl bei geringeren als auch bei höheren Serumkonzentrationen ist das Ausmaß der Signalintensitätssteigerung geringer oder kann sogar negativ ausfallen [Müller et al., 1998 und Reimer et al., 1998]. Die maximale, unter klinischen Bedingungen erreichbare Plasmakonzentration an Ferucarbotran beträgt bei einer applizierten Dosis von 10  $\mu\text{mol Fe} / \text{kg KG}$ , einem postulierten Blutvolumen von 7% des Körpergewichtes und einem Hämatokrit von 45% etwa 260  $\mu\text{mol Fe} / \text{l}$ . Dies liegt sehr nahe an der Dosis, bei der in vitro mittels T1-gewichteten Gradientenechosesequenzen der max. Signalintensitätsanstieg erreicht wurde. Dies bezieht sich jedoch auf das gesamte Plasmaverteilungsvolumen. Bei der Kontrastmitteldynamik wird Ferucarbotran in kurzer Zeit als Bolus appliziert, wodurch es vorübergehend zu einer deutlich höheren Eisenkonzentration im arteriellen Gefäßsystem kommt. Dies kann insbesondere bei Läsionen, die arteriell hypervaskularisiert sind, einen nachteiligen Effekt auf die Signalintensitätssteigerung und damit auf die Detektion und Charakterisierung haben.

Eine weitere mögliche Erklärung für die schlechtere Detektion hypervaskularisierter Leberläsionen in der Kontrastmitteldynamik kann in dem relativ geringen Gesamtvolumen des applizierten Ferucarbotran begründet sein. Gd-BOPTA wurde in dieser Studie wie auch in der klinischen Routine genau gewichtsadaptiert dosiert, d.h. bei Körpergewichten der Patienten zwischen 50 und 100 kg kommen dabei Gesamtvolumina an appliziertem Gd-BOPTA zwischen 5 und 10 ml zum Einsatz. Demgegenüber wurde Ferucarbotran in dieser Studie analog zur klinischen Routine mit einem Gesamtvolumen von 0,9 bzw. 1,4 ml appliziert. Das bedeutet, dass auch analog zum Körpergewicht das applizierte Ferucarbotran in einem sehr unterschiedlichen und unter Umständen sehr großen Verteilungsvolumen anreichert, was insbesondere bei sehr schweren Patienten mit vermehrtem Blutvolumen von Nachteil sein kann.

Des Weiteren resultiert das geringe Volumen der applizierten Kontrastmitteldosis in einem sehr kurzen Bolus, d.h. dass die Zeitspanne, in der dieses Kontrastmittel sich in einem bestimmten Gefäßareal, wie beispielsweise dem arteriellen oder portalvenösen Gefäßsystem der Leber aufhält, kürzer ist, als bei einem längeren Bolus. Dies bedeutet, dass der Einsatz dieses Kontrastmittels auch anfälliger für eine fehlerhafte Akquisition der

Kontrastmitteldynamik ist, ein weiterer möglicher Faktor für ein schlechteres Abschneiden der Läsionsdetektion in der Kontrastmitteldynamik mit Ferucarbotran.

In dieser Studie konnte ebenfalls gezeigt werden, dass mittels der Kontrastmitteldynamik mit Gd-BOPTA signifikant mehr HCC-Herde detektiert werden konnten als mit Ferucarbotran. Dies begründet sich in erster Linie dadurch, dass HCC-Herde in der arteriellen Phase eine deutliche und in erster Linie homogene Mehranreicherung aufgrund ihrer Hypervaskularisation zeigen. Diese lässt sich offensichtlich mit dem Gd-Komplex besser darstellen als mit den Eisenoxidpartikeln [Stroszczyński et al., 2003, Pauleit et al., 2002, Matsuo et al., 2001, Reimer et al., 2000 und Ward et al., 1999]. Zudem sind für die Diagnosestellung eines HCC Eigenschaften wie ein frühes Auswaschen des Kontrastmittels und das Ausbilden eines Pseudokapsel-Phänomens in der Äquilibriumphase wichtig, was mit dem Gd-Komplex gelingt. Reimer et. al zeigten (1998) jedoch, dass beim Einsatz von Eisenoxidpartikeln der T1-Effekt innerhalb fokaler Leberläsionen nach 30 Sekunden bereits abnimmt und der T2-Effekt zu überwiegen beginnt. Dieser geringe T1-Effekt macht eine Detektion wichtiger Bildeigenschaften des HCC, wie beispielsweise ein Kontrastmittelauswaschens oder ein Pseudokapsel-Phänomen unmöglich.

Bezüglich der Detektion von HCC-Herden in der hepato-spezifischen Phase konnte mit beiden Kontrastmitteln kein signifikanter Unterschied zur Kontrastmitteldynamik erzielt werden. Dies bedeutet, dass auch für den Einsatz des leberspezifischen Gd-Chelates die Diagnose eines HCCs im Wesentlichen auf der Beurteilung der Kontrastmitteldynamik beruht.

Bei Gd-BOPTA war die Anzahl der detektierten HCCs in der Zusammenschau von Kontrastmitteldynamik und der hepato-spezifischen Phase sogar geringer, was jedoch nicht signifikant war. Dies korreliert mit den Untersuchungen von Grazioli et al. (2000), die zeigten, dass die Detektion von HCC-Herden zum Einen stark von der Zusammensetzung und Differenzierung der HCC-Herde selbst, zum Anderen auch von der Schädigung des umgebenden zirrhotischen Lebergewebe bedingt ist. Bei HCC-Herden kann es in unterschiedlichem Ausmaß zu intraläsionalen fettigen Metaplasien kommen, was die Signalintensitäten in den nativen T1-gewichteten und T1-gewichteten fettgesättigten Sequenzen beeinflusst. Zudem wird umso mehr Gd-BOPTA in HCC-Herden aufgenommen, je besser die Differenzierung ist. Dies resultiert jedoch in einem geringeren

Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis zu dem umgebenden normal differenzierten Lebergewebe und damit in einer schlechteren Detektierbarkeit [Manfredi et al. , 1999].

Darüber hinaus hängt die Aufnahme von Gd-BOPTA in normales Lebergewebe bei Patienten mit Leberzirrhose maßgeblich vom Ausmaß der Leberschädigung ab. Grazioli et al. zeigten eine signifikant geringere Gd-BOPTA-Aufnahme in der Spätphase bei Patienten mit Child-B Zirrhose als bei Patienten mit Child-A-Zirrhose. Das heißt, dass in Patienten mit schwerer Zirrhose ein geringerer Signalintensitätsanstieg des normalen Leberparenchyms in der hepatospezifischen Phase zu erwarten ist und dadurch auch das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis für fokale Leberläsionen abnimmt.

Bei Ferucarbotran konnten in der Auswertung der Kontrastmitteldynamik und der leberspezifischen Phase zusammen mehr HCC-Herde gefunden werden als mit der KM-Dynamik allein. Dies beruht im Wesentlichen auf dem ursprünglichen Design von Eisenoxidpartikeln als hepatospezifische Kontrastmittel, die primär nicht auf die Durchführung einer KM-Dynamik, jedoch für eine späte Bildgebung ausgelegt waren. Überraschend ist jedoch, dass auch in der hepatospezifischen Phase nach Ferucarbotran signifikant weniger HCC-Herde als mit Gd-BOPTA detektiert wurden. Eine Erklärung hierfür liefert die Tatsache, dass HCCs gehäuft bei Patienten mit Leberzirrhose gefunden werden. Dies stellt einen anderen Umstand dar, als das Vorkommen von Metastasen in einer im Übrigen gesunden Leber. Bei hepatozellulären Karzinomen besteht meist ein chronischer Leberschaden, beispielsweise auf dem Boden einer Hepatitis-B- oder -C-Virusinfektion oder einer nutritiv-toxischen Genese mit Ausbildung einer Leberzirrhose. Dabei kommt es in zirrhotischen Lebern zu einem Rückgang in Anzahl und Funktion der Kupfferzellen [Saito et al., 2008].

Da das Ausmaß der SPIO-Aufnahme von Anzahl und Funktion der Kupfferzellen abhängt, [Yamashita et al., 1996 und Kato et al. 2002] wird der Eisenoxidpartikel in zirrhotischen Lebern zu einem geringeren Ausmaß aufgenommen und führt zu einem geringen Signalintensitätsabfall in der leberspezifischen Phase. Dies führt zu einem geringeren Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis, was die Detektierbarkeit der HCC-Herde einschränken kann [Elizondo, 1990]. Yamamoto et al. fanden (1995), dass bei Verwendung von SPIO in zirrhotischen Lebern und fortgeschrittener Erkrankung nicht tumoröse Veränderungen mit Tumoren verwechselt werden können. Es konnte auch in mehreren Studien gezeigt werden, dass SPIO-basierte Kontrastmittel schlechter für die Detektion von HCCs geeignet



sind als für die Detektion von Lebermetastasen [Kim et al., 2006, Kim et al., 2002 und Mori, 2002].

Ein weiterer möglicher Faktor für die lediglich nicht signifikante Zunahme an detektierten Leberläsionen in der hepato-spezifischen Phase mittels Ferucarbotran im Vergleich zu Gd-BOPTA kann durch den Zeitpunkt der Akquisition der leberspezifischen Phase nach Gabe des USPIOs bedingt sein. Saito et al. zeigten, dass das Kontrast-zu-Rausch Verhältnis von HCC-Herden in Sequenzen, die 30 Minuten nach KM-Gabe akquiriert wurden, signifikant höher war als in Sequenzen, die 10 Minuten nach Kontrastmittelgabe durchgeführt wurden. In dieser Studie wurden die Sequenzen in der leberspezifischen Phase nach Gabe von Ferucarbotran nach 20 Minuten durchgeführt, was unter Umständen ein geringeres Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis für die Läsionen bedingt haben kann.

### **8.1. Schlussfolgerung**

Zusammenfassend zeigte sich in dieser Studie eine statistisch signifikante Überlegenheit des dualen Kontrastmittels Gd-BOPTA gegenüber Ferucarbotran bei der Detektion von hypervaskularisierten Leberläsionen in der Kontrastmitteldynamik alleine und in der Zusammenschau von KM-Dynamik und hepato-spezifischer Phase. Dabei war der diagnostische Zugewinn der hepato-spezifischen Phase nur für Gd-BOPTA statistisch signifikant, nicht jedoch für Ferucarbotran, obwohl Ferucarbotran vom ursprünglichen Design für die Bildgebung in der hepato-spezifischen Phase entwickelt wurde.

Darüber hinaus ist Gd-BOPTA Ferucarbotran bezüglich der Detektion des hepatozellulärem Karzinoms, einem in der Zirrhoseleber schwierig zu diagnostizierenden Tumor, überlegen und kann daher als zu bevorzugendes Kontrastmittel für die Leberbildgebung angesehen werden.

## 9. Literaturverzeichnis

1. Abe Y, Yamashita Y, Namimoto T, Tang Y, Takahashi M. The value of fast and ultrafast T2-weighted MR imaging sequences in hepatic enhancement with ferumoxides: comparison with conventional spin-echo sequence. *Radiation Medicine*. 2000 Mar-Apr;18(2):97-105.
2. Albrecht T, Hoffmann CW, Schmitz SA, Schettler S, Overberg A, Germer CT, Wolf KJ. Phase-inversion sonography during the liver-specific late phase of contrast enhancement: improved detection of liver metastases. *AJR Am J Roentgenol*. 2001 May;176(5):1191-8
3. Bluemke DA, Weber TM, Rubin D, de Lange EE, Semelka R, Redvanly RD, Chezmar J, Outwater E, Carlos R, Saini S, Holland GA, Mammone JF, Brown JJ, Milestone B, Javitt MC, Jacobs P. Hepatic MR imaging with ferumoxides: multicenter study of safety and effectiveness of direct injection protocol. *Radiology*. 2003 Aug;228(2):457-64
4. Braga HJ, Imam K, Bluemke DA. MR imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma: use of ferumoxides for lesion localization and extension. *AJR Am J Roentgenol*. 2001 Jul;177(1):111-4
5. Buck AK, Stollfuss JC, Stahl A, Beer AJ, Meisetschläger G, Schwaiger M. [Nuclear medical diagnostics for liver tumors]. *Internist (Berl)*. 2007 Jan;48(1):21-4, 26-9
6. Caudana R, Morana G, Pirovano GP, Nicoli N, Portuese A, Spinazzi A, Di Rito R, Pistolesi GF. Focal malignant hepatic lesions: MR imaging enhanced with gadolinium benzyloxypropionictetra-acetate (BOPTA)--preliminary results of phase II clinical application. *Radiology*. 1996 May;199(2):513-20
7. Choi BI, Lee HJ, Han JK, Choi DS, Seo JB, Han MC. Detection of hypervascular nodular hepatocellular carcinomas: value of triphasic helical CT compared with iodized-oil CT. *AJR Am J Roentgenol*. 1997 Jan;168(1):219-24

8. de Haën C, La Ferla R, Maggioni F. Gadobenate dimeglumine 0.5 M solution for injection (MultiHance) as contrast agent for magnetic resonance imaging of the liver: mechanistic studies in animals. *J Comput Assist Tomogr.* 1999 Nov;23 Suppl 1:S169-79
9. Delorme S, Krix M, Albrecht T. [Ultrasound contrast media--principles and clinical applications]. *Rofo.* 2006 Feb;178(2):155-64
10. Dietrich CF, Kratzer W, Strobe D, Danse E, Fessl R, Bunk A, Vossas U, Hauenstein K, Koch W, Blank W, Oudkerk M, Hahn D, Greis C. Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. *World J Gastroenterol.* 2006 Mar 21;12(11):1699-705
11. Elizondo G, Weissleder R, Stark DD, Guerra J, Garza J, Fretz CJ, Todd LE, Ferrucci JT. Hepatic cirrhosis and hepatitis: MR imaging enhanced with superparamagnetic iron oxide. *Radiology.* 1990 Mar;174(3 Pt 1):797-801
12. Elsayes KM, Narra VR, Yin Y, Mukundan G, Lammle M, Brown JJ. Focal hepatic lesions: diagnostic value of enhancement pattern approach with contrast-enhanced 3D gradientecho MR imaging. *RadioGraphics* 2005;25: 1299–1320
13. Ernst H, Hahn EG, Balzer T, Schlieff R, Heyder N. Color doppler ultrasound of liver lesions: signal enhancement after intravenous injection of the ultrasound contrast agent Levovist. *J Clin Ultrasound.* 1996 Jan;24(1):31-5
14. Finazzo M, Midiri M, Gallo C, Bartolotta TV, Luca A. [Focal liver lesions. A comparison between magnetic resonance under base conditions and after a superparamagnetic contrast medium]. *Radiol Med.* 1998 Jun;95(6):599-607
15. Fries P, Runge VM, Bücken A, Schürholz H, Reith W, Robert P, Jackson C, Lanz T, Schneider G Brain Tumor Enhancement in Magnetic Resonance Imaging at 3 Tesla - Intraindividual comparison of two high relaxivity macromolecular contrast media with a standard extracellular Gd-Chelate in a rat brain tumor model. *Invest Radiol* 2009;44:200-206
16. Gehl HB, Bourne M, Grazioli L, Möller A, Lodemann KP. Off-site evaluation of liver lesion detection by Gd-BOPTA-enhanced MR imaging. *Eur Radiol.* 2001;11(2):187-92

17. Giesel FL, von Tengg-Kobligk H, Wilkinson ID, Siegler P, von der Lieth CW, Frank M, Lodemann KP, Essig M. Influence of human serum albumin on longitudinal and transverse relaxation rates ( $r_1$  and  $r_2$ ) of magnetic resonance contrast agents. *Invest Radiol.* 2006 Mar;41(3):222-8
18. Giovagnoni A, Paci E. Liver. III: Gadolinium-based hepatobiliary contrast agents (Gd-EOB-DTPA and Gd-BOPTA/Dimeg). *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 1996 Feb;4(1):61-72
19. Grazioli L, Morana G, Caudana R, Benetti A, Portolani N, Talamini G, Colombari R, Pirovano G, Kirchin MA, Spinazzi A. Hepatocellular carcinoma: correlation between gadobenate dimeglumine-enhanced MRI and pathologic findings. *Invest Radiol.* 2000 Jan;35(1):25-34
20. Greenway CV, Stark RD. Hepatic vascular bed. *Physiol Rev.* 1971 Jan;51(1):23-65.
21. Hamm B, Staks T, Maibauer R, Speidel A, Huppertz A, Frenzel T, Lawaczeck R, Wolf KJ, Lange L. Contrast-enhanced MR Imaging of Liver and Spleen: First experience in humans with a new paramagnetic iron oxide. *JMRI.* 1994; 4:659-668
22. Hohmann J, Albrecht T, Oldenburg A, Skrok J, Wolf KJ. Liver metastases in cancer: detection with contrast-enhanced ultrasonography. *Abdom Imaging.* 2004 Nov-Dec;29(6):669-81
23. Huang-Wei C, Bleuzen A, Bourlier P, Roumy J, Bouakaz A, Pourcelot L, Tranquart F. Differential diagnosis of focal nodular hyperplasia with quantitative parametric analysis in contrast-enhanced sonography. *Invest Radiol.* 2006 Mar;41(3):363-8.
24. Hwang GJ, Kim MJ, Yoo HS, Lee JT. Nodular hepatocellular carcinomas: detection with arterial-, portal-, and delayed-phase images at spiral CT. *Radiology.* 1997 Feb;202(2):383-8
25. Igaki H, Tokuyue K, Takeda T, Sugahara S, Hata M, Hashimoto T, Fukumitsu N, Wu J, Ohnishi K, Ohara K, Akine Y. Sequential evaluation of hepatic functional reserve by  $^{99m}\text{Tc}$ -galactosyl human serum albumin scintigraphy after proton beam therapy: a report of three cases and a review of the literatures. *Acta Oncol.* 2006;45(8):1102-7

26. Jaffe ES. Malignant lymphomas: pathology of hepatic involvement. *Semin Liver Dis.* 1987 Aug;7(3):257-68
27. Kanematsu M, Oliver JH 3rd, Carr B, Baron RL. Hepatocellular carcinoma: the role of helical biphasic contrast-enhanced CT versus CT during arterial portography. *Radiology.* 1997 Oct;205(1):75-80
28. Kato N, Ihara S, Tsujimoto T, Miyazawa T. Effect of resovist on rats with different severities of liver cirrhosis. *Invest Radiol.* 2002 May;37(5):292-8
29. Kim H, Dorfman RF. Morphological studies of 84 untreated patients subjected to laparotomy for the staging of non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer.* 1974 Mar;33(3):657-74
30. Kim SH, Choi D, Kim SH, Lim JH, Lee WJ, Kim MJ, Lim HK, Lee SJ. Ferucarbotran-enhanced MRI versus triple-phase MDCT for the preoperative detection of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2005 Apr;184(4):1069-76
31. Kim SK, Kim SH, Lee WJ, Kim H, Seo JW, Choi D, Lim HK, Lee SJ, Lim JH. Preoperative detection of hepatocellular carcinoma: ferumoxides-enhanced versus mangafodipir trisodium-enhanced MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2002 Sep;179(3):741-50
32. Kim YK, Ko SW, Hwang SB, Kim CS, Yu HC. Detection and characterization of liver metastases: 16-slice multidetector computed tomography versus superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur Radiol.* 2006 Jun;16(6):1337-45
33. Kopp AF, Heuschmid M, Claussen CD. Multidetector helical CT of the liver for tumor detection and characterization. *Eur Radiol.* 2002 Apr;12(4):745-52
34. Kopp AF, Laniado M, Dammann F, Stern W, Grönwäller E, Balzer T, Schimpfky C, Claussen CD. MR imaging of the liver with Resovist: safety, efficacy, and pharmacodynamic properties. *Radiology.* 1997 Sep;204(3):749-56
35. Kurakowa H, Togami I, Tsunoda M, Hikari Y. Experimental study of fast and ultrafast T2-weighted imaging sequences using AMI-25 superparamagnetic iron oxide (SPIO). *Acta Medica Okayama.* 2001; 55(1):41-50

36. Layer G, Bohrer M Radiologische Diagnostik von Lebertumoren. Teil 1: Allgemeine Krankheitsaspekte und radiologische Verfahren. Radiologe. 2007 Sep;47(9):819-832
37. Layer G. [Image-guided interventions in liver tumors]. Radiologe. 1999 Sep;39(9):750-5
38. Leen E, Kumar S, Khan SA, Low G, Ong KO, Tait P, Averkiou M. Contrast-enhanced 3D ultrasound in the radiofrequency ablation of liver tumors. World J Gastroenterol. 2009 Jan 21;15(3):289-99
39. Lefkowitz JH, Falkow S, Whitlock RT. Hepatic Hodgkin's disease simulating cholestatic hepatitis with liver failure. Arch Pathol Lab Med. 1985 May;109(5):424-6
40. Manfredi R, Maresca G, Baron RL, Cotroneo AR, De Gaetano AM, De Franco A, Pirovano G, Spinazzi A, Marano P. Delayed MR imaging of hepatocellular carcinoma enhanced by gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA). J Magn Reson Imaging. 1999 May;9(5):704-10
41. Mansfield P, Maudsley AA. Medical imaging by NMR. Br J Radiol. 1977 Mar;50(591):188-94
42. Matsuo M, Kanematsu M, Itoh K, Ito K, Maetani Y, Kondo H, Kako N, Matsunaga N, Hoshi H, Shiraishi J. Detection of malignant hepatic tumors: comparison of gadolinium-and ferumoxide-enhanced MR imaging. AJR Am J Roentgenol. 2001 Sep;177(3):637-43
43. Mergo PJ, Engelken JD, Helmberger T, Ros PR. MRI in focal liver disease: a comparison of small and ultra-small superparamagnetic iron oxide as hepatic contrast agents. J Magn Reson Imaging. 1998 Sep-Oct;8(5):1073-8
44. Mori K, Scheidler J, Helmberger T, Holzknecht N, Schauer R, Schirren CA, Bittmann I, Dugas M, Reiser M. Detection of malignant hepatic lesions before orthotopic liver transplantation: accuracy of ferumoxides-enhanced MR imaging. AJR Am J Roentgenol. 2002 Oct;179(4):1045-51

45. Müller M, Reimer P, Wiedemann D, Allkemper T, Marx C, Tombach B, Rummeny EJ, Shamsi K, Balzer T, Peters PE. T1-gewichtete dynamische MRT mit neuen superparamagnetischen Eisenoxidpartikeln (Resovist): Ergebnisse einer Studie am Phantom sowie an 25 Patienten. *Röfo*. 1998; 168,3:228-236
46. Ohnishi H, Sakaguchi K, Nouse K, Kobayashi Y, Nakamura S, Tanaka H, Miyake Y, Shoji B, Iwadou S, Shiratori Y. Outcome of small liver nodules detected by computed tomographic angiography in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int*. 2010 Jul 25;4(3):562-8
47. Oi H, Murakami T, Kim T, Matsushita M, Kishimoto H, Nakamura H. Dynamic MR imaging and early-phase helical CT for detecting small intrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 1996 Feb;166(2):369-74
48. Oliva MR, Saini S. Liver cancer imaging: role of CT, MRI, US and PET. *Cancer Imaging*. 2004 Apr 2;4 Spec No A:S42-6
49. Ostrowitzki S, Fick J, Roberts TP, et al. Comparison of gadopentetate dimeglumine and albumin-(Gd-DTPA)<sub>30</sub> for microvessel characterization in an intracranial glioma model. *J Magn Reson Imaging*. 1998;8:799–806
50. Pauleit D, Textor J, Bachmann R, Conrad R, Flacke S, Layer G, Kreft B, Schild H. Hepatocellular carcinoma: detection with gadolinium- and ferumoxides-enhanced MR imaging of the liver. *Radiology*. 2002 Jan;222(1):73-80
51. Pintaske J, Martirosian P, Graf H, Erb G, Lodemann KP, Claussen CD, Schick F. Relaxivity of Gadopentetate Dimeglumine (Magnevist), Gadobutrol (Gadovist), and Gadobenate Dimeglumine (MultiHance) in human blood plasma at 0.2, 1.5, and 3 Tesla. *Invest Radiol*. 2006 Mar;41(3):213-21
52. Pirovano G, Vanzulli A, Marti-Bonmati L, Grazioli L, Manfredi R, Greco A, Holzknacht N, Daldrup-Link HE, Rummeny E, Hamm B, Arneson V, Imperatori L, Kirchin MA, Spinazzi A. Evaluation of the accuracy of gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging in the detection and characterization of focal liver lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 2000 Oct;175(4):1111-20
53. Reimer P, Schneider G, Schima W. Hepatobiliary contrast agents for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development and applications. *Eur Radiol*. 2004 Apr;14(4):559-78

54. Reimer P, Balzer T. Ferucarbotran (Resovist): a new clinically approved RES-specific contrast agent for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development, and applications. *Eur Radiol.* 2003 Jun;13(6):1266-76
55. Reimer P, Jähnke N, Fiebich M, Schima W, Deckers F, Marx C, Holzknacht N, Saini S. Hepatic lesion detection and characterization: value of nonenhanced MR imaging, superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging, and spiral CT-ROC analysis. *Radiology.* 2000 Oct;217(1):152-8
56. Reimer P, Müller M, Marx C, Wiedermann D, Müller R, Rummeny EJ, Ebert W, Shamsi K, Peters PE. T1 effects of a bolus-injectable superparamagnetic iron oxide, SH U 555 A: dependence on field strength and plasma concentration--preliminary clinical experience with dynamic T1-weighted MR imaging. *Radiology.* 1998 Dec;209(3):831-6
57. Robert P, Santus R, Violas X, et al. Comparison of the tumoral biodistribution of P792, a rapid clearance blood pool agent and Gd-DOTA in a C6 glioma cerebral tumor model in rats. *Acad Radiol.* 2002;9(suppl 2):S521-S524
58. Runge VM, Clanton JA, Price AC, et al. The use of Gd DTPA as a perfusion agent and marker of blood-brain barrier disruption. *Magn Reson Imaging.* 1985;3:43-55
59. Sahani DV, Kalva SP, Tanabe KK, Hayat SM, O'Neill MJ, Halpern EF, Saini S, Mueller PR. Intraoperative US in patients undergoing surgery for liver neoplasms: comparison with MR imaging. *Radiology.* 2004 Sep;232(3):810-4
60. Saito K, Shindo H, Ozuki T, Ishikawa A, Kotake F, Shimazaki Y, Abe K. Detection of hepatocellular carcinoma with ferucarbotran (resovist)-enhanced breath-hold MR imaging: feasibility of 10 minute-delayed images. *Magn Reson Med Sci.* 2008;7(3):123-30
61. Schima W, Kulinna C, Ba-Ssalamah A, Grünberger T. [Multidetector computed tomography of the liver]. *Radiologe.* 2005 Jan;45(1):15-23
62. Schmiedl U, Moseley ME, Ogan MD, Chew WM, Brasch RC. Comparison of initial biodistribution patterns of Gd-DTPA and albumin-(Gd-DTPA) using rapid spin echo MR imaging. *J Comput Assist Tomogr.* 1987 Mar-Apr;11(2):306-13
63. Schneider PD. Preoperative assessment of liver function. *Surg Clin North Am.* 2004 Apr;84(2):355-73



64. Schneider G, Grazioli L, Saini S (eds) (2005) MRI of the Liver. Imaging Techniques, Contrast Enhancement, Differential Diagnosis. 2<sup>nd</sup> ed. Springer, Milan Berlin Heidelberg New York
65. Schneider G, Maas R, Schultze Kool L, Rummeny E, Gehl HB, Lodemann KP, Kirchin MA. Low-dose gadobenate dimeglumine versus standard dose gadopentetate dimeglumine for contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the liver: an intra-individual crossover comparison. *Invest Radiol.* 2003 Feb;38(2):85-94
66. Semelka RC, Martin DR, Balci C, Lance T. Focal liver lesions: comparison of dual-phase CT and multisequence multiplanar MR imaging including dynamic gadolinium enhancement. *J Magn Reson Imaging* 2001;13:397–401
67. Shulman GI, Alger JR, Prichard JW, Shulman RG. Nuclear magnetic resonance spectroscopy in diagnostic and investigative medicine. *J Clin Invest.* 1984 Oct;74(4):1127-31
68. Sietses C, Meijerink MR, Meijer S, van den Tol MP. The impact of intraoperative ultrasonography on the surgical treatment of patients with colorectal liver metastases. *Surg Endosc.* 2010 Aug;24(8):1917-22
69. Spangenberg HC, Thimme R, Blum HE. Der Leberrundherd. *Dtsch Arztebl* 2007; 104 (33): A 2279-2287
70. Spinazzi A, Lorusso V, Pirovano G, Kirchin M. Safety, tolerance, biodistribution, and MR imaging enhancement of the liver with gadobenate dimeglumine: results of clinical pharmacologic and pilot imaging studies in nonpatient and patient volunteers. *Acad Radiol.* 1999 May;6(5):282-91
71. Strobel D, Bernatik T. Diagnostik bei fokalen Leberläsionen. Stellenwert der Kontrstmittelsonographie. *Dtsch Arztebl* 2006: 103(12): A 789-93
72. Strobel D, Raeker S, Martus P, Hahn EG, Becker D. Phase inversion harmonic imaging versus contrast-enhanced power Doppler sonography for the characterization of focal liver lesions. *Int J Colorectal Dis.* 2003 Jan;18(1):63-72

73. Stroszczyński C, Gaffke G, Gretscheł S, Rambow A, Jost D, Schlecht I, Schneider U, Schicke B, Hohenberger P, Gebauer B, Felix R. [Use of SPIO-enhanced T1- and T2-weighted images for the differentiation of liver lesions: an ROC analysis]. *Rofo*. 2003 Oct;175(10):1368-75
74. Taupitz M, Schmitz S, Hamm B. Superparamagnetische Eisenoxidpartikel: Aktueller Stand und zukünftige Entwicklungen. *RöFo*. 2003; 175: 752-765
75. Unger EC, Winokur T, MacDougall P, Rosenblum J, Clair M, Gatenby R, Tilcock C. Hepatic metastases: liposomal Gd-DTPA-enhanced MR imaging. *Radiology*. 1989 Apr;171(1):81-5
76. Valls C, Lopez E, Gumà A, Gil M, Sanchez A, Andía E, Serra J, Moreno V, Figueras J. Helical CT versus CT arterial portography in the detection of hepatic metastasis of colorectal carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 1998 May; 170(5):1341-7
77. Van Beers BE, Sempoux C, Materne R, Delos M, Smith AM. Biodistribution of ultrasmall iron oxide particles in the rat liver. *J Magn Reson Imaging*. 2001 Apr;13(4):594-9
78. Vogl TJ, Mack MG, Balzer JO (eds) (2002) *Lebermetastasen. Diagnose, Intervention, Therapie*. 1th ed. Springer, Berlin
79. Ward J, Naik KS, Guthrie JA, Wilson D, Robinson PJ. Hepatic lesion detection: comparison of MR imaging after the administration of superparamagnetic iron oxide with dual-phase CT by using alternative-free response receiver operating characteristic analysis. *Radiology*. 1999 Feb;210(2):459-66
80. Yamamoto H, Yamashita Y, Yoshimatsu S, Baba Y, Hatanaka Y, Murakami R, Nishiharu T, Takahashi M, Higashida Y, Moribe N. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers: detection with unenhanced and iron oxide-enhanced MR imaging. *Radiology*. 1995 Apr;195(1):106-12
81. Yamashita Y, Yamamoto H, Hirai A, Yoshimatsu S, Baba Y, Takahashi M. MR imaging enhancement with superparamagnetic iron oxide in chronic liver disease: influence of liver dysfunction and parenchymal pathology. *Abdom Imaging*. 1996 Jul-Aug;21(4):318-23

82. Yu NC, Chaudhari V, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Busuttil RW, Lu DS. Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging Improve Detection of Hepatocellular Carcinoma, Compared With Ultrasound Alone, in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Oct 1

## 10. Aus der Arbeit hervorgegangene Publikationen

P. Fries , W. Loytved, A. Bücken, L. Grazioli, R. Semelka, G. Schneider.

Intraindividuelle Vergleich von Gadobenate Dimeglumine (Gd-BOPTA) und Ferucarbotran bei der kontrastmittelverstärkten MRT von hepatozellulären Karzinomen.

Wissenschaftlicher Vortrag Deutscher Röntgenkongress 2010 Berlin.

P. Fries, W. Loytved, L. Grazioli, R. Semelka, M. Kirchin, A. Bücken, G. Schneider.

Intraindividual comparison of gadobenate dimeglumine and Ferucarbotran-enhanced MR imaging of hepatocellular carcinoma.

Scientific Abstract ECR 2010, Wien.

P. Fries, W. Loytved, L. Grazioli, R.C. Semelka, M.A. Kirchin, G.K. Schneider.

Intraindividual comparison of gadobenate dimeglumine and Ferucarbotran-enhanced MR imaging of hypervascular liver lesions.

Scientific abstract RSNA 2009, Chicago.

G. Schneider, W. Loytved, L. Grazioli, R. Semellka, M.A. Kirchin, P. Fries.

Intraindividual comparison of gadobenate dimeglumine (Multihance®) and Ferucarbotran (Resovist®) enhanced MR imaging of hypervascular liver lesions.

Scientific Abstract ISMRM 2009 Hawaii.

## **11. Danksagung**

Herrn PD Dr. Dr. Günther Schneider danke ich für die Vergabe des Themas und für die Möglichkeit unter seiner Leitung die vorliegende Arbeit durchzuführen.

Herrn Prof. Dr. Arno Bücken danke ich für die Möglichkeit, in seiner Klinik die vorliegende Arbeit durchführen zu können.

Herrn Dr. Peter Fries danke ich für die gute Betreuung der Doktorarbeit, seine motivierende Unterstützung und Freundschaft.

Den Mitarbeitern des kernspintomographischen Instituts der Unikliniken Homburg, besonders Frau Tatjana Siemer, Frau Diana Mitric und Herrn Khalil Handal danke ich für die nette und kollegiale Atmosphäre und Unterstützung bei der Datenakquisition.

Ein besonderes Dankeschön geht an meine Frau Maike für ihr Verständnis und ihre Rücksichtnahme bei der Durchführung und Erstellung der Arbeit.

## **12. Lebenslauf**

**13. Anhang****Case Report Form  
Reading I**Randomization Number: 

Evaluation of image quality for radiological diagnosis:

POOR

SUFFICIENT

GOOD

EXCELLENT

Was any lesion detected on the MR image set?

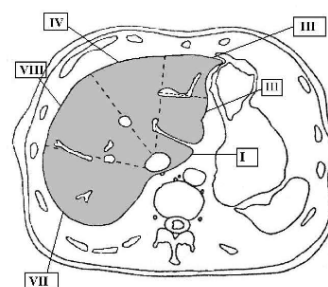
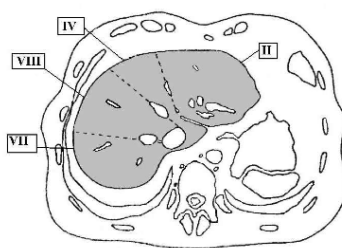
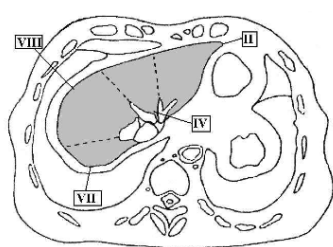
 Yes No

How many lesions are detected?

Reading I (Seite 1 von 3)

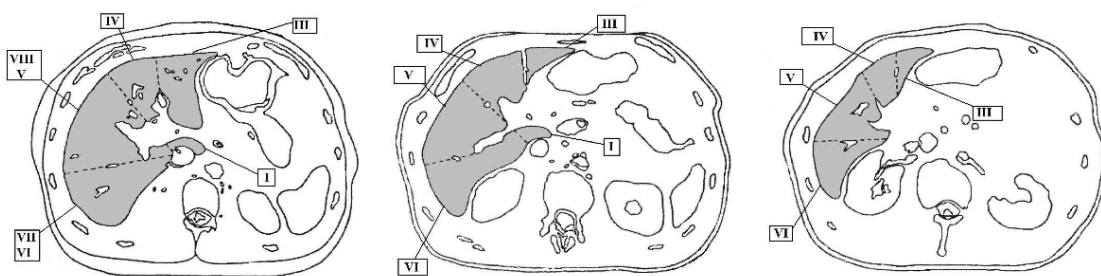
Please complete the following table (for the 8 biggest lesions if > 8 lesions are detected):

Lesion Number	Liver segment	Size mm	unenhanced						
			T1			T2			
			hypo	iso	hyper	hypo	iso	hyper	
1	<input type="text"/>	<input type="text"/> mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="text"/>	<input type="text"/> mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="text"/>	<input type="text"/> mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="text"/>	<input type="text"/> mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="text"/>	<input type="text"/> mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="text"/>	<input type="text"/> mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="text"/>	<input type="text"/> mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	<input type="text"/>	<input type="text"/> mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>





Enhancement pattern (dynamic imaging)						Diagnosis
Presence of enhancement		hypo- vascular	hyper- vascular	delayed persistent enhancement		
<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	



Reading I (Seite 3 von 3)

## Case Report Form Reading II

Randomization Number:

Evaluation of image quality for radiological diagnosis:

<b>POOR</b>	<b>SUFFICIENT</b>	<b>GOOD</b>	<b>EXCELLENT</b>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Was any lesion detected on the MR image set?

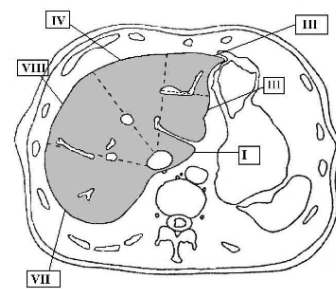
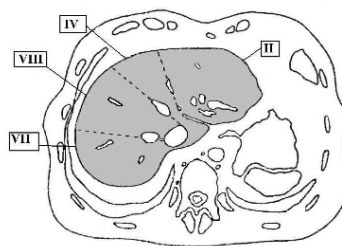
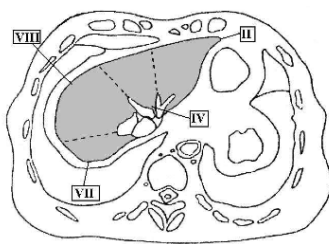
Yes  No

How many lesions are detected?

Reading II (Seite 1 von 3)

Please complete the following table (for the 8 biggest lesions if > 8 lesions are detected):

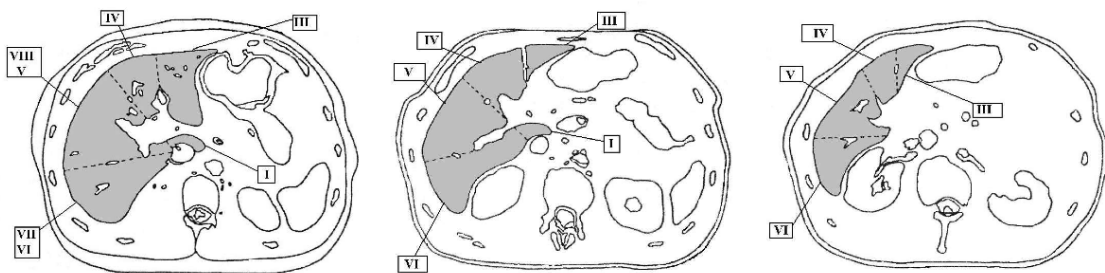
Lesion Number	Liver segment	Size	unenhanced						
			T1			T2			
			hypo	iso	hyper	hypo	iso	hyper	
1	<input type="text"/>	<input type="text"/> mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="text"/>	<input type="text"/> mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="text"/>	<input type="text"/> mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="text"/>	<input type="text"/> mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="text"/>	<input type="text"/> mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="text"/>	<input type="text"/> mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="text"/>	<input type="text"/> mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	<input type="text"/>	<input type="text"/> mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Reading II (Seite 2 von 3)

**Enhancement pattern  
(dynamic imaging)**

Presence of enhancement		hypo-vascular	hyper-vascular	delayed persistent enhancement	Diagnosis
Yes	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yes	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yes	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yes	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yes	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yes	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yes	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yes	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	



Reading II (Seite 3 von 3)

## Case Report Form Reading III

Randomization Number:

Evaluation of image quality for radiological diagnosis:

<b>POOR</b>	<b>SUFFICIENT</b>	<b>GOOD</b>	<b>EXCELLENT</b>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

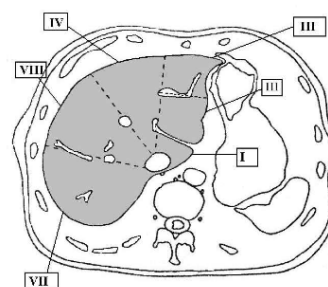
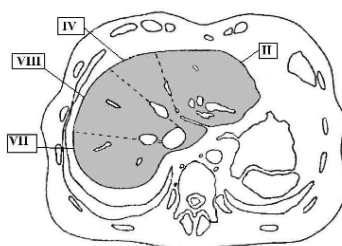
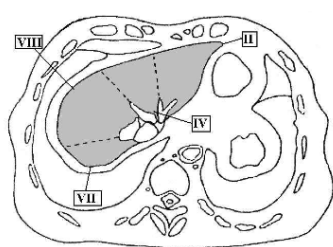
Was any lesion detected on the MR image set?

Yes  No

How many lesions are detected?

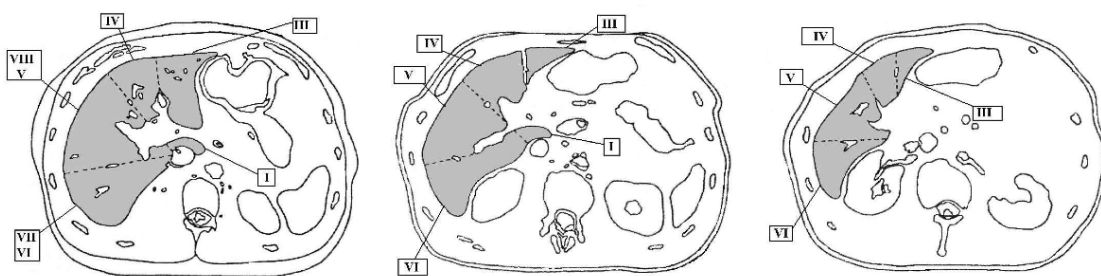
Please complete the following table (for the 8 biggest lesions if > 8 lesions are detected):

Lesion Number	Liver segment	Size mm	unenhanced						
			T1			T2			
			hypo	iso	hyper	hypo	iso	hyper	
1	<input type="text"/>	<input type="text"/> mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="text"/>	<input type="text"/> mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="text"/>	<input type="text"/> mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="text"/>	<input type="text"/> mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="text"/>	<input type="text"/> mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="text"/>	<input type="text"/> mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="text"/>	<input type="text"/> mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	<input type="text"/>	<input type="text"/> mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Reading III (Seite 2 von 5)

Presence of enhancement		Enhancement pattern (dynamic imaging)		
Yes	No	hypo-vascular	hyper-vascular	delayed persistent enhancement
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Reading III (Seite 3 von 5)

Presence of enhancement		Hepatobiliary Enhancement			
		homogeneous	inhomogeneous	peripheral wash-out	no enhancement
Yes	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yes	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yes	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yes	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yes	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yes	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yes	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yes	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Hepatobiliary Phase						
T1			T1fs (if available)			
hypo	iso	hyper	hypo	iso	hyper	Diagnosis
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>

**Comment**

## Case Report Form Reading IV

Randomization Number:

Evaluation of image quality for radiological diagnosis:

POOR	SUFFICIENT	GOOD	EXCELLENT
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Was any lesion detected on the MR image set?

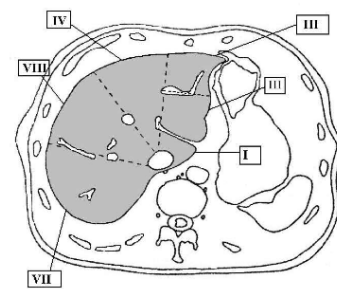
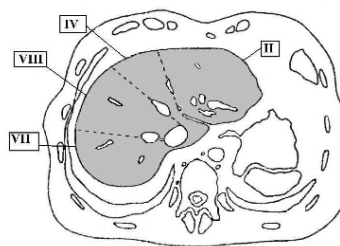
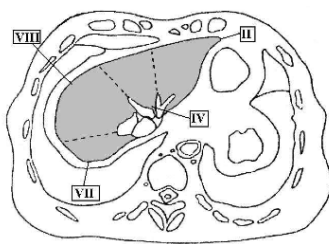
Yes  No

How many lesions are detected?

Reading IV (Seite 1 von 5)

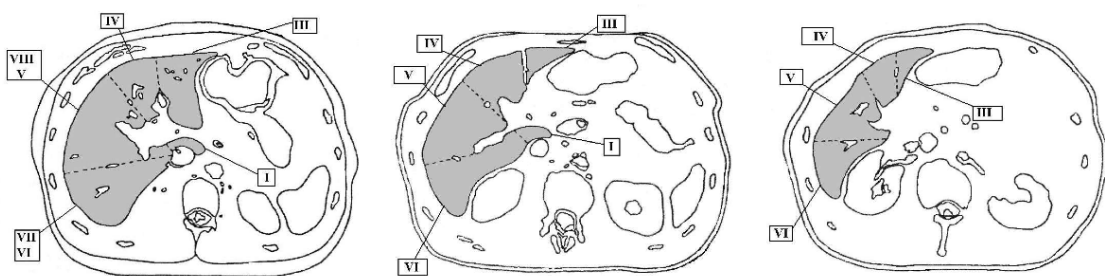
Please complete the following table (for the 8 biggest lesions if > 8 lesions are detected):

Lesion Number	Liver segment	Size	unenhancement						
			T1			T2			
			hypo	iso	hyper	hypo	iso	hyper	
1	<input type="text"/>	<input type="text"/> mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="text"/>	<input type="text"/> mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="text"/>	<input type="text"/> mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="text"/>	<input type="text"/> mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="text"/>	<input type="text"/> mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="text"/>	<input type="text"/> mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="text"/>	<input type="text"/> mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	<input type="text"/>	<input type="text"/> mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Reading IV (Seite 2 von 5)

Presence of enhancement		Enhancement pattern (dynamic imaging)		
		hypo-vascular	hyper-vascular	delayed persistent enhancement
Yes	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yes	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yes	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yes	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yes	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yes	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yes	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yes	No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Reading IV (Seite 3 von 5)

Presence of enhancement		RES uptake			
Yes	No	homogeneous	inhomogeneous	peripheral wash-out	no uptake
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

RES phase									T1			T2			PD (if available)			Diagnosis
hypo	iso	hyper	hypo	iso	hyper	hypo	iso	hyper	hypo	iso	hyper							
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>									

**Comment**