

Aus dem
Charité Centrum für diagnostische und
interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin
Institut für Radiologie der Charité Campus Mitte
(Direktor: Professor Dr. med. Bernd Hamm)

Habilitationsschrift

Neue Strategien für den Einsatz leberspezifischer Kontrastmittel in der onkologischen MRT

Zur Erlangung der Venia legendi
für das Fach Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Alexander Huppertz
geboren am 11.05.1971 in Berlin

Eingereicht: Dezember 2010
Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich
1. Gutachter: Prof. Dr. med. Jens Ricke
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Jörg Barkhausen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1. Einleitung und Fragestellung	4
2. Methodenbeschreibung	5
2.1. Unspezifische extrazelluläre MRT-Kontrastmittel	5
2.2. Leberspezifische Kontrastmittel	5
2.3. Superparamagnetischer Eisenoxide	7
2.4. Gadolinium-basierte leberspezifische Kontrastmittel	8
2.5. Eigenschaften von gadoxetic acid	8
2.6. Ebenen in der Analyse fokaler Leberläsionen	10
2.7. Technische Voraussetzungen der Ganzkörper-MRT	11
2.8. Einbindung der Leber-MRT in onkologische Staging-Konzepte	13
2.9. Leitlinien für die Diagnostik des kolorektalen Karzinoms in Deutschland	13
3. Ergebnisse	16
3.1. Detektion fokaler Läsionen in der gadoxetic acid-verstärkten MRT	16
3.1.1. Vergleich zwischen präkontrast und postkontrast MRT	16
3.1.2. Vergleich zwischen MRT und CT	27
3.2. Charakterisierung fokaler Leberläsionen mit gadoxetic acid	38
3.2.1. Charakterisierung von Leberläsionen im Vergleich zur Histologie	39
3.3. TNM-Staging im MRT am Beispiel des kolorektalen Karzinoms	51
3.3.1. Kombination von Leber-, Lungen- und Becken-MRT	51
3.3.2. Genauigkeit der Rektum-MRT	61
3.3.3. Wirtschaftlichkeit der kombinierten Rektum-, Leber- und Lungen-MRT	72
4. Diskussion	83
5. Zusammenfassung	93
6. Eigene Originalarbeiten, die Bestandteil dieser Schrift sind	96
7. Literatur	97
Danksagung	104
Erklärung	106

Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CRM	Zirkumferentielle Resektionsgrenze
CT	Computertomographie
CTAP	Arterioportale Computertomographie
EUS	Endoskopischer Ultraschall
EZ-KM	extrazelluläres, unspezifischen Kontrastmittel
Fe	Eisen
FNH	Fokal noduläre Hyperplasie
Gd	Gadolinium
GRE	Gradientenecho
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
IOUS	Intraoperativer Ultraschall
KG	Körpergewicht
KHCC-CC	Kombiniertes hepatozelluläres und cholangiozelluläres Karzinom
KI	Konfidenzintervall
M.E.R.C.U.R.Y. Studie	Europäische Multizenterstudie zur optimierten Diagnostik und Therapie des Rektumkarzinoms
Mn	Mangan
MRP	Multidrug resistance–assoziertes Protein
MRA	Magnetresonanz Angiographie
MRP	Multidrug Resistance Protein
MRT	Magnetresonanztomographie
NSF	Nephrogene systemische Fibrose
OATP	Organo-Anion-Transporter Polypeptid
PET	Positronen-Emissions Tomographie
RES	Retikulo-endotheliales System
SPIO	Superparamagnetisches Eisenoxid
Tim	Total Imaging Matrix
TME	Totale mesorektale Exzision
TNM	Tumor, Nodes (Lymphknoten), Metastasen
WHO	World Health Organization

1. Einleitung und Fragestellung

Die Leberbildgebung besetzt in der Onkologie eine zentrale Rolle. Im Rahmen des Staging von Patienten mit einer malignen Tumorerkrankung muss eine Metastasierung in die Leber ausgeschlossen werden. Auch die hohe und weltweit ansteigende Anzahl primärer Leberkarzinome, insbesondere des hepatozellulären Karzinoms (HCC), zieht einen steigenden Bedarf an genauer Bildgebung nach sich. Die Anforderung an die Diagnostik besteht in der sicheren Detektion und klaren differenzialdiagnostischen Abgrenzung dieser malignen Läsionen von den häufigen, vielfach zufällig entdeckten, gutartigen Lebertumoren. Über lange Jahre war die Computertomographie (CT) der Standard für diese Fragestellung.

Im Verlauf der letzten 15 Jahre konnte die Genauigkeit der Magnetresonanztomographie (MRT) der Leber durch technische Weiterentwicklungen der Gerätehardware und der Software sowie die Entwicklung unspezifischer und leberspezifischer Kontrastmittel erheblich gesteigert werden. Beide Arten dieser Kontrastmittel wurden entwickelt, um die Sensitivität und Spezifität sowohl für die Detektion als die Charakterisierung fokaler Leberläsionen zu verbessern. Heute wird die MRT im Vergleich zur CT als mindestens gleichwertig angesehen. Vorteile der Leber-MRT sind der höhere Weichteilkontrast und die fehlende Strahlenexposition, welche die Anfertigung vieler dynamischer Phasen ermöglicht. Limitationen der MRT im klinischen Alltag sind der höhere Bedarf an Untersuchungszeit und die damit verbundenen höheren Kosten.

Mit dem leberspezifischen MRT-Kontrastmittel gadoxetic acid steht inzwischen eine Substanz zur Verfügung, welche die Vorteile unspezifischer und leberspezifischer Kontrastmittel miteinander zu vereinen scheint. Ferner ermöglichen neue Geräte die Abbildung mehrerer Organsysteme in einer einzigen Untersuchung, so dass ein komplettes onkologisches Staging technisch möglich ist. Wir führten Studien mit folgenden Fragestellungen durch:

- Sensitivität und Spezifität der MRT in der Detektion fokaler Leberläsionen im Vergleich zur Pathologie und dem intraoperativen Ultraschall (IOUS)
- Vergleich der diagnostischen Genauigkeit im Vergleich zur CT
- Integration der Leber-MRT in das Ganzkörperstaging des Rektumkarzinoms
- Wirtschaftlichkeit dieser Untersuchungstechnik für das präoperative Staging des Rektumkarzinoms

2. Methodenbeschreibung

2.1. Unspezifische extrazelluläre MRT-Kontrastmittel

Derzeit werden die meisten Leber-MRT Untersuchungen unter Verwendung von extrazellulären, unspezifischen Kontrastmitteln (EZ-KM) auf Gadolinium (Gd) Basis durchgeführt. Der Benefit der EZ-KM konnte insbesondere für die Charakterisierung fokaler Leberläsionen, das heißt der Zuordnung zu einem bestimmten Läsionstyp gezeigt werden [7,8]. Auch für die Detektion fokaler Leberläsionen konnte mit Hilfe der dynamischen Bildgebung in den arteriellen und portalvenösen Perfusionsphasen ein Vorteil im Vergleich zur nicht-kontrastverstärkten MRT aufgezeigt werden. Dieser Unterschied zeigte sich sowohl im nicht-zirrhotischen als auch im zirrhotisch veränderten Leberparenchym [9,10].

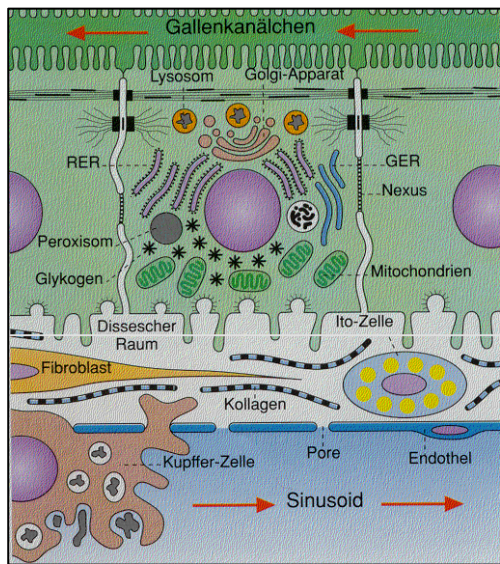
Die EZ-KM werden auf Basis ihrer chemischen Struktur in mehrere Klassen unterteilt: die „offenen Ketten“ zeigen im Vergleich zu den zirkulären Komplexen eine geringere Stabilität bezüglich einer Freisetzung des toxischen Gd-Ions. In der klinischen Routine besteht ein Unterschied bezüglich der Sicherheit: den zirkulären Komplexen wird insbesondere bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) der Vorzug gegeben. Die Unterscheidung der EZ-KM bezüglich ihrer Gadoliniumkonzentration (0,5 versus 1-molar) spielt in der Leberparenchymdiagnostik keine entscheidende Rolle [11].

2.2. Leberspezifische Kontrastmittel

Leberspezifische MRT-Kontrastmittel wurden mit dem Fokus einer verbesserten Detektion fokaler Läsionen entwickelt. Man unterscheidet zwei Gruppen: Zum einen die superparamagnetischen Eisenoxide (SPIO), welche spezifisch im retikulo-endothelialen System (RES) der Leber, den so genannten Kupfferzellen, via Phagozytose aufgenommen werden. Diese Substanzen verursachen einen Signalabfall auf T2- bzw. T2*-gewichteten Sequenzen durch Erzeugung lokaler Magnetfeldinhomogenitäten. Die Kupfferzellen befinden sich an den Wänden des Endothels der Lebersinusoide (Abb. 1). Auf der anderen Seite gibt es die hepatobiliären Kontrastmittel, welche spezifisch von Hepatozyten aufgenommen und über die Gallenwege ausgeschieden werden. Diese Substanzen verursachen einen Signalanstieg in

T1-gewichteten Sequenzen durch die Verkürzung der T1-Relaxationszeit. In Deutschland sind drei unterschiedliche intravenös zu applizierende leberspezifische MRT-Kontrastmittel verfügbar. Zwei weitere Substanzen wurden aufgrund geringer Nachfrage wieder aus dem Vertrieb genommen. Ein weiteres Mangan-basiertes Kontrastmittel (Manganchlorid tetrahydrat, $MnCl_2$) befindet sich derzeit in der klinischen Entwicklung [12-14]. Diese Substanz wird im Gegensatz zu allen anderen Kontrastmitteln oral verabreicht (Tabelle 1).

Abb. 1: Lage der Kupferzellen und der Hepatozyten innerhalb der Leberzellarchitektur.



Die Kupferzellen sind sternförmige Makrophagen (Fresszellen) der Leber mit ovalem Zellkern. Sie befinden sich an der Innenwand der Lebersinusoiden und differenzieren sich aus Monozyten. Sie entnehmen dem Pfortader-Blut körperfremde und körpereigene Substanzen (meist Schadstoffe, Bakterien und Stoffwechselprodukte, aber auch geschädigte und alte Erythrozyten) und bauen diese ab. Die Hepatozyten sind bipolare Zellen, welche mit ihrer basalen Membran an die Disse'schen Räume und mit ihrer apikalen Membran an die Gallenkanälchen grenzen.

Tabelle 1: Leberspezifische MRT-Kontrastmittel

Chemische Substanz/ Kontrastgebendes Atom	Produktname	Substanzgruppe	Hersteller	Status
Ferumoxide (Fe)	Endorem®	SPIO/ RES-spezifisch	Guerbet, Frankreich	zugelassen, vermarktet
Ferucarbotran (Fe)	Resovist®	SPIO/ RES-spezifisch	Bayer Schering Pharma, Deutschland	zugelassen, nicht mehr vermarktet
Mangafodipir trisodium (Mn)	Teslascan®	Hepatobiliär	GE Healthcare Biosciences, Großbritannien	zugelassen, nicht mehr vermarktet
Gadobenate dimeglumine (Gd)	MultiHance®	Hepatobiliär	Bracco Imaging, Italien	zugelassen, vermarktet
Gadoxetic acid (Gd)	Primovist®	Hepatobiliär	Bayer Schering Pharma, Germany	zugelassen, vermarktet
Manganchlorid tetrahydrat (Mn)	CMC-001	Hepatobiliär	CMC Contrast, Schweden	In der klinischen Entwicklung

2.3. Superparamagnetischer Eisenoxide

Die SPIO-Bildgebung im MRT basiert auf einer unterschiedlichen Konzentration von RES in malignen Leberläsionen und dem umgebenden Leberparenchym. Sowohl das Parenchym als auch einige benigne fokale Läsionen enthalten RES-Zellen, welche die intravenös applizierten SPIOs phagozytieren und somit lokale Magnetfeldinhomogenitäten verursachen. Im Gegensatz enthalten Lebermetastasen oder lebereigene Malignome kein oder kaum RES, so dass diese Läsionen sich in T2-gewichteten MRT-Bildern hyperintens (hell) im Vergleich zum umgebenden hypointensen (dunklen) Lebergewebe darstellen.

Nur ferucarbotran kann intravenös als Bolus während der Untersuchung verabreicht werden. Die dynamische Anflutung des Kontrastmittels in der Leber kann dargestellt werden, so dass entscheidende zusätzliche Informationen für die Charakterisierung anhand der Perfusion fokaler Läsionen gewonnen werden. Für die SPIO wurde eine hohe Genauigkeit im Vergleich zur CT in der arteriellen Portographie (CTAP) mit Detektionsraten von größer als 90% nachgewiesen [15,16]. Die CTAP ist eine Spezialtechnik, bei dem Iod-haltiges Kontrastmittel über einen zuvor angiographisch in der Arteria mesenterica superior platzierten Katheter appliziert wird und die Datenakquisition in der portalen Leberperusionsphase erfolgt. Die CTAP gilt klinisch als hoher Standard für die Detektion maligner fokaler Läsionen. Im Vergleich besitzt die SPIO-verstärkte MRT aber eine höhere Spezifität. Die CTAP ist durch Perfusionsartefakte besonders anfällig für falsch-positive Läsionen.

Nach Bolus-förmiger Applikation zeigt ferucarbotran auch Effekte auf die T1-Relaxivität. Dieser Effekt lässt sich aber nur mit Einschränkungen für die Darstellung der Vaskularisierung und somit der Charakterisierung fokaler Läsionen verwenden, weil die aus der Gd-Bildgebung bekannten Perfusionsmuster zu große Schwankungen aufweisen [17,18]. In Studien zeigte die SPIO-verstärkte MRT im Vergleich zur Pathologie auch Limitationen für die Detektion maligner Läsionen, beispielsweise HCCs [19,20]. Um diese zu erhöhen, wurde eine so genannte Doppelkontrast-Strategie erprobt: Hierbei werden SPIOs und EZ-KM sequentiell appliziert, um die unterschiedlichen biophysiologicalen Ansätze beider Kontrasttechniken zu kombinieren [21-23]. Mithilfe der EZ-KM kann die Vaskularisation robust dargestellt werden [24-26], während die SPIOs eine Information über die RES-Dichte geben [27,28]. Mit diesem Ansatz konnten Sensitivitäten von 81-96% für die Identifikation von HCCs nachgewiesen werden [29]. In einer Auswertung von 89 Patienten mit einem weiten Spektrum an Läsionen

(50% der Patienten wiesen maligne Läsionen auf, bei 35% der Patienten lag eine Leberzirrhose vor) zeigte sich hingegen kein Unterschied für die Detektion von fokalen Leberläsionen, während die Charakterisierung insbesondere von HCCs und Metastasen signifikant verbessert wurde [30].

2.4. Gadolinium-basierte leberspezifische Kontrastmittel

Hepatobiliäre Kontrastmittel auf Gd- oder Mn-Basis verursachen in T1-gewichteten Sequenzen im Leberparenchym einen Signalanstieg, während maligne Läsionen üblicherweise keine Aufnahme während der leberspezifischen Phasen aufweisen und somit dunkel im Vergleich zum umgebenden hellen Lebergewebe zur Darstellung kommen. Sowohl gadobenate dimeglumine als auch gadoxetic acid werden als Bolus appliziert. Beide Substanzen zeigen starke Kontrastmitteleffekte während der frühen Perfusionsphasen, so dass eine gute Beurteilung fokaler Läsionen bezüglich ihrer Vaskularisation möglich ist [31,32]. Die Leberspezifität, also der Anteil der applizierten Kontrastmittelmenge, welcher spezifisch in die Hepatozyten aufgenommen wird, ist für beide Substanzen sehr unterschiedlich: Gadoxetic acid ist deutlich leberspezifischer und wird zu ungefähr 50% aufgenommen [33], während gadobenate dimeglumine nur maximal 3-5% Aufnahme zeigt [34]. Somit unterscheidet sich auch der Zeitpunkt für die Akquisition der leberspezifischen Phase. Nach Gabe von gadobenate dimeglumine werden die T1-gewichteten leberspezifischen Sequenzen nach 40-120 Minuten akquiriert, während in der gadoxetic acid-verstärkten MRT die Bilder schon nach 10-20 Minuten ausgelesen werden [32].

2.5. Eigenschaften von gadoxetic acid

Gadoxetic acid kombiniert diagnostisch gut nutzbare Perfusions- und Hepatozyten-selektive Eigenschaften. Es ist das erste leberspezifische MRT-Kontrastmittel, welches sowohl für die Detektion als auch die Charakterisierung fokaler Leberläsionen zugelassen ist. Die Produkteigenschaften im Vergleich zu Gd-DTPA, dem meist verwendeten EZ-KM sind in Tabelle 2 dargestellt.

Die leberspezifische Aufnahme von gadoxetic acid erfolgt über ein organisches Anionentransportierendes Polypeptid (OATP), das OATP1, welches in der basalen Zellmembran der Hepatozyten exprimiert wird. Die Ausscheidung in die Gallekanälchen erfolgt größtenteils über das Multidrug Resistance Protein 2 (MRP2). Im Rahmen einer Bioverfügbarkeitsstudie im Menschen wurde eine dosisunabhängige renale (41.6 - 51.2%) und biliäre (43.1% - 53.2%) Ausscheidung sowie eine extrahepatische Rezirkulation von ungefähr 4% ermittelt [33].

Tabelle 2: Eigenschaften von gadoxetic acid und Gd-DTPA [35,36]

	Gadoxetic acid	Gd-DTPA
Chemie	C ₂₃ H ₂₈ GdN ₃ Na ₂ O ₁₁	C ₂₈ H ₅₄ GdN ₅ O ₂₀
Formulierung (mol/L)	0.25	0.5
Dosis-Empfehlung (mmol/kg KG)	0.025	0.05
Molekulare Masse (g/mol)	681.75	938.00
Osmolarität (osm/kg H ₂ O)*	0.89	1.96
Viskosität (mPa)*	1.22	2.9
T1 Relaxivität in H ₂ O** (L•mmol ⁻¹ •sec ⁻¹)	4.7	3.3
T1 Relaxivität im Plasma** (L•mmol ⁻¹ •sec ⁻¹)	6.9	4.1
Proteinbindung im Plasma	10.7% +/- 3.4	1.6% +/- 4.2

* bei 37°; ** bei 37° und 1.5 T

Gadoxetic acid ist ein sehr gut verträgliches Kontrastmittel. Im Rahmen der Zulassungsstudien waren die Art der Nebenwirkungen, sowie deren Intensität gut vergleichbar zu jenen von EZ-KM [32,37-41]. Die Häufigkeit der als möglicherweise Substanz-bezogenen Nebenwirkungen während dieser Studien lag unter 5%. Gadoxetic acid gehört zwar zur Gruppe der „offenen Ketten“, durch seine duale Ausscheidung und die (im Vergleich zu den EZ-KM) um einen Faktor 4 reduzierte Gd-Menge hat die Substanz eine große Sicherheitsmarge bezüglich des Risikos des Auftretens einer NSF.

2.6. Ebenen in der Analyse fokaler Leberläsionen

Für die Analyse fokaler Leberläsionen im Rahmen klinischer Studien eignet sich die Auswertung in mehreren Ebenen. Hierbei wird zwischen Detektion, Lokalisation, Klassifikation und Charakterisierung unterscheiden (Tabelle 3).

Viele wissenschaftlich veröffentlichte Daten in der Leberdiagnostik beruhen ausschließlich auf einer Zählung von Läsionen. Diese Technik spiegelt natürlich die klinischen Anforderungen an die Radiologie nur unzureichend wieder. Für die Planung von chirurgischen Resektionen, thermoablative Verfahren und vaskulär-interventionellen Therapien oder für die Therapieabwägung zwischen einer Intervention und einer systemischen Chemotherapie ist die reine Detektion einer Läsion nur ein Teil der Diagnose, die Läsion muss auch korrekt lokalisiert werden. Um diese Lokalisation zwischen unterschiedlichen Verfahren und dem Referenzstandard zu vergleichen, wird ein so genanntes „lesion matching“ durchgeführt. Basis sind standardisierte anatomische Leberskizzen, auf denen die auswertenden Radiologen ihre detektierten Läsionen räumlich genau einzeichnen. Anschließend wird im „matching“ anhand der unterschiedlichen Skizzen aus Bildgebung, Pathologie und IOUS geklärt, ob dieselbe Läsion beschrieben wird. Nur durch diesen Zwischenschritt kann eine genaue Bestimmung von Sensitivität und Spezifität eines Testes erfolgen. Die nächst höhere Stufe der Auswertung ist dann Läsion „correctly matched and classified“ bzw. „characterized“ (Tabelle 3). Nur wenn alle diese Informationen aus derselben Untersuchung abgeleitet werden können, lassen sich zeitintensive und kostentreibende Zweituntersuchungen vermeiden.

Tabelle 3: Auswertungsebenen für die Analyse fokaler Läsionen

Begriff	Definition	Übergreifende Auswertung	Referenzstandard: erste bzw. zweite Wahl
Detektion	Erkennung einer fokalen Läsion	<u>Matched lesion</u> = Läsion korrekt erkannt und lokalisiert	Auswertung*** der Pathologie einer Resektion bzw. IOUS
Lokalisation	Lokalisation einer Läsion in einem Lebersegment*		
Klassifikation	Unterscheidung benigne/maligne Läsion		Auswertung der Pathologie**** einer Resektion bzw. Pathologie einer Biopsie
Charakterisierung	Zuordnung zu einem bestimmten Läsionstyp**		

* entsprechend der Definition von Claude Couinaud [42], ** entsprechend der Definition des Armed Forces Institute of Pathology, AFIP [43], *** in dünnen Schichten (5-8 mm), **** der gesamten Läsion

Weiterhin muss bei der Auswertung von Detektionsdaten und dem Vergleich unterschiedlicher Publikationen die Ebene der Auswertung genau betrachtet werden. Gängige Ebenen sind:

- *Patient*, d.h. alle Läsionen in einem Patienten korrekt identifiziert
- *Segment*, d.h. betroffene Lebersegmente korrekt detektiert
- *Läsion*, d.h. eine Läsion in Bezug auf den vorliegenden Referenzstandard korrekt detektiert und lokalisiert

Die Ebene Patient stellt hierbei den höchsten Standard dar und reflektiert auch am ehesten die klinischen Bedürfnisse, um eine individuelle Therapie zu planen. Die Ebene „Segment“ spiegelt die Situation vor Planung einer chirurgischen Leberresektion oder thermoablativen Verfahren dar. Die niedrigste Ebene „Läsion“ ist eine typische Auswertung radiologischer Studien, spiegelt aber die klinischen Bedürfnisse nur eingeschränkt wieder.

Weiterhin muss zwischen „on-site reading“ und zentraler, so genannter „verblindeter“ Auswertung unterschieden werden. Insbesondere bei der Auswertung von Schnittbildern beeinflussen anamnestische und klinische Vorinformationen die Beurteilung der Bilder deutlich. Um diesen Bias weitestgehend zu eliminieren, bietet sich die verblindete Auswertung an. Hierbei haben die Auswerter keine Vorinformationen, sie beurteilen ausschließlich die in den Bildern enthaltenen Informationen. Diese „blinded reading“ Auswertungen, welche von Zulassungsbehörden vielfach eingefordert werden, zeigen den Unterscheid zwischen zwei Testverfahren oder Sequenzen sehr genau. Die ermittelte Genauigkeit spiegelt aber nicht die ärztliche Realität wieder, bei der klinische Informationen einen entscheidenden Anteil an der Diagnose haben [7].

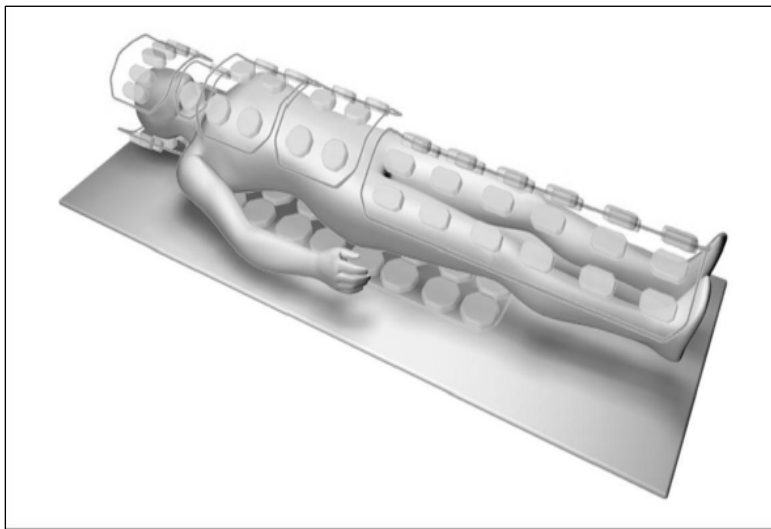
2.7. Technische Voraussetzungen der Ganzkörper-MRT

Im Rahmen eines onkologischen prätherapeutischen Staging stellt die Abklärung der Leber auf das Vorliegen von Metastasen nur einen Teilschritt dar. Die Abklärung anderer Organsysteme wie der Lunge oder des übrigen Abdomens erfolgt routinemäßig zumeist in der CT. So wird bei vielen Malignomen eine kombinierte CT des Thorax und des Abdomens durchgeführt, eventuell ergänzt durch weitere anatomische Regionen, beispielsweise den

Hals oder das Becken. Somit wird die MRT der Leber, welche insbesondere unter Verwendung von leberspezifischem Kontrastmittel eine sehr zuverlässige Diagnose für den Ausschluss bzw. die Detektion von Lebermetastasen ermöglichen würde, zu Lasten eines vereinfachten diagnostischen Prozesses oder aus Kostengründen nicht eingesetzt.

Eine neue Perspektive für die MRT ergibt sich aus der Einführung von so genannten Ganzkörperscannern, welche die kombinierte Akquisition mehrerer Organsysteme ohne Kompromisse in der räumlichen Auflösung in einer einzigen Untersuchung und in einem vertretbaren Zeitrahmen ermöglichen. Die „Total Imaging Matrix“ (Tim) ermöglicht mit einer Kombination aus automatisierter, schneller Tischverschiebung und einer hohen Anzahl von gleichzeitig schaltbaren Matrix-Spulen, die Anfertigung von Ganzkörper-Aufnahmen ohne den Patienten neu positionieren oder Spulen wechseln zu müssen (Abb. 2).

Abb. 2 Spulenkonzent der Tim-Technologie



Darstellung eines auf einer Spine-Matrix Spule liegenden Patienten. Es wurden eine Kopf-, eine Hals-, zwei Body-, sowie eine Extremitäten-Matrix Spule aufgelegt. Jede Spule enthält 4-18 Matrix-Elemente welche einzeln zum Senden oder Empfangen von Hochfrequenzsignalen angewählt werden können. Mit dieser Technologie lässt sich eine sehr schnelle Datenakquisition bei hoher räumlicher Auflösung durchführen.

Die Tim-Technologie eröffnet im MRT erstmalig Perspektiven, ein komplettes TNM-Staging für Malignome - ähnlich wie im CT – unter einmaliger Applikation eines Kontrastmittels und mit einem vertretbaren Zeitaufwand durchzuführen. Die klinische Machbarkeit eines akkuraten TNM-Staging wurde für Plattenepithelkarzinome des Halses [44], für fortgeschrittene maligne Melanome (Stadium III-IV nach American Joint Committee on Cancer, AJCC) [45,46], und für Rezidive von Mamma- [47] oder Kolonkarzinomen [48] gezeigt. In diesen Studien konnte eine Vereinfachung der klinischen Prozesse im Vergleich zu den etablierten, multimodalen, sequentiellen Algorithmen nachgewiesen werden.

2.8. Einbindung der Leber-MRT in onkologische Staging-Konzepte

Das kolorektale Karzinom gehört zu den häufigsten Tumoren. In Deutschland ist es sowohl bei den Neuerkrankungen (ca. 70.000 pro Jahr) als auch bei den Todesfällen die zweithäufigste Krebsform. Bei ungefähr 35 Prozent aller Patienten haben sich bereits zum Zeitpunkt der Diagnose Fernmetastasen entwickelt. Unbehandelte Lebermetastasen haben eine ungünstige Prognose. In den 1970er Jahren wurde erstmals gezeigt, dass Patienten durch Resektion von Lebermetastasen geheilt werden können. Seitdem ist die Leberresektion als mögliche kurative Therapieoption bei Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms etabliert. Somit besteht klinisch ein großer Bedarf an akkurater Leberdiagnostik. Allerdings wird klinisch zumeist aus Zeit- und Kostengründen ein vollständiges Staging mittels CT durchgeführt und nur in Einzelfällen zusätzlich eine dedizierte Leber-MRT hinzugefügt.

Die Zielsetzung sollte daran liegen, das Potential der Leber-MRT mit einer akkuraten Diagnose des Primärtumors, pathologischer Lymphknoten und weiterer systemischer Manifestationen, z.B. in der Lunge, in einer einzigen Untersuchung zu kombinieren.

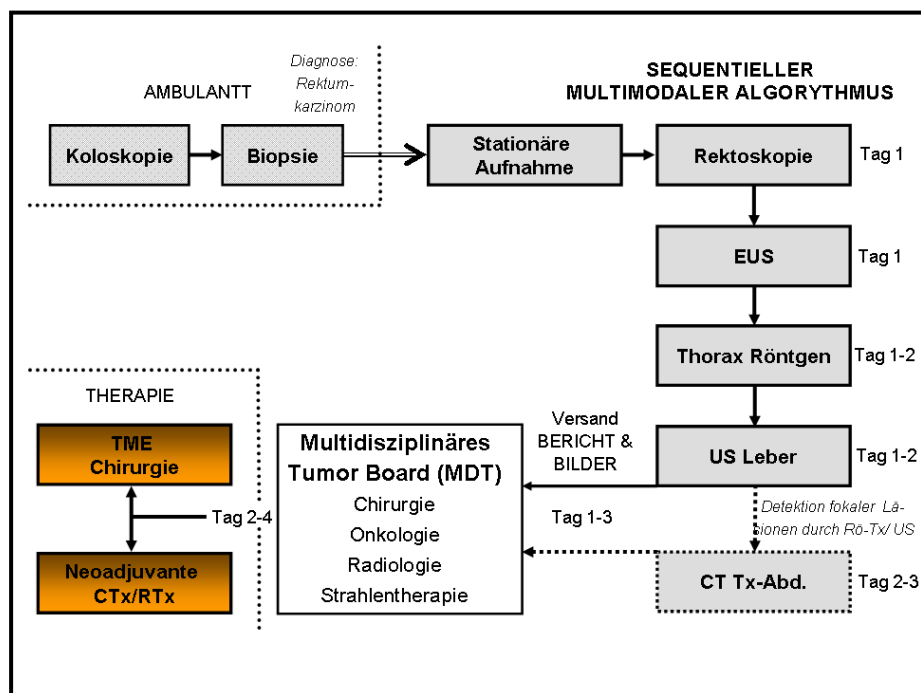
2.9. Leitlinien für die Diagnostik des kolorektalen Karzinoms in Deutschland

Im Auftrag des Sachverständigenrates für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen wurde die Entwicklung von Standards, Richtlinien, Leitlinien und Empfehlungen von den wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften angefordert. Die Leitlinien sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung beispielsweise bei onkologischen Krankheitsbildern. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Es wird zwischen drei Entwicklungsstufen unterschieden: S1-Leitlinien beruhen auf Empfehlung von Expertengruppen, S2-Leitlinien stellen Evidenz- oder Konsensus-basierte Leitlinien dar. Die S3-Leitlinien stellen die höchste Entwicklungsstufe dar und beruhen auf Evidenz- und Konsensus-basierten Daten.

Für das kolorektale Karzinom wurde im Jahr 2008 eine S3-Leitlinie herausgegeben [49]. Für die Primärdiagnostik des Rektumkarzinoms wird eine starre Rektoskopie empfohlen, welche eine genaue Bestimmung des Abstands des distalen Tumorrandes von der Linea dentata

ermöglicht und somit für die weitere Therapieentscheidung von wesentlicher Bedeutung ist. Zusätzlich ist die Durchführung einer Bildgebung zur Beurteilung der lokoregionären Karzinomausdehnung nützlich, um die Notwendigkeit einer neoadjuvanten Behandlung abzuklären (Abb. 3). Der endoskopische Ultraschall (EUS) besitzt die höchste Genauigkeit zur Beurteilung der Tiefeninfiltration und ist daher vor lokaler Exzision unabdingbar. Die Ergebnisqualität hängt jedoch deutlich von der Erfahrung des Untersuchers ab [50]. Bei höhergradigen Stenosen oder Tumoren im proximalen Rektum ist eine EUS häufig technisch nicht durchführbar.

Abb. 3: Patientenpfad bei Diagnose eines Rektumkarzinoms nach der S3-Leitlinie.



Die CT wird nicht routinemäßig durchgeführt und muss im Einzelfall zusätzlich angefordert werden, was einen zusätzlichen Tag des stationären Aufenthaltes nach sich zieht.

Außer bei eindeutigen uT1/2-, uN0-Karzinomen ist zum lokalen Staging eine Computertomografie oder MRT wünschenswert [51]. Die CT zeigte eine Sensitivität für die Beurteilung der Tiefeninfiltration von 66 – 88%, die Sensitivität für das Vorhandensein von Lymphknoten ist geringer und beträgt etwa 60% [52]. Die Dünnschicht-MRT erlaubt mit hoher Genauigkeit die Darstellung der zirkumferentiellen mesorektalen Faszie (CRM) und deren Beziehung zum Tumor [53-56]. In neuen Studien war die MRT dem CT in Bezug auf die Beurteilung einer Infiltration der mesorektalen Faszie unter Einsatz besonderer Techniken überlegen [57].

Die perkutane Sonografie des Abdomens wird in der Regel als orientierende Untersuchung des Abdomens (Leber, Aszites, Gallensteine) durchgeführt. Verdächtige Befunde an der Leber sollen durch ein weiteres bildgebendes Verfahren abgeklärt werden. Ein Röntgen-Thorax in zwei Ebenen dient zum Nachweis oder Ausschluss von Lungenmetastasen. Verdächtige Befunde sind ebenfalls durch ein weiteres bildgebendes Verfahren abzuklären. In beiden Fällen wird eine CT oder MRT des Abdomens sowie eine CT des Thorax empfohlen.

Als Begründung für die nicht routinemäßige Anwendung der CT werden Studien zitiert, welche bei Patienten mit Kolonkarzinomen durch einen routinemäßigen Einsatz einer präoperativen Abdomen-Computertomografie lediglich in wenigen Fällen eine Änderung des weiteren Vorgehens zeigten [58,59]. Das PET hat in der Primärdiagnostik des kolorektalen Karzinoms keinen Stellenwert. Eine Mikrometastasendiagnostik ist bisher ohne therapeutische Konsequenz und kein unabhängiger prognostischer Parameter.

3. Ergebnisse

3.1. Detektion fokaler Läsionen in der gadoxetic acid-verstärkten MRT

3.1.1. Vergleich zwischen präkontrast und postkontrast MRT

Huppertz A, Balzer T, Blakeborough A, Breuer J, Giovagnoni A, Heinz-Peer G et al.
Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoxetic acid-enhanced MR images with intraoperative findings.
Radiology 2004;230:266-275.

Ziel unserer europäischen Multizenterstudie mit 169 eingeschlossenen Patienten war es, die diagnostische Genauigkeit der Leber-MRT zu ermitteln und den Zugewinn der Administration des leberspezifischen MRT-Kontrastmittels gadoxetic acid im Vergleich zu nicht-kontrastverstärkten Sequenzen zu quantifizieren. Das Studiendesign mit Einbeziehung unterschiedlicher Länder, verschiedener 1.0 – 1.5 T Geräten und unterschiedlicher Prävalenz einzelner Läsionen ermöglicht, eine repräsentative und realistische Einschätzung des Wertes der Untersuchung über die Breite der europäischen Gesundheitsversorgung zu bekommen. Die Patienten wurden präoperativ untersucht und für die gesamte Leber lag der höchstmögliche Vergleichsstandard vor, sprich die pathologische Aufarbeitung des Resektates und ein IOUS aller nicht resezierten Leberanteile.

129 Patienten konnten in die Auswertung aufgenommen werden. Im Goldstandard wurden 302 Läsionen ermittelt, 205 durch Histopathologie und 97 durch IOUS validiert. Die Auswertung der MRT erfolgte sowohl durch die Untersucher in den Zentren selbst (on-site) als auch durch drei „verblindete“, auf abdominale Bildgebung spezialisierte Radiologen in einem zentralen Institut (off-site).

Es zeigte sich ein Anstieg der Anzahl der Patienten, bei denen alle Läsionen korrekt detektiert und lokalisiert wurden durch die zusätzliche Gabe von gadoxetic acid um 15,7% in der „on-site“ (von 89 auf 103 Patienten, oder von 69% auf 79,8%) und um 13,1% für den gemittelten „off-site“ Reader (Im Mittel von 68,7 auf 77,7 Patienten, oder 53,2% auf 60,2%). Bei zwei der drei verblindeten Radiologen und in der „on-site“ Auswertung war der Vorteil der gadoxetic acid-Administration statistisch signifikant.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Balzer T, Blakeborough A, Breuer J, Giovagnoni A, Heinz-Peer G, Laniado M, Manfredi RM, Mathieu DG, Mueller D, Reimer P, Robinson PJ, Strotzer M, Taupitz M, Vogl TJ; European EOB Study Group. Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoxetic acid-enhanced MR images with intraoperative findings. *Radiology* 2004;230:266-275.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Balzer T, Blakeborough A, Breuer J, Giovagnoni A, Heinz-Peer G, Laniado M, Manfredi RM, Mathieu DG, Mueller D, Reimer P, Robinson PJ, Strotzer M, Taupitz M, Vogl TJ; European EOB Study Group. Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoxetic acid-enhanced MR images with intraoperative findings. *Radiology* 2004;230:266-275.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Balzer T, Blakeborough A, Breuer J, Giovagnoni A, Heinz-Peer G, Laniado M, Manfredi RM, Mathieu DG, Mueller D, Reimer P, Robinson PJ, Strotzer M, Taupitz M, Vogl TJ; European EOB Study Group. Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoxetic acid-enhanced MR images with intraoperative findings. *Radiology* 2004;230:266-275.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Balzer T, Blakeborough A, Breuer J, Giovagnoni A, Heinz-Peer G, Laniado M, Manfredi RM, Mathieu DG, Mueller D, Reimer P, Robinson PJ, Strotzer M, Taupitz M, Vogl TJ; European EOB Study Group. Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoxetic acid-enhanced MR images with intraoperative findings. *Radiology* 2004;230:266-275.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Balzer T, Blakeborough A, Breuer J, Giovagnoni A, Heinz-Peer G, Laniado M, Manfredi RM, Mathieu DG, Mueller D, Reimer P, Robinson PJ, Strotzer M, Taupitz M, Vogl TJ; European EOB Study Group. Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoxetic acid-enhanced MR images with intraoperative findings. *Radiology* 2004;230:266-275.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Balzer T, Blakeborough A, Breuer J, Giovagnoni A, Heinz-Peer G, Laniado M, Manfredi RM, Mathieu DG, Mueller D, Reimer P, Robinson PJ, Strotzer M, Taupitz M, Vogl TJ; European EOB Study Group. Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoxetic acid-enhanced MR images with intraoperative findings. *Radiology* 2004;230:266-275.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Balzer T, Blakeborough A, Breuer J, Giovagnoni A, Heinz-Peer G, Laniado M, Manfredi RM, Mathieu DG, Mueller D, Reimer P, Robinson PJ, Strotzer M, Taupitz M, Vogl TJ; European EOB Study Group. Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoxetic acid-enhanced MR images with intraoperative findings. *Radiology* 2004;230:266-275.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Balzer T, Blakeborough A, Breuer J, Giovagnoni A, Heinz-Peer G, Laniado M, Manfredi RM, Mathieu DG, Mueller D, Reimer P, Robinson PJ, Strotzer M, Taupitz M, Vogl TJ; European EOB Study Group. Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoxetic acid-enhanced MR images with intraoperative findings. *Radiology* 2004;230:266-275.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Balzer T, Blakeborough A, Breuer J, Giovagnoni A, Heinz-Peer G, Laniado M, Manfredi RM, Mathieu DG, Mueller D, Reimer P, Robinson PJ, Strotzer M, Taupitz M, Vogl TJ; European EOB Study Group. Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoxetic acid-enhanced MR images with intraoperative findings. *Radiology* 2004;230:266-275.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Balzer T, Blakeborough A, Breuer J, Giovagnoni A, Heinz-Peer G, Laniado M, Manfredi RM, Mathieu DG, Mueller D, Reimer P, Robinson PJ, Strotzer M, Taupitz M, Vogl TJ; European EOB Study Group. Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoxetic acid-enhanced MR images with intraoperative findings. *Radiology* 2004;230:266-275.

3.1.2. Vergleich zwischen MRT und CT

Hammerstingl R, Huppertz A, Breuer J, Balzer T, Blakeborough A, Carter R et al. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. *Eur Radiol* 2008;18:457-67.

Das präoperative Staging vor Resektion fokaler Leberläsionen wird in der klinischen Versorgung zumeist mittels biphasischer CT durchgeführt. Die Gründe liegen in der besseren Verfügbarkeit, in den geringeren Kosten sowie in der im Vergleich zur MRT größeren Standardisierung. Die MRT nach Gabe des leberspezifischen Kontrastmittels gadoxetic acid verspricht eine höhere Genauigkeit in der präoperativen Diagnostik. Für eine weitere klinische Verbreitung der MRT müsste gezeigt werden, dass dieser Vorteil auch zu Veränderungen der chirurgischen Operationsplanung führt.

In unserer multizentrischen Studie führten wir einen Vergleich der diagnostischen Genauigkeit zwischen gadoxetic acid-verstärkter MRT und biphasischer CT in arterieller und portalvenöser Phase durch. Als Referenzstandard wurde die Kombination aus pathologischem Resektat und IOUS herangezogen. Die Auswertung der MRT und CT erfolgte sowohl „on-site“ als auch durch drei „verblindete“, auf abdominale Bildgebung spezialisierte Radiologen in einem zentralen Institut (off-site). Zudem wurde untersucht, bei wie vielen Patienten die Strategie für die operative Therapie durch die Erkenntnisse der gadoxetic acid-verstärkten MRT modifiziert wurde.

In der „on-site“ Auswertung sowie für zwei der drei zentralen Radiologen zeigte sich in der MRT eine höhere Sensitivität für Patienten, bei denen alle Läsionen korrekt detektiert und lokalisiert wurden. In der „on-site“ Auswertung war der Vorteil statistisch signifikant (10,44%; 95% KI: 4,88, 16,0). In der „off-site“ Auswertung war der Vorteil für den „gemittelten“ Radiologen statistisch nicht signifikant (2,14%; 95% KI: -4,32, 8,6). Die Auswertung „correctly matched and characterized lesions“ zeigte einen klaren Vorteil für die gadoxetic acid-verstärkte MRT (82,1% gegenüber 71,0%). Bei 19 der 131 Patienten (14,5%) wurde die Strategie für die operative Therapie durch die zusätzlichen Erkenntnisse aus der MRT modifiziert.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Hammerstingl R, Huppertz A, Breuer J, Balzer T, Blakeborough A, Carter R, Fusté LC, Heinz-Peer G, Judmaier W, Laniado M, Manfredi RM, Mathieu DG, Müller D, Mortelè K, Reimer P, Reiser MF, Robinson PJ, Shamsi K, Strotzer M, Taupitz M, Tombach B, Valeri G, van Beers BE, Vogl TJ; European EOB-study group. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. *Eur Radiol* 2008;18:457-67.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Hammerstingl R, Huppertz A, Breuer J, Balzer T, Blakeborough A, Carter R, Fusté LC, Heinz-Peer G, Judmaier W, Laniado M, Manfredi RM, Mathieu DG, Müller D, Mortelè K, Reimer P, Reiser MF, Robinson PJ, Shamsi K, Strotzer M, Taupitz M, Tombach B, Valeri G, van Beers BE, Vogl TJ; European EOB-study group. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. *Eur Radiol* 2008;18:457-67.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Hammerstingl R, Huppertz A, Breuer J, Balzer T, Blakeborough A, Carter R, Fusté LC, Heinz-Peer G, Judmaier W, Laniado M, Manfredi RM, Mathieu DG, Müller D, Mortelè K, Reimer P, Reiser MF, Robinson PJ, Shamsi K, Strotzer M, Taupitz M, Tombach B, Valeri G, van Beers BE, Vogl TJ; European EOB-study group. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. *Eur Radiol* 2008;18:457-67.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Hammerstingl R, Huppertz A, Breuer J, Balzer T, Blakeborough A, Carter R, Fusté LC, Heinz-Peer G, Judmaier W, Laniado M, Manfredi RM, Mathieu DG, Müller D, Mortelè K, Reimer P, Reiser MF, Robinson PJ, Shamsi K, Strotzer M, Taupitz M, Tombach B, Valeri G, van Beers BE, Vogl TJ; European EOB-study group. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. *Eur Radiol* 2008;18:457-67.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Hammerstingl R, Huppertz A, Breuer J, Balzer T, Blakeborough A, Carter R, Fusté LC, Heinz-Peer G, Judmaier W, Laniado M, Manfredi RM, Mathieu DG, Müller D, Mortelè K, Reimer P, Reiser MF, Robinson PJ, Shamsi K, Strotzer M, Taupitz M, Tombach B, Valeri G, van Beers BE, Vogl TJ; European EOB-study group. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. *Eur Radiol* 2008;18:457-67.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Hammerstingl R, Huppertz A, Breuer J, Balzer T, Blakeborough A, Carter R, Fusté LC, Heinz-Peer G, Judmaier W, Laniado M, Manfredi RM, Mathieu DG, Müller D, Mortelè K, Reimer P, Reiser MF, Robinson PJ, Shamsi K, Strotzer M, Taupitz M, Tombach B, Valeri G, van Beers BE, Vogl TJ; European EOB-study group. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. *Eur Radiol* 2008;18:457-67.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Hammerstingl R, Huppertz A, Breuer J, Balzer T, Blakeborough A, Carter R, Fusté LC, Heinz-Peer G, Judmaier W, Laniado M, Manfredi RM, Mathieu DG, Müller D, Mortelè K, Reimer P, Reiser MF, Robinson PJ, Shamsi K, Strotzer M, Taupitz M, Tombach B, Valeri G, van Beers BE, Vogl TJ; European EOB-study group. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. *Eur Radiol* 2008;18:457-67.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Hammerstingl R, Huppertz A, Breuer J, Balzer T, Blakeborough A, Carter R, Fusté LC, Heinz-Peer G, Judmaier W, Laniado M, Manfredi RM, Mathieu DG, Müller D, Mortelè K, Reimer P, Reiser MF, Robinson PJ, Shamsi K, Strotzer M, Taupitz M, Tombach B, Valeri G, van Beers BE, Vogl TJ; European EOB-study group. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. *Eur Radiol* 2008;18:457-67.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Hammerstingl R, Huppertz A, Breuer J, Balzer T, Blakeborough A, Carter R, Fusté LC, Heinz-Peer G, Judmaier W, Laniado M, Manfredi RM, Mathieu DG, Müller D, Mortelè K, Reimer P, Reiser MF, Robinson PJ, Shamsi K, Strotzer M, Taupitz M, Tombach B, Valeri G, van Beers BE, Vogl TJ; European EOB-study group. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. *Eur Radiol* 2008;18:457-67.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Hammerstingl R, Huppertz A, Breuer J, Balzer T, Blakeborough A, Carter R, Fusté LC, Heinz-Peer G, Judmaier W, Laniado M, Manfredi RM, Mathieu DG, Müller D, Mortelè K, Reimer P, Reiser MF, Robinson PJ, Shamsi K, Strotzer M, Taupitz M, Tombach B, Valeri G, van Beers BE, Vogl TJ; European EOB-study group. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. *Eur Radiol* 2008;18:457-67.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Hammerstingl R, Huppertz A, Breuer J, Balzer T, Blakeborough A, Carter R, Fusté LC, Heinz-Peer G, Judmaier W, Laniado M, Manfredi RM, Mathieu DG, Müller D, Mortelè K, Reimer P, Reiser MF, Robinson PJ, Shamsi K, Strotzer M, Taupitz M, Tombach B, Valeri G, van Beers BE, Vogl TJ; European EOB-study group. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. *Eur Radiol* 2008;18:457-67.

3.2. Charakterisierung fokaler Leberläsionen mit gadoxetic acid

3.2.1. Charakterisierung von Leberläsionen im Vergleich zur Histologie

Huppertz A, Haraida S, Kraus A, Zech CJ, Scheidler J, Breuer J et al. Enhancement of focal liver lesions at gadoxetic acid-enhanced MR imaging: correlation with histopathologic findings and spiral CT-initial observations. *Radiology* 2005;234:468-478.

Der diagnostische Effekt von gadoxetic acid beruht auf zwei unterschiedlichen Kontrastphasen. Direkt nach der Bolus-Injektion können die vaskulären arteriellen und portalvenösen Phasen diagnostisch genutzt werden, anschließend beginnt die leberspezifische Akkumulationsphase. Sowohl für die Detektion als auch die Charakterisierung fokaler Leberläsionen spielen beide Phasen eine wichtige Rolle. Um den diagnostischen Wert des MRT-Kontrastmittels gadoxetic acid für die Charakterisierung fokaler Leberläsionen zu beschreiben, müssen beide Phasen getrennt analysiert werden. Einen Vergleichsstandard für die Perfusionsphasen stellt die CT dar.

Für die leberspezifische Akkumulationsphase wurde analog zu den Erfahrungen mit gadobenate dimeglumine [60,61] eine Aufnahme in benignen fokalen Läsionen, welche normale Hepatozyten enthalten erwartet. In tierexperimentellen Untersuchungen war bereits eine leberspezifische Aufnahme in einer kleinen Zahl von HCCs beschrieben worden [62,63]. Um die leberspezifische Aufnahme fokaler Leberläsionen systematisch untersuchen zu können, wurde eine Korrelation mit der Histopathologie durchgeführt.

Während der arteriellen und portalvenösen Perfusion war das Kontrastmuster der fokalen Leberläsionen sehr ähnlich wie in der CT (Übereinstimmungsrate 0.963, 95% KI: 0.945, 0.981). In der leberspezifischen Phase zeigten alle FNHs, die Mehrzahl der Adenome und einige hochdifferenzierte HCCs eine Aufnahme, alle Zysten, Metastasen, mäßig und schlecht differenzierte HCCs G2-3 und KHCC-CC, sowie CCCs und undifferenzierte Karzinome zeigen keine Aufnahme. Somit bestätigte sich eine mögliche gadoxetic acid Aufnahme durch fokale Läsionen. Diese erweist sich als absolut Hepatozyten-selektiv, so dass diese Information als wertvolle Zusatzinformation für die Differentialdiagnose zu werten ist.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Haraida S, Kraus A, Zech CJ, Scheidler J, Breuer J, Helmberger TK, Reiser MF. Enhancement of focal liver lesions at gadoteric acid-enhanced MR imaging: correlation with histopathologic findings and spiral CT--initial observations. *Radiology* 2005;234:468-478.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Haraida S, Kraus A, Zech CJ, Scheidler J, Breuer J, Helmberger TK, Reiser MF. Enhancement of focal liver lesions at gadoteric acid-enhanced MR imaging: correlation with histopathologic findings and spiral CT--initial observations. *Radiology* 2005;234:468-478.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Haraida S, Kraus A, Zech CJ, Scheidler J, Breuer J, Helmberger TK, Reiser MF. Enhancement of focal liver lesions at gadoteric acid-enhanced MR imaging: correlation with histopathologic findings and spiral CT--initial observations. *Radiology* 2005;234:468-478.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Haraida S, Kraus A, Zech CJ, Scheidler J, Breuer J, Helmberger TK, Reiser MF. Enhancement of focal liver lesions at gadoteric acid-enhanced MR imaging: correlation with histopathologic findings and spiral CT--initial observations. *Radiology* 2005;234:468-478.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Haraida S, Kraus A, Zech CJ, Scheidler J, Breuer J, Helmberger TK, Reiser MF. Enhancement of focal liver lesions at gadoteric acid-enhanced MR imaging: correlation with histopathologic findings and spiral CT--initial observations. *Radiology* 2005;234:468-478.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Haraida S, Kraus A, Zech CJ, Scheidler J, Breuer J, Helmberger TK, Reiser MF. Enhancement of focal liver lesions at gadoteric acid-enhanced MR imaging: correlation with histopathologic findings and spiral CT--initial observations. *Radiology* 2005;234:468-478.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Haraida S, Kraus A, Zech CJ, Scheidler J, Breuer J, Helmberger TK, Reiser MF. Enhancement of focal liver lesions at gadoxetic acid-enhanced MR imaging: correlation with histopathologic findings and spiral CT--initial observations. *Radiology* 2005;234:468-478.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Haraida S, Kraus A, Zech CJ, Scheidler J, Breuer J, Helmberger TK, Reiser MF. Enhancement of focal liver lesions at gadoteric acid-enhanced MR imaging: correlation with histopathologic findings and spiral CT--initial observations. *Radiology* 2005;234:468-478.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Haraida S, Kraus A, Zech CJ, Scheidler J, Breuer J, Helmberger TK, Reiser MF. Enhancement of focal liver lesions at gadoteric acid-enhanced MR imaging: correlation with histopathologic findings and spiral CT--initial observations. *Radiology* 2005;234:468-478.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Haraida S, Kraus A, Zech CJ, Scheidler J, Breuer J, Helmberger TK, Reiser MF. Enhancement of focal liver lesions at gadoteric acid-enhanced MR imaging: correlation with histopathologic findings and spiral CT--initial observations. *Radiology* 2005;234:468-478.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Haraida S, Kraus A, Zech CJ, Scheidler J, Breuer J, Helmberger TK, Reiser MF. Enhancement of focal liver lesions at gadoteric acid-enhanced MR imaging: correlation with histopathologic findings and spiral CT--initial observations. *Radiology* 2005;234:468-478.

3.3. TNM-Staging im MRT am Beispiel des kolorektalen Karzinoms

3.3.1. Kombination von Leber-, Lungen- und Becken-MRT

Huppertz A, Franiel T, Wagner M, Püttcher O, Wagner J, Rief M et al. Whole-body MRI with assessment of hepatic and extraabdominal enhancement after administration of gadoxetic acid for staging of rectal carcinoma. *Acta Radiol* 2010;51:842-50.

Bei allen bislang beschriebenen onkologischen Ansätzen für ein vollständiges TNM-Staging mit der Tim-Technologie wurden EZ-KM verwendet. Um die erhöhte diagnostische Genauigkeit in der Diagnose von Lebermetastasen durch den Einsatz von gadoxetic acid in eine einzige Ganzkörper Untersuchung integrieren zu können, haben wir untersucht ob nach Bolusgabe des leberspezifischen MRT-Kontrastmittels mehr als eine Untersuchungsregion in der (portal-)venösen Phase diagnostisch zu beurteilen ist. Aus der MRA ist bekannt, dass das physiko-chemisch ähnliche leberspezifische MRT-Kontrastmittel gadobenate dimeglumine einen effizienten vaskulären bzw. parenchymatösen Kontrasteffekt auch außerhalb der Leber erzeugen kann [64,65].

In unserer Studie mit Patienten nach einer Primärdiagnose eines Rektumkarzinoms untersuchten wir die Qualität und Quantität des gadoxetic acid-Kontrastes in der Leber, der Lunge und dem Becken um ein vollständiges TNM-Staging zu erzeugen. Zum Vergleich wurde die Folgeuntersuchung mit identischem Protokoll aber nach bolus-förmiger Applikation des EZ-KM Gd-DTPA herangezogen.

Der Kontrast in Leber, Lunge und Becken wurde nach Gabe von gadoxetic acid (mittlere Dosis 0.032 mmol Gd/kg KG) als diagnostisch aussagekräftig eingestuft. Erst durch eine Quantifizierung der Kontrastintensität zeigten sich Unterschiede zwischen beiden Kontrastmitteln, wobei diese nur in zentralen Gefäßen statistisch signifikant waren (Aorta, Lungenarterien). Mit dem primär als leberspezifischen Kontrastmittel entwickelten gadoxetic acid war ein vollständiges TNM-Staging des Rektumkarzinoms möglich. Hierbei kann die genaue Detektion und Charakterisierung fokaler Leberläsionen mit einem effizienten Gefäß- und Parenchymkontrast in bis zu zwei weiteren anatomischen Regionen kombiniert werden.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Franiel T, Wagner M, Püttcher O, Wagner J, Rief M, Schwenke C, Hamm B, Strassburg J. Whole-body MRI with assessment of hepatic and extraabdominal enhancement after administration of gadoxetic acid for staging of rectal carcinoma. *Acta Radiol* 2010;51:842-50.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Franiel T, Wagner M, Püttcher O, Wagner J, Rief M, Schwenke C, Hamm B, Strassburg J. Whole-body MRI with assessment of hepatic and extraabdominal enhancement after administration of gadoxetic acid for staging of rectal carcinoma. *Acta Radiol* 2010;51:842-50.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Franiel T, Wagner M, Püttcher O, Wagner J, Rief M, Schwenke C, Hamm B, Strassburg J. Whole-body MRI with assessment of hepatic and extraabdominal enhancement after administration of gadoxetic acid for staging of rectal carcinoma. *Acta Radiol* 2010;51:842-50.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Franiel T, Wagner M, Püttcher O, Wagner J, Rief M, Schwenke C, Hamm B, Strassburg J. Whole-body MRI with assessment of hepatic and extraabdominal enhancement after administration of gadoxetic acid for staging of rectal carcinoma. *Acta Radiol* 2010;51:842-50.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Franiel T, Wagner M, Püttcher O, Wagner J, Rief M, Schwenke C, Hamm B, Strassburg J. Whole-body MRI with assessment of hepatic and extraabdominal enhancement after administration of gadoxetic acid for staging of rectal carcinoma. *Acta Radiol* 2010;51:842-50.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Franiel T, Wagner M, Püttcher O, Wagner J, Rief M, Schwenke C, Hamm B, Strassburg J. Whole-body MRI with assessment of hepatic and extraabdominal enhancement after administration of gadoxetic acid for staging of rectal carcinoma. *Acta Radiol* 2010;51:842-50.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Franiel T, Wagner M, Püttcher O, Wagner J, Rief M, Schwenke C, Hamm B, Strassburg J. Whole-body MRI with assessment of hepatic and extraabdominal enhancement after administration of gadoxetic acid for staging of rectal carcinoma. *Acta Radiol* 2010;51:842-50.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Franiel T, Wagner M, Püttcher O, Wagner J, Rief M, Schwenke C, Hamm B, Strassburg J. Whole-body MRI with assessment of hepatic and extraabdominal enhancement after administration of gadoxetic acid for staging of rectal carcinoma. *Acta Radiol* 2010;51:842-50.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Franiel T, Wagner M, Püttcher O, Wagner J, Rief M, Schwenke C, Hamm B, Strassburg J. Whole-body MRI with assessment of hepatic and extraabdominal enhancement after administration of gadoxetic acid for staging of rectal carcinoma. *Acta Radiol* 2010;51:842-50.

3.3.2. Genauigkeit der Rektum-MRT

Strassburg J, Lewin A, Ludwig K, Kilian L, Linke J, Loy V, Knuth P, Puettcher O, Ruehl U, Stoeckmann F, Hackenthal M, Hopfenmueller W, Huppertz A. Optimised surgery (so-called TME surgery) and high-resolution MRI in the planning of treatment of rectal carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 2007;392:179-88.

Die MRT hat sich für das lokale Primärstaging des Rektumkarzinoms zunehmend etabliert und ist in vielen Institutionen inzwischen Bestandteil der Routinediagnostik geworden. Die Methode kann die Darmwand und das umgebende Mesorektum sehr detailliert erfassen, so dass die Unterscheidung zwischen primär chirurgischer Behandlung und primär neoadjuvanter Therapie auf Basis der axialen T2-gewichteten MRT-Bilder möglich ist. Diese ist für eine Therapieplanung angelehnt an das M.E.R.C.U.R.Y. Studienprotokoll [66], bei dem bei einer Entfernung >1mm zwischen Tumor und mesorektaler Faszie primär operiert und bei einer Entfernung ≤1mm primär eine neoadjuvante Radiochemotherapie durchgeführt wird, von entscheidender Bedeutung. Als Operationsverfahren hat sich die totale mesorektale Exzision (TME) durchgesetzt [67]. In unserer Studie wurden 45/68 Patienten (66%) nach dem Ergebnis der MRT primär mit dem Ziel einer R0 Resektion operiert, 23/68 Patienten (34%) erhielten primär eine neoadjuvante Therapie. Alle Operationspräparate (mesorektale Exzisionen) wurden pathologisch untersucht und interdisziplinär analysiert.

Hierbei zeigten sich eine sehr geringe Quote an Patienten mit inkompletter mesorektaler Exzision (4%) oder tumor-befallener mesorektaler Faszie (3%). Die MRT zeigt sehr gute negative und positive Vorhersagewerte für die Infiltration der CRM (jeweils 66/66 bzw. 2/2 Patienten). Die negativen und positiven Vorhersagewerte für ein T-Stadium >T2 lagen bei 13/20 bzw. 34/46 sowie für ein Stadium N+ bei 26/35 bzw. 15/33. Die MRT-Untersuchung wurde durch Anwendung von Tim erweitert, um die Diagnose einer Fernmetastasierung zu integrieren und ein vollständiges TNM-Stadium zu beschreiben.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Strassburg J, Lewin A, Ludwig K, Kilian L, Linke J, Loy V, Knuth P, Puettcher O, Ruehl U, Stoeckmann F, Hackenthal M, Hopfenmueller W, Huppertz A. Optimised surgery (so-called TME surgery) and high-resolution MRI in the planning of treatment of rectal carcinoma. Langenbecks Arch Surg 2007;392:179-88.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Strassburg J, Lewin A, Ludwig K, Kilian L, Linke J, Loy V, Knuth P, Puettcher O, Ruehl U, Stoeckmann F, Hackenthal M, Hopfenmueller W, Huppertz A. Optimised surgery (so-called TME surgery) and high-resolution MRI in the planning of treatment of rectal carcinoma. Langenbecks Arch Surg 2007;392:179-88.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Strassburg J, Lewin A, Ludwig K, Kilian L, Linke J, Loy V, Knuth P, Puettcher O, Ruehl U, Stoeckmann F, Hackenthal M, Hopfenmueller W, Huppertz A. Optimised surgery (so-called TME surgery) and high-resolution MRI in the planning of treatment of rectal carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 2007;392:179-88.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Strassburg J, Lewin A, Ludwig K, Kilian L, Linke J, Loy V, Knuth P, Puettcher O, Ruehl U, Stoeckmann F, Hackenthal M, Hopfenmueller W, Huppertz A. Optimised surgery (so-called TME surgery) and high-resolution MRI in the planning of treatment of rectal carcinoma. Langenbecks Arch Surg 2007;392:179-88.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Strassburg J, Lewin A, Ludwig K, Kilian L, Linke J, Loy V, Knuth P, Puettcher O, Ruehl U, Stoeckmann F, Hackenthal M, Hopfenmueller W, Huppertz A. Optimised surgery (so-called TME surgery) and high-resolution MRI in the planning of treatment of rectal carcinoma. Langenbecks Arch Surg 2007;392:179-88.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Strassburg J, Lewin A, Ludwig K, Kilian L, Linke J, Loy V, Knuth P, Puettcher O, Ruehl U, Stoeckmann F, Hackenthal M, Hopfenmueller W, Huppertz A. Optimised surgery (so-called TME surgery) and high-resolution MRI in the planning of treatment of rectal carcinoma. Langenbecks Arch Surg 2007;392:179-88.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Strassburg J, Lewin A, Ludwig K, Kilian L, Linke J, Loy V, Knuth P, Puettcher O, Ruehl U, Stoeckmann F, Hackenthal M, Hopfenmueller W, Huppertz A. Optimised surgery (so-called TME surgery) and high-resolution MRI in the planning of treatment of rectal carcinoma. Langenbecks Arch Surg 2007;392:179-88.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Strassburg J, Lewin A, Ludwig K, Kilian L, Linke J, Loy V, Knuth P, Puettcher O, Ruehl U, Stoeckmann F, Hackenthal M, Hopfenmueller W, Huppertz A. Optimised surgery (so-called TME surgery) and high-resolution MRI in the planning of treatment of rectal carcinoma. Langenbecks Arch Surg 2007;392:179-88.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Strassburg J, Lewin A, Ludwig K, Kilian L, Linke J, Loy V, Knuth P, Puettcher O, Ruehl U, Stoeckmann F, Hackenthal M, Hopfenmueller W, Huppertz A. Optimised surgery (so-called TME surgery) and high-resolution MRI in the planning of treatment of rectal carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 2007;392:179-88.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Strassburg J, Lewin A, Ludwig K, Kilian L, Linke J, Loy V, Knuth P, Puettcher O, Ruehl U, Stoeckmann F, Hackenthal M, Hopfenmueller W, Huppertz A. Optimised surgery (so-called TME surgery) and high-resolution MRI in the planning of treatment of rectal carcinoma. Langenbecks Arch Surg 2007;392:179-88.

3.3.3. Wirtschaftlichkeit der kombinierten Rektum-, Leber- und Lungen-MRT

Huppertz A, Schmidt M, Wagner M, Püttcher O, Asbach P, Strassburg J, Stöckmann F, Schöffski O, Maurer M. Whole-body MRI versus sequential multimodal diagnostic algorithm for staging patients with rectal cancer: cost analysis. *Rofo* 2010;182:793-802.

Neben dem Nachweis des medizinischen Vorteils beispielsweise in Form der diagnostischen Genauigkeit stellt der Beweis einer vernünftigen Nutzen-Kosten Relation eine weitere Hürde für die Etablierung eines neuen diagnostischen Algorithmus dar. Wir führten somit einen Vergleich der direkten Kosten eines neuen diagnostischen Algorithmus für das prätherapeutische TNM-Staging des Rektumkarzinoms (Ganzkörper-MRT plus Rektoskopie) und des etablierten, in der S3-Leitlinie empfohlenen sequentiellen Algorithmus durch. Hierzu führten wir eine Studie mit 33 Patienten durch, in welcher die direkten und variablen Kosten beider Algorithmen verglichen wurden.

Als methodische Grundlage dieser Wirtschaftlichkeitsanalyse verwendeten wir die Kosten-Kosten-Analyse aus der Perspektive des Krankenhauses, auch Kostenminimierungsanalyse genannt. Hierbei wird das medizinische Ergebnis der zu vergleichenden Diagnostiken zumindest als gleichwertig eingeschätzt. Für den Vergleich der Kosten beider Verfahren wurden die Prozesse beider Verfahren genau dokumentiert. Anschließend wurden die Prozesse zeitlich, sowie die benötigte Ressourcen monetär bewertet. Die Prozesskostenanalyse erfolgte anhand eines Vollkostenansatzes. Das Feld dieser Wirtschaftlichkeitsanalyse wurde als der Zeitraum zwischen Patientenaufnahme und Therapieentscheidung der Ärzte im Tumorbord definiert.

Die mittlere MRT Untersuchungszeit betrug 55 Minuten. Unter Addition der Modalitäten-, Material-, und Personalkosten sowie nach Einrechnung eines zusätzlichen Hospitalisationstages bei jenen 19/33 Patienten (57%), welche entsprechend S3-Leitlinie eine zusätzliche CT erhielten, zeigte sich ein Kostenvorteil der MRT von 31.3% (711 EUR gegenüber 1035 EUR). Im präoperativen TNM-Staging von Patienten mit einem Rektumkarzinom könnten somit durch den Einsatz der MRT deutliche Kostenvorteile erzielt werden.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Schmidt M, Wagner M, Püttcher O, Asbach P, Strassburg J, Stöckmann F, Schöffski O, Maurer M. Whole-body MRI versus sequential multimodal diagnostic algorithm for staging patients with rectal cancer: cost analysis. *Rofo* 2010;182:793-802.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Schmidt M, Wagner M, Püttcher O, Asbach P, Strassburg J, Stöckmann F, Schöffski O, Maurer M. Whole-body MRI versus sequential multimodal diagnostic algorithm for staging patients with rectal cancer: cost analysis. *Rofo* 2010;182:793-802.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Schmidt M, Wagner M, Püttcher O, Asbach P, Strassburg J, Stöckmann F, Schöffski O, Maurer M. Whole-body MRI versus sequential multimodal diagnostic algorithm for staging patients with rectal cancer: cost analysis. *Rofo* 2010;182:793-802.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Schmidt M, Wagner M, Püttcher O, Asbach P, Strassburg J, Stöckmann F, Schöffski O, Maurer M. Whole-body MRI versus sequential multimodal diagnostic algorithm for staging patients with rectal cancer: cost analysis. *Rofo* 2010;182:793-802.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Schmidt M, Wagner M, Püttcher O, Asbach P, Strassburg J, Stöckmann F, Schöffski O, Maurer M. Whole-body MRI versus sequential multimodal diagnostic algorithm for staging patients with rectal cancer: cost analysis. *Rofo* 2010;182:793-802.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Schmidt M, Wagner M, Püttcher O, Asbach P, Strassburg J, Stöckmann F, Schöffski O, Maurer M. Whole-body MRI versus sequential multimodal diagnostic algorithm for staging patients with rectal cancer: cost analysis. *Rofo* 2010;182:793-802.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Schmidt M, Wagner M, Püttcher O, Asbach P, Strassburg J, Stöckmann F, Schöffski O, Maurer M. Whole-body MRI versus sequential multimodal diagnostic algorithm for staging patients with rectal cancer: cost analysis. *Rofo* 2010;182:793-802.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Schmidt M, Wagner M, Püttcher O, Asbach P, Strassburg J, Stöckmann F, Schöffski O, Maurer M. Whole-body MRI versus sequential multimodal diagnostic algorithm for staging patients with rectal cancer: cost analysis. *Rofo* 2010;182:793-802.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Schmidt M, Wagner M, Püttcher O, Asbach P, Strassburg J, Stöckmann F, Schöffski O, Maurer M. Whole-body MRI versus sequential multimodal diagnostic algorithm for staging patients with rectal cancer: cost analysis. *Rofo* 2010;182:793-802.

Aus Gründen des Copyrights wird auf die Literaturangabe verwiesen.

Huppertz A, Schmidt M, Wagner M, Püttcher O, Asbach P, Strassburg J, Stöckmann F, Schöffski O, Maurer M. Whole-body MRI versus sequential multimodal diagnostic algorithm for staging patients with rectal cancer: cost analysis. *Rofo* 2010;182:793-802.

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit neuen Strategien für den Einsatz leberspezifischer Kontrastmittel in der onkologischen MRT. Es konnte gezeigt werden,

- dass die gadoxetic acid-verstärkte Leber-MRT die Genauigkeit für die Detektion und Charakterisierung fokaler Leberläsionen im Vergleich zu bisherigen Verfahren, insbesondere der biphasischen CT und der nativen MRT, deutlich verbessert
- dass die Kontrastaufnahme in bestimmten fokalen Läsionen während der leberspezifischen Phase Hepatozyten-selektiv erfolgt und wertvolle funktionelle Informationen für die Charakterisierung liefert
- dass die vaskuläre Phase von gadoxetic acid nicht nur für die Untersuchung der Leber sondern zusätzlich für bis zu zwei extrahepatische Regionen, beispielsweise der Lunge und des Beckens, genutzt werden kann
- dass die MRT für das lokale Staging und die Therapieplanung des Rektumkarzinoms eine sehr hohe Genauigkeit aufweist
- und dass die Kombination dieser Rektum-MRT mit dem gadoxetic acid-verstärkten Leber- und Lungenstaging im Rahmen einer einzigen Untersuchung mit der Tim-Technologie medizinisch möglich und wirtschaftlich vorteilhaft ist.

Die medizinische Effizienz des spezifischen Leberkontrastmittels gadoxetic acid in der onkologischen MRT hängt entscheidend von der Fähigkeit zur genauen Detektion von fokalen Leberläsionen ab. Die Qualität eines Studiendesigns zur Klärung dieser Frage hängt von der Wahl des Referenzstandards ab. Die Wahrheit kann nur durch die histologische Aufarbeitung einer resezierten Leber ermittelt werden. Dieses Szenario ist klinisch selten und wird zudem fast ausschließlich bei Patienten mit diffusen Lebererkrankungen, Cholangitis und als kurativer Ansatz beim HCC im Rahmen von Lebertransplantationen praktiziert [68]. Bei Patienten mit Lebermetastasen ist die Transplantation keine therapeutische Option, so dass von diesem Patientenkollektiv nur Teilresektate als Goldstandard für die Prüfung der Genauigkeit in der Detektion von fokalen Leberläsionen zur Verfügung stehen. Für die nicht-resezierten Lebersegmente empfiehlt sich der IOUS als Referenzmethode der Wahl. Viele radiologische Studien hingegen bestimmen die diagnostische Genauigkeit ihrer Methode

durch Zählen von Läsionen in einer anderen Bildgebung. Auch Biopsien werden gelegentlich als Referenz verwendet, obwohl diese nur die Aussage über das Vorhandensein einer Läsion am Ort der Entnahme geben, weitere Läsionen aber nicht ausschließen oder bestätigen können. Ein zweiter entscheidender Faktor bei der Analyse der Detektion ist die Bestimmung der genauen Lokalisation. Dieses geschieht am besten durch ein „lesion matching“. Die exakte Zuordnung einer Läsion zu einem Lebersegment ist von großer klinischer Bedeutung, erfolgt die Therapieabwägung für eine chirurgische Resektionen, thermoablative Verfahren oder vaskulär interventionelle Therapien ganz wesentlich auf Basis einer exakten Lokalisation.

In der vorliegenden Arbeit wurde in einem Kollektiv von 131 Patienten eine Sensitivität von 79.8% in der klinischen Befundung sowie von 53.5 - 68.2% in der verblindeten Auswertung für die gadoxetic acid-verstärkte MRT auf der Auswertungsebene „Patient“ ermittelt [Originalarbeiten 1 und 2]. Diese Sensitivität lag statistisch signifikant höher als jene der CT und der nicht-contrastverstärkten MRT, so dass die gadoxetic acid-verstärkte MRT klinisch genauere Informationen im Rahmen eines onkologischen Staging liefert. Diese Verbesserung ist bedeutsam, weisen chirurgische Studien eine zu große Ungenauigkeit der bislang verwendeten präoperativen Bildgebung auf. Bei 26 - 50% der Patienten mit kolorektalem Karzinom zeigte der IOUS zusätzliche Befunde [69,70], bei 42 - 44% der Patienten war intraoperativ eine Modifikation der therapeutischen Strategie notwendig [71,72].

Der Vergleich zu anderen Daten in der Literatur fällt aus genannten Gründen schwer, spiegeln die meisten Publikationen nicht die Realität wieder und fallen zu positiv aus. So wurden für die CT Detektionsraten von 85% für fokale Leberläsionen ermittelt, bei einer Sensitivität von 69-71% und einer Spezifität von 86-91% [73,74]. In einem ähnlichen Studiendesign unter Verwendung des Kontrastmittels gadobenate dimeglumine wurde in einem Kollektiv von 214 Patienten ein vergleichbarer Anstieg der Sensitivität von präkontrast zu postkontrast beschrieben [31]. Die absoluten Werte nach Kontrast lagen mit 69,3 – 79,9% aber höher, was durch die Akzeptanz von CTAP Untersuchungen als verwendeten Referenzstandard im Studiendesign bei 50/110 Patienten erklärbar sein dürfte. Eine Vergleichsstudie aus Asien mit HCC-Patienten zeigte erstmals auch Vorteile von gadoxetic acid in der Sensitivität im Vergleich zu der zweiten Substanzklasse von leberspezifischen

MRT Kontrastmitteln, den SPIO [75]. Somit dürfte die gadoxetic acid-verstärkte MRT derzeit das genaueste nicht-invasive Verfahren zur Detektion fokaler Leberläsionen darstellen.

Für eine weitere Optimierung der onkologischen Leberdiagnostik zeigen sich zwei Optionen auf: Erstens zeigen unsere Auswertungen eine relativ große Inter-Observer Variabilität von 14,7% zwischen den Radiologen und deuten die Notwendigkeit intensivierten Trainings an. Dieses könnte zur Verbesserung des Verständnisses der gadoxetic acid-verstärkten MRT sowie zur Erkennung typischer Fehlermuster in der Interpretation beitragen. Zweitens bietet die Verwendung von hochauflösenden, atemgetriggerten T1-gewichteten Sequenzen die Möglichkeit, das pharmakologische Potential von gadoxetic acid, sprich der starke und über einen langen Zeitraum robuste Kontrast zwischen Metastasen und umgebendem Lebergewebe noch besser zu nutzen [76]. Mit einer räumlichen Auflösung von annähernd 1mm in allen räumlichen Dimensionen nähert sich die MRT dem IOUS und eröffnet exzellente Möglichkeiten für gezieltes, drei-dimensionales Postprocessing.

Die von uns aufgezeigte verbesserte Genauigkeit in der Detektion bedeutet klinisch, dass die vielfältigen therapeutischen Optionen gezielter, das heißt individualisierter eingesetzt werden können [77]. Die Wahl zwischen Chirurgie, thermoablativen Verfahren und systemischer Chemotherapie verlangt eine sehr akkurate Diagnostik. Das Ziel chirurgischer Maßnahmen, die Entfernung des gesamten makroskopisch erkennbaren Tumorgewebes mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand, verlangt eine sichere Erkennung auch kleinster Läsionen, insbesondere mit einem Durchmesser von unter 10 mm. Gerade für diese kleinen Läsionen konnten wir einen deutlichen Benefit für die gadoxetic acid-verstärkte MRT nachweisen. Die Anzahl der „correctly matched lesions“ <10 mm stieg um 40% in der „on-site“ Auswertung und im Mittel um 48.3% in der „off-site“ Auswertung [Originalarbeit 1]. Somit reduziert gadoxetic acid das Risiko, bei Patienten, welche für eine Leberteilresektion mit kurativer Absicht ausgewählt werden, Läsionen zu übersehen. Dieser Fehler kann zu einer unvollständigen Resektion mit der Folge des Belassens von Tumorgewebe oder zu einer intraoperativen Änderung der Strategie weg von der Intention einer kurativen Resektion hin zu einer diagnostischen Laparoskopie führen. Ferner ermöglicht die präoperative MRT-Diagnostik mit gadoxetic acid eine verbesserte Prognose, weil die Anzahl okkulten, das heißt präoperativ nicht erkannter Läsionen reduziert und somit die Anzahl unvollständiger oder unnötiger Leberresektionen gesenkt werden kann. Die postoperative Morbidität nach einer Laparotomie

mit dem Ziel einer partiellen Leberresektion wird mit ca. 10% angegeben. Die häufigsten Komplikationen sind Infektionen, biliäre Leckagen und das Leberversagen [78].

Zur Einschätzung der von uns ermittelten Sensitivität muss ein kritischer Blick auf den IOUS als Referenzstandard geworfen werden: Der IOUS gilt zwar als Standard der zweiten Wahl, wenn keine Histopathologie verfügbar ist, doch ist die Sensitivität zwischen 80% und 98% anzusiedeln und somit relativ weit von der Wahrheit entfernt [72,79-81]. Der IOUS zeigt eine Tendenz für falsch-negative Läsionen bei oberflächlicher, subkapsulärer Lage. Diese Lokalisation ist besonders bei Metastasen häufig. Auch die Ergebnisse von Agrawal und Mitarbeitern unterstützen unsere Hypothese. Es wurde das Überleben von 76 Patienten mit kolorektalen Karzinomen aller Dukes Stadien näher untersucht und festgestellt, dass 33% der Patienten eine systemische Ausbreitung der Erkrankung entwickelten und verstarben. Die mittlere Überlebenszeit dieser Patienten betrug 10 Monate, wobei die Hälfte von ihnen im IOUS keine erkennbaren fokalen Leberläsionen aufwies [70]. Somit könnte die Sensitivität der gadoxetic acid-verstärkten MRT in Wirklichkeit höher liegen, weil einige in der MRT korrekt detektierten Läsionen auf Basis des Referenzstandards als falsch positiv eingestuft wurden [Originalarbeiten 1 und 2]. In unserer Studie wurde der IOUS für 95 der 302 Läsionen als Referenz herangezogen. Sowohl in der „on-site“ als auch in „off-site“ Auswertung wurde ein geringer Anstieg der falsch positiven Läsionen in der kontrastverstärkten MRT registriert. Die Robustheit des von uns ermittelten Benefits der gadoxetic acid-verstärkten MRT im Vergleich zum biphasischen CT und zur nicht-kontrastverstärkten MRT kann an der Vergleichbarkeit zu den Ergebnissen von Bluemcke und Mitarbeitern abgelesen werden, welche in einem vergleichbaren Studiendesign Sensitivitäten von 69 - 90% für die postkontrast MRT in einer „off-site“ Auswertung ermittelten [37].

Für eine Therapieplanung von Patienten mit fokalen Leberläsionen ist die korrekte Detektion und Lokalisation nur ein Teil der Diagnostik. Eine korrekte Klassifikation und eine korrekte Charakterisierung sind weitere unabdingbare Informationen. Für ein kostenintensives Untersuchungsverfahren wie die MRT ist die Erzeugung aller dieser Informationen in nur einem einzigen Untersuchungsvorgang und mit Gabe eines einzigen Kontrastmittels erforderlich. Die Durchführung zweier getrennter Untersuchungen für die Lokalisation und die Charakterisierung von Läsionen wäre zu kostspielig und mit einem Zeitverlust bis hin zu einer Therapieentscheidung verbunden. In den beiden Detektionsstudien mit 131

eingeschlossenen Patienten haben wir bereits die Sensitivität für „lesions correctly matched and classified“ bzw. „lesions correctly matched and characterized“ untersucht [Originalarbeiten 1 und 2]. Hierbei konnten Sensitivitäten von 70,5% bzw. 62,8% („on-site“ Auswertung) ermittelt werden, statistisch signifikant besser als das Ergebnis der biphasischen CT [Originalarbeit 2]. Die von uns ermittelte Sensitivität für die korrekte Läsionscharakterisierung bestätigte sich in einer speziellen Studie, bei der die Genauigkeit der gadoxetic acid-verstärkten MRT und der CT im Vergleich zur Histopathologie (aus Resektat oder Biopsie) als primäre Zielgröße ausgewertet wurde [38]. Hierbei wurden Werte zwischen 58% und 77% in einer „off-site“ Auswertung sowie ein Vorteil von 3-13% im Vergleich zur CT beschrieben. Um den genauen Effekt des Kontrastmittels gadoxetic acid für die Charakterisierung von fokalen Leberläsionen zu messen, erscheint es obligat, die Perfusion in der arteriellen und portalvenösen Phase getrennt von den Informationen aus der leberspezifischen Akkumulationsphase auszuwerten. In unseren Untersuchungen konnten wir zeigen, dass das Enhancement während der Dynamik sowohl quantitativ als auch bezüglich der Kontrastmuster sehr gut mit der biphasischen CT und der MRT nach Injektion des EZ-KM Gd-DTPA vergleichbar ist [Originalarbeiten 3 und 5]. Damit konnten wir frühere Erfahrungen aus einer Dosisfindungsstudie, bei denen gadoxetic acid und Gd-DTPA intraindividuell verglichen wurden bestätigen [32]. Diese Erkenntnis ist für den klinischen Einsatz von gadoxetic acid von hoher Bedeutung, weil die Darstellung der Leberperfusion unter Verwendung von EZ-KM den Standard für die Charakterisierung von fokalen Leberläsionen darstellt und die Genauigkeit der Leber-MRT im Vergleich zur nicht-kontrastverstärkten MRT deutlich erhöhen konnte [7,8]. Typische Beispiele sind das zentripedale, Wollknäuel-ähnliche Kontrastmuster des Hämangioms, die kräftige, früharterielle Kontrastierung der FNH unter Aussparung der zentralen Narbe [82] oder die periphere Kontrastierung von hypovaskularisierten Metastasen in der portalvenösen Phase. Somit kann die gesamte Erfahrung in der Deutung von Perfusionsmustern fokaler Läsionen unverändert auf die gadoxetic acid-verstärkte MRT übertragen werden. Zu der Perfusion bietet das leberspezifische Kontrastmittel aber noch die Information über eine potentielle, hepatozytäre Aufnahme in fokalen Leberläsionen. In unserer Charakterisierungsstudie mit 33 ausgewerteten Patienten mit histopathologischer Korrelation von 41 Läsionen konnten wir zeigen, dass eine Kontrastaufnahme in fokalen Leberläsionen nach gadoxetic acid Hepatozyten-selektiv ist [Originalarbeit 3]. So zeigten alle

FNHs, einige Adenome und einige hoch differenzierte HCC Grad 1 nach WHO eine Aufnahme. Das Aufnahmemuster ist bei den Läsionen allerdings nicht identisch, so dass an der Verteilung sehr gut Rückschlüsse auf den Läsionstyp gezogen werden können. Metastasen zeigten niemals eine Aufnahme während der leberspezifischen Phase. Diese Information kann differentialdiagnostisch von großer Bedeutung sein, ermöglicht sie den sicheren Ausschluss von Metastasen bei Erkennung einer Aufnahme. Klinisch können somit beispielsweise Metastasen von Adenomen oder FNHs unterscheiden werden. Somit bietet gadoxetic acid Vorteile gegenüber dem ebenfalls leberspezifischen MRT-Kontrastmittel Mangafodipir trisodium, bei welchem inzidentuell eine Aufnahme in Metastasen berichtet wurde. Die Information aus der Akkumulationsphase können mit dieser Substanz nur eingeschränkt für die Charakterisierung verwendet werden, da die Aufnahmemuster fokaler Leberläsionen sich nicht als robust erweisen [83,84].

Die von uns beschriebene gelegentliche Aufnahme in HCCs bestätigte sich inzwischen in vielen Auswertungen und tritt bei 10-25% dieser Malignome auf [85-87]. Der Mechanismus konnte in Arbeiten von Tsuboyama und Narita weitgehend geklärt werden [85,86]. Er beruht auf einer deutlichen Exprimierung der für die Hepatozyten-spezifische Aufnahme verantwortlichen OATP1B1 und OATP1B3 in Kombination entweder mit einer reduzierten Exprimierung des an der biliären Ausscheidung beteiligten MRP2 oder einer deutlichen Exprimierung des MRP2 an pseudoglandulären Gallekanälen. Beide Kombinationen führen zu einer Akkumulation von gadoxetic acid entweder in den Hepatozyten selbst oder in den pseudoglandulären Gallewegen. HCCs mit einer derartigen Störung der biliären Ausscheidung imponieren histologisch durch ihre grünliche Oberfläche, eine Folge der Galleakkumulation. Die leberspezifische Aufnahme von gadoxetic acid bewährt sich also nicht nur für die Detektion fokaler Leberläsionen sondern liefert wertvolle, funktionelle Informationen auf molekularer Ebene, welche die Charakterisierung von fokalen Läsionen akkurater machen.

Obwohl sich die hohe Genauigkeit der gadoxetic acid-verstärkten MRT im Rahmen onkologischer Fragestellung durch zahlreiche Arbeiten weiter bestätigt hat [Originalarbeiten 1 und 2, 37-39], konnte sich das Kontrastmittel bislang nicht systematisch in onkologischen Diagnostikprozessen etablieren. Der Grund liegt in den umfassenderen Informationen, welche im Rahmen einer Staging- oder Follow-up Untersuchung angefordert werden. Die Leber stellt

hier zwar einen wichtigen Anteil dar, zumeist werden aber gleichzeitig Informationen über den Primärtumor, die befallenen Lymphknoten und die Lunge benötigt. Somit erhalten onkologische Patienten kombinierte CT Untersuchungen, beispielsweise von Thorax, Abdomen und Becken. Die Information über eine mögliche Lebermetastasierung wird dann aus dem CT abgelesen. Die MRT wäre zwar theoretisch genauer, würde aber den klinischen Workflow verlangsamen und die Kosten erhöhen. Eine neue Perspektive für die MRT ergibt sich aus der Einführung der Tim-Technologie.

Bei der Auswahl des Rektumkarzinoms für den kombinierten Einsatz von gadoxetic acid und der Tim-Technologie spielten folgende Faktoren eine Rolle:

- die hohe Prävalenz von Lebermetastasen bei dieser Tumorentität
- Lebermetastasen verändern die Therapieplanung
- für Lebermetastasen kolorektaler Karzinome besteht eine Vielzahl von Therapieoptionen
- und für das Staging des Primärtumors wird nicht unbedingt eine Kontrastmittelapplikation benötigt.

Unsere Auswertungen bestätigen die Genauigkeit des lokalen TN-Staging des Rektumkarzinoms anhand von 3 mm dünnen, T2-gewichteten Sequenzen und zeigen die Eignung des MRT, die Therapie auf Basis dieser Informationen zu planen [Originalarbeit 5]. Es konnten sehr gute negative und positive Vorhersagewerte für die Infiltration der zirkumferenziellen Resektionsgrenze (CRM) gezeigt werden (jeweils 66/66 bzw. 2/2 Patienten). Hingegen fallen die negativen und positiven Vorhersagewerte für ein T-Stadium >T2 (13/20 bzw. 34/46) sowie für ein Stadium N+ (26/35 bzw. 15/33) nur mäßig aus. Diese Einschränkungen für die Genauigkeit in der Bestimmung des T- und N-Stadiums sind für uns klinisch aber von untergeordneter Bedeutung, weil wir, angelehnt an das M.E.R.C.U.R.Y. Studienprotokoll, neue Kriterien für die Entscheidung zu einer neoadjuvanten Chemotherapie verwenden [88]. Einige Autoren stellen die Indikation anhand der rektalen Palpation und des EUS für alle Karzinome ab T3 Stadium oder N+ Stadium. Wir hingegen stellen die Indikation zur neoadjuvanten Therapie zurückhaltender. Zugrunde liegt die Erkenntnis, dass vorbehandelte Karzinome durch Vernarbungen und Verwachsungen deutlich schwieriger chirurgisch zu reseziieren sind. Somit stellen wir die Indikation nur noch bei nicht

verschieblichen T4 oder N+-Tumoren, welche potentiell resektabel erscheinen, bei verschieblichen Tumoren mit einem Abstand von <1 mm zur CRM (so genannte CRM+ Tumoren) und bei tief sitzenden Rektumkarzinomen mit Infiltration der Muscularis propria. Zur Identifikation dieser klinischen Situationen eignet sich die MRT aufgrund der axialen Perspektiven und des hohen Weichteilkontrastes sehr gut.

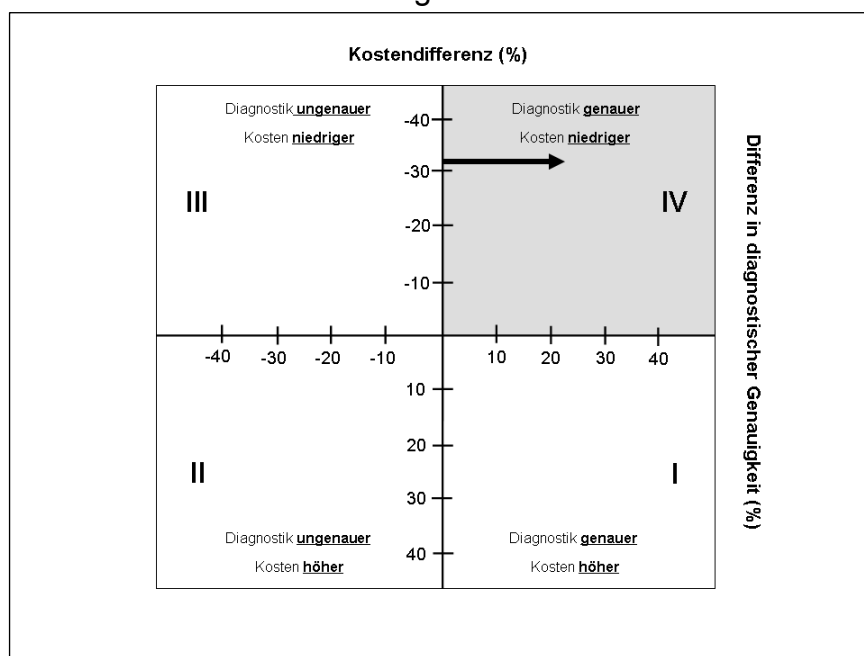
Diese räumlich hochaufgelöste MRT des Rektums wurde mittels Tim-Technologie mit der beschriebenen Leber-MRT und der inzwischen sehr genauen MRT des Thoraxes zur Detektion pulmonaler Rundherde [89] kombiniert. Unsere Auswertungen zeigen, dass die Untersuchung nach einmaliger Applikation von gadoxetic acid in guter diagnostischer Qualität durchführbar ist [Originalarbeit 4].

Häufig finden derartige innovative Untersuchungsstrategien keinen Einzug in die klinische Routine, weil das Kosten-Nutzen-Verhältnis ungünstig ausfällt. Somit führten wir eine Wirtschaftlichkeitsanalyse unseres neuen diagnostischen Algorithmus durch [Originalarbeit 6]. Mit der Erkenntnis, dass der MRT-Algorithmus in der präoperativen Diagnostik des Rektumkarzinoms Informationen liefert, deren diagnostische Qualität dem von der S3-Leitlinie empfohlenen Algorithmus mindestens gleichwertig sind, erfüllte die klinische Studie gesundheitsökonomisch die methodischen Grundvoraussetzungen zur Durchführung einer Kosten-Kosten-Analyse. Die Tatsache, dass die klinische Studie aber für spezifische Fragestellungen sogar Vorteile der MRT in der betrachteten Diagnostik feststellen konnte und die Vermutung, dass ihr Einsatz neben den Kostenvorteilen weitere nicht monetär zu bewertende medizinische Vorteile besitzt, lassen darauf hindeuten, dass sie im Quadranten IV der Vierfeldermatrix nach Schöffski (Abb. 4) abzubilden ist [90].

Neben den Kostenunterschieden der beiden Algorithmen bestehen nicht monetär zu bewertende Gesichtspunkte mit nicht unerheblichen Auswirkungen auf die präoperative Diagnostik des Rektumkarzinoms. Die mit der Tim-MRT realisierte Prozessverschlankeung ist in Form der reduzierten Personalaufwendungen monetär abbildbar, jedoch ergeben sich auch darüber hinausgehende Verbesserungen. Hierunter fällt insbesondere die verbesserte Planbarkeit der prozessverkürzten Diagnostik für das Krankenhausmanagement. Aufgrund von lediglich zwei durchzuführenden Untersuchungen und der Einsparung der häufig an einem zweiten Diagnostiktag im Rahmen des multimodalen Algorithmus stattfindenden CT, ist die präoperative Diagnostik mittels MRT organisatorisch einfacher und sicherer abzubilden.

So kann bereits direkt nach Aufnahme der Patienten der Termin des Tumorboards festgelegt werden. Im Laufe der Diagnostik ist das Personal wesentlich kürzer gebunden und somit anderweitig und flexibler im Krankenhaus einsetzbar. Ferner sind die internen Prozessverantwortlichkeiten der Diagnostik aufgrund einer Reduzierung um 2-3 Hauptprozesse für das Krankenhaus einfacher festzulegen. Schließlich belegt die Diagnostik mittels MRT weniger Räumlichkeiten im Krankenhaus. Dies führt insbesondere zu optimierten Laufwegen des Krankenhauspersonals und erspart den Patienten lange Wege. Die niedrigere Zahl notwendiger Prozessschritte führt zur Reduktion interner Schnittstellen, so dass die Wahrscheinlichkeit von Informations- oder Bildverlusten abnimmt.

Abb. 4: Vier-Felder Tafel für gesundheitsökonomische Auswertungen.



Die ökonomische Auswertung zeigt die Evaluation des MRT-AI-Algorithmus im Vergleich zum Algorithmus nach S3-Leitlinie. Unter Annahme zumindest einer Gleichheit in Bezug auf die diagnostische Genauigkeit kann die MRT dem Feld IV (diagnostisch überlegen und kostengünstiger) zugeordnet werden. Die Auswertung der medizinischen Genauigkeit selbst ist nicht Bestandteil einer Kosten-Kosten-Analyse.

Diesen zweifelsfrei positiven Effekten der Einführung der MRT-Diagnostik stehen nach heutigem Stand der Wissenschaft keine dauerhaft wirkenden Nachteile gegenüber. Es muss lediglich gesehen werden, dass bei der Einführung neuer Gesundheitstechnologien trotz aufwendiger Schulungsmaßnahmen in der Anlaufphase Störungen und Verzögerungen in der Behandlung von Patienten auftreten können. Selbst temporäre Qualitätseinbußen sind nicht immer vermeidbar. Die Umstellung des Diagnostikverfahrens ist deshalb nur dann zu rechtfertigen, wenn die Vorteile der neuen Diagnostik die Umstellungsnachteile eindeutig überwiegen. Unsere Ergebnisse belegen deutlich, dass die möglichen temporären Nachteile

durch die dauerhaften Vorteile der MRT mehr als ausgeglichen werden können. Ferner ist es auch für die Patienten ein psychologischer Vorteil, wenn die Untersuchungen kurz, effizient und transparent gestaltet werden. Aufgrund der reduzierten Anzahl an Untersuchungen sind die ärztlichen Verantwortlichkeiten für den Patienten einfacher erkennbar und das Entstehungspotenzial von Wartezeiten geringer.

5. Zusammenfassung

Die Diagnostik der Leber mittels Schnittbildgebung spielt in der Therapieplanung und Verlaufskontrolle fast aller Tumorerkrankungen eine zentrale Rolle. Auch im Rahmen regelmäßiger Kontrollen von Patienten mit diffusen Lebererkrankungen, insbesondere der Leberzirrhose, sowie bei Patienten mit einem Zufallsbefund von fokalen Leberläsionen, welche differentialdiagnostisch eingegrenzt werden müssen, werden CT oder MRT ergänzend zum Ultraschall zunehmend eingesetzt. Die Möglichkeiten der CT sind durch die geringen intrinsischen intrahepatischen Kontraste und die ausschließliche Verfügbarkeit von unspezifischen Kontrastmitteln, welche nur Perfusionsunterschiede darstellen können limitiert. Die MRT bietet bereits ohne Kontrastmittel einen hohen Weichteilkontrast. Durch Applikation von leberspezifischen, intrazellulären Kontrastmitteln können zusätzlich Informationen über Perfusion und Funktion generiert werden. Die Nachteile der MRT sind die längere Untersuchungszeit und die hierdurch entstehenden höheren Kosten.

Vor diesem Hintergrund wurden von uns Studien zur Untersuchung der Genauigkeit der leberspezifischen MRT nach Applikation des Kontrastmittels gadoxetic acid in der Detektion fokaler Leberläsionen im Vergleich zur nicht-kontrastverstärkten MRT und zur CT sowie eine Analyse des Potentials für die differentialdiagnostische Charakterisierung fokaler Läsionen durchgeführt. In der Onkologie sind neben der Erkennung von Lebermetastasen ein genaues Staging des Primärtumors, sowie die Erkennung von Lymphknoten- und weiteren Fernmetastasen notwendig. Wir untersuchten deshalb die Möglichkeit der Kombination der leberspezifischen MRT mit einem M-Staging der Lunge und einem vollständigen TN-Staging des Primarius am Beispiel des Rektumkarzinoms bezüglich der medizinischen Genauigkeit und der Wirtschaftlichkeit.

Die Gabe von gadoxetic acid erhöhte die Genauigkeit der Leber-MRT im Vergleich zur nicht-kontrastverstärkten MRT und dem CT bezüglich einer korrekten Detektion und Lokalisation von Leberläsionen deutlich. So konnte in einem Kollektiv von 131 Patienten ein statistisch signifikanter Anstieg von 69% für Patienten mit einer vollständig korrekten Diagnose in der nativen MRT auf 79,8% in der kontrastverstärkten MRT gezeigt werden. Auch im Vergleich zum CT war ein Anstieg der diagnostischen Genauigkeit um 10,4% zu erkennen. Der größte

Benefit der gadoxetic acid-verstärkten MRT liegt dabei in der Erkennung von kleinen Läsionen mit einem Durchmesser unter 10 mm, für die ein Anstieg um 40% im Vergleich zur nativen MRT bzw. 25,4% im Vergleich zum CT zu verzeichnen war. Die Erklärung für die im Vergleich zu manchen Quellen eher niedrigen Gesamtwerte liegt in der Verwendung eines echten Referenzstandards für die Detektion von fokalen Leberläsionen in unseren Studien. Während vielfach fokale Läsionen einfach gezählt werden, lag bei allen unseren Patienten eine pathologische Aufarbeitung eines Leberteileresektats sowie ein IOUS für die nicht resezierten Lebersegmente vor. Zusätzlich konnte ein Wechsel der chirurgischen Strategie bei 19 der 131 Studienpatienten (14,5%) durch die zusätzlichen Informationen der MRT dokumentiert werden.

Für die Charakterisierung fokaler Leberläsionen liefert das sehr leberspezifische Kontrastmittel gadoxetic acid zusätzlich zu den gewohnten Perfusionsinformationen nunmehr funktionelle Aussagen auf zellulärer Ebene. Die dynamischen Informationen nach bolusförmiger Applikation von gadoxetic acid sind mit denen nach Gabe von EZ-KM in der CT oder in der MRT identisch. Diese Analyse ist für die MRT von großer Bedeutung, lassen sich somit alle Erfahrungswerte aus der Applikation unspezifischer Kontrastmittel direkt in die Analyse der gadoxetic acid-verstärkten MRT übernehmen. Darüber hinaus zeigte sich eine aktive, durch die Transportproteine OATP1B1 und B3 vermittelte Aufnahme in fokale Läsionen mit hepatozellulärem Ursprung. In Hämangiomen, Zysten, Metastasen, CCCs und entdifferenzierten Leberkarzinomen war hingegen nie eine Aufnahme während der leberspezifischen Phase 10-20 Minuten nach Applikation von gadoxetic acid zu verzeichnen. Wir konnten somit an einem Kollektiv von 33 Patienten mit 41 Läsionen zeigen, dass eine potentielle Aufnahme in fokalen Leberläsionen Hepatozyten-selektiv erfolgt.

Nach Integration dieser leberspezifischen MRT in ein vollständiges TNM-Staging des Rektumkarzinoms mittels der Ganzkörper-MRT wurde der Kontrast in Leber, Lunge, und Becken als diagnostisch aussagekräftig eingestuft. Mit dem primär als Leberkontrastmittel entwickelten gadoxetic acid war somit auch ein umfassendes onkologisches Staging möglich. Hierbei kann die sehr genaue Detektion und Charakterisierung fokaler Leberläsionen mit einem effizienten Gefäßkontrast in zwei weiteren anatomischen Regionen kombiniert werden. Das TN-Stadium erfolgt primär aus nicht kontrastverstärkten, hochaufgelösten und exakt rechtwinklig zum Rektum orientierten T2-gewichteten Sequenzen.

Angelehnt an das M.E.R.C.U.R.Y. Studienprotokoll basiert bei Patienten mit der Primärdiagnose eines Rektumkarzinoms die Entscheidung zwischen einer direkten Operation in Form einer TME oder einer primär neoadjuvanten Radiochemotherapie ganz entscheidend auf dem Ergebnis dieser Rektum-MRT [66,88]. Wir korrelierten in einer Studie mit 68 Patienten das präoperative MRT Staging mit der Histopathologie des TME-Resektats. Die MRT zeigt sehr gute negative und positive Vorhersagewerte für die Infiltration der zirkumferenziellen Resektionsgrenze (CRM, jeweils 66/66 bzw. 2/2 Patienten). Die negativen und positiven Vorhersagewerte für ein T-Stadium >T2 lagen bei 65% bzw. 73,9% sowie für eine Stadium N+ bei 74,3% bzw. 45,5%. Diese eher niedrigen Werte spielen aber für unsere Therapieentscheidung, welche im Wesentlichen auf einem sicheren Abstand von ≥ 1 mm zwischen Tumor und CRM basiert, eine untergeordnete Rolle.

Die MRT-Untersuchung wurde bei 33 Patienten durch Anwendung der Ganzkörpertechnik erweitert, um auch das M-Stadium mit zu erfassen. Hierbei zeigte sich ein deutlich reduzierter Aufwand im Vergleich zum etablierten diagnostischen Prozess mit dem Einsatz mehrerer Modalitäten (entsprechend der S3-Leitlinie: Rektoskopie, IOUS, Röntgen des Thoraxes, Ultraschall der Leber). Zusätzlich zeigen unsere Auswertungen, dass bei 57% der Patienten eine CT von Thorax und Abdomen durchgeführt wurde, was eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes um einen Tag nach sich zog. Im Rahmen einer Kosten-Kosten-Analyse, welche auf genauen Analysen des diagnostischen Algorithmus entsprechend der S3-Leitlinie und des neuen Algorithmus aus Rektoskopie und MRT basierte, wurden alle beteiligten Personalrollen, Zeiten und Materialkosten erfasst. Obwohl die Modalitäts- und die Materialkosten in der MRT höher liegen, bewirken die deutlich vereinfachten und verkürzten Prozesse durch daraus resultierende niedrige Personalkosten eine Kosteneinsparung. Es zeigte sich somit ein Kostenvorteil der MRT von 31,3% (711 versus 1035 EUR). Im präoperativen TNM-Staging von Patienten mit einem Rektumkarzinom, welche nach dem Konzept des M.E.R.C.U.R.Y. Protokolls therapiert werden sollen, können mit der MRT neben den medizinischen Vorteilen auch deutliche Kostenvorteile erzielt werden.

6. Eigene Originalarbeiten, die Bestandteil dieser Schrift sind

1. **Huppertz A**, Balzer T, Blakeborough A, Breuer J, Giovagnoni A, Heinz-Peer G, Laniado M, Manfredi RM, Mathieu DG, Mueller D, Reimer P, Robinson PJ, Strotzer M, Taupitz M, Vogl TJ; European EOB Study Group. Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoxetic acid-enhanced MR images with intraoperative findings. *Radiology* 2004;230:266-275.
2. Hammerstingl R, **Huppertz A**, Breuer J, Balzer T, Blakeborough A, Carter R, Fusté LC, Heinz-Peer G, Judmaier W, Laniado M, Manfredi RM, Mathieu DG, Müller D, Mortelè K, Reimer P, Reiser MF, Robinson PJ, Shamsi K, Strotzer M, Taupitz M, Tombach B, Valeri G, van Beers BE, Vogl TJ; European EOB-study group. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. *Eur Radiol* 2008;18:457-67.
3. **Huppertz A**, Haraida S, Kraus A, Zech CJ, Scheidler J, Breuer J, Helmberger TK, Reiser MF. Enhancement of focal liver lesions at gadoxetic acid-enhanced MR imaging: correlation with histopathologic findings and spiral CT--initial observations. *Radiology* 2005;234:468-478.
4. **Huppertz A**, Franiel T, Wagner M, Püttcher O, Wagner J, Rief M, Schwenke C, Hamm B, Strassburg J. Whole-body MRI with assessment of hepatic and extraabdominal enhancement after administration of gadoxetic acid for staging of rectal carcinoma. *Acta Radiol* 2010;51:842-50.
5. Strassburg J, Lewin A, Ludwig K, Kilian L, Linke J, Loy V, Knuth P, Puettcher O, Ruehl U, Stoeckmann F, Hackenthal M, Hopfenmueller W, **Huppertz A**. Optimised surgery (so-called TME surgery) and high-resolution MRI in the planning of treatment of rectal carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 2007;392:179-88.
6. **Huppertz A**, Schmidt M, Wagner M, Püttcher O, Asbach P, Strassburg J, Stöckmann F, Schöffski O, Maurer M. Whole-body MRI versus sequential multimodal diagnostic algorithm for staging patients with rectal cancer: cost analysis. *Rofo* 2010;182:793-802.

7. Literatur

7. Hamm B, Thoeni RF, Gould RG, Bernardino ME, Lüning M, Saini S, Mahfouz AE, Taupitz M, Wolf KJ. Focal liver lesions: characterization with nonenhanced and dynamic contrast material-enhanced MR imaging. *Radiology* 1994;190:417-23.
8. Quillin SP, Atilla S, Brown JJ, Borrello JA, Yu CY, Pilgram TK. Characterization of focal hepatic masses by dynamic contrast-enhanced MR imaging: findings in 311 lesions. *Magn Reson Imaging* 1997;15:275-85.
9. Hecht EM, Holland AE, Israel GM, Hahn WY, Kim DC, West AB, Babb JS, Taouli B, Lee VS, Krinsky GA. Hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: gadolinium-enhanced 3D T1-weighted MR imaging as a stand-alone sequence for diagnosis. *Radiology*. 2006;239:438-47
10. 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;222:73-80.
11. Hammerstingl R, Adam G, Ayuso JR, Van Beers B, Belfiore G, Bellin MF, Bongartz G, Ernst O, Frericks B, Giuseppetti G, Heinz-Peer G, Laghi A, Martin J, Pering C, Reimer P, Richter GM, Roemer FW, Schäfer FK, Vilgrain V, Vogl TJ, Weishaupt D, Wall A, Zech CJ, Tombach B. Comparison of 1.0 M gadobutrol and 0.5 M gadopentetate dimeglumine-enhanced magnetic resonance imaging in five hundred seventy-two patients with known or suspected liver lesions: results of a multicenter, double-blind, interindividual, randomized clinical phase-III trial. *Invest Radiol* 2009;44:168-76.
12. Chabanova E, Logager V, Moller JM et al. Imaging liver metastases with a new oral manganese-based contrast agent. *Acad Radiol* 2006;13:827-832.
13. Thomsen HS, Barentsz JO, Burcharth F, et al. Initial clinical experience with oral manganese (CMC-001) for liver MR imaging. *Eur Radiol* 2007;17:273-278.
14. Rief M, Huppertz A, Asbach P, Franiel T, Schwenke C, Hamm B, Taupitz M, Wagner M. Diagnostic time window for liver MR imaging after oral administration of a new manganese contrast agent (CMC 001). *Invest Radiol* 2010;45:565-571.
15. Ba-Ssalamah A, Heinz-Peer G, Schima W, et al. Detection of focal hepatic lesions: comparison of unenhanced and SHU 555 A-enhanced MR imaging versus biphasic helical CTAP. *J Magn Reson Imaging* 2000;11:665-672.
16. Vogl TJ, Schwarz W, Blume S, et al. Preoperative evaluation of malignant liver tumors: comparison of unenhanced and SPIO (Resovist)-enhanced MR imaging with biphasic CTAP and intraoperative US. *Eur Radiol* 2003;13:262-272.
17. Zech CJ, Namkung S, Helmberger T, Reiser MF, Stefan O Schoenberg. Efficacy of Ferucarbotran-enhanced Early Dynamic MR Imaging with T1-weighted Sequences for Characterization of Focal Liver Lesions. *Eur Radiol* 2005;15(Suppl.3):37.
18. Namkung S, Zech CJ, Helmberger T, Reiser MF, Schoenberg SO. Superparamagnetic iron oxide (SPIO)-enhanced liver MRI with ferucarbotran: efficacy for characterization of focal liver lesions. *J Magn Reson Imaging* 2007;25:755-65.

19. Freeman RB, Mithoefer A, Ruthazer R, Nguyen K, Schore A, Harper A, Edwards E. Optimizing staging for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: A retrospective analysis of the UNOS/OPTN database. *Liver Transpl* 2006;12:1504-11.
20. Libbrecht L, Bielen D, Verslype C, Vanbeckevoort D, Pirenne J, Nevens F, Desmet V, Roskams T. Focal lesions in cirrhotic explant livers: pathological evaluation and accuracy of pretransplantation imaging examinations. *Liver Transpl* 2002;8:749-61.
21. Bhartia B, Ward J, Guthrie JA, Robinson PJ. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers: double-contrast thin-section MR imaging with pathologic correlation of explanted tissue. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180:577 -584.
22. Qayyum A, Thoeni RF, Coakley FV, Lu Y, Guay JP, Ferrell LD. Detection of hepatocellular carcinoma by ferumoxides-enhanced MR imaging in cirrhosis: incremental value of dynamic gadolinium-enhancement. *J Magn Reson Imaging* 2006;23:17-22.
23. Ward J, Guthrie JA, Scott DJ, et al. Hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: double-contrast MR imaging for diagnosis. *Radiology* 2000;216: 154-162.
24. Lutz AM, Willmann JK, Goepfert K, Marincek B, Weishaupt D. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: enhancement patterns at dynamic gadolinium- and superparamagnetic iron oxide-enhanced T1-weighted MR imaging. *Radiology* 2005;237: 520-528.
25. Glockner JF, Forauer AR, Solomon H, Varma CR, Perman WH. Three-dimensional gadolinium-enhanced MR angiography of vascular complications after liver transplantation. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174: 1447-1453.
26. Yoshida H, Itai Y, Ohtomo K, Kokubo T, Minami M, Yashiro N. Small hepatocellular carcinoma and cavernous hemangioma: differentiation with dynamic FLASH MR imaging with Gd-DTPA. *Radiology* 1989;171:339 -342.
27. Imai Y, Murakami T, Yoshida S, et al. Superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance images of hepatocellular carcinoma: correlation with histological grading. *Hepatology* 2000;32:205 -212.
28. Tanaka M, Nakashima O, Wada Y, Kage M, Kojiro M. Pathomorphological study of Kupffer cells in hepatocellular carcinoma and hyperplastic nodular lesions in the liver. *Hepatology* 1996;24:807-812.
29. Hanna RF, Kased N, Kwan SW, Gamst AC, Santosa AC, Hassanein T, Sirlin CB. Double-contrast MRI for accurate staging of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:47-57.
30. Heilmaier C, Lutz AM, Bolog N, Weisshaupt D, Seifert B, Willmann JK. Focal Liver Lesions: Detection and Characterization at Double-Contrast Liver MR Imaging with Ferucarbotran and Gadobutrol versus Single-Contrast Liver MR Imaging. *Radiology* 2009;253:724-33.
31. Petersein J, Spinazzi A, Giovagnoni A, et al. Focal liver lesions: evaluation of the efficacy of gadobenate dimeglumine in MR imaging—a multicenter phase III clinical study. *Radiology* 2000;215:727–36.

32. Vogl TJ, Kummel S, Hammerstingl R, Schellenbeck M, Schumacher G, Balzer T, Schwarz W, Muller PK, Bechstein WO, Mack MG, Sollner O, Felix R. Liver tumors: comparison of MR imaging with Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA. *Radiology* 1996;200:59-67.
33. Hamm B, Staks T, Mühler A, Bollow M, Taupitz M, Frenzel T, Wolf K, Weinmann HJ, Lange L. Phase I clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a hepatobiliary MR contrast agent: safety, pharmacokinetics, and MR imaging. *Radiology* 1995;195:785-79.
34. 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;6:282-91.
35. Rohrer M, Bauer H, Mintorovitch J, Requardt M, Weinmann HJ. Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths. *Invest Radiol* 2005;40:715-24.
36. Huppertz A, Zech CJ (2007) Contrast Agents. In: Reiser M, Semmler M, Hricak H (eds.) *Magnet Resonance Tomography*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, pp 92-113
37. Bluemke DA, Sahani D, Amendola M, Balzer T et al. Efficacy and safety of MR imaging with liver-specific contrast agent: U.S. multicenter phase III study. *Radiology* 2005;237:89-98.
38. Halavaara J, Breuer J, Ayuso C, Balzer T, Bellin MF et al. Liver tumor characterization: comparison between liver-specific gadoxetic acid disodium-enhanced MRI and biphasic CT--a multicenter trial. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30:345-54.
39. Raman SS, Leary C, Bluemke DA, Amendola M, Sahani D, McTavish JD, Brody J, Outwater E, Mitchell D, Sheafor DH, Fidler J, Francis IR, Semelka RC, Shamsi K, Gschwend S, Feldman DR, Breuer J; United States EOB Study Group. Improved characterization of focal liver lesions with liver-specific gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging: a multicenter phase 3 clinical trial. *J Comput Assist Tomogr* 2010;34:163-72.
40. Reimer P, Rummeny EJ, Daldrup HE, Hesse T, Balzer T, Tombach B, Peters PE. Enhancement characteristics of liver metastases, hepatocellular carcinomas, and hemangiomas with Gd-EOB-DTPA: preliminary results with dynamic MR imaging. *Eur Radiol* 1997; 7:275-280.
41. Reimer P, Rummeny EJ, Shamsi K, et al. Phase II clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA: dose, safety aspects, and pulse sequence. *Radiology* 1996;199:177-183.
42. Couinaud C. *Le foie: études anatomiques et chirurgicales*. Paris, France: Masson, 1957; 9-12.
43. Ishak KG, Goodman ZD, Stocker JT. *Atlas of tumor pathology: tumors of the liver and intrahepatic bile ducts*. 3rd series, fascicle 31. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1999.

44. Herborn CU, Unkel C, Vogt FM, Massing S, Lauenstein TC, Neumann A. Whole-body MRI for staging patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Otolaryngol* 2005; 125:1224-9.
45. Müller-Horvat C, Radny P, Eigentler TK, Schäfer J, Pfannenbergs C, Horger M, Khorchidi S, Nägele T, Garbe C, Claussen CD, Schlemmer HP. Prospective comparison of the impact on treatment decisions of whole-body magnetic resonance imaging and computed tomography in patients with metastatic malignant melanoma. *Eur J Cancer* 2006; 42:342-50.
46. Laurent V, Trausch G, Bruot O, Olivier P, Felblinger J, Régent D. Comparative study of two whole-body imaging techniques in the case of melanoma metastases: Advantages of multi-contrast MRI examination including a diffusion-weighted sequence in comparison with PET-CT. *Eur J Radiol.* 2009 Jun 2. [Epub ahead of print].
47. Schmidt GP, Baur-Melnyk A, Haug A, Heinemann V, Bauerfeind I, Reiser MF, Schoenberg SO. Comprehensive imaging of tumor recurrence in breast cancer patients using whole-body MRI at 1.5 and 3T compared to FDG-PET-CT. *Eur J Radiol.* 2008; 65:47-58.
48. Schmidt GP, Baur-Melnyk A, Haug A, Utzschneider S, Becker CR, Tiling R, Reiser MF, Hermann KA. Whole-body MRI at 1.5 T and 3 T compared with FDG-PET-CT for the detection of tumour recurrence in patients with colorectal cancer. *Eur Radiol* 2009;19:1366-78.
49. Schmigel W, Reinacher-Schick A et al. Update S3-guideline "colorectal cancer" 2008. *Z Gastroenterol* 2008; 46: 799-840.
50. Harewood GC et al. A prospective, blinded assessment of the impact of preoperative staging on the management of rectal cancer. *Gastroenterology* 2002;123:24–32.
51. Kwok H, Bissett IP, Hill GL. Preoperative staging of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2000;15: 9–20.
52. Church JM et al. Optimizing the outcome for patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 389–402.
53. Brown G et al. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg* 2003;90:355–364.
54. Brown G et al. Rectal carcinoma: thin-section MR imaging for staging in 28 patients. *Radiology* 1999;211:215–222.
55. Beets-Tan RG. MRI in rectal cancer: the T stage and circumferential resection margin. *Colorectal Dis* 2003;5:392–395.
56. Botterill ID et al. Evaluation of the role of pre-operative magnetic resonance imaging in the management of rectal cancer. *Colorectal Dis* 2001;3:295–303.
57. Mathur P et al. Comparison of CT and MRI in the pre-operative staging of rectal adenocarcinoma and prediction of circumferential resection margin involvement by MRI. *Colorectal Dis* 2003;5:396–401.
58. McAndrew MR, Saba AK. Efficacy of routine preoperative computed tomography scans in colon cancer. *Am Surg* 1999;65:205–208.

59. Barton JB et al. The utility of routine preoperative computed tomography scanning in the management of veterans with colon cancer. *Am J Surg* 2002;183:499–503.
60. Grazioli L, Morana G, Federle MP, et al. Focal nodular hyperplasia: morphologic and functional information from MR imaging with gadobenate dimeglumine. *Radiology* 2001;221:731-739.
61. Grazioli L, Morana G, Kirchin MA, Schneider G. Accurate differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatic adenoma at gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging: prospective study. *Radiology* 2005;236:166-177.
62. Ni Y, Marchal G, Yu J, Muhler A, Lukito G, Baert AL. Prolonged positive contrast enhancement with Gd-EOB-DTPA in experimental liver tumors: potential value in tissue characterization. *J Magn Reson Imaging* 1994;4:355–363.
63. Fujita M, Yamamoto R, Fritz-Zieroth B, et al. Contrast enhancement with Gd-EOBDTPA in MR imaging of hepatocellular carcinoma in mice: a comparison with superparamagnetic iron oxide. *J Magn Reson Imaging* 1996;6:472–477.
64. An SK, Lee JM, Suh KS, Lee NJ, Kim SH, Kim YJ, Han JK, Choi BI. Gadobenate dimeglumine-enhanced liver MRI as the sole preoperative imaging technique: a prospective study of living liver donors. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:1223-33.
65. Schneider G, Ballarati C, Grazioli L, Manfredi R, Thurnher S, Kroencke TJ, Taupitz M, Merlino B, Bonomo L, Shen N, Pirovano G, Kirchin MA, Spinazzi A. Gadobenate dimeglumine-enhanced MR angiography: Diagnostic performance of four doses for detection and grading of carotid, renal, and aorto-iliac stenoses compared to digital subtraction angiography. *J Magn Reson Imaging* 2007;26:1020-32.
66. Brown G, Daniels IR. Preoperative staging of rectal cancer: the MERCURY research project. *Recent Results Cancer Res* 2005;165:58-74.
67. Lippert H, Gastinger I. Versorgung von Patienten mit Rektumkarzinomen in Deutschland. *Dtsch Arztebl* 2006; 103(41): A-2704 / B-2346 / C-2257
68. Verdonk RC, van den Berg AP, Slooff MJ, Porte RJ, Haagsma EB. Liver transplantation: an update. *Neth J Med* 2007;65:372-80.
69. Jenkins RL, Cady B. The impact of intraoperative ultrasonography on surgery for liver neoplasms. *J Ultrasound Med* 1994;13:1–6.
70. Agrawal N, Fowler AL, Thomas MG. The routine use of intra-operative ultrasound in patients with colorectal cancer improves the detection of hepatic metastases. *Colorectal Dis* 2006;8:192-4.
71. Cervone A, Sardi A, Conaway GL. Intraoperative ultrasound (IOUS) is essential in the management of metastatic colorectal liver lesions. *Am Surg* 2000;66:611–615.
72. Schmidt J, Strotzer M, Fraunhofer S, Boedeker H, Zirngibl H. Intraoperative ultrasonography versus helical computed tomography and computed tomography with arteriportography in diagnosing colorectal liver metastases: lesion-by-lesion analysis. *World J Surg* 2000;24:43–48.

73. Kamel IR, Choti MA, Horton KM, Braga HJ, Birnbaum BA, Fishman EK, Thompson RE, Bluemke DA. Surgically staged focal liver lesions: accuracy and reproducibility of dual-phase helical CT for detection and characterization. *Radiology* 2003;227:752–757.
74. Valls C, Andia E, Sanchez A, Guma A, Figueras J, Torras J, Serrano T. Hepatic metastases from colorectal cancer: preoperative detection and assessment of resectability with helical CT. *Radiology* 2001;218:55–60.
75. Kim YK, Kim CS, Han YM, Park G, Hwang SB, Yu HC. Comparison of gadoxetic acid-enhanced MRI and superparamagnetic iron oxide-enhanced MRI for the detection of hepatocellular carcinoma. *Clin Radiol*. 2010 May;65(5):358-65.
76. Asbach P, Warmuth C, Stemmer A, Rief M, Huppertz A, Hamm B, Taupitz M, Klessen C. High Spatial Resolution T1-Weighted MR Imaging of Liver and Biliary Tract During Uptake Phase of a Hepatocyte-Specific Contrast Medium. *Invest Radiol* 2008;43:809-15.
77. Garden OJ, Rees M, Poston GJ, Mirza D, Saunders M, Ledermann J, Primrose JN, Parks RW. Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases. *Gut*. 2006 Aug;55 Suppl 3:iii1-8.
78. Nguyen KT, Gamblin TC, Geller DA. World review of laparoscopic liver resection-2,804 patients. *Ann Surg* 2009;250:831-41.
79. Mazzoni G, Napoli A, Mandetta S, Miccini M, Cassini D, Gregori M, Colace L, Tocchi A. Intra-operative ultrasound for detection of liver metastases from colorectal cancer. *Liver Int*. 2008 Jan;28(1):88-94.
80. Kane RA, Hughes LA, Cua EJ, Steele GD, Jenkins RL, Cady B. The impact of intraoperative ultrasonography on surgery for liver neoplasms. *J Ultrasound Med* 1994;13:1–6.
81. Boutkan H, Luth W, Meyer S, Cuesta E, van Heuzen W, Prevoo W. The impact of intraoperative ultrasonography of the liver on the surgical strategy of patients with gastrointestinal malignancies and hepatic metastases. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18:342–346.
82. Zech CJ, Grazioli L, Breuer J, Reiser MF, Schoenberg SO. Diagnostic performance and description of morphological features of focal nodular hyperplasia in Gd-EOB-DTPA-enhanced liver magnetic resonance imaging: results of a multicenter trial. *Invest Radiol* 2008;43:504-11.
83. Mathieu D, Coffin C, Kobeiter H, Caseiro-Alves F, Mahfouz A, Rahmouni A, Diche T. Unexpected MR T1 enhancement of endocrine liver metastases with mangafodipir. *J Magn Reson Imaging* 1999; 10:193–195.
84. Wang C, Ahlstrom H, Eriksson B, Lonnemark M, McGill S, Hemmingsson A. Uptake of mangafodipir trisodium in liver metastases from endocrine tumors. *J Magn Reson Imaging* 1998;8:682–686.

85. Tsuboyama T, Onishi H, Kim T, Akita H, Hori M, Tatsumi M, Nakamoto A, Nagano H, Matsuura N, Wakasa K, Tomoda K. Hepatocellular carcinoma: hepatocyte-selective enhancement at gadoteric acid-enhanced MR imaging--correlation with expression of sinusoidal and canalicular transporters and bile accumulation. *Radiology* 2010;255:824-33.
86. Narita M, Hatano E, Arizono S, Miyagawa-Hayashino A, Isoda H, Kitamura K, Taura K, Yasuchika K, Nitta T, Ikai I, Uemoto S. Expression of OATP1B3 determines uptake of Gd-EOB-DTPA in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2009;44:793-8.
87. Frericks BB, Loddenkemper C, Huppertz A, Valdeig S, Stroux A, Seja M, Wolf KJ, Albrecht T. Qualitative and quantitative evaluation of hepatocellular carcinoma and cirrhotic liver enhancement using Gd-EOB-DTPA. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:1053-60.
88. MERCURY Study Group. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: Results of the MERCURY study. *Radiology* 2007; 243:132-9.
89. Frericks BB, Meyer BC, Martus P, Wendt M, Wolf KJ, Wacker F. MRI of the thorax during whole-body MRI: evaluation of different MR sequences and comparison to thoracic multidetector computed tomography (MDCT). *J Magn Reson Imaging* 2008;27:538-45.
90. Schöffski O. Grundformen Gesundheitsökonomischer Evaluationen. In: Schöffski O, Graf von der Schulenburg J-M (eds). *Gesundheitsökonomische Evaluationen*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2008:65-94.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mir auf meinem akademischen Weg mit Rat und Tat hilfreich zur Seite gestanden und damit direkt oder indirekt zum Gelingen dieser Habilitation beigetragen haben. Drei Faktoren haben mir meine akademische Arbeit ermöglicht: Meine profunde ärztliche und wissenschaftliche Ausbildung an der Ludwig-Maximilians-Universität München, die Gründung des Imaging Science Institute (ISI), einer wissenschaftlichen Kooperation in Form einer Öffentlich Privaten Partnerschaft, durch mutige und weitsichtige Menschen in der Charité und der Industrie sowie der Rückhalt und die große Unterstützung, welche ich durch meine Familie erfahre.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Bernd Hamm, Direktor der Radiologie der Charité und wissenschaftlicher Projektleiter des ISI, der mir durch seine großzügige Unterstützung und Beratung die Möglichkeit eröffnete, diese Arbeit zu erstellen. Prof. Hamm hat mit großem Engagement und zeitlichem Aufwand das Institut ins Leben gerufen, gestaltet und ausgebaut. Seine Strategie, mittel- und langfristige Ziele konsequent zu verfolgen, beeindruckt mich sehr.

Die ersten wissenschaftlichen Arbeiten zu dieser Habilitation entstanden am Institut für Radiologie des Klinikums München-Großhadern. Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Maximilian Reiser. Die durch seine Persönlichkeit vermittelten Fähigkeiten, Kooperationen aufzubauen und zu pflegen, haben mich geprägt.

Jenen visionären Menschen bei Siemens Healthcare, welche den Wert dieser sehr engen Kooperation erkannt haben und diese fördern, danke ich für ihr Vertrauen. Mein besonderer Dank gilt, stellvertretend für die zahlreichen hoch motivierten Mitarbeiter, Prof. Heinrich Kolem, Prof. Erich Reinhardt, Walter Märzendorfer, Wolfgang Bayer, Prof. Hermann Requardt, Dr. Bernd Montag, Dr. Christoph Zindel, André Hartung und Dr. Sami Atiya.

Mein großer Dank gilt Prof. Hans Maier für sein Interesse, sein Vertrauen und seine intensive Förderung der Forschungsk Kooperation. Die Integration von Bayer Schering Pharma hat das Projekt ISI entscheidend beeinflusst und geprägt.

In diesem Zuge gilt mein herzlicher Dank, stellvertretend für die vielen engagierten Mitarbeiter von Bayer Schering Pharma, Dr. Peter Seidensticker, Dr. Matthias Voth, Dr. Stephanie Schermuck-Joschko, Dr. Cornelia Harz, Dr. Thomas Balzer, Dr. Josy Breuer, Dr. Christiane Pering und Dr. Martin Rohrer für die vertrauensvolle Zusammenarbeit und viele konstruktive Anregungen.

Meinen ehemaligen Lehrern aus München, Prof. Thomas Helmberger, Priv.-Doz. Jürgen Scheidler, Prof. Christoph Becker, Prof. Hermann Helmberger und Prof. Stefan Schönberg gilt mein ganz herzlicher Dank für die in vielen persönlichen Gesprächen vermittelten Impulse, welche für meine spätere Tätigkeit so wichtig waren.

Für die freundschaftliche und stets konstruktive Zusammenarbeit im ISI sowie die fruchtbaren Diskussionen bedanke ich mich sehr bei Dr. Moritz Wagner.

Ganz herzlichen Dank an meine Kooperationspartner vom Campus Benjamin Franklin, Prof. Karl-Jürgen Wolf, Priv.-Doz. Bernd Frericks, Prof. Thomas Albrecht, Priv.-Doz. Bernhard Meyer und Dr. Hans-Jürgen Raatschen. Ihr großes Engagement hat mich stets motiviert, ihre konstruktiven Anregungen sind mir sehr wichtig.

Meinen chirurgischen Kooperationspartnern in Berlin und München, Prof. Ulrich Adam, Dr. Joachim Strassburg und Prof. Horst-Günter Rau danke ich sehr herzlich für die kollegiale Zusammenarbeit und den Einblick in ihr Fachgebiet.

Stellvertretend für viele ärztliche Kollegen der Charité danke ich Tahir Durmus, Dr. Matthias Rief, Prof. Matthias Taupitz, Priv.-Doz. Patrick Asbach, Dr. Alexander Lembcke, Dr. Tobias Franiel, Dr. Eva Maria Fallenberg, Dr. Christian Kleßen und Dr. Martin Maurer für ihr intensives Engagement für die Projekte im ISI. Meinen ehemaligen Kollegen Priv.-Doz. Christoph Zech, Priv.-Doz. Bernd Wintersperger, Priv.-Doz. Konstantin Nikolaou, Dr. Matthias Matzko danke ich herzlich für die freundschaftliche Zusammenarbeit.

Von ganzem Herzen bedanke ich mich bei meiner Familie, allen voran meiner Frau Silvia, meinen Töchtern Lara-Sophie und Paulina-Élissa und meinen Eltern für ihre Liebe und Unterstützung.

Erklärung

§ 4 Abs 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde.
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den 07.12.2010

Dr. med. Alexander Huppertz