

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Vorbemerkungen und Studiengegenstand**

##### **3.1.1. Vorbemerkungen zur Phase-IIb-Studie**

Im Rahmen einer multizentrischen Phase-IIb-Dosisfindungsstudie wurden die Effektivität und diagnostische Sicherheit von Gd-EOB-DTPA in vier verschiedenen Dosierungen (3, 6, 12,5 und 25  $\mu\text{mol}$  Gd-EOB-DTPA/kg Körpergewicht) im Vergleich mit einem Placebo (0,9% NaCl-Lösung) bei Patienten untersucht, bei denen durch mindestens ein diagnostisches bildgebendes Verfahren fokale Leberläsionen gesichert waren. Das Studienprotokoll schrieb native, dynamische und Spätphase-Sequenzen vor, die mit einer herkömmlichen Ganzkörperspule zu akquirieren waren. Ziel war die Ermittlung der geringsten diagnostisch sinnvollen effektiven Kontrastmitteldosis. Es lag hierzu ein positives Votum der Ethikkommission vor.

##### **3.1.2. Inhalt der hier vorliegenden Studie**

Zusätzlich zur Fragestellung der Phase-IIb-Studie entwickelte sich vor Durchführung der Untersuchung die Frage nach der additiven Wirkung neuer technischer Entwicklungen. Am hiesigen Zentrum wurden nach Maßgabe des verantwortlichen Radiologen zusätzlich zum Studienprotokoll MR-Aufnahmen in 16 verschiedenen T1w- und T2w-Sequenzen nativ und 20 Minuten nach Kontrastmittelapplikation mit Ganzkörperspule und Körper-Phased-Array-Spule akquiriert und diese anschließend verblindet von zwei Radiologen in Zusammensicht beurteilt. Dabei wurden zunächst Anzahl, Größe, Lokalisation und Art der Läsion als auch Qualitätsmerkmale zur Beurteilung der Einzelläsion wie Kontrast, Abgrenzbarkeit und Erkennbarkeit berücksichtigt. Aufgrund zu geringer Fallzahl und der Heterogenität des Datenmaterials bezieht sich die nachfolgende statistische Auswertung nur auf vier ausgewählte Untersuchungsmethoden.

Die in der vorliegenden Arbeit zusammengefasste Studie befasst sich mit der Darstellung fokaler solider Leberläsionen in der MRT. Für die Auswertung fanden aufgrund zu geringer Fallzahl nur die Metastasen Berücksichtigung. Die Auszählung der Läsionen und die quantitative Auswertung erfolgten für alle Patienten.

Somit wird in der nun folgend betrachteten Studie der Einfluss des neuen hepatobiliären Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA auf qualitative Aspekte der MR-Bildgebung sowie die Läsionsdarstellung, deren Erkennbarkeit und Gewebecharakterisierung untersucht. Die dabei verwendeten Pulssequenzen wurden mit zwei verschiedenen Spulen durchgeführt, um den Einfluss der Spulen vom Kontrastmitteleinfluss auf die Bildgebung der Leber zu trennen und so die bezüglich der Tumordarstellung beste Sequenz zu ermitteln.

Dabei wurden qualitative Parameter der MR-Bildgebung wie Bildqualität, Detailerkennbarkeit und Ausprägung von Artefakten sowie die qualitativen Parameter der Darstellung fokaler Leberläsionen wie subjektiver Kontrast, Abgrenzbarkeit und Erkennbarkeit beurteilt.

Hierbei werden vier verschiedene Untersuchungsmethoden zur Abbildung der Leber verglichen:

- (1) MRT nativ mit Ganzkörperspule,
- (2) MRT 20 Minuten nach bolusförmiger Gd-EOB-DTPA-Applikation mit Ganzkörperspule,
- (3) MRT nativ mit Körper-Phased-Array-Spule,
- (4) MRT 20 Minuten nach bolusförmiger Gd-EOB-DTPA-Applikation mit Körper-Phased-Array-Spule.

### **3.2.           Patientenkollektiv**

Die folgende Arbeit ist Teil einer multizentrischen Schering-Studie und bezieht sich auf die an der Charite Universitätsmedizin Berlin (Campus Mitte) durchgeführten Untersuchungen.

Am hiesigen Zentrum wurden 30 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon 14 Frauen (47%) und 16 Männer (53%).

Der jüngste Patient war 27 Jahre, der älteste 78 Jahre.

Dabei war die Altersspanne bei den weiblichen Patienten größer, das heißt, die jüngste Patientin war 27, die älteste 75 Jahre alt.

Bei den männlichen Patienten war eine Altersspanne von 52 bis zu 78 Jahren zu verzeichnen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 60 Jahre. Das durchschnittliche Alter der Frauen lag bei 58 Jahren, das der Männer bei 62 Jahren.

Die Patienten hatten vor Einschluss in die Studie zumindest in einem bildgebenden Verfahren gesicherte fokale Leberläsionen. Ein „Pseudogoldstandard“, der alle diagnostischen bildgebenden Verfahren (Sonografie, Spiral-CT, CTAP, Zusammensicht aller MR-Sequenzen), Histologie, sofern vorhanden, sowie den klinischen Verlauf einbezog, diente zur Diagnosesicherung und Festlegung der Läsionsanzahl. In der MR-Untersuchung wurde eine Läsion als vorhanden angesehen, wenn sie in mindestens drei Sequenzen sichtbar war.

Der Verdacht auf fokale Leberherde bestätigte sich danach für 29 von 30 Patienten.

15 Patienten hatten Metastasen, neun Patienten davon eine Metastase, ein Patient hatte zwei Metastasen, zwei Patienten drei Metastasen, ein Patient hatte zehn Metastasen, ein Patient hatte elf Metastasen und ein Patient hatte 35 Metastasen.

Von sechs Patienten mit HCC waren dies vier Patienten mit 1 HCC, ein Patient mit drei HCC wies zusätzlich zwei Zysten auf, ein Patient hatte sieben HCC. Ein Patient hatte ein FNH, zwei Patienten je zwei FNH. Drei Patienten hatten ein Hämangiom und ein Patient hatte vier Hämangiome. Bei einem Patienten bestätigte sich nach der MRT der Verdacht auf fokale Leberläsionen nicht.

### **3.2.1. Kriterien zur Patientenauswahl**

#### **3.2.1.1. Einschlusskriterien**

Um in die Studie eingeschlossen werden zu können, musste beim Patienten zuvor eine fokale Leberläsion in einem bildgebenden diagnostischen Verfahren gesichert worden sein.

Mindestens eines der folgenden bildgebenden Verfahren sollte innerhalb der letzten zwei Monate erfolgt sein: eine Sonografie, CT/Spiral-CT, CT-Angiografie (CTA), CT-Arterioportografie (CTAP) oder native bzw. kontrastverstärkte MRT.

Der Patient sollte nicht mehr als fünf Leberläsionen aufweisen, es sei denn, die Untersuchung bzw. Information, die durch die Untersuchung gewonnen werden könnte, hätte Einfluss auf weitere therapeutische Entscheidungen. Oder aber die Charakterisierung einer oder mehrerer dieser Läsionen war unsicher.

Vorraussetzung für den Einschluss in diese Studie war ein Einverständnis des Patienten an der Studie teilzunehmen. Er musste sich bereit erklären, entweder das Placebo oder das Kontrastmittel zu erhalten, und alle Prozeduren, die das Studienprotokoll vorsieht, befürworten. Dieses Einverständnis musste schriftlich dokumentiert und vom Patienten unterschrieben werden.

Zu fokalen Leberläsionen, die den Einschluss in die Studie begründeten, zählten:

- Hepatozelluläre Karzinome (HCC),
- Metastasen,
- Adenome,
- Fokale Noduläre Hyperplasien (FNH),
- Hämangiome.

Dabei sollte jedes Zentrum mindestens zehn Patienten mit suspekten Läsionen oder Metastasen und mindestens zehn Patienten mit anderer Pathologie in die Studie einschließen.

### **3.2.1.2. Ausschlusskriterien**

Nicht eingeschlossen werden durften Patienten unter 18 Jahren, Patienten, die ein anderes Studienmedikament innerhalb der letzten 30 Tage vor Aufnahme in die Studie erhalten hatten, Patienten, bei denen ein vorzeitiger Studienabbruch zu erwarten war und solche, die nach Kontrastmittelapplikation nicht mindestens vier Stunden im Krankenhaus bleiben konnten. Außerdem wurden schwangere Frauen ausgeschlossen sowie jene mit erhöhtem Risiko schwanger zu sein, Frauen ohne negativen Schwangerschaftstest (bei allen Frauen in der ersten Zyklushälfte vor Einschluss in die Studie obligatorisch durchzuführen), stillende Mütter, Patienten mit Kontraindikationen für eine kernspintomografische Untersuchung und Patienten, die ein anderes Kontrastmittel innerhalb der letzten 24 Stunden vor Gd-EOB-DTPA-Injektion erhalten hatten oder es innerhalb von 24 Stunden nach der Applikation erhalten sollten.

Des Weiteren waren Patienten mit wechselnden Laborparametern infolge einer Chemotherapie oder Bestrahlung, klinisch instabile Patienten, solche, bei denen innerhalb der nächsten 24 Stunden eine Biopsie oder Operation geplant war, oder die 24 Stunden vor der Untersuchung eine Biopsie oder Operation hatten, Patienten die für eine Operation innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Untersuchung vorgesehen waren oder potentiell dafür in Frage kamen und Patienten, die schon einmal eine anaphylaktoide oder anaphylaktische Reaktion nach Medikamenten oder Kontrastmitteln hatten, von der Studie auszuschließen.

### **3.3. MR-Bildgebung**

Die Untersuchung erfolgte am Siemens Magnetom Vision mit einer Feldstärke von 1,5 T. Die Messungen wurden in Rückenlage und in Expiration durchgeführt. Die Daten wurden bei allen Patienten sowohl nativ als auch 20 Minuten nach Kontrastmittelapplikation sowohl mit Ganzkörperspule als auch mit einer zirkular polarisierten Körper-Phased-Array-Spule mit vier Elementen erhoben. Insgesamt wurden Daten von 16 Pulssequenzen akquiriert.

### **3.3.1. Eigenschaften des MR-Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA**

Das Kontrastmittel ist ein wässriges Gemisch aus dem Gadolinium-Chelat und Ethoxybenzyl-DTPA in einer Konzentration von 0,25 mol/L und eignet sich zur bolusförmigen intravenösen Injektion.

IUPAC	(4S)-4-(4-ethoxybenzyl)-3,6,9-tris-(carboxylatomethyl)-3,6,9-triazaundecandioic acid, disodium salt, Gd-complex
ZK- Nummer	139 834
Molekulargewicht	725.71 Da
Osmolalität (bei 37°C)	0,89 (osmol/kg H <sub>2</sub> O)
Viskosität (bei 37°C)	1.22 (mPas)

### **3.3.2. Dosierung des Kontrastmittels**

Im Rahmen der offiziellen Dosisfindungsstudie zur Ermittlung der geringsten diagnostischen Effektivdosis wurden dem Patienten randomisiert und verblindet entweder das Placebo (0,9% NaCl-Lösung) oder Gd-EOB-DTPA in Dosierungen von 3, 6, 12,5 und 25 µmol/kg KG appliziert.

### **3.3.3. MRT-Sequenzen**

#### Schichtsuche:

Um die Leber in ihrer ganzen kranio-kaudalen Ausdehnung zu erfassen, wurde am Anfang jeder Untersuchung eine schnelle fünfschichtige Suchmessung mit einer nicht gespoilten T1w-FLASH-Sequenz bei einer Echozeit (TE) von 4,6 ms durchgeführt. Drei Schichten wurden in koronarer, eine in axialer und eine in sagittaler Schichtorientierung durchgeführt. In die Abbildung mit der größten kranio-kaudalen Leberausdehnung wurde ein Scout platziert und so der exakte Mittelpunkt des Organs bestimmt.

### Ausgewertete und durchgeführte Pulssequenzen der nativen und KM-unterstützten Untersuchung

Die im Rahmen vorliegender Arbeit zusätzlich zum vorgeschriebenen Untersuchungsprotokoll durchgeführten Pulssequenzen unter Verwendung einer Ganzkörper- und einer Körper-Phased-Array-Spule werden in Tabelle 3.1. aufgeführt. Alle Pulssequenzen wurden nativ und 20 Minuten nach Kontrastmittelapplikation erhoben. Zur qualitativen Auswertung wurden in vorliegender Arbeit die T1w-FLASH mit Ganzkörperspule und T1w-FLASH in phase mit Körper-Phased-Array-Spule nativ und 20 Minuten nach bolusförmiger i.v.-Applikation von Gd-EOB-DTPA herangezogen (Tabelle 3.1).

Tabelle 3.1: Technische Komponenten der durchgeführten Pulssequenzen

Schichtsuche		MRT-Sequenzen
Ausgewertete Sequenzen	Mit Ganzkörperspule	T1w-FLASH (TR:231/TE:4,8)
	Mit Körper-Phased-Array-Spule	T1w-FLASH (TR:174,9/TE:4,1)
Durchgeführte Sequenzen	Mit Ganzkörperspule	T1w-FLASH (TR:231/TE:4,8) T2w-Spinecho-Sequenz (TR:2242/TE:45)
	Mit Körper-Phased-Array-Spule	T1w-FLASH in phase (TR:174,9/TE:4,1) T1w-FLASH opposed phase (TR:197,8/TE:2,5) T1w-FLASH-2dwe (TR:157,7/TE:4) T2w-HASTE-Sequenz (TR:4,4/TE:64) T2w-Turbo-Spinecho-Sequenz (TR:4501/TE:99)

#### **3.3.4. Untersuchungsprotokoll**

Sämtliche Patienten wurden nach einem Standardprotokoll untersucht. Es wurde insbesondere darauf geachtet, dass alle Parameter, sowohl vor und nach Kontrastmittelgabe identisch waren, um einen direkten Vergleich aller Untersuchungen durchführen zu können. Der Patient wurde während der Injektion und der Untersuchung über Video- oder Tonüberwachung sorgfältig beobachtet.

Unmittelbar vor der Untersuchung wurden die Vitalparameter wie Blutdruck und Herzfrequenz gemessen und die Blut- und Urinproben entnommen und später im Rahmen der Phase-IIb-Studie analysiert.

Des Weiteren wurde ein peripherer Venenkatheter in eine Vene des Unterarmes oder der Ellenbeuge gelegt, so dass bei späterer Kontrastmittelinjektion der Patient nicht aus dem Magnetfeld bewegt werden musste.

Die Randomisierungs-Nummern auf der Randomisierungsliste legten fest, ob der Patient das Kontrastmittel oder das Placebo zu erhalten hatte. Um sicherzustellen, dass die Hälfte der Patienten eines Zentrums Metastasen und die andere Hälfte andere Leberläsionen hatte, wurde die randomisierte Patientenliste in Zehnerblöcke aufgeteilt. Je Zehnerblock existierte eine zufällige Reihenfolge von jeweils zwei Zuteilungen zu den Dosis- bzw. Placebogruppen. Das bedeutete, dass jede Dosis und das Placebo zweimal je Zehnerblock vorhanden waren. Der erste Zehnerblock war fortlaufend mit Patienten mit Metastasenverdacht und der zweite mit Patienten mit anderen fokalen Leberläsionen zu belegen.

Die Injektion wurde ausschließlich von der beauftragten Person vorbereitet und gegeben. Das Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA bzw. das Placebo (0,9% NaCl- Lösung) wurde in einem Bolus (2 ml/sec) über den zuvor gelegten venösen Zugang appliziert, gefolgt von 0,9% NaCl-Lösung zum Spülen des venösen Zuganges.

Der Patient wurde während der Injektion genau beobachtet, eine Sprach- und Videoverbindung stellten die Beobachtung während der Untersuchungszeit sicher. Die Vitalparameter wurden erneut nach Beendigung der Untersuchung aufgezeichnet. Jeder Patient musste mindestens vier Stunden nach Kontrastmittelgabe im Zentrum verbleiben. Nach vier Stunden erfolgte die Kontrolle der Vitalparameter und der Werte der klinischen Chemie und Hämatologie, die im Rahmen der vorliegenden Arbeit jedoch nicht zur Auswertung kamen. Vitalparameter wurden nach dem Abschluss der kernspintomographischen Untersuchung erneut registriert.



### **3.3.4.1. Vorsichtsmaßnahmen**

Um möglichen unerwünschten Reaktionen, die auch noch 24 Stunden nach Kontrastmittelgabe auftreten können, entgegen zu können, sollte der Patient in dieser Zeit unter Beobachtung bleiben. Für eventuell auftretende lebensbedrohliche Zwischenfälle sind eine Notfallausrüstung und geschultes Personal unerlässlich.

Auch für die vorliegende Untersuchung fanden die allgemeinen Vorsichtsmaßnahmen für kernspintomographische Untersuchungen, wie der Ausschluss metallischer Fremdkörper oder Implantate, sowie eines Herzschrittmachers im Körper des Patienten Berücksichtigung.

## **3.4. Auswertung**

Die qualitative Auswertung wurde von zwei unabhängigen Radiologen im Konsensus vorgenommen. Hierzu wurden nach vorangegangener Kategorisierung für alle Patienten, unabhängig von deren Diagnose, für insgesamt vier Untersuchungsmethoden läsionsunabhängige Parameter bildbezogen ausgewertet. Dazu zählen allgemein anerkannt Bildqualität, Detailerkennbarkeit und Artefaktausprägung. Tabelle 3.2. stellt die Bewertungskriterien und deren Score dar.

Hierbei spielte die Abgrenzung der Leber zu den Nachbarorganen wie beispielsweise der Milz und zu den große Gefäßen die Hauptrolle. Des Weiteren wurden die Darstellung der Lebergefäße und die Homogenität des Leberparenchyms beurteilt.

Tab. 3.2.: Scores der läsionsunabhängigen Qualitätsparameter der MR-Bildgebung

Merkmalsausprägung	Merkmalsausprägung
Bildqualität	1 Gering
	2 Mäßig
	3 Gut
	4 Exzellent
Detailerkennbarkeit	1 Gering
	2 Mäßig
	3 Gut
	4 Exzellent
Artefakte	1 Ausgeprägt
	2 Stark
	3 Mäßig
	4 Keine

Für die quantitative Auswertung wurden alle Patienten berücksichtigt, und nach Auszählung aller sichtbaren Läsionen die nachweisempfindlichste Sequenz ermittelt.

Für die qualitative Auswertung der Einzelläsionen wurden zunächst Anzahl, Größe und Lokalisation dieser in der Leber protokolliert.

Die läsionsbezogenen Qualitätsparameter wie Kontrast, Abgrenzbarkeit und Erkennbarkeit der Einzelläsion wurden wie in Tabelle 3.3. dargestellt, nach vorangegangener Kategorisierung zunächst größenunabhängig und danach unter Berücksichtigung der Läsionsgröße gewertet.

Patienten der Placebogruppe wurden nicht mit in die Auswertung einbezogen.

Bei der Auswertung wurden ausschließlich die Metastasen aufgrund ihrer hohen Anzahl beurteilt. Andere fokale Leberläsionen wurden bei der geringen Patientenzahl und der breiten Streuung in zahlreiche unterschiedliche Läsionen nicht berücksichtigt, da diese nicht repräsentativ gewesen wären. Von den 73 Metastasen fanden für die qualitative Auswertung wiederum nur 32 Läsionen Berücksichtigung, da bei drei Patienten sehr zahlreiche Läsionen vorlagen. Ein Patient wies multiple Läsionen auf, hier wurde die qualitative Auswertung nicht

läsionsbezogen dargestellt, es kamen nur bildbezogene Qualitätsparameter zur Anwendung. Bei Vorliegen zahlreicher Läsionen wurden die fünf repräsentativsten Läsionen pro Größengruppe in die Auswertung einbezogen.

Tabelle 3.3.: Qualitätskriterien zur Bewertung der Einzelläsionsdarstellung

Merkmalsausprägung	Merkmal		
diffus – fokal	Typ der Lebererkrankung		
0 – 35	Zahl der Leberläsionen		
0 – 9 mm	1	Größe der Läsionen	
10 – 19 mm	2		
20 – 29 mm	3		
> 30 mm	4		
1 - 8	Segmentzuordnung		
Sehr gut	-3	Stark hypointens	Kontrast
Gut	-2	Mäßig hypointens	
Mäßig	-1	Gering hypointens	
Schlecht	0	Isointens	
Mäßig	+1	Gering hyperintens	
Gut	+2	Mäßig hyperintens	
Sehr gut	+3	Stark hyperintens	
Läsion schlecht abgrenzbar	0	Abgrenzbarkeit	
Mäßig abgrenzbar	1		
Gut abgrenzbar	2		
Sehr gut abgrenzbar	3		
Exzellente abgrenzbar	4		
Schlecht erkennbar	0	Erkennbarkeit	
Mäßig erkennbar	1		
Gut erkennbar	2		
Sehr gut erkennbar	3		
Exzellente erkennbar	4		

### **3.5. Statistische Methoden**

Neben den Methoden der deskriptiven Statistik diente zum Vergleich der Untersuchungsmethoden der nichtparametrische Wilcoxon-Rangsummen-Test für gepaarte Stichproben.

Es wurde durch jeweils intraindividuellen Sequenzvergleich auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  geprüft, ob zwischen den Sequenzen bzgl. oben genannter Parameter signifikante Unterschiede bestehen.