

2. Grundlagen der Bildung der Leber

2.1. Anatomie und Durchblutung der Leber

Die Leber ist mit durchschnittlich 1,5 kg das größte parenchymatöse Organ des menschlichen Körpers und garantiert multiple lebenswichtige metabolische Vorgänge der Homöostase, Entgiftung und Abwehr. Sie nimmt den gesamten subdiaphragmalen Raum im oberen rechten Abdominalquadranten ein und besteht überwiegend aus Epithelzellen, den Hepatozyten, die auch die biochemischen Funktionen übernehmen [25]. Ihre kleinste organisatorische Einheit ist der Lobulus. Zusätzlich enthält die Leber Zellen des retikuloendothelialen Systems (RES) und fünf Gangsysteme.

Zwei dieser Gangsysteme, die Aa. hepaticae und die V. portae führen Blut zu den sinusoidalen Räumen zwischen den Hepatozyten hin. Ein weiteres, die Vv. hepaticae, sammelt das Blut aus dem sinusoidalen Raum, während die von den Hepatozyten produzierte Galle sowie die entstehende Lymphe in separaten Gangsystemen abgeführt werden. Die Leber verfügt also über ein duales Versorgungssystem mit sauerstoff- und nährstoffreichem Blut, wovon bei einer gesunden Leber die Pfortader ca. 70 bis 80 % der Versorgung übernimmt, die A. hepatica 20 bis 30 % [16].

Das vom Gastrointestinaltrakt stammende nährstoffreiche sauerstoffarme Blut fließt der Pfortader über V. mesenterica superior und inferior und die V. lienalis zu. Die intrahepatische Aufzweigung der portalen Strukturen – erstmals 1654 von F. Glisson beschrieben – bildet die Grundlage der funktionell-segmentalen Gliederung der Leber. Entsprechend der Portalvenenaufzweigung entstehen ein linker und ein rechter Leberlappen mit insgesamt acht Lebersegmenten. Die meisten Lebertumoren werden über die A. hepatica und nur zu einem sehr geringen Anteil bis gar nicht über die Pfortader mit Blut versorgt [81].

Die folgende Abbildung zeigt die Gefäßversorgung der Leber und die Einteilung in die Lebersegmente:

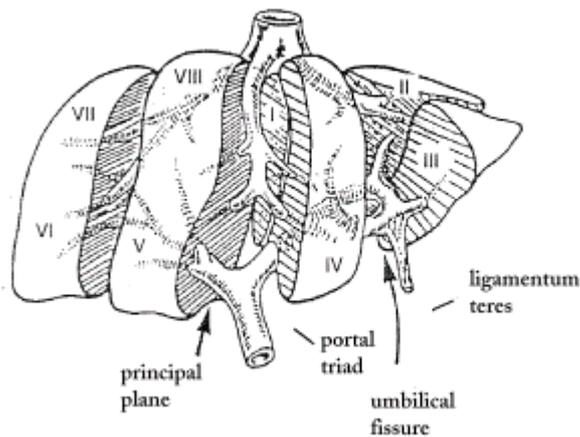


Abbildung 2.1: Lebersegmente

Das arterielle Gefäßsystem der Leber liefert das sauerstoffreiche Blut. Es entspringt aus dem Truncus coeliacus als Arteria hepatica communis und verzweigt sich parallel zu den Pfortaderästen bis zu den Segmentarterien. Zusammen mit den entgegengesetzt fließenden Gallenwegen bilden sie das Glissonsche Trias. Die terminalen Gefäße der Sinusoide haben Verbindung zwischen dem großvolumigen Niederdruckgebiet des Pfortadersystems und dem geringvolumigen Hochdrucksystem der A. hepatica [16].

Die siebartige Epithelauskleidung der Sinusoide stellt eine komplexe Verbindung zwischen Sinusoiden und dem Extrazellularräum von Disse dar. Im Vergleich zu anderen Organen sind die Gefäßbarrieren in der Leber geringer ausgeprägt, was die Tumorzellausbreitung begünstigt.

Die in Europa akzeptierte Nomenklatur für die funktionelle Segmenteinteilung der Leber wurde von dem Chirurgen Couinaud 1957 beschrieben und 1982 durch Bismuth [08] vervollständigt und bildet die Grundlage der modernen europäischen Leberchirurgie. Diese formale Einteilung ist anatomisch variabel (Abb.2.1) [81].

Varianten der arteriellen Leberversorgung finden sich in 35 bis 40 % der Fälle:

- aberrierende Arteria hepatica dextra mit teilweiser (18 %) oder kompletter (14 %) Versorgung aus der Arteria mesenterica superior,
- Ursprung der Arteria hepatica communis aus der Arteria mesenterica superior (Truncus hepatomesentericus),
- Ursprung der Arteria hepatica sinistra aus der Arteria gastrica sinistra (18 bis 25 %),
- Ursprung der mittleren Leberarterie aus der Arteria hepatica sinistra.

Die Lebervenen verlaufen nicht wie die Arteria hepatica und die Vena portae in den Lebersegmenten, sondern dazwischen. Der Lebervenenstern wird gebildet aus der rechten Lebervene, die meist separat in die Vena cava mündet und aus der mittleren und linken Lebervene. Die venöse Drainage des Lobus caudatus erfolgt über die Venae emissariae in die Vena cava inferior [40]. Die verschiedenen fokalen Leberläsionen werden im Kapitel 2.5. zusammen mit ihrer Darstellung in der MRT beschrieben.

2.2. Diagnostische bildgebende Verfahren zur Detektion fokaler Läsionen der Leber

2.2.1. Sonografie

Die Sonografie ist die meistverwendete Bildgebungstechnik zur Detektion und Abgrenzung fokaler und auch diffuser Leberveränderungen. Sie beruht auf der unterschiedlichen Schalleitungsgeschwindigkeit von gesundem im Vergleich zu pathologisch verändertem Gewebe. Die Vorteile im Einsatz des Ultraschalls sind seine einfache Anwendung, die schnelle Bildgebung, frei wählbare Schnittebenen - wodurch eine gute Segmentzuordnung möglich wird - , und nicht zuletzt die vergleichsweise geringen Kosten und daher eine universelle Einsetzbarkeit v.a. bei Screeninguntersuchungen und in der Tumornachsorge. Biopsien und Drainagen werden zudem auch unter Ultraschallkontrolle durchgeführt [15,26]. Zweifellos ist die abdominale Sonografie eine einfache, wenig kostenintensive Möglichkeit zur Leberuntersuchung, die fast überall zur Verfügung steht. Jedoch ist dieses dynamische Verfahren in hohem Maße von der

Erfahrung des Untersuchers abhängig und die Diagnosesicherung findet hauptsächlich während der Untersuchung statt. Der gesamte Untersuchungsgang kann nur in vielen Momentaufnahmen dokumentiert werden. Zwar ist es möglich, Größenmessungen vorzunehmen und die Art und Position des Schallkopfes anzugeben. Es fehlt jedoch die exakte Reproduzierbarkeit der Lokalisation von Raumforderungen. Deshalb ist die Qualität der Untersuchung nicht nur von der Abbildung der Läsion, sondern vor allem von der Abbildung der anatomischen Landmarken der Umgebung der Läsion abhängig. Außerdem kann häufig keine Artdiagnose der Leberläsion gestellt werden [36]. Die Sensitivität bei der Detektion von Lebermetastasen lag vor ca. 10 Jahren bei unzureichenden 45 bis 60 %, abhängig von der Tumorgroße [54].

Verbesserte Gerätetechniken und der Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln (Mikrobläschen) in der Spätphase konnten die Sensitivität deutlich verbessern und lassen über die Tumorgefäßdarstellung weitere Fortschritte in der Tumordetektion und -charakterisierung erwarten [02,91]. Seit der Einführung der farbkodierten Dopplersonografie hat sich die Gerätequalität deutlich verbessert, so dass sich zunehmend häufiger Tumorgefäße in Metastasen darstellen lassen. Dignitätsbeurteilungen sowie die Differenzierung zwischen verschiedenen Lebermetastasen gelingen aber nicht immer [54].

Einschränkungen hinsichtlich der Bildqualität oder Darstellbarkeit der Läsionen ergeben sich durch Überlagerungen, durch Luft, Rippen oder Verbände, oder auch durch Parenchymveränderungen wie z.B. Leberverfettungen. Daher sind etwa 5 % der Patienten gar nicht oder nur eingeschränkt untersuchbar [100, 132].

Da diese Untersuchungstechnik relativ unspezifisch und im Ergebnis stark von der Untersuchungsgüte des Behandlers abhängig ist, sollte die Diagnostik der Leber in Zusammensicht mit anderen Verfahren erfolgen.

2.2.2. Computertomografie (CT)

Die Grundlage der Bildgebung basiert in der Nativuntersuchung auf einer unterschiedlichen Absorption von Röntgenstrahlung durch Tumor- bzw. Lebergewebe. In der kontrastverstärkten

Untersuchung werden die unterschiedlichen Perfusionsverhältnisse der Tumoren im Vergleich zum Lebergewebe dargestellt. Bereits nativ wird ein Teil der intrahepatischen Läsionen gesehen, jedoch verbessert die Anwendung intravenös verabreichter jodhaltiger Kontrastmittel die Aussagekraft der CT entscheidend.

Die verschiedenen Perfusionsphasen der Leber sind Grundlage der Multi-Detector-Spiral-CT, die seit 1997 deutliche Fortschritte in der CT-Bildgebung brachte. In der arteriellen Phase werden nach intravenöser Applikation eines jodhaltigen Kontrastmittels hypervaskularisierte Läsionen dargestellt, beispielsweise einige Metastasen, HCC, FNH oder Adenome. In der portalvenösen Phase können dagegen hypovaskularisierte Läsionen besser beurteilt werden.

Ein besonderer Vorteil der Computertomografie gegenüber der Sonografie ist das standardisierte Vorgehen und die hohe Reproduzierbarkeit der Untersuchungsergebnisse, sowie die Möglichkeit der Nachbefundung anhand der Bilddokumentation.

Nachteilig sind die Strahlenexposition und die bei der Atmung entstehenden Artefakte. Beide genannten Komponenten werden jedoch durch die Spiraltechnik minimiert, da in einer 20 bis 30 Sekunden dauernden Atempause die gesamte Leber erfasst werden kann.

Die schnelle Datenakquisition ermöglicht eine biphasische Kontrastmitteluntersuchung, in der sowohl die arterielle als auch die portale Phase erfasst werden. Als Nachteil der biphasischen Spiral-CT muss das jodhaltige Kontrastmittel genannt werden, das nicht selten allergische Reaktionen bei Patienten hervorruft.

Die abdominelle CT liefert einen guten Überblick über extrahepatische Verhältnisse, wie z.B. extrahepatische Metastasen, Lymphome oder den Primärtumor. Durch Parenchymerkrankungen der Leber wie Fettleber, Mb. Wilson oder Leberzirrhose wird wie auch bei der Sonografie die Qualität und diagnostische Aussagekraft reduziert.

Die Sensitivität der konventionellen kontrastverstärkten CT bzgl. der Detektion fokaler Leberläsionen wird mit 71 bis 72 % angegeben und konnte durch Anwendung biphasischer (arterieller/portalvenöser) und triphasischer (nativer/arterieller/portalvenöser) Untersuchungstechniken gesteigert werden [35, 75, 109, 110,43,44].

Mit der vermehrten Erfassung auch sehr kleiner Läsionen geht eine erhöhte Zahl falsch-positiver Befunde einher. Läsionen kleiner als 1,5 cm werden vermehrt sichtbar gemacht, können aber häufig nicht ausreichend differenziert werden [43].

Die Sensitivität kann durch Spätaufnahmen vier bis sechs Stunden nach der intravenösen Kontrastmittelapplikation erhöht werden (so genanntes delayed CT). Da gesundes Lebergewebe das Kontrastmittel in dieser Zeit wieder abgegeben hat, Tumoren jedoch nicht, ist der Leber-Tumor-Kontrast erhöht und es können weitere Informationen gewonnen werden. Diese jedoch gehen einher mit einer längeren Untersuchungszeit, höheren Kosten und einer erhöhten Strahlenbelastung. Man fand im Vergleich zur herkömmlichen dynamischen CT 27 % zusätzliche Läsionen bei Patienten, die mittels delayed CT untersucht wurden [07, 69, 127].

Untersuchungen an Patienten mit Leberzirrhose mit Verdacht auf HCC zeigten bei 3-phasiger Spiral-CT eine signifikant höhere Detektionsrate in der Spätphase [27]. Oliver et al. (1996) [75] konnten eine Steigerung der Sensitivität bei HCC um 33 % gegenüber der monophasischen Spiral-CT registrieren.

2.2.3. CT-Arteriografie (CTHA)

Bei der CT-Arteriografie (CTHA) wird Kontrastmittel über einen perkutanen, z.B. transfemorale Angiografiekatheter direkt in die A. hepatica gegeben. Da die Blutversorgung der meisten Tumoren über die A. hepatica erfolgt, erscheinen diese dadurch hyperdens. Ein großer Nachteil dieser Methode ist die Tatsache, dass bei ca. 40 bis 50 % der Patienten eine zusätzliche arterielle Blutversorgung über akzessorische Leberarterien vorhanden ist, so dass Teile der Leber schlechter oder gar nicht durch das Kontrastmittel erreicht werden [22, 90]. Diese Methode hat daher heute praktisch keine Bedeutung mehr.

2.2.4. Arterielle Portografie (CTAP)

Bei der CT-Arterioportografie (CTAP) wird das Kontrastmittel über einen perkutanen, z.B. transfemorale Angiografiekatheter in die A. mesenterica superior oder in die A. lienalis gegeben. Nach Rückstrom über die V. mesenterica superior bzw. V. lienalis und Anflutung des Kontrastmittels über die Vena (V.) portae in die Leber werden Aufnahmen angefertigt, wodurch sich das Lebergewebe hyperdens darstellt und ein maximaler Leber-Tumor-Kontrast entsteht. Nachteile dieser Methode sind die Invasivität sowie eine hohe Rate an falsch-positiven Ergebnissen von etwa 10 bis 31 % [113].

Die Spiral-CTAP galt vor einigen Jahren als Mittel der Wahl zum präoperativen Staging, da sie eine Sensitivität von 81 bis 97 % [112] liefert, die jedoch bei Leberparenchymschäden (Leberzirrhose) auf 38 bis 60 % sinkt. Durch den Einsatz nichtinvasiver Bildgebungstechniken verbleiben im klinischen Alltag weniger unklare Fälle (Restvolumenbestimmung bei Leberresektion) für die Spiral-CTAP [21, 72, 112].

Die Genauigkeit der Spiral-CTAP kann jedoch auch durch die Kombination von MRT, multiphasischer Spiral-CT mit intravenöser Kontrastmittelapplikation und Sonografie erreicht werden. Die Anwendung dieser invasiven Methode ist daher stark rückläufig [20].

2.2.5. Intraoperativer Ultraschall (IOUS)

Der intraoperative Ultraschall ist das diagnostische Verfahren, das die höchste Sensitivität der Bildgebung bei der Detektion von Leberläsionen bietet. Zugleich ermöglicht es die Charakterisierung tiefliegender, kleiner Läsionen, die der präoperativen Diagnostik und der intraoperativen Palpation nicht zugänglich sind.

Wegen der hohen Invasivität kommt die intraoperative Sonografie nur bei Patienten zum Einsatz, die zur Leberteileresektion oder Segmentresektion vorgesehen sind. Ihre Informationen bezüglich Lage und Größe der Läsionen führen in bis zu 51 % der Fälle zu einer kurzfristigen Änderung des operativen Geschehens [96].

Allerdings verlängert sich durch das Verfahren die Operationszeit und die Realisierung verlangt in der Praxis eine gute Kooperation von Chirurgen und Radiologen. Die Sensitivität bei der Detektion fokaler Leberläsionen jedoch liegt bei 96 bis 100 % [17, 77, 111].

2.2.6. Magnetresonanztomografie (MRT)

Die MRT nutzt die Tatsache, dass Protonen einen Eigendrehimpuls (Spin) besitzen und Atomkerne dadurch in einem starken externen Magnetfeld ein magnetisches Moment erhalten. Vereinfacht verhält sich der Wasserstoffatomkern wie ein magnetischer Kreisel. Daher, wird ein Kern in ein statisches magnetisches Feld gebracht, dreht sich die Rotationsachse des Kerns mit einer bestimmten Frequenz um die Richtung des angelegten Magnetfeldes, die so genannte Präzessionsbewegung. Geringfügig mehr magnetische Momente richten sich parallel als antiparallel zum äußeren Magnetfeld aus. Dies führt zu einer makroskopischen Magnetisierung (Magnetresonanz), die im Gleichgewicht in Feldrichtung weist. Gradienten, die der Schichtauswahl und Ortskodierung dienen, bringen die angeregten Spins außer Phase und zerstören dadurch das Magnetresonanzsignal (MR-Signal). Der Impuls, der die Dephasierung rückgängig macht und das MR-Signal wieder herstellt, erzeugt ein messbares MR-Signal, das Echo. Die Signalstärke ist proportional zur Protonendichte (PD) und hängt vom Relaxationsverhalten der Kernmagnetisierung ab. Wenn der Hochfrequenzimpuls (Anregungsphase) nicht mehr wirkt, kehren nach gewisser Zeit die magnetischen Momente unter Energieabgabe in ihren thermodynamisch günstigeren Zustand zurück. Dies ist die Relaxationsphase. Man unterscheidet zwischen longitudinaler (T1-Zeit, Spin-Gitter-Relaxationszeit) und transversaler (T2-Zeit, Spin-Spin-Relaxationszeit) Relaxationszeit [74,123].

Die meisten Gewebe unterscheiden sich bezüglich der T1- und T2-Relaxationszeiten. Wasser hat eine relativ lange T1- und T2-Relaxationszeit, während Fett eine kurze T1- und eine relativ kurze T2-Relaxationszeit aufweist. Je mehr Wasser in einem Gewebe enthalten ist, wie z.B. bei den meisten pathologischen Geweben, desto geringer ist die Signalintensität im T1-gewichteten Bild und desto höher im T2-gewichteten Bild [101,99].

Pathologisches Gewebe (Entzündung, Tumor) hat gegenüber dem gesunden Lebergewebe in der Regel verlängerte T1- und T2-Relaxationszeiten. Aus diesem Grunde ist eine kontrastreiche Darstellung der Weichteilstrukturen auch schon in der nativen Bildgebung möglich [88, 101].

2.2.6.1. Komponenten eines MR-Tomografen

1. Magnet zur Erzeugung eines statischen Grundfeldes
2. Gradientenspulen zur Erzeugung der räumlich veränderlichen Magnetfelder in drei Raum-Richtungen für die Bildrekonstruktion
3. Hochfrequenzeinheit zur Resonanzanregung und Detektion der Kerninduktionssignale
4. Rechner mit Konsolen zur Anlagensteuerung, Bildrekonstruktion und Datenerfassung

Hauptfeldmagnet

Entscheidend für die Qualität eines Tomografen ist die Homogenität des Grundfeldes. Die Wahl der Feldstärke ist von der jeweiligen Anwendung abhängig und sollte für konventionelle T1- und T2- Sequenzen zwischen 1,0-1,5 Tesla (T) liegen. Der Kompromiss für Geräte, an denen beide Anwendungen ausgeführt werden, liegt bei 1,5 T.

Es lassen sich drei verschiedene Typen von Hauptfeldmagneten unterscheiden:

- Supraleitender Magnet (großes Streufeld),
- Widerstandsmagnet,
- Permanentmagnet.

Gradientensystem

Das Gradientensystem dient der Ortslokalisierung bei einer MR-Messung und besteht aus stromdurchflossenen Spulen, die die Erzeugung von drei senkrecht aufeinander stehenden, räumlich veränderbaren Magnetfeldern ermöglichen. Die Feldstärke der Gradienten beträgt zwischen 15 und 45 mT/m. Die Ströme der Spulen sind bis zu 300 mA stark.

Hochfrequenzsystem

Die in der Sendeantenne angeregten Kernspins erzeugen ein schwaches Kernresonanzsignal, welches vom Hochfrequenzsystem empfangen und für die Verarbeitung im Rechner aufbereitet werden muss [66].

2.2.6.2. Bildqualität

Die Bildqualität wird durch folgende Parameter bestimmt:

- Rauschen,
- Signal/Rausch-Verhältnis,
- Kontrast,
- Kontrast/Rausch-Verhältnis,
- Ortsauflösung.

Rauschen

Durch Überlagerung der Messsignale durch Störimpulse entsteht das Rauschen. Rauschen reduziert die Bildqualität und wird verursacht durch Bewegung benachbarter Strukturen des zu untersuchenden Objektes, wie beispielsweise Herzaktionen, Gefäßpulsationen, Darmperistaltik und Atemexkursionen, die zu Fehlprojektionen führen (systematisches Rauschen). Das statistische Rauschen entsteht durch das elektronische Rauschen der Empfängerspulen und nimmt mit dem Volumen der Spule zu.

Signal/Rausch-Verhältnis

Das Signal/Rausch-Verhältnis ist das Verhältnis aus Signalspannung und Rauschspannung, die in der Messspule auftritt.

$$S/R \approx p \cdot \Delta V \cdot \sqrt{t}$$

ΔV	Größe der Volumenelemente
p	Dichte der betrachteten Kernart
t	Messzeit

Der relative Anteil des Rauschens am Signal kann nur dadurch verbessert werden, dass die Empfangsspule möglichst nahe an das Messobjekt gebracht wird, da dann die Amplitude des Kernresonanzsignals größer ist. So kann durch an die zu untersuchende Region angepasste Spulen das Signal/Rausch-Verhältnis oder die Ortsauflösung gesteigert werden [34].

2.2.6.3. Körper-Phased-Array-Spulen

Das Signal/Rausch-Verhältnis kann bei der abdominalen MR-Bildgebung mit so genannten Körper-Phased-Array-Spulen im Vergleich zur Standardspule verbessert werden [130]. Der Signalgewinn kommt überwiegend den schnellen Sequenzen zugute. Nachteilig ist jedoch die signalreiche Darstellung des subkutanen Fettgewebes, wodurch in konventionellen Sequenzen Bewegungsartefakte entstehen. Deshalb ist bei Verwendung der Körper-Phased-Array-Spule der Einsatz von Sequenzen während eines Atemstopps notwendig, bei längeren Sequenzen auch eine zusätzliche Fettsuppression [122].

Durch Anwendung von Oberflächenspulen kann in oberflächennahen Regionen die Empfindlichkeit optimiert werden. Dabei ist die Signalintensität abhängig vom Abstand der Spule zum zu untersuchenden Objekt. Durch Körper-Phased-Array-Spulen, bei denen mehrere Empfangsoberflächenspulen gleichzeitig betrieben werden, kann man einerseits die Empfindlichkeit einer Oberflächenspule mit gleichzeitig großem Abbildungsbereich einer Körperspule erzielen. Vorteilhaft erweist sich hier die Möglichkeit, einzelne Elemente abzuschalten und so kleine Messfelder ohne Überfaltungsartefakte abbilden zu können.

Es wird für jede Einzelspule zunächst ein Bild berechnet, nachdem die Signale den Empfängern getrennt zugeführt worden sind. Die Bilder werden dann mit geeigneten Kombinationsalgorithmen addiert, wodurch ein Bild mit großem Messfeld und hohem S/R-Verhältnis entsteht [34].

Verschiedene Spulentypen, die bei Patientenuntersuchungen eingesetzt werden, sind:

- Körper-Phased-Array-Spulen für die Abdomen- oder Beckenbildgebung,
- Kopfspulen,
- Wirbelsäulenspulen,
- Doppel-Helmholtz-Spule für Bildgebung und Spektroskopie,
- Oberflächenspule zur spektroskopischen Untersuchung.

Vier verschiedene Körper-Phased-Array-Spulentypen sind technisch realisiert worden, um die Bildqualität durch ein verbessertes Signal-Rausch-Verhältnis, durch eine Bewegungsartefaktreduktion und durch höheren Kontrast im Bereich des „Field of view“ (FOV) zu verbessern und gleichzeitig die Akquisitions- und damit die Untersuchungszeit zu reduzieren.

Die **erste Version** ist im Siemens Magnetom Vision verwendet worden und enthält bis zu vier zirkular polarisierte (CP) Elemente, die gleichzeitig in der Spule aktiv sein können. Alle Kanäle sind dabei identisch und ermöglichen eine hohe Geschwindigkeit beim Datentransfer, die für die Epi-Sequenzen nötig ist.

Die **zweite Version** enthält bis zu vier linear polarisierte (LP) Elemente in einer Spule, jedes Element hat einen Kanal. Dabei wird ein Kanal für hohe Geschwindigkeiten genutzt, während die anderen drei Kanäle für Standardbildtechniken verwendet werden. Die LP-Technologie erreicht nur 70 % des Signal/Rausch-Verhältnisses verglichen mit der CP-Technik.

Bei der **dritten Version** der Körper-Phased-Array-Spulen, realisiert von Toshiba, ist nur ein Kanal aktiviert und anwählbar. Alle selektiven Elemente, CP und LP, werden mit einem Multiplexer gescannt. Je mehr Elemente aktiviert sind, desto langsamer ist der Datentransfer. Epi-Geschwindigkeit kann nur erreicht werden, wenn ein einzelnes Element aktiviert ist. Dieses Prinzip entspricht mehr einem Multicoil-Switch, als einer einzelnen Spule.

Die **vierte Version** wurde im Siemens Magnetom Harmony und Symphony realisiert. Bis zu vier oder acht CP-Elemente unterschiedlicher fast-Array-coils sind mit zwei oder vier Hochgeschwindigkeitsdatenkanälen verbunden. Die sehr flexible Auflösung der möglichen

Kanäle zu den aktivierten Elementen ist durch die Matrix begrenzt und hängt von der Anzahl der ausgewählten Elemente ab. Das Signal/Rausch-Verhältnis verschlechtert sich leicht, wenn die Anzahl der aktivierten Elemente und die Zahl der möglichen Kanäle ansteigt. Eine Ursache dafür ist die analoge Kombination der Elemente oder Kanäle. Alle Kanäle versprechen Epi-Geschwindigkeit.

Im klinischen Vergleich können alle Untersuchungen ohne Einschränkungen bezüglich Geschwindigkeit oder Signal/Rausch-Verhältnis mit der **Version eins** der Körper-Phased-Array-Spulen durchgeführt werden. Die Elemente einer Spule können zur gleichen Zeit benutzt werden. Ohne Kombination einzelner Spulenelemente wird hier eine maximale Bildqualität erreicht und gleichzeitig eine vollständige Epi-Kompatibilität gewährleistet.

Die **zweite Version** unterstützt die klinischen Untersuchungen relativ gut, jedoch limitieren die langsamen Kanäle die schnellen Untersuchungstechniken. So dauern abdominelle, kardiale und peripher angiographische Untersuchungen relativ kurz und die relativ langen TE- und TR-Zeiten dieser Untersuchungstechniken können hier hinderlich sein. Atemanhaltetechnik und hochauflösende Matrix in großem FOV sind zwar möglich, sind aber durch die Geschwindigkeit der langsamen Kanäle und die Fähigkeit des Systems mit den schnellen Datenfusionen kürzerer TE- und TR- Zeiten umzugehen, begrenzt. Die lineare Polarisierung der Phased-Array-Elemente erreicht nur 70 % der Bildqualität der CP und der Quadraturpolarisation. Zusammenfassend gilt dies als preisgünstige Lösung, mit der Spulenelemente nicht kombinierbar sind. Das reduzierte Signal/Rausch-Verhältnis hängt von linear polarisierenden Elementen ab. Außerdem ist dieser Spulentyp nur begrenzt Epi-fähig.

Die **dritte Version** unterstützt alle Standarduntersuchungen in der Klinik mit Einschränkungen: Je mehr Elemente aktiviert sind, desto langsamer wird die Untersuchung. Sogar in Standardsequenzen wie SE, TSE oder GRE ist die Wahl der TE- und TR-Zeit eingeschränkt, wenn mehr als ein Element für ein großes Aufnahmevervolumen aktiviert ist. Zusammengefasst ist diese Version ein preiswertes Verfahren mit Sequenzlimitierung, ohne Epitauglichkeit und ohne die Möglichkeit der Kombination von Spulenelementen.

Die **vierte Version** unterstützt alle klinischen Untersuchungen in Bezug auf Geschwindigkeit und Signal/Rausch-Verhältnis. Untersuchungssequenzen, angefangen von Standard-SE-Sequenzen, über Leberdarstellung in Einzelatemanhaltetechnik und Herzuntersuchungen, bis zu

Single-Shot-Epi-Sequenzen sind mit Phased-Array-Spulen kompatibel. Die Flexibilität der Auswahl von Elementen nicht nur einer Spule, die für die Untersuchung benötigt werden, ist nicht durch Empfängerketten begrenzt. Wenn das Untersuchungsvolumen mit mehr Elementen besetzt ist als Kanäle zur Verfügung stehen, muss ein leichter Nachteil bezüglich des Signal/Rausch-Verhältnisses in Kauf genommen werden. Dieser Typ wird nach Brown et al. [12] aufgrund der größeren Flexibilität und der Möglichkeit der schnellen Bildgebung zunehmend Verwendung finden.

Die Entwicklung dedizierter Körper-Phased-Array-Spulen und der Einsatz starker Gradientenfelder waren für die Entwicklung der 3D-MRA eine entscheidende Voraussetzung. Hierdurch wird die Akquisition komplexer 3D-Datensätze mit ultrakurzen Repititions- und Echozeiten innerhalb einer Atemanhaltephase ermöglicht. Die speziellen Spulen in Körper-Phased-Array-Technik gewährleisten ein hohes Signal/Rausch-Verhältnis. Der intravasale Kontrast kann gegenüber dem Parenchym durch niedermolekulare Gd-Chelate oder supraparamagnetische Kontrastmittel, die in Abhängigkeit von ihrer Konzentration im Blut ebenfalls einen T1-Effekt aufweisen, verbessert werden [131].

2.2.6.4. Kontrast

Ein hoher Weichteilkontrast ist Grundlage für die sichere Läsionsdetektion und die Abgrenzung pathologischer Strukturen zum gesunden Gewebe. Der Bildkontrast ergibt sich aus der Signalintensitätsdifferenz zweier benachbarter Gewebsstrukturen. Die Darstellung des einzelnen Gewebes und dessen Helligkeit im MR-Bild wird durch drei Parameter beeinflusst:

Über die Protonendichte wird die Anzahl angeregter Spins pro Volumeneinheit bestimmt. Hält man den Einfluss der Parameter T1 und T2 möglichst gering, erhält man protonengewichtete (density-weighted) Bilder.

Der Kontrast T1-gewichteter Bilder wird hauptsächlich durch die T1-Zeit bestimmt. Die T1-Zeit eines Gewebes gibt an, wie schnell sich ein Spin von der Anregung wieder erholt, um erneut angeregt zu werden. Sie kann beliebig verändert werden.

Das Kontrastverhalten T2-gewichteter Bilder beruht auf der Beeinflussung durch die Variation der T2-Zeiten. Die T2-Zeit bestimmt im Wesentlichen, wie schnell das MR-Signal nach der Anregung wieder abklingt.

Die Gewebe weisen unterschiedliche Protonendichten, T1- und T2-Merkmale auf. Durch die Wahl geeigneter TR- und TE-Zeiten können bestimmte Gewebsmerkmale bereits ohne Kontrastmittel dargestellt werden.

Der Kontrast muss immer im Verhältnis zur Bildqualität gesehen werden. Diese ist abhängig vom Fehlen von Bewegungsartefakten und steigt mit zunehmendem Signal/Rausch-Verhältnis.

2.2.6.5. Artefakte

Ein zentrales Problem bei der Bildgebung der Leber stellen Bewegungsartefakte dar. Diese entstehen überwiegend durch die Atmung, den Fluss in den Gefäßen und Gefäßpulsationen, durch subdiaphragmal fortgeleitete Pulsationen des Herzens sowie die Peristaltik des Gastrointestinaltraktes. Dies führt unabhängig von der Bewegungsrichtung zu Konturunschärfen und Konturdoppelungen in Richtung des Phasenkodiergradienten (Ghost-Artefakte).

Zu den Maßnahmen zur Reduktion der Bewegungsartefakte gehören die mehrfache Bildmittelung, der Einsatz von Vorsättigungspulsen, die Untersuchung während des Atemstillstandes, die Verwendung von Bewegungskompensationsgradienten, Atemgating (d.h. die Begrenzung der Datenakquisition auf einen bestimmten Zeitraum des Atemzyklus), die Ordnung der Phasenkodierung nach der Atemexkursion sowie die Unterdrückung des Fettsignals [122].

Durch die Untersuchung mit schnellen Sequenzen während des Atemstillstandes und Subsekundenbildgebung (Einzelschuss-TSE, Turbo-FLASH bzw. Turbo-FFE) werden Artefakte vollständig ausgeschaltet.

2.2.6.6. Pulssequenzen

Die Standarduntersuchung wird in nativen T1w- und T2w- Sequenzen durchgeführt. Dabei können mittlere Feldstärken von 0,5 T bzw. hohe Feldstärken von 1,0-1,5 T genutzt werden, abhängig von der Wahl der Untersuchungstechnik.

T1w-Bildgebung:

Es kommen insbesondere im hohen Feldstärkebereich Mehrschicht-GRE-Sequenzen (FLASH, FFE) mit TR-Zeiten um 150 ms und TE-Zeiten von ca. 5 ms zur Anwendung, die Aufnahmen während eines Atemstopps ermöglichen. Durch die extrem kurzen Echozeiten erreicht man hier einen hohen T1w-Kontrast. Zusätzlich werden Atemartefakte eliminiert. Je nach Leistungsfähigkeit des Gradientensystems können 5-25 Schichten während eines Atemstopps aufgenommen werden. Die gesamte Leber kann so in ein bis drei Atemanhaltephasen mit hohem Kontrast und guter Bildqualität abgebildet werden [121,19].

Der wesentliche Vorteil dieser Echoerzeugung ist die Geschwindigkeit, wodurch auch Bewegungsartefakte reduziert werden. Nachteilig ist der mangelnde Ausgleich von Feldinhomogenitäten. Die Bildqualität ist generell etwas schlechter als beim Spin-Echo. Mehrschicht-Gradientenecho-Sequenzen in einer FLASH-Technik durchgeführt, ermöglichen sehr kurze Echozeiten. Das Prinzip beruht auf der Ausnutzung der Repetitionszeiten zur simultanen Anregung mehrerer Schichten. Da die Zeit für die Schichtanregung, Ortskodierung des Kernspinsignals und die Akquisition wesentlich kürzer als die Pulswiederholungszeit ist, können die „Wartezeiten“ zur zeitlich versetzten Detektion des ortsmarkierten Kernresonanzsignals benachbarter Schichten genutzt werden [11].

Die Signalintensität kann dabei durch die Wahl der TR- und TE-Zeit und des Anregungswinkels beeinflusst werden. In der Gradientenecho-Bildgebung kommen Sequenzen mit In-Phase-Echozeit oder Gegen-Phase-Echozeit zur Anwendung, um die Darstellung bestimmter Leberparenchymveränderungen zu ermöglichen (z.B. In-Phase-Bilder zur Darstellung fokaler Leberläsionen bei Vorliegen einer Steatosis hepatis, Gegen-Phase-Bildgebung zum Nachweis fein verteilter Verfettungen). Sequentielle Einzelschichtsequenzen zeichnen sich durch sehr kurze TR und TE (10 bis 20 ms bzw. 2 bis 7 ms) aus, wodurch primär sehr geringe

Kontrastwerte resultieren. Zur Kontraststeigerung werden hier Inversionspulse vorgeschaltet (z.B. Turbo-FLASH oder Turbo-FFE) [122].

T2w-Bildgebung:

Die Spin-Echo-Sequenz (SE) ist eine häufig gebrauchte Bildgebungssequenz, weil sie gegenüber Inhomogenitäten des statischen Magnetfeldes und anderen Ungenauigkeiten des Magnetresonanzsystems relativ unempfindlich ist. Der Vorteil dieser Sequenz liegt in der Abhängigkeit des gemessenen Signals von der T2-Relaxationszeit. Spin-Echo-Sequenzen werden von verschiedenen Störgrößen beeinflusst, unter anderem von Organbewegungen durch Atemexkursionen. Ein spezifisches Problem der SE-Sequenzen ist der Outflow-Effekt, der bewirkt, dass Gefäße ohne Signal und daher schwarz erscheinen. Dabei fließt das Blut aus der untersuchten Schicht heraus und wird vom 180°- Impuls nicht mehr erfasst.

Mit Turbo-Spin-Echo (TSE) und HASTE-Sequenzen (Half Fourier Acquired Turbo Spin Echo) ist eine ultraschnelle Bildgebung möglich. Die HASTE-Sequenz ist eine Extremvariante der TSE-Sequenz. Der Vorzug der HASTE-Sequenz und der Mehrschicht-SE-Sequenzen liegt darin, dass mit ihnen die gesamte Leber während eines Atemstopps (ca. 20 bis 25 sec.) untersucht werden kann. Üblicherweise werden T1-gewichtete Bilder mit einer Mehrschicht-FLASH- und T2-gewichtete Bilder mit einer HASTE-Sequenz akquiriert [121].

Bei der Turbo-Spin-Echo-Methode (Fast-Spin-Echo-Sequenz-Technik) werden mit einer Serie von 180°-Impulsen mehrere Messungen mit einer Anregung durchgeführt. Dadurch lässt sich die Aufnahmezeit reduzieren. Es werden mit jeder Anregung mehrere Echos mit unterschiedlichen Echozeiten erzeugt, die deshalb unterschiedlich starke T2-Wichtungen haben. Darum wird ein Echo zur Bestimmung des hauptsächlich T2-Kontrastes bestimmt. Es wird als effektive Echozeit (TE-effektiv) bezeichnet.

Die HASTE-Sequenz ist eine Verknüpfung der TSE mit der Half Fourier-Technik. Mit der Methode lässt sich die Messzeit um den Faktor 1,9 reduzieren [73].

Die T2-gewichtete Echo Planar Imaging-Methode (EPI) ist die schnellste Bildgebungstechnik und erlaubt die Abbildung der Leber in weniger als fünf Sekunden. Sie stellt hohe Anforderungen an die technische Ausstattung der MRT-Geräte. In der T2w-Bildgebung kommen verschiedene Fettsuppressionstechniken zur Bildqualitätssteigerung und Steigerung des Leber-

Tumor-Kontrasts zum Einsatz. Fettsupprimierte Techniken haben für die T2-Gewichtung eine höhere Bedeutung als für die T1-Gewichtung [122].

3D-Techniken

Ergänzend zu den T1w2D-Pulssequenzen wäre die 3D-GRE-Sequenz mit Fettsuppression (VIBE, volumetric interpolated breath-hold examination) zu nennen, deren Vorteil in den erreichbaren, geringeren Schichtdicken zu sehen ist und deren Hauptanwendungsbereich die dynamische (nach i.v. Injektion eines Gd-haltigen Kontrastmittels) oder Spätuntersuchung (nach i.v. Injektion eines hepatobiliären Kontrastmittels) ist [108,122].

Eine weitere Aufgabe erfüllt die T2w-3D-FSE-Sequenz in der Diagnostik des hepatobiliären Systems mit der MRCP (Magnetresonanzcholangiopankreatografie). Mit Akquisition eines isotropen 3D-Datensatzes eröffnen sich zahlreiche Möglichkeiten der Nachbearbeitung [137].

Parameter wie Schichtdicke, Schichtzahl, Schichtabstand, Anzahl der Datenmittelung sowie die Größe der Akquisitionsmatrix, Größe der Bildpunkte, Frequenz- und Phasenkodierung sind frei wählbar und sollten so eingerichtet werden, dass das Verhältnis von Ortsauflösung und Signal/Rausch-Verhältnis (SNR) optimal ist.

Niendorf et al. [71] sehen die Möglichkeit der Auswahl der geeigneten Aufnahmesequenzen mit einer Vielzahl an Variationsmöglichkeiten als einen sehr großen Vorteil der MRT. Mit der Entwicklung immer schnellerer Pulssequenzen und der Verfügbarkeit der Körper-Phased-Array-Spulen stehen für die Leberdiagnostik viele Pulssequenzen zur Verfügung, deren Optimierung von großem Wert für die Verbesserung der Leberdiagnostik ist [48].

2.2.6.7. MR- Kontrastmittel

Kontrastmittel dienen in der diagnostischen Bildgebung der Steigerung der Kontrastierung über die Erhöhung der SI-Differenzen. Bei kleinen Raumforderungen können sie die Sensitivität, die Spezifität und somit die Detektion und diagnostische Treffsicherheit der MRT fokaler Läsionen erhöhen. Sie besitzen eine zeitliche Dynamik durch unterschiedliches Erscheinen (Anflutung,

Abflutung) in unterschiedlichen Geweben und Strukturen. Die leberspezifischen Kontrastmittel werden in den entsprechenden Geweben und Strukturen angereichert. Darüber gibt die unten stehende Tabelle 2.1. Auskunft.

Einige unspezifische und leberspezifische Kontrastmittel können im Bolus gegeben werden und ermöglichen je nach zur Verfügung stehendem Gerät abhängig von den drei Perfusionsphasen der Leber einen mono-, bi- oder triphasischen Scan [40].

In Abhängigkeit von der dualen Blutversorgung der Leber werden folgende Perfusionsphasen unterschieden:

- Arteriell-dominante Phase (12 bis 30 sec. nach Beginn einer periphervenösen KM-Injektion),
- Portal-venöse Phase (60 bis 80 sec. nach Beginn einer periphervenösen KM-Injektion),
- Äquilibriumphase (120 sec. nach Beginn einer periphervenösen KM-injektion).

MRT- Kontrastmittel verändern das lokale Magnetfeld und somit die T1- bzw. die T2- Zeiten.

Nach pharmakologischen Verteilungseigenschaften können in der MRT folgende Kontrastmittelgruppen abgegrenzt werden:

- Unspezifische extrazelluläre niedermolekulare Gd-haltige Kontrastmittel,
- Spezifische Kontrastmittel der Leber:
 - gewebespezifische Nanopartikel auf Eisenoxidbasis,
 - leberspezifische niedermolekulare hepatobiliäre Substanzen.

Einige Beispiele aus klinischer Anwendung :

Tabelle 2.1: Kontrastmittel in der MRT

Nichtspezifische extrazelluläre Kontrastmittel		Leberspezifische Kontrastmittel	
		RES-spezifisch	Hepatozyten-spezifisch
In klinischer Anwendung	Magnevist® (Gd-DTPA)	Endorem® (Ferumoxides)	MultiHance® (Gd-BOPTA)
	Omniscan® (Gd-DTPA-BMA)	Ferridex®	
	Dotarem® (Gd-DOTA)	Resovist® (Ferucarbutran)	Teslascan® (Mn-DPDP)
	Prohance®		Primovist® (Gd-EOB-DTPA)
	Gadovist® (Gadobutrol)		

Unspezifische Kontrastmittel:

1. Extrazelluläre Kontrastmittel sind niedermolekulare wasserlösliche Kontrastmittel, die zur Perfusionsbildgebung genutzt werden und sich nach i.v. Injektion im Extrazellulärraum verteilen. Sie sind Gd-haltig und werden renal ausgeschieden (Magnevist® (Gd-DTPA), Dotarem® (Gd-DOTA), Omniscan® (Gd-DTPA-BMA), MultiHance (Gd-BOPTA) mit 96-98% renaler Elimination sowohl den extrazellulären als auch hepatobiliären Kontrastmitteln zugehörig [58].

Leberspezifische Kontrastmittel:

2. Retikuloendotheliale Kontrastmittel sind Mikropartikel aus Eisenoxid und einer Dextranhülle. Sie werden von Kupfferschen Sternzellen phagozytiert und in den Eisenpool überführt. Sie führen zu einem Signalverlust des gesunden Leberparenchyms, v.a. in T2-Aufnahmen und werden als negative Kontrastmittel bezeichnet (SPIO z.B.: Resovist® (SH U 555 A), Endorem® (AMI 25).

3. Hepatobiliäre Kontrastmittel sind wasserlösliche niedermolekulare paramagnetische Substanzen. Sie haben Mangan oder Gadolinium als kontrastgebende Substanzen in komplexer Form gebunden. Ein unterschiedlich großer Anteil (5 bis 40 %) des Kontrastmittels wird in die Hepatozyten aufgenommen und in der hepatobiliären Phase über das Gallengangssystem ausgeschieden, ein weiterer Anteil wird renal ausgeschieden. Sie verkürzen die T1-

Relaxationszeit und bewirken einen Signalanstieg in der Leber: positive T1-Kontrastmittel (z.B. Teslascan (Mn-DPDP), MultiHance (Gd-BOPTA), sowie das in der vorgelegten Studie untersuchte Primovist (Gd-EOB-DTPA) [116,70].

Zur Verbesserung der Detektion und Differenzierung und zur verbesserten Darstellung v.a. kleiner Leberläsionen werden in der MRT heute leberspezifische Kontrastmittel eingesetzt. Dabei stellt die Leber einen Sonderfall dar, da für sie als bislang einzigem Organ neben den bekannten unspezifischen Gd-haltigen MR-Kontrastmitteln mehrere organ- bzw. gewebespezifische Kontrastmittel für die klinische Anwendung zugelassen sind. Diese Entwicklungen haben dazu geführt, dass die MRT in der Diagnostik fokaler Leberläsionen sowohl für die Tumordetektion als auch für die Tumorcharakterisierung ein Verfahren mit hoher Aussagekraft geworden ist [120].

Das Einsatzgebiet der hepatobiliären Kontrastmittel erstreckt sich über die dynamische und Spätphase-MR-Bildgebung, die Durchführung einer arteriellen sowie portovenösen MR-Angiografie bis hin zu speziellen Untersuchungen der Cholangien.

Das im Rahmen der vorliegenden Studie verwendete leberspezifische Kontrastmittel Gadolinium-ethoxybenzyl-diethylen-triamin-pentaessigsäure (Gd-EOB-DTPA) wird nach intravenöser Injektion von den Hepatozyten aufgenommen, wodurch der Leber-Tumor-Kontrast verstärkt wird. Die hepatozytenspezifische Aufnahme ist mit 42 bis 51 % im Vergleich zu Gd-BOPTA mit 2 bis 5 % deutlich höher [123]. Der über die Hepatozyten aufgenommene Anteil wird biliär und der extrazellulär verbliebene Anteil über die Niere ausgeschieden. Damit ermöglicht Gd-EOB-DTPA zusätzlich zur hepatobiliären Bildgebung eine funktionelle Bildgebung des Galleflusses, und eine strukturelle und funktionelle Darstellung der Nieren [117, 136].

In Abhängigkeit von ihrer akuten Verträglichkeit können einige leberspezifische Kontrastmittel per Bolusinjektion (2 ml/s) administriert werden (z.B. Gd-EOB-DTPA, Gd-BOPTA). Über membrangebundene Anionentransporter werden sie z.T. in die Hepatozyten aufgenommen und erlauben so eine organspezifische Kontrastierung in den Spätaufnahmen nach der Äquilibriumphase. Dabei eignet sich Gd-EOB-DTPA im Vergleich zu Gd-BOPTA oder Mn-DPDP aufgrund seines ausgeprägten hepatobiliären T1-Effektes jedoch besser für dynamische und Spätphasenuntersuchungen der Leber.

Zusätzlich zur Charakterisierung unklarer Läsionen über die Nutzung der extrazellulären Phase nach Bolusinjektion besteht die Möglichkeit der leberspezifischen Spätaufnahmen 10 bis 20 Minuten nach bolusförmiger Administration von Gd-EOB-DTPA. Gd-EOB-DTPA-T1w-Spätaufnahmen zeigen nach 10 Minuten einen ausreichenden Kontrast und 20 Minuten post injectionem die optimale Kontrastierung [05, 14].

Nach Injektion von Gd-BOPTA sollten Aufnahmen zur Detektion mit optimalem Kontrast ein bis zwei Stunden p.i. ausgeführt werden, bei Mn-DPDP-T1w-Aufnahmen 20 Minuten bis vier Stunden p.i.. Alle zuvor genannten hepatobiliären Kontrastmittel sind sowohl Marker der Vaskularisation, als auch der hepatobiliären Exkretion in der MRT. Gd-BOPTA wird nur zu 2 bis 5 % hepatobiliär sezerniert, hat aber in Spätaufnahmen bei normaler Leberfunktion vergleichbare Kontrastanhebungen wie andere hepatobiliäre Kontrastmittel zur Folge [123]. Andere Autoren [103, 121] beobachteten aufgrund des geringen hepatobiliären Effektes eine schlechtere Kontrastierung der Spätaufnahmen mit Gd-BOPTA. Dies wirkte sich besonders auf die Differenzierung von FNH und Adenomen aus. Mn-DPDP hingegen hat einen starken hepatobiliären Effekt, zeigt eine gute Kontrastierung während der Dynamik, ist aber akut schlecht verträglich.

Hauptindikationen für den Einsatz von Gd-EOB-DTPA und Gd-BOPTA sind die Anhebung der Detektionsrate kleiner maligner Leberläsionen, die Differenzierung unklarer Leberläsionen und spezielle Gallengangsuntersuchungen.

Je nach Differenzierungsgrad der Hepatozyten variiert die Aufnahme von Gd-EOB-DTPA in diese. Im Tierversuch konnte so mit Gd-EOB-DTPA die Rate der falsch negativen Befunde beim HCC im Vergleich zu Mn-DPDP deutlich verringert werden. Dies konnte in anderen Vergleichsstudien mit höherer Fallzahl ebenso mit Gd-BOPTA gezeigt werden. Sekundäre Lebertumoren (Metastasen) verdrängen lokale Hepatozyten und nehmen in der Spätphase kein Kontrastmittel auf. In Spätaufnahmen sind sie so kontrastreicher zu erkennen.

Vogl et al. [128] konnten in einer Vergleichsstudie an Patienten mit benignen und malignen Lebertumoren eine Steigerung der Detektionsrate durch das hepatobiliäre Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA gegenüber dem extrazellulären Vaskularisationsmarker Gd-BOPTA feststellen.

Vergleichsstudien zu den leberspezifischen Kontrastmitteln Resovist und Gd-EOB-DTPA kamen zu dem Ergebnis, dass bei guter Verträglichkeit die Verwendung der Kontrastmittel einen verbesserten Nachweis fokaler Leberläsionen durch einen erhöhten Leber-Tumor-Kontrast zur Folge hatte [83,65]. Die Untersuchung bei Verwendung von Resovist kann zehn Minuten nach der Injektion des Kontrastmittels erfolgen. Bei einer Dosis von 8 mmol Fe/kg KG konnte ein ausreichender Leber-Tumor-Kontrast erzielt werden.

Da Gd-EOB-DTPA zusätzlich im Bolus injiziert werden kann, ergeben sich neben dem Nachweis fokaler Leberläsionen Möglichkeiten der Charakterisierung durch die Analyse der Perfusionsmuster. Atemangehaltene T1-gewichtete FLASH-Sequenzen waren sonstigen T1-gewichteten Sequenzen ohne und mit Fettsättigung überlegen [83].

2.3. Das leberspezifische Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA

2.3.1. Präklinik

2.3.1.1. Gd-EOB-DTPA im Tierversuch

Zum Vergleich verschiedener Dosierungen von Gd-EOB-DTPA (firmeninterner Name: SH L 569 B) an Ratten wurden einmalige Bolusapplikationen von 0,025 mmol/kg KG bzw. 0,25 mmol/kg KG verabreicht. Die Kontrastmittelausscheidung über die Niere und nach hepatozellulärer Aufnahme über die Faeces war in beiden Dosisgruppen zu beobachten, jedoch differierten die Hauptausscheidungswege voneinander. Carrier-Proteine (anionische Transporter), die für die Aufnahme des Kontrastmittels in die Leber und die Abgabe in die Galle zuständig sind, verursachten die unterschiedliche Pharmakokinetik.

In der Gruppe der niedrigsten Dosis wurden $\frac{3}{4}$ des Kontrastmittels über die Galle und die Faeces ausgeschieden, in der Hochdosispopulation glichen sich renale und hepatisch-intestinale Ausscheidung. Nach 48 Stunden war die Elimination des Kontrastmittels vollständig abgeschlossen, es kam zu keiner Langzeitakkumulation.

Außerdem wurde Gd-EOB-DTPA intravenös, intramuskulär, oral, intraduodenal und subkutan bei Ratten mit einer Dosis von 0,25 mmol/kg KG appliziert. Dabei wurde keine Absorption nach oraler Gabe gemessen, jedoch zeigte sich nach intravenöser Applikation, dass über 53 % (0,25 mmol/kg KG) der Dosis in die Galle abgegeben worden war. Subcutan oder intramuskulär appliziert gelangte das Kontrastmittel in den Kreislauf und wurde über den renalen und extrarenalen Weg ausgeschieden.

Die Untersuchung bei Ratten mit ernsthaften Leberfunktionsstörungen zeigte ebenso eine schnelle sowie effiziente Ausscheidung des Kontrastmittels. Demzufolge kann Gd-EOB-DTPA auch mit Sicherheit bei Patienten mit zirrhotischer Leber oder Fettleber angewendet werden.

Im Tierversuch an Ratten ergab sich weiterhin, dass nur maximal 1 % der Kontrastmittel-Plasmakonzentration plazentagängig war und innerhalb 24 Stunden dort nicht mehr nachgewiesen werden konnte. Es zeigte sich ein Transfer in die Muttermilch unter 0,5 % der Kontrastmitteldosis.

An Mäusen, Ratten und Hunden zeigte sich nach i.v. und oraler Gabe des Kontrastmittels nur eine sehr niedrige akute Toxizität, so dass beim Menschen nicht mit akut toxischen Nebenwirkungen zu rechnen ist.

Bei in vitro Versuchen zum Ausschluss genotoxischen Potentials wurde Gd-EOB-DTPA (0,5 mol/l ZK 139834) mit Salmonella typhimurium, Escherichia coli, Chinesischen Hamster V 79-Zellen und menschlichen Lymphozyten inkubiert.

In vivo wurde die Genotoxizitätsstudie an Mäusen mit einem Micronucleus-Test durchgeführt und mit der Referenzsubstanz Cyclophosphamid verglichen. Der Effekt der Substanz wurde anhand der relativen Frequenz von Micronuclei beurteilt, die in polychromatischen und normochromatischen Erythrozyten im femoralen Knochenmark 24 und 48 Stunden nach einmaliger Kontrastmittelgabe enthalten waren (Methode nach Pappenheim). Die Erhebung basiert weiterhin auf dem Verhältnis von polychromatischen zu normochromatischen Erythrozyten. Im Gegensatz zur Referenzsubstanz Cyclophosphamid, induziert Gd-EOB-DTPA nicht eine Erhöhung der Anzahl Micronuclei enthaltender polychromatischer und normochromatischer Erythrozyten. Verglichen mit der Negativkontrolle zeigte sich kein mutagenes Potential in Körperzellen in vivo.

Spezielle Charakteristika von Gd-EOB-DTPA sind metabolische Stabilität und eine schnelle und nahezu vollständige Elimination. Es gibt kein genotoxisches Potential und keinen toxischen Schaden in schnell wachsendem Gewebe.

Des Weiteren wurden tumorgenetische Studien an Ratten durchgeführt, bei denen ein anderes Gd-enthaltendes MRT-Kontrastmittel (Gadopentetat) keine Tumorinduktion verursachte (bei bis zu 15 Applikationen von je 0,5 mmol/kg KG pro Tag i.v. in einem Beobachtungszeitraum von mindestens zwei Jahren).

Zusammenfassend kann geschlussfolgert werden, dass gadoliniumhaltige Verbindungen kein tumorgenetisches Potential beinhalten. Basierend auf diesen Erkenntnissen und der gewöhnlich einmaligen diagnostischen Gabe bei Menschen, sind tumorgenetische Studien zur Risikobeurteilung bei Menschen nicht notwendig.

Bei einer Untersuchung an Meerschweinchen mit Gd-EOB-DTPA konnte kein Kontakt-Sensibilisierungspotential nachgewiesen werden.

Die MR-Bildgebung wurde bei Ratten und Affen in Forschungs-MR-Einheiten mit einer Feldstärke von zwei Tesla durchgeführt. T1-gewichtete Spinechosequenzen wurden vor und nach Kontrastmittelgabe untersucht. Dabei konnte bei Ratten mit verschiedenen fokalen Leberläsionen, die mit unterschiedlichen Dosierungen (zwischen 10 und 250 $\mu\text{mol/kg KG}$) untersucht wurden, ein Kontrastmittelenhancement des Leberparenchyms in allen Dosisgruppen nachgewiesen werden. Eine Dosis von 25 $\mu\text{mol/kg KG}$ erwies sich für diagnostische Zwecke geeignet. Kurze Zeit nach der i.v. Kontrastmittelgabe zeigte sich ein diagnostisch sinnvolles Perfusionsphänomen.

Nach der frühen Perfusionsphase nahmen die Signalintensitäten der nicht hepatozellulären Strukturen (z.B. Tumor) ab und der Kontrast zwischen gesundem Lebergewebe und pathologischen Veränderungen erhöhte sich aufgrund der selektiven Aufnahme des Kontrastmittels in die Hepatozyten.

Gd-EOB-DTPA kann bis zu einem gewissen Grad in hepatozellulären Tumoren akkumulieren. Der höchste Kontrast zwischen Leber und Läsion wurde während der ersten 5 bis 30 Minuten nach Kontrastmittelinjektion gesehen. Das Kontrastmittelenhancement ist außerdem von der Leber- und Nierenfunktion abhängig. Die Kontrastverstärkung zwischen Leber und Tumor war

auch bei Lebererkrankungen, wie Leberzirrhose, akuter Hepatitis oder Fettleber signifikant. Cholestase oder andere Läsionen, die den Bilirubinspiegel im Plasma erhöhten, zeigten bei Ratten ein reduziertes Kontrastenhancement der Leber.

Bei der Verwendung höherer Dosen ($>50 \mu\text{mol/kg KG}$) wurde das gleiche Kontrastverhalten wie bei Gadopentetate außerhalb der Leber (Gehirn) beobachtet.

Das Kontrastmittel wurde außerdem während einer CT-Untersuchung bei Hunden nach einmaliger Gabe von $0.5 \text{ mmol/kg KG GD-EOB-DTPA}$ untersucht. Dies resultierte in einem Anstieg des Leberkontrastes von über 40 Hounsfield-Einheiten 20 Minuten nach Gd-EOB-DTPA-Applikation, der über zwei Stunden anhielt.

2.3.2. Erste klinische Studien

2.3.2.1. Pharmakodynamik und Pharmakokinetik beim Menschen

Die Elimination von Gd-EOB-DTPA aus dem Blutserum erwies sich als schnell. Sogar bei der höchsten injizierten Dosis von $100 \mu\text{mol/kg KG}$ zeigte sich eine Gadolinium-Konzentration unterhalb der Nachweisgrenze von $0.1 \mu\text{mol/l}$ nur 24 Stunden nach der Injektion, so dass von einer nahezu vollständigen Elimination aus dem Körper nach 24 Stunden ausgegangen werden kann.

Die Plasmahalbwertszeit der Hochdosisgruppe ($100 \mu\text{mol/kg KG}$) betrug 1,73 Stunden. Das Kontrastmittel wird hauptsächlich über die Leber in die Galle ausgeschieden und über den Darm transportiert.

Gd-EOB-DTPA wird frei glomerulär filtriert und nicht in die Nierentubuli sezerniert oder dort reabsorbiert. Praktisch dosisunabhängig erfolgt die Elimination zu gleichen Teilen renal (43.1 bis 53.2 %) und hepatisch-intestinal (41.6 bis 51.2 %). Dies ist anders als im Tierexperiment, wo der Hauptanteil des Kontrastmittels über die Leber bis zu einer gewissen Dosis ausgeschieden wird. Bei Störung oder Ausfall der exkretorischen Leberfunktion kann das Kontrastmittel weiter über

die Niere ausgeschieden werden. Urinalysen sechs Stunden nach Kontrastmittelinjektion zeigen keine Änderung der Konfiguration und keine Konversion zum R-Isomer von Gd-EOB-DTPA.

Im Plasma wurden 0,5 Stunden nach Injektion keine Metabolite von Gd-EOB-DTPA nachgewiesen.

2.3.2.2. Phase-I- Studien

Effektivität

Die einfach verblindete Studie zur Effektivität des Kontrastmittels an 16 jungen, gesunden Freiwilligen wurde mit verschiedenen Kontrastmitteldosen (10, 25, 50 und 100 $\mu\text{mol/kg KG}$) bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla durchgeführt. Dazu wurden Messungen vor, 0 bis 2 Stunden nach und 6 und 24 Stunden nach Bolusinjektion (2ml/sec) Gd-EOB-DTPA vorgenommen.

Eine zusätzliche Messung 48 Stunden nach Kontrastmittelapplikation erfolgte nur in der Hochdosisgruppe.

Im Vergleich zur Nativuntersuchung ist bei Messungen mit Kontrastmittel ein deutlicher Signalanstieg in allen Dosisgruppen zu verzeichnen. Die Kontrastmittelanreicherung erfolgte homogen und war sowohl qualitativ als auch quantitativ nachweisbar. Der größte Signalanstieg zeigte sich bei der 50 $\mu\text{mol/kg KG}$ -Gruppe in einer Plateauphase, die bei allen Dosisgruppen für ca. 20 Minuten anhielt. Messbar waren die Signalanreicherungen bis zu zwei Stunden nach Injektion. Lediglich in den Gruppen mit 50 und 100 $\mu\text{mol/kg KG}$ waren sie noch bis zu sechs Stunden danach nachweisbar. Nach 24 Stunden konnte kein Restsignal in den ersten drei Dosisgruppen mehr nachgewiesen werden, nach 48 Stunden zeigte der Test in keiner der Gruppen messbare Signale. Für die anderen epigastrischen Organe waren im Kontrast zur Leber Signalanstiege während der Perfusionsphase nur sofort nach Kontrastmittelinjektion sichtbar. In der Gallenblase fand sich bei allen Probanden eine signifikante aber nicht dosisabhängige Kontrastmittelkonzentration.

Sicherheit

Diese doppelt verblindete Studie wurde an 44 gesunden, jungen Männern durchgeführt. Gd-EOB-DTPA wurde hier i.v. injiziert und mit Placebo verglichen. In vier unabhängigen Gruppen erhielten die Testpersonen ansteigende Kontrastmitteldosen von 10, 25, 50 und 100 $\mu\text{mol/kg KG}$. Acht Probanden jeder Gruppe erhielten die Test-Präparation, den anderen drei Studienteilnehmern wurde jeweils eine physiologische Kochsalzlösung als Placebo injiziert.

Vor und nach Kontrastmittelgabe wurden definierte Parameter wie Blutdruck, Herzfrequenz und EKG sowie insgesamt 52 hämatologische, gerinnungsbezogene und klinisch-chemische Parameter aufgezeichnet. Insgesamt erfolgte die Bestimmung von 45 Urinparametern über den gesamten Messungszeitraum.

Es ergaben sich keine Abweichungen der hämatologischen und biochemischen Werte von der Kontrollgruppe. Ebenso indifferent verhielten sich die Gerinnungswerte und auch die Urinparameter einschließlich der Creatininclearance aller Gruppen.

Der Testsubstanz Gd-EOB-DTPA kann eine sehr große Verträglichkeit bescheinigt werden. Es traten keine schweren Unverträglichkeitsreaktionen auf, lediglich zwei Probanden beschrieben ein Brennen im Bereich der Injektionsstelle und ein weiterer Schwindelgefühl.

Über Kopfschmerz wurde einmal nach Injektion von 50 $\mu\text{mol/kg KG}$ berichtet und vier Tage nach der Injektion ist in einem anderen Fall eine gerötete Linie im Bereich der Injektionsstelle beobachtet worden. Nach Gabe der Höchstdosis nahm ein Teilnehmer Geruchssensationen und ein anderer Veränderungen des Geschmackes wahr. Der gleiche Patient schilderte ein Kribbeln auf der Zunge und Übelkeit. Ein Proband litt unter Rückenschmerzen, die 45 Minuten nach der Kontrastmittelinjektion begannen und eine Stunde anhielten. Insgesamt wurden bei sieben Teilnehmern zehn leichtere Unverträglichkeitsreaktionen dokumentiert.

Studiendesign und Methoden einer zweiten Sicherheits- und Toleranzstudie

Eine andere Doppelblind-Phase-I-Studie, in die 23 Freiwillige eingeschlossen wurden (von acht in jeder Dosisgruppe waren es sechs Verum, zwei Placebo, in der Höchstdosisgruppe jedoch nur ein Placebo), wurde zur Untersuchung der Sicherheit von SH L569 B in höheren Dosen (0,2, 0,35, 0,5 mmol/kg KG) durchgeführt. Dabei musste das Gesamtvolumen des Kontrastmittels innerhalb von 10 Minuten injiziert werden.

Dabei wurden keine schweren Unverträglichkeitsreaktionen beschrieben. Es traten als eventuell oder definitiv kontrastmittelassoziierte Reaktionen auf:

in der 0,2 mmol/kg KG-Dosisgruppe bei einem Probanden ein Spannungsgefühl milder Intensität an der Injektionsstelle.

In der Gruppe der Freiwilligen, die 0,35 mmol/kg KG erhielten, berichtete ein Patient über Kopfschmerz, Schwäche, erhöhte Salivation, Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerz und Appetitlosigkeit insgesamt von geringer bis mäßiger Intensität.

In der 0,5 mmol/kg KG-Dosisgruppe berichtete ein Patient über Oberbauchdruck, ein Gefühl von Wärme und Brennen im rechten Oberbauch und Übelkeit insgesamt von geringer Intensität. Ein weiterer Proband berichtete über geringe Übelkeit, ein weiterer entwickelte eine anaphylactoide Reaktion milder bis mäßiger Intensität, Erythem, Urtikaria, Schleimhautödem, Tachykardie, Müdigkeit und generalisierter fleckiger Rötung inbegriffen. Hämodynamische Effekte wurden nicht beobachtet.

In der höchsten Dosisgruppe zeigte sich bei drei Freiwilligen eine leichte Erhöhung der γ -GT innerhalb des Toleranzbereiches innerhalb der ersten zwölf Stunden post injectionem, welche sich innerhalb von 24 bis 48 Stunden wieder normalisierte.

Eine dosisabhängige leichte, vorübergehende Erniedrigung des Serumeisens und der totalen Eisenbindungskapazität wurde in der ersten Stunde p.i. beobachtet. Diese Veränderung trat in allen Dosisgruppen außer der Höchstdosisgruppe auf. Weiter wurde eine vorübergehende Erhöhung des Serumeisens und der freien Eisenbindungskapazität vier bis acht Stunden p.i. beobachtet. Andere Blut- und Urinparameter wurden nicht beeinflusst.

2.3.2.3. Phase-II- Studie, Sicherheit und Effektivität

Eine Multicenter-Doppelblind-Studie zur Dosisfindung wurde zur Untersuchung von Sicherheit und Effektivität von Gd-EOB-DTPA mit Dosierungen von 12,5, 25 und 50 μ mol/ kg KG bei 231

Patienten (über 75 Patienten in jeder Dosisgruppe) mit fokalen Leberläsionen an zehn Europäischen Zentren durchgeführt.

Das Kontrastmittel wurde mit 2 ml/sec injiziert. Das MRT wurde vor und nach Kontrastmittelgabe bei einer Feldstärke von 1 oder 1,5 T durchgeführt. Die dynamische Untersuchung erfolgte 10 Minuten p.i., die Spätuntersuchung 20 und 45 Minuten p.i.. Das Kontrastmittel wurde gut vertragen. Insgesamt wurden 14 (6 %) Unverträglichkeitsreaktionen bei 14 von 231 Patienten dokumentiert, wovon 7 (3 %) wahrscheinlich kontrastmittelassoziiert sind. Diese beinhalten Übelkeit, Kopfschmerz, Wärmegefühl im Abdomen oder im ganzen Körper, Blutdruckerhöhung und Flush. 7 (3 %) der Unverträglichkeitsreaktionen wurden von den Untersuchern als wahrscheinlich nicht kontrastmittelassoziiert eingestuft.

Die kontrastmittelassoziierten Reaktionen waren von geringer oder mäßiger Intensität, keine Reaktion bedurfte einer weiteren Behandlung, keine schwere Unverträglichkeitsreaktion wurde registriert. Keine Änderung der Vitalparameter oder des klinischen Status des Patienten wurden nach Bolusinjektion von Gd-EOB-DTPA beobachtet. Das Enhancement des Leberparenchyms nach Kontrastmittelapplikation war in allen drei untersuchten Dosierungen der Phase-II-Studie zu beobachten. Eine Verbesserung der diagnostischen Sicherheit, der Detektion von Läsionen, der Unterscheidung und Charakterisierung von Geweben, bzw. Läsionen nach dynamischer, bzw. verzögerter Bildgebung wurde in allen drei Dosisgruppen gesehen. Jedoch gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Dosisgruppen [03].

Insgesamt ist nach den Phase-I- und -II-Studien festzustellen, dass Gd-EOB-DTPA ein pharmakokinetisch stabiles Kontrastmittel ist, welches keine signifikanten metabolischen oder strukturellen, bzw. konfigurrellen Veränderungen in vivo aufweist und von den Hepatozyten in großem Maße aufgenommen wird. Es ist ein vielversprechendes Kontrastmittel, das effektiv und einfach zu handhaben ist und ein hervorragendes Sicherheitsprofil besitzt [106].

Da in allen drei Dosisgruppen der Phase-II-Studie kein qualitativer Unterschied im Leberenhancement bezüglich der diagnostischen Sicherheit, der Detektion sowie Erkennbarkeit der Läsionen und Gewebecharakterisierung ersichtlich wurde, ist es notwendig geworden, eine erneute Dosisfindungsstudie durchzuführen, um die Kontrastmitteleigenschaften in geringeren Kontrastmittelkonzentrationen als den bereits untersuchten beurteilen zu können und so die niedrigste effektive Kontrastmitteldosis zu ermitteln.

2.4. Fokale Leberläsionen

2.4.1. Allgemeines

Raumforderungen der Leber lassen sich hinsichtlich der Dignität, der Art und der histopathologischen Herkunft unterscheiden:

Tabelle 2: Systematischer Überblick der fokalen Leberläsionen nach Phillips [80].

I. Primäre Tumoren der Leber

1.) Epithelial

a) Benigne: Intrahepatische Gallengangsadenome,
Intrahepatische Gallengangszystadenome,
Fokal Noduläre Hyperplasien (FNH),
Leberzelladenome mit Potenzial zur malignen Entartung.

b) Maligne: Hepatozelluläre Karzinome (HCC),
Cholangiozelluläre Karzinome (CCC),
Kombinierte Leberzell- und Cholangiokarzinome,
Gallengangszystangiokarzinome,
Embryonale Hepatoblastome,
Undifferenzierte Karzinome.

2.) Nichtepithelial

a) Benigne: Hämangiome,
Infantile Hämangioendotheliome.

b) Maligne: Hämangiosarkome,
Embryonale Sarkome.

3.) Mischtumoren: Teratome,
Karzinosarkome,

Andere.

II. Sekundäre Tumoren der Leber

- 1.) Metastatische Tumoren,
- 2.) Haemopoetische und lymphoide Neoplasmen.

III. Unklassifizierte Tumoren der Leber

IV. Andere Fokale Leberläsionen

- 1.) Zysten: kongenital
parasitäre
- 2.) Abszesse

2.4.2. Charakterisierung fokaler Leberläsionen in der MRT unter Berücksichtigung der Vaskularisierung

Raumforderungen der Leber können in hypo- und hypervaskularisierte Läsionen eingeteilt werden. Bedeutsam ist dies hinsichtlich der Kontrastmittelaufnahme besonders während der dynamischen Untersuchung und der Spätuntersuchung. Wichtig ist jedoch zusätzlich, durch welche Gefäße der Tumor hauptsächlich gespeist wird, das heißt entweder über Äste der Vena portae oder der Arteria hepatica propria. Grundsätzlich sind hypervaskularisierte Tumoren gut in der arteriellen Phase und hypovaskularisierte Tumoren gut in der portalvenösen Phase zu erkennen. Dies gilt sowohl für die Spiral-CT als auch für die MR-Bildgebung.

Die Signalintensität der Leber ist homogen. Trotzdem erscheint sie in den T1-gewichteten Bildern im Vergleich zur Milz hyperdens und in T2-gewichteten Aufnahmen eher hypodens.

2.4.3. Benigne fokale Leberläsionen

2.4.3.1. Hämangiom

Hämangiome sind mit einer Inzidenz von bis zu 20 % in der Bevölkerung im gesamten Organismus vorkommende benigne Tumoren [50,120]. Makroskopisch imponiert das Hämangiom als rötlich-blaues Schwämmchen von geringer Größe (kleiner 4 cm). Das Hämangiom ist der meistvorkommende gutartige Lebertumor. In der Leber wird es bei 5 % der Patienten im Rahmen von Screeninguntersuchungen entdeckt [121]. Dass das Hämangiom in bis zu 35 bis 50 % der Fälle multipel auftritt, macht es differenzialdiagnostisch schwer von malignen Tumoren abgrenzbar [120].

Das Hämangiom ist ein mesenchymaler Tumor, der aus multiplen mit Endothel ausgekleideten, gedrängt beieinander liegenden kavernösen Gefäßen besteht, in denen überwiegend venöses Blut fließt. Durch den stetig langsamen Blutfluss bilden sich Thromben, die aber sofort durch körpereigene Stoffe wieder lysiert werden. Wachsen jedoch Fibroblasten in die Thromben ein, erfolgt über das Vernarbungsstadium eine Sklerosierung und Kalzifizierung des Hämangioms. Als Endstadium kann eine einzige fibrosierte Narbe imponieren.

Da kein Risiko zur malignen Entartung besteht, liegt generell keine Notwendigkeit zur operativen Entfernung vor. Größenzunahme oder drohende, bzw. schon erfolgte Ruptur machen eine Enukleation oder Leberteilektomie erforderlich. Für die Charakterisierung mittels Nativ-MRT wird in der Literatur eine Treffsicherheit von mehr als 80 % angegeben [41, 64].

Im T1-gewichteten Bild imponiert das Hämangiom scharf begrenzt, mehr oder weniger hypointens. Die Differenzierung gegenüber Zysten ist leicht, da diese signalfrei imponieren, jedoch ist eine Abgrenzung gegenüber anderen solitären Raumforderungen nicht möglich. Ein charakteristisches Merkmal ist das im T2-Bild auftretende Light-Bulb-Zeichen – eine deutliche Hyperintensität bei guter Abgrenzbarkeit gegenüber normal umgebendem Lebergewebe. In der dynamischen Untersuchung wird in 60 % der Fälle das Irisblendenphänomen mit einer hyperintensiven, zentripetalen Kontrastierung beobachtet, das beweisend für Hämangiome gilt [38]. In der Spätphase zeigt sich eine homogene und hohe Signalintensität.

Differenzialdiagnostisch können Hämangiome bei Vorhandensein von Arealen mit thrombotischer Degeneration gelegentlich schwierig von zentral nekrotischen Metastasen abgegrenzt werden. Zentral thrombosierte Hämangiome sind durch das Doughnut-Zeichen gekennzeichnet, wobei der periphere Anteil das hämangiomtypische Kontrastmittelverhalten zeigt, der zentrale thrombosierte Anteil aber von der Kontrastierung ausgespart bleibt [121].

2.4.3.2. Fokale noduläre Hyperplasie (FNH)

Die FNH ist ein relativ seltener benigner Lebertumor, der makroskopisch als solitäre, rundliche, feinknotige Läsion ohne Kapsel mit einer Größe von 1 bis 5 cm in Erscheinung tritt.

Eine maligne Entartung ist nicht bekannt. In jüngerer Vergangenheit gingen Wissenschaftler davon aus, orale Kontrazeptiva seien für sein Vorkommen verantwortlich [100], da die FNH mit besonders großer Häufigkeit bei Frauen auftreten. Heute macht man einen wachstumsfördernden Effekt der Kontrazeptiva für die Größenzunahme der schon vorhandenen FNH verantwortlich, so dass die größeren Tumoren bei Frauen häufiger entdeckt werden [121].

Bei 20% der Patienten können durch diesen Tumor unklare Oberbauchbeschwerden ausgelöst werden. Weiterhin wird eine arteriovenöse Gefäßmissbildung als Ursache diskutiert, die ein pseudotumorales Wachstum des umliegenden Lebergewebes induzieren soll [124].

Mikroskopisch setzt sich der Tumor aus Hepatozyten, Kupfferschen Sternzellen und blind endenden Gallengangproliferaten zusammen. Zentral kann man häufig eine sternförmige Narbe mit abnorm strukturierten Blutgefäßen sehen. Die Ultrastruktur der beteiligten Hepatozyten und Gallengangsepithelien ist normal und ohne neoplastischen Charakter, jedoch fehlt eine normale Leberläppchenstruktur und die Gallengänge finden keinen Anschluss an das intrahepatische Gangsystem. Die FNH verursacht in der Regel keine Beschwerden und es besteht kein Entartungsrisiko, so dass eine Therapie nicht notwendig ist [23, 41].

Das MR-Bild der FNH ist geprägt durch nahezu identische Relaxationszeiten, daher imponiert sie sowohl im T1- als auch im T2-gewichteten Bild fast isointens zum umgebenden Lebergewebe. Im T2-Bild ist eine leichte Hyperintensität vorhanden. Im T1-Bild bleibt die FNH

häufig schlecht abgrenzbar. Werden jedoch sehr kurze Echozeiten verwendet (FLASH-Technik), erzielt man eine mäßig hypointense Darstellung. In 35 bis 50% der Fälle wird eine zentrale Narbe beschrieben, die im T1-gewichteten Bild immer hypointens, in 65% der T2-gewichteten Bilder hyperintens imponiert [59,107].

In der dynamischen Untersuchung zeigen die FNH aufgrund ihrer Hypervaskularisierung in der arteriellen Phase einen deutlichen homogenen Signalanstieg, kehren aber rasch wieder zur Isointensität zurück. Charakteristisch ist das Verhalten der Narbe: Erst nach zwei bis vier Minuten kommt es zur Hyperintensität. Durch die hohe Kontrastauflösung eignet sich die MRT vor allem zum Nachweis der zentralen Narbe. Die Sensitivität wird dabei in der Literatur zwischen 90 und 100% angegeben [120, 124].

2.4.3.3. Leberzelladenome

Hierbei handelt es sich um einen seltenen, überwiegend bei Frauen im gebärfähigen Alter und nur selten bei Männern und Kindern auftretenden gutartigen Lebertumor, bei dem im Gegensatz zum Hämangiom und zur FNH ein Risiko zur Entartung vorliegt [42]. Makroskopisch sehen wir einen zwei bis fünf Zentimeter großen, gelb-braunen, scharf begrenzten Knoten in einer sonst regelhaften Leber [23].

Auch hier diskutiert man einen ätiologischen Zusammenhang zur Einnahme von Kontrazeptiva, da Östrogenrezeptoren an den Zellmembranen einen wachstumsfördernden Einfluss haben. Wegen des Risikos zur Entartung und der Blutungsgefahr sollten Leberzelladenome mittels Exstirpation durch Leberteilresektion entfernt werden [41, 42, 124].

In ca. 15 % der Fälle ist eine Entartung in ein gut differenziertes HCC möglich. Mikroskopisch ist das Leberzelladenom wie auch das HCC aus Hepatozyten aufgebaut und kann ein vielgestaltiges Erscheinungsbild abgeben. In einigen Fällen ist selbst durch Feinnadelbiopsie und histopathologische Untersuchung eine differenzialdiagnostische Abgrenzung zum hochdifferenzierten hepatozellulären Karzinom nicht möglich. Die Hepatozyten sind zu zwei- bis dreischichtigen Trabekeln angeordnet. Häufig kommt es zu einer fettigen Degeneration oder

hämorrhagischen Nekrose. Dies wiederum erschwert die Abgrenzung zum HCC durch bildgebende Verfahren. Leberzelladenome sind häufig von einer anatomischen Kapsel umgeben.

Die MR-Morphologie ist vielgestaltig. Im T1-Bild stellen sich 50% der Adenome inhomogen mit hyperintensiven Bereichen (Einblutung, fettige Degeneration) dar. Im Gegenphasebild erscheinen verfettete Areale hypointens. Die T2-Darstellung ist ebenfalls heterogen. In 30% der Fälle kann eine peritumorale Tumorkapsel dargestellt werden. Das MR-tomographische Bild ähnelt dem des HCCs. Die Dynamik ist ebenfalls uncharakteristisch. Die Mehrzahl der Adenome ist gut vaskularisiert. Deshalb ist bei einem hypervaskularisierten Tumor mit Einblutung ein Leberzelladenom wahrscheinlich [122].

2.4.3.4. Zysten

Die angeborene, meist solitär vorkommende Leberzyste ist von einer dünnen Wand umgeben und mit seröser Flüssigkeit gefüllt. Sie wächst langsam. Hereditäre Zysten werden selten symptomatisch. Bei der hereditären Zystenleber handelt es sich um eine autosomal-rezessiv, bzw. -dominant vererbte Krankheit, die sich im Erwachsenenalter als Hepatomegalie manifestiert. Hierbei ist durch zahlreiche Zysten variabler Größe das Leberparenchym nur noch rudimentär vorhanden und die Leber beträchtlich vergrößert. Oft geht die Zystenleber mit adulten Zystennieren, gelegentlich mit Hirnbasisaneurysmen einher. Komplikationen sind Einblutungen, Rupturen, Infektionen oder Abszedierungen. Durch Größenzunahme kann es zu Verdrängungserscheinungen kommen. Die Indikation zur operativen Entfernung liegt bei großen Zysten über zehn Zentimeter und bei der Zystenleber mit starken Beschwerden oder Leberinsuffizienz vor.

Parasitäre Leberzysten entstehen meist durch Larven des *Echinococcus cysticus*, *granulosus*, *alveolaris* oder *multilocularis*. Blasen unterschiedlicher Größe sind von einer faserigen Perizyste, der sogenannten Endozyste, umgeben. Diese enthält die Skolizes und eventuelle Tochterzysten. Eine kontinuierliche Größenzunahme der Zyste und der antigene Charakter des Inhaltes können Symptome wie Schmerzen, Druckgefühl, biliäre Obstruktion, Cholangitis oder anaphylaktische Reaktionen hervorrufen. Eine (diagnostische) Punktion ist wegen der Gefahr der tödlichen

Aussaat der Skolizes absolut kontraindiziert. In jedem Fall sollte nach Devitalisierung der Skolizes eine chirurgische Entfernung der Endozyste erfolgen [41].

Zysten besitzen aufgrund des hohen Wassergehaltes lange T1- und T2-Relaxationszeiten. Im T1-Bild werden sie signalarm bis signalfrei, im T2-Bild mit hoher und homogener Signalintensität dargestellt. Typisch für Zysten ist die scharfe Abgrenzung gegenüber dem umgebenden Gewebe im Bild, die jedoch bei tangenalem Anschnitt durch den Partialvolumeneffekt reduziert wird [121].

Im T2-Bild kann mitunter eine Unterscheidung zwischen Zyste und Hämangiom aufgrund des identischen Erscheinungsbildes schwierig sein. T1-Bild und Kontrastmitteluntersuchung sind hier für die Differenzialdiagnose wichtig. Bei parasitären Zysten stellen sich sowohl flüssige als auch solide Anteile der Kapsel und der Septen gut dar. Randständige, arttypische Verkalkungen lassen sich im CT besser als im MRT sichtbar machen [121].

2.4.4. Maligne fokale Leberläsionen

2.4.4.1. Hepatozelluläre Karzinome (HCC, malignes Hepatom, Leberzellkarzinom)

Das hepatozelluläre Karzinom ist eine bösartige Neubildung, die von den Hepatozyten ausgeht und bevorzugt bei Männern (Verhältnis Männer zu Frauen von 4:1) gehäuft nach dem 60. Lebensjahr diagnostiziert wird. Es steht mit unterschiedlichen bekannten Noxen in kausalpathogenetischem Zusammenhang.

Die Inzidenz liegt abhängig von der geographischen Lage laut WHO zwischen 1/100.000 und 31/100.000, wobei die höchsten Werte in Japan zu verzeichnen sind [38]. Sie liegt in Deutschland und Nordamerika bei 3% aller Karzinome, vor allem bei der männlichen Bevölkerung und in Südamerika bei bis zu 60% aller Karzinome [89]. Im Vordergrund steht in der westlichen Welt die maligne Entartung der (alkoholinduzierten) Leberzirrhose (70%), im asiatischen Territorium vorwiegend die mit Hepatitis-B-Infektionen in Zusammenhang stehende

Prädisposition. Auch in der westlichen Welt wird eine Zunahme von viralen Hepatitiden registriert, wodurch sich hier eine Zunahme dieser Tumoren erklären lässt [38, 89].

Das HCC entsteht überwiegend multizentrisch, zeigt eine gelbe bis grünliche Farbe (Verfettung, Ikterus) und ist von weicher Konsistenz. Charakteristisch ist der makroskopisch sichtbare Einbruch in die Lebervenen oder die Pfortader. Es metastasiert lymphogen in die regionären Lymphknoten und hämatogen in Lunge und Knochen.

Histologisch zeigt das Karzinom einen soliden trabekulären oder alveolären Aufbau. Die Tumorzellen erinnern an Hepatozyten, weisen aber häufiger einen dunklen Kern sowie Mitosen und Atypien auf. Zum Teil sind sie gallebildend. Typisch sind jedoch das infiltrative Wachstum und der Nachweis von Gefäßeinbrüchen. Bei einigen dieser Tumoren ist Alpha-Fetoprotein immunhistochemisch nachweisbar. Sie stellen arteriell reich versorgte Neoplasien mit irregulärer Gefäßarchitektur und einer ausgeprägten Tendenz zu Neovaskularisation und arteriovenösen Shunts dar. Größere HCC's (größer drei Zentimeter) bilden häufig zentrale Nekrosen, die zu zystischer Transformation neigen [124].

Eine chirurgische Therapie kann die mittlere Überlebensrate gegenüber dem unbehandelten Patienten von vier Monaten auf etwa drei Jahre anheben. Palliative Maßnahmen zur Sicherung des Galleabflusses oder Chemotherapie haben lebensqualitätssteigernde Funktion, nur die Lebertransplantation bei Ausschluss extrahepatischer Metastasen hat Aussicht auf Erfolg [41].

Das MR-tomografische Bild des hepatozellulären Karzinoms ist von der vielgestaltigen Morphologie gekennzeichnet. In 35% wird es von einer Pseudokapsel umschlossen, die im Wesentlichen aus komprimiertem Lebergewebe und Gefäßen besteht. Die Häufigkeit des Vorkommens dieser Pseudokapsel variiert abhängig von der ethnischen Zugehörigkeit. Die Pseudokapsel stellt sich in T1-Wichtung hypointens dar [118]. Typisch sind außerdem signalintensive Binnenstrukturen, verursacht durch fettige Metamorphosen sowie das sogenannte Mosaik-Pattern, das in ca. 50% der HCC auftritt und auf T2-gewichteten Bildern besser als auf T1-gewichteten zu erkennen ist [121].

Die Karzinome können hypo- oder hypervaskularisiert sein, wobei vor allem die schlecht differenzierten Karzinome hypovaskularisiert und die differenzierteren eher hypervaskularisiert sind. Die peritumorale Pseudokapsel ist zu Beginn der dynamischen Untersuchung hypointens

und wird in der Spätphase hyperintens. Die inhomogene Binnenstruktur ist insbesondere bei großen Tumoren deutlich sichtbar [121].

Am häufigsten (54%) präsentieren sich die Tumoren hypointens auf T1w- und hyperintens auf T2w-Aufnahmen, können jedoch sehr variabel in der Kombination von Signalintensitäten in den verschiedenen Sequenzen sein.

Die Detektion gerade kleiner Tumoren (kleiner zwei Zentimeter) ist dadurch erschwert, dass sie sich häufig iso- oder hyperintens auf T1w- oder T2w-Aufnahmen präsentieren. Die Differenzierung gegenüber regenerativen Veränderungen ist dann vielfach nicht möglich. Besonders problematisch ist die Erkennung kleiner HCC-Knoten bei Patienten mit Leberzirrhose, bei denen Regeneratknoten und frühe HCC oft nur schwer voneinander abgegrenzt werden können.

Besonders kleine HCC's in zirrhotischen Lebergeschwüren kommen aufgrund des differenzierten Enhancements nach Gd-Chelatgabe in der frühen arteriellen Phase der T1-Bildgebung gut zur Darstellung. Parallel dazu kann nach Verwendung von Eisenoxidpartikeln (SPIO) ein sogenannter T1-Effekt in den T1w-GRE-Sequenzen beschrieben werden.

Mit zunehmender Entdifferenzierung, d.h. mit einem Verlust an Kupffer-Sternzellen ist ein reduziertes Enhancement nach Eisenoxidgabe festzustellen, das mit der relativen Signalanhebung im Tumor auf T2-Aufnahmen verbunden ist [95].

2.4.4.2. Cholangiozelluläre Karzinome (CCC, Gallengangskarzinom, malignes Cholangiom)

Diese Karzinome gehören zu den epithelialen Tumoren und gehen von den intrahepatischen Gallengängen aus. Im Gegensatz zum HCC zeigt das CCC keine Geschlechtspräferenz, entsteht auch in der zirrrosefreien Leber, kommt unizentrisch vor, bildet kein Alpha-Fetoprotein, neigt nicht zu Gefäßeinbrüchen und setzt Metastasen vorwiegend lymphogen.

Das CCC geht häufig von den großen intrahepatischen Gallengängen aus (duktaler Typ), seltener sind die kleinen intrahepatischen Gallengänge der Ursprungsort (cholangiozellulärer Typ). Makroskopisch ist für das CCC ein großer, harter, hilusnaher Knoten von dunkelgrüner Farbe charakteristisch. Das umgebende Parenchym weist Zeichen einer stärkeren Cholestase auf. Histologisch ist es ein drüsenbildendes Karzinom mit Zeichen einer ausgeprägten Cholestase und besonders faserreichem Stroma [98].

Cholangiozelluläre Karzinome können sich sowohl entlang der Pfortaderäste ausdehnen, als auch als solide Raumforderungen vorkommen. Während in ersterem Fall das Karzinom schwer MR-tomografisch zu erfassen ist, stellt sich das umschrieben wachsende CCC ähnlich wie eine Metastase (signalarm im T1-gewichteten Bild und mäßig signalverstärkt im T2-gewichteten Bild) dar.

Dabei wird das Vorhandensein eines CCC beispielsweise durch die irreguläre Begrenzung der Raumforderung, das Vorkommen von Satellitenherden sowie die Schrumpfung des betroffenen Leberlappens charakterisiert. In der dynamischen Untersuchung stellt sich das CCC von mäßig hypovaskularisiert bis mäßig hypervaskularisiert dar. Typisch ist außerdem eine inhomogene, hyperintense Darstellung in der Spätaufnahme nach Kontrastmittelgabe [41, 121].

2.4.4.3. Hepatoblastom

Das Hepatoblastom ist ein maligner Misch tumor der Leber im frühkindlichen Alter (besonders häufig vor dem 4. Lebensjahr). Der bei Diagnosestellung häufig schon mehr als 5 cm große Tumor schließt ausgedehnte Nekrosen, Blutungen und Verkalkungen ein. Er erscheint auf T1w-Aufnahmen hypointens und in T2-gewichteten Bildern hyperintens zum umgebenden Lebergewebe [40].

2.4.4.4. Hämangiosarkom (malignes Hämangioendotheliom)

Dieser Tumor ist eine von den Endothelzellen ausgehende seltene maligne Neubildung. Sie wird begleitet von fokalen Entzündungen, Sklerosierung und Kalzifizierung und führt zu Leberversagen durch arterielle und/oder portal-venöse Gefäßokklusion. Auf T1w-Aufnahmen erscheint sie eher hypointens, auf T2-Bildern mäßig hyperintens [40].

2.4.4.5. Lebermetastasen

Sie kommen infolge meist hämatogener Metastasierung maligner Tumoren vor, welche über das Pfortadersystem wie bei malignen Tumoren des Magen-Darmtraktes und über die Arteria hepatica propria (Lunge, Mamma, Neuroblastom u.a.) erfolgen kann. Eine lymphogene Metastasierung wird seltener beobachtet. Eine Metastasierung infolge kontinuierlicher Tumorausbreitung tritt bei Gallenblasen- und Magenkarzinomen auf. Sie können solitär oder multipel auftreten, sind meist groß, scharf begrenzt und imponieren an der Oberfläche als sich vorwölbende Tumorknoten. Die Leberoberfläche ist häufig infolge einer Nekrose eingesunken (Krebsnabel).

Metastasen stellen sich entsprechend ihrer morphologischen Vielfalt, auch in Abhängigkeit vom Primärtumor, MR-tomografisch uneinheitlich dar. Bezüglich der dynamischen Untersuchung kann zwischen hypo- und hypervaskularisierten Metastasen unterschieden werden.

Die häufigsten Lebermetastasen stammen von kolorektalen Karzinomen, die ein relativ einheitliches Bild bieten: mäßige Hypointensität in T1- und mäßige Hyperintensität in T2-Gewichtung. Zentrale Nekrosen heben sich von der Peripherie in T2-Gewichtung nochmals kontrastreicher ab und führen zum sogenannten Doughnut-Zeichen. Tumorverkalkungen sind in T1- und T2-Gewichtung signalarm, jedoch schlechter als im CT zu erkennen. Metastasen kolorektaler Karzinome sind in der Regel hypovaskularisiert und zeigen in der Frühphase der dynamischen Untersuchung einen geringen peripher betonten Signalanstieg (so genanntes RIM-

Enhancement). Sie bleiben im Vergleich zum Lebergewebe hypointens. In der Spätphase der Untersuchung zeigt sich in 35% der Fälle ein peripheres Wash-out-Zeichen, welches zu 100% als Malignitätskriterium gilt [62].

Metastasen eines Mammakarzinoms können hypo- oder hypervaskularisiert sein und stellen sich im T1-gewichteten Bild mäßig hypo- und im T2-gewichteten Bild mäßig hyperintens dar. Metastasen von Nierenzellkarzinomen, neuroendokrinen Tumoren und Melanomen und Sarkomen sind häufig hypervaskularisiert. Die starke Signalanhebung derartiger Läsionen in der arteriellen Phase der dynamischen Untersuchung ermöglicht die Detektion auch sehr kleiner Läsionen. In der portalvenösen Phase sind diese Metastasen bereits wieder isointens zum Lebergewebe. Melanommetastasen stellen sich aufgrund paramagnetischer Eigenschaften des Melanins in T1-Gewichtung signalreich und in T2-Gewichtung hyper- oder hypointens dar [120].