

2. Material und Methoden

2.1. Phantom

Vor der Bearbeitung der Patientenbilder wurde an einem Phantom die Homogenität der SI innerhalb der Oberflächenspule untersucht.

Es kann in unterschiedlichen Abständen der Messpunkte zur Spule zu Signalinhomogenitäten aufgrund eines inhomogenen Magnetfeldes kommen. Dies führt auch zu einer unterschiedlichen Häufigkeit von Artefakten im Bezug auf die Position zur Spule.

Ein SNR-Phantom (USA Instruments Incorporated) mit den Maßen 37,2 x 14 x 14,8 cm wurde in der Spule in dem Isozentrum des Magneten positioniert. Das Phantom beinhaltet 8,02 l einer Nickelchloridlösung (3,3685 g/l NiCl x 6 H₂O). Um Strömungen innerhalb des Phantoms während der Untersuchungszeit zu vermeiden, wurde erst nach 30 min Wartezeit mit den Messungen begonnen. Es wurden beispielhaft die Sequenzen LAVA (Liver Acquisition Volume Acquisition) (TR 3,4 TE 1,5) und FIRM (Inversion Recovery) (TR 9,5 TE 2,1; siehe Tabelle 12) im 3T MRT (MRT 3) gemessen.

Im ersten Messdurchgang wurde ein einzelnes Phantom (zentral) gemessen. Um auch die peripheren Bereiche der Spule zu erfassen, wurden in einem weiteren Durchgang zwei identische Phantome mit einem möglichst geringen Zwischenabstand gewählt.

Das einzelne Phantom wurde in 9 Felder, die beiden Phantome zusammen in 18 Felder aufgeteilt. In jedem der Felder wurde zentral mit einem ROI (Region-of-Interest) von 130 mm² die SI gemessen.

Für das Einzelphantom wurde für die LAVA- und die FIRM-Sequenz jeweils auf 35 Schnitthöhen die SI gemessen. Für die Untersuchung an zwei Phantomen wurde für die LAVA-Sequenz auf 22 Schnitthöhen und für die FIRM-Sequenz auf 38 Schnitthöhen gemessen.

2.2. Patienten

Es wurden 80 Patienten im Rahmen einer retrospektiven Studie im Zeitraum von Juli 2004 bis Mai 2005 in der Klinik für Strahlenheilkunde der Charité untersucht.

Alle Patienten wurden umfangreich über den Hergang der Untersuchung, die möglichen Risiken einer MR-Untersuchung und der Applikation des Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA aufgeklärt und unterschrieben eine Einverständniserklärung.

Patienten wurden nur in die Studie eingeschlossen, wenn eine MRT zum Tumorstaging, zum Ausschluss eines Tumors bei unklarem Leberbefund oder zur Kontrolle einer Cholestase indiziert war (siehe Tabelle 4). Ein Mindestalter von 18 Jahren war Voraussetzung.

Als Ausschlusskriterien galten allergische Reaktionen auf Kontrastmittel, Schwangerschaft und allgemeine Kontraindikationen gegen eine MR-Untersuchung wie Zustand nach Herzschrittmacheranlage oder Klaustrophobie.

Die Patienten waren im Alter zwischen 21 und 81 Jahren (durchschnittlich $61 \pm 3,28$). 47 Patienten waren männlich, 31 weiblich (siehe Tabelle 3).

Die Einteilung der Patienten erfolgte in vier Gruppen (Kontrollgruppe, Zirrhose, Zustand nach Chemotherapie oder Cholestase).

Die erste Gruppe bildeten Patienten, bei denen eine Leber-MRT durchgeführt wurde ohne Anhalt für eine Leberfunktionsstörung oder Chemotherapie (Kontrollgruppe).

Die zweite Gruppe bildeten Patienten mit Zirrhose, die nach der Child-Klassifikation eingestuft wurden. Bei 11 Patienten bestand eine Zirrhose im Stadium A nach Child, bei vier im Stadium B und bei einem im Stadium C.

In die dritte Gruppe wurden onkologische Patienten eingestuft, die im letzten halben Jahr vor der MRT eine Chemotherapie erhalten hatten. Dabei handelte es sich um verschiedene Zytostatikakombinationen, bei denen mindestens für eine Substanz eine schädigende Wirkung auf die Leber beschrieben wurde (siehe Tabelle 6). Diese Gruppe wurde im Rahmen der Kontrolle und Nachsorge im MRT untersucht.

Die vierte Gruppe bildeten Patienten mit Cholestase. Wobei eine Cholestase über die Erhöhung der Laborparameter AP (Normwert: 40-129 U/l), γ -GT (Normwert: bis 55 U/l) und Bilirubin (Normwert: bis 1 mg/dl) definiert wurde. Dazu wurden Labordaten herangezogen, die im engen Zeitrahmen, eine Woche vor oder nach der MRT gewonnen wurden.

Anhand der MRT-Befunde wurde die Gruppe zusätzlich aufgegliedert, in Patienten mit kompletter Obstruktion (keine Kontrastmittelausscheidung in die Gallengänge) und Patienten mit inkompletter Obstruktion (verzögerte Kontrastmittelausscheidung).

Tabelle 3: Patientenkollektiv; m: männlich; w: weiblich; Altersdurchschnitt angegeben in Median +/-Standardabweichung

Gruppe	Alle Gruppen	1 Kontrollgruppe	2 Zirrhose	3 Zustand nach Chemotherapie	4 Cholestase
Anzahl der Patienten	80	28	16	20	16
Altersdurchschnitt in Jahren	61 +/-13,28	59 +/-15,9	55,5 +/-13,8	65+/-11,2	62,5 +/-10,8
Altersspanne in Jahren	21-81	21-74	28-81	35-77	40-80
Geschlecht	m: 48; w:32	m: 12; w:16	m:10; w:6	m:16; w:4	m: 10; w:6

Tabelle 4: Indikation zur MRT

Indikation zur MRT	Tumorstaging	Tumorausschluss (unklarer Leberbefund)	Cholestase	Insgesamt
Anzahl der Patienten	40	34	6	80

In der Gruppe der Chemotherapiepatienten (Gruppe 3) gab es folgende maligne Grunderkrankungen als Indikation für eine Chemotherapie:

Tabelle 5: Maligne Grunderkrankungen in Gruppe 3

Maligne Grunderkrankung	Zahl der Patienten
Pankreaskarzinom	7
Gallengangskarzinom	5
Kolonkarzinom	4
Mammakarzinom	1
Lymphom	1
Rektumkarzinom	1
Lebermetastase bei unbekanntem Primärtumor	1
Gesamt	20

Tabelle 6: Chemotherapeutika

Primärtumor	Chemotherapie
Pankreas-Ca	Gemcitabine, Oxalplatin, 5-Fluoruracil
Gallengangs-Ca	Gemcitabine, Capecitabine, Oxalplatin, Cisplatin
Kolon- / Rektum-Ca	5-Fluoruracil, Irinotecan, Oxaliplatin, Cetaximab, Bevacicumab
Mamma-Ca	Methotrexat, Anthracykline, Alkylanzien, Taxane, Herceptin, Ho
Lymphom	CHOP (Cyclophosphamid, Hydroxydoxorubicin, Vincristin, Prednisone)

2.3. MRT-Methodik

2.3.1. Vorbereitung der Patienten

Die Patienten wurden auf dem Rücken gelagert. Ein Gurt zur Ableitung der ateminduzierten Bewegung der Bauchdecke (Atemtrigger, zur Vermeidung von Atemartefakten wurden Messungen nur in der Expirationstellung durchgeführt) und eine Oberflächenspule (siehe Tabellen 8-10) wurden dem Patienten unterhalb des Sternums angelegt. Eine Venenverweilkanüle (BD Venflon Pro; BD Vialon; Schweden) wurde in einer Unterarmvene platziert.

Zusätzlich erhielt der Patient einen Gehörschutz.

Der Patient wurde im Isozentrum des Magneten positioniert. Nach den nativen Untersuchungen wurde dem Patienten das Kontrastmittel im Bolus über den venösen Zugang gegeben. Der Injektionsschlauch wurde anschließend mit 0,9%iger Kochsalzlösung gespült.

Danach wurde mit den dynamischen Aufnahmen und den Aufnahmen in der Parenchymphase begonnen (siehe Untersuchungsprotokoll, Tabelle 7).

2.3.2. Untersuchungsprotokoll

Die Patienten wurden nach einem Standarduntersuchungsprotokoll zur Beurteilung der Leber an einem 3 Tesla (Signa Excite 3T 94; GE Healthcare Technologies: 34 Patienten) oder 1,5 Tesla MRT (Signa Twin Speed with Excite Technology, GE Medical Systems: 25 Patienten; Gyroscan Intera ASC NT (Powertrak 6000), Phillips Medical Systems: 21 Patienten) untersucht.

Die Messungen wurden nativ (vor Kontrastmittelinjektion), in der arteriellen (nach 20 Sekunden) und in der venösen Phase (nach einer Minute), nach 10 und 20 Minuten (Parenchymphase) (55) durchgeführt. Bei einigen Patienten wurden zusätzlich nach 60 Minuten (Spätphase) Messungen durchgeführt (siehe Tabelle 7).

Die T2-gewichteten Aufnahmen werden durch Gd-EOB-DTPA nicht wesentlich beeinflusst (6). Deshalb kann die T2-Aufnahme auch 10 min nach Injektion des Kontrastmittels durchgeführt werden (17, 19, 56, 57).

Die T2-Sequenzen wurden in dieser Studie nicht ausgewertet und dienten der radiologischen Befundung.

Tabelle 7: Untersuchungsprotokoll

Zeit	Sequenz	nativ	20 sec	1 min	10 min	20 min	60 min
T2					X		
T1		X	X	X	X	X	X

2.3.3. Geräte

Folgende Geräte wurden zur Untersuchung benutzt:

Tabelle 8: Gerätebeschreibung MRT 1

Gerät MRT 1	Signa Twin Speed with Excite Technology, GE Medical Systems
Anschaffungsjahr	2002
Feldstärke	1,5 Tesla
Gradientensystem	Zoom-Mode: 40 mT/m (slew-rate 150mT/m/msec) Whole-Mode: 23 mT/m (slew-rate 80mT/m/msec)
Software Version	10.0
Spule	8 Chanel Body array (GE Medical Systems)

Tabelle 9: Gerätebeschreibung MRT 2

Gerät MRT 2	Gyroscan Intera ASC NT (Powertrak 6000), Phillips Medical Systems
Anschaffungsjahr	1995
Feldstärke	1,5 Tesla
Gradientensystem	Powertrak 6000 25-27 mT/m (slew-rate 0,2-0,3 mT/m/msec)
Software Version	Release 8
Spulen	4 Chanel Synergie Body Coil

Tabelle 10: Gerätebeschreibung MRT 3

Gerät MRT 3	Signa Excite 3T 94; GE Healthcare Technologies
Anschaffungsjahr	2002
Feldstärke	3 Tesla
Gradientensystem	40 mT/m (slew-rate 150T/m/sec)
Software Version	Genesis Release 11
Spulen	Torso 4 Chanel Phase Array

2.3.4. Sequenzen

Bei den drei Geräten standen folgende Sequenzen zur Verfügung:

Tabelle 11: Sequenzen am MRT 1; fSPGR (Fast Spoiled Gradient Echo); FAME (Fast Aquisition with Multiphase Excitation Fast Gradient Echo 3D)

MRT 1			
Sequenzname	fSPGR	fSPGR	FAME
TR	170	160	4,1
TE	1,4	4,2	1,3
TI	0	0	16
Schichtdicke	6	8	4
Schichtabstand	0	0	-3
Matrix	256x192	256x224	320x224
Flipwinkel	90	90	12
Akquisition	1	1	1
Orientierung	transversal		

Tabelle 12: Sequenzen am MRT 2; FFE (Fast Field Echo); FS (Fat Saturation); WATS (Water Selective Gradient Sequens); THRIVE (3D Gradient Echo, Fat Saturation)

MRT 2						
Sequenzname	2D FFE	Dynamik	THRIVE	Dynamik	FFE/FS	WATS
TR	269	30	4,3	5,7	151	110
TE	4,6	5	2,1	2,8	1,7	6,9
TI	0	0	0	0	0	0
Schichtdicke	7	8	4	8	6	7
Schichtabstand	1	0	-2	-4	0	1
Matrix	512x512	512x512	208x208	272x150	256x256	224x157
Flipwinkel	80	30	10	25	80	70
Akquisition	1	4	1	1	1	1
Orientierung	transversal					

Tabelle 13: Sequenzen am MRT 3; LAVA (Liver Aquisition with Volume Acceleration); FAME (Fast Aquisition with Multiphase Excitation Fast Gradient Echo 3 D); FIRM (Inversion Recovery)

MRT 3					
Sequenzname	LAVA	FAME	Inphase	Outphase	FIRM
TR	3,3	4,1	140	165	8,7
TE	1,4	1,3	4,4	1,5	2,1
TI	5	16	0	0	650
Schichtdicke	4	4	8	8	8
Schichtabstand	-2	0	2	2	1
Matrix	512x512	512x512	512x192	512x192	512x256
Flipwinkel	12	20	60	60	55
Akquisition	0,78	1	1	1	1
Häufigkeit der Anwendung	18	4	7	9	14
Orientierung	transversal				

2.4. Analyse der Bilder

Die MRT-Bilder wurden mit einer Workstation Centricity RA 600 (GE Medical Systems) ausgewertet.

Die SI wurde mit ROI gemessen. Unter Umgehung von Artefakten und Läsionen wurde in der Leber (ROI-Größe 130 mm²), im Muskelgewebe des M. transversospinalis (100 mm²) und im Ductus hepaticus communis (DHC) gemessen (siehe Abbildung 4).

In der Leber wurde die SI an drei Positionen gemessen: ventral, zentral und dorsal. Der Mittelwert aus diesen Werten wurde verwendet, um die unterschiedlichen Abstände zur Spule auszugleichen.

Zusätzlich wurde das Hintergrundrauschen (Noise) gemessen, um über ein gebildetes Signal-to-Noise-Ratio (SNR) und Contrast-to-Noise-Ratio (CNR) die Untersuchungen an den verschiedenen Patienten vergleichbar zu machen.

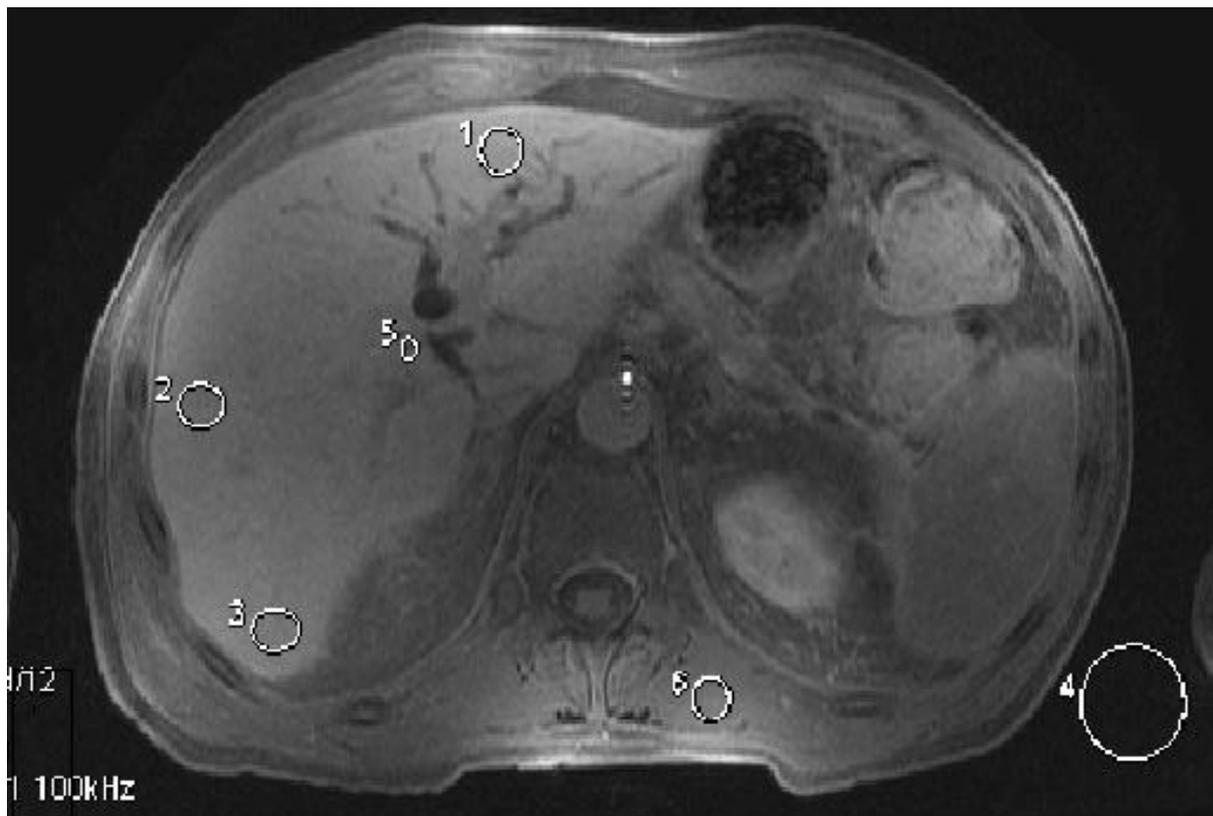


Abbildung 4: Messung der SI mittels ROI; hier am Beispiel eines Patienten mit Cholestase im linken Leberlappen; 3 T MRT, TR 5 TE 2,3; ca. 20 min nach Kontrastmittelgabe

1 Leber ventral; 2 Leber zentral; 3 Leber dorsal, 4 Hintergrundrauschen; 5 DHC; 6 Muskel

2.5. Laborwerte

Um die Korrelation von SI in der kontrastmittelgestützten MRT und leberfunktions-spezifischen Laborwerten zu überprüfen, wurden retrospektiv folgende Laborwerte gesammelt:

- γ -Glutamyl-Transferase (γ -GT),
- Alkalische Phosphatase (AP),
- Bilirubin,
- Albumin
- und Thromboplastinzeit (Quick-Wert).

Die Proben waren höchstens eine Woche vor oder nach der MRT entnommen worden.

Die Albumin-, Bilirubin- und Quick-Werte wurden zusammen mit den klinischen Informationen über das Bestehen eines Aszites oder einer hepatischen Enzephalopathie zur Bestimmung des Zirrhosestadiums nach Child herangezogen. Die Werte von AP und γ -GT sind typischerweise bei Cholestasepatienten erhöht. Ob eine Korrelation zwischen der Höhe dieser beiden Werte und den SI nach Applikation von Gd-EOB-DTPA besteht, soll am gesamten Kollektiv untersucht werden.

2.6. Statistik

Zur Berechnung der statistischen Daten wurden die Programme MatLab v.6 r12 (Mathworks) und Mathematica verwendet.

Signal-to-Noise-Ratio (SNR)

Als Beispiel für die Berechnung der SNR der Leber:

Formel 1: $SNR = (SI \text{ Leber}) / (SI \text{ Hintergrundrauschen})$

Die SNR ist das Verhältnis der SI der Leber zu der SI des Hintergrundrauschens (Noise). Die SNR wird verwendet, um eventuelle Störgrößen während der Untersuchung zu relativieren und die Messdaten mit denen anderer Untersuchungen vergleichbar zu machen.

Contrast-to-Noise-Ratio (CNR)

Als Beispiel für Berechnung der CNR des DHC:

Formel 2: $CNR = ((SI \text{ DHC}) - (SI \text{ Leber})) / (SI \text{ Hintergrundrauschen})$

Die CNR wird aus der Differenz der SI des DHC und der SI der Leber, geteilt durch die SI des Hintergrundrauschens gebildet. Die CNR wird genutzt, um den Kontrast zwischen DHC und Leber darzustellen.

Signalintensitätsdynamik aller Patientengruppen

Die Messdaten der jeweiligen Gruppen wurden in Zeitintervallen zusammen gefasst. Die unspezifische Parenchymphase wird im ersten Intervall (0-3 min) wiedergegeben. Die anderen beiden Intervalle stellen die frühe (4-10 min) und späte (11-20 min) Parenchymphase dar (58).

Da das Kontrastmittel manuell injiziert wird, ist keine zuverlässige Auftrennung in arterielle und venöse Phase möglich.

Die Kreuze oberhalb der Plots stellen Ausreißer dar. Ausreißer sind definiert als Werte, die größer oder kleiner als dreimal die Standardabweichung sind.

Prozentuales Enhancement

Für die einzelnen Patienten wurden die SI zu den einzelnen Messzeitpunkten prozentual auf den Nativwert bezogen.

Die so gewonnenen Daten der einzelnen Patienten wurden linear interpoliert. Aus allen resultierenden Graphen wurde das Mittel gebildet und mit Regression angepasst.

Der Lillis-Test zeigte eine Normalverteilung der Daten, so dass der z-Test zur Bestimmung des p-Wertes und des 95%-Konfidenzintervalls angewandt werden konnte.

Zeitfenster der leberspezifischen Kontrastgebung

Um den Kontrast zwischen Leber und DHC darzustellen, wurde die Differenz zwischen der SI des DHC und der Leber gebildet und über die Zeit aufgetragen. In einer weiteren Darstellung wurde diese Differenz durch die SI des Hintergrundrauschens dividiert, was der CNR entspricht.

Phantom

In der Darstellung der SI des Phantoms wurde von dem Mittelwert der SI auf der Schnitthöhe 0 ausgegangen.

Es wird gezeigt, wie viel Prozent der SI der Schnitthöhe 0 in den anderen Schnitthöhen erreicht wird.

Es werden jeweils Mittelwert und Standardabweichung dargestellt.

Labor

Es wurden die Laborwerte γ -GT und AP in einem Zeitraum von einer Woche vor bzw. nach der MRT gesammelt. Die Werte wurden in der Höhe gestaffelt :

- normal,
- leicht erhöht,
- mäßig erhöht
- und stark erhöht (Tabelle 14).

Tabelle 14: Staffelung der Laborwerte γ -GT und AP

	γ -GT	AP
Normal	Bis 55 U/l	40-129 U/l
Leicht erhöht	4-fach	2-fach
Mäßig erhöht	4-8-fach	2-4-fach
Stark erhöht	Mehr als 8-fach	4-8-fach

Die Laborwerte wurden gegen die SI der Leber aufgetragen. Es wurde mit dem t-Test geprüft, ob die Mittelwerte gleich sind.