

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Klinische Radiologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. W. L. Heindel

**Detektion fokaler Leberläsionen in der
Magnetresonanz-Tomographie mit dem
hepatobiliären Kontrastmittel SH L 569 B.
Ergebnisse einer prospektiv doppel-blind-randomisierten
klinischen Phase-IIb-Studie an 30 Patienten.**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Roland Licht
aus Heessen
2004

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan:

Univ.-Prof. Dr. H. Jürgens

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. P. Reimer

2. Berichterstatter:

PD Dr. med. B. Tombach

Tag der mündlichen Prüfung:

02. Mai 2005

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Klinische Radiologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. W. L. Heindel
ZUSAMMENFASSUNG

**Detektion fokaler Leberläsionen in der Magnetresonanztomographie
mit dem hepatobiliären Kontrastmittel SH L 569 B.
Ergebnisse einer prospektiv doppel-blind-randomisierten klinischen Phase-IIb-Studie an 30 Patienten.**

Licht
Roland

Gd-EOB-DTPA ist ein neues paramagnetisches leberspezifisches Kontrastmittel der Firma Schering AG Berlin. Durch eine Signalanhebung von gesundem Lebergewebe in T1-gewichteten Aufnahmen führt es zu einer Kontrastverstärkung zwischen Lebergewebe und intrahepatischen Läsionen ohne oder mit funktionseingeschränkten Hepatozyten.

Die vorliegende Studie der klinischen Phase IIb an 30 Probanden stellt den an der Wilhelms-Universität Münster durchgeführten Teil einer multizentrischen Studie der Firma Schering AG dar und soll die kleinste effektive Dosis des Kontrastmittels für den Einsatz bei Patienten mit fokalen Leberläsionen ermitteln. Die Dissertation konzentriert sich auf den Aspekt der Detektion fokaler Leberläsionen im Rahmen der Studie.

Die Patienten wurden 4 Dosisbereichen (3; 6; 12,5; 25 μmol Gd-EOB-DTPA/kg KG) und einer Placebogruppe zugeordnet und in einem 1,0 Tesla MRT untersucht. Vor Bolusgabe des KM wurden T1- und T2-gewichtete Aufnahmen angefertigt, die 20 und 45 Minuten nach KM-Gabe wiederholt wurden. Die Dynamik der Kontrastmittelauswirkung wurde in einem zeitlichen Fenster von prae-KM bis 10 Minuten post-KM im Bereich einer repräsentativen Läsion verfolgt.

Es zeigt sich eine signifikante Steigerung ($p < 0,05$) des Tumor-Leber-Kontrastes bei einer Dosis von 12,5 μmol Gd-EOB-DTPA/kg KG für alle T1-gewichteten Sequenzen. Die Detektionsrate wurde signifikant ($p < 0,05$) gesteigert. In der Metastasengruppe ließ sich die Zahl der gesehenen Läsionen von 53 prae-KM auf 76 Läsionen post-KM steigern. Den wesentlichen Anteil der neu gesehenen Läsionen bilden die kleinen Läsionen mit einer Größe von < 1 cm (5 prae-KM, 22 post-KM). Einen Unterschied zwischen 20 und 45 Minuten post-KM fand sich nicht. Die Bildqualität nimmt kontinuierlich signifikant ($p < 0,01$) mit steigender Kontrastmitteldosis zu.

Insgesamt zeigte sich eine Dosis $< 12,5$ μmol Gd-EOB-DTPA/kg KG als unzureichend. Die Dosis von 12,5 μmol Gd-EOB-DTPA/kg KG war diagnostisch für die Detektion ausreichend und rechtfertigt für diese Fragestellung nicht den Einsatz einer höheren Dosis. Gd-EOB-DTPA erwies sich in dieser Studie als ein sicheres, nebenwirkungsarmes und diagnostisch wirksames neues Kontrastmittel für die MR-Diagnostik fokaler Leberläsionen.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Bedeutung der MRT in der Leberdiagnostik	1
1.2	Bedeutung der Kontrastmittel für die Leber-MRT	2
2.	Material, Patienten und Methoden	4
2.1	Kontrastmittel	4
2.2	Ergebnisse tierexperimenteller Studien	5
2.3	Ergebnisse der Klinischen Studie der Phase I	10
2.4	Ergebnisse der Klinischen Studie der Phase IIa	13
2.5	Studiendesign der Phase IIb	13
2.6	Patientenkollektiv und Eingangsdiagnosen	15
2.7	Diagnosesicherung	17
2.8	Primärvariable der Gesamtstudie	18
2.9	Untersuchungsablauf und Patientenmonitoring	18
2.10	MRT-Gerät, Messprotokoll und Pulssequenzen	20
2.11	Bildauswertung	22
2.12	Statistische Methoden	24
2.13	Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten und akute Zwischenfälle	26
3.	Ergebnisse	27
3.1	Endgültige Diagnosen	27
3.2	Signal-Rausch-Verhältnis (SRV) der Leber	27
3.3	Enhancement der Leber	29
3.4	Läsionsdetektion	31

3.5	Diagnostische Sicherheit	36
3.6	Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten	37
4.	Diskussion	38
4.1	Niedrigste effektive Kontrastmitteldosis	38
4.2	Signal-Rausch-Verhältnis	39
4.3	Optimaler Untersuchungszeitpunkt	40
4.4	Optimale Pulssequenzen	41
4.5	Läsionsdetektion	42
4.6	Ausblick	44
5.	Zusammenfassung	47
6.	Tabellen und Diagramme	
6.1	Enhancement der Leber	49
6.2	Läsion-Leber-KRV-Werte	50
6.3	Detektion fokaler Leberläsionen	51
7.	Literaturverzeichnis	52
8.	Danksagung	63
9.	Lebenslauf	64
10.	Eidesstattliche Erklärung	65

1. Einleitung

Die Detektion und die Charakterisierung fokaler Leberläsionen sind Voraussetzungen für therapeutische Entscheidungen. Die Zahl und Lokalisation von Metastasen bei bekanntem Kolonkarzinom ist entscheidend für die Operationsindikation mit kurativem Anspruch (1,64). Weiterhin ist es notwendig jede einzelne Läsion zu charakterisieren, da bei 15 - 20 % der untersuchten Patienten gutartige Lebertumoren vorkommen und auch bei Patienten mit bekanntem Krebsleiden etwa 50% der kleinen Läsionen (< 15 mm) benigne sind (23,65).

1.1 Bedeutung der MRT in der Leberdiagnostik

Bereits jetzt ist die MRT anderen nichtinvasiven bildgebenden Verfahren in der Charakterisierung fokaler Leberläsionen überlegen (37,56). Noch unbefriedigend ist jedoch die Sensitivität für kleine Leberläsionen < 1 cm (47). Die höchste Sensitivität wird hier mit der CT-Arteriopographie mit 81 - 94 % erreicht (19,60,62,63). Nachteile dieser Methode sind eine niedrige Spezifität, die Invasivität, höhere Kosten im Vergleich zur MRT, eine möglicherweise höhere Rate falsch-positiver Befunde und methodenspezifische Artefakte (60,62). Sie ist in Ausnahmefällen Patienten vorbehalten, bei denen die Indikation für eine operative Therapie bereits gestellt ist (19,33,65).

Bei den nichtinvasiven bildgebenden Verfahren werden ständig Verbesserungen erreicht, um die Sensitivität zur Detektion fokaler und insbesondere kleiner Leberläsionen zu steigern. So ist das kontrastmittelunterstützte Spiral-CT oder Multi-slice-CT (MS-CT) dem konventionellen CT signifikant überlegen. Vergleichende Studien sind

wegen der ständigen Verbesserungen sowohl in der CT-, als auch der MRT-Diagnostik nur kurzfristig gültig (37,68).

Im Bereich der MRT-Forschung wird durch folgende Ansätze versucht, die Sensitivität zu steigern.

1. Entwicklung neuer Pulssequenzen mit Verkürzung der Untersuchungszeit
2. Verminderung von Artefakten
3. Entwicklung neuer Kontrastmittel

Ziel ist es eine bessere Sensitivität zur Detektion fokaler Leberläsionen und gleichzeitig eine bessere Charakterisierung der Läsionen zu erreichen, was mit der CTAP kaum möglich ist (57,67).

1.2 Bedeutung der Kontrastmittel für die Leber-MRT

Der Einsatz unspezifisch-extrazellulärer Kontrastmittel (z.B. Gd-DTPA) konnte die Detektion fokaler Leberläsionen nur ansatzweise verbessern (7,15,16). Durch die sofortige extrazelluläre und extravasale Diffusion des Kontrastmittels können insbesondere kleine Läsionen übersehen werden. Das Zeitfenster für die Untersuchung ist eng. Mit den neuen leberspezifischen Kontrastmitteln wird versucht, einen besseren Tumor-Leber-Kontrast, eine bessere Detektionsrate und eine bessere Charakterisierung der Läsionen bei größerem Zeitfenster für die Untersuchung zu erreichen (7).

Die RES-spezifischen Kontrastmittel gehören zu den superparamagnetischen Eisenoxiden (SPIO) mit negativem Enhancement der Leber in T2- und T2*-gewichteten Sequenzen. Sie werden durch Phagozytose von den RES-Zellen aufgenommen und führen zu einem

Negativkontrast in Bereichen der Leber, in denen keine RES-Zellen vorhanden sind.

Hepatobiliäre Kontrastmittel sind bislang paramagnetische Kontrastmittel, werden von Leberzellen aufgenommen und in die Galle ausgeschieden. Sie führen zu einem positiven Enhancement der Leber in T1-gewichteten Sequenzen. Es entsteht ein Kontrast zu Bereichen ohne Leberzellen oder mit verminderter Leberzellfunktion (44).

Beide Substanzgruppen haben gegenüber unspezifischen Kontrastmitteln den Vorteil einer Dosisreduktion für den Patienten (71). Es konnte weiterhin für Gd-EOB-DTPA bereits gezeigt werden, dass auch während der Perfusionsphase der Tumor-Leber-Kontrast gegenüber Gd-DTPA signifikant erhöht ist und ein signifikanter Kontrast für mindestens 45 Minuten bestehen bleibt, während Gd-DTPA nach der Perfusionsphase keine Vorteile gegenüber einer Nativdiagnostik mehr zeigt (11).

Theoretisch könnten weitere Indikationen für hepatobiliäre Kontrastmittel in der Funktionsdiagnostik der exkretorischen Leberfunktion und in der Verlaufskontrolle nach Lebertransplantationen liegen (7).

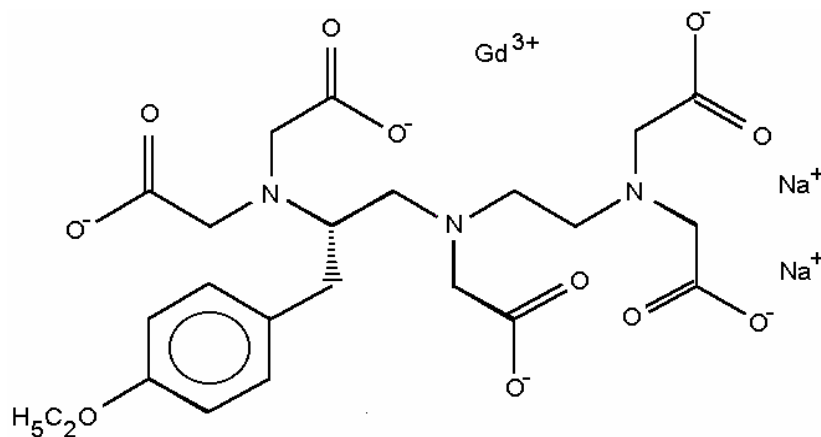
2. Material, Patienten und Methoden

2.1 Kontrastmittel

Gd-EOB-DTPA, auch bekannt als SH L 569 B, gehört zu der Gruppe der paramagnetischen Kontrastmittel.

Zusätzlich zu dem bekannten extrazellulären Kontrastmittel Gd-DTPA (Magnevist®) hat Gd-EOB-DTPA eine relativ lipophile Ethoxybenzyl-Gruppe, mit der das Molekül ein Gewicht von 725,71 Dalton hat und sowohl hepatobiliär als auch renal ausgeschieden wird (siehe Pharmakokinetik) (50).

Chemisch handelt es sich um (4S)-4-(4-ethoxybenzyl)-3,6,9-tris(carboxylatomethyl)-3,6,9-triazaundecandisäure-Gadolinium-Komplex-Dinatriumsalz mit folgender Strukturformel:



nach Schuhmann-Giampieri G. (51)

Gd-EOB-DTPA hat bei 37°C in einer 0,25 mol/l wässrigen Lösung eine Osmolarität von 0,89 osmol/kg H₂O, eine Viskosität von 1,22 mPa*s und eine Thermostabilitätskonstante von 10²⁰ (50).

2.2 Ergebnisse tierexperimenteller Studien

2.2.1 Pharmakokinetik

Nach intravenöser Bolusinjektion von Gd-EOB-DTPA beobachtete man einen biphasischer Verlauf der Serum-Kontrastmittel-Konzentration mit einer kurzen Verteilungs-Halbwertzeit und einer ebenfalls kurzen Ausscheidungs-Halbwertzeit. Bei einer Dosis von 0,1 mmol/kg KG wurden für Ratten eine Verteilungs-Halbwertzeit von 2,4 Minuten und eine Ausscheidungs-Halbwertzeit von 8,2 Minuten bestimmt (5,9,71). Die Ausscheidung ist bei Ratten zu 63 % - 80 % hepatobiliär (51,71). Diese hohe extrarenale Ausscheidung konnte auch beim Hund (ca.70 %), jedoch nicht beim Affen (ca. 33 %) gefunden werden (51,52)

Bei allen untersuchten Spezies fand sich eine niedrige Plasmaproteinbindung zwischen 10 % und 17 %, was eine niedrige interindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Parameter erwarten läßt (52,53,55).

Die Aufnahme in die Leberzellen erfolgt über den albuminbindenden Transporter für organische Anionen an der sinusoidalen Zellmembran (9,51,52). In der Leberzelle bindet sich Gd-EOB-DTPA an Glutathion-S-Transferase, einem Transportprotein, an das sich auch Bilirubin und weitere Kontrastmittel binden. ATP-abhängig wird es dann in die Gallenkanälchen ausgeschieden, was den limitierenden Schritt der hepatobiliären Ausscheidung darstellt. Es kommt zu einer deutlichen Anreicherung des Kontrastmittels in der Leberzelle (4,24,52). Die Exkretion geschieht so rasch, daß bei Ratten schon nach 10 Minuten das Kontrastmittel in der Galle nachgewiesen werden kann (9). Die hepatobiliäre Ausscheidung unterliegt einer Sättigungskinetik (Michaelis-Menten-Kinetik). Es kann somit eine spezies- und individuumsabhängige

maximale hepatobiliäre Clearance des Kontrastmittels erreicht werden. Wird die Dosis nach Erreichen der maximalen hepatobiliären Clearance weiter gesteigert, nimmt der renale Anteil der Exkretion entsprechend zu. Auf diese Weise wird die nahezu vollständige Ausscheidung erreicht (4,5,52,53,71).

Die renale Ausscheidung erfolgt dosislinear (Eliminationskinetik 1. Ordnung) und je nach Spezies mit einer Clearance des Kontrastmittels nahe der glomerulären Filtrationsrate (52 - 54). Der enterohepatische Kreislauf wurde für Ratten als niedrig eingestuft, bei Affen gab es allerdings Anzeichen für ein bedeutsames Ausmaß (52,53). Eine Metabolisierung von Gd-EOB-DTPA konnte bei Ratten, Hunden und Affen weder im Plasma, der Galle, noch im Urin festgestellt werden (52).

2.2.2 Pharmakodynamik

Gd-EOB-DTPA führt nach intravenöser Bolusgabe innerhalb der ersten Minuten zu einer deutlichen Zunahme der Signalintensität der Leber in T1-gewichteten Sequenzen. Das maximale Enhancement ist nach einer Gabe von 0,1 mmol/kg KG bereits nach 5 Minuten erreicht. Ein deutliches Enhancement bleibt in klinisch verwertbarem Ausmaß über mehrere Stunden erhalten und die Signalintensität der Leber ist z.B. bei einer Dosis von 0,03 mmol/kg KG erst nach 24 Stunden wieder nahe dem Ausgangswert (3,9,11,35).

Schon in initialen tierexperimentellen Studien wurde für den späteren klinischen Gebrauch eine geringere Dosis von Gd-EOB-DTPA gegenüber der für Gd-DTPA gängigen Dosis von 0,1 mmol/kg KG vermutet (9). Weiterhin haben MRT-Studien mit verschiedenen Dosisierungen eine nichtlineare Dosis-Wirkungs-Beziehung aufgedeckt. Bei Ratten wurde ein höheres Enhancement der Leber in Dosisbereichen um 0,01 - 0,06

mmol/kgKG als bei Gaben von 0,1 oder mehr mmol/kgKG gemessen (5,71). Bei Hunden wurde das maximale Enhancement mit Blutkonzentrationen von 0,02 - 0,03 $\mu\text{mol/ml}$ und mit Leberkonzentrationen von 1 - 2 $\mu\text{mol/g}$ Lebergewicht erreicht (4). Bei Studien zur Darstellung von hypovaskularisierten Lebertumoren zeigte sich bei fast allen Läsionen eine kurz andauernde und geringe Signalanreicherung in der Frühphase. Diese entsprach der Perfusionsphase der Läsionen und das Enhancement korrelierte mit dem jeweiligen Vaskularisierungsgrad. Das Zentrum des Tumors zeigte eine geringere Signalzunahme als die Peripherie. Es fand sich ein hervorragendes Läsion-Leber-Kontrast-Rausch-Verhältnis mit einem Maximum nach etwa 5 Minuten (Dosis: 0,03 und 0,1 mmol/kg KG), welches über lange Zeit signifikant erhöht blieb (11,35). Eine Ausnahme bilden hochdifferenzierte hepatozelluläre Karzinome, die mit einer verzögerten hepatozellulären Signalanreicherung in Spätaufnahmen einen positiven Kontrast aufweisen können. Bei einigen Tumoren konnte ein positiv kontrastierter Rand gesehen werden, der gut mit maligner Infiltration in der histologischen Auswertung korrelierte (35).

Während bei Ratten die abführenden Gallenwege gut dargestellt werden konnten, entsprechend der höheren biliären Exkretion, gelang dies bei Hunden nicht (4,31).

Die LD50 in Mäusen und Ratten stellte sich als relativ hoch heraus und liegt für beide bei etwa 7,5 - 10 mmol/kg KG. Eine Langzeittoxizität wurde nicht beobachtet (51,71). Andere Flüssigkeiten mit gleicher Osmolarität haben eine vergleichbare LD50. Der toxische Effekt scheint daher ausreichend durch die hohe Osmolarität begründet zu sein. Ein wesentlicher toxischer Effekt durch Metaboliten scheint nicht vorzuliegen

(71). In weiteren Studien bestätigte sich die gute Verträglichkeit in Dosisbereichen von 0,01 mmol/kg KG bis 0,25 mmol/kg KG (4,5,30,53). Bei einer Dosis von 0,5 mmol/kg KG und in geringerem Ausmaß auch bei einer Dosis von 0,3 mmol/kg KG konnten bei Ratten Veränderungen kardiovaskulärer Art, wie sie bei hochosmotischen Substanzen zu erwarten sind, beobachtet werden. So zum Beispiel die Senkung des systolischen arteriellen Druckes. Alle Veränderungen waren kurzfristig und reversibel. Derartige Effekte traten in ähnlichem Maße auch mit Gd-DTPA auf, von dem bereits eine gute Verträglichkeit im Routineeinsatz beim Menschen bekannt ist (30).

Das Kontrastmittels hat einen deutlichen choleretischen Effekt, der höchstwahrscheinlich durch einen osmotischen Gradienten in die Gallenkanälchen mit einer passiven Ultrafiltration von nachfolgendem Wasser hervorgerufen wird (4,30,55).

Der zeitliche Verlauf des Enhancements fokaler Leberläsionen bzw. pathologischen Lebergewebes gegenüber normalem Lebergewebe scheint wichtige Informationen über Leberzellfunktion, Vaskularisierungsgrad und auch Entität der Läsion zu beinhalten (31,34,55).

2.2.3 Besondere klinische Situationen (Cholestase, Hyperbilirubinämie; Niereninsuffizienz, Zustand nach Radiatio, Zustand nach Lebertransplantation)

Untersuchungen zur Verträglichkeit und Effektivität bei Cholestase zeigten eine nahezu vollständige Übernahme der Elimination durch die Nieren, wobei auch unter diesen Bedingungen keine Sättigungskinetik der renalen Ausscheidung festgestellt werden konnte. Lediglich die Eliminationshalbwertszeit war verlängert (8,32). Die Signalanreicherung der Leber war bei totaler Unterbindung des Gallenabflusses mit oder ohne

Hyperbilirubinämie vermindert und verzögert. In der Frühphase der totalen Gallenabflussstörung war die relative Signalanreicherung minimal, hingegen 4 Tage nach Ligatur des Ductus choledochus bei Ratten ausreichend hoch, um eine Leberdiagnostik zu ermöglichen. Ein bis zwei Wochen nach der totalen Gallenwegsobstruktion fand sich bei histologischem Nachweis von neu gebildeten Gallenwegen ein Kontrastmittelverhalten wie vor der Cholestase.

Auch bei fokaler Cholestase kam es zu verzögertem Signalanstieg in den betroffenen Bezirken, was die Möglichkeit einer Detektion fokaler Cholestase in Spätaufnahmen impliziert (34).

Studien zur kompetitiven Hemmung der hepatozellulären Aufnahme von Gd-EOB-DTPA mit Bromosulfophthalein, das wie das Kontrastmittel und auch Bilirubin über den Transporter für organische Anionen aufgenommen wird, führten zu einer nahezu kompletten Blockade der hepatobiliären Aufnahme des Kontrastmittels, weshalb ein ähnlicher Effekt durch Hyperbilirubinämie zu erwarten ist (9,34).

Bei der Unterbindung der renalen Ausscheidungsbahn konnte das Kontrastmittel vollständig eliminiert werden, indem es vermehrt hepatobiliär ausgeschieden wurde. Hier deutet sich die Möglichkeit einer geringeren Dosierung bei Niereninsuffizienz an (55).

Das klinische Problem, ob bereits tumorbestrahlte Patienten suffizient mit Gd-EOB-DTPA untersucht werden können, wurde in einer Studie mit halbseitig oder vollständig bestrahlten Lebern in Ratten untersucht. Es ließ sich bei den KM-Aufnahmen mit Gd-EOB-DTPA kein signifikanter Unterschied zu Untersuchungen an nichtbestrahlter Leber feststellen (10).

Die Frage nach der Anwendbarkeit nach Lebertransplantation zur Auffindung fokaler Leberläsionen, aber auch zur Funktionsdiagnostik und zur Früherkennung einer Abstoßungsreaktion war ein weiterer Gegenstand

tierexperimenteller Untersuchungen. Hier führte Gd-EOB-DTPA zwar zum gleichen Maximalwert für das Enhancement der Leber, jedoch nach allogener Transplantation zu verzögertem Anstieg der Signalintensität mit signifikant erhöhtem Enhancement nach 35 Minuten. Es ist zu vermuten, dass die Dynamik der Signalanreicherung Aufschlüsse über die Leberzellfunktion nach Lebertransplantation liefern kann (31).

2.3 Ergebnisse der Klinischen Studie der Phase I

Im Januar 1995 veröffentlichten Hamm B. et al. den Artikel "Phase I Clinical Evaluation of Gd-EOB-DTPA as a Hepatobiliary MR Contrast Agent: Safety, Pharmacokinetics, and MR Imaging" (17). Die Daten entstammen einer zweiteiligen Studie, die bei der Schering AG und in der Radiologischen Abteilung des Klinikums Benjamin-Franklin in Berlin durchgeführt worden ist.

Es wurden 60 gesunde, junge Männer untersucht.

In Teil I wurden 44 der Probanden in einer randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblind-Studie 4 Dosisgruppen (10, 25, 50 und 100 μmol Gd-EOB-DTPA/kg KG) und einer Plazebogruppe zugeordnet.

Umfangreiche laborchemische und klinische Untersuchungen konzentrierten sich auf kardiovaskuläre, hämatologische, renale und hepatobiliäre Auswirkungen der Kontrastmittelgabe.

In Teil II wurden 16 Probanden zusätzlich in einer einfach-verblindeten Studie den 4 Dosisgruppen (s.o.) zugeordnet und in einem 1,5 Tesla-MR-Gerät untersucht.

Es wurden T1-gewichtete Spin-Echo- und Gradienten-Echo-Sequenzen jeweils vor und mehrfach nach der Gabe des Kontrastmittels gemessen.

Während der ersten 10 Minuten nach Kontrastmittelgabe wurden mit einer Gradienten-Echo-Sequenz dynamische Messungen akquiriert.

Gd-EOB-DTPA kann als Bolus in eine periphere Vene gegeben werden.

Nach der Injektion zeigt sich in den ersten Minuten ein rascher Anstieg der Serumkonzentration und eine überlappend beginnende Ausscheidung. Eine

Stunde nach Kontrastmittelgabe sinkt die Serumkonzentration im Mittel auf 15% des 2-Minuten-Wertes ab. Die tierexperimentell ermittelte

Sättigungskinetik der hepatobiliären Ausscheidung konnte in dem

Dosisbereich 0,01 bis 0,1 mmol Gd-EOB-DTPA/kg KG nicht bestätigt

werden (4,5,17,52,54). Die Serumkonzentration-Zeit-Kurve zeigt einen

biexponentiellen Verlauf, der mit einem Zwei-Kompartimenten-System

vereinbar ist. Die Elimination geschieht beim Menschen in dem

untersuchten Dosisbereich dosisunabhängig zu etwa gleichen Teilen über

die Nieren und über die Leber. Dabei liegt die renale Clearance wie die

GFR bei etwa 120 ml/min

Nach einer Dosis von 10 μ mol Gd-EOB-DTPA/kg KG war bereits nach 12

Std. kein Kontrastmittel im Serum mehr nachweisbar; bei 25, 50 und 100

μ mol Gd-EOB-DTPA/kg KG nach 24 Stunden.

Die Studie zeigte keine schwerwiegenden Unverträglichkeitsreaktionen.

Klinisch mildere Nebenwirkungen wurden bei sieben von 32 Patienten

(22 %) beschrieben. Dieser Zahl stehen zwei von zwölf (17 %) milder

Nebenwirkungen in der Plazebogruppe gegenüber. Es fanden sich keine

Veränderungen der Laborparameter, einschließlich der Werte von

Bilirubin, Eisen und der Leberwerte. Außer minimalen Mengen einer

wahrscheinlich weniger lipophilen Verbindung im Harn, sind keine

weiteren Metaboliten im Harn, Stuhl und Serum festgestellt worden.

Bei den MR-Untersuchungen zeigte sich für die Leber ein steiler Anstieg

der Signalintensität in den ersten Minuten, gefolgt von einem weiteren,

langsameren Anstieg bis ca. 20 Minuten nach Kontrastmittelgabe. Darauf blieb die Signalintensität dosisabhängig bis 90 Minuten (bei 10 μmol Gd-EOB-DTPA/kg KG), bzw. bis mindestens 120 Minuten (bei 25, 50 und 100 μmol Gd-EOB-DTPA/kg KG) nach Kontrastmittelgabe konstant. Während ein dosisabhängiger Anstieg des Leberenhancements von 10 bis 50 μmol Gd-EOB-DTPA/kg KG zu beobachten war, erreichte das Enhancement der Leber bei 100 μmol Gd-EOB-DTPA/kg KG einen niedrigeren Wert als in der 50 μmol Gd-EOB-DTPA/kg KG-Gruppe (4,5). Nach sechs Stunden konnte bei den Dosisgruppen 50 und 100 μmol Gd-EOB-DTPA/kg KG noch eine erhöhte Signalintensität der Leber festgestellt werden, welche nach 24 Stunden für 50 μmol Gd-EOB-DTPA/kg KG und nach 48 Stunden für 100 μmol Gd-EOB-DTPA/kg KG nicht mehr nachzuweisen war. Die übrigen epigastrischen Organe, wie Milz, Pankreas und Vena cava inferior, zeigten einen nur kurz andauernden Signalanstieg, welcher gut mit der Perfusionsphase korrelierte.

2.4 Ergebnisse der Klinischen Studie der Phase IIa

Reimer P. et al. berichteten 1996 über die Ergebnisse einer Studie der klinischen Phase II des Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA (43). In einer randomisierten, doppelt verblindeten Studie wurden in der Radiologischen Abteilung der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster 33 Patienten mit fokalen Leberläsionen den Dosisgruppen 12,5, 25 und 50 μmol Gd-EOB-DTPA/kg KG zugeordnet und untersucht. Ziel der Studie war die Findung der niedrigsten effektiven Dosis für die Detektion fokaler Leberläsionen. Änderungen der Leber-Signalintensität und des Läsion-Leber-Kontrast-Rauschverhältnisses (KRV) wurden ermittelt. Zusätzlich wurden klinische Nebenwirkungen und Laborveränderungen untersucht.

Um den Nutzen verschiedener Sequenzen auszuwerten, wurden sowohl vor KM-Gabe, als auch 20 Minuten und 45 Minuten nach KM-Gabe folgende Sequenzen an einem 1,0 Tesla-MR-Gerät (Magnetom Impact; Siemens Medical Systems, Iselin, NJ) gemessen: T1-FLASH, T1-SE, T2-FSE (TE: 90 msec) und T2-FSE (TE: 158 msec), mit und ohne Fettsättigung. Die Auswertung ergab einen signifikanten Anstieg des Läsion-Leber-KRV bei Metastasen für T1-gewichtete FLASH, T1-gewichtete fettgesättigte FLASH und konventionelle SE-Aufnahmen 20 Minuten nach Kontrastmittelgabe. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Dosisgruppen. Das Läsion-Leber-KRV änderte sich nicht signifikant zwischen 20 und 45 Minuten, so daß innerhalb dieses Zeitintervalls die post-KM-Aufnahmen gemessen werden können. Das höchste Läsion-Leber-KRV konnte mit der atemgehaltenen T1-FLASH-Sequenz ohne Fettsättigung erzielt werden. Die konventionelle SE-Sequenz zeigte demgegenüber signifikant niedrigere Werte. Durch das Enhancement der Gallenwege und der Gallenblase konnten Gefäßstrukturen von fokalen Leberläsionen und extrahepatischen Strukturen besser abgegrenzt werden. T2-Sequenzen können wahlweise vor oder nach Kontrastmittelgabe gemessen werden, da kein signifikanter Unterschied der KRV-Werte vor und nach KM-Gabe besteht. Es zeigten sich keine klinisch relevanten Nebenwirkungen und keine signifikanten Änderungen der Laborparameter.

2.5 Studiendesign der Phase IIb

Die im Rahmen der Promotionsarbeit durchgeführte Studie war als eine multizentrische, doppelt verblindete, randomisierte, plazebokontrollierte Dosisfindungsstudie konzipiert, in der 4 Dosisgruppen von Gd-EOB-DTPA

(3,0, 6,0, 12,5 und 25 $\mu\text{mol Gd-EOB-DTPA/kg KG}$) und eine Placebogruppe verglichen wurden. Da in der vorherigen Studie der Phase IIa keine signifikanten Unterschiede zwischen den Dosisgruppen 12,5, 25 und 50 $\mu\text{mol Gd-EOB-DTPA/kg KG}$ gefunden werden konnten, sollte diese Studie die Frage nach der kleinsten effektiven Dosis klären.

Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mußten bei den Patienten innerhalb der letzten zwei Monate mittels Sonographie, CT/spiral-CT, CT-Angiographie (CTA), CT-Arterioporthographie (CTAP) oder MRT maximal fünf solide fokale Leberläsionen einer Ätiologie festgestellt worden sein. Zu den soliden fokalen Leberläsionen wurden gezählt: HCC, Metastasen, Adenome, FNH und Hämangiome. Es wurden nur dann Patienten mit mehr als fünf Läsionen zugelassen, wenn die Charakterisierung einer dieser Läsionen unsicher war, oder die Zahl oder Lokalisation weiterer Läsionen die weitere Behandlung des Patienten hätte beeinflussen können.

Ausgeschlossen wurden Patienten, deren Zustand oder deren Laborwerte mit hoher Wahrscheinlichkeit innerhalb des Beobachtungszeitraumes der Studie Veränderungen unterlegen wären. Weiterhin wurden Patienten ausgeschlossen, die nicht für alle Vor- oder Nachuntersuchungen im Rahmen der Studie zur Verfügung stehen könnten.

Patienten unter 18 Jahren, Schwangere und stillende Frauen, Patienten mit Kontraindikationen für MR-Untersuchungen und Patienten mit anaphylaktoiden Reaktionen in der Vorgeschichte wurden ebenfalls nicht zugelassen.

Alle Patienten mußten mindestens 24 Stunden vor der Untersuchung über den Charakter und den Ablauf dieser Studie aufgeklärt werden und eine schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme und zur MR-Tomographie geben. Jedes beteiligte Zentrum sollte mindestens 20 und höchstens 30 Patienten untersuchen. Um sicherzustellen, daß etwa die

Hälfte aller Patienten eines Zentrums Lebermetastasen, und etwa die andere Hälfte Läsionen anderer Genese hatte, wurde die randomisierte Liste in Zehnerblöcke aufgeteilt.

Jeder Zehnerblock bestand aus einer zufälligen Reihenfolge von jeweils zwei Zuteilungen zu einer der Dosisgruppen oder der Plazebogruppe. Jede Dosis und Plazebo waren also zwei Mal in jedem Zehnerblock vertreten. Der erste Zehnerblock war fortlaufend mit Patienten mit dem Verdacht auf Lebermetastasen zu belegen, der zweite fortlaufend mit Patienten, bei denen der Verdacht auf Läsionen anderer Genese bestand. Erst wenn einer der ersten beiden Zehnerblöcke vergeben worden war, durften weitere Patienten mit beliebiger Pathologie der dritten Zehnergruppe zugeordnet werden. Es war verpflichtend die ersten beiden Zehnerblöcke vollständig zu belegen.

2.6 Patientenkollektiv und Eingangsdiagnosen

Unter Beteiligung der dermatologischen, gynäkologischen, chirurgischen und der verschiedenen internistischen Abteilungen der Universitätsklinik Münster wurden 30 Patienten mit bekannten fokalen Leberläsionen, welche die Einschlusskriterien (siehe unter 2.5) erfüllten, untersucht.

Es handelte sich um 14 Männer und 16 Frauen. Ihr durchschnittliches Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug 57,6 Jahre, wobei sich die Alterspanne von 26 Jahren bis zu 73 Jahren erstreckte.

Der Anteil an Patienten für verschiedene Altersgruppen schlüsselt sich wie folgt auf: In der Altersgruppe 18 - 29 Jahre befanden sich 2 Patienten (7 %), in der Altersgruppe 30 - 39 Jahre 1 Patient (3 %), in der Altersgruppe 40 - 49 Jahre 2 Patienten (7 %), in der Altersgruppe 50 - 59 Jahre 12 Patienten

(40 %), in der Altersgruppe 60 - 69 Jahre 8 Patienten (27 %) und in der Altersgruppe 70 Jahre und älter 5 Patienten (17 %).

Innerhalb der letzten zwei Monate vor der MR-Untersuchung im Rahmen dieser Studie wurden 21 Patienten (70 %) sonographiert und 27 Patienten (90 %) computertomographisch untersucht. Dabei fanden sich bei 6 Patienten (20 %) Anzeichen einer Leberzirrhose und bei 2 Patienten (7%) Anzeichen einer Fettleber.

In 14 Fällen war die Eingangsdiagnose ein Verdacht auf eine Lebermetastasierung, in 9 Fällen die Verdachtsdiagnose eines HCC, in 4 Fällen eines Hämangioms, in 2 Fällen einer FNH, und in jeweils einem Fall einer Zyste und von Regeneratknoten. Letzterer wurde zum Ausschluß einer Metastasierung in die Studie aufgenommen. Bei einem Patienten wurde gleichzeitig ein Hämangiom und eine FNH vermutet.

Unter den Patienten mit Verdacht auf Lebermetastasen hatten 11 (79 %) in der Vorgeschichte einen malignen Tumor außerhalb der Leber und 6 Patienten (43 %) bereits eine bekannte Metastasierung. Die Primärtumoren waren ein kolorektales Karzinom n=3, ein Magenkarzinom n=2, ein Mammakarzinom n=2, ein malignes Melanom n=1, ein Ovarialkarzinom und Magenkarzinom n=1, ein neuroendokrin differenzierter Tumor n=1 und ein Plattenepithelkarzinom der Vulva n=1. Bei den Patienten mit der Eingangsdiagnose eines hepatozellulären Karzinoms war in 3 Fällen (33 %) diese Diagnose zuvor bereits histologisch gesichert worden, in einem Fall auch eine extrahepatische Metastasierung. Sechs Patienten (67 %) hatten eine bekannte Leberzirrhose, eine davon primär biliär und 2 Patienten hatten zusätzlich eine Hepatitis C. Ein Patient hatte eine bekannte Hämochromatose ohne Zirrhosezeichen.

Zwei Patienten, bei denen ein maligner, extrahepatischer Tumor in der Vorgeschichte bekannt war (malignes Melanom und Magenkarzinom je n=1), wurden mit dem Verdacht auf ein Hämangiom, bzw. dem Verdacht auf eine Leberzyste in die Studie aufgenommen.

2.7 Diagnosesicherung

In 14 Fällen (47 %) erfolgte ein histologischer Nachweis der Ätiologie der jeweiligen Läsion, davon in 5 Fällen durch eine Leberteilektomie, in 6 Fällen durch eine transkutane Biopsie und in 3 Fällen durch eine Lebertransplantation. Auf die Läsionstypen übertragen wurden 90 % der HCC histologisch gesichert, 25% der Hämangiome und 25 % der Metastasen. In den Fällen, in denen auf eine Histologie verzichtet wurde, war eine gutartige Läsion in 3 Fällen bildgebend hinreichend gesichert, bei 3 Patienten wurde wegen des schlechten Allgemeinzustandes auf weitere invasive Maßnahmen verzichtet. Bei 2 der zuletzt genannten Patienten bestand der V.a. Metastasen, bei einem Patienten der V.a. ein HCC. In 5 Fällen wurde die Verdachtsdiagnose auf andere Weise bestätigt. In einem Fall durch einen typischen intraoperativen Untersuchungsbefund von intrahepatischen Metastasen, in einem weiteren Fall durch eine histologisch gesicherte HCC-Metastase bei V.a. HCC, in einem Fall durch eine histologisch gesicherte Lymphknotenmetastase des Leberhilus bei V.a. intrahepatische Metastasen, in 2 Fällen durch eine bildgebende Progredienz der Leberläsionen bei bekannter Metastasierung.

Bei einem Patienten wurden 2 Läsionstypen getrennt voneinander ausgewertet. In 2 Fällen wurden abschließend keine fokalen Leberläsionen gefunden. Diese Patienten wurden aus der Auswertung der

läsionsabhängigen Berechnungen herausgenommen, für die Leber-SRV-Auswertung jedoch mit berücksichtigt.

2.8 Primärvariable der Gesamtstudie

Als primäre Variable dieser Studie sollte untersucht werden, inwieweit die diagnostische Sicherheit des Untersuchers nach Kenntnis der Klinik und Vorbefunde und insbesondere der Prä-KM-MRT-Aufnahmen durch die Kontrastmittel-MRT mit Gd-EOB-DTPA verändert wird.

Da sich die vorliegende Promotionsschrift mit der Detektion von Leberläsionen befaßt, möchte ich auf die primäre Variable der Gesamtstudie nicht weiter eingehen.

2.9 Untersuchungsablauf und Patientenmonitoring

Vor der MR-Untersuchung fand eine Anamnese und eine körperliche Untersuchung statt. Die Messung des Blutdrucks und der Pulsfrequenz (Vitalparameter) war stets Bestandteil dieser Untersuchung. Aufgrund der vor der MR-Untersuchung zur Verfügung stehenden Informationen stellte der Untersucher die Eingangsdiagnose.

Vor der MR-Untersuchung wurde dem Patienten eine intravenöse Verweilkanüle (18 - 20 Gauge) in eine periphere Vene gelegt. Es wurde eine Blut- und eine Urinprobe genommen. Die Vitalparameter wurden erneut gemessen und dem Patienten wurde eine magnetfeldkompatible Blutdruckmanschette und die Body-Phased-Array-Spule angelegt. Dann wurde der Patient zur ersten Sequenz, dem "body-scout", in dem Magneten positioniert und verblieb dort für den gesamten Untersuchungszeitraum. Nach dem „body-scout“ legten die Untersucher die zu untersuchenden

Schichten fest. Die Untersuchungssequenzen begannen mit den Nativsequenzen.

Für die dynamischen Aufnahmen wurde ein Bereich von 5 Schichten ausgewählt, der dem Untersucher nach Einsicht in die Nativaufnahmen repräsentativ für die Primärindikation erschien. Es wurden Nativaufnahmen der Dynamiksequenz erstellt. Dann wurde das Kontrastmittel im Bolus gespritzt und mit 10 ml Kochsalzlösung gespült. Der Patient wurde dabei mittels Videokamera und Sprechanlage überwacht. In dem Moment der Kontrastmittelgabe wurde mit den weiteren Aufnahmen der Dynamiksequenz fortgefahren. Der Blutdruck und die Pulsfrequenz wurden direkt nach der Dynamiksequenz erneut gemessen.

20 und 45 Minuten nach Kontrastmittelgabe wurden weitere Sequenzen gemessen.

Die Patienten wurden 4 Stunden und 24 Stunden nach der MR-Untersuchung untersucht, der Blutdruck und die Pulsfrequenz gemessen und Blutproben entnommen. Nach 24 Stunden wurde außerdem eine Urinprobe gewonnen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Die laborchemischen Untersuchungen umfassten im einzelnen:

Hämatologie: Hämoglobin, Erythrozytenzahl, Leukozytenzahl, Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, MCV, Hämatokrit

Klinische Chemie: γ -GT, direktes Bilirubin (wenn der Ausgangswert erhöht war), Bilirubin gesamt, Alkalische Phosphatase, Laktat Dehydrogenase, Kreatinin, Gesamteiweis, Albumin, Natrium, Kalium, Eisen, Cholinesterase, Amylase

Urin-Analyse: Gesamteiweis, Leukozytenzahl, Erythrozytenzahl, Albumin

2.10 MRT-Gerät, Meßprotokoll und Pulssequenzen

2.10.1 MRT-Gerät

Für alle Untersuchungen wurde ein "Magnetom Impact Expert®"-MR-Gerät mit einer Feldstärke von 1,0 Tesla verwendet. Dieses MRT-Gerät war zum Zeitpunkt der Untersuchung mit einem 15 mT/m Gradientensystem ausgestattet und arbeitete mit der Software-Version "Numaris/3 VA18". Verwendet wurde eine Body-Phased-Array-Spule.

2.10.2 Messprotokoll

Alle 30 Patienten wurden nach dem selben Meßprotokoll und mit konstanten Schichtparametern untersucht: einer Schichtdicke von 8 mm, einem 25%igen Schichtabstand (2 mm). In allen Sequenzen wurden kranial und kaudal frequenzselektive Vorsättigungspulse angewandt.

T1 Body-Scout

- Nativ:*
- 1) T2 TSE (TR4600/TE83,165) axial
 - 2) T1 FLASH INPHASE (TR150,5/TE6,5/FW80°) axial
 - 3) T1 FLASH (TR169,6/TE5,0/FW70°) axial
 - 4) T1 FSFLASH (TR153,5/TE6,0/FW70°) axial

- Dynamik:*
- T1 GRE FLASH (TR106/TE5,0/FW70°) axial
- Dynamik-Probemessung

KM-Injektion mit sofortiger Fortführung der Dynamik-Aufnahmen nach 0, 15, 45 und 90 Sekunden; 2, 3, 4, 5, 8 und 10 Minuten

- 20 min post KM:*
- 1) T2 TSE (TR4600/TE83,165) axial
 - 2) T1 FLASH INPHASE (TR150,5/TE6,5/FW80°) axial
 - 3) T1 FLASH (TR169,6/TE5,0/FW70°) axial
 - 4) T1 FSFLASH (TR153,5/TE6,0/FW70°) axial
 - 5) T1 FLASH (TR169,6/TE5,0/FW70°) coronar

- 45 min post KM:*
- 1) T1 FLASH INPHASE (TR150,5/TE6,5/FW80°) axial
 - 2) T1 FLASH (TR169,6/TE5,0/FW70°) axial
 - 3) T1 FSFLASH (TR153,5/TE6,0/FW70°) axial
 - 4) T1 FLASH (TR169,6/TE5,0/FW70°) coronar

2.10.3 Pulssequenzen und Sequenzparameter

- 1) T2 TSE (TR4600/TE83,165) axial

Bei 3 Datenakquisitionen, einer Matrix von 252 x 256 (98%), einer Pixel-Größe von 1,43 x 1,41 mm und einem Meßfeld (FOV) von 360 mm wurden 17 Schichten in 6:31 Minuten aufgenommen.

2) T1 FLASH INPHASE (TR150,5/TE6,5/FW80°) axial

Bei einer Datenakquisition, einer Matrix von 129 x 256 (67%), einer Pixel-Größe von 2,09 x 1,41 mm und einem FOV von 360 mm wurden 7 Schichten in 19,7 sec aufgenommen.

2) T1 FLASH (TR169,6/TE5,0/FW70°) axial

Bei einer Datenakquisition, einer Matrix von 128 x 256 (50%), einer Pixel-Größe von 2,81 x 1,41 mm und einem FOV von 360 mm wurden 8 Schichten in 22 sec aufgenommen. Zum Zeitpunkt der Studie hatte diese T1-Flash-Sequenz die kürzest mögliche TE-Zeit.

3) T1 FSFLASH (TR153,5/TE6,0/FW70°) axial

Bei einer Datenakquisition, einer Matrix von 128 x 256 (50%), einer Pixel-Größe von 2,81 x 1,41 mm und einem FOV von 360 mm wurden 5 Schichten in 19,9 sec aufgenommen.

2.11 Bildauswertung

2.11.1 Quantitative Bildauswertung

Die quantitative Bildauswertung wurde ausschließlich von mir ohne Kenntnis der Kontrastmitteldosis durchgeführt. Nach der Methode des ROI-Messverfahrens (ROI = region of interest) wurden Signalwerte einer für typisch befundenen Läsion, der gesunden Leber, der Umgebung des Patienten, der Aorta, der Vena cava inferior, der Vena portae und einer Lebervene gemessen. Bei dem ROI-Messverfahren wird ein in der Größe und Position gleichbleibender Meßkreis positioniert und die mittlere Signalstärke innerhalb des Meßkreises und ihre Standardabweichung bestimmt. Innerhalb der Läsion wurde der Meßkreis möglichst groß

gewählt. In der Leber wurde darauf geachtet, einen homogenen Bereich in Phasenkodierrichtung zur gemessenen Läsion auszumessen. Der Hintergrund wurde in Phasenkodierrichtung und Frequenzkodierrichtung gemessen. Aus den gemessenen Signalintensitäten und Standardabweichungen wurden die quantitativen Bildparameter wie folgt berechnet:

SI = Signalintensität

SD = Standardabweichung

HG = Hintergrund

SRV = Signal-Rausch-Verhältnis = SI / SD_{HG}

Enhancement_{X MIN POST KM} = $100 \times (SI_{X MIN POST KM} - SI_{PRAE KM}) / SI_{PRAE KM}$

KRV = Kontrast-Rausch-Verhältnis = $|SI_{LÄSION} - SI_{LEBER}| / SD_{HG}$

Entscheidend für die statistische Auswertung der quantitativen Bildparameter hinsichtlich der Detektion fokaler Leberläsionen war das Kontrast-Rausch-Verhältnis, das einen wesentlichen quantitativen Parameter für die Detektion darstellt.

2.11.2 Qualitative Bildauswertung

Die qualitative Bildauswertung wurde von zwei radiologischen Fachärzten im Konsensus durchgeführt. In zeitlich voneinander getrennten Sitzungen werteten sie zunächst die Sequenzen vor Kontrastmittelgabe, dann die von 20 Minuten und zuletzt die von 45 Minuten nach Kontrastmittelgabe aus. In der Auswertung berücksichtigt wurden Anzahl, Größe und Lokalisation von Läsionen innerhalb der Leber. Weiterhin Sichtbarkeit, Abgrenzbarkeit und Kontrastierung der Läsionen ("visualization, delineation, contrast").

Die zuletzt genannten Kategorien wurden jeweils bewertet mit "verbessert", "unverändert" und "verschlechtert". Die Verbesserung wurde näher bezeichnet mit "minimal", "moderat", "gut" und "exzellent". In jeder Sitzung waren die Bilder nach Patient und Sequenz geordnet, aber in je unterschiedlicher und von der gegebenen Kontrastmitteldosis unabhängigen Reihenfolge. Die Untersucher hatten keine Informationen über den Namen des Patienten, die Parameter der Sequenzen, sowie der gegebenen Kontrastmittelmenge. In je eine Tabelle pro Sitzung und Patient notierten die Untersucher die Anzahl der gefundenen Läsionen. Dabei führten sie die Anzahl der Läsionen für die acht Lebersegmente und drei Läsionsgrößen (kleiner 1 cm, 1 bis 3 cm, und größer 3 cm) getrennt auf. Gleichzeitig wurden die Läsionen auf schematisierten Zeichnungen von axialen Leberschnittbildern eingezeichnet, um eine spätere Zuordnung zu vereinfachen.

Weiterhin wurde die diagnostische Sicherheit des Radiologen vor Kontrastmittelgabe unter Kenntnis der Voruntersuchungen von ihm in „nicht vorhanden“, „niedrig“, „moderat“ und „hoch“ eingeteilt; nach Kontrastmittelgabe in „verbessert“, „unverändert“ und „verschlechtert“.

2.12 Statistische Methoden

Die statistischen Methoden wurden in Zusammenarbeit mit dem AOR Dr. H.–J. Heinecke des Institutes für Medizinische Informatik und Biomathematik des Universitätsklinikums Münster ausgewählt. Als Software wurde SPSS für Windows NT mit der Landeslizenz 9.99, Regionales Rechenzentrum der Universität zu Köln, benutzt.

Zur Auswertung des Signal-Rausch-Verhältnisses (SRV) der Leber wurden alle 30 Patienten zur Auswertung zugelassen. Nach einer Einteilung der

Daten in Dosis- und Pulssequenzgruppen erfolgte die Auswertung im Paarvergleich nach der exakten Methode von Wilcoxon. Es wurde einseitig die Hypothese überprüft, ob das SRV nach 20 Minuten gegenüber dem Ausgangswert, und ob der Wert nach 45 Minuten gegenüber dem Ausgangswert erhöht ist. In einem zweiseitigen Test wurde mit der gleichen statistischen Methode nach einem signifikanten Unterschied zwischen den Werten nach 20 Minuten und nach 45 Minuten gefahndet. In gleicher Weise wurde das Läsion-Leber-Kontrast-Rausch-Verhältnis statistisch untersucht. Für die Auswertung fielen jedoch 2 Patienten (25µmol Gd-EOB-DTPA/kgKG) heraus, bei denen letztendlich keine fokalen Läsionen gesehen worden sind, ein Patient (25µmol Gd-EOB-DTPA/kgKG) mit 2 verschiedenen Läsionen kommt in der Statistik doppelt vor, so daß 29 Fälle ausgewertet werden konnten.

Weiter wurde unter Einschluß aller 30 Patienten untersucht, ob Änderungen des Enhancements signifikant mit der Kontrastmitteldosis korrelieren. Hierzu wurde der nichtparametrische Test für K unabhängige Stichproben nach Kruskal-Wallis verwandt. Im Paarvergleich wurde zweiseitig nach der exakten Methode von Wilcoxon das Enhancement nach 20 Minuten mit dem nach 45 Minuten verglichen.

Die Detektion fokaler Läsionen wurde tabellarisch dargestellt. Wie oben wurde der Wert nach Kontrastmittelgabe mit dem Ausgangswert mit der exakten Methode von Wilcoxon verglichen. Wegen der Fülle von Einflussfaktoren konnten nur die Summen der gefundenen Läsionen unabhängig von der Läsionsgröße und der gegebenen Kontrastmitteldosis für jede Sequenz im Paarvergleich untersucht werden. Eine Unterteilung nach der Ätiologie in zwei Gruppen (Metastasen oder Primärtumoren) war jedoch möglich. Die Gesamtzahlen der gesehenen Läsionen vor und nach Kontrastmittelgabe entstehen aus der Summe der maximal gesehenen

Läsionen der einzelnen Größengruppen. Die Bewertungsschemen der Radiologen zur qualitativen Bildauswertung wurden mit dem oben genannten Test nach Kruskal-Wallis getestet. Dazu wurde die Zunahme des Urteils "verbessert" in den Kategorien "Kontrast", "Abgrenzbarkeit" und "Erkennbarkeit", und auch das Ausmaß der Verbesserung auf ihre Dosisabhängigkeit überprüft. Auf gleiche Weise wurde die Dosisabhängigkeit der diagnostischen Sicherheit der Radiologen überprüft.

2.13 Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten und akute Zwischenfälle

Sollten im Verlauf der Studie unvorhergesehene Ereignisse ("adverse events") auftreten, die laut Versuchsprotokoll definiert sind als "jede Krankheit, jedes Zeichen oder Symptom (einschließlich Laborveränderungen...) oder ungünstige Veränderung der Klinik eines Patienten, die nach dem Start der Studienuntersuchung aufgetreten ist, oder zu einer weiteren Verschlechterung geführt hat, ob für kontrastmittelabhängig gehalten oder nicht...", wurden diese mit Hilfe eines bestimmten Schemas im Versuchsprotokoll festzuhalten. Dieses Schema umfasst neben Angaben über Dauer und Spezifizierung eine Klassifikation der Intensität ("mild", "moderate", "severe") und die Beurteilung seitens des Untersuchers, ob dieses Ereignis durch die Testsubstanz verursacht wurde oder nicht ("not..", "unlikely..", "possibly..", "probably..", "definitely related to study drug"). Darüber hinaus ist in schweren Fällen (notwendige lebensrettende Therapie, Verlängerung des Klinikaufenthaltes, bleibende Schäden, Symptom durch Überdosierung, mit dem Auftreten maligner Erkrankungen assoziiert, mit dem Auftreten kongenitaler Störungen assoziiert, Tod) umgehend die Prüfbehörde zu informieren.

3. Ergebnisse

3.1 Endgültige Diagnosen

Als endgültige Diagnose wurde in 11 Fällen Lebermetastasen gestellt, in 10 Fällen die eines hepatozellulären Karzinoms, in 4 Fällen die eines Hämangioms, in 2 Fällen die einer FNH und in jeweils einem Fall die einer Zyste und die eines Caroli-Syndroms (erweiterte Gallengänge als Läsion). In 2 Fällen wurden keine fokalen Leberläsionen gefunden. Bei einem dieser Patienten war vor der Studie die Differentialdiagnose Regenerationsknoten bei einer Leberzirrhose in Betracht gezogen worden. Diese Diagnose wurde histologisch gesichert.

In 28 Fällen bestätigte sich die Eingangsdiagnose. Lediglich in der Gruppe der Patienten mit der Eingangsdiagnose einer Metastasierung bekamen 3 von 14 Patienten (21%) eine andere Enddiagnose, und zwar jeweils einmal die eines Caroli-Syndroms und einmal die eines hepatozellulären Karzinoms, und in einem Fall wurde der Verdacht auf fokale Leberläsionen fallengelassen (siehe oben).

3.2 Signal-Rausch-Verhältnis (SRV) der Leber

Die Signalintensität, sowie das SRV der Leber nahm bei den T1-gewichteten Sequenzen dosisabhängig zu, die T2-gewichteten Sequenzen blieben relativ unbeeinflusst von der Kontrastmittelgabe (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: SRV der T2-gewichteten Sequenzen

Mittelwert und Standardabweichung

Pulssequenzen	vor KM-Gabe	20 Minuten nach KM-Gabe			
		3,0 μmol/kg	6,0 μmol/kg	12,5 μmol/kg	25 μmol/kg
T2 TSE (4600/83) axial	16,2 ± 5,2 n=29	13,1 ± 3,4 n=6	19,7 ± 7,4 n=6	17,1 ± 5,5 n=6	13,4 ± 2,9 n=6
T2 TSE (4600/165) axial	8,0 ± 1,3 n=29	6,8 ± 1,8 n=6	9,2 ± 2,9 n=6	9,3 ± 3,3 n=6	6,5 ± 0,5 n=6

In der Dosisgruppe 12,5 μmol Gd-EOB-DTPA/kg KG waren die SRV-Werte für alle T1-gewichteten Sequenzen sowohl nach 20, als auch nach 45 Minuten auf einem Niveau von $p < 0,05$ signifikant gegenüber ihrem jeweiligen Ausgangswert erhöht. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten nach 20 Minuten und nach 45 Minuten bestand nicht (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: SRV der T1-gewichteten Sequenzen

Mittelwert und Standardabweichung

Pulssequenzen	vor KM-Gabe	20 Minuten nach KM-Gabe				45 Minuten nach KM-Gabe			
		3,0 μmol/kg	6,0 μmol/kg	12,5 μmol/kg	25 μmol/kg	3,0 μmol/kg	6,0 μmol/kg	12,5 μmol/kg	25 μmol/kg
T1 FLASH INPHASE (150,5/6,5/80°) axial	35,3 ± 8,6 n=30	36,9 ± 5,4 n=6	34,5 ± 23,0 n=6	<u>48,4 ± 8,3</u> n=6	48,8 ± 9,2 n=6	34,3 ± 3,9 n=6	38,4 ± 14,0 n=6	<u>53,7 ± 8,6</u> n=6	<u>50,4 ± 14,5</u> n=6
T1 FLASH (169,6/5,0/70°) axial	46,3 ± 10,4 n=30	<u>56,1 ± 6,9</u> n=6	44,2 ± 10,2 n=6	<u>69,7 ± 22,5</u> n=6	<u>72,1 ± 10,5</u> n=6	<u>54,6 ± 11,0</u> n=5	49,5 ± 16,3 n=6	<u>74,1 ± 20,2</u> n=6	<u>71,2 ± 16,6</u> n=6
T1 FS FLASH (153,5/6,0/70°) axial	40,5 ± 9,4 n=30	<u>49,4 ± 15,2</u> n=6	47,2 ± 7,1 n=5	<u>54,3 ± 10,0</u> n=6	<u>77,4 ± 19,2</u> n=6	40,6 ± 12,2 n=6	<u>42,1 ± 13,9</u> n=6	<u>59,4 ± 9,4</u> n=6	<u>67,9 ± 18,3</u> n=6

"fett + unterstrichen" bedeutet signifikant mit $P < 0,05$ nach "Wilcoxon exakt" im Vergleich zum prae-KM-Wert

In der Dosisgruppe 25 µmol Gd-EOB-DTPA/kg KG war nach 20 Minuten das SRV in 2 Sequenzen signifikant erhöht, in der Sequenz T1-FLASH-INPHASE nicht. Nach 45 Minuten waren in allen 3 T1-gewichteten Sequenzen die SRV-Werte signifikant erhöht ($p < 0,05$). Vereinzelt kamen Erhöhungen des SRV der Leber auch in den Dosisgruppe 6,0 und 3,0 µmol Gd-EOB-DTPA/kg KG vor.

3.3 Enhancement der Leber

Als weiterer Indikator für die Signalanreicherung im Lebergewebe wurde das Enhancement untersucht. Wie in den Diagrammen 1 und 2 (siehe 6.1) dargestellt ist, zeigte sich in den T2-gewichteten Aufnahmen keine Tendenz einer Signal Zu- oder Abnahme. Dagegen fand man bei allen T1-gewichteten Sequenzen einen deutlichen dosisabhängigen Anstieg des Enhancements. Die Dosisabhängigkeit war für alle T1-gewichteten Sequenzen auf einem Niveau von $p < 0,01$ signifikant (siehe Tabelle 3 und Abbildung 1 auf Seite 30, sowie Diagramme 1 und 2, Abschnitt 6.1).

Tabelle 3: Enhancement der axialen T1-gewichteten Sequenzen
20 und 45 Minuten nach KM-Gabe

Mittelwert und Standardabweichung

Pulssequenzen	20 min nach KM-Gabe				45 min nach KM-Gabe			
	3,0 µmol/kg	6,0 µmol/kg	12,5 µmol/kg	25 µmol/kg	3,0 µmol/kg	6,0 µmol/kg	12,5 µmol/kg	25 µmol/kg
T1 FLASH INPHASE (150,5/6,5/80°) axial	17,1 ± 2,6 n=6	14,9 ± 3,1 n=6	48,8 ± 5,7 n=6	53,4 ± 4,9 n=6	15,1 ± 1,7 n=6	16,2 ± 2,9 n=6	52,3 ± 4,4 n=6	54,9 ± 4,5 n=6
T1 FLASH (169,6/5,0/70°) axial	12,5 ± 2,7 n=5	14,8 ± 4,5 n=6	43,5 ± 4,1 n=6	46,2 ± 4,3 n=6	9,4 ± 3,5 n=5	15,2 ± 4,3 n=6	41,3 ± 5,4 n=6	48,6 ± 4,2 n=6
T1 FSFLASH (153,5/6,0/70°) axial	16,4 ± 4,7 n=6	34,0 ± 3,0 n=5	46,8 ± 5,4 n=6	49,9 ± 6,8 n=6	14,2 ± 4,8 n=6	28,6 ± 2,9 n=5	46,8 ± 4,9 n=6	48,2 ± 8,5 n=6

Signifikante Zunahme des Enhancement mit steigender Dosis nach Kruskal-Wallis mit $P < 0,01$

Abbildung 1 A - F

A



B



C



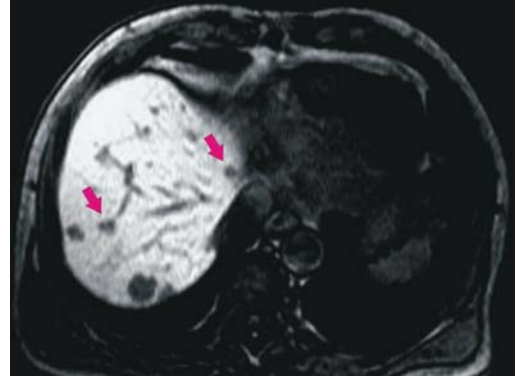
D



E



F



Vergleich des Leberenhancements bei steigender Dosierung von Gd-EOB-DTPA bei 3 Patienten mit Lebermetastasen colorektaler Karzinome. Prae-KM (A) und 45 min post-KM (B) nach einer Dosis von 6 μmol Gd-EOB-DTPA/kg KG. Prae-KM (C) und 45 min post-KM (D) nach einer Dosis von 12,5 μmol Gd-EOB-DTPA/kg KG. Prae-KM (E) und 45 min post-KM (F) nach einer Dosis von 25 μmol Gd-EOB-DTPA/kg KG; hier konnten mehr kleine Läsionen erkannt werden als prae-KM.

Ein deutlicher Sprung stellt sich von der Dosisgruppe 6,0 zur Gruppe 12,5 $\mu\text{mol Gd-EOB-DTPA/kg KG}$ dar, der Unterschied zwischen Dosisgruppe 12,5 und 25 $\mu\text{mol Gd-EOB-DTPA/kg KG}$ ist dagegen kaum zu erkennen, für eine statistische Signifikanz reicht die Anzahl der Werte in beiden Fällen nicht. Diese Beobachtung bestätigte sich in den Gesamtdaten der multizentrischen Studie. Für eine T1-gewichtete GRE-Sequenz zeigte sich in der Auswertung der Daten 20 Minuten post KM eine dosisabhängige Zunahme des Enhancements um 200 % von 6,0 auf 12,5 $\mu\text{mol Gd-EOB-DTPA/kg KG}$, jedoch nur um 7 % von 12,5 auf 25 $\mu\text{mol Gd-EOB-DTPA/kg KG}$. Ähnlich verhielt es sich bei den Werten nach 45 Minuten. Die Zunahme von 6,0 auf 12,5 $\mu\text{mol Gd-EOB-DTPA/kg KG}$ betrug 130 %, die Zunahme von 12,5 auf 25 $\mu\text{mol Gd-EOB-DTPA/kg KG}$ ebenfalls 7 % (8).

Ein signifikanter Unterschied zwischen dem Untersuchungszeitpunkt 20 Minuten und 45 Minuten nach Kontrastmittelgabe besteht nicht.

3.4 Läsionsdetektion

3.4.1 Kontrast-Rausch-Verhältnis (KRV) zwischen Läsion und Leber

Das KRV der Leberläsionen in der Dosisgruppe 12,5 $\mu\text{mol Gd-EOB-DTPA/kg KG}$ ist in den T1-gewichteten Sequenzen 20 Minuten und auch 45 Minuten nach Kontrastmittelgabe signifikant ($p < 0,05$) gegenüber ihrem jeweiligen Ausgangswert erhöht (siehe Tabelle 4, Seite 32; und Abbildung 1 unter 3.3 auf Seite 30). In der Dosisgruppe 25 $\mu\text{mol Gd-EOB-DTPA/kg KG}$ waren die KRV-Werte in allen T1-gewichteten Sequenzen ebenfalls nach 20 Minuten und 45 Minuten deutlich über ihren Ausgangswert erhöht. In der Dosisgruppe 6,0 $\mu\text{mol Gd-EOB-DTPA/kg KG}$ waren die KRV-Werte in 1 der 3 T1-gewichteten Sequenzen nach 45

Minuten signifikant erhöht, keine bereits nach 20 Minuten. In der Dosisgruppe 3,0 $\mu\text{mol Gd-EOB-DTPA/kg KG}$ und der Placebogruppe gab es keine signifikanten Änderungen (siehe Diagramme 3 bis 5 unter Abschnitt 6.2).

Tabelle 4: KRV der T1-gewichteten Sequenzen

Mittelwert und Standardabweichung

Pulssequenzen	vor KM-Gabe	20 Minuten nach KM-Gabe				45 Minuten nach KM-Gabe			
		3,0 $\mu\text{mol/kg}$	6,0 $\mu\text{mol/kg}$	12,5 $\mu\text{mol/kg}$	25 $\mu\text{mol/kg}$	3,0 $\mu\text{mol/kg}$	6,0 $\mu\text{mol/kg}$	12,5 $\mu\text{mol/kg}$	25 $\mu\text{mol/kg}$
T1 FLASH INPHASE (150,5/6,5/80°) axial	10,7 \pm 6,3 n=29	11,1 \pm 5,7 n=6	14,1 \pm 3,8 n=6	<u>17,2 \pm 4,4</u> n=6	<u>18,3 \pm 4,7</u> n=5	11,0 \pm 5,8 n=6	16,4 \pm 3,0 n=6	<u>19,8 \pm 4,1</u> n=6	17,8 \pm 6,3 n=5
T1 FLASH (169,6/5,0/70°) axial	11,6 \pm 6,6 n=29	15,5 \pm 9,2 n=6	11,9 \pm 3,0 n=6	<u>23,1 \pm 5,1</u> n=6	20,1 \pm 4,9 n=5	15,5 \pm 10,7 n=5	13,6 \pm 2,9 n=6	<u>28,2 \pm 7,5</u> n=6	20,4 \pm 7,2 n=5
T1 FS FLASH (153,5/6,0/70°) axial	10,0 \pm 6,5 n=29	15,1 \pm 10,0 n=6	13,6 \pm 2,4 n=5	<u>17,2 \pm 3,6</u> n=6	<u>27,6 \pm 8,9</u> n=5	12,4 \pm 8,3 n=6	<u>13,7 \pm 2,4</u> n=6	<u>19,9 \pm 4,9</u> n=6	<u>26,6 \pm 6,2</u> n=5

"fett + unterstrichen" bedeutet signifikant mit $P < 0,05$ nach "Wilcoxon exakt" im Vergleich zum prae-KM-Wert

Bei den T2-gewichteten Sequenzen zeigten sich keine Tendenzen der Zu- oder Abnahme des Enhancements nach Kontrastmittelgabe.

3.4.2 Detektion von Läsionen verschiedener Größe

In den fünf Dosisgruppen waren jeweils eine unterschiedliche Gesamtzahl an Läsionen vorhanden. Da die genaue Anzahl der Läsionen nicht bekannt ist, wird in dieser Darstellung als Bezugsgröße die maximale Anzahl von Läsionen einer Größengruppe genommen, die durch die Zusammenschau der verwendeten bildgebenen Verfahren gefunden wurde (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Anzahl der fokalen Leberläsionen

	< 1 cm	1 - 3 cm	> 3 cm	alle Größen
Primärtumor	10	19	15	44
Metastase	27	42	13	82
gesamt	37	61	28	126

In Tabelle 7 (siehe 6.3) sind die Summen der lokalisierten Läsionen für die Dosisgruppen und die Größengruppen dargestellt.

Im einzelnen waren vor Kontrastmittelgabe in der Placebogruppe 14 Läsionen gesehen worden, in der 3,0 µmol Gd-EOB-DTPA/kg KG-Gruppe 21, in der 6,0 µmol Gd-EOB-DTPA/kg KG-Gruppe 11, in der 12,5 µmol Gd-EOB-DTPA/kg KG-Gruppe 27 und in der 25 µmol Gd-EOB-DTPA/kg KG-Gruppe 25. Insgesamt waren somit vor KM-Gabe 98 Läsionen gesehen worden. Davon waren 16 Läsionen (16,3%) < 1 cm, 56 Läsionen (57,1%) 1 - 3 cm und 26 Läsionen (26,5%) > 3 cm.

Nach Kontrastmittelgabe wurden insgesamt 126 Läsionen sichtbar, 30% mehr als prae-KM, davon 37 (29%) < 1 cm, 62 (49%) 1 - 3 cm und 28 (22%) > 3 cm. Vergleicht man die Größengruppen getrennt voneinander werden nach KM-Gabe 131% mehr Läsionen < 1 cm gesehen, 10,7% mehr Läsionen der Größe 1 - 3 cm und 7,7% mehr Läsionen > 3 cm. Eine Signifikanz der Zunahme erkennbarer kleiner Läsionen läßt sich bei der geringen Fallzahl nicht berechnen (siehe auch Abbildung 1 unter 3.3 auf Seite 30).

Von 126 Läsionen konnten vor KM-Gabe 83 Läsionen (66%) mit der T2-TSE-TE83-Sequenz lokalisiert werden, mit der T2-TSE-TE165-Sequenz 77 (61%), mit der T1-FLASH-INPHASE-Sequenz 91 (72%), mit der T1-FLASH-axial-Sequenz 92 (73%) und mit der T1-FS-FLASH-Sequenz 87 (69%). Es zeigt sich, dass die Detektion in den T1-gewichteten Sequenzen

vor Kontrastmittelgabe den T2-gewichteten Sequenzen in dieser Studie in etwa entspricht. Ein signifikanter Unterschied besteht nicht. Während sich nach Kontrastmittelgabe bei den T2-gewichteten Sequenzen kein signifikanter Unterschied zu prae-KM findet, werden mit der T1-FLASH-INPHASE-Sequenz 120 Läsionen (95%), mit der T1-FLASH-axial-Sequenz 121 (96%) und mit der T1-FS-FLASH-Sequenz 123 Läsionen (98%) von den maximal gesehenen 126 Läsionen erkannt. Mit diesem Ergebnis ist die Detektion der T1-gewichteten Pulssequenzen 20 Minuten und 45 Minuten nach KM-Gabe gegenüber der Prae-KM-Detektion signifikant ($p < 0,05$) erhöht.

Betrachtet man diese Ergebnisse unter dem Gesichtspunkt der gegebenen Dosis, zeigt sich, daß sich in den Gruppen 3,0 und 6,0 $\mu\text{mol Gd-EOB-DTPA/kg KG}$ kein wesentlicher Unterschied in der Detektion zu prae-KM findet. In der Gruppe 12,5 $\mu\text{mol Gd-EOB-DTPA/kg KG}$ sind dagegen 16 zusätzliche Läsionen (59 %) lokalisierbar, davon 12 < 1 cm, 2 Läsionen 1 - 3 cm und 2 Läsionen > 3 cm; in der Gruppe 25 $\mu\text{mol Gd-EOB-DTPA/kg KG}$ 12 zusätzliche Läsionen (48%), davon 9 < 1 cm und 3 Läsionen 1 - 3 cm. Eine Signifikanzberechnung ist bei der geringen Fallzahl nicht möglich.

Betrachtet man die Werte getrennt nach der Ätiologie der Läsionen, ergeben sich in der Gruppe der Metastasen 20 Minuten und 45 Minuten post KM signifikant ($p < 0,05$) erhöhte Detektionsraten für alle T1-gewichteten Sequenzen gegenüber ihrem prae-KM-Wert. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten nach 20 Minuten und nach 45 Minuten besteht dagegen nicht. In der Gruppe der Primärtumoren kommt es nur nach 45 Minuten in der T1-FS-FLASH-Sequenz zu einer signifikanten Zunahme der Detektionsrate gegenüber prae-KM (siehe Tabelle 7, Abschnitt 6.3).

3.4.3 Erkennbarkeit, Abgrenzbarkeit und Kontrast der Läsionen

Mit einer einzigen Ausnahme wurden die unter 2.11 genannten Aspekte der Bildqualität identisch beurteilt, so daß sie im folgenden gemeinsam besprochen werden können (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Einfluß der Kontrastmittelgabe auf die Erkennbarkeit (1), die Abgrenzbarkeit (2) der Läsionen und den Läsion-Leber-Kontrast (3)

Dargestellt ist die Anzahl der Fälle je Kategorie

Minuten post KM-Gabe	Kategorie s.o.	Dosis in µmol Gd-EOB-DTPA/kgKG															
		0,0			3,0			6,0			12,5			25			
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
20	unverändert	6	6	6	5	5	5	3	3	3	1	1	1				
	verbessert	gesamt				1	1	1	3	3	3	4	4	4	5	5	5
	verbessert	minimal				1	1	1	2	2	2	1	1	1			
		moderat							1	1	1						
		gut											1	1	1	1	1
		exzellent										3	2	2	4	4	4
		verschlechtert										1	1	1			
		nicht anwendbar													1	1	1
		gesamt	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
45	unverändert	6	6	6	4	4	4	3	3	3							
	verbessert	gesamt				2	2	2	3	3	3	5	5	5	5	5	5
	verbessert	minimal				2	2	2	2	2	2	1	1	1			
		moderat							1	1	1	1	1	1			
		gut													1	1	1
		exzellent										3	3	3	4	4	4
		verschlechtert										1	1	1			
		nicht anwendbar													1	1	1
		gesamt	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Es zeigte sich eine deutliche Dosisabhängigkeit in allen drei Bereichen. So nahm auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,01$ der Anteil als "unverändert" beurteilter Aufnahmen bei steigender KM-Dosis zugunsten einer Verbesserung der Bildqualität ab. Das Ausmaß der Verbesserung war

auf einem Niveau von $p < 0,05$ für eine Dosisabhängigkeit signifikant. Das heißt, je größer die gegebene Dosis, desto ausgeprägter die Verbesserung der Bildqualität.

Als Untersuchungszeitpunkt war tendenziell eine bessere Bildqualität nach 45 Minuten zu finden, jedoch nicht signifikant gegenüber der Auswertung nach 20 Minuten.

In der Dosisgruppe $12,5 \mu\text{mol Gd-EOB-DTPA/kg KG}$ wurden die Aufnahmen eines Patienten sowohl nach 20, als auch nach 45 Minuten in allen drei Aspekten als verschlechtert zu den Prae-KM-Aufnahmen beurteilt. Dieser Patient hatte ein histologisch gesichertes hepatozelluläres Karzinom.

3.5 Diagnostische Sicherheit

Vor Kontrastmittelgabe wurde die diagnostische Sicherheit (siehe 2.11) in 11 Fällen als moderat, in 17 Fällen sogar als hoch bezeichnet; nur in jeweils einem Fall als niedrig, bzw. nicht vorhanden. In der Gruppe der moderaten Sicherheit konnte in 5 Fällen eine Verbesserung der diagnostischen Sicherheit durch die Kontrastmittelgabe erreicht werden, in 6 Fällen blieb sie unverändert. In der Gruppe der hohen diagnostischen Sicherheit konnte in 9 Fällen eine weitere Verbesserung erreicht werden, in 7 Fällen blieb sie unverändert.

Ein Patient hatte vor KM-Gabe mit hoher diagnostischer Sicherheit Regenerationsknoten bei einer Leberzirrhose ($25 \mu\text{mol Gd-EOB-DTPA/kg KG}$). Es bestätigte sich die Verdachtsdiagnose und der Patient fiel nach KM-Gabe in die Kategorie "nicht anwendbar", da er für die Studiauswertung nicht zugelassen wurde.

Ein weiterer Patient hatte vor KM-Gabe mit nicht vorhandener Sicherheit die Verdachtsdiagnose einer Lebermetastasierung. Durch eine Verbesserung in exzellenter Größenordnung bei einer Dosis von 25 μmol Gd-EOB-DTPA/kg KG wurde die Verdachtsdiagnose fallengelassen und keine fokale Läsion festgestellt.

Die Dosisabhängigkeit der Zunahme der diagnostischen Sicherheit, sowie das Ausmaß der Verbesserung waren nach dem Kruskal-Wallis-Test auf einem Niveau von $p < 0,01$ signifikant.

3.6 Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten

Die Bolusgabe von Gd-EOB-DTPA wurde von den Patienten gut toleriert. Es kam weder lokal, noch systemisch zu unangenehmen Sensationen, Schmerzen oder Überempfindlichkeitsreaktionen. Auch die Kreislaufparameter zeigten keine Auffälligkeiten.

Es wurde in keinem Fall von einer ernsthaften Nebenwirkung durch die Gabe von Gd-EOB-DTPA berichtet.

In einem Fall wurde ein Ereignis als leichte Nebenwirkung eingeordnet, die möglicherweise im Zusammenhang mit der Kontrastmittelgabe stand.

Eine Patientin der 25 μmol -Gruppe zeigte Schwindel und einen Gesichtsfusch 4 Stunden nach der Kontrastmittelgabe. Die Symptomatik war nicht behandlungsbedürftig und bildete sich innerhalb von 20 Minuten zurück.

Die Laborparameter zeigten weder nach 4, noch nach 24 Stunden Veränderungen, die auf einen Zusammenhang mit der Kontrastmittelgabe schließen ließen.

4. Diskussion

Gd-EOB-DTPA ist ein neues hepatobiliäres paramagnetisches Kontrastmittel für die MRT. In der Vorliegenden Phase-IIb-Studie wurde an einem Kollektiv von 30 Patienten nach der kleinsten effektiven Dosis des Kontrastmittels gesucht.

Diese Arbeit behandelt schwerpunktmäßig die Detektion fokaler Leberläsionen.

4.1 Niedrigste effektive Kontrastmitteldosis

Primäres Ziel dieser Phase IIb-Studie war es die niedrigste effektive Dosis für die Untersuchung bei Verdacht auf fokale Leberläsionen zu finden. In der ersten Phase II – Studie konnten gute Ergebnisse mit 12,5 - , 25 – und 50 μmol Gd-EOB-DTPA/kg KG erzielt werden, jedoch blieb die Frage nach der kleinsten effektiven Dosis offen. Es wurde daher in einem nach unten verschobenen Dosisbereich eine Phase IIb-Studie durchgeführt (43,50).

In der vorliegenden Studie zeigten sich die zwei, zuvor noch nicht am Menschen getesteten, Dosisgruppen als zu gering für eine effektive Kontrastierung. Die Dosisgruppen 12,5 und 25 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ KG führten wie in der Vorstudie zu signifikanten Ergebnissen, sowohl in der Signalanhebung der Leber, der Tumor-Leber-Kontrastierung, als auch in der Detektion fokaler Leberläsionen. Diese Ergebnisse wurden in der Auswertung von 169 Patienten der Gesamtdaten der Multicenterstudie bestätigt (8,58). Für die Gesamtbeurteilung von Leberläsionen inklusive der Auswertung dynamischer Untersuchungen und Charakterisierung der Läsionen zeigte

sich die Dosis von 25 $\mu\text{mol Gd-EOB-DTPA/kg KG}$ einer Dosis von 12,5 $\mu\text{mol Gd-EOB-DTPA}$ überlegen (8,58).

Ein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Dosisgruppen besteht in der vorliegenden Studie nicht. Demzufolge kann die Dosis von 12,5 $\mu\text{mol Gd-EOB-DTPA/kg KG}$ als niedrigste effektive Dosis für die Detektion fokaler Leberläsionen angesehen werden (43).

4.2 Signal-Rausch-Verhältnis der Leber (SRV)

Das SRV spielt eine wichtige Rolle in der Beurteilung eines neuen leberspezifischen Kontrastmittels. Unabhängig von der Ätiologie der vorliegenden fokalen Läsion kann bei allen Patienten die Dynamik der Signalanhebung der Leber untersucht werden. Man erhält Informationen zur Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, zur optimalen Dosis, zum optimalen Untersuchungszeitpunkt und zum möglichen Zeitfenster für eine Bildgebung (11).

In dieser Studie konnte wiederholt gezeigt werden, dass in den untersuchten Dosisbereichen in den T2-gewichteten Sequenzen keine zusätzlichen Informationen zur Nativdiagnostik zu erwarten sind.

Entscheidend ist jedoch die Erkenntnis, dass relevante Informationen aus T2-gewichteten Sequenzen auch nach Kontrastmittelgabe zu erhalten sind, was eine grössere Flexibilität im Untersuchungsablauf gewährleistet.

Die Dosierungen von 3,0 und 6,0 $\mu\text{mol Gd-EOB-DTPA/kg KG}$ des Kontrastmittels reichten für eine signifikante Steigerung des SRV nicht aus.

In der 12,5 $\mu\text{mol Gd-EOB-DTPA/kg KG}$ -Gruppe war nach 20 Minuten und auch nach 45 Minuten das SRV signifikant ($p < 0,05$) erhöht. Ein

signifikanter Unterschied zwischen den Werten 20 Minuten und 45 Minuten post KM bestand jedoch nicht.

Für die 25 μmol Gd-EOB-DTPA/kg KG-Gruppe waren ebenfalls das SRV der meisten T1-gewichteten Sequenzen signifikant ($p < 0,05$) erhöht.

Einzige Ausnahme war die T1-FLASH-INPHASE-axial-Sequenz nach 20 Minuten. Auch in dieser Dosisgruppe bestand kein Unterschied der Werte nach 20 und nach 45 Minuten.

4.3 Optimaler Untersuchungszeitpunkt

Eine dynamische Untersuchung nach der Bolusgabe des Kontrastmittels erscheint sinnvoll um Informationen über das Perfusionsverhalten der fokalen Leberläsionen zu erhalten (41,45,60). Für die Detektion fokaler Läsionen ist die frühe Phase insofern von Nutzen, dass Gefäße hier kontrastiert erscheinen und eine Abgrenzung zu kleinen Läsionen im zeitlichen Verlauf leichter fällt (37,38).

Der Zeitpunkt für T2-gewichtete Aufnahmen ist bei den gewählten Dosierungen nicht vom Zeitpunkt der Kontrastmittelgabe abhängig. Sie kann nach den Ergebnissen dieser Studie mit gleicher Aussage vor Kontrastmittelgabe oder danach erfolgen.

Für den Zeitpunkt der T1-gewichteten Aufnahmen wurde ein Zeitfenster zwischen 20 Minuten und 45 Minuten untersucht. Ein signifikanter Unterschied in der Detektion fokaler Läsionen zwischen diesen Zeitpunkten besteht nicht, was sich in der Auswertung der Gesamtdaten der Multicenterstudie bestätigte (58). So kann eine Kontrastmitteldiagnostik ohne Verluste des Tumor-Leber-Kontrastes oder der Detektionsrate mindestens innerhalb dieses Zeitraumes beliebig verschoben werden. Es gibt Hinweise darauf, dass der Zeitpunkt der Untersuchung auch noch

weiter verschoben werden kann (35,48). Um dies zu beweisen wären aber weitere Studien notwendig. Möglicherweise haben Spätaufnahmen bei bestimmten Fragestellungen eine besondere Bedeutung. So zeigen hochdifferenzierte hepatozelluläre Karzinome eine verzögerte Kontrastmittelaufnahme und stellen sich eher in Spätaufnahmen positiv kontrastiert dar, während sie zwischenzeitlich isointens und damit nicht nachweisbar sein können (27). Dieser Fall trat in der Dosisgruppe 12,5 $\mu\text{mol Gd-EOB-DTPA/kg KG}$ auf. Die Aufnahmen post KM wurden nach 20 Minuten und nach 45 Minuten als verschlechtert bewertet. Spätere Messungen wurden nicht durchgeführt.

4.4 Optimale Pulssequenzen

Für die Detektion fokaler Leberläsionen scheinen die gewählten axialen T1-gewichteten Sequenzen in etwa gleichwertig zu sein. Signifikante Unterschiede bestehen zwischen ihnen in dieser Studie nicht. Eine Inphase-Sequenz erscheint einer Out-Of-Phase-Sequenz überlegen. Insbesondere bei Fettlebern zeigt sie eine bessere Sensitivität. Nachteil kann ein etwas verlängertes TE sein (39,46). T2-gewichtete Sequenzen werden nach den Ergebnissen dieser Studie für eine Detektion nicht benötigt und sind vor KM-Gabe in Bezug auf die Detektionsrate den T1-gewichteten Sequenzen gleichwertig, nach Kontrastmittelgabe signifikant unterlegen (siehe Tabelle 7, Abschnitt 6.3) (14,49). In anderen Studien wurde die beste Detektionsrate mit der Kombination von T2-gewichteten Sequenzen mit T1-gewichteten Kontrastmittelunterstützten Sequenzen erzielt (38). Sicher wird es auch in naher Zukunft noch keine allgemeingültige Sequenzkombination geben. Vielmehr wird weiterhin die Auswahl der Sequenzen von der individuellen Fragestellung, dem klinischen Zustand

des Patienten und der technischen Entwicklung abhängen (26,28,66). Die T2-gewichteten Sequenzen behalten ihre Bedeutung für die Klärung der Ätiologie der Läsionen und sollten Teil einer Sequenzkombination bei der Leberdiagnostik bleiben (14).

4.5 Läsionsdetektion

In der vorliegenden Studie waren die Dosisbereiche $< 12,5 \mu\text{mol Gd-EOB-DTPA/kg KG}$ unzureichend die Detektionsrate zu steigern.

Nimmt man zunächst die Anzahl der maximal gefundenen Läsionen, sieht man nach Kontrastmittelgabe eine deutliche Zunahme in den Dosisgruppen $12,5$ und $25 \mu\text{mol Gd-EOB-DTPA/kg KG}$ in den T1-gewichteten Sequenzen. Eine Signifikanz konnte für die einzelnen Dosisgruppen nicht berechnet werden. Die Signifikanz der Zunahme für alle Dosisgruppen zusammen in den T1-gewichteten Sequenzen beruht fast ausschließlich auf die Zunahme in diesen beiden Gruppen. Weiterhin waren die zusätzlich gefundenen Läsionen hauptsächlich aus der Gruppe der Patienten mit Metastasen. Eine signifikante Zunahme der Detektionsrate ließ sich in der Gruppe der Patienten mit Primärtumoren mit einer Ausnahme nicht finden, jedoch für alle T1-gewichteten Sequenzen in der Gruppe der Patienten mit Metastasen nach 20 Minuten und 45 Minuten. In dieser Gruppe war die Detektionsrate in der Größenordnung von 50 % gesteigert. Davon war der überwiegende Teil der zusätzlich gesehenen Läsionen $< 1 \text{ cm}$. In der Summe der Dosisgruppen war eine Steigerung der Detektion von 5 auf 27 kleine Läsionen ($< 1 \text{ cm}$) zu verzeichnen. Jedoch kam es auch dezent zu einer größeren Anzahl von größeren Läsionen. Diese wurden jedoch nicht neu entdeckt, sondern ihre Größe vor KM-Gabe unterschätzt. Aus der Beurteilung der Radiologen zur Bildqualität muß davon ausgegangen

werden, daß die Größenordnung nach Kontrastmittelgabe präziser stattfinden konnte (siehe auch Abbildung 1 unter 3.3 auf Seite 30).

Wirklich neu entdeckte Läsionen fanden sich ab einer Größenordnung unter 3 cm, und insbesondere unter 1 cm.

Zu bedenken ist ein möglicher Anteil an falsch positiven Befunden, der mit sinkender Läsionsgröße zunimmt. Um sich diesem Anteil in ausreichender Sicherheit zu nähern ist die Diagnosesicherung in dieser Studie nicht aussagekräftig genug. In einer Studie, in der ein Großteil der Läsionen histologisch aufgearbeitet und nicht resizierte Leberanteile mit einem intraoperativem Ultraschall mitbeurteilt wurden (18,22), fand man 42 von tatsächlichen 68 Läsionen < 1 cm. Von den falsch positiven Läsionen waren ca. 70 % Läsionen < 1 cm. Ebenso viele der falsch positiven Läsionen wurden in der genannten Studie als benigne eingestuft.

Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass im Bereich der Läsionsgröße < 1 cm Fortschritte erzielt wurden, jedoch eine noch weiter gehende Sicherheit in der Detektion kleiner Läsionen aus klinischen Gesichtspunkten wichtig wäre und gerade dann eine gute Charakterisierung zur Entscheidung benigne oder maligne erforderlich ist.

Eine klare Tendenz zwischen den Dosisgruppen 12,5 und 25 µmol Gd-EOB-DTPA/kg KG ist nicht zu erkennen. Während in der Betrachtung der maximal gefundenen Läsionen kein signifikanter Unterschied besteht, zeigt sich eine Tendenz zugunsten der 12,5 µmol Gd-EOB-DTPA/kg KG in der Analyse des Läsion-Leber-Kontrast-Rausch-Verhältnisses. In der subjektiven Bewertung der Bildqualität durch die Radiologen zeigt sich eine Tendenz zugunsten der 25 µmol Gd-EOB-DTPA/kg KG-Dosis. Eine Signifikanz der Unterschiede kann bei der geringen Fallzahl nicht festgestellt werden. Insgesamt muss man aus den Ergebnissen schließen, dass eine Gabe von 25 µmol Gd-EOB-DTPA/kg KG nicht erforderlich

erscheint, da für die Patientensicherheit eine Risiko-Nutzen-Abwägung zugunsten der Dosis 12,5 µmol Gd-EOB-DTPA/kg KG ausfällt.

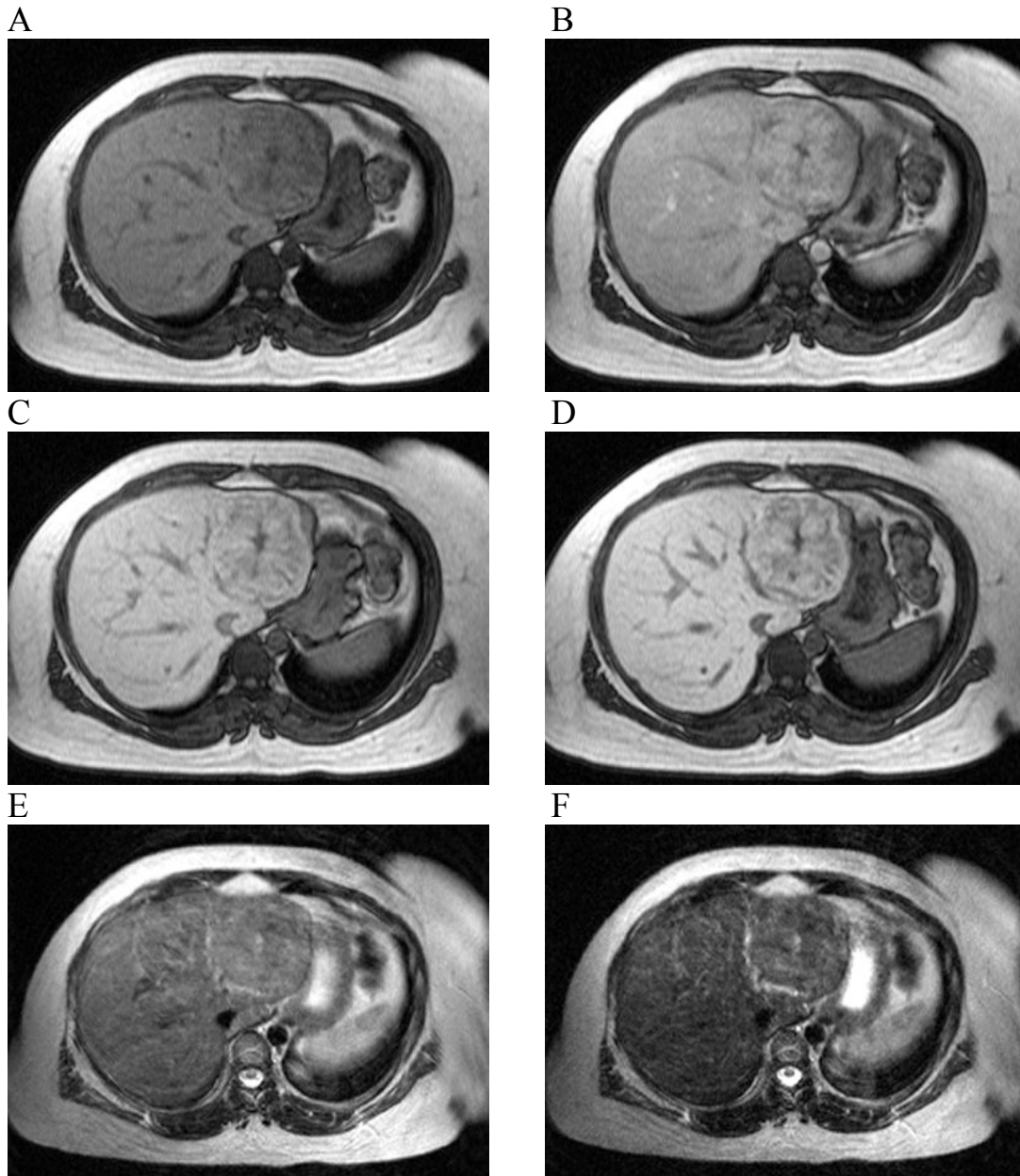
4.6 Ausblick

Erste Studien mit superparamagnetischen Kontrastmitteln zeigen bereits eine der CT-Portographie vergleichbare Sensitivität. Gegenüber dieser Methode hat die MRT die weiteren Vorteile einer geringeren Invasivität, besserer Charakterisierung der Läsionen und niedrigerer Kosten.

Möglicherweise ist auch die Zahl der "falsch-Positiven" signifikant geringer (13,40,60,69). Von den leberspezifischen paramagnetischen Kontrastmitteln sind Mn-DPDP und Gd-BOPTA zugelassen. Auch diese Kontrastmittel zeigt eine gute Sensitivität.

Eine bessere Verfügbarkeit, sowie gesenkte Kosten sind Entwicklungen, die eine MRT-Diagnostik begünstigen. Ein ganz entscheidender Vorteil ist die Vielseitigkeit dieser Untersuchung. Durch eine gute Sensitivität, der überlegenen Charakterisierung und der guten anatomischen Zuordnungsmöglichkeit fokaler Leberläsionen wird eine Stufendiagnostik überflüssig (37,69). In einer Studie mit 302 Läsionen und einer hochwertigen Diagnosesicherung wurden 82,1 % der Läsionen sowohl korrekt erkannt, als auch korrekt lokalisiert und klassifiziert. In der genannten Studie wurde bei 21 von 129 Patienten ein von prae-KM differenter Befund erhoben, der sich in 90 % der Fälle als post-KM korrekt erwies (18,22). Die Abbildung 2 (Seite 45) zeigt die gute Charakterisierung der Läsion am Beispiel eines FNH nach Gabe von 12,5 µmol Gd-EOB-DTPA/kg KG.

Abbildung 2 A - F



FNH im Bereich des linken Leberlappens.

T1-gewichtete FLASH-Sequenz vor KM-Gabe (A), während der arteriellen Phase nach der Gabe von $12,5 \mu\text{mol Gd-EOB-DTPA/kgKG}$ (B), 20 min (C), und 45 min (D) post KM. E und F zeigen das 1. und 2. Echo einer T2-gewichteten Pulssequenz mit typischer Darstellung eines FNH.

Während der arteriellen Phase ist bei der Dosis von $12,5 \mu\text{mol Gd-EOB-DTPA}$ kein relevantes Enhancement zu beobachten. Jedoch kommt es zu einer deutlichen persistierenden Kontrastmittelanreicherung 20 und 45 min post-KM.

Gd-EOB-DTPA ist ein paramagnetisches hepatobiliäres Kontrastmittel, das bei guter Verträglichkeit als Bolus injiziert werden kann und so dynamische Untersuchungen ermöglicht. Es steigert die Detektionsrate fokaler Leberläsionen und liefert gleichzeitig Informationen zur Charakterisierung (17,18,22,43,48,58,70).

Ob Gd-EOB-DTPA anderen leberspezifischen Kontrastmitteln überlegen ist, muss noch durch vergleichende Studien geklärt werden.

5. Zusammenfassung

Gd-EOB-DTPA ist ein neues paramagnetisches leberspezifisches Kontrastmittel der Firma Schering AG Berlin. Durch eine hepatobiliäre Ausscheidung führt es zu einer Signalanhebung von gesundem Lebergewebe in T1-gewichteten Aufnahmen und somit zu einer Kontrastverstärkung zwischen Lebergewebe und intrahepatischen Läsionen ohne oder mit funktionseingeschränkten Hepatozyten. Chemisch handelt es sich um eine Weiterentwicklung des extazellulären paramagnetischen Kontrastmittels Gd-DTPA, Magnevist®, dem eine lipophile Ethoxybenzylgruppe angehängt wurde.

Die vorliegende Studie der klinischen Phase II B an 30 Probanden stellt den an der Wilhelms-Universität Münster durchgeführten Teil einer von der Firma Schering AG initiierten multizentrischen Studie dar und soll die kleinste effektive Dosis des Kontrastmittels für den Einsatz bei Patienten mit fokalen Leberläsionen ermitteln.

Die Dissertation konzentriert sich auf den Aspekt der Detektion fokaler Leberläsionen im Rahmen der Studie. Die 30 Patienten wurden 4 Dosisbereichen (3,0; 6,0; 12,5; 25 μmol Gd-EOB-DTPA/kg KG) und einer Placebogruppe zugeordnet und in einem 1,0 Tesla MRT, Magnetom der Firma Siemens, untersucht. Vor Bolusgabe des Kontrastmittels wurden T1- und T2-gewichtete Aufnahmen angefertigt, die 20 und 45 Minuten nach Kontrastmittelgabe wiederholt wurden. Die Dynamik der Kontrastmittelauswirkung wurde in einem zeitlichen Fenster von prae-KM bis 10 Minuten post-KM im Bereich einer repräsentativen Läsion in engen zeitlichen Abständen mit einer T1-gewichteten Sequenz verfolgt. Die Patienten wurden vor der MRT und bis 24 Stunden nach KM-Gabe klinisch

und laborchemisch überwacht, sowie ihr weiterer klinischer Verlauf nach 2 Wochen erfasst.

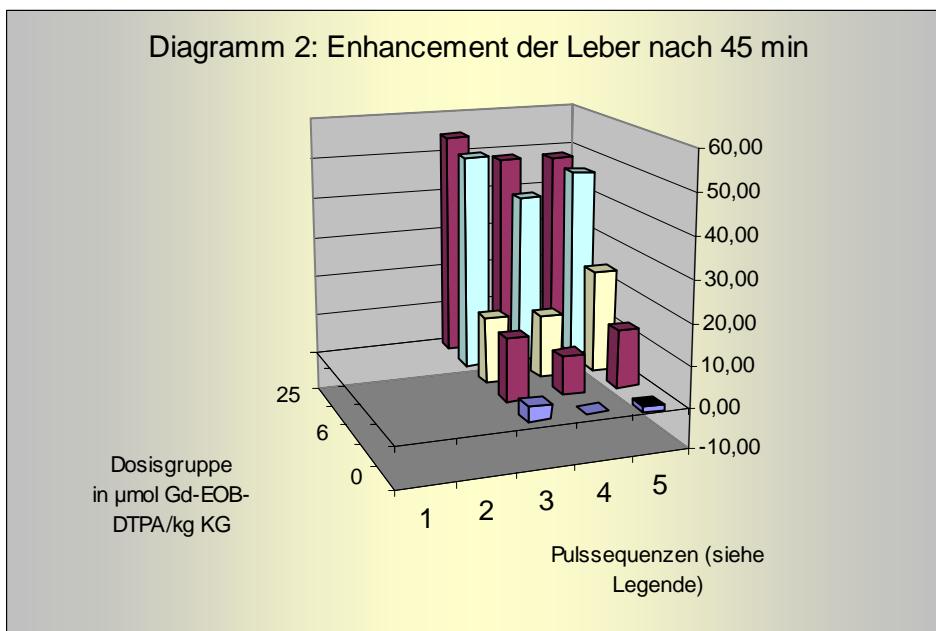
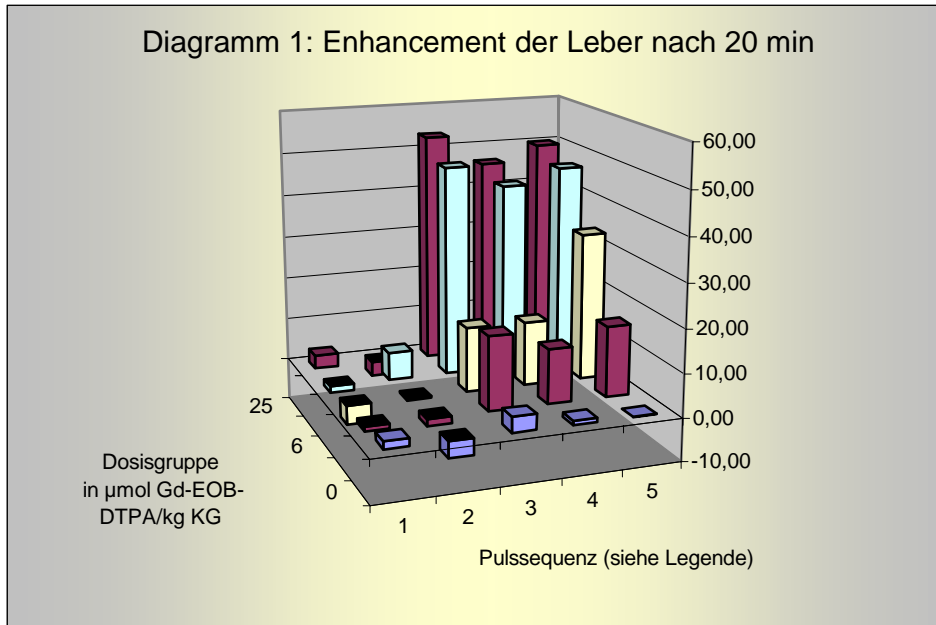
Es zeigt sich eine signifikante Steigerung ($p < 0,05$) des Tumor-Leber-Kontrastes bei einer Dosis von $12,5 \mu\text{mol Gd-EOB-DTPA/kg KG}$ für alle T1-gewichteten Sequenzen. Die Detektionsrate in T1-gewichteten Sequenzen wurde signifikant ($p < 0,05$) gesteigert. In der Metastasengruppe ließ sich die Zahl der gesehenen Läsionen von 53 prae-KM auf 76 (max. 81) Läsionen post-KM steigern. Den wesentlichen Anteil der neu gesehenen Läsionen bilden die kleinen Läsionen mit einer Grösse von $< 1 \text{ cm}$ (5 prae-KM auf 22 (max. 27) post-KM). Einen Unterschied zwischen 20 und 45 Minuten post-KM fand sich nicht, so dass mindestens dieses Zeitfenster für die Untersuchung besteht. Die Bildqualität, die für die Aspekte Erkennbarkeit, Abgrenzbarkeit und Kontrast der Läsionen subjektiv von erfahrenen Radiologen beurteilt wurde, nimmt kontinuierlich signifikant ($p < 0,01$) mit steigender Kontrastmitteldosis zu.

Insgesamt zeigte sich eine Dosis $< 12,5 \mu\text{mol Gd-EOB-DTPA/kg KG}$ als unzureichend. Die Dosis von $12,5 \mu\text{mol Gd-EOB-DTPA/kg KG}$ war diagnostisch für die Detektion ausreichend und rechtfertigt für diese Fragestellung nicht den Einsatz einer höheren Dosis.

Die Kontrastmittelgabe wurde gut vertragen, gravierende Nebenwirkungen sind nicht aufgetreten. Eine leichte Nebenwirkung wurde von einem Patienten berichtet. Die Laborparameter zeigten keine klinisch relevanten Änderungen.

Gd-EOB-DTPA erwies sich in dieser Studie als ein sicheres, nebenwirkungsarmes und diagnostisch wirksames neues Kontrastmittel für die MR-Diagnostik fokaler Leberläsionen.

6.1 Enhancement der Leber

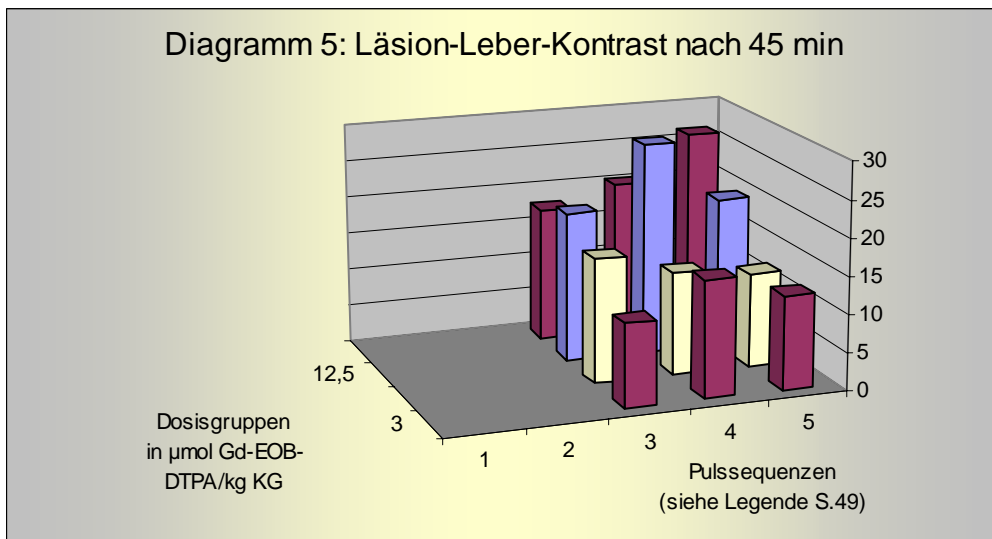
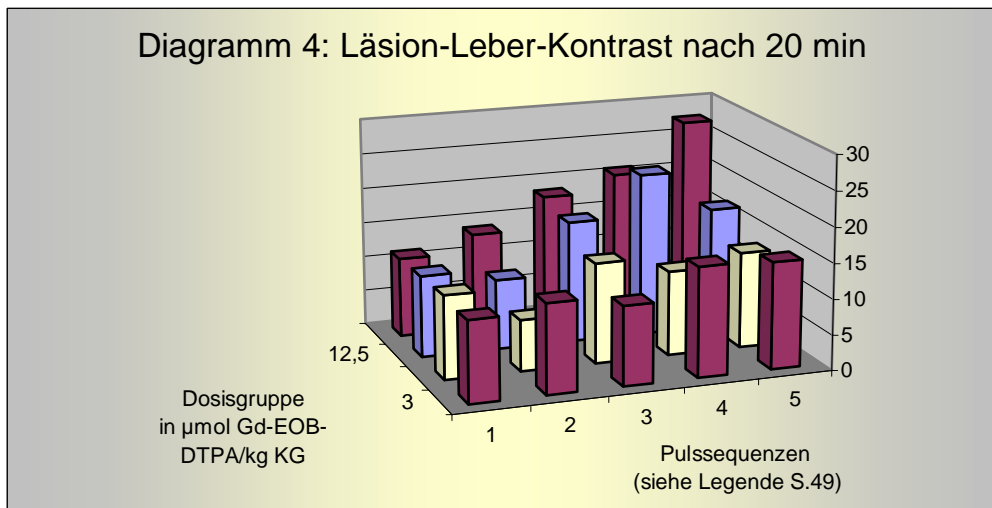
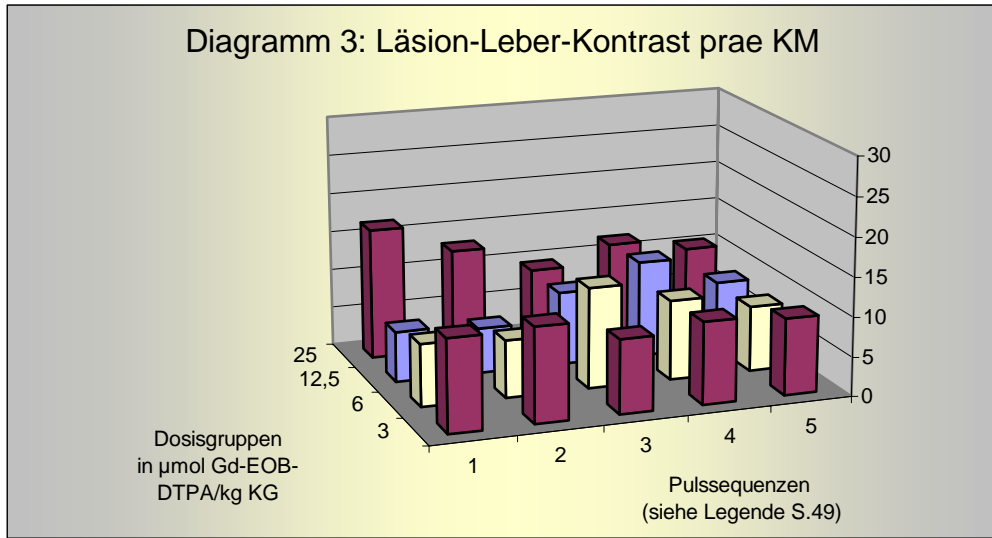


Dosisgruppe Plazebo, 3, 6, 12,5 µmol Gd-EOB-DTPA/kgKG mit n = 6
 Dosisgruppe 25 µmol Gd-EOB-DTPA/kgKG mit n = 5

Pulssequenzen: 1 T2 TSE (4600/83) axial
 2 T2 TSE (4600/165) axial
 3 T1 FLASH INPHASE (150,5/6,5/80°) axial
 4 T1 FLASH (169,5/5,0/70°) axial
 5 T1 FS FLASH (153,5/6,0/70°)

Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte des Enhancements

6.2 Läsion-Leber-KRV-Werte



6.3 Detektion fokaler Leberläsionen

Tabelle 7 Anzahl der lokalisierbaren Läsionen

Pulssequenzen		Zeitpunkt	Dosis in $\mu\text{mol/kgKG}$ alle Größen					Summe			
			0 n=6	3 n=6	6 n=6	12,5 n=6	25 n=5	< 1 cm	1 - 3 cm	> 3 cm	alle Größen
T2 TSE (4600/83) axial	Primärtumor	prae	11	17	5	4	4	9	18	14	41
		20 min post	11	16	5	4	4	9	18	13	40
		45 min post									
	Metastase	prae	3	2	4	21	12	4	28	10	42
		20 min post	3	2	5	22	12	5	26	13	44
		45 min post									
T2 TSE (4600/165) axial	Primärtumor	prae	11	13	5	4	4	8	15	14	37
		20 min post	11	14	5	4	4	8	17	13	38
		45 min post									
	Metastase	prae	3	2	4	20	11	2	28	10	40
		20 min post	3	2	5	22	12	5	26	13	44
		45 min post									
T1 FLASH INPHASE (150,5/6,5/80°) axial	Primärtumor	prae	6	19	5	5	4	7	18	14	39
		20 min post	10	18	5	5	4	9	19	14	42
		45 min post	7	19	5	5	4	8	17	15	40
	Metastase	prae	4	2	3	22	21	5	36	11	52
		20 min post	4	2	5	34	32	22	42	13	77
		45 min post	4	2	4	37	33	26	41	13	80
T1 FLASH (169,6/5,0/70°) axial	Primärtumor	prae	6	19	5	5	4	7	18	14	39
		20 min post	11	19	5	5	4	10	19	15	44
		45 min post	7	19	5	5	4	8	17	15	40
	Metastase	prae	4	2	5	22	20	5	37	11	53
		20 min post	4	2	5	34	32	22	42	13	77
		45 min post	4	2	5	37	33	27	41	13	81
T1 FS FLASH (153,5/6,0/70°) axial	Primärtumor	prae	6	15	5	4	4	5	16	13	34
		20 min post	10	14	5	5	4	7	17	14	38
		45 min post	11	17	5	6	4	9	19	15	43
	Metastase	prae	4	2	4	22	21	5	37	11	53
		20 min post	4	2	5	33	32	22	41	13	76
		45 min post	4	2	5	36	33	27	41	12	80

"fett und unterlegt" bedeutet signifikant mit $P < 0,05$ nach "Wilcoxon exakt" im Vergleich zum Prae-KM-Wert

7. Literaturverzeichnis

1. Adson M, Van Heerden J, Wagner J, Ilstrup D (1984)
Resection of hepatic metastases from colorectal cancer
Arch Surg, 119:647-651
2. Ba-Ssalamah A, Heinz-Peer G, Schima W, Schibany N, Schick S, Prokesch RW, Kaider A, Teleky B, Wrba F, Lechner G (2000)
Detection of focal hepatic lesions: comparison of unenhanced and SHU 555 A-enhanced MR imaging versus biphasic helical CTAP.
J Magn Reson Imaging. Jun;11(6):665-672.
3. Beers Van BE, Grandin C, Pauwels St, Mottet I, Goudemant JF, Delos M, Demeure R, Pringot J (1994)
Gd-EOB-DTPA Enhancement Pattern of Hepatocellular Carcinomas in Rats: Comparison with Tc-99m-IDA Uptake
J Magn Reson Imaging;4:351-354
4. Bennes G, Khangure M, Morris I, Warwick A, Burrows P (1993)
Hepatic kinetics and magnetic resonance imaging of gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriaminepentacetic acid (Gd-EOB-DTPA) in dogs
Australas Radiol;37:252-255
5. Bennes G, Khangure M, Morris I, Warwick A, Burrows P, Vogler H (1994)
Kinetics and Magnetic Resonance Imaging of Gd-EOB-DTPA in Dogs
Invest Radiol;28:177-178
6. Born M, Layer G, Kreft B, Schwarz N, Schild H (1998)
MRT, CT und CTAP in der Diagnostik maligner Lebertumoren bei Leberzirrhose
Fortschr Röntgenstr;168,6:567-572
7. Brasch RC (1992)
New directions in the development of MR imaging contrast media.
Radiology;Apr; 183(1):1-11

8. Breuer J (2003)
SBU Diagnostics and Radiopharmaceuticals
Clinical Development II
Schering AG Berlin
Persönliche Mitteilung
9. Clément O, Mühler A, Vexler V, Berthezène Y, Brasch RC (1992 a)
Gadolinium-Ethoxybenzyl-DTPA, a New Liver-Specific Magnetic
Resonance Contrast Agent
Kinetic and Enhancement Patterns in Normal and Cholestatic Rats
Invest Radiol;27:612-619
10. Clément O, Mühler A, Vexler VS, Rosenau W, Berthezène Y,
Kuwatsuru R, Brasch RC (1992 b)
Evaluation of Radiation-induced Liver Injury with MR Imaging:
Comparison of Hepatocellular and Reticuloendothelial Contrast Agents
Radiology;185:163-168
11. Clément O, Mühler A, Vexler VS, Kuwatsuru R, Berthezène Y,
Rosenau W, Brasch RC (1992 c)
Comparison of Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA for Contrast-enhanced
MR Imaging of Liver Tumors
J Magn Reson Imaging;3:71-77
12. Elizondo G, Fretz CJ, Stark DD, Rocklage SM, Quay SC,
Worah D, Tsang YM, Chen MCM, Ferrucci JT (1991)
Preclinical Evaluation of MnDPDP:
New Paramagnetic Hepatobiliary Contrast Agent for MR Imaging
Radiology;178:73-78
13. Feuerbach St, Geissler A, Seitz J, Gmeinwieser J (1997)
Institut für Röntgendiagnostik, Universitätsklinikum Regensburg
Radiologische Diagnostik von Raumforderungen der Leber
Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Angiographie
Internist;38:908-916
14. Foley WD, Kneeland JB, Cates JD, Kellman GM, Lawson TL,
Middleton WD, Hendrick RE (1987)
Contrast optimization for the detection of focal hepatic lesions by MR
imaging at 1.5 T.
Am J Roentgenol;Dec;149(6):1155-1160

15. Hamm B, Wolf KJ, Felix R (1987)
Conventional and rapid MR imaging of the liver with Gd-DTPA.
Radiology;Aug;164(2):313-320
16. Hamm B, Thoeni RF, Gould RG, Bernadino ME, Luning M, Saini S, Mahfouz AE, Taupitz M, Wolf KJ (1994)
Focal liver lesions: characterisation with nonenhanced and dynamic contrast material-enhanced MR imaging.
Radiology;Feb;190(2):417-423
17. Hamm B, Staks T, Mühler A, Bollow M, Taupitz M, Frenzel T, Wolf KJ, Weinmann HJ, Lange L (1995)
Phase I Clinical Evaluation of Gd-EOB-DTPA as a Hepatobiliary MR Contrast Agent: Safety, Pharmacokinetics, and MR Imaging
Radiology;195:785-792
18. Hammerstingl RM, Huppertz A, Balzer T, Ba-Ssalamah A, Blakeborough A, Breuer J, Castells Fusté L, Carter R, Dominguez Oronoz R, Giovagnoni A, Heinz-Peer G, Judmaier W, Laniado M, Manfredi RM, Mathieu DG, Mortelé K, Müller D, Olliff J, Olliff S, Reimer P, Reiser MF, Robinson PJ, Seitz J, Shamsi K, Strotzer M, Taupitz M, Tombach B, Valeri G, Van Beers BE, Vogl TJ
Value of Gd-EOB-DTPA-enhanced liver MRI and spiral CT for a pre-therapeutic strategy: Compared to intraoperative and histologic findings (Publikation in Vorbereitung)
19. Heiken JP, Weyman PJ, Lee JK, Balfe DM, Picus D, Brunt EM, Flye MW (1989)
Detection of focal hepatic masses: prospective evaluation with CT, delayed CT, CT during arterial portography, and MR imaging.
Radiology;Apr;171(1):47-51
20. Helmberger T, Gregor M, Holzknecht N, Gauger J, Rau H, Reiser MF (1999)
Detektion und Charakterisierung fokaler Leberläsionen
Vergleich von biphasischer, kontrastmittelverstärkter Spiral-CT, nativer und SPIO-verstärkter MRT
Radiologe;Aug;39(8):678-684

21. Helmberger T, Gregor M, Holzknicht N, Rau H, Scheidler J, Reiser M (2000)
Einfluß von biphasischer Spiral-CT, nativer und eisenoxidverstärkter MRT auf Therapie und Therapiekosten bei Patienten mit fokalen Leberläsionen
Fortschr Röntgenstr;Mar;172(3):251-259
22. Huppertz A, Balzer T, Blakeborough A, Breuer J, Giovagnoni A, Heinz-Peer G, Laniado M, Manfredi RM, Mathieu DG, Mueller D, Reimer P, Robinson PJ, Strotzer M, Taupitz M, Vogl TJ; European EOB Study Group (2004)
Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoxetic acid-enhanced MR images with intraoperative findings.
Radiology;Jan;230(1):266-75
23. Jones EC, Chezmar JL, Nelson RC, Bernardino ME (1992)
The Frequency and Significance of Small (≤ 15 mm) Hepatic Lesions Detected by CT
Am J Roentgenol;Mar;158:535-539
24. Kaplowitz N (1980)
Physiological significance of glutathione-S-transferases. Editorial review.
Am J Physiol;239:G439-G444
25. Lange de EE, Mugler JP 3rd, Gay SB, Angelis de GA, Berr SS, Harris EK (1996)
Focal Liver Disease: Comparison of Breath-hold T1-weighted MP-GRE MR Imaging and Contrast-enhanced CT
Lesion Detection, Localisation, and Characterization
Radiology;Aug;200(2):465-473
26. Mahfouz A-E, Hamm B, Taupitz M (1997)
Hepatic Magnetic Resonance Imaging:
New Techniques and Contrast Agents
Endoscopy;29:504-514

27. Marchal G, Zhang X, Ni Y, Van Hecke P, Yu J, Baert AL (1993)
 Comparison between Gd-DTPA, Gd-EOB-DTPA, and Mn-DPDP in
 Induced HCC in Rats: A Correlation Study of MR Imaging,
 Microangiography and Histology
 Magn Reson Imaging;11:665-674
28. Mathieu D, Vilgrain V, Mahfouz A-E, Anglade MC, Vullierme MP,
 Denys A (1997)
 Benign Liver Tumors
 MRI Clinics Of North America;May;5(2):255-288
29. Mühler A, Clément O, Vexler V, Berthezène Y, Rosenau W,
 Brasch RC (1992 a)
 Hepatobiliary Enhancement with Gd-EOB-DTPA:
 Comparison of Spin-Echo and STIR Imaging for Detection of
 Experimental Liver Metastases
 Radiology;184:207-213
30. Mühler A, Clément O, Saeed M, Lake JR, Stites DP, Berthezène Y,
 Brasch RC (1992 b)
 Gadolinium-Ethoxybenzyl-DTPA, a New Liver-Directed Magnetic
 Resonance Contrast Agent
 Absence of Acute Hepatotoxic, Cardiovascular, or Immunogenic Effects
 Invest Radiol;28:26-32
31. Mühler A, Freise CE, Kuwatsuru R, Rosenau W, Liu T, Mintorovitch J,
 Clément O, Vexler VS, Mahboubi S, Lang P, Roberts J, Brasch RC
 (1993 a)
 Acute Liver Rejection: Evaluation with Cell-directed MR Contrast
 Agents in a Rat Transplantation Model
 Radiology;186:139-146
32. Mühler A, Heinzelmann I, Weinmann HJ (1993 b)
 Elimination of Gadolinium-Ethoxybenzyl-DTPA in a Rat Model of
 Severely Impaired Liver and Kidney Excretory Function
 An Experimental Study in Rats
 Invest Radiol;29:213-216

33. Nelson RC, Chezmar JL, Sugarbaker PH, Bernadino ME (1989)
Hepatic tumors: comparison of CT during arterial Portography, delayed CT, and MR imaging for preoperative evaluation.
Radiology;Jul; 172(1):27-34
34. Ni Y, Marchal G, Lukito G, Yu J, Mühler A, Baert AL (1994 a)
MR Imaging Evaluation of Liver Enhancement by Gd-EOB-DTPA in Selective and Total Bile Duct Obstruction in Rats: Correlation with Serologic, Microangiographic, and Histologic Findings
Radiology;190:753-758
35. Ni Y, Marchal G, Yu J, Mühler A, Lukito G, Baert AL (1994 b)
Prolonged Positive Contrast Enhancement with Gd-EOB-DTPA in Experimental Liver Tumors: Potential Value in Tissue Characterisation
J Magn Reson Imaging;4:355-363
36. Oudkerk M, Van den Heuvel AG, Wielopolski PA, Schmitz PI, Borel Rinkes IH, Wiggers T (1997)
Hepatic lesions: detection with ferumoxide-enhanced T1-weighted MR imaging.
Radiology;May;203(2):449-456
37. Paley MR, Ros PR (1997)
Hepatic metastases: computed tomography versus magnetic resonance imaging in 1997
Endoscopy;Aug;29(6):524-538
38. Pawluk RS, Tummala S, Brown JJ, Borrello JA (1999)
A retrospective analysis of the accuracy of T2-weighted images and dynamic gadolinium-enhanced sequences in the detection and characterization of focal hepatic lesions.
J Magn Reson Imaging;Feb;9(2):266-273.
39. Petersein J, Schima W, Saini S, Mayo-Smith W, Hahn PF, Tanabe KE, Warshaw AL, F del Castillo C, Hamm B, Mueller PR (2000)
Comparison of in-phase and out-of-phase gradient recalled echo T1-weighted pulse sequence for MR imaging of malignant liver masses following administration of paramagnetic gadolinium-chelate.
Abdom Imaging;Mar-Apr;25(2):159-163

40. Poeckler-Schoeninger C, Koepke J, Gueckel F, Sturm J, Georgi M (1998)
MRI With Superparamagnetic Iron Oxide: Efficacy In The Detection And Characterisation Of Focal Hepatic Lesions
Magnetic Resonance Imaging;17(3):383-392
41. Quillin SP, Atilla S, Brown JJ, Borello JA, Yu CY, Pilgram TK (1997)
Characterization of focal hepatic masses by dynamic contrast-enhanced MR imaging: findings in 311 lesions.
Magn Reson Imaging;15(3):275-285
42. Reimer P, Jakobus F, Rummeny EJ, Tombach B, Heinecke A, Saur HB, Peters PE (1995)
Schnelle Spinechosequenzen zum Nachweis und zur Charakterisierung fokaler Leberläsionen
Einsatz von schnellem T2-gewichtetem Spinecho mit Fettsättigung und schnellem Spinecho mit kombinierten Gradientenechos (GRASE)
Radiologe;Dec;35(12):911-918
43. Reimer P, Rummeny EJ, Shamsi K, Balzer T, Daldrup HE, Tombach B, Hesse T, Berns T, Peters PE (1996 a)
Phase II Clinical Evaluation of Gd-EOB-DTPA: Dose, Safety Aspects, and Pulse Sequence
Radiology;199:177-183
44. Reimer P, Tombach B, Daldrup HE, Hesse T, Sander G, Balzer T, Shamsi K, Berns T, Rummeny EJ, Peters PE (1996 b)
Neue MR-Kontrastmittel in der Leberdiagnostik
Erste klinische Ergebnisse mit hepatobiliärem Eovist® (Gadolinium-EOB-DTPA) und RES-spezifischem Resovist® (SH U 555 A)
Radiologe;36:124-133
45. Reimer P, Rummeny EJ, Daldrup HE, Hesse T, Balzer T, Tombach B, Peters PE (1997)
Enhancement characteristics of liver metastases, hepatocellular carcinomas, and hemangiomas with Gd-EOB-DTPA: preliminary results with dynamic MR imaging.
Eur Radiol;7(2):275-280

46. Rofsky NM, Weinreb JC, Ambrosino MM, Safir J, Krinsky G (1996)
Comparison between in-phase and opposed-phase T1-weighted breath-hold FLASH sequences for hepatic imaging.
J Comput Assist Tomogr; Mar-Apr; 20(2):230-235
47. Rummeny EJ, Wernecke K, Saini S, Vassallo P, Wiesmann W, Oestmann JW, Kivelitz D, Reers B, Reiser MF, Peters PE (1992)
Comparison between high-field-strength MR imaging and CT for screening of hepatic metastases: a receiver operating characteristic analysis.
Radiology; Mar; 182(3):879-886
48. Runge VM (1998)
A comparison of two MR hepatobiliary gadolinium chelates: Gd-BOPTA and Gd-EOB-DTPA.
J Comput Assist Tomogr; Jul-Aug; 22(4):643-650
49. Saini S, Li W, Wallner B, Hahn PF, Edelman RR (1991)
MR imaging of liver metastases at 1.5 T: similar contrast discrimination with T1- and T2-weighted pulse sequences.
Radiology; Nov; 181(2):449-453
50. Schering AG, Berlin (1995)
SH L 569 B
Investigator's Brochure
10.11.1995; 6-26
51. Schuhmann-Giampieri G, Schmitt-Willich H, Press WR, Negishi C, Weinmann HJ, Speck U (1992)
Preclinical Evaluation of Gd-EOB-DTPA as a Contrast Agent in MR Imaging of the Hepatobiliary System
Radiology; 183:59-64
52. Schuhmann-Giampieri G, Schmitt-Willich H, Frenzel T (1993 a)
Biliary Excretion and Pharmacokinetics of a Gadolinium Chelate Used as a Liver-Specific Contrast Agent for Magnetic Resonance Imaging in the Rat
J Pharm Sci; 82:799-803

53. Schuhmann-Giampieri G, Frenzel T, Schmitt-Willich H (1993 b)
Pharmacokinetics in Rats, Dogs, and Monkeys of a Gadolinium Chelate
Used as a Liver-specific Contrast Agent for Magnetic Resonance
Imaging
Arzneimittelforschung;43(II):927-931
54. Schuhmann-Giampieri G (1993 c)
Nonlinear Pharmacokinetic Modeling of a Gadolinium Chelate Used as
a Liver-specific Contrast Agent for Magnetic Resonance Imaging
Arzneimittelforschung;43(II):1020-1024
55. Schuhmann-Giampieri G (1993 d)
Liver Contrast Media for Magnetic Resonance Imaging
Interrelations between Pharmacokinetics and Imaging
Invest Radiol;28:753-761
56. Semelka RC, Worawattanakul S, Kelekis N, John G, Woosley JT,
Graham M, Cance WG (1997)
Liver Lesion Detection, Characterisation, and Effect on Patient
Management: Comparison of Single-Phase Spiral CT and Current MR
Techniques
J Magn Reson Imaging;7(6):1040-1047
57. Seneterre E, Taourel P, Bouvier Y, Pradel J, Van Beers B, Daures JP,
Pringot J, Mathieu D, Bruel JM (1996)
Detection of hepatic metastases: ferumoxides-enhanced MR imaging
versus unenhanced MR imaging and CT during arterial portography.
Radiology;Sept;200(3):610-611
58. Shamsi K, Balzer T, Giovagnoni A, Hamm B, Reimer P, Vogl T, Stiskal
M, Laniado M, Osteaux M (2002)
Gd-EOB-DTPA (Eovist®), a liver specific contrast agent for MRI:
Results of a placebo controlled, double blind dose ranging study in
patients with focal hepatic lesions.
Tenth Scientific Meeting and Exhibition of the International Society for
Magnetic Resonance in Medicine, May 18-24, 1999, Honolulu, Hawaii,
USA
Proceedings ISMRM 2002, Volume III:1957

59. Sharma R, Saini S (1999)
Role and limitations of magnetic resonance imaging in the diagnostic work-up of patients with liver cancer.
J Comput Assist Tomogr; Nov; 23 Suppl 1: S39-44
60. Sica GT, Ji H, Ros PR (2000)
CT and MR Imaging of Hepatic Metastases
Am J Roentgenol; Mar; 174: 691-698
61. Soyer P, Lacheheb D, Levesque M (1993)
False-positive CT portography: correlation with pathologic findings
Am J Roentgenol; Feb; 160(2): 285-289
62. Soyer P, Bluemke DA, Fishman EK (1994 a)
CT during arterial portography for the preoperative evaluation of hepatic tumors: how, when, and why?
Am J Roentgenol; Dec; 163(6): 1325-1331
63. Soyer P, Bluemke DA, Hruban RH, Sitzmann JV, Fishman EK (1994 b)
Hepatic metastases from colorectal cancer: detection and false-positive findings with helical CT during arterial portography.
Radiology; Oct; 193(1): 71-74
64. Sugarbaker PH (1990)
Surgical decision making for large bowel cancer metastatic to the liver
Radiology; 174: 621-626
65. Taupitz M, Hamm B (1995)
Stellenwert der MRT in der Diagnostik fokaler Leberläsionen
Radiologe; Nov; 35(11 Suppl 2): S243-247
66. Taylor HM, Ros PR (1998)
Hepatic Imaging
An Overview
Radiologic Clinics Of North America; 36(2): 237-245
67. Torzilli G, Minagawa M, Takayama T, Inoue K, Hui A-M, Kubota K, Ohtomo K, Makuuchi M (1999)
Accurate Preoperative Evaluation of Liver Mass Lesions Without Fine-Needle Biopsy
Hepatology; 30(4): 889-893

68. Urhahn Von R, Adam G, Keulers P, Kilbinger M, Günther RW (1996)
Erkennbarkeit fokaler Leberläsionen:
Vergleich von MRT bei 1,5 T und dynamischer Spiral-CT
Fortschr Röntgenstr;164,4:301-307
69. Vauthey JN (1998)
Liver Imaging
A Surgeon's Perspective
Radiol Clin North Am;Mar,36(2):445-457
70. Vogl TJ, Kümmel S, Hammerstingl R, Schellenbeck M, Schumacher G,
Balzer T, Schwarz W, Müller PK, Bechstein WO, Mack MG, Söllner O,
Felix R (1996)
Liver tumors: comparison of MR imaging with Gd-EOB-DTPA and
Gd-DTPA.
Radiology;Jul; 200(1):59-67
71. Weinmann HJ, Schuhmann-Giampieri G, Schmitt-Willich H, Vogler H,
Frenzel T, Gries H (1991)
A New Lipophilic Gadolinium Chelate as a Tissue-Specific Contrast
Medium for MRI
Magn Reson Med;22:233-237

8. Danksagung

Ich danke allen Abteilungen der Universitätskliniken, die sich durch Zuweisung von Patienten an dieser Studie beteiligt haben, für die gute Zusammenarbeit.

Herrn Prof. Dr. W.L. Heindel und Herrn Prof. Dr. P.E. Peters möchte ich an dieser Stelle danken, die Bedingungen für die wissenschaftliche Arbeit in dem Institut für Klinische Radiologie geschaffen zu haben, die zur Durchführung dieser Studie verhalf.

Im Besonderen danke ich Prof. Dr. Peter Reimer für die Überlassung des Promotionsthemas und die jederzeit gute Betreuung der Studiendurchführung und der Fertigstellung dieser Dissertation.

Weiterhin danke ich den Mitarbeitern des Institutes für Klinische Radiologie der Wilhelms-Universität Münster, die mich stets bei Fragen und technischen Problemen unterstützt haben.

Ich danke meiner Frau und meinen Eltern, die mich bei der Fertigstellung der Dissertation stets unterstützt haben.

9. Lebenslauf

Name: Roland Licht
Geburtsdatum: 02.03.1972
Geburtsort: Heessen
Familienstand: verheiratet
Konfession: römisch-katholisch
Kinder: Max (geboren am 05.12.1999)
Lukas (geboren am 28.06.2002)

Vater: Horst Licht
Dipl. Ingenieur für Elektrotechnik
geboren am 18.08.1940

Mutter: Dagmar Licht, geborene Bösebeck
Textilingenieurin
geboren am 21.05.1942

1978 - 1982 Grundschole Enniger
1982 - 1988 Unter- und Mittelstufe am
Städt. Gymnasium Ahlen (Westf.)

08/1988 - 07/1989 Jahrgangstufe 11 an der
Central-Bucks-West-High School
in Doylestown, Pennsylvania, U.S.A.

1989 - 1992 Oberstufe am
Städt. Gymnasium Ahlen (Westf.)
06/1992 Abitur

1993 - 1999 Studium der Humanmedizin an der
Wilhelms-Universität Münster
mit Abschluss der ärztlichen Prüfung

10/1998 - 09/1999 Praktisches Jahr
Clemenshospital Münster
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Wilhelms-Universität Münster
Wahlfach: Kinder- und Jugendmedizin
Leitung: Chefarzt Dr. med. J. Uekötter

seit 02/2000 Tätigkeit als Arzt im Praktikum und
anschließend als Assistenzarzt
Clemenshospital Münster
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Leitung: Chefarzt Dr. med. J. Uekötter

10. Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab,
daß ich die Dissertation mit dem Titel:

**Detektion fokaler Leberläsionen in der
Magnetresonanz-Tomographie mit dem
hepatobiliären Kontrastmittel SH L 569 B.
Ergebnisse einer prospektiv doppel-blind-randomisierten
klinischen Phase-IIb-Studie an 30 Patienten.**

im Institut für Klinische Radiologie der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

unter Leitung von

Prof. Dr. med. Peter Reimer

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen, noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt habe.

Roland Licht
Schirl 49 A
48346 Ostbevern

Or t , D a t u m

U n t e r s c h r i f t