

# Diplomarbeit

## **Primovist® (Gadoxetsäure-Dinatriumsalz) in der MRT Diagnostik von Leberläsionen**

eingereicht von

**Philipp Weber**

Mat.Nr.: 0310276

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik**

**Universitätsklinik für Radiologie**

unter der Anleitung von

**ao.Univ. Prof. Dr.Helmut Schöllnast**

Graz, am

Unterschrift

### *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am*

*Unterschrift*

## **Vorwort**

In meiner Diplomarbeit diskutiere ich durch eine ausführliche Literaturrecherche die Vor- und Nachteile des leberspezifischen Kontrastmittels Primovist® (Gd-EOB-DTPA).

Ich konzentriere mich dabei vor allem auf die vergleichenden Studien zwischen MR-Untersuchungen und Spiral CT-Untersuchungen. Ebenso ist ein Vergleich von kontrastmittelgestützten MR-Bildern mit histopathologischen Ergebnissen angeführt.

## **Danksagungen**

Ich möchte mich bei meinen Eltern für die jahrelange Unterstützung bedanken.

Mein Dank gehört auch meiner Freundin Esther, die des Öfteren meine verschiedensten Launen während meines Studiums aushalten musste.

Zuletzt möchte ich auch noch meinem Betreuer Herrn ao.Univ.Prof.Dr. Helmut Schöllnast für die Hilfe bei der Erstellung der Diplomarbeit und der Universitätsklinik für Radiologie für die Zuverfügungstellung der MR-Bilder bedanken.

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	4
2	Aufbau der Leber .....	5
2.1	Anatomie der Leber .....	5
2.1.1	Lage: .....	5
2.1.2	Form: .....	5
2.1.3	Einteilung der Leber in ihre Lebersegmente: .....	7
2.2	Histologie der Leber .....	9
2.2.1	Leberazinus: .....	11
2.3	Pathologien der Leber .....	12
2.3.1	Neoplastische Erkrankungen der Leber: .....	12
3	Ergebnisse – Resultate der Literaturrecherche .....	17
3.1	Entwicklung und Chemische Daten von Gd-EOB-DTPA .....	17
3.2	Nebenwirkungen und Sicherheitsprofil von Gd-EOB-DTPA .....	20
3.2.1	Patienten mit <i>eingeschränkter Nierenfunktion</i> .....	20
3.2.2	<i>Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen</i> .....	21
3.2.3	<i>Überempfindlichkeit</i> .....	21
3.2.4	<i>Lokale Unverträglichkeit</i> .....	22
3.2.5	<i>Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</i> .....	22
3.2.6	<i>Interferenz bei erhöhtem Bilirubin- oder Ferritinspiegel</i> .....	22
3.2.7	<i>Interferenz mit diagnostischen Tests</i> .....	22
3.3	Detektion und Charakterisierung von Leberläsionen mittels Gd-EOB-DTPA im Vergleich zum Spiral-CT und histopathologischen Präparaten .....	29
3.3.1	Studie 1: .....	29
3.3.2	Studie 2: .....	32
3.3.3	Studie 3: .....	36
3.3.4	Studie 4: .....	38
3.3.5	Studie 5: .....	39
3.3.6	Studie 6: .....	41
3.3.7	Studie 7: .....	44
3.3.8	Studie 8: .....	45

3.4	Charakterisierung der verschiedenen Leberläsionen mittels Gd-EOB-DTPA	47
3.4.1	Studie 5: .....	47
3.4.2	Studie 9: .....	48
3.4.3	Studie 10: .....	49
3.4.4	Studie 11: .....	49
3.5	Optimaler Zeitabstand zwischen i.v.Injektion und Bildaufnahme:.....	54
3.6	Weitere Anwendungsmöglichkeiten: .....	56
4	Diskussion .....	57
5	Anhang .....	60
5.1	Literaturverzeichnis .....	60

## Abbildungs- und Diagrammverzeichnis

Abbildung 1: Leber von ventral (Quelle: Schünke et al. Prometheus LernAtlas der Anatomie, Georg Thieme Verlag 2009, S. 243) .....	6
Abbildung 2: Leber von kaudal (Quelle: Schünke et al. Prometheus LernAtlas der Anatomie, Georg Thieme Verlag 2009, S. 243) .....	7
Abbildung 3: Schema der Lebersegmente (Quelle: Schünke et al. Prometheus LernAtlas der Anatomie, Georg Thieme Verlag 2009, S. 244) .....	8
Abbildung 4: Aufbau des Lobulus hepatis (Quelle: Schünke et al. Prometheus LernAtlas der Anatomie, Georg Thieme Verlag 2009, S. 245) .....	9
Abbildung 5: Periportalfeld (Quelle: Schünke et al. Prometheus LernAtlas der Anatomie, Georg Thieme Verlag 2009, S. 245) .....	10
Abbildung 6: Adenom während der hepatobiliären Phase (Quelle: Universitätsklinik für Radiologie, Klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik) <sup>51</sup>	
Abbildung 7: Lebermetastase eines Mammakarzinoms (Quelle: Universitätsklinik für Radiologie, Klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik).	51
Abbildung 8: HCC während der hepatobiliären Phase (Quelle: Universitätsklinik für Radiologie, Klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik).	52
Diagramm 1: Mean serum Gd-EOB-DTPA concentration time profiles in the hepatic impairment groups and the control group <sup>16</sup> .....	25
Diagramm 2: Mean serum Gd-EOB-DTPA concentration time profiles in the renal impairment groups and the control group <sup>16</sup> .....	25
Diagramm 3: Contrast enhancement of the liver over time <sup>19</sup> .....	27
Diagramm 4: Proposed algorithm for work-up of incidental lesions using Gd-EOB-DTPA MR imaging in patients without increased risk of HCC <sup>32</sup> .....	53
Diagramm 5: Currently recommended examination process <sup>33</sup> .....	54
Diagramm 6: Alternative examination process for Gd-EOB- DTPA-enhanced MRI of the liver <sup>33</sup> .....	54

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Pharmacokinetics of Gd-EOB-DTPA in Healthy Volunteers after Single Intravenous Administration <sup>12</sup> .....	19
Tabelle 2: ENH (%) After Injection of Gd-EOB-DTPA With Clinical Drugs <sup>19</sup> .....	28
Tabelle 3: Comparison of clinical study and blinded reading regarding false positive lesions. Patients (per-protocol set) having MRI (n=131) and CT (n=128) with false-positive lesions <sup>20</sup> .....	30
Tabelle 4: Analysis on patient level regarding differential diagnosis: clinical study and blinded reading. Sensitivity for classification and characterization of matched lesions in the per protocol set <sup>20</sup> .....	31
Tabelle 5: Sensitivity of lesion detection for Gd-EOB-DTPA MRI and spiral CT <sup>20</sup>	31
Tabelle 6: Analysis regarding lesion size in the blinded reading. Correctly matched lesions in the per-protocol set using Gd-EOB-DTPA MRI (n=302) and CT (n=297) <sup>20</sup> .....	32
Tabelle 7: Segment-based analysis regarding involvement of liver segments by liver lesions in the blinded reading. Percentage of affected segments for Gd-EOB-DTPA MRI (n=1029) and CT (n=1008) <sup>20</sup> .....	32
Tabelle 8: Number of Lesions Identified as Carcinoma or Metastases by Unblinded Site Investigators at MR Imaging and Helical CT <sup>22</sup> .....	33
Tabelle 9: Number of Liver Lesions Classified as Hepatocellular Carcinoma and Metastasis by Blinded Readers at MR Imaging and Helical CT <sup>22</sup> .....	34
Tabelle 10: Per-Patient Sensitivity of Liver Lesion Detection for Unblinded Site Investigators and Blinded Readers at MR Imaging and Helical CT <sup>22</sup> .....	35
Tabelle 11: Number of Patients with at Least One False-Positive Lesion for Blinded Readings at MR Imaging and Helical CT <sup>22</sup> .....	36
Tabelle 12: Sensitivity and Positive and Negative Predictive Values of Gadoteric Acid-Enhanced MRI and Triple-Phase MDCT in the Detection of Hepatocellular Carcinoma (n=83) <sup>26</sup> .....	37
Tabelle 13: Sensitivity of Gadoteric Acid- Enhanced MRI and Triple-Phase MDCT in the Detection of Hepatocellular Carcinoma <sup>26</sup> .....	38
Tabelle 14: Sensitivity and P Values for Lesion Characterization in Clinical Study and Blinded Reading <sup>8</sup> .....	39

Tabelle 15: Agreement between Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging and CT in Arterial Dominant and Portal Venous Phases <sup>11</sup> .....	41
Tabelle 16: Number (%) of correctly classified lesions at pre-contrast MRI, combined pre- and postcontrast MRI, and spiral CT <sup>27</sup> .....	42
Tabelle 17: Number (%) of correctly characterized HCC lesions at pre-contrast MRI, combined pre- and post-contrast MRI, and spiral CT <sup>27</sup> .....	43
Tabelle 18: Morphology of HCC lesions before and after administration of Gd-EOB-DTPA <sup>27</sup> .....	44
Tabelle 19: Evaluation of Hepatocyte-selective Enhancement of Focal Liver Lesions 10 and 20 Minutes after Injection of Gadoteric Acid <sup>11</sup> .....	47
Tabelle 20: Typical MR characteristics of common benign and malignant focal liver lesions <sup>29</sup> .....	50
Tabelle 21: Imaging procedures for liver MRI using Gd-EOB-DTPA <sup>33</sup> .....	55
Tabelle 22: Sensitivities based on visual liver-splenic contrast (VLSC) <sup>34</sup> .....	56

## Glossar und Abkürzungen

Vv.	Venae
Lnn.	Lymphonodi
MO	Morphologie
DD	Differentialdiagnose
Def.	Definition
i.v.	intravenös
NSF	Nephrogene Systemische Fibrose
CT	Computertomographie bzw. Computertomogramm
MRT	Magnetresonanztomographie bzw. Magnetresonanztomogramm
SOR	Standard of reference
HCC	Hepatocelluläres Karzinom
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate

## Zusammenfassung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) hat eine rasante technische Entwicklung erfahren und kann heute als etabliertes bildgebendes Verfahren in der Detektion und Charakterisierung von Lebertumoren angesehen werden. Ziel ist es vor allem eine Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen, um zu entscheiden, ob eine Indikation zu einer Operation besteht oder nicht; schließlich birgt jeder Eingriff ein gewisses Risiko.

Mit dem leberspezifischen Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA (Primovist®) können durch dynamische Phasen und eine hepatobiliäre Phase Mehrinformationen gegenüber unspezifischen Gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln gewonnen werden. Deswegen habe ich in meiner Arbeit die derzeitige Datenlage zu Primovist® zusammengefasst. Der Schwerpunkt der Arbeit liegt dabei vor allem auf 11 Studien, in denen es um den Vergleich von Detektion und Charakterisierung von Lebertumoren bei kontrastmittelgestützten CT- und MRT-Untersuchungen geht. Es sollen die Vor- und Nachteile von Primovist® gegenüber dem CT gezeigt werden. Vorteile, die sich dabei gezeigt haben, sind die höheren Sensitivitäten in der Detektion in der MRT gegenüber der CT, was vor allem bei kleinen Läsionen zutrifft. Auch in der Charakterisierung zeigt die Gd-EOB-DTPA gestützte MRT bessere Ergebnisse als die CT. Aber auch Nachteile der Gd-EOB-DTPA gestützten MRT, wie das erhöhte Risiko für eine nephrogene systemische Fibrose, werden beschrieben. Wie schon erwähnt, fasst meine Literaturrecherche auch die Kriterien für die Charakterisierung von Läsionen während der hepatobiliären Phase zusammen. Hierbei beschreibe ich wie sich die verschiedenen Leberläsionen (Adenom, FNH, Metastase, HCC), durch die Anreicherung von Gd-EOB-DTPA verhalten. Es zeigt sich, dass Adenome und Metastasen während der hepatobiliären Phase hypointens dargestellt werden, die FNH iso- bis hyperintens und das HCC stellt, sich je nach Differenzierungsgrad, meist hypointens dar.

Auch gebe ich einen kurzen Überblick über die Entwicklung von Primovist®, das Sicherheitsprofil mit Nebenwirkungen und Interaktionen und weitere Anwendungsmöglichkeiten.

Zusammenfassend kann man sagen, dass Primovist® ein relativ sicheres Kontrastmittel ist und spezielle Vorteile in der Detektion und Charakterisierung von Leberläsionen (auch < 1cm) bietet.

## Abstract

The purpose of this article is to demonstrate the advantages and disadvantages of Gd-EOB-DTPA (Primovist®) and the typical enhancement of the different liver lesions especially during the hepatobiliary phase. In the first chapter I summarize the environment and the chemical features of Gd-EOB-DTPA. I also describe the safety profile with the side effects and interactions of Gd-EOB-DTPA.

In this part of my review I demonstrate that Gd-EOB-DTPA is a relatively safe contrast agent with a low incidence of adverse effects and interactions. In general, Gd-EOB-DTPA is well tolerated contrast media. However, there are studies which show that Gd-EOB-DTPA is one of the contrast agents which can cause nephrogenic systemic fibrosis in patients with a reduced renal function.

In the main part of my review I focus on the results of eleven articles which aimed to compare the CT and the MRI in detection and characterization of liver lesions. In this comparison it is demonstrated that the combined unspecific intravascular and hepatocyte-specific properties of Gd-EOB-DTPA allow dynamic and hepatobiliary imaging. Due to these properties MRI has a higher sensitivity in detection of small lesions (<1cm) than CT. It has also been reported that Gd-EOB-DTPA enhanced MRI is superior to other imaging modalities in characterization of liver lesions especially during the hepatobiliary phase. For example a FNH shows a iso- or hyperintense enhancement during the hepatobiliary phase. Metastasis and most adenomas appear hypointense. HCCs may show variable Gd-EOB-DTPA uptake, but they are typically hypointense.

In conclusion, Primovist is a dual mode contrast agent which is well tolerated and allows the evaluation of liver lesions.

# 1 Einleitung

Das hepatozelluläre Karzinom ist weltweit die fünfthäufigste maligne Neoplasie. Da das hepatozelluläre Karzinom so häufig vorkommt und es noch einige andere primäre und sekundäre Läsionen der Leber gibt, ist es für die weitere Behandlung wichtig, mittels Bildgebung die bestmöglichen Differentialdiagnosen vor allem für die Operateure und weiterbehandelnden Ärzte zu stellen. Für die primären und sekundären Läsionen der Leber gibt es grundsätzlich drei etablierte bildgebende Verfahren. Als zuerst eingesetztes bildgebendes Verfahren dient meist der weit verbreitete und auch kostengünstige Ultraschall. Des Weiteren kann man die Kontrastmittel-unterstützte Computertomographie für die Diagnostik von Leberläsionen nützen. Zuletzt gibt es noch die Möglichkeit der Durchführung einer MRT um Leberläsionen zu diagnostizieren und zu differenzieren. Da die MRT den besten Weichteilkontrast bietet und das gadoliniumhaltige Kontrastmittel „Gd-EOB-DTPA (Primovist®)“ Eigenschaften hat, die für dynamische und eine hepatobiliäre Phasen genutzt werden können, sind effektivere diagnostische Möglichkeiten gegeben. Wegen der sich daraus ergebenden radiologischen Informationen, hat sich Primovist® zu einem wichtigen Kontrastmittel in der Diagnostik von primären und sekundären Lebertumoren entwickelt. Des Weiteren stellt sich bei Kontrastmitteln immer die Frage der Verträglichkeit; die bei Gd-EOB-DTPA durchaus gegeben ist. Wegen der interessanten Eigenschaften dieses Kontrastmittels möchte ich in dieser Arbeit einen kurzen Überblick über die Anatomie und Histologie der Leber, über benigne und maligne Leberläsionen und über den Stellenwert von Gd-EOB-DTPA in der Detektion und Charakterisierung dieser Läsionen geben.

## **2 Aufbau der Leber**

### **2.1 Anatomie der Leber vgl.<sup>1</sup>**

#### **2.1.1 Lage:**

Die Leber liegt mit dem Zwerchfell verwachsen im oberen rechten Teil des Bauchraumes. Die Lage variiert mit der Stellung des Zwerchfells sowie der Körperlage.

Der größte Teil der Leber befindet sich in der Regio hypochondriaca dextra wo sie nach distal bis zur 9. Rippe reicht und zieht von dort nach links schräg in die Regio epigastrica und erreicht gerade noch die linke Zwerchfellkuppel auf Höhe der 6. Rippe.

Die Grenze zwischen dem rechten und dem linken Leberlappen bildet dabei das Ligamentum falciforme hepatis.

#### **2.1.2 Form:**

An der Leber wird ein größerer Lobus dexter und ein kleinerer Lobus sinister unterschieden.

Weiters unterscheidet man eine nach hinten und unten gerichtete Facies visceralis und eine nach vorne und oben gerichtete Facies diaphragmatica.

Die Facies diaphragmatica ist im Bereich der Area nuda (Pars affixa) mit dem Zwerchfell verwachsen.

An der Facies visceralis erkennt man ein „H“ welches sich durch die Furchen und die Porta hepatis ergeben.

Die Porta hepatis bildet den queren Schenkel des „H“ und beherbergt die Vena portae, zwei Äste der Arteria hepatica und Nerven aus dem Plexus coeliacus sowie den Ductus hepaticus und die Lymphgefäße (Lnn. hepatici).

Der linke Schenkel des „H“ heißt Fissura sagittalis sinistra und wird gebildet durch eine vordere Fissura ligamenti teretis (Fossa vena umbilicalis) und eine hintere Fissura ligamenti venosi (Fossa ductus venosi Arantii).

Die Fissura ligamenti teretis enthält das Ligamentum teres hepatis und die Fissura ligamenti venosi enthält das Ligamentum venosum.

Der rechte Schenkel des „H“, Fissura sagittalis dextra, wird durch einen vorderen Teil, die Fossa vesicae felleae und einen hinteren Teil den Sulcus venae cavae gebildet.

Die Fossa vesicae felleae beherbergt die Gallenblase und der Sulcus venae cavae die Vena cava inferior.

Der linke Schenkel des „H“ trennt den rechten und linken Leberlappen, der rechte Schenkel des „H“ grenzt vorne den Lobus quadratus und hinten den Lobus caudatus vom rechten Leberlappen ab.

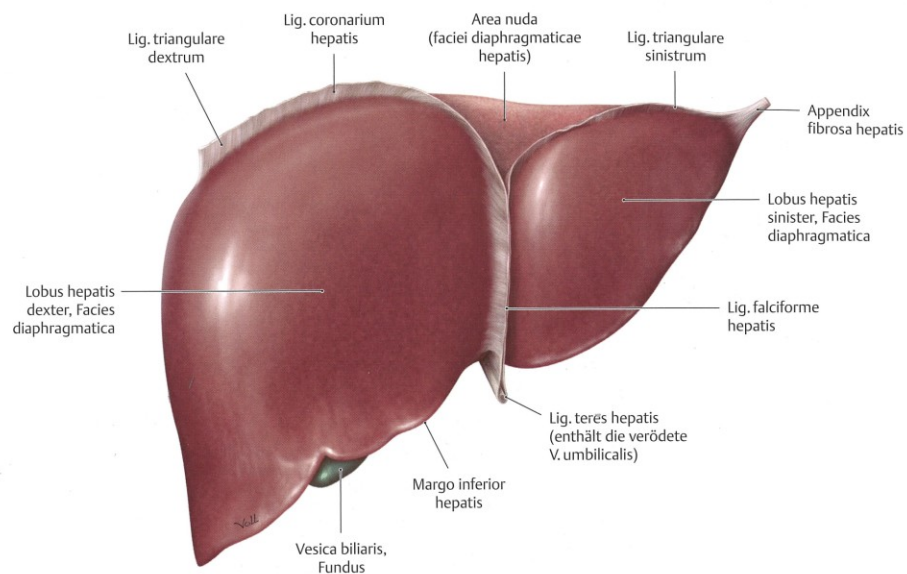
Die Facies viszeralis ist einer Reihe von anderen Eingeweiden eng benachbart, durch die entsprechende Vertiefungen und Erhöhungen in der Leber entstehen.

Am linken Lappen ist eine Impressio oesophagea, eine Impressio gastrica und eine Erhebung, Tuberositas erkennbar.

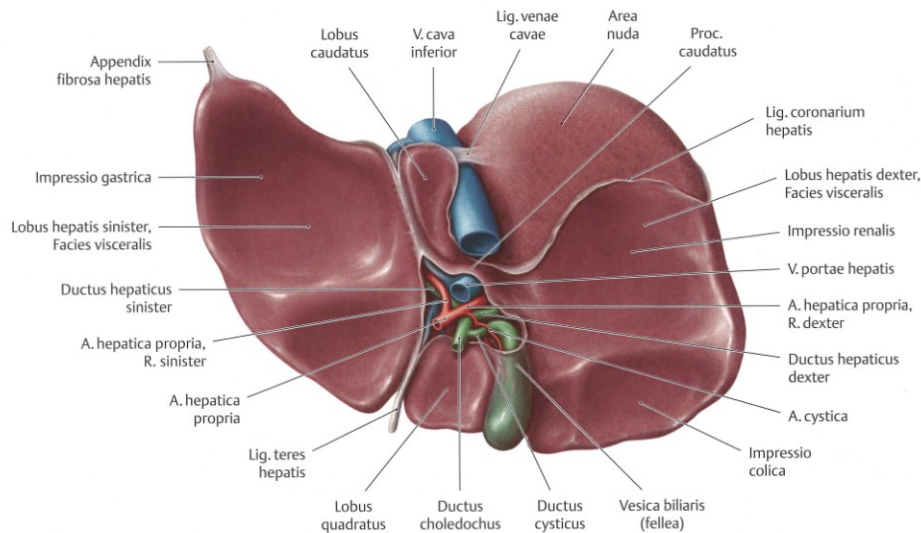
Am rechten Lappen ist eine Impressio renalis, Impressio suprarenalis, Impressio colica und eine Impressio duodenalis zu sehen.

Zuletzt gibt es noch am Lobus quadratus eine Impressio pylorica zu erkennen. <sup>1</sup>

**Abbildung 1: Leber von ventral (Quelle: Schünke et al. Prometheus LernAtlas der Anatomie, Georg Thieme Verlag 2009, S. 243)**



**Abbildung 2: Leber von kaudal (Quelle: Schünke et al. Prometheus LernAtlas der Anatomie, Georg Thieme Verlag 2009, S. 243)**



Befestigt wird die Leber vor allem über die direkte Verwachsung mit dem Zwerchfell und der Vena cava inferior. Weiters ist die Leber über das Ligamentum falciforme hepatis und Ligamentum teres hepatis an der Bauchwand und dem Zwerchfell fixiert.

### **2.1.3 Einteilung der Leber in ihre Lebersegmente:**

Die Leber wird nach Claude Couinaud in acht Segmente unterteilt, die jeweils von einem Gallengangsast, einem Pfortaderast und einem Segmentast aus der Arteria hepatica propria versorgt werden. Durch die Aufzweigung der Pfortader wird die Leber in eine obere und eine untere Segmentgruppe aufgeteilt.

Es gibt insgesamt 8 Lebersegmente:

#### ***Linker Leberlappen***

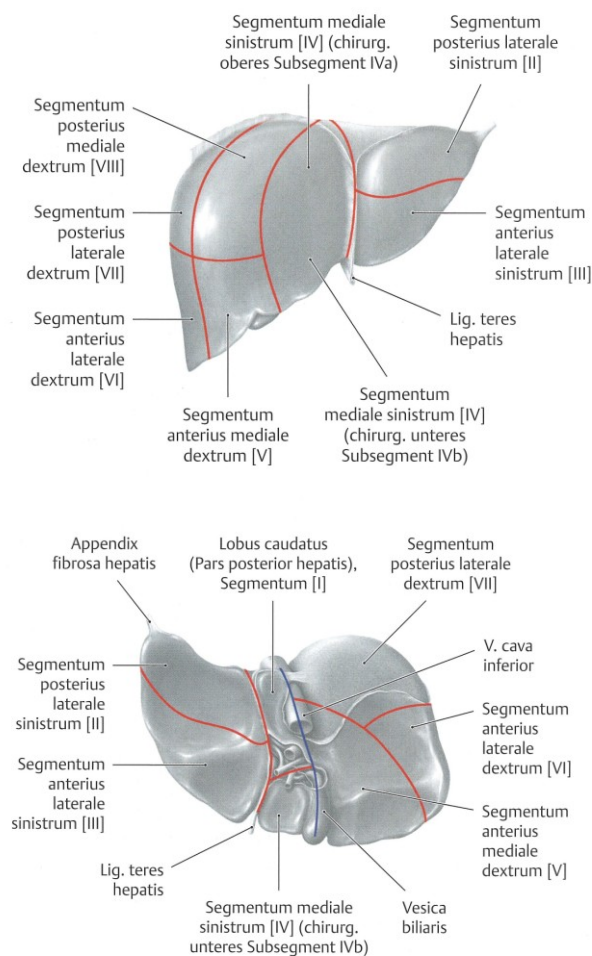
- Segment I: Lobus caudatus
- Segment II: kranialer Teil des Segmentum laterale
- Segment III: kaudaler Teil des Segmentum laterale
- Segment IV: Lobus quadratus

Segment IVa: kranialer Teil  
 Segment IVb: kaudaler Teil

### **Rechter Leberlappen**

- Segment V: kaudaler Teil des Segmentum anterius
- Segment VI: kaudaler Teil des Segmentum posterius
- Segment VII: kranialer Teil des Segmentum posterius
- Segment VIII: kranialer Teil des Segmentum anterius

**Abbildung 3: Schema der Lebersegmente (Quelle: Schünke et al. Prometheus LernAtlas der Anatomie, Georg Thieme Verlag 2009, S. 244)**



## 2.2 Histologie der Leber vgl.<sup>2,3</sup>

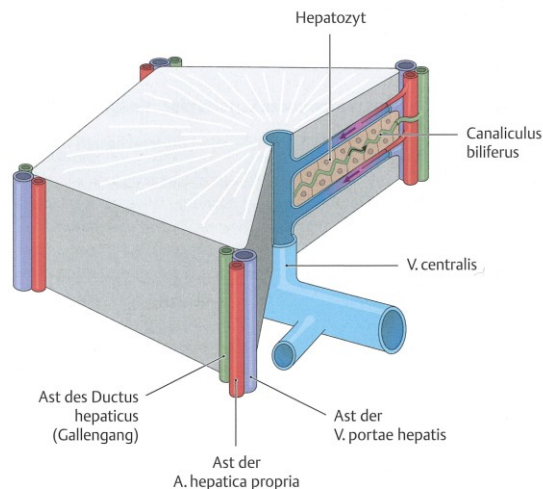
Wie schon zuvor bei der Anatomie erwähnt, münden die Vena portae, die das nährstoffreiche Blut aus Milz, Magen, Darm und Pankreas führt und die Arteria hepatica propria, die das sauerstoffreiche Blut transportiert, in die Leber.

Die Gefäße münden an der Porta hepatis in die Leber und ziehen gemeinsam zu den periportal Feldern, von wo sie sich weiter auf die Leberläppchen verteilen. Das kapilläre Ende der Gefäße, die Sinus, vermischt das Blut beider Gefäße.

„Das Blut der Sinus sammelt sich in den Zentralvenen der Leberläppchen, dann in Sammelvenen (Vv.sublobulares) und wird schließlich durch die Vv.hepaticae in die Vena cava inferior gebracht.“<sup>2</sup>

Die Leberläppchen haben einen Durchmesser von ca. 1mm, in denen die Hepatozyten in Form von radialen Platten liegen. Die Läppchen enthalten Hepatozyten, Sinusoide und Zentralvenen.<sup>2</sup>

**Abbildung 4: Aufbau des Lobulus hepatis (Quelle: Schünke et al. Prometheus LernAtlas der Anatomie, Georg Thieme Verlag 2009, S. 245)**



Wo mehrere Läppchen zusammenstoßen, befinden sich die Periportalfelder mit ihren in Bindegewebe liegenden Gefäßen, einem Ast der Vena Portae (Vena

interlobularis), der Arteria hepatica (Arteria interlobularis) und den interlobulären Gallengängen. Diese drei Strukturen werden auch als Glisson Trias bezeichnet.

**Abbildung 5: Periportalfeld (Quelle: Schünke et al. Prometheus LernAtlas der Anatomie, Georg Thieme Verlag 2009, S. 245)**



In den zwischen den Hepatozyten liegenden Sinusoiden münden die kapillären Enden der Venae Interlobulares und der Arteriae Interlobulares. Dadurch werden die Hepatozyten sowohl mit nährstoffreichem als auch mit sauerstoffreichem Blut versorgt. Die Sinusoiden bilden zwischen den Hepatozyten ein Netz welches im Zentrum eines Leberläppchens in den Venae Centrales endet.

Das Blut der Venae centrales gelangt über die Venae sublobulares in die Venae hepaticae und schlussendlich in die Vena cava inferior.

Die von den Hepatozyten sezernierte Galle wird in die von den Leberzellen begrenzten Gallenkanalikululi abgegeben. Die Galle wird entlang der Hepatozyten an den Rand der Läppchen geleitet. Von dort fließt die Galle über kurze Schaltstücke (Herring'sche Gänge) in die Gallengänge (Ductus biliferi interlobulares).

Die Gallengänge vereinigen sich wiederum zum rechten und linken Ductus hepaticus, der als Ductus hepaticus communis die Leber verlässt.

### **2.2.1 Leberazinus:**

Der Leberazinus ist eine Blutzuflosseinheit und wird über die Endäste von V.portae und A.hepatica versorgt.

„In dieser Funktionseinheit kann man Zonen unterscheiden, die zuerst mit sauerstoff- und nährstoffreichem Blut versorgt werden (Zone I). In der Zone III erhalten die Hepatozyten Blut, welches bereits in den Zonen I und II verändert wurde.“<sup>3</sup>

## **2.3 Pathologien der Leber vgl.<sup>4,5</sup>**

### **2.3.1 Neoplastische Erkrankungen der Leber:**

#### **2.3.1.1 Benigne epitheliale Tumoren:**

##### **2.3.1.1.1 Hepatozelluläres Adenom:**

Es handelt sich um einen seltenen benignen Tumor mit hepatozytenartiger Differenzierung. Er kommt vor allem bei Frauen im gebärfähigen Alter, nach jahrelanger Einnahme von Kontrazeptiva vor. Bei Männern können die Adenome durch Einnahme steroidhaltiger „Potenzpillen“ oder Anabolika entstehen.

Nach Absetzen ist eine Rückbildungstendenz sichtbar.

Morphologie (MO): Makroskopisch sind die Adenome 2-20 cm in ihrem Durchmesser, scharf begrenzt und haben eine gelb-braune Schnittfläche.

Auch Nekrosen und Blutungen sind häufig zu finden.

Histologisch sind normale bis etwas vergrößerte Leberzellen sichtbar. Auch erweiterte Sinusoide und größere Arterien und Venen sind erkennbar. Zentralvenen fehlen.

Differentialdiagnose (DD): Fokal noduläre Hyperplasie: Knoten können singulär oder multipel auftreten. Die Leberzellen sind nicht verändert, die Bindegewebssepten enthalten erweiterte Gallengänge sowie englumige Arterien und Venen.

Noduläre Transformation: Die Leberarchitektur bleibt bestehen. „Die Leber ist aber herdförmig oder diffus knotig umgewandelt, wobei die Knoten aus regelrechten Leberzellen bestehen, die in mehrreihigen Platten angeordnet sind und das umgebende Leberparenchym komprimieren.“<sup>4</sup>

##### **2.3.1.1.2 Gallengangsadenom:**

Kleine Knoten, bis zu 1cm groß, aus proliferierten, von kubischem Epithel ausgekleideten Gallengängen.

### **2.3.1.1.3 Zystadenom:**

Sie bestehen aus zahlreichen von kubischem oder zylindrischem Epithel ausgekleideten Zysten, die mit schleimiger Flüssigkeit gefüllt sind. Sie tendieren zur malignen Entartung.

### **2.3.1.1.4 Biliäre Papillomatose:**

Dabei handelt es sich um papilläre Läsionen mit fibrovaskulärem Stroma, die von Schleim produzierendem Zylinderepithel überkleidet sind. Man findet die Läsionen in intra- und extrahepatischen Gängen.

## **2.3.1.2 Maligne epitheliale Tumoren:**

### **2.3.1.2.1 Hepatozelluläres Karzinom (HCC)**

Es handelt sich um einen malignen Tumor des Leberparenchyms mit großen geographischen Unterschieden. In den westlichen Industrieländern beträgt die Inzidenz 1-4:100.000; in Afrika und Südostasien liegt die Inzidenz bei 30-120:100.000. Weltweit treten ca 300.000 Fälle pro Jahr auf.

Ätiologie: Für die Entstehung sind vor allem die Hepatitis B Infektion, Hepatitis C und Aflatoxine verantwortlich.

Makroskopisch kann man 4 Typen des HCC unterscheiden, die auch für die Diagnostik mittels bildgebender Verfahren relevant sind:<sup>5</sup>

- Infiltrativer HCC-Typ: Es zeigt sich ein großer unscharf begrenzter Tumor, der in das umgebende Gewebe einwächst und kleine Satelitenknoten bildet.
- Expansiver HCC-Typ: Es zeigen sich ein oder mehrere, unterschiedlich scharf begrenzte Tumorknoten, häufig mit fibröser Kapsel.
- Gemischter expansiver-infiltrativer HCC-Typ: Es zeigen sich ein oder mehrere Tumorknoten, bei denen ein Teil des Tumors die Tumorkapsel durchbricht und in die Umgebung infiltriert.
- Diffuser HCC-Typ: Es zeigen sich multiple kleine (<1cm) Knoten, die fast immer in einer zirrhotischen Leber auftreten; dabei ergibt sich oft die

Schwierigkeit die HCC-Knoten von den zirrhotischen Regeneratknoten zu unterscheiden.

Histologisch können die Tumorzellen in trabekulärer, tubulärer und papillärer Form angeordnet sein, wobei die trabekuläre Anordnung am häufigsten vorkommt. Zwischen den Tumorzelltrabekeln finden sich sinusoidähnliche Bluträume. Die Tumorzellen können sehr unterschiedlich differenziert sein. Je nachdem gleichen sie nichtneoplastischen Leberzellen oder zeigen eine Variation in Zell- und Kerngröße. Auch der Glykogengehalt kann sehr unterschiedlich sein.

Das Leberzellkarzinom neigt zur Gefäßinvasion und zur intra- und extrahepatischen Metastasierung (Lunge, Knochen, Haut).<sup>5</sup>

#### **2.3.1.2.2 Fibrolamelläres Karzinom:**

Dieser Tumortyp tritt vor allem bei 20 - 40 Jahre alten Patienten ohne Assoziation mit HBV oder Leberzirrhose auf. Die Tumorzellen sind in soliden Formationen und Trabekeln angeordnet. Dazwischen liegt lamellär angeordnetes, zellarmes, kollagenes Bindegewebe in unterschiedlicher Menge.

#### **2.3.1.2.3 Cholangiozelluläres Karzinom:**

Es handelt sich um einen malignen und häufig stromareichen Tumor. Meist ist der Tumor in Richtung Gallengangsepithel differenziert.

Ätiologisch gibt es in Europa und den USA keine sicheren Beziehungen zu anderen Erkrankungen oder Parasiten. In Asien sind die Karzinome in 60% mit einer Infestation mit Leberegeln assoziiert.

Makroskopisch ist ein derber grau-weißer Tumor zu sehen.

Mikroskopisch ist ein mäßig bis hoch differenziertes tubuläres Adenokarzinom mit reichlich Stroma zu sehen.

Metastasen können sehr ähnlich aussehen und dadurch schwierig vom cholangiozellulären Karzinom zu unterscheiden sein.

#### **2.3.1.2.4 Zystadenokarzinom:**

Sie bestehen aus mehrkammerigen Zysten mit papillären Einfaltungen. Die Zysten sind von einem karzinomatösen biliären Epithel ausgekleidet.

#### **2.3.1.2.5 Hepatoblastom:**

Maligner embryonaler Lebertumor, der sich von Leberstammzellen herleitet. Die Tumorzellen sehen den embryonalen und fetalen Tumorzellen ähnlich. Tritt meist bei Kindern unter 5 Jahren auf.

### **2.3.1.3 Mesenchymale Tumoren**

#### **2.3.1.3.1 Hämangiom:**

Das Hämangiom ist der häufigste benigne Lebertumor. Makroskopisch findet man meist solitäre und subkapsuläre Tumoren, die einen Durchmesser von ca. 1-4cm haben. Sie können in Einzelfällen auch größer werden. Sie haben eine dunkelrote Farbe und sind von einer Bindegewebskapsel umgeben.

#### **2.3.1.3.2 Angiosarkom:**

Bei diesen seltenen malignen Tumoren sind makroskopisch multiple blutreiche oder auch graue Knoten zu finden. „Als Ursache wurde eine mehrjährige Vinylchlorid-, Arsen-, oder Thorotrast®- (radioaktives Thoriumdioxid, das früher als Röntgenkontrastmittel verwendet wurde) Exposition nachgewiesen.“<sup>6</sup> Histologisch treten polymorphe, spindelige oder endothelartige Zellen auf. Diese Zellen können Bluträume auskleiden oder auch solide Knoten bilden.

Die Überlebenszeit ist meist weniger als ein Jahr.<sup>6</sup>

#### **2.3.1.3.3 Lebermetastasen:**

„Lebermetastasen sind die häufigsten malignen Lebertumore und finden sich ca. bei einem Drittel aller Karzinome, bevorzugt des Magen-Darm-Trakts, der Brustdrüse, der Lunge, des Ösophagus, des Pankreas und bei malignen Melanomen.“<sup>7</sup>

Metastasen können in Form von einzelnen oder multiplen Knoten auftreten. Es kann aber auch die Leber durch- und ersetzt werden.

Makroskopisch sind grau-weiße, scharf begrenzte und oberflächlich im Zentrum eingedellte (=“Krebsnadel“) Knoten zu sehen. In der näheren Umgebung der Knoten ist häufig eine dunkelblaurote Zone (= „Zahninfarkt“) zu finden.

Histologisch zeigen sich entweder Zellen, die ähnlich dem Primärtumor sind oder Zellen, die einem anderen Gewebe kaum zuordenbar sind.

Die Überlebenszeit mit Lebermetastasen hängt vor allem vom Primärtumor ab, ist aber meist nicht mehr als ein Jahr.<sup>7</sup>

## 3 Ergebnisse – Resultate der Literaturrecherche

### 3.1 Entwicklung und Chemische Daten von Gd-EOB-DTPA

Gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriaminepentacetic Säure (Gd-EOB-DTPA) ist ein leberspezifisches MR-Kontrastmittel zusammengesetzt aus  $C_{23}H_{28}GdN_3Na_2O_{11}$  Molekülen mit einem Molekulargewicht von 725.71 Da.<sup>8</sup> Die Aufnahme von etwa 50% von Gd-EOB-DTPA in die Hepatozyten erfolgt über das Anionen Transporter Polypeptid 1.

Es ist ein in zwei Phasen wirkendes gewebsspezifisches Kontrastmittel, welches als Bolus verabreicht wird. Dadurch erhält man zwei Arten von Informationen über die Leberläsionen: Die Durchblutung der Läsion während der dynamischen Phasen und den Zellaufbau der Läsion während der späten Bild-Phase bzw. hepatobiliären Phase.<sup>9</sup>

Gadoxetsäure hat eine T1 Relaxation von 4,7 L mmol<sup>-1</sup> sec<sup>-1</sup> in Wasser bei 1,5T und diese erhöht sich im menschlichen Blut bei 37°C auf Werte von 7,3 L mmol<sup>-1</sup> sec<sup>-1</sup>. Verglichen mit der Relaxation von Standard Gadolinium Chelaten im Blut (ca. 4,5 L mmol<sup>-1</sup> sec<sup>-1</sup>), ist die Relaxation von Gd-EOB-DTPA durch die schwache Proteinbindung von Gd-EOB-DTPA gesteigert. Die höhere Relaxation von Gd-EOB-DTPA gleicht den Teil der geringeren Gadolinium Konzentration von 0,25mol/L der derzeit zugelassenen Rezeptur (Primovist®, Bayer Schering Pharma, Berlin) aus. Verglichen dazu liegt die Gadolinium Konzentration in anderen Gadolinium Chelaten bei 0,5mol/L.<sup>10</sup>

Eine Studie von Huppertz et al<sup>11</sup> zeigte eine signifikant hohe Übereinstimmung der Kontrastmittelanreicherung in der arteriellen und portalvenösen Phase zwischen Gd-EOB-DTPA verstärkter MRT und kontrastverstärkter CT. Diese Untersuchung wurde auch in verschiedenen vorhergehenden Publikationen bestätigt. Die gering injizierten Dosis von Gd-EOB-DTPA (0,025mmol/kg), die geringer ist als die gebräuchliche

Dosis von extrazellulären Gadolinium Chelaten (0,1mmol/kg), wurde durch die höhere Relaxation teilweise ausgeglichen.<sup>11</sup>

Die geringere Dosis und damit das geringere Bolusvolumen benötigt jedoch eine genauere Abstimmung zwischen Bolusinjektion und dem Beginn der MR-Bild-Serie. Aber nicht nur die Informationen, die man aus den dynamischen Phasen lesen kann sind wichtig für die Beurteilung der Leberpathologien, sondern auch die nach ca. 20 Minuten post injectionem stattfindende hepatobiliäre Phase. Sie ermöglicht eine genaue Beurteilung und Abgrenzung von Leberläsionen durch unterschiedliche Speicherung von Gd-EOB-DTPA. Diese Speicherung ermöglicht zunächst vor allem eine einfache Unterscheidung zwischen einer Hepatozyten beinhaltenden Läsion und nicht leberspezifischem Gewebe.

Beim Abbau von Gd-EOB-DTPA kann beobachtet werden, dass nach einer intravenösen Gabe von Gd-EOB-DTPA die Konzentration im Serum in den ersten Minuten deutlich abfällt. Nach einer Stunde werden durchschnittlich nur noch 15 % der nach zwei Minuten gemessenen Konzentration gefunden. Nach zwei Stunden fällt die Serumkonzentration noch langsamer ab. Die Eliminationsphase scheint einen log-linearen Verlauf zu haben. Auch zeigte sich im Vergleich mit höheren Dosen eine Dosis-lineare Serum Pharmakokinetik.<sup>12</sup> Wie sich die Pharmakokinetik bei den verschiedenen Dosen verhält zeigt die Tabelle 1.

**Tabelle 1: Pharmacokinetics of Gd-EOB-DTPA in Healthy Volunteers after Single Intravenous Administration<sup>12</sup>**

Pharmacokinetic Parameter Measured	Dose ( $\mu\text{mol/kg}$ )			
	10	25	50	100
Terminal plasma half-life (h)	0,91 $\pm$ 0,11	0,95 $\pm$ 0,09	1,11 $\pm$ 0,22	0,95 $\pm$ 0,10
Distribution volume at steady state (L/kg)	0,26 $\pm$ 0,05	0,21 $\pm$ 0,03	0,25 $\pm$ 0,03	0,21 $\pm$ 0,02
Whole-body clearance (mL/min)	304,0 $\pm$ 42,0	253,0 $\pm$ 29,0	241,0 $\pm$ 42,0	236,0 $\pm$ 35,0
Renal Clearance (mL/min)	124,0 $\pm$ 13,0	118,0 $\pm$ 15,0	109,0 $\pm$ 19,0	119,0 $\pm$ 25,0

Note: Values are mean  $\pm$  SD

Die Ausscheidung von Gd-EOB-DTPA erfolgt laut Studien in der ersten klinischen Testphase dosisunabhängig über die Niere zwischen 41,6 - 51,2%, und biliär zwischen 43,1 - 53,2%. Ebenso tritt eine extrahepatische Rezirkulation von ungefähr 4% auf. Die Ausscheidung über die Niere (109-124mL/min) ist nahezu identisch mit der glomerulären Filtrationsrate (120mL/min). Demnach scheint Gd-EOB-DTPA in den Nierenglomerula frei gefiltert und nicht in das renale Tubulussystem reabsorbiert zu werden.<sup>12</sup> Die Ausscheidung über den Harn endet 24 Stunden nach der Bolusgabe.

Auch bei höheren Dosen, als der im klinischen Alltag üblichen 0,025 mol/kg Körpergewicht, konnten keine erhöhten Werte im Harn nach 24 Stunden festgestellt werden.

Obwohl das Ausmaß der renalen Elimination mit erhöhter Dosis steigt, zeigt die Leber Clearance eine moderate Sättigung bei erhöhter Dosis. Bei Tierversuchen war es für jeden Ausscheidungsweg möglich die komplette Elimination zu übernehmen, wenn der andere Weg ernsthaft beeinträchtigt war.<sup>13</sup> Auch bei Beeinträchtigung der ausscheidenden Organe durch andere Medikamente konnten keine ernsthaften Interaktionen festgestellt werden. Genaueres zu Interaktionen siehe weiter unten.

## **3.2 Nebenwirkungen und Sicherheitsprofil von Gd-EOB-DTPA**

Grundsätzlich sind folgende Nebenwirkungen und Sicherheitsaspekte wie folgt in der Fachinformation angeführt:

### **3.2.1 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

*Es gab Berichte von nephrogener systemischer Fibrose (NSF) im Zusammenhang mit einigen Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln bei Patienten mit:*

- *akuter oder chronischer schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (GFR <30 ml/Min./1,73m<sup>2</sup>) oder*
- *akuter Niereninsuffizienz jeglichen Schweregrades aufgrund eines hepatorenenalen Syndroms oder in der perioperativen Lebertransplantationsphase.*

*Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass NSF bei der Anwendung von Gd-EOB-DTPA auftreten kann, ist es erst nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung bei dieser Patientengruppe anzuwenden, und wenn die diagnostische Information essentiell ist und mit Hilfe von nicht-contrastverstärkter Magnetresonanztomographie (MRT) nicht erreicht werden kann.*

*Bei allen Patienten, insbesondere bei Patienten über 65 Jahre, sollte mittels Anamnese und/oder Labortests überprüft werden, ob eine Nierenfunktionsstörung vorliegt.*

*Kurz nach der Anwendung von Gd-EOB-DTPA kann dieses mittels Hämodialyse bei Dialyse-Patienten aus dem Körper entfernt werden.*

*Bei Patienten, die sich aktuell keiner Hämodialyse unterziehen, liegen keine gesicherten Erkenntnisse vor, die die Einleitung einer Hämodialyse zur Vorbeugung oder Behandlung einer NSF unterstützen.*

*Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist auf Grund verminderter Eliminationskapazität von Gd-EOB-DTPA Vorsicht geboten.*

### **3.2.2 Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen**

Bei der Anwendung von Gd-EOB-DTPA bei Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen ist Vorsicht geboten, da hierzu nur begrenzt Daten vorhanden sind.

Gd-EOB-DTPA darf bei Patienten mit nicht korrigierter Hypokaliämie nicht angewendet werden.

Gd-EOB-DTPA muss mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei Patienten:

- mit bekanntem angeborenem verlängertem QT-Syndrom oder angeborenem verlängertem QT-Syndrom in der Familienanamnese
- mit vorausgegangenen Arrhythmien bei Anwendung von Arzneimitteln, die die kardiale Repolarisation verlängern
- die derzeit Arzneimittel einnehmen, die die kardiale Repolarisation verlängern, wie z.B. Klasse III-Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron, Sotalol)

Primovist kann bei einzelnen Patienten vorübergehende QT-Verlängerung hervorrufen.

### **3.2.3 Überempfindlichkeit**

Allergieähnliche Reaktionen, einschließlich Schock, sind nach Verabreichung von MRT-Kontrastmitteln auf Gadolinium-Basis selten. Die meisten dieser Reaktionen stellen sich innerhalb einer halben Stunde nach Gabe des Kontrastmittels ein. Wie auch bei anderen Kontrastmitteln derselben Klasse können jedoch in seltenen Fällen - nach Stunden oder Tagen - Spätreaktionen auftreten. Für die Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen ist die Bereitstellung geeigneter Medikamente sowie die Vorbereitung zur Durchführung von Notfallmaßnahmen notwendig.

Das Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen ist in den folgenden Fällen erhöht:

- bei Patienten mit früheren Reaktionen auf Kontrastmittel
- bei Patienten mit Bronchialasthma
- bei Patienten mit allergischer Prädisposition

Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Patienten, die Betablocker erhalten, in verstärkter Form auftreten, insbesondere wenn Bronchialasthma vorliegt.

*Darüber hinaus ist in Betracht zu ziehen, dass Patienten, die Betablocker erhalten, auf die Standardbehandlung gegen Überempfindlichkeitsreaktionen mit Beta-Agonisten möglicherweise nicht ansprechen.*

*Wenn Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, muss die Zufuhr des Kontrastmittels sofort abgebrochen werden.*

### **3.2.4 Lokale Unverträglichkeit**

*Intramuskuläre Verabreichung kann lokale Unverträglichkeitsreaktionen verursachen, einschließlich fokaler Nekrose, und soll deshalb strikt vermieden werden.*

### **3.2.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

*Es wurden keine Wechselwirkungsstudien am Menschen durchgeführt. Im Allgemeinen können jedoch anionische Arzneimittel, die primär über die Galle ausgeschieden werden (wie Rifampicin), mit der hepatischen Kontrastverstärkung und der biliären Exkretion von Gd-EOB-DTPA interferieren. Tierexperimentelle Studien zeigten, dass die zur Klasse der Rifamycine gehörenden Verbindungen die hepatische Aufnahme von Primovist blockieren und dadurch den Leberkontrasteffekt reduzieren. In diesem Fall könnte der erwartete Nutzen einer Primovist-Injektion begrenzt sein. Es sind keine weiteren Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln bekannt.*

### **3.2.6 Interferenz bei erhöhtem Bilirubin- oder Ferritinspiegel**

*Erhöhte Bilirubin- oder Ferritinspiegel können den Leberkontrasteffekt von Gd-EOB-DTPA reduzieren.*

### **3.2.7 Interferenz mit diagnostischen Tests**

*Die Serumeisenbestimmung mit Hilfe komplexometrischer Methoden (z.B. Ferrozin-Komplexbildungsmethode) kann aufgrund des in der Kontrastmittellösung enthaltenen freien Komplexbildners bis zu 24 Stunden nach der Untersuchung mit Gd-EOB-DTPA falsche Werte ergeben.<sup>14</sup>*

Die Leitlinien der European Society of Urogenital Radiology für Kontrastmittel<sup>15</sup> eingehen. Diese besagen, dass das Nebenwirkungsrisiko gadoliniumhaltiger Kontrastmittel signifikant niedriger ist als das der iodhaltigen Kontrastmittel. Weiters möchte ich kurz auf die Kontrastmitteleinteilung und -empfehlung vor allem bezüglich der nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) eingehen.

Grundsätzlich ist das Risiko des Patienten über die GFR zu beurteilen und des Weiteren werden die gadoliniumhaltigen Kontrastmittel in ein hohes, mittleres und niedriges NSF-Risiko unterteilt.

Ein hohes Risiko haben dabei Gadodiamid (Omniscan®), Gadoversetamid (Optimark®) und Gadopentetat-Dimeglumin (Magnevist®).

Ein mittleres Risiko haben Gadobenat-Dimeglumin (Multihance®), Gadofosveset Trisodium (Vasovist®) und Gadoxetat Dinatriumsalz (Primovist®).

In die Gruppe mit dem niedrigsten Risiko fallen Gadobutrol (Gadovist®), Gadoterat-Meglumin (Dotarem®) und Gadoteridol (Prohance®).<sup>15</sup>

In verschiedenen Studien werden folgende Nebenwirkungen von Gd-EOB-DTPA beschrieben:

Gd-EOB-DTPA ist ein sehr nebenwirkungsarmes und damit gut verträgliches leberspezifisches Kontrastmittel. Schon in der Studie der ersten klinischen Phase konnte eine bessere Verträglichkeit als bei anderen leberspezifischen Kontrastmitteln beobachtet werden.

Obwohl im ersten klinischen Versuch von Gd-EOB-DTPA die Anzahl an Testpersonen gering war, wurden wenige geringe Nebenwirkungen beschrieben. Die Vielfalt und die Häufigkeit von den beschriebenen Nebenwirkungen sind vergleichbar mit jenen, die in der Phase I der klinischen Versuche bei gut vertragenen extrazellulären Gadolinium enthaltende MR-Kontrastmittel wie Gadopentetate Dimeglumine, Gadoteritol, Gadodate Meglumine, Gadodiamide Injection und Gadobenate Dimeglumine beschrieben wurden. In den allerersten klinischen Versuchen von Gadobentetate Dimeglumine wurde ein transientserum-eisenerhöhung- und Bilirubinanstieg bemerkt. Aber nach

Verbesserung der Formel konnten keine Auswirkungen mehr auf Eisen oder Bilirubin sogar bei Dosen von 200  $\mu\text{mol/kg}$  festgestellt werden. Gd-EOB-DTPA ist ein Derivat von Gadopentate Dimeglumine, bei dem aber keine Wirkungen auf die Laborparameter, vor allem Billirubin und Serumeisen nachgewiesen werden konnten.<sup>12</sup>

Auch die Leberenzyme blieben nach der Gabe von Gd-EOB-DTPA im Normbereich. In einer Studie von Gschwend et al<sup>16</sup>, die sich mit der Wirkung von Primovist® auf die beeinträchtigte Leber und Niere beschäftigte, konnte beobachtet werden, dass die komplette Ausscheidung von Gd-EOB-DTPA sich nicht signifikant bei Patienten mit milder oder moderater Leberinsuffizienz (Child-Pugh A oder B) ändert. Die durchschnittliche Ausscheidung über den Urin stieg auf 72% bis 96% verglichen mit 48% in der Kontrollgruppe an, wenn das Bilirubin der Patienten über 3mg/dL lag. Dagegen gab es einen Abfall bei der fäkalen Elimination.

Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh C) war die Gesamtausscheidung von Gd-EOB-DTPA signifikant um  $140 \pm 45\text{mL/min}$  reduziert. Die Kontrollgruppe schied mit  $209 \pm 37\text{mL/min}$  aus.

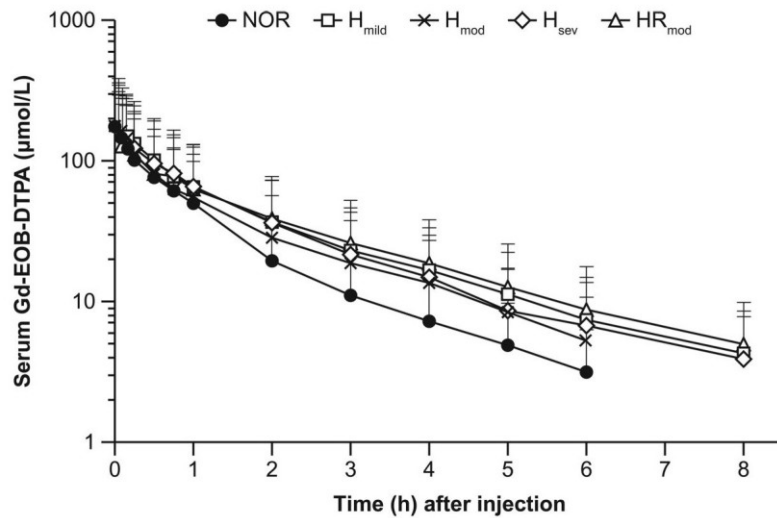
Bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz (Kreatinin Clearance 30-50mL/min) änderte sich die Pharmakokinetik nicht signifikant.

Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz veränderte sich die Pharmakokinetik von Gd-EOB-DTPA signifikant.  $T_{1/2}$  stieg auf  $20 \pm 7,0$  Stunden im gegensatz zur Kontrollgruppe mit  $1,8 \pm 0,2$  Stunden.

Bei den Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurde eine Stunde nach der i.v. Kontrastmittelgabe, eine 3 Stunden Dialyse durchgeführt, bei der es zu einem Abfall der Serumwerte von 71%-88% Prozent kam. Die Werte der dialysierten Patienten sind vergleichbar mit denen eines gesunden Patienten, bei dem die Ausscheidung 1 bis 4 Stunden nach der i.v.-Gabe 85% betragen.

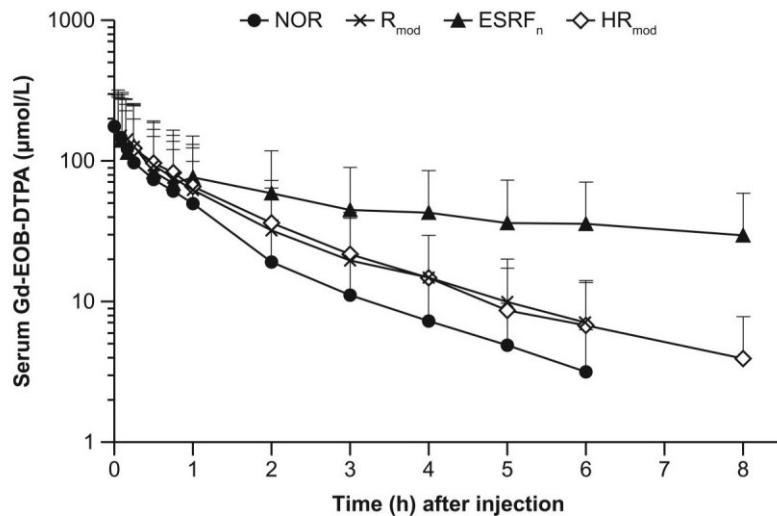
Verdeutlichen sollen dies auch die nachstehenden Grafiken die sich einmal auf eine verminderte Leberfunktion und einmal auf eine verminderte Nierenfunktion beziehen.<sup>16</sup>

**Diagramm 1: Mean serum Gd-EOB-DTPA concentration time profiles in the hepatic impairment groups and the control group<sup>16</sup>**



NOTE: H, hepatic; mod, moderate; sev, severe; NOR, normal. Error bars represent the standard of deviation.

**Diagramm 2: Mean serum Gd-EOB-DTPA concentration time profiles in the renal impairment groups and the control group<sup>16</sup>**



NOTE: R indicates renal; mod, moderate; ESRF, end-stage renal failure (no dialysis); HR<sub>mod</sub>, moderate concomitant hepatic and renal impairment; NOR, normal. Error bars represent the standard of deviation.

Weiters gehe ich auf die oben in der Fachinformation genannte nephrogene systemische Fibrose (NSF) ein. Hierzu gibt es eine neue Laborstudie aus dem Jahr

2011 von MacNeil et al<sup>17</sup>, die sich mit den Effekten von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln auf die Kollagenproduktion beschäftigt.

Die Resultate der Studie zeigen, dass Gd-EDTA (Magnevist®) und Gd-DTPA-BMA (Omniscan®) die Entwicklungsfähigkeit der Fibroblasten und Keratinozyten, sowie die Kollagenproduktion der Fibroblasten signifikant erhöhen. Das durch Omniscan® induzierte Wachstum betrug über 7 Tage bei Kollagen ungefähr 40%. Ein ähnlicher Anstieg war bei der Zellentwicklungsfähigkeit zu sehen.

Auch diese Studie zeigt, dass je geringer die Stabilität des Gd-Chelates ist, umso geringer ist die benötigte Konzentration um einen Effekt auf die Fibroblasten hervorzurufen.<sup>17</sup>

Auch die Studie von Edward et al (2008) zeigt einen Effekt von Gadodiamide auf die Fibroblasten.<sup>18</sup>

Viele Medikamente im klinischen Alltag werden in den Hepatozyten umgebaut oder ausgeschieden. Während der Metabolisation finden Reaktionen wie Oxidation, Reduktion, Hydrolyse, aber auch Konjugation mit Glucuronsäure, Sulfuronsäure und Aminosäuren statt. Deswegen stellt sich die Frage, welche Auswirkungen ein Gadolinium Chelat auf diese Medikamente hat und auch welchen Effekt die Medikamente, die in der Leber metabolisiert werden, auf Gd-EOB-DTPA haben.

In der Studie Kato et al<sup>19</sup>, in der die Interaktionen verschiedener Medikamente mit Gd-EOB-DTPA in weiblichen Ratten untersucht wurden, zeigte sich, dass bei gleichzeitiger Rifampicingabe die Anreicherung in der Leber mit Gd-EOB-DTPA signifikant abfällt. Die maximale Anreicherung in der Leber war im Vergleich zur Kontrollgruppe um den Faktor 2 reduziert.<sup>19</sup>

Auch frühere Studien haben gezeigt, dass die Gd-EOB-DTPA-Aufnahme in die Leber durch Rifampicin behindert wird. Dies lässt sich dadurch erklären, dass Rifampicin den Transport von Gd-EOB-DTPA in die Hepatozyten durch Bindung an die Anionen Transport Polypeptide behindert.

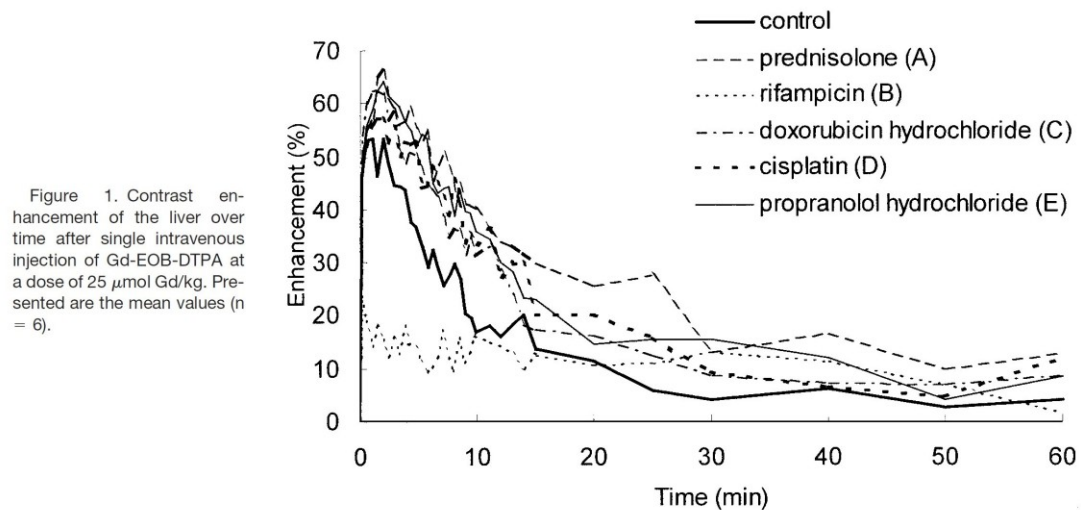
In derselben Studie<sup>19</sup> hat man auch gesehen, dass die im klinischen Alltag meist verwendeten Medikamente einen geringen Einfluss auf die Aufnahme von Gd-EOB-DTPA in die Hepatozyten haben. Die Vormedikation mit Prednisolon, Doxorubicin

Hydrochlorid, Cisplatin und Propranolol Hydrochlorid ergaben in den Versuchen eine gering höhere Anreicherung in der Leber.

Dieses Phänomen kann dadurch erklärt werden, dass die Leber schon mit dem Abbau der anderen Medikamente beschäftigt ist und so ein Wettkampf von Gd-EOB-DTPA mit den anderen Wirkstoffen um die biliäre Ausscheidung von den Hepatozyten in die Gallengänge entsteht.<sup>19</sup>

Im nachstehenden Diagramm 3 und der Tabelle 2 ist die veränderte Aufnahme von Gd-EOB-DTPA in der Leber bei Einnahme anderer Medikamente graphisch und numerisch ersichtlich.

**Diagramm 3: Contrast enhancement of the liver over time<sup>19</sup>**



**Tabelle 2: ENH (%) After Injection of Gd-EOB-DTPA With Clinical Drugs<sup>19</sup>**

	ENH (%)				
	1 min	3min	5min	10min	20min
Control	54±9	45±8	37±7	17±9	11±9
Prednisolone (A)	57±12	59±13*	55±10**	40±14**	26±12*
Rifampicin (B)	14±11**	16±6**	14±10**	16±5	11±8
Doxorubicin hydrochloride (C)	62±4*	59±5**	50±10*	31±5*	16±8
Cisplatin (D)	56±13	56±16	53±17	33±12*	20±9
Propranolol hydrchloride (E)	59±10	60±7**	51±14*	36±13*	15±11
Scopolamine butylbromide (F)	43±18	42±24	20±10	23±6	8±5
Theophylline (G)	49±6	50±7	42±5	31±13	15±10
Ampicillin (H)	56±5	38±5	36±11	24±5	14±3
Cefotaxime sodium (I)	51±18	50±8	42±13	20±5	8±3
Verapamil hydrochloride (J)	48±9	45±3	35±8	14±10	10±10
Diazepam (K)	51±5	44±4	42±11	24±2	10±7

Values are mean ± SD

\* P< 0,05 \*\* P< 0,01 versus control by Students t test

Beim ersten International Primovist User Meeting wurde auch über das Sicherheitsprofil von Gd-EOB-DTPA diskutiert und es zeigte sich in all den nachfolgenden Studien der II- und III-klinischen Phase ein günstiges Sicherheitsprofil.<sup>8,9, 20, 21,22, 23</sup>

Die Sicherheit von Primovist wurde dabei an 1755 Patienten ermittelt, bei denen es insgesamt nur 70 Zwischenfälle mit leichten bis moderaten Nebenwirkungen gab, die wahrscheinlich oder definitiv mit Gd-EOB-DTPA in Verbindung gebracht werden konnten.<sup>24, 25</sup>

### ***3.3 Detektion und Charakterisierung von Leberläsionen mittels Gd-EOB-DTPA im Vergleich zum Spiral-CT und histopathologischen Präparaten***

Die folgenden Studien zeigen die korrekte Beurteilbarkeit von Leberläsionen mittels des MR-Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA (Primovist®) im Vergleich zum Spiral-CT und histopathologischen Präparaten.

#### **3.3.1 Studie 1:**

In dieser Studie von Hammerstingl et al<sup>20</sup>, wurden 129 Patienten mit Gd-EOB-DTPA – MRT untersucht. An 126 wurden vergleichende CT-Untersuchungen durchgeführt. Für die kontrastmittelgestützte MRT erhielten die Patienten 0,025 mmol/kg Körpergewicht Gd-EOB-DTPA intravenös. Für die CT-Untersuchung wurde ein nichtionisches Kontrastmittel verwendet.

Die an der Studie beteiligten Institute hatten zur Untersuchung 1.0-1.5 Tesla MR-Systeme. Die biphasische CT wurde mit 100-150 kV, 180-300 mAs und einer Schichtdicke von 5-8 mm durchgeführt.

Die Studie sollte die Vor- bzw. Nachteile der Gd-EOB-DTPA - MRT gegenüber der CT aufzeigen. Die Ergebnisse der MRT und CT wurden mit den Ergebnissen der Histologie oder der intraoperativen Sonographie verglichen, die als Goldstandard dienten. In der unverblindeten Analyse der korrekten Läsionsentdeckung und -lokalisierung wurde mit der CT eine Sensitivität von 77%, mit der Gd-EOB-DTPA – MRT eine Sensitivität von 87% erzielt. Mit 10% war der Unterschied signifikant. Dagegen konnte bei der verblindeten Beurteilung der Bilder durch drei Radiologen mit der Gd-EOB-DTPA - MRT zwar eine höhere Anzahl an Läsionen korrekt entdeckt werden, jedoch war die Differenz zum CT statistisch nicht signifikant.

In der Läsionen bezogenen Beurteilung war die Detektionsrate bei Läsionen, die kleiner als 1cm waren, mit der Gd-EOB-DTPA - MRT deutlich höher als mit der CT. Mit der MRT konnten 42 von 68, mit der CT dagegen nur 25 von 67 detektiert werden.

In einem weiteren Teil der Studie wurde die Anzahl der Patienten mit falsch-positiven Leberläsionen untersucht. Dabei war bei einem verblindeten Untersucher die Anzahl bei der Gd-EOB-DTPA – MRT höher als bei der CT. Bei einem weiteren

verblindeten Untersucher wurden zwischen MRT und CT vergleichbare Ergebnisse erzielt. Der Untersucher 2 hatte mit 25,2% die wenigsten falsch-positiven Leberläsionen mittels Gd-EOB-DTPA – MRT und lag bei der CT mit 32% etwas höher als die unverblindete Analyse. Verdeutlichen soll dies Tabelle 3.

**Tabelle 3: Comparison of clinical study and blinded reading regarding false positive lesions. Patients (per-protocol set) having MRI (n=131) and CT (n=128) with false-positive lesions<sup>20</sup>**

Examination	Clinical Study	Reader 1	Reader 2	Reader 3
Gd-EOB-DTPA MRI	43 (32,8%)	64 (48,9%)	33 (25,2%)	45 (34,4%)
Spiral CT	38 (29,9%)	68 (53,1%)	41 (32%)	33 (25,8%)

Es wurden auch noch die mit dem Goldstandard untersuchten (1029 beim MR und 1008 beim CT) Lebersegmente mit den Ergebnissen der MRT (1029 Segmente) und CT (1008 Segmente) betrachtet. Es zeigte sich bei der unverblindeten Untersuchung eine höhere Sensitivität und Spezifität der Gd-EOB-DTPA - MRT als mit der CT. Beim verblindeten Teil der Studie zeigte sich ein vergleichbares Ergebnis.

Zuletzt war in der Analyse der Differentialdiagnosen - noch ein wichtiger Teil der Studie – zu sehen, dass die Gd-EOB-DTPA – MRT statistisch signifikant bessere Ergebnisse erzielte als die CT. Die Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle 4 zusammengefasst.

**Tabelle 4: Analysis on patient level regarding differential diagnosis: clinical study and blinded reading. Sensitivity for classification and characterization of matched lesions in the per protocol set<sup>20</sup>**

Clinical Study			Blinded Reading					
			Reader 1		Reader 2		Reader 3	
	No. of patients with any difference	No. of patients with EOB-MRI>CT	No. of patients with any difference	No. of patients with EOB-MRI>CT	No. of patients with any difference	No. of patients with EOB-MRI>CT	No. of patients with any difference	No. of patients with EOB-MRI>CT
Classification		P=0,0058	42	27 (64,8%), P=0,6033	48	24 (50%), P=0,7569	73	54 (74%), P=0,0003
Characterization		P=0,0241	48	26 (54,2%), P=0,4230	51	29 (56,9%), P=0,6054	62	48 (77,4%), P=0,0006

Insgesamt wurde anhand der Ergebnisse der gesamten MRT-Aufnahmen bei 22 von 131 Patienten (16,8%) die Planung der Leberoperationen geändert. Bei 13 der 22 Patienten waren die Ergebnisse der Gd-EOB-DTPA - MRT ausschlaggebend. Bei den restlichen 9 Patienten wurde die Behandlung durch ein natives MRT geändert. Wobei die Änderungen der Therapieplanung beim nativen MRT durch Gd-EOB-DTPA bestätigt wurden.<sup>20</sup>

Zum leichteren Verständniss der Ergebnisse der Studie von Huppertz und Hammerstingl ist nachfolgende Tabelle 5 angeführt.

**Tabelle 5: Sensitivity of lesion detection for Gd-EOB-DTPA MRI and spiral CT<sup>20</sup>**

Diagnostic procedure	Reader	n <sup>a</sup>	Sensitivity (%)	95% CI
Gd-EOB-DTPA MRI	<b>Average reader</b>	<b>129</b>	<b>72,74</b>	<b>67,57, 77,91</b>
	Reader 1	129	79,47	73,92, 85,02
	Reader 2	129	68,54	62,77, 74,31
	Reader 3	129	70,20	64,06, 76,23
Bi-phasic enhanced spiral CT	<b>Average reader</b>	<b>126</b>	<b>70,59</b>	<b>64,96, 76,23</b>
	Reader 1	126	76,09	70,37, 81,82
	Reader 2	126	70,71	64,25, 77,16
	Reader 3	126	64,98	58,71, 71,26

\* Total number of patients with at least on SOR lesion

**Tabelle 6: Analysis regarding lesion size in the blinded reading. Correctly matched lesions in the per-protocol set using Gd-EOB-DTPA MRI (n=302) and CT (n=297)<sup>20</sup>**

Examination	Number of lesions	Reader 1		Reader 2		Reader 3	
		<1 cm	≥1 cm	<1 cm	≥1 cm	<1 cm	≥1 cm
Gd-EOB-DTPA MRI	Matched	35	205	17	190	23	189
	Not matched	33	29	51	44	45	45
Spiral CT	Matched	25	201	20	190	15	178
	Not matched	42	29	47	40	52	52

Aus der obenstehenden Tabelle 6 ist ersichtlich, dass die Gd-EOB-DTPA - MRT bei Läsionen <1cm Nachteile in der Diagnostik aufweist.

**Tabelle 7: Segment-based analysis regarding involvement of liver segments by liver lesions in the blinded reading. Percentage of affected segments for Gd-EOB-DTPA MRI (n=1029) and CT (n=1008)<sup>20</sup>**

Examination		Reader1	Reader2	Reader3
Gd-EOB-DTPA MRI	Sensitivity	79,94%	78,53%	68,93%
	Specificity	82,07%	86,37%	86,52%
Spiral CT	Sensitivity	83,05%	76,44%	57,47%
	Specificity	78,48%	83,33%	87,73%

### 3.3.2 Studie 2:

Eine weitere Studie, die von Bluemke et al<sup>22</sup> durchgeführt wurde, hatte zum Ziel, die Effektivität von Gd-EOB-DTPA( Primovist®) nachzuweisen. Um die Resultate objektivieren zu können, wurden auch CT-Untersuchungen, sowie histopathologische Schnitte und intraoperative Ultraschalluntersuchungen als Goldstandard durchgeführt.

Es wurden insgesamt 172 Patienten untersucht, die eine Dosis von 0,025 mmol/kg Körpergewicht Gd-EOB-DTPA erhielten.

Für die MR- Aufnahmen wurden 1.5 Tesla Geräte verwendet. Die vergleichenden CT Aufnahmen wurden mit 100-150 kV und 180-300 mAs während der arteriellen und portalvenösen Phase aufgenommen.

Bei der Auswertung der Ergebnisse konnte man folgendes sehen:

Im dem Teil der Studie, in dem es um die Läsionsdetektion ging, zeigte die CT bei der unverblindeten Beurteilung eine Detektionsrate von 66%, 63% der Läsionen konnten mittels MRT vor Kontrastmittelgabe und 71% nach Kontrastmittelgabe identifiziert werden.

Ähnliche Trends konnten bei Läsionen mit einer Größe < 1 cm festgestellt werden. Zum leichteren Verständnis sind die Ergebnisse in der nachstehenden Tabelle 8 zusammengefasst.

**Tabelle 8: Number of Lesions Identified as Carcinoma or Metastases by Unblinded Site Investigators at MR Imaging and Helical CT<sup>22</sup>**

Modality	All Lesions	Hepatocellular Carcinoma		Metastases	
		<1 cm	≥1 cm	<1 cm	≥1 cm
Precontrast MR imaging	198/316 (62,7)	0/7 (0)	22/26 (85)	16/49 (33)	113/140 (80,7)
Postcontrast MR imaging	224/316 (70,9)	0/7 (0)	22/26 (85)	22/49 (45)	123/140 (87,8)
Helical CT	197/299 (65,9)	1/7 (14)	22/23 (96)	12/40 (30)	112/136 (82,4)

Note: Numbers in parantheses are percentages

Bei der verblindeten Beurteilung zeigte sich, dass die Detektionsrate bei der Beurteilung der MRT (Bilder vor und nach Kontrastmittelgabe) verglichen mit der Beurteilung der MRT- vor Kontrastmittelgabe um 6-9% und verglichen mit der Kontrastmittel unterstützten CT um 1-5% überstieg. Dies verdeutlicht auch Tabelle 9.

**Tabelle 9: Number of Liver Lesions Classified as Hepatocellular Carcinoma and Metastasis by Blinded Readers at MR Imaging and Helical CT<sup>22</sup>**

Modality	All Lesions*	Hepatocellular Carcinoma		Metastasis	
		<1 cm	≥1cm	<1 cm	≥1cm
<b>Reader 1</b>					
Precontrast MR Imaging					
T1 and T2 weighted	200/316 (63,3)	0/33	23/33	16/189	107/189
T1 weighted	163/316 (51,6)	0/33	17/33	13/189	95/189
Postcontrast MR Imaging					
T1 and T2 weighted	234/316 (74,0)	0/33	23/33	28/189	116/189
T1 weighted	205/316 (64,9)	0/33	21/33	23/189	111/189
Pre-and postcontrast MR Imaging	226/316 (71,5)	0/33	23/33	27/189	113/189
Helical CT	210/299 (70,2)	1/30	21/30	20/176	109/176
<b>Reader 2</b>					
Precontrast MR Imaging					
T1 and T2 weighted	195/316 (61,7)	1/33	23/33	16/189	106/189
T1 weighted	170/316 (53,8)	0/33	16/33	15/189	96/189
Postcontrast MR Imaging					
T1 and T2 weighted	213/316 (67,4)	0/33	23/33	23/189	117/189
T1 weighted	189/316 (59,8)	0/33	21/33	22/189	109/189
Pre-and postcontrast MR Imaging	215/316 (68,0)	0/33	20/33	23/189	112/189
Helical CT	201/299 (67,2)	1/30	19/30	16/176	114/176
<b>Reader 3</b>					
Precontrast MR Imaging					
T1 and T2 weighted	187/316 (59,2)	0/33	21/33	14/189	99/189
T1 weighted	166/316 (52,5)	0/33	19/33	15/189	90/189
Postcontrast MR Imaging					
T1 and T2 weighted	209/316 (66,1)	0/33	25/33	18/189	111/189
T1 weighted	192/316 (60,8)	0/33	23/33	16/189	106/189
Pre-and postcontrast MR Imaging	215/316 (68,0)	0/33	23/33	22/189	113/189
Helical CT	188/299 (62,9)	0/33	20/33	12/176	111/176

\*Numbers in parantheses are percentages

Wird die Patienten bezogene Sensitivität in der Läsionsdetektion dieser Studie betrachtet, ist ersichtlich, dass eine höhere Detektionsrate erzielt wurde, wenn sowohl die Bilder vor als auch nach Kontrastmittelgabe beurteilt wurden.

In einem weiteren Teil dieser Studie wurde die Aussagekraft der CT mit der MRT vor und nach Gd-EOB-DTPA Gabe untersucht. Dabei wurden die besten Ergebnisse erzielt, wenn die MRT Bilder vor und nach Gd-EOB-DTPA beurteilt wurden. In der Tabelle 10 wird die Patienten bezogene Sensitivität in der Läsionsdetektion verdeutlicht.

**Tabelle 10: Per-Patient Sensitivity of Liver Lesion Detection for Unblinded Site Investigators and Blinded Readers at MR Imaging and Helical CT<sup>22</sup>**

Comparison	Unblinded Site Investigators		Reader 1		Reader 2		Reader 3	
	Sensitivity	P Value	Sensitivity	P Value	Sensitivity	P Value	Sensitivity	P Value
Postcontrast vs precontrast MR imaging	15/15 (100)	<,001	26/29 (90)	<,001	24/34 (70)	<,028	25/36 (69)	,07
Postcontrast MR imaging vs helical CT	16/22 (73)	<,01	22/31 (71)	<,06	17/34 (50)	<,29	29/47 (62)	,61
Pre- and postcontrast MR imaging vs postcontrast MR imaging	...	...	20/36 (56)	<,53	16/35 (46)	<,13	27/45 (60)	,59
Postcontrast T1-weighted vs precontrast	...	...	10/28 (36)	<,12	10/25 (40)	<,40	11/23 (48)	,52
T1-weighted MR imaging	...	...	34/41 (83)	<,001	25/42 (60)	<,60	34/48 (71)	10

NOTE: Numbers in parentheses are percentages. Denominators represent the number of patients in whom there was a difference between the number of lesions detected with the two comparison modalities. The numerator represents the number of patients in whom the first examination demonstrated more lesions than did the second examination. If the percentage was less than 50%, then the second examination yielded a higher number of detected lesions in more patients. For MR imaging comparisons, results of 126 patient examinations were available. For MR imaging vs CT comparisons, results of 122 patient examinations were available for both modalities.

In der Analyse der Spezifität war ebenfalls ein Vorteil der kombinierten Beurteilung (Bilder vor und nach Gd-EOB-DTPA Gabe) zu erkennen. In der nachstehenden Tabelle 11 wird von Bluemke et al gezeigt bei wie vielen Patienten mindestens eine falsch positive Läsion erkannt wurde.

**Tabelle 11: Number of Patients with at Least One False-Positive Lesion for Blinded Readings at MR Imaging and Helical CT<sup>22</sup>**

Modality	Total No. of Patients	No. of Patients with at Least One False-Positive Lesion		
		Reader 1	Reader 2	Reader 3
Precontrast T1- and T2-weighted MR Imaging	131	44 (33,6)	38 (29,0)	49 (37,4)
Combined pre- and postcontrast MR Imaging	131	49 (37,4)	40 (30,5)	44 (33,6)
Postcontrast MR Imaging	131	61 (46,6)	43 (32,8)	56 (42,7)
Helical CT	127	57 (44,9)	46 (36,2)	55 (43,3)
Precontrast T1 weighted MR Imaging	131	40 (30,5)	34 (26,0)	39 (29,8)
Postcontrast T1 weighted MR Imaging	131	45 (34,4)	40 (30,5)	47 (35,9)

Note: Number in parentheses are percentages

Bei der Klassifikation der Leberläsionen wurden insgesamt 316 Läsionen untersucht. Davon waren 232 (73,4%) maligne und 79 (25,0%) benigne.

Sowohl bei der nicht verblindeten Beurteilung als auch bei der verblindeten Beurteilung waren die besten Ergebnisse zu sehen, wenn Bilder nach Gd-EOB-DTPA Gabe beurteilt wurden oder wenn Bilder vor und nach Kontrastmittelgabe beurteilt wurden. Die Trefferquote lag hierbei auch höher als bei der Beurteilung von Spiral-CT Bildern.<sup>22</sup>

### 3.3.3 Studie 3:

In der Studie von Seong Hyun Kim et al<sup>26</sup> wurden 62 Patienten mit 82 HCCs mittels 16-, 40-, oder 64-MDCT und Gd-EOB-DTPA - MRT untersucht. Es wurde dabei die Sensitivität, sowie der positive und negative Vorhersagewert evaluiert.

Für die CT Aufnahmen wurden 120 kV, 189-200mAs und eine Schichtdicke von 5mm verwendet. Als Kontrastmittel verwendeten die Untersucher 120 ml nichtionisches Kontrastmittel.

Für die MRT wurde ein 3.0 Tesla Ganzkörpersystem verwendet und 25µmol/kg Gd-EOB-DTPA verabreicht.

In der Detektion der HCC's waren im Schnitt alle Untersucher mit der MRT erfolgreicher als mit dem CT, jedoch waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant.

Die Sensitivität sowie der positive und negative Vorhersagewert waren bei allen drei Untersuchern mit der MRT höher, aber auch hier konnte keine Signifikanz festgestellt werden. Dies soll die Tabelle 12 verdeutlichen.

**Tabelle 12: Sensitivity and Positive and Negative Predictive Values of Gadoteric Acid-Enhanced MRI and Triple-Phase MDCT in the Detection of Hepatocellular Carcinoma (n=83)<sup>26</sup>**

Technique	Observer 1	Observer 2	Observer 3
Sensitivity per lesion (%)			
Gadoxetic acid-enhanced MRI	94,0 (78)	91,6 (76)	94,0 (78)
Triple-phase MDCT	92,8 (77)	89,2 (74)	85,5 (71)
Positive predictive value (%)			
Gadoxetic acid-enhanced MRI	98,7 [78/79] (1)	96,2 [76/79] (3)	98,7 [78/79] (1)
Triple-phase MDCT	92,8 [77/83] (6)	97,4 [74/76] (2)	98,6 [71/72] (1)
Negative predictive value (%)			
Gadoxetic acid-enhanced MRI	90,6 [48/53] (5)	86,8 [46/53] (7)	90,6 [48/53] (5)
Triple-phase MDCT	87,8 [43/49] (6)	83,9 [47/56] (9)	80,0 [48/60] (12)

NOTE: Numbers in parentheses in sensitivity and positive and negative predictive values are number of true-positive, false-positive, and false-negative lesions, respectively. For positive predictive value, number in brackets are the number of true-positive lesions divided by the total number of lesions assigned a confidence level of 3 or 4. For negative predictive value, numbers in brackets are the number of true-negative lesions divided by the total number of lesions assigned a confidence level of 1 or 2. The differences in sensitivity (McNemartest) and positive and negative predictive values of two techniques for each observer were not statistically significant ( $p>0,05$ ).

Die Tumorgößen in dieser Studie wurden in Tumordurchmesser  $\leq 1$ cm, 1-2cm und  $>2$ cm eingeteilt. Bei den Tumoren  $\leq 1$ cm konnten die Untersucher mit der MRT ein besseres Ergebnis erzielen; aber auch hier konnte kein signifikanter Unterschied erhoben werden. Bei den HCC's  $>1$  cm im Durchmesser waren die Ergebnisse ähnlich. Die genauen Zahlen sind in Tabelle 13 ersichtlich.

**Tabelle 13: Sensitivity of Gadoteric Acid- Enhanced MRI and Triple-Phase MDCT in the Detection of Hepatocellular Carcinoma<sup>26</sup>**

Tumor Diameter(cm)	Total	Observer 1		Observer 2		Observer 3	
		MRI	CT	MRI	CT	MRI	CT
≤1	10	7 (70)	5 (50)	7 (70)	4 (40)	7 (70)	3 (30)
>1-2	25	23 (92)	24 (96)	21 (84)	22 (88)	23 (92)	20 (80)
>2	48	48 (100)	48 (100)	48 (100)	48 (100)	48 (100)	48 (100)

NOTE: Numbers are number of hepatocellular carcinomas. Numbers in parentheses are percentages. The differences for sensitivities of two techniques for each observer based on tumor size were not statistically significant (McNemar test,  $p > 0,05$ ).

Bei der Betrachtung der falsch-positiven Ergebnisse in dieser Studie kann erkannt werden, dass alle Untersucher mit der MRT 5 Läsionen und mit der CT 9 Läsionen falsch-positiv bewerteten. Meist wurden bei beiden Untersuchungsverfahren arterioportale Shunts als Läsionen bewertet.

Weiters wurden 17 Läsionen falsch-negativ mit dem MRT und 27 Läsionen falsch-negativ mit der CT bewertet.

Es zeigte sich hierbei, dass vor allem die Größe der Läsion einen limitierenden Faktor bei CT und MRT darstellt und dass zusätzlich beim MRT die Vaskularisation einen Einfluss auf die Beurteilung hat, da eine geringe Vaskularisation die Detektion erschwert.<sup>26</sup>

### 3.3.4 Studie 4:

In dieser Studie von Huppertz et al<sup>8</sup>, wurden 169 Patienten untersucht bei denen fokale Leberläsionen bekannt waren. 131 Patienten konnten für die Auswertung der Studie verwendet werden.

Die Patienten erhielten intravenös als Kontrastmittel 0,025 mmol/kg Körpergewicht Gd-EOB-DTPA für die MR- Aufnahmen. Es wurden Bilder vor der Gabe von Primovist®, kurz nach Verabreichung und 20 Minuten post Injectionem gemacht.

Als Aufnahmesystem wurden 1.0-1.5T Geräte verwendet.

Das Ziel der Studie war die Berechnung der Sensitivität in der Leberläsionsdetektion und die auf Patienten bezogene korrekte Lokalisation im Vergleich mit der Histologie und/oder dem intraoperativen Ultraschall.

In der On-Site Evaluation wurde für die korrekte Detektion, Lokalisation und Klassifizierung mit der Gd-EOB-DTPA - MRT eine signifikant höhere Sensitivität erreicht.

Dies verdeutlicht auch Tabelle 14:

**Tabelle 14: Sensitivity and P Values for Lesion Characterization in Clinical Study and Blinded Reading<sup>8</sup>**

Study	Per-Patient Sensitivity with Postcontrast MR Imaging (%)*	P Value for Postcontrast vs Precontrast MR Imaging Sensitivity Values	Per-Patient Sensitivity with Combined MR Imaging (%)*	P Value for Combined vs Precontrast MR Imaging Sensitivity Values
Clinical	86 (25/29)	<.001		
Blinded Reading				
Reader 1	71 (32/45)	.063	74 (29/39)	.041
Reader 2	68 (27/40)	.004	78 (36/46)	.001
Reader 3	80 (41/51)	<.001	60 (27/45)	.480

\*Data in parantheses are those used to calculate the sensitivity values

In der Off-Site Evaluation konnten zwei von drei Befunder ebenfalls mit der MRT nach Kontrastmittelgabe eine signifikant höhere Sensitivität erzielen.

Interessanterweise konnte bei der Kombination der MRT vor und nach Kontrastmittelgabe nur einer von drei der Befunder ein signifikant höheres Resultat erzielen.

Weiters ist zu erwähnen, dass mit Gd-EOB-DTPA eine hohe Anzahl an Läsionen, die kleiner als 1cm waren, entdeckt wurde.<sup>8</sup>

### 3.3.5 Studie 5:

Huppertz et al<sup>11</sup> korrelierte in einer Studie aus dem Jahr 2005 MRT- und CT Ergebnisse mit den histopathologischen Resultaten.

33 Patienten konnten für die Studie rekrutiert werden, die insgesamt 61 Leberläsionen hatten.

Die Patienten wurden mit einem 1.5T MR- System nach Verabreichung von 0,025 mmol/kg Gd-EOB-DTPA untersucht. Weiters wurden CT-Aufnahmen während der

arteriellen Phase und der portalvenösen Phase nach einer intravenösen Injektion eines nichtionischen Kontrastmittels gemacht.

Die Untersuchungen zeigten, dass in der hepatobiliären Phase, 10 und 20 Minuten nach der Injektion von Gd-EOB-DTPA, eine Aufnahme in fokale noduläre Hyperplasien, Adenomen, Cystadenomen, und in hoch differenzierten HCC's beobachtet werden konnte. Keine Aufnahme von Gd-EOB-DTPA war bei Metastasen, cholangiozellulären Karzinomen (CCC), kombinierten hepatozellulären- und cholangiozellulären Karzinomen, undifferenzierten Karzinomen, wenig differenzierte HCC's, Adenomen mit Atypien oder Zysten zu beobachten.

Vergleichend lässt sich bei den Ergebnissen der CT und MRT während der arteriell dominanten und der portalvenösen Phase eine Übereinstimmungsrate von 0,963 erkennen. Erst nachdem das untere Konfidenzlimit für die Übereinstimmungsrate auf 0,75 gesetzt wurde, wurde eine statistische Signifikanz für die Übereinstimmung zwischen den MRT und CT Bildern gefunden.

Unterschiede zwischen CT und MRT waren vor allem beim CCC, hypovaskulären Metastasen und biliären Cystadenomen, die im CT eine periphere oder septale arterielle Anreicherung hatten, die im MRT nicht vorkam, festzustellen. Auch bei neuroendokrinen Metastasen sah man bei der MRT Nachteile gegenüber der CT, da die Metastase in der portalvenösen Phase in der MRT nicht mehr zu sehen waren.

Dies zeigt auch untenstehende Tabelle 15.

**Tabelle 15: Agreement between Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging and CT in Arterial Dominant and Portal Venous Phases<sup>11</sup>**

Parameter	Estimate	95% Confidence Interval	Standard Error
<b>Morphology</b>			
Margin	0,93182	0,85648, 1	0,038438
Capsule	1		0
Apperance	0,93182	0,85648, 1	0,038438
Scar	1		0
Necrosis	0,97727	0,93273, 1	0,022727
Shape	1		0
Mass Effect	1		0
All morphologic features	0,97727	0,95920, 0,99535	0,00922
<b>Enhancement</b>			
Enhancement, arterial phase	0,90909	0,823177, 0,99502	0,043840
Pattern of arterial enhancement	0,90909	0,823177, 0,99502	0,043840
Signal intensity, arterial phase	0,95455	0,89229, 1	0,031765
Enhancement, portal venous phase	0,97727	0,93273, 1	0,022727
Pattern of portal venous enhancement	0,97727	0,93273, 1	0,022727
Signal intensity, portal venous phase	0,95455	0,89229, 1	0,031765
All enhancement features	0,94697	0,91053, 0,98341	0,01859
Overall morphology and enhancement	0,96329	0,94528, 0,98129	0,00919

Note: Alle parameters were statistically significant between MR imaging and CT

Es wurde auch der Grad der Anreicherung bei unterschiedlichen Läsionen untersucht. Dabei zeigte sich, dass keine Kontrastierung durch Gd-EOB-DTPA bei Metastasen, CCC's, undifferenzierten Karzinomen, schlecht differenzierte HCC's, Zysten, und ein paar anderen seltenen Läsionen stattfanden.

Genauer werde ich auf die Anreicherung der verschiedenen Läsionen während der hepatobiliären Phase im nächsten Kapitel eingehen.<sup>11</sup>

### 3.3.6 Studie 6:

Die Studie von Jung et al<sup>27</sup> beschäftigte sich mit der Aussagekraft der Gd-EOB-DTPA gestützten MRT im Vergleich zur CT und der Klassifikation sowie Charakterisierung von hepatozellulären Karzinomen.

Es wurden 40 Patienten mit histologisch gesichertem HCC untersucht. Als Kontrastmittel wurde bei der MRT 25µmol/kg Körpergewicht Gd-EOB-DTPA

verwendet, sowie 100-200ml nichtionisches Kontrastmittel bei der CT. Die MR-Geräte, die für die Studie benutzt wurden, waren zumindest 1.0 Tesla Geräte.

Die Schichtdicke der CT lag bei 5-8mm. Die Untersuchungen wurden mit 100-150 kV und 180-300 mAs während der arteriellen und venösen Phase durchgeführt.

Die Resultate dieser Studie zeigen, dass in der On-Site Evaluation maligne Läsionen mit der MRT vor und nach Gd-EOB-DTPA Gabe in 90,3% korrekt beurteilt wurden. Im Vergleich dazu lag die korrekte Beurteilung maligner Läsionen mit der Spiral-CT bei 87,8%.

Die korrekte Charakterisierung der Läsion gelang mit der MRT vor und nach Gd-EOB-DTPA Gabe in 85,4% und mit der CT in 77,5%.

Für die korrekte Charakterisierung von HCC's konnten drei verblindete Untersucher mittels Gd-EOB-DTPA – MRT einen Anstieg von bis zu 27% verzeichnen.

Die HCC's wurden, wenn falsch charakterisiert, von allen Untersuchern mittels MRT in 17% bis 34% als Metastasen interpretiert.<sup>27</sup>

Die Ergebnisse der korrekten Klassifizierung und Charakterisierung werden in den Tabellen 16 und 17 gezeigt.

**Tabelle 16: Number (%) of correctly classified lesions at pre-contrast MRI, combined pre- and postcontrast MRI, and spiral CT<sup>27</sup>**

	Pre-contrast MRI n (%)	Combined pre-/post-contrast MRI n (%)	Spiral CT n (%)	Difference in percentage between combined MRI and:	
				Pre-Contrast MRI	Spiral CT
Clinical Study	34 (82,9%)	37 (90,3%)	36 (87,8%)	7,4 (n.s.)	2,5 (n.s.)
Reader 1	33 (80,5%)	30 (73,2%)		-7,3 (n.s.)	
Reader 2	29 (70,7%)	36 (87,8%)		17,1 (P<0,05)	
Reader 3	30 (73,2%)	33 (80,5%)		7,3 (n.s.)	

n=41

**Tabelle 17: Number (%) of correctly characterized HCC lesions at pre-contrast MRI, combined pre- and post-contrast MRI, and spiral CT<sup>27</sup>**

	Pre-contrast MRI n (%)	Combined pre-/post-contrast MRI n (%)	Spiral CT n (%)	Difference in percentage between combined MRI and:	
				Pre-Contrast MRI	Spiral CT
Clinical Study	31 (75,6%)	35 (88,4%)	31* (77,5%)	9,8 (n.s.)	7,9 (n.s.)
Reader 1	27 (65,9%)	22 (53,7%)	26* (65,0%)	-12,2 (n.s.)	-11,3 (n.s.)
Reader 2	18 (43,9%)	29 (70,7%)	19* (47,5%)	26,8 (P<0,05)	23,2 (P<0,05)
Reader 3	24 (58,5%)	18 (43,9%)	21* (52,5%)	-14,6 (n.s.)	-8,6 (n.s.)

n=41, \*n=40

In der Tabelle 18 kann beobachtet werden, dass in 54% das HCC während der hepatobiliären Phase hypointens erscheint. Wie in späteren Studien auch erläutert erscheinen HCC's meist hypointens, jedoch kommt es auf die Differenzierung der Läsion an.

**Tabelle 18: Morphology of HCC lesions before and after administration of Gd-EOB-DTPA<sup>27</sup>**

	Lesion seen		Lesion appearance		Lesion shape			Lesion margins	
	No n (%)	Yes n (%)	Homogenous n (%)	Heterogenous n (%)	Oval n (%)	Round n (%)	Lobulated n (%)	Well circumscribed n (%)	Ill circumscribed n (%)
Pre T1W GRE with FS	2 (5)	39 (95)	10 (24)	29 (71)	7 (17)	24 (59)	5 (12)	26 (63)	13 (32)
Pre T2W FSE/TSE/HASTE	8 (20)	33 (80)	6 (15)	27 (65)	7 (17)	19 (46)	4 (10)	20 (49)	13 (31)
Post T1W GRE with FS	2 (5)	39 (95)	8 (20)	31 (75)	6 (15)	25 (61)	5 (12)	24 (59)	15 (36)
Post T2W FSE/TSE/HASTE	7 (17)	34 (83)	6 (15)	28 (68)	5 (12)	22 (54)	4 (10)	20 (49)	14 (34)
n=41									
	Lesion seen	Lesion Signal characteristics				Capsule Present			Tumor necrosis n (%)
		Yes n	Isointense n (%)	Hypointense n (%)	Hyperintense n (%)	Combination n (%)	No n (%)	Yes complete n (%)	
Pre T1W GRE with FS	39 (95)	0	21 (51)	7 (17)	11 (27)	27 (65)	6 (15)	6 (15)	12 (29)
Pre T2W FSE/TSE/HASTE	33 (80)	2 (5)	0 (0)	21 (51)	10 (24)	25 (61)	5 (12)	3 (7)	12 (29)
Post T1W GRE with FS	39 (95)	0	22 (54)	5 (12)	12 (29)	7 (65)	5 (12)	7 (17)	13 (32)
Post T2W FSE/TSE/HASTE	34 (83)	2 (5)	4 (10)	18 (44)	10 (24)	26 (63)	5 (12)	3 (7)	12 (29)
n=41									

### 3.3.7 Studie 7:

Der Artikel von Juha Halavaara MD et al<sup>9</sup> versucht einen Vergleich der Aussagekraft von CT und Gd-EOB-DTPA gestütztem MRT bei Leberläsionen zu machen, wobei die histologischen Ergebnisse als Goldstandard dienen. In dieser Studie wurden 176 Patienten mit insgesamt 252 Leberläsionen untersucht. 104 Läsionen waren maligne, 148 waren benigne Läsionen.

Für die MR-Untersuchungen wurden 1.0 oder 1.5 T Geräte verwendet. Nach der Verabreichung von Gd-EOB-DTPA wurden sowohl in der dynamischen Phase als

auch in der hepatobiliären Phase Bilder der Leber gemacht. Es wurden 25µmol/kg Körpergewicht von Gd-EOB-DTPA für die Untersuchung verabreicht.

Bei der zu vergleichenden CT-Untersuchung wurden 100-200ml nicht-ionisches Kontrastmittel und ein Spiral-CT mit 120 kV und 80mA verwendet.

Es zeigte sich in der Studie eine Erhöhung der korrekten Klassifikation (benigne/maligne) und Charakterisierung der Leberläsionen mittels Gd-EOB-DTPA gegenüber dem Spiral-CT.

In der On-Site Evaluation zeigt sich ein Zuwachs an richtiger Klassifikation von 89% beim Spiral-CT auf 95% beim MRT, wobei die Bilder vor und nach Gd-EOB-DTPA Gabe beurteilt wurden.

Die Sensitivität erhöhte sich beim MRT im Vergleich zum CT von 92% auf 95%, die Spezifität von 90% auf 94%.

Die korrekte Charakterisierung der Läsionen lag mit dem MRT bei 89% und mit dem Spiral-CT bei 80%. In der Off-Site Evaluation konnten alle drei verblindeten Untersucher mittels MRT eine höhere Anzahl an korrekten Charakterisierungen erzielen als mit dem Spiral-CT.

Auch die Anzahl der falsch positiven Befunde war mit Gd-EOB-DTPA geringer als mit dem Spiral-CT.<sup>9</sup>

### **3.3.8 Studie 8:**

Auf der Basis des Artikels von Nieckel M et al<sup>28</sup> über die Möglichkeiten der EOB-DTPA – MRT in der Metastasendetektion beim colorektalen Karzinom möchte ich noch auf diese spezielle Indikation eingehen.

In oben genannter Metaanalyse wurden 39 Artikel aus den Jahren 1990 bis 2010 aufgearbeitet und die CT, MRT- und FDG PET bei Lebermetastasen miteinander verglichen. Anhand der Studien zeigte sich, dass die patientenbezogene Sensitivität bei nicht vorbehandelten Metastasen mit der CT 83,6%, mit der MRT 88,2% und mit der FDG PET 94,1% betrug. Es zeigte sich aber auch hier, dass das MRT vor allem bei Metastasen kleiner als 1cm bessere Ergebnisse erzielt als die CT.

Als weiteres wichtiges Resultat zeigte sich eine Erhöhung der Sensitivität mit der CT und MRT nach dem Jahr 2004, die bei der MRT signifikant war. Diese Signifikanz konnte aber nicht auf die Verwendung von Kontrastmittel bei MRT-Untersuchungen zurückgeführt werden.

Zusammenfassend kann zur Diagnostik von Metastasen eines colorektalen Karzinoms gesagt werden, dass die MRT bei Patienten ohne vorausgegangene Therapien die primäre Diagnostik darstellen sollte.

Zusammenfassend zeigen die angeführten Studien, dass, Gd-EOB-DTPA als Kontrastmittel in der spezifischen Diagnostik von Leberläsionen in den nächsten Jahren noch weiter an Stellenwert gewinnen wird.

Mittels Gd-EOB-DTPA – MRT wurden bei den oben genannten Studien meist bessere Ergebnisse erzielt als mit der CT.

Die bessere Charakterisierung und Klassifikation der Leberläsionen mit der Gd-EOB-DTPA – MRT im Vergleich zum mehrphasischen CT wurde durch einen Vergleich der Ergebnisse mit den histopathologischen Befunden verifiziert.

In einem weiteren Abschnitt dieser Arbeit möchte ich noch auf die genaue Charakterisierung der Läsionen während der hepatobiliären Phase eingehen.

### 3.4 Charakterisierung der verschiedenen Leberläsionen mittels Gd-EOB-DTPA

#### 3.4.1 Studie 5:

Die hier beschriebene Literaturstelle ist ein weiterer Teil der Studie von Huppertz et al<sup>11</sup> die auch schon weiter oben zitiert wurde. Es sollen die Charakterisierungen der verschiedenen Läsionen verdeutlicht werden. Zusammenfassend zeigt die Tabelle 19 die verschiedenen Charakterisierungen.

**Tabelle 19: Evaluation of Hepatocyte-selective Enhancement of Focal Liver Lesions 10 and 20 Minutes after Injection of Gadoteric Acid<sup>11</sup>**

Parameter	Cyst	Biliary Cystadenoma	FNH	Adenoma	Adenoma with Atypia	G1 HCC	G2-G3 HCC	CHCC-CC or Undifferentiated Carcinoma	CCC	Metastasis
No. of lesions	5	1	3	2	1	4	4	2	3	21
No enhancement	5	0	0	0	1	2	4	2	3	21
Enhancement	0	1	3	2	0	2	0	0	0	0
Appearance of enhancement	NA	1 Septal	3 Heterogeneous	1 Homogeneous, 1 heterogeneous	NA	1 Homogeneous, 1 heterogeneous	NA	NA	NA	NA
Signal intensity in comparison to normal liver parenchyma	NA	1 Isointense	3 Hyperintense	2 Hyperintense	NA	1 Hyperintense, 1 isointense	NA	NA	NA	NA

Note: NA = not applicable

In der hepatobiliären Phase von EOB-DTPA zeigte sich keine Anreicherung in den Metastasen, in den CCC's, in den undifferenzierten Karzinomen, in den G2-G3 HCC's und in zwei von vier G1 HCC's.

Eine leberspezifische Anreicherung sah man bei zwei G1 HCC's, in zwei Adenomen und bei allen FNH und biliären Zystadenomen.

Des Weiteren konnte in der Studie beobachtet werden, dass ein hoch differenziertes HCC – im Vergleich zum normalen Leberparenchym – hyper- oder isointens erscheinen kann. Bei der fokal nodulären Hyperplasie kommt es zu einer vermehrten Anreicherung wie auch in anderen Studien nachgewiesen wurde.

Interessant ist aber zu sehen, dass es bei der Studie von Huppertz et al<sup>11</sup> bei zwei Adenomen zu einer vermehrten Anreicherung des Tumorgewebes kam und der

Tumor sich somit hyperintens darstellte. Später angeführte Studien zeigen beim Adenom ein hypointenses Signal in der hepatobiliären Phase.

### **3.4.2 Studie 9:**

Purysko et al<sup>29</sup> erklärte bei der Charakterisierung der benignen Leberläsionen, dass Hämangiome sich wegen der abnormal dilatierten und blutgefüllten Räume, welche keine normalen Hepatozyten beinhalten, in der hepatobiliären Phase hypointense darstellen.

Fokal noduläre Hyperplasien zeigten sich in der hepatobiliären Phase iso- oder hyperintens und zeigten eine typisch anhaltende Aufnahme des Kontrastmittels, da man histologisch normal erscheinende Hepatozyten mit abnormalen Gallenwegen sieht.

In einer im Artikel erwähnten Studie konnte von Zech et al<sup>23</sup> beobachtet werden, dass eine FNH in 32% isointens zum umgebenden Lebergewebe erschien, in 38% hyperintens und in 28% war eine gemischte Signalintensität zu sehen. Nur in 2% erschien die FNH als hypointense Läsion während der hepatobiliären Phase.

Hepatische Adenome erschienen während der hepatobiliären Phase einer verminderten oder fehlenden Aufnahme des Kontrastmittels, obwohl die Läsion eigentlich aus Hepatozyten besteht.

Bei der Adenomatose sah man vorwiegend eine herabgesetzte Anreicherung. Bei großen Läsionen der Adenomatose konnte eine starke periphere Anreicherung in der Umgebung beobachtet werden.

Die zystischen Läsionen zeigten ein komplettes Fehlen der Anreicherung in jeglicher Phase des Kontrastmittels.

Zuletzt noch zu den HCC's: Es kann keine eindeutige Aussage über die EOB-DTPA Aufnahme in der hepatobiliären Phase getroffen werden, da es vor allem auf die Differenzierung des Karzinoms ankommt. Dadurch kann die Läsion als hypo-, iso-, oder hyperintens erscheinen.

Die iso- und hypointensen HCC's zeigen meist klare Tumorgrenzen und die HCC's unterscheiden sich von Pseudoläsionen, weil die HCC's meist hypointens zum Leberparenchym erscheinen.<sup>29</sup>

### **3.4.3 Studie 10:**

Auch in dieser Studie von Ba-Ssalamah et al<sup>30</sup> wurde gezeigt, wie sich die verschiedenen Leberläsionen mittels leberspezifischer Kontrastmittel in der MRT verhalten. Dabei wurde auch das Verhalten von der EOB-DTPA–MRT untersucht.

Die Leberzysten zeigen sich scharf begrenzt und sie nehmen kein Kontrastmittel auf. Hämangiome erscheinen in der hepatobiliären Phase verglichen mit dem normalen Leberparenchym hypointens, da zu diesem Zeitpunkt das Kontrastmittel aus der Läsion ausgewaschen wurde und keine Hepatozyten vorhanden sind.

Die fokal noduläre Hyperplasie (FNH) präsentiert sich in der hepatobiliären Phase isointens. Zusätzlich zeigt die FNH in der arteriellen Phase eine homogene Anreicherung, die in der portalvenösen Phase schnell ausgewaschen wird.

Das Adenom zeigt eine geringe Aufnahme des Kontrastmittels in der hepatobiliären Phase, wodurch die Läsion hypointens erscheint.

Die Metastasen erscheinen in der hepatobiliären Phase homogen hypointens. Zusätzlich zeigt sich bei Metastasen in der arteriellen Phase bei Hypervaskularisation ein irregulär kontrastmittelaufnehmender Ring um die Läsion.

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) wird auch hier als sehr variabel in seiner Erscheinung beschrieben. Meist werden die HCC's in der hepatobiliären Phase hypointens dargestellt.<sup>30</sup>

### **3.4.4 Studie 11:**

Auch Chanyaputhipong et al<sup>31</sup> erklärt dass in >80% das HCC's hypointens in Relation zum umgebenden Lebergewebe erscheinen, da HCC's meist keine funktionsfähigen Hepatozyten enthalten. Es kann passieren, dass gut differenzierte HCC's iso- oder hyperintens während der hepatobiliären Phase erscheinen wenn durch eine Überexpression von Ionentransporter in 10-20% vermehrt Kontrastmittel aufgenommen wird.<sup>31</sup>

Nach den kurzen Einblicken in die ausgewählten Studien möchte ich die verschiedenen Eigenschaften der Läsionen und deren Charakterisierung zusammenfassen. Die nachfolgende Tabelle 20 zeigt die oben genannten Resultate der hepatobiliären Phase aus den Studien 5-1, 9, 10 und 11. Des Weiteren zeigt die Tabelle das Verhalten der Läsionen in der Dynamischen Phase der Gd-EOB-DTPA unterstützten MRT und in den T1- und T2- Gewichteten Sequenzen.

**Tabelle 20: Typical MR characteristics of common benign and malignant focal liver lesions<sup>29</sup>**

Lesion	T1W1	T2W1	Dynamic contrast enhancement	Hepatocyte phase <sup>a</sup>	Additional features
Cyst	Hypointense	Hyperintense	Absent	Hypointense	T1W1 hyperintense signal if proteiaceous or haemorrhagic content
Haemangioma	Hypointense	Hyperintense	Discontinuous nodular enhancement	Hypointense	Homogeneous hyperintense T2W1 signal may help differentiate flash-filling haemangiomas from hypervascular lesions
FNH	Midly iso- to hypointense	Midly iso- to hypointense	Intense arterial enhancement	Iso or hyperintense	Pseudocapsule and T2W1 hyperintense central scar are hypointense in the HP
Adenoma	Iso- to hyperintense	Variable	Intense arterial enhancement	Hypointense	T1 and T2W1 signal if variable and heterogeneous if haemorrhage (T1W1 hyperintense) or fat (signal loss onm out-of-phase) are present
Metastasis	Variable (usually hypointense)	Variable (usually hyperintense)	Variable	Hypointense	Differentiation between hypervascular metastases and adenomas may be difficult
HCC	Variable	Iso to hyperintense	Intense arterial enhancement, washout in the PVP	Hypointense	Hypovascular lesions may not demonstrate intense arterial enhancement

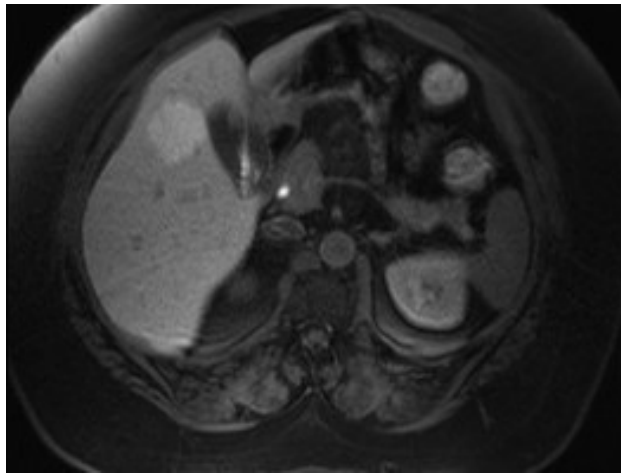
WI, weighted imaging; PVP, portal-venous phase; HP, hepatocyte phase  
<sup>a</sup>: signal intensity compared to background liver, WI=weighted images

Die oben genannten Ergebnisse sollen hier mittels MRT-Bilder eines Adenoms, Metastase und HCC's während der hepatobiliären Phase veranschaulicht werden.

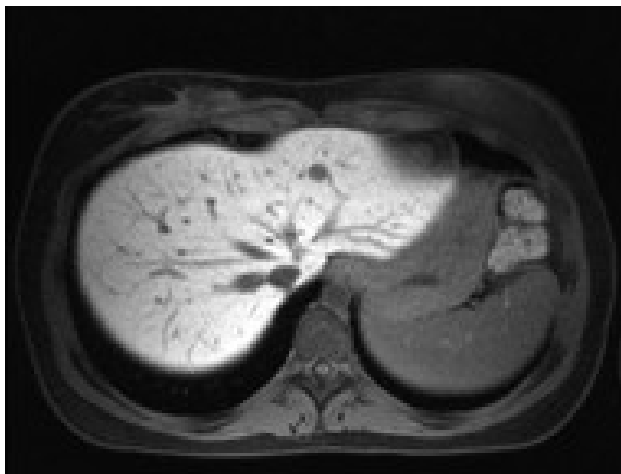
Das Adenom (Abbildung 6) präsentiert sich bei dem nachfolgenden Bild durch die Kontrastmittelaufnahme von Gd-EOB-DTPA in die Hepatozyten hyperintens. Dagegen erscheint die Metastase aufgrund des Fehlens von Hepatozyten hypointens. (Abbildung 7)

Auch das hier dargestellte HCC erscheint durch seinen Differenzierungsgrad hypointens. Wobei dies wie oben erwähnt je nach Differenzierung unterschiedlich ist. (Abbildung 8)

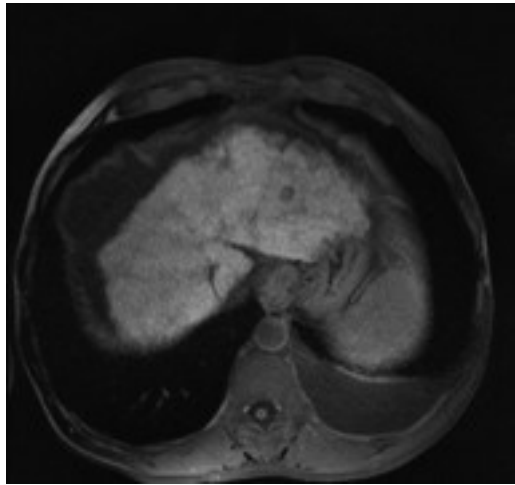
**Abbildung 6: Adenom während der hepatobiliären Phase (Quelle: Universitätsklinik für Radiologie, Klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik)**



**Abbildung 7: Lebermetastase eines Mammakarzinoms (Quelle: Universitätsklinik für Radiologie, Klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik)**

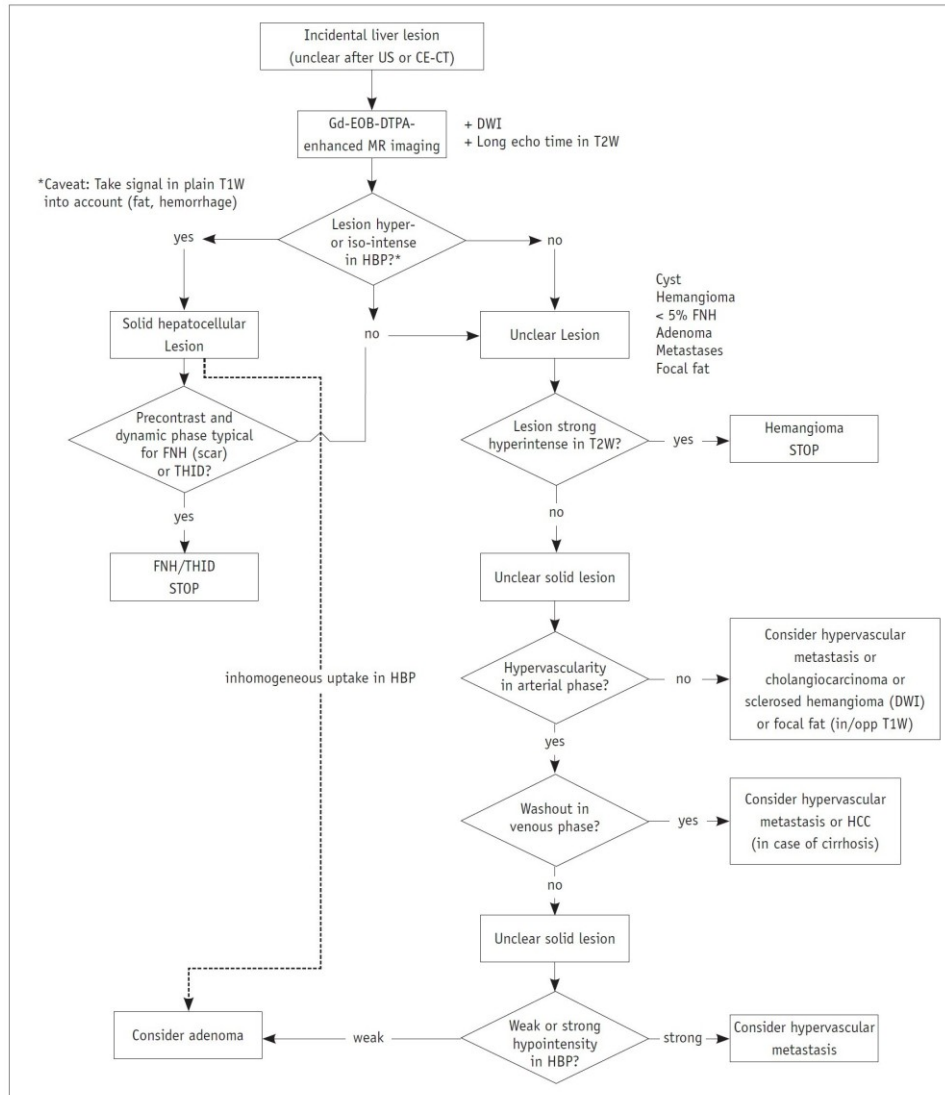


**Abbildung 8: HCC während der hepatobiliären Phase (Quelle: Universitätsklinik für Radiologie, Klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik)**



Auf Grund der oben genannten Merkmale der einzelnen Läsionen wurde beim vierten Internationalen Forum für Gd-EOB-DTPA ein Algorithmus ausgearbeitet, durch den Leberläsionen charakterisiert werden können.<sup>32</sup>

**Diagramm 4: Proposed algorithm for work-up of incidental lesions using Gd-EOB-DTPA MR imaging in patients without increased risk of HCC<sup>32</sup>**

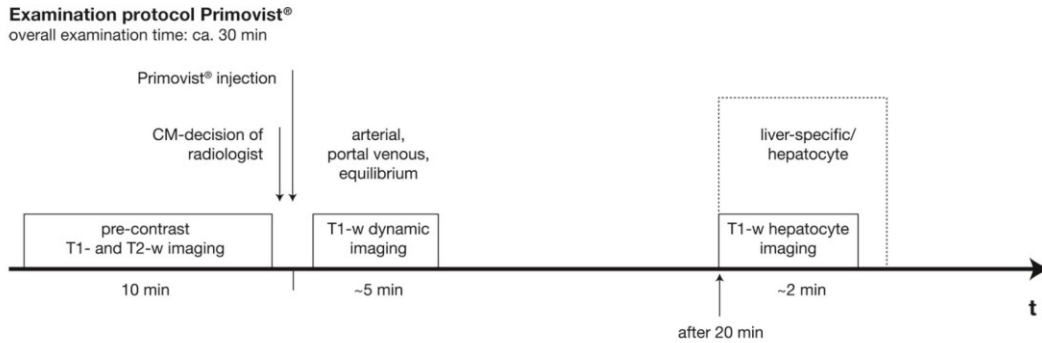


NOTE: CE-CT= contrast enhanced CT, DWI= diffusion-weighted imaging, FNH= focal nodular hyperplasia, HBP= hepatobiliary phase, HCC=hepatocellular carcinoma, T<sub>1</sub>W= T<sub>1</sub>-weighted, T<sub>2</sub>W= T<sub>2</sub>-weighted, THID= transient hepatic signal intensity differences, US= ultrasound

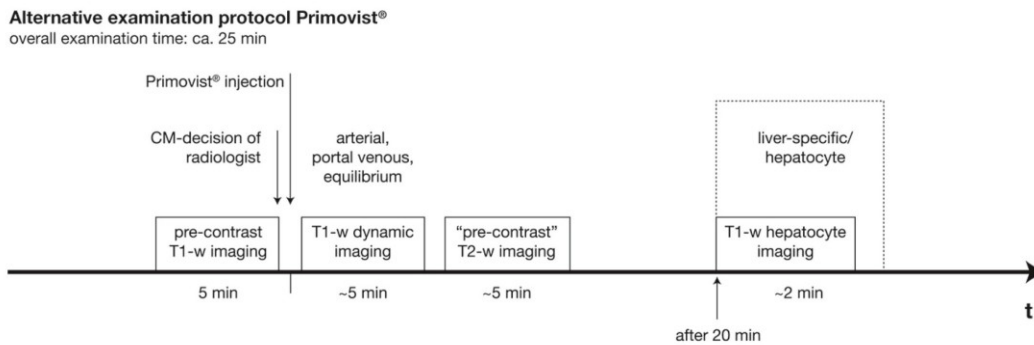
### 3.5 Optimaler Zeitabstand zwischen i.v.Injektion und Bildaufnahme:

Im Consensus Statement von 2008 von Malone et al<sup>33</sup> wird folgendes Protokoll zur Durchführung einer Gd-EOB-DTPA - MRT empfohlen.

**Diagramm 5: Currently recommended examination process<sup>33</sup>**



**Diagramm 6: Alternative examination process for Gd-EOB- DTPA-enhanced MRI of the liver<sup>33</sup>**



Nachfolgend sind die vom Consensus Statement spezifischen Prozeduren für die verschiedenen Phasen bei Gd-EOB-DTPA unterstützter Leber MR aufgelistet:

**Tabelle 21: Imaging procedures for liver MRI using Gd-EOB-DTPA<sup>33</sup>**

**“Unenhanced imaging**

- *Localizer*
- *T1-weighted two-dimensional gradient echo in-phase (and optional opposed-phase in breath-hold technique)*
- *T1-weighted two-dimensional gradient echo in-phase (with fat saturation) in breath-hold technique*
- *T2-weighted spin echo (with fat saturation) with respiratory triggering (preferable) or in breath-hold technique (Alternatively performed in postcontrast phase after dynamic imaging)*

**Post-contrast dynamic phase**

- *T1-weighted three-dimensional gradient echo (with fat saturation) in breath-hold*

**Post-contrast hepatobiliary imaging**

- *T1-weighted two-dimensional gradient echo (with fat saturation) in breath-hold*  
“33

Die Studie von Motosugi et al<sup>34</sup> beschäftigt sich mit dem optimalen Zeitpunkt der MRT - Aufnahmen nach Gd-EOB-DTPA Gabe. Hierbei wurde die Anreicherung in der Leber mit der Anreicherung in der Milz in Beziehung gesetzt und auf einer 4 gradigen Skala 5 Minuten, 10 Minuten und 20 Minuten post injectionem beurteilt.

Es wurde nicht nur der Kontrastunterschied zwischen Leber und Milz, sondern auch die Sensitivität bei der Detektion der Läsionen untersucht.

Die Sensitivität bei der Detektion verändert sich durch die verschiedenen Zeitabstände zwischen Injektion und Bildaufnahme signifikant. Die folgende Tabelle soll dies verdeutlichen.<sup>34</sup>

**Tabelle 22: Sensitivities based on visual liver-splenic contrast (VLSC)<sup>34</sup>**

<b>VLSC</b>	<b>5 min</b>	<b>10 min</b>	<b>20 min</b>
Excellent	26/26 (1,00)	187/187 (1,00)	311/311 (1,00)
Good	136/148 (0,91)	199/199 (1,00)	136/136 (1,00)
Poor	180/227 (0,79)	65/77 (0,84)	37/37 (1,00)
Non-diagnostic	58/94 (0,62)	27/32 (0,84)	11/11 (1,00)
Total	400/495 (0,81)	478/495 (0,96)	495/495 (1,00)

P<0,001, P<0,001

### **3.6 Weitere Anwendungsmöglichkeiten:**

Gd-EOB-DTPA wurde auch für kontrastverstärkte MR-Cholangiographien verwendet<sup>35</sup>. Hierbei zeigte sich, dass das leberspezifische Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA einige Zeit nach Injektion durch die Hepatozyten in die Gallenwege ausgeschieden wird und die ableitenden Gallenwege kontrastieren.

20 Minuten nach der Injektion werden die Gallenwege ausreichend dargestellt und das Kontrastmittel erreicht das Duodenum. Bei eingeschränkter Leberfunktion kommt es zur verzögerten Sekretion von Gd-EOB-DTPA, sodass die Gallengänge erst später kontrastiert werden.

Welche Einsatzmöglichkeiten gibt es?

Holzappel et al<sup>35</sup> beschreibt hierzu einige Beispiele, weist aber auch darauf hin, dass Gd-EOB-DTPA in Europa zur Detektion und Charakterisierung von fokalen Leberläsionen zugelassen ist und somit die Verantwortung für eine kontrastverstärkte MR-Cholangiographie allein beim untersuchenden Arzt liegt.

Folgende Anwendungen sind derzeit möglich:

- a. Evaluation biliodigestiver Anastomosen
- b. Spincter-Oddi-Dysfunktion
- c. Posoperative Gallengangsleckage
- d. Iatrogene Gallengangsstriktur

## 4 Diskussion

Ziel der Arbeit war es mittels der oben genannten Studien einen Einblick in die derzeitige Datenlage von Gd-EOB-DTPA (Primovist®) zu geben.

Ich möchte die obige Reihenfolge einhalten und beginne daher mit den Nebenwirkungen und dem Sicherheitsprofil von Gd-EOB-DTPA.

Das Kontrastmittel zählt, wie sowohl aus den Zahlen des ersten Consensus Statements als auch den einzelnen Studien hervorgeht, zu einem der nebenwirkungsarmen und damit sicheren Kontrastmitteln. Jedoch muss die Gefahr einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF), die bei gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln und somit auch bei Gd-EOB-DTPA auftreten kann, in die Bewertung von Gd-EOB-DTPA mit einbezogen werden.

Folgendes ist dazu in der Fachinformation zu lesen: “Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass NSF bei der Anwendung von Gd-EOB-DTPA auftreten kann, ist es erst nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung bei dieser Patientengruppe (Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) anzuwenden, unter der Voraussetzung, dass die diagnostische Information essentiell ist und mit Hilfe von nicht-contrastverstärkter MRT nicht erreicht werden kann. Bei allen Patienten, insbesondere bei Patienten über 65 Jahre, sollte mittels Anamnese und/oder Labortests überprüft werden, ob eine Nierenfunktionsstörung vorliegt.“<sup>14</sup>

Betrachtet man die Patientengruppe mit verminderter GFR ist von einem Risiko einer NSF auszugehen. Bei der Anwendung am “nierengesunden” Patienten stellt Gd-EOB-DTPA ein nebenwirkungsarmes Kontrastmittel dar. Doch kein Kontrastmittel kann als gänzlich ungefährlich eingestuft werden was auch auf Gd-EOB-DTPA zutrifft.

Ein weiterer Punkt, der heutzutage aufgrund der hohen Anzahl an Medikamenten, die jeder ältere Patient einnimmt, diskutiert werden muss, sind die Interaktionen mit anderen Arzneimitteln. Die oben genannte Studie von Kato et al<sup>19</sup> an Ratten hat

gezeigt, dass sich Gd-EOB-DTPA mit den gebräuchlichsten Medikamenten sehr gut verträgt und zu keinen Ausscheidungsdefiziten oder toxischen Wechselwirkungen führt.

Der wohl wichtigste Punkt eines Kontrastmittels ist der Benefit, den man bei der Befundung des Bildmaterials erhält.

Die Studien zeigen, dass die Detektion und Charakterisierung mittels Gd-EOB-DTPA – MRT in den meisten Fällen bessere Resultate erzielt als bei der Beurteilung der Läsionen mittels Spiral-CT.

Um bei den in der Diplomarbeit abgehandelten Studien eine bessere Vergleichbarkeit zu schaffen, habe ich in der kurzen Einführung jeder Studie die verwendeten Geräte und Techniken beschrieben.

Ich möchte als erstes auf die Detektion der Leberläsionen eingehen:

Trotz der ähnlich verwendeten Technik kam es vor allem bei kleineren Läsionen (<1cm) nicht immer zu den gleichen Ergebnissen. Hierbei ist die Studie 3 von Kim et al<sup>26</sup>, die Studie 2 von Bluemke et al<sup>22</sup> und die Studie 1 von Hammerstingl et al<sup>20</sup> hervorzuheben. Kim und Bluemke kommen zum Schluss, dass sich mittels Gd-EOB-DTPA – MRT bei Läsionen <1cm ein besseres Ergebnis erzielen lässt, wobei Hammerstingl das Gegenteil feststellt.

Bei den größeren Läsionen liegt der Vorteil eindeutig bei der Gd-EOB-DTPA - MRT. Betrachtet man die korrekte Charakterisierung der Läsionen mittels Gd-EOB-DTPA, zeichnet sich auch hier ein Vorteil gegenüber der CT ab.

Da ich in meiner Arbeit auch auf die Charakterisierung in der hepatobiliären Phase genauer eingegangen bin, möchte ich nochmals auf diesen Punkt zu sprechen kommen.

Hierbei zeigt sich in den oben genannten Studien folgendes Schema:

Das hepatozelluläre Karzinom erscheint je nach Differenzierungsgrad meist als hypointens. Zysten, Adenome, Hämangiome und Metastasen zeigen sich auf den Schnittbildern ebenfalls hypointens. Hierbei ist es besonders wichtig die vorhergehenden Sequenzen genau zu betrachten, um die korrekte Diagnose stellen zu können.

Im Zusammenhang mit der läsionstypischen Anreicherung möchte ich die Studie von Huppertz et al<sup>11</sup> erwähnen, in der einige hepatozelluläre Karzinome gering oder gar nicht Gd-EOB-DTPA anreicherten. Hierbei spielte die Differenzierung des Tumors die ausschlaggebende Rolle.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Gd-EOB-DTPA auf Grund seiner Eigenschaften einen hohen Stellenwert in der Detektion und Charakterisierung von Leberläsionen aufweist.

## 5 Anhang

### 5.1 Literaturverzeichnis

---

[1] Fritsch H, Kühnel W. Taschenatlas der Anatomie, Innere Organe, 8.korr.Auflage, Georg Thieme Verlag 2003; S. 212

[2] Wachtler F, Histologie Lehrbuch der Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie des Menschen, 7.verb. Auflage, Facultas Verlag 2005; S. 336

[3] Junqueira L, Carneiro J, Histologie, 6.Auflage, Springer Verlag 2004; S. 276

[4] Böcker W, Denk H, Heitz P, Pathologie, 4. Auflage, Elsevier Verlag Urban & Fischer 2008; S. 811

[5] Rieder U-N, Schaefer H-E, Allgemeine und spezielle Pathologie, 5.komplett überarbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag 2004; S. 777

[6] Böcker W, Denk H, Heitz P, Pathologie, 4. Auflage, Elsevier Urban & Fischer 2008; S. 815

[7] Böcker W, Denk H, Heitz P, Pathologie, 4. Auflage, Elsevier Urban & Fischer 2008; S. 815

[8] Huppertz A, Balzer T, Blakeborough A, Breuer A, Giovagnoni A, Heinz-Peer G et al., Improved Detection of Focal Liver Lesions at MR Imaging: Multicenter Comparison of Gadoteric Acid– enhanced MR Images with Intraoperative Findings. Radiology 2004; 230: 266 –275

[9] Halavaara J, Breuer J, Ayuso C, Balzer T, Bellin M-F, Blomqvist L, Carter R et al. Liver Tumor Characterization: Comparison Between Liver-specific Gadoteric Acid Disodium-enhanced MRI and Biphasic CT-A Multicenter Trial. J Comput Assist Tomogr 2006; 30: 1-12

[10] Zech J, Hermann K, Reiser F, Schoenberg S. MR Imaging in Patients with Suspected Liver Metastases: Value of Liver-specific Contrast Agent Gd-EOB-DTPA. Magn Reson Med Sci 2007, Vol. 6, No. 1: 43-52

[11] Huppertz A, Haraida S, Kraus A, Zech C, Scheidler J, Breuer J, Helmberger T, Reiser M. Enhancement of Focal Liver Lesions at Gadoteric Acid – enhanced MR Imaging: Correlation with Histopathologic Findings and Spiral CT - Initial Observations. Radiology 2005; 234: 468 – 478

- 
- [12] Hamm B, Staks T, Mühler A, Bollow M, Taupitz M, Renzel T, et al. Phase I Clinical Evaluation of Gd-EOB-DTPA as a Hepatobiliary MR Contrast Agent: Safety, Pharmacokinetics, and MR Imaging. *Radiology* 1995; 195: 785-792
- [13] Helmberger T, Semelka R. New Contrast Agent for Imaging the Liver. *MRI Clinics of North America* 2001; Vol9, No 4: 745-766
- [14] Fachinformation Primovist®, Stand September 2009
- [15] Thomsen H, Morcos S, Almén T, Aspelin P, Bellin MF, den Braber E, et al. *ESUR-Leitlinien für Kontrastmittel*. 2010
- [16] Gschwend S, Ebert W, Schultze-Mosgau M, Breuer J. Pharmacokinetics and Imaging Properties of Gd-EOB-DTPA in Patients With Hepatic and Renal Impairment. *Invest Radiol* 2011; 46: 556 – 566
- [17] MacNeil S, Bains S, Johnson C, Idee J-M, Factor C, Jestin G, et al. Gadolinium Contrast Agent Associated Stimulation of Human Fibroblast Collagen Production. *Invest Radiol* 2011; 46: 711–717
- [18] Edward M, Quinn JA, Mukherjee S, Jensen M-BV, Jardine AG, Mark PB. Gadodiamide contrast agent ‘activates’ fibroblasts: a possible cause of nephrogenic systemic fibrosis. *J Pathol* 2008; 214: 584 – 593
- [19] Kato N, Yokawa T, Tamura A, Heshiki A, Ebert W, Weinmann H-J. Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylenetriamine-Pentaacetic Acid Interaction With Clinical Drugs in Rats. *Invest Radiol* 2002; 37: 680 – 684
- [20] Hammerstingl R, Huppertz A, Breuer J, Balzer T, Blakeborough A, Carter R et al. European EOB-study group. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. *Eur Radiol* 2008; 18: 457–467
- [21] Vogl TJ, Kümmel S, Hammerstingl R, Schellenbeck M, Schumacher G, Balzer T et al. Liver tumors: comparison of MR imaging with Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA. *Radiology* 1996; 200:59–67
- [22] Bluemke DA, Sahani D, Amendola M, Balzer T, Breuer J, Brown JJ et al. Efficacy and safety of MR imaging with liver-specific contrast agent: U.S multicenter phase-III study. *Radiology* 2005; 237:89–98
- [23] Zech CJ, Grazioli L, Breuer J, Reiser MF, Schoenberg SO. Diagnostic performance and description of morphological features of focal nodular hyperplasia in Gd-EOB-DTPA-enhanced liver magnetic resonance imaging: results of a multicenter trial. *Invest Radiol* 2008; 43:504-11

- 
- [24] Breuer J, Balzer T, Shamsi K, Carter R. Clinical safety experience from phase II and III studies of Gd EOB DTPA: a new liver-specific MR contrast agent [abstract no. 7.05]. *Eur Radiol* 2003; 13(Suppl 2):S109
- [25] Breuer J. Primovist: from development to market [abstract no. SY 3.01]. *Eur Radiol* 2005; 15(Suppl 3):C11
- [26] Kim SH, Kim SH, Lee J, Kim MJ, Jeon YH, Park Y, et al. Gadoxetic Acid-Enhanced MRI Versus Triple-Phase MDCT for the Preoperative Detection of Hepatocellular Carcinoma. *AJR* 2009; 192: 1675-1681
- [27] Jung G, Breuer J, Poll LW, Koch A, Balzer T, Chang S, et al. Imaging Characteristics of Hepatocellular Carcinoma Using the Hepatobiliary Contrast Agent Gd-EOB-DTPA. *Acta Radiol* 2006; 47:15-23
- [28] Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic Imaging of Colorectal Liver Metastases with CT, MR Imaging, FDG PET and/or FDG PET/CT: A Meta-Analysis of Prospective Studies Including Patients Who Have Not Previously Undergone Treatment. *Radiology* 2010; 257: 674-684
- [29] Purysko AS, Remer EM, Veniero JC. Focal liver lesion detection and characterization with GD-EOB-DTPA. *Clin Radiol* 2011; 66: 673-684
- [30] Ba-Ssalamah A, Uffmann M, Saini S, Bastati N, Herold C, Schima W. Clinical value of MRI liver-specific contrast agent: a tailored examination for a confident non-invasive diagnosis of focal liver lesions. *Eur Radiol* 2009; 19(2): 342-357
- [31] Chanyaputhipong J, Low S-C, Chow P. Gadoxetate Acid-Enhanced MR Imaging for HCC: A Review for Clinicians. *Int J Hepatol* 2011; 1-13
- [32] Lee JM, Zech C, Bolondi L, Jonas E, Kim M-J, Matsui O et al. Consensus Report of the 4th International Forum for Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylenetriamine Pentaacetic Acid Magnetic Resonance Imaging. *Korean J Radiol* 2011; 12(4): 403-415
- [33] Malone D, Zech C, Ayuso C, Bartolozzi C, Jonas E, Tanimoto A. Magnetic resonance imaging of the liver: consensus statement from the 1st International User Meeting. *Eur Radiol Suppl* 2008; 18 (Suppl4); 849-864
- [34] Motosugi U, Ichikawa T, Tominaga L, Sou H, Sano K, Ichikawa S, et al. Delay before the hepatocyte phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging: Is it possible to shorten the examination time? *Eur Radiol* 2009; 19: 2623-2629
- [35] Holzapfel K, Breitwieser C, Prinz C, Rummeny EJ, Gaa J. Kontrastverstärkte MR-Cholangiographie mit Gadolinium-EOB-DTPA. *Radiologe* 2007; 47: 536-544