

Aus der Radiologischen Klinik  
Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
Direktor Prof. Dr. med. B. Kramann  
Fachbereich 4 (Klinische Medizin)  
der Universität des Saarlandes  
Homburg / Saar

**Moderne hepatobiliäre Kontrastmittel in der MRT**

—

**Prospektive Multicenter-Studie zur Beurteilung der Möglichkeiten der Differentialdiagnose von Leberzelladenom und fokal nodulärer Hyperplasie mit Gado-  
benat dimeglumin (Gd-BOPTA)**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2005

*vorgelegt von*

***Dr. rer. nat. Karl Günther Schneider***

geb.am: 28.02.1963 in Koblenz-Moselweiß

|           |  |
|-----------|--|
| <b>1</b>  | <b>Inhaltsverzeichnis</b>  |
| <b>1</b>  | <b>Inhaltsverzeichnis</b>  |
| <b>2</b>  | <b>Abkürzungen</b>   |
| <b>3</b>  | <b>Zusammenfassung</b>   |
| <b>4</b>  | <b>Abstract</b>  |
| <b>5</b>  | <b>Einleitung</b>  |
| <b>6</b>  | <b>Material und Methodik</b>   |
|           | 6.1 MRT-Bildgebung   |
|           | 6.2 Kontrastmittel   |
|           | 6.3 Patienten  |
|           | 6.4 Histologie   |
|           | 6.5 Bildanalyse  |
|           | 6.6 Statistik  |
| <b>7</b>  | <b>Ergebnisse</b>  |
|           | 7.1 Signalintensitätsverhalten der Läsionen im nativen<br>T1- /T2-gewichteten Bild                             |
|           | 7.2 Befunde der Bildgebung in der dynamischen Phase<br>der Kontrastmitteluntersuchung                          |
|           | 7.3 Signalintensitätsverhalten der Leberläsionen in der<br>hepatobiliären Phase der Kontrastmittelausscheidung |
|           | 7.4 Ergebnisse der statistischen Auswertung  |
| <b>8</b>  | <b>Diskussion</b>  |
| <b>9</b>  | <b>Literaturverzeichnis</b>  |
| <b>10</b> | <b>Aus der Arbeit hervorgegangene Publikationen</b>  |
| <b>11</b> | <b>Danksagung</b>  |
| <b>12</b> | <b>Curriculum vitae</b>  |

## 2 Abkürzungen

|               |   |
|---------------|---|
| Abb           | Abbildung   |
| cm            | Zentimeter  |
| CT            | Computertomographie   |
| 2D            | zweidimensional   |
| 3D            | dreidimensional   |
| df            | Freiheitsgrade (Degrees of Freedom)                         |
| FLASH         | Fast Low Angle Shot Imaging                                 |
| FLC           | fibrolamelläres Karzinom                                    |
| FNH           | fokale noduläre Hyperplasie                                 |
| FOV           | Field Of View   |
| Gd            | Gadolinium  |
| Gd-BOPTA      | gadobenate dimeglumine                                      |
| Gd-DOTA       | gadoterate meglumine  |
| Gd-DTPA       | Gadolinium(III)-diethylen-triamin-pentaacetic acid          |
| Gd-DTPA-BMA   | gadodiamide   |
| Gd-EOB-DTPA   | Gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine-pentaacetic-acid |
| Gd-HP-DO3A    | gadoteridol   |
| GIST          | gastrointestinaler Stromatumor                              |
| GRE           | Gradientenecho  |
| h             | Stunde  |
| HA            | Leberzelladenom (hepatozelluläres Adenom)                   |
| HASTE         | Half-Fourier Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement  |
| HCC           | hepatozelluläres Karzinom                                   |
| kg            | Kilogramm   |
| KM            | Kontrastmittel  |
| l             | Liter   |
| LA            | Leberzelladenomatose  |
| $\log K_{eq}$ | Thermodynamische Stabilitäts Konstante                      |
| mg            | Milligramm  |
| min           | Minute  |
| ml            | Milliliter  |
| mm            | Millimeter  |

|         |  |
|---------|--|
| mmol    | Millimol                                       |
| ms      | Millisekunde                                   |
| Mn-DPDP | Mangafodipir trisodium                         |
| mPa     | Millipascal                                    |
| MRT     | Magnetresonanztomographie                      |
| n       | Anzahl   |
| NaCl    | Natriumchlorid                                 |
| NRH     | noduläre regenerative Hyperplasie              |
| Osm     | Osmolalität                                    |
| p       | p-Wert (Überschreitungswahrscheinlichkeit)     |
| p.i.    | nach Injektion (post injectionem)              |
| RARE    | Rapid Acquisition Relaxation Enhanced          |
| s       | Sekunde  |
| T1w     | T1-gewichtet                                   |
| T2w     | T2-gewichtet                                   |
| T       | Tesla  |
| Tab     | Tabelle  |
| TE      | Echozeit                                       |
| TR      | Repetitionzeit                                 |
| TSE     | Turbo spinecho                                 |
| VIBE    | Volumetric Interpolated Breathhold Examination |
| Z       | Covariate matrix                               |

### 3 Zusammenfassung

Zielsetzung:

Die Zielsetzung der Arbeit war die Beantwortung der Frage, ob auf den Bildern der hepatobiliären Phase nach Gabe eines dualen, sowohl extrazellulär verteilten als auch hepatobiliär ausgeschiedenen Kontrastmittels (Gd-BOPTA, gadobenate dimeglumine) für die Magnetresonanztomographie eine akkurate Differenzierung zwischen der fokalen nodulären Hyperplasie (FNH) und dem Leberzelladenom (HA) bzw. Herden einer Leberzelladenomatose (LA) möglich ist.

Patienten und Methoden:

73 Patienten mit bestätigter FNH sowie 35 Patienten mit bestätigtem Leberzelladenom (n=27) oder Herden einer Leberzelladenomatose (n=8) wurden mittels nativer T2-gewichteter Sequenzen (HASTE- (Half-Fourier Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement) oder TSE- (Turbo spinecho) Sequenzen) sowie T1-gewichteter GRE- (Gradientenecho) Sequenzen nativ und kontrastverstärkt nach Bolusgabe von 0,05 – 0,1 mmol/kg Körpergewicht Gd-BOPTA in der arteriellen (25-30 s nach Injektion (p.i.)), portalvenösen (70-90 s p.i.) und in der equilibrium Phase (3-5 min p.i.) untersucht. Zusätzlich wurden T1-gewichtete Bilder in der hepatobiliären Phase der Kontrastmittelausscheidung 1-3 Stunden nach Kontrastmittelgabe angefertigt. Bei insgesamt 235 Läsionen (128 FNHs, 32 HA, 75 Herde einer LA) wurde das Signalverhalten auf den nativen und kontrastverstärkten Bildern im Vergleich zum normalen Lebergewebe analysiert.

Ergebnisse:

Ein hyperintenses oder isointenses Signalverhalte auf den T2-gewichteten Bildern sowie ein isointenses oder hypointenses Signalverhalten auf den T1-gewichteten Bildern wurde bei 177 (88,9%) von 199 in den Nativbildern sichtbaren Läsionen beobachtet. Auf den Bildern der dynamischen Kontrastmitteluntersuchung zeigten 231 (98,3%) von 235 Läsionen eine deutliche arterielle Hypervaskularisation mit hyper- bis isointensem Signalverhalten in der portalvenösen und equilibrium Phase. Auf Basis der nativen und dynamischen kontrastverstärkten Bildgebung war eine akkurate Differenzierung zwischen FNH und HA bzw. Herden einer LA in 165 (79,2%) von 235 Läsionen nicht möglich. Auf den T1-gewichteten Bildern 1-3 Stunden nach Gabe von Gd-BOPTA kamen 124 (96.9%) der 128 FNHs hyper- oder isointens zur Darstellung, wogegen alle 107 (100%) HA und Herde einer LA hypointens abgebildet wurden. Die

Sensitivität, Spezifität, der positive und negative prädiktive Wert sowie die Gesamtgenauigkeit zur Differenzierung der FNH vom HA bzw. Herden einer LA beliefen sich auf 96.9%, 100%, 100%, 96.4%, und 98.3%.

Schlussfolgerung:

T1-gewichtete Bilder in der hepatobiliären Phase 1-3 Stunden nach Gabe von Gd-BOPTA erlauben eine akkurate Differenzierung zwischen der FNH und dem Leberzelladenom bzw. Herden einer Leberzelladenomatose. Sie erlauben, zwischen Läsionen bei denen ein konservatives Vorgehen gewählt werden kann und Läsionen bei denen eine chirurgische Resektion durchgeführt werden sollte, zu differenzieren und können so entscheidend das Management benigner Leberläsionen beeinflussen.

## 4 Abstract

### Purpose:

To prospectively determine the accuracy of differentiating benign focal nodular hyperplasia (FNH) from hepatic adenoma (HA) and liver adenomatosis (LA) by using gadobenate dimeglumine–enhanced magnetic resonance (MR) imaging.

### Materials and methods:

Seventy-three patients with confirmed FNH and 35 patients with confirmed HA (n = 27) or LA (n = 8) underwent MR imaging before (T2-weighted half-Fourier rapid acquisition with relaxation enhancement or T2-weighted fast spin-echo and T1-weighted gradientecho [GRE] sequences) and at 25–30 seconds (arterial phase), 70–90 seconds (portal venous phase), 3–5 minutes (equilibrium phase), and 1–3 hours (delayed phase) after (T1-weighted GRE sequences only, with or without fat suppression) bolus administration of 0.1 mmol per kilogram of body weight gadobenate dimeglumine. The enhancement-pattern of 235 lesions (128 FNH, 32 HA, and 75 LA lesions) relative to the normal liver parenchyma was assessed. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and overall accuracy for the differentiation of FNH from HA and LA were determined.

### Results:

Hyper- and isointensity on T2-weighted and iso- and hypointensity on T1-weighted GRE images were noted for 177 (88.9%) of 199 lesions visible on unenhanced images. On dynamic phase images after contrast material administration, 231 (98.3%) of 235 lesions showed rapid strong enhancement during the arterial phase and appeared hyper- to isointense during portal venous and equilibrium phases. Accurate differentiation of FNH from HA and LA was not possible on the basis of precontrast or dynamic phase images alone. At 1–3 hours after contrast material enhancement, 124 (96.9%) of 128 FNHs appeared hyper- or isointense, while 107 (100%) HA and LA lesions appeared hypointense. The sensitivity, specificity, PPV, NPV, and overall accuracy for the differentiation of FNH from HA and LA were 96.9%, 100%, 100%, 96.4%, and 98.3%, respectively.

### Conclusion:

Accurate differentiation of FNH from HA and LA is achievable on delayed T1-weighted GRE images after administration of gadobenate dimeglumine.

## 5 Einleitung

Zur Detektion und Differentialdiagnose fokaler Leberläsionen stehen unterschiedliche diagnostische Verfahren zur Verfügung, wobei aktuell in der klinischen Routine im wesentlichen die Sonographie (BARTOLOZZI, 1997), die Nuklearmedizin (BOU-LAHDOUR, 1993), die Computertomographie sowie die Magnetresonanztomographie (SEMELKA, 2001) zum Einsatz kommen.

Ohne den zusätzlichen Einsatz von Kontrastmitteln beruht die Detektion fokaler Leberläsionen bei all diesen Verfahren auf einem unterschiedlichen zellulären Aufbau der Leberherde im Vergleich zum umliegenden normalen Lebergewebe. Diese Unterschiede im zellulären Aufbau können im Sinne einer unterschiedlichen Echogenität, Röntgendichte oder einer unterschiedlichen Relaxivität detektiert werden.

Die Sensitivität zur Detektion dieser Unterschiede des zellulären Aufbaus ist bei den einzelnen Verfahren jedoch sehr unterschiedlich.

In der Sonographie wie auch in der Magnetresonanztomographie ermöglicht die native Untersuchung sowohl die Detektion und in eingeschränktem Maße auch die Differentialdiagnose fokaler Leberläsionen (BARTOLOZZI, 1997) speziell in Hinblick auf Metastasen z.B. kolorektaler Adenokarzinome. Diese zeigen ab einer gewissen Größe bereits nativ typische morphologische Befunde wie z.B. das "Target-Sign" (DANET, 2003) in der MRT (Abb. 1) bzw. ein Halo (BARTOLOZZI, 1997) in der Sonographie (Abb. 2), so dass bei Nachweis einer dieser typischen Zeichen die Diagnose einer Metastase mit relativ hoher Wahrscheinlichkeit gemacht werden kann.

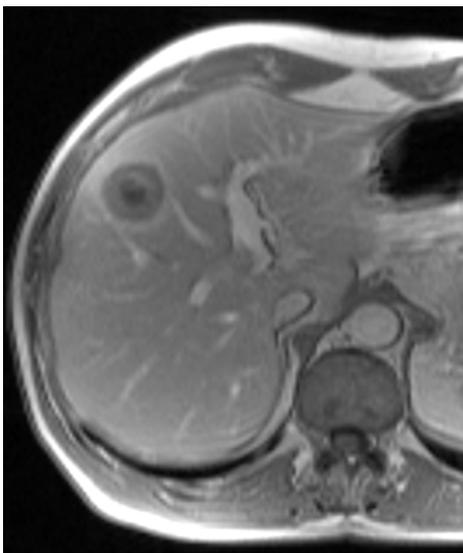


Abb.1  
"Target-sign" in der Leber- MRT

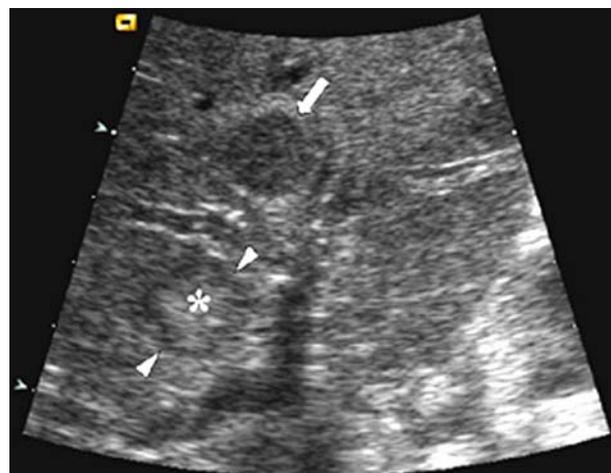


Abb. 2  
Halo-Zeichen in der Sonographie der Leber

Diese morphologischen Befunde spiegeln den zellulären Aufbau der Läsion wider, das Target bzw. das Halo-Zeichen repräsentieren dabei zentral nekrotische bzw. regressive Veränderungen innerhalb der Metastase bei umgebendem vitalem, infiltrativ wachsendem Tumorgewebe. Ursächlich entstehen diese morphologischen Befunde durch das schnelle Wachstum der Metastasen, welches zu einer nicht ausreichenden Ausbildung einer Neovaskularisation führt, wodurch speziell die zentralen Anteile minderversorgt werden und sich dementsprechend regressiv verändern.

Gleiches gilt für diese beiden Verfahren bei der Detektion und Differentialdiagnose von typischen Hämangiomen und primären Leberzysten. Auch hier ermöglichen typische Bildbefunde sowohl die Detektion als auch die differentialdiagnostische Einordnung der Leberherde (SEMELKA, 1994).

Im Gegensatz dazu ist in der Computertomographie die Detektion fokaler Leberläsionen nativ, das heißt nur aufgrund einer unterschiedlichen Röntgendichte, sehr eingeschränkt. So kann nur eine Minderzahl klinisch relevanter Leberläsionen in der nativen CT detektiert oder differentialdiagnostisch eingeordnet werden (ICHIKAWA, 2000).

Für alle aufgeführten Verfahren gilt jedoch, dass bei Vorliegen atypischer Läsionen wie z.B. teilthrombosierter Hämangiome, zystischer Metastasen oder kleiner, nicht zentral regressiv veränderter Metastasen eine differentialdiagnostische Einordnung nur sehr eingeschränkt möglich ist.

Ein weiteres Problem aller aufgeführten Verfahren besteht speziell in der nativen Detektion wie auch der differentialdiagnostischen Einordnung primärer, von den Hepatozyten ausgehender fokaler Leberläsionen, zu welchen sowohl benigne Veränderungen wie die fokal noduläre Hyperplasie (FNH), die noduläre regenerative Hyperplasie (NRH), das Leberzelladenom (HA) und Herde einer Leberzelladenomatose (LA), aber auch maligne Veränderungen wie das fibrolamelläre Karzinom und das hepatozelluläre Karzinom (HCC) und dessen Vorstufen gehören (HERMAN, 2000). Bei diesen Herden, wie allerdings auch bei einem nicht unbeträchtlichen Teil aller anderen Leberläsionen, ist der zusätzliche Einsatz von Kontrastmitteln nötig, um eine ausreichende Sensitivität als auch Spezifität im Zusammenhang mit der Diagnostik fokaler Leberläsionen zu erreichen.

Da der Einsatz von Kontrastmitteln in der Sonographie zur Zeit noch in den Anfängen steht und noch nicht in die Routine umgesetzt ist (QUAIA, 2004) und aus Kostengründen auch möglicherweise in der Zukunft nur eine Nischenindikation darstellt

(LEEN, 2004), soll im weiteren speziell auf den Einsatz und die Kontrastierungsmechanismen von Kontrastmitteln in der CT und der MRT eingegangen werden.

Die zurzeit gängigen Kontrastmittel sowohl in der CT als auch der MRT stellen frei extrazellulär verteilte Kontrastmittel dar, welche sich nach Bolus-Applikation primär im Intravasalraum befinden, dann jedoch im Weiteren schnell aus den Gefäßen austreten und sich im extrazellulären Raum frei verteilen. Etwa 3 -5 Minuten nach Applikation der Kontrastmittel, der sogenannten Equilibriumphase, kommt es zu einer Gleichverteilung in den verschiedenen Kompartimenten und zu einer beginnenden Ausscheidung der Kontrastmittel über die Nieren.

In diesem Zusammenhang ist es von Bedeutung, auf die unterschiedlichen pharmakokinetischen und toxischen Eigenschaften zwischen jodierten Röntgenkontrastmitteln für die CT und gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln für die MRT hinzuweisen.

Die typischen Injektionsvolumina von Röntgenkontrastmitteln bei der CT der Leber liegen bei 120 – 150 ml, wobei im Vergleich mit den MRT-Kontrastmitteln neben einer relativ hohen Rate von akuten allergischen Reaktionen zusätzlich eine substanzbedingte Nephrotoxizität zu bemerken ist (MORCOS,1999; FREEMAN, 2002). In der MRT werden bei einer Leberuntersuchung typischerweise 0,1 mmol / kg Körpergewicht eines Gd-haltigen Kontrastmittels injiziert, was einem Volumen von ca. 15 ml bei einem Körpergewicht von 75 kg entspricht. Die Rate allergischer Reaktionen ist dabei extrem gering bei Fehlen einer klinisch relevanten Nephrotoxizität (NIENDORF, 1991; KIRCHIN, 2001).

Um beim Einsatz rein extrazellulär verteilter Kontrastmittel sowohl die Detektionsrate als auch die differentialdiagnostische Aussage der CT wie auch der MRT zu erhöhen, sollten verschiedene Phasen der Kontrastmittelverteilung in der Leber nach Bolusinjektion des Kontrastmittels abgeleitet werden (SOYER, 2004; SCHNEIDER, 2003; HEIKEN, 1993).

Nach intravenöser Injektion eines Kontrastmittelbolus, typischerweise in die rechte V. cubitalis, kommt es nach ca. 18 –25 Sekunden über die A. hepatica zu einer Anflutung des Kontrastmittels in der Leber. In dieser sogenannten arteriellen Phase der Leberdurchblutung kommt es zu einer relativ selektiven Darstellung arteriell hypervaskularisierter Leberläsionen, welche in der CT mit einer deutlich höheren Dichte und in der MRT mit einer deutlich erhöhten Signalintensität zur Darstellung kommen. Wichtig ist dabei sowohl für die CT als auch die MRT das optimale abpassen der Datenakquisition in Abhängigkeit von der Kontrastmittelinjektion, da die selektiv arteriel-

le Phase der Leberperfusion nur sehr kurze Zeit zu beobachten ist. Im weiteren Verlauf kommt es ca. 40 – 45 Sekunden nach Beginn der Kontrastmittelinjektion zur portalvenösen Perfusionsphase der Leber. In dieser Phase können hypovaskularisierte Läsionen, zu welchen die Mehrzahl der Metastasen gehört, optimal detektiert werden. Später kommt es durch die zunehmende Extravasation der Kontrastmittel zu einer Kontrastmittelaufnahme auch in den Metastasen und somit zu einer Angleichung der Dichte bzw. der Signalintensität zwischen den Läsionen und dem umliegenden normalen Lebergewebe.

Einige Minuten später, ca. 3 – 5 Minuten nach Kontrastmittelgabe, kommt es dann zu einer homogenen Gleichverteilung des Kontrastmittels im intravasalen und extrazellulären Raum, der sogenannten Equilibriumphase. In der CT wird diese Phase aus strahlenhygienischen Gründen typischerweise nur bei speziellen Fragestellungen abgeleitet, in der MRT gehört diese Phase zu den routinemäßig abgeleiteten Sequenzen. Diese Phase der Kontrastmittelverteilung dient speziell zum Nachweis der irisblendenartigen Füllung kaverner Hämangiome, aber auch zum Nachweis der homogenen Kontrastierung von primären cholangiozellulären Karzinomen mit desmoplastischen Veränderungen. Des Weiteren ist in der MRT in dieser Phase die Beobachtung eines peripheren Auswaschens des Kontrastmittels in einer Leberläsion von Interesse, eine Beobachtung, die als hochspezifisch für das Vorliegen einer malignen Leberläsion gilt (Quillin, 1997).

Zusammenfassend können durch die dynamische, kontrastverstärkte Untersuchung der Leber in der arteriellen, portalvenösen und equilibrium Phase drei verschiedene Klassen von Leberläsionen differenziert werden (SCHNEIDER, 2003):

- arteriell hypervaskularisierte Leberläsionen
- hypovaskularisierte Leberläsionen
- Leberläsionen mit einer verzögerten, persistierenden Kontrastmittelaufnahme

Abb. 3-6 geben eine Übersicht, welche Arten von fokalen Leberläsionen in diese verschiedenen Kategorien eingeordnet werden können.

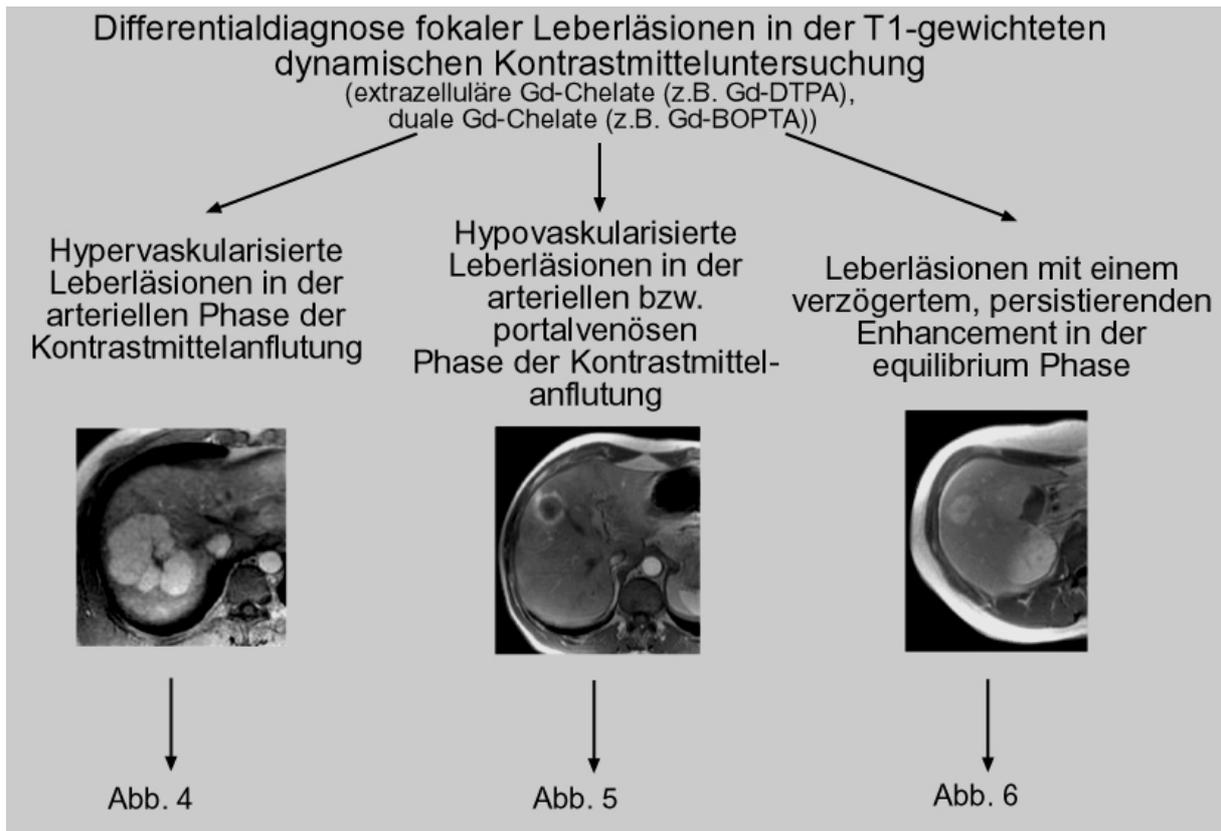


Abb. 3

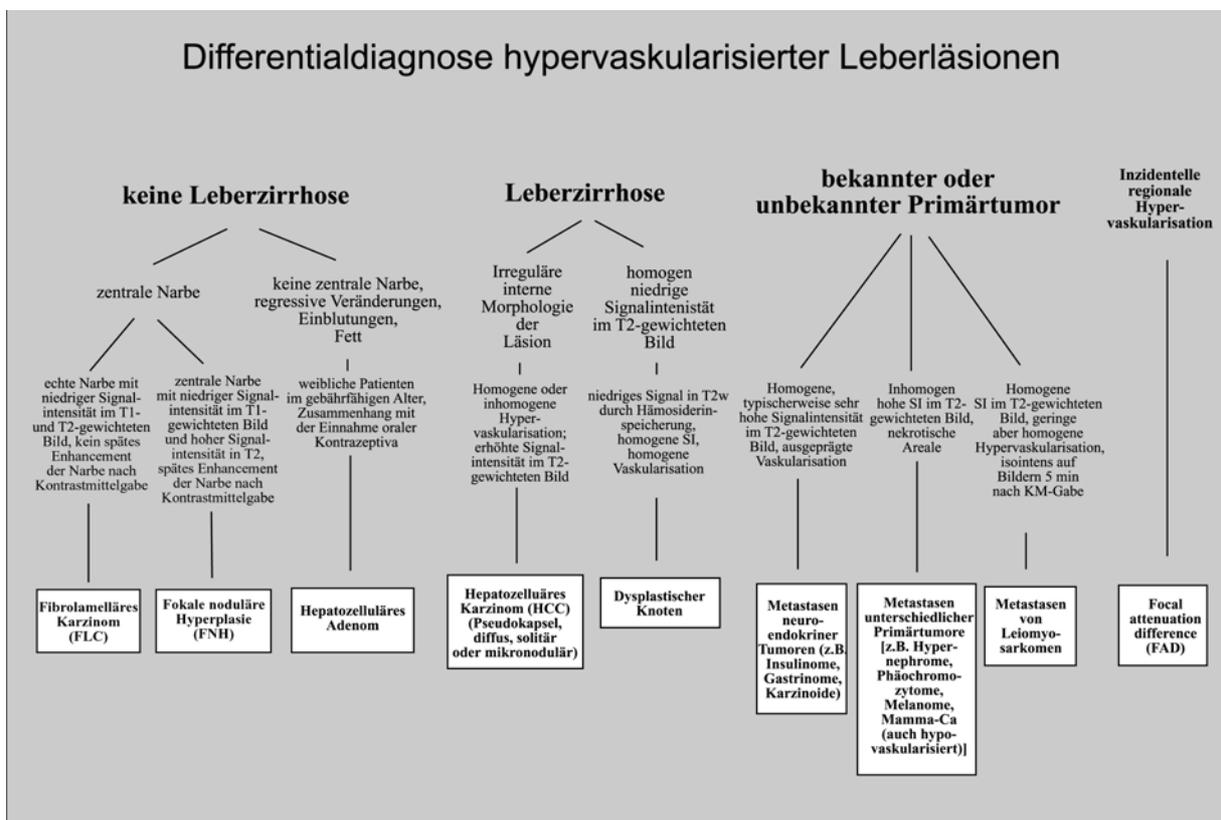


Abb. 4

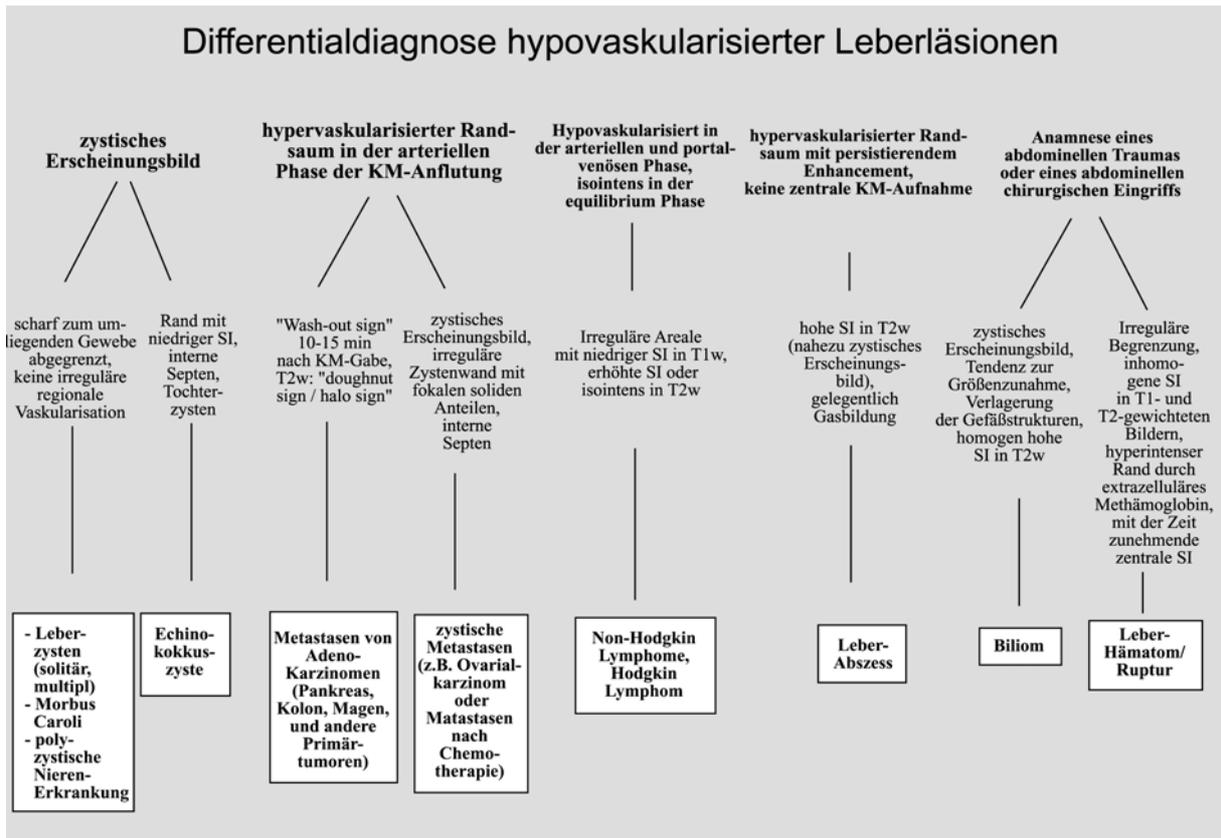


Abb. 5

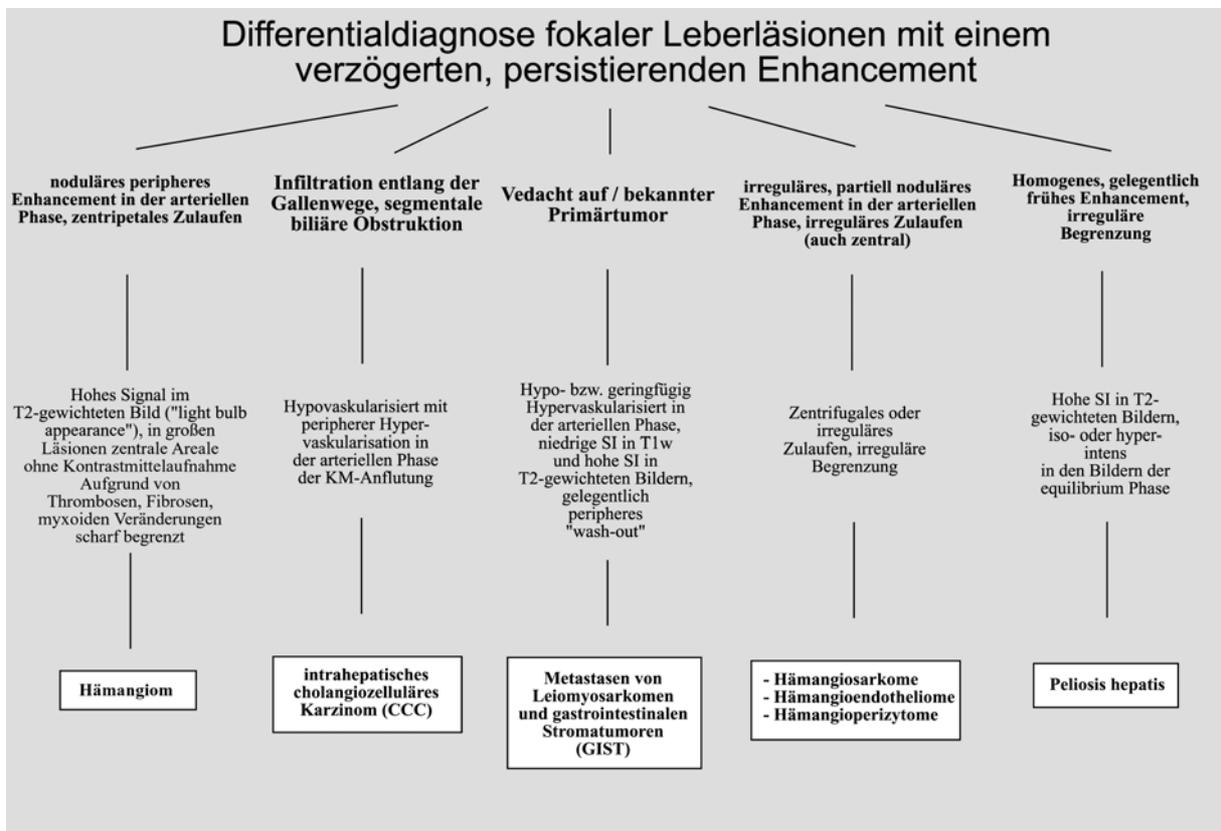


Abb. 6

Für die Zielsetzung dieser Arbeit sind speziell die fokalen Leberläsionen aus der Gruppe der hypervaskularisierten Leberherde von Interesse (siehe Abb. 4).

In diese Gruppe gehören unter anderem die primären, hepatozellulären Läsionen, welche aufgrund typischer, morphologischer Befunde weiter differenziert werden können. Hierbei ist die MRT der CT in der weiteren Differentialdiagnose deutlich überlegen und dementsprechend wird bei der weiteren Betrachtung der Detektion und Differentialdiagnose fokaler Leberläsionen speziell auf die Möglichkeiten der Unterscheidung der verschiedenen hypervaskularisierten Läsionen in der MRT eingegangen.

Die Beobachtung einer zentralen Narbe im Zusammenhang mit einer hypervaskularisierten Leberläsion führt zur Differentialdiagnostik einer fokalen nodulären Hyperplasie (FNH) bzw. eines fibrolamellären Karzinoms (FLC). Beide Läsionen zeigen typischerweise eine zentrale Narbe, die Differentialdiagnostik zwischen den beiden Läsionen erfolgt aufgrund des nativen Signalverhaltens wie auch des Kontrastverhaltens dieser zentralen Narbe in der Equilibriumphase. Ist die zentrale Narbe im T2-gewichteten Bild hyper- oder isointens, und zeigt sie nach Kontrastmittelgabe in der Equilibriumphase ein Enhancement, handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um eine FNH (GRAZIOLI, 2001). Ist die zentrale Narbe jedoch hypointens im T2-gewichteten Bild und zeigt sich kein Enhancement in den Spätaufnahmen, muß von einem fibrolamellären Karzinom ausgegangen werden. In der CT können in etwa 30% der fibrolamellären Karzinome Verkalkungen der zentralen Narbe beobachtet werden, welche bei der FNH typischerweise nicht beobachtet werden. Da es sich bei der fokal nodulären Hyperplasie (FNH) eher um eine tumorartige Läsion als um eine echte Neubildung handelt (WANLESS, 1985) ist deren Signal im T1- wie auch im T2-gewichteten Bild häufig isointens zum normalen Lebergewebe. Dies spiegelt sich auch in der Histologie wieder. Hier beobachtete man typischerweise normale Leberzellen in jedoch abnormal Anordnung und blind endende Gallenductuli.

Homogen hypervaskularisierte Leberläsionen beinhalten zum einen benigne Leberzelladenome (HA) und Herde einer Leberzelladenomatose (LA), wobei diese typischerweise nur bei geringerer Größenausdehnung, d.h. unter 5 cm, homogen hypervaskularisiert sind. Differentialdiagnostisch kommen Metastasen neuroendokriner Tumoren, wie z.B. Insulinome oder Gastrinome in Betracht, wobei sich diese vom Adenom durch die sehr hohe Signalintensität im T2-gewichteten Bild abgrenzen. Das Adenom zeigt typischerweise ein mehr oder weniger isointenses Signalverhalten im

T2-gewichteten Bild (GRAZIOLI, 2001). Des Weiteren sind bei den homogen hypervaskularisierten Leberläsionen Metastasen von Hypernephromen zu erwägen. Bei diesen ist jedoch auch im T2-gewichteten Bild, ebenfalls im Gegensatz zum Adenom, ein relativ hohes Signal zu beobachten. Häufig finden sich zusätzlich zentrale Nekrosen wie sie typischerweise bei Metastasen der unterschiedlichsten Primärtumoren beobachtet werden.

Größere Adenome fallen in die Gruppe von Läsionen mit regressiven Veränderungen im Sinne von Einblutungen und Nekrosen. Das Leberzelladenom neigt zu spontanen, regressiven Veränderungen mit Einblutungen, wobei jedoch hauptsächlich Leberzelladenome mit Größen  $> 5$  cm von diesen betroffen sind. Hier kann je nach individuellem Bild die Abgrenzung zu einem hepatozellulären Karzinom mit regressiven Veränderungen bzw. zu Metastasen mit regressiven Veränderungen Schwierigkeiten bereiten.

Eine weitere Untergruppe sind hypervaskularisierte Läsionen mit einer inhomogenen, internen Morphologie bei typischerweise gleichzeitigem Auftreten von Zeichen einer Leberzirrhose. Bei dieser Gruppe von Läsionen ist vor allem das hepatozelluläre Karzinom (HCC) in Betracht zu ziehen. Dieses zeigt typischerweise ein Nebeneinander von regressiv veränderten und vitalen Tumoranteilen, was sich letztendlich in der Bildgebung widerspiegelt (KADOYA, 1992). Es werden unterschiedliche Typen von hepatozellulären Karzinomen differenziert, wobei deren primäre Einteilung sowohl in Anlehnung an die Pathologie als auch an die Befunde in der CT erfolgt. So werden das enkapsulierte hepatozelluläre Karzinom mit einer Pseudokapsel gegenüber dem diffusen hepatozellulären Karzinom und dem multinodulären Karzinom abgegrenzt.

Als letzte Gruppe hypervaskularisierter Leberläsionen sind die Raumforderungen mit einer nur geringen Hypervaskularisation in der arteriellen Phase und einem verzögerten persistierenden Enhancement zu nennen. Hierbei kommen vor allem Metastasen von Leiomyosarkomen bzw. gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) in Betracht. Diese zeigen, im Gegensatz zur fokalen nodulären Hyperplasie oder zum Adenom im T1-gewichteten Nativbild, ein deutlich erniedrigtes Signal, wie auch ein hohes Signal im T2-gewichteten Bild, was letztendlich wegweisend zur Diagnose ist. Typischerweise finden sich nur selten regressive Veränderungen im Sinne von zentralen Nekrosen, die Metastasen zeigen häufig ein verdrängendes Wachstum, gelegentlich sind Pseudokapseln zu beobachten.

Zusammenfassend ist die Diagnose sekundärer, hypervaskularisierter Leberläsionen in Zusammenschau mit der Signalintensität im nativen, speziell T2-gewichteten Bild relativ einfach möglich, bei der Differentialdiagnose der primären hepatozellulären Leberläsionen untereinander ist jedoch von einer relativ großen Überlappung der bildmorphologischen Befunde auszugehen. So kann es im Einzelfall schwierig sein zwischen einer atypischen FNH ohne zentrale Narbe, einem Leberzelladenom oder Herden einer Leberzelladenomatose ohne regressive Veränderungen und einem gut differenziertem HCC in einer nicht zirrhatischen Leber zu differenzieren.

Um die Sensitivität wie auch die Spezifität der MRT in Bezug auf die Diagnostik fokaler Leberläsionen weiter zu erhöhen, wurden für die Anwendung in der MRT zum einen sogenannte hepatobiliäre Kontrastmittel synthetisiert, bei welchen ein Teil der applizierten Dosis von den Hepatozyten aufgenommen und in die Galle ausgeschieden werden. Zum anderen kam es zur Entwicklung partikulärer Kontrastmittel im Sinne von Eisenoxidpartikeln, welche von den Kupfferzellen der Leber aufgenommen werden und so den Kontrast zwischen Geweben mit und ohne Kupfferzellaktivität erhöhen (VOGL, 1996; BEETS-TAN, 1998). Im weiteren wird speziell auf die Möglichkeiten der sogenannten hepatobiliären Kontrastmittel eingegangen, da speziell diese die erweiterte Differentialdiagnose arteriell hypervaskularisierter primärer hepatozellulärer Leberläsionen erlauben.

In die Gruppe der hepatobiliären Kontrastmittel gehören verschiedene Substanzen wie Mangafodipir trisodium (Mn-DPDP, Teslascan<sup>®</sup>; Amersham Health, Amersham, UK) (KING, 2002), Gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA, MultiHance<sup>®</sup>; Bracco, Italy) (PIROVANO, 2000) und Gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine-pentaacetic-acid (Gd-EOB-DTPA, Primovist<sup>®</sup>; Schering AG, Berlin, Germany) (Reimer, 2004).

Einer der wesentlichen Unterschiede zwischen Mn-DPDP und Gd-BOPTA bzw. Gd-EOB-DTPA ist die Art der Administration des jeweiligen Kontrastmittels (Reimer, 2004). Da es sich bei Mn-DPDP um einen relativ instabilen Komplex handelt und Mangan, welches eine relativ hohe Toxizität besitzt, kurz nach der Injektion frei im Körper zirkuliert, kann dieses Kontrastmittel nicht als Bolus injiziert werden. Stattdessen erfolgt die Administration langsam als Infusion, wobei wegen einer relativ hohen Rate unerwünschter Nebenwirkungen der Patient während dieser Zeit (ca. 30 min) ständig beobachtet werden sollte (AICHER, 1993). Dementsprechend ist die primäre Differenzierung von Leberläsionen auf Basis ihrer Perfusion nicht wie oben beschrieben möglich, was die differentialdiagnostischen Möglichkeiten dieses Kontrastmittels

deutlich einschränkt (KETTRITZ, 1996; COFFIN, 1999). Bei Gd-BOPTA dagegen handelt es sich um einen sehr stabilen Komplex, sogar im Vergleich mit der Mehrzahl der extrazellulären gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln zeigt Gd-BOPTA eine höhere Stabilitätskonstante, so dass dieses Kontrastmittel ohne Probleme als Bolus injiziert werden kann. Dementsprechend vereinigt Gd-BOPTA die dynamische und hepatobiliäre Bildgebung der Leber und wird dementsprechend auch als sogenanntes duales Kontrastmittel bezeichnet (PETERSEIN, 2000). Zwar wird nur ein relativ kleiner Anteil der verabreichten Kontrastmitteldosis in Größenordnung von 3 – 5 % hepatobiliär ausgeschieden (de HAEN, 1999), jedoch reicht diese Menge sowohl zur Erhöhung der Detektionsrate als auch zur Erhöhung der differentialdiagnostischen Aussage auf der Basis einer Kontrastmittelaufnahme in eine Leberläsion aus.

Ähnlich verhält es sich mit der Bildgebung mit Gd-EOB-DTPA, wobei hier jedoch ca. 30 Prozent der verabreichten Dosis durch die Leber aufgenommen werden. Da jedoch dieses Kontrastmittel erst seit kürzerer Zeit auf dem Markt ist, sind bisher nur kleinere Studien aus den verschiedenen Phasen der klinischen Prüfung publiziert worden. Eine Beurteilung des differentialdiagnostischen Potentials dieses Kontrastmittels bei primären, hypervaskularisierten Leberläsionen ist noch nicht möglich.

Die Bildgebung der Leber mit Gd-BOPTA erfolgt analog zur Bildgebung mit extrazellulären Kontrastmitteln primär in der dynamischen Bildgebung. Zusätzlich wird jedoch zwischen 45 Minuten und 3 Stunden nach Kontrastmittelgabe eine T1-gewichtete Untersuchung in der sogenannten hepatobiliären Phase durchgeführt. Hierbei wird beurteilt, ob eine Läsion funktionell aktive Hepatozyten, welche das Kontrastmittel aufnehmen können, enthält, und dementsprechend das Signal einer Läsion im hepatobiliären Bild ansteigt (KIRCHIN, 1998; SPINAZZI, 1999). Umgekehrt können Läsionen ohne funktionell aktive Hepatozyten das Kontrastmittel nicht aufnehmen. Sie werden dementsprechend, da das normale Lebergewebe das Kontrastmittel aufnimmt und daraus resultierend ein erhöhtes Signal zeigt, mit einem erhöhten Kontrast zum umliegenden Lebergewebe hypointens dargestellt (SPINAZZI, 1998).

Wie bereits erwähnt, ist bei der Differentialdiagnose primärer hepatozellulärer Leberläsionen von einer relativ großen Überlappung der bildmorphologischen Befunde in der dynamischen und nativen Bildgebung auszugehen (HORTON, 1999). Dementsprechend könnte gerade in dieser Untergruppe fokaler Leberläsionen der Einsatz eines hepatobiliären Kontrastmittels eine weitere Differenzierung der Läsionen ermöglichen.

Da Gd-BOPTA in der hepatobiliären Phase hauptsächlich durch einen aktiven, energieabhängigen Transporter, den sogenannten Anionen-Transporter, in die Galle ausgeschieden wird (PASCOLO, 2001; PASTOR, 2003), können folgende theoretische Überlegungen zum Kontrastverhalten der differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehenden Läsionen aufgestellt werden:

So sollte das Kontrastmittel nur von solchen Leberläsionen aufgenommen werden, welche primäre Gallenductuli enthalten. Zu diesen zählen die fokale noduläre Hyperplasie (FNH) (BOULAHDOUR, 1993) und die noduläre regenerative Hyperplasie (NRH). Dagegen sind sowohl beim Leberzelladenom (LA), wie auch bei Herden einer Leberzelladenomatose (LA) und auch beim hepatozellulären Karzinom (HCC) keine oder nur sehr wenige primäre Gallenductuli vorhanden (HYTIROGLOU, 1998). Eine Aufnahme des Kontrastmittels sollte nicht erfolgen.

Das HCC ist in der Mehrzahl der Fälle nach dem aktuellen Wissensstand sowohl mittels der Kriterien der dynamischen Bildgebung (KADOYA, 1992) und dem Verhalten in der hepatobiliären Phase (GRAZIOLI, 2000) als auch durch klinische Beobachtungen, wie dem Alter des Patienten, Geschlecht, der Anamnese einer chronischen Hepatitis und laborchemische Befunde von den benignen Läsionen zu differenzieren. Es bestehen jedoch mit den aktuell verfügbaren Methoden deutliche Probleme bei der Differenzierung zwischen FNH und dem primären Leberzelladenom, speziell in der Subgruppe weiblicher Patienten im Alter zwischen 16 und 50 Jahren (REDDY, 2001).

Diese Differenzierung ist speziell im Hinblick auf die unterschiedlichen therapeutischen Konsequenzen von Interesse (CHERQUI, 1995; NAGORNEY, 1995), da bei der FNH primär ein konservatives Vorgehen gewählt wird (TERKIVATAN, 2001; SHORTELL, 1991; CHEN, 2000), wogegen beim Leberzelladenom bzw. bei Herden einer Leberzelladenomatose (CHICHE, 2000) primär eine chirurgische Resektion in Betracht gezogen werden sollte (WEIMANN, 1997; LEESE 1988). Gründe für die chirurgische Therapie des Leberzelladenoms sind zum einen die hohen Komplikationsraten beim Leberzelladenom im Sinne von spontanen Einblutungen und Rupturen (CHARNY, 2001; DE CARLIS, 1997), zum anderen besteht beim Leberzelladenom eine Potenz zur malignen Entartung (GYORFFY, 1989; TAO, 1991; FOSTER, 1994; LIBBRECHT, 2001). Im Gegensatz dazu sind spontane Rupturen oder Einblutungen bei der FNH äußerst selten (BECKER, 1995). In der Mehrzahl der Fälle kann ein konservatives Vorgehen gewählt werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist nun die Beurteilung der Spezifität der MRT bei der Differenzierung der fokal nodulären Hyperplasie (FNH) vom Leberzelladenom bzw. von Herden einer Leberzelladenomatose mittels nativer, dynamischer und speziell hepatobiliärer Bildgebung nach Gabe von Gd-BOPTA.

## **6 Material und Methodik**

Die in die Auswertung einbezogenen Patienten wurden in drei unterschiedlichen Kliniken untersucht. Hierbei wurde bei Verwendung unterschiedlicher Magnetresonanztomographen auf eine weitestgehende Standardisierung der Techniken Wert gelegt, wobei speziell bei den T1-gewichteten Untersuchungen nach Kontrastmittelgabe vergleichbare Sequenzen zum Einsatz kamen.

### **6.1 MRT-Bildgebung**

Alle magnetresonanztomographischen Untersuchungen erfolgten an 1,5 Tesla-Magneten (Magnetom Vision oder Magnetom Symphony, Siemens, Erlangen Deutschland), wobei semiflexible Body-Array-Spulen zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses auf dem Oberbauch der Patienten positioniert wurden.

Wie schon eingangs erwähnt, stehen bei der Bildgebung der Leber sowohl T1- als auch T2-gewichtete Untersuchungsverfahren zur Verfügung.

Die T2-gewichteten Untersuchungsverfahren stellen allgemein Flüssigkeiten mit einem hohen Signal dar, T1-gewichtete Untersuchungen stellen Flüssigkeiten mit einem niedrigen Signal dar. In beiden Sequenzen kommt Fett hell zur Darstellung, das Leberparenchym ist in der T2-gewichteten Sequenz dunkler als die Muskulatur, im T1-gewichteten Bild ist das Leberparenchym etwa isointens zum Muskel.

Um ein möglichst zeiteffizientes Protokoll zu erstellen, wurden verschiedene Atem-anhaltesequenzen zur Untersuchung der Leber verwendet.

Für die T2-gewichtete Darstellung der Leber kamen sowohl T2-gewichtete Turbospinecho-Sequenzen wie auch sogenannte "Single-shot" HASTE-Sequenzen zum Einsatz. Die Akquisitionszeit der Sequenzen wurde so gewählt, dass in einem Atemstillstand von 18-25 s jeweils ein kompletter Datensatz akquiriert werden konnte. Da bei der T2-gewichteten Bildgebung keine Kontrastmittelkinetik erfaßt werden muß und dementsprechend eine komplette Untersuchung der Leber in einem Atemstillstand nicht notwendig ist, wurde nicht versucht, die gesamte Leber in einem Atemstillstand darzustellen. Die verwendete Turbospinecho-Sequenz hat ein TR von 4.000 ms, ein TE von 90-108 ms sowie einen Flipwinkel von 150° und eine Echozuglänge von 29. Die Schichtdicke der Turbospinecho-Sequenz liegt bei 6 mm bei einem Abstand der Schichten von 1,25 mm, wobei 11 Schichten in einem Atemstillstand von 17 s akqui-

riert wurden. Die zusätzlich verwendete RARE-Sequenz (Half-Fourier Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement) (HASTE-Sequenz, Siemens, Erlangen, Germany) hat ein TR gegen  $\infty$ , ein TE von 74 bis 90 ms und einen Flipwinkel von 180-190°, wobei 11 Schichten in einer Akquisitionszeit von 14 s akquiriert wurden. Die Schichtdicke wie auch die Abstände der einzelnen Schichten waren ebenfalls 6 mm bzw. 1,25 mm.

Da in den vorgenannten T2-gewichteten Sequenzen in einem Atemstillstand jeweils nur ein Teil der Leber akquiriert werden kann, wurden Blöcke gebildet und die Leber in mehreren Blöcken untersucht. Bei der Mehrzahl der Patienten konnte mit 2 bzw. 3 Blöcken die gesamte Leber lückenlos abgebildet werden.

Auf den neueren Scannern (Siemens Symphony) konnte die gesamte Leber T2-gewichtete in einem Atemstillstand von 19 – 21 s abgebildet werden.

Die T1-gewichtete Untersuchung der Leber stellt speziell bei der dynamischen Darstellung nach Kontrastmittelgabe höhere Anforderungen an die Bildgebung. Hier ist es notwendig, dass in einem Atemstillstand die gesamte Leber abgebildet werden kann. Dementsprechend wurden Sequenzen mit mindestens 20 Schichten bei einer vorgegebenen Schichtdicke von 6 mm und einem Schichtabstand von 10% der Schichtdicke verwendet. Eine T1-gewichtete Sequenz, mit der eine solche Bildgebung möglich ist, ist eine sogenannte Flash-2D-Sequenz. Hierbei handelt es sich um eine Gradientenecho-Sequenz mit einem TR von 140-175 ms, einem TE von 4,1-4,7 ms für "in-phase", sowie einem TE von 2,0 -2,6 ms für sogenannte "out-of-phase" Bilder und einem Flipwinkel von 70-80°. Hierbei können, je nach Größe des Field of View (FOV), 23 Schichten in einem Atemstillstand von 19 bis 23 s abgebildet werden. Alternativ in Betracht kommende fettsupprimierte T1-gewichtete Sequenzen, welche für das Kontrastmittel zwar sensitiver sind, wurden bei der dynamischen Bildgebung nicht verwendet. Der Grund dafür liegt in der bei den verwendeten Systemen wesentlich längeren Akquisitionszeit einer fettsupprimierten Sequenz (> 30 s) bei Beibehaltung der Anzahl der Schnitte und der Schichtdicke, wodurch eine Untersuchung der ganzen Leber in Atemstillstand nicht mehr möglich wäre. Der Grund, warum zusätzlich nativ T1-gewichtete Bilder in "opposed-phase" bzw., "out-of-phase" Technik akquiriert wurden, ist die Möglichkeit mit diesen Sequenzen Fett innerhalb einer Läsion sensitiv zu detektieren. Im direkten Vergleich mit den T1-gewichteten "in-phase" Bildern können auch nur geringe prozentuale Anteile an Fett innerhalb einer Läsion im Sinne eines Signalintensitätsabfalls detektiert werden, was bei der

Differentialdiagnose von Adenomen von Interesse ist, da diese häufig makroskopisch oder auch nur mikroskopisch Fett enthalten (Abb. 15 a-c).

Alternativ zu der genannten T1-gewichteten Flash-2D-Sequenz wurden auf den Scannern neuerer Bauart (Siemens Symphony) T1-gewichtete VIBE -Sequenzen (volumetric interpolated breathhold examination) (TR=6,2 ms, TE=2,5 ms, 15° Flipwinkel, Akquisitionszeit 18 s) akquiriert. Auch mit diesen Sequenzen kann in einem Atemstillstand die gesamte Leber abgebildet werden. Der Vorteil der Sequenz liegt jedoch in der Akquisition eines 3D-Datensatzes mit einer primären Schichtdicke von 1-3 mm, so dass bei der Nachbearbeitung der Bilder Rekonstruktionen der Gefäße angefertigt werden können und multiplanare Rekonstruktionen die Abgrenzung fokaler Leberläsionen vereinfachen.

In der hepatobiliären Phase der kontrastverstärkten Untersuchung wurden, zusätzlich zu den T1-gewichteten Sequenzen, welche auch in der dynamischen und nativen Untersuchung der Leber Anwendung fanden, T1-gewichtete fettsupprimierte Bilder angefertigt, um unabhängig von einer möglichen diffusen Leberverfettung die spezifische Kontrastmittelaufnahme zu beurteilen. Hierfür kam eine Gradientenecho-Sequenz mit frequenzselektiver Fettsättigung mit einem TR von 155 ms, einem TE von 4,8 ms und einem Flipwinkel von 80 ° bei einer Akquisitionszeit von 17 – 21 Sekunden zum Einsatz. Mit dieser Sequenz konnten pro Atemstillstand 5 Schnitte mit einer Schichtdicke von 5 mm und einem Schichtabstand von 10% der Schichtdicke akquiriert werden, so dass wieder mehrere Blöcke zur Untersuchung der gesamten Leber notwendig waren. Tab. 1, 2 geben eine Übersicht über die verwendeten Sequenzen.

|                             | TR [ms]  | TE [ms] | Flipwinkel $\alpha$ [°] | Anzahl der Schichten | Schichtdicke [cm] / Schichtlücke [% der Schichtdicke) | Scandauer [s] |
|-----------------------------|----------|---------|-------------------------|----------------------|---|---------------|
| T2-gewichtete TSE-Sequenz   | 4.000    | 90 -108 | 150                     | 11                   | 6 / 10  | 17            |
| T2-gewichtete HASTE-Sequenz | $\infty$ | 74 - 90 | 180 - 190               | 11                   | 6 / 10  | 14            |
| T2-gewichtete HASTE-Sequenz | $\infty$ | 74      | 180                     | 21                   | 6 / 10  | 19 - 21       |

Tab.1

Übersicht der Sequenz-Parameter der verwendeten T2-gewichteten Sequenzen

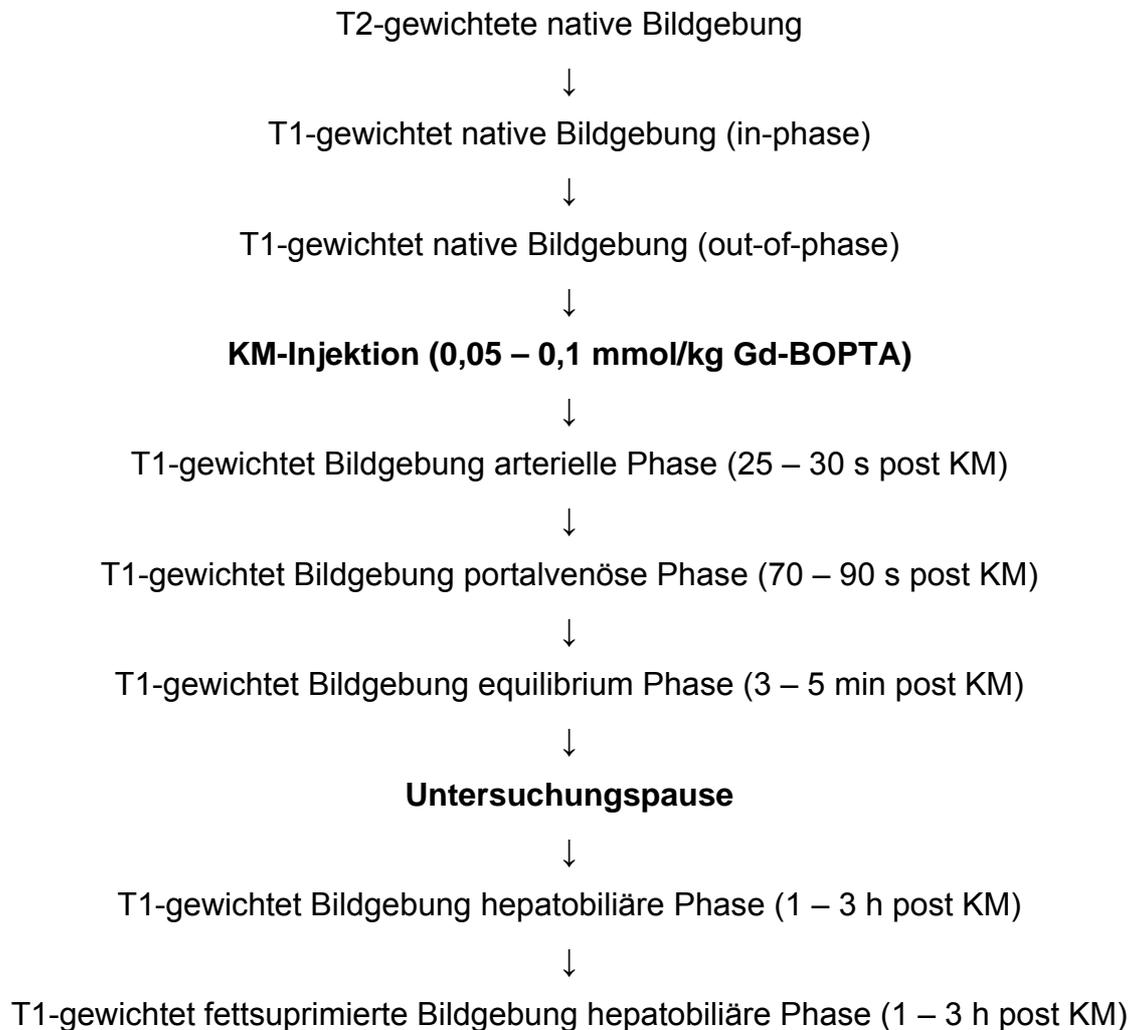
|  | TR [ms]   | TE [ms]   | Flipwinkel $\alpha$ [°] | Anzahl der Schichten | Schichtdicke [cm] / Schichtlücke [% der Schichtdicke) | Scandauer [s] |
|--|-----------|-----------|-------------------------|----------------------|---|---------------|
| T1-gewichtete GRE-Sequenz In-phase         | 140 - 175 | 4,1 – 4,7 | 70 - 80                 | 23                   | 6 / 10  | 19 - 23       |
| T1-gewichtete GRE-Sequenz out-of-phase     | 140 - 175 | 2,0 – 2,6 | 70 - 80                 | 16                   | 6 / 10  | 19 - 23       |
| VIBE-Sequenz (3D)                          | 6,2       | 2,5       | 15                      | 21                   | 1-3 / 0   | 19 - 21       |
| T1-gewichtete fettsupprimierte GRE-Sequenz | 155       | 4,8       | 80                      | 5                    | 5 / 10  | 17-21         |

Tab. 2

*Übersicht der Sequenz-Parameter der verwendeten T1-gewichteten Sequenzen*

Der zeitliche Ablauf der Untersuchung der Patienten gestaltete sich folgendermaßen, wobei alle Untersuchungen in Atemstillstand erfolgten. Zuerst wurden native T2-gewichtete Sequenzen sowie eine native T1-gewichtete Sequenz akquiriert. Um mögliche Verfettungen der fokalen Leberläsionen zu detektieren erfolgten im Anschluß T1-gewichtete Sequenzen in opposed-phase bzw. out-of-phase Technik. Nach Abschluß der nativen Sequenzen wurde die dynamische Bildgebung durchgeführt. 25 - 30 s nach Beginn der Kontrastmittelapplikation (0.05 – 0,1 mmol/kg Körpergewicht Gd-BOPTA gefolgt von einem 20 ml Bolus 0,9%iger NaCl-Lösung) mittels eines automatischen Injektors bei einer Flussrate von 2,5 ml / s wurde die arterielle Phase der T1-gewichteten dynamischen Bildgebung abgeleitet. Im Anschluss an die arterielle Phase hatten die Patienten kurz Zeit zum freien Atmen (ca. 8 s), anschließend erfolgte die Ableitung der portalvenösen Phase (70 -90 s nach Beginn der KM Applikation). Etwa 3 - 5 min nach Injektion erfolgte die Bildgebung in der equilibrium Phase. Anschließend wurden die Patienten aus dem Magnet herausgefahren und für ca. 1 Stunde später erneut einbestellt. Nach einer Stunde bis hin zu 3 Stunden nach Kontrastmittelgabe erfolgte die Bildgebung in der hepatobiliären Phase. Dabei wur-

den sowohl T1-gewichtete als auch T1-gewichtete fettsupprimierte Sequenzen akquiriert, wobei bei einzelnen Patienten zu mehreren Zeitpunkten zwischen einer und drei Stunden post KM Bilder angefertigt wurden. Abb. 7 gibt einen Überblick über den zeitlichen Ablauf der Untersuchung.



*Abb. 7*

*Schematische Darstellung des Untersuchungsablaufs*

Die Daten wurden komplett auf Röntgenfilmen dokumentiert und zusätzlich digital gespeichert. Die digitale Speicherung ermöglichte einen Austausch der Daten zwischen den beteiligten Radiologen und so eine Auswertung im Konsensus.

## 6.2 Kontrastmittel

Gd-BOPTA (MultiHance<sup>®</sup>, Bracco Imaging S.p.A., Milan, Italy) ist eine sterile Lösung zur intravenösen Injektion des Dimegluminsalzes von Gadobenat und ist in Europa für die MRT der Leber und die MRT des ZNS zugelassen.

Die Wirksubstanz, gadobenat dimeglumin (Gd-BOPTA), repräsentiert eine Modifikation des aktuell am häufigsten verwendeten Gd-haltigen Kontrastmittels gadopentetat dimeglumin (Gd-DTPA) (CAVAGNA, 1997) (Abb. 8).

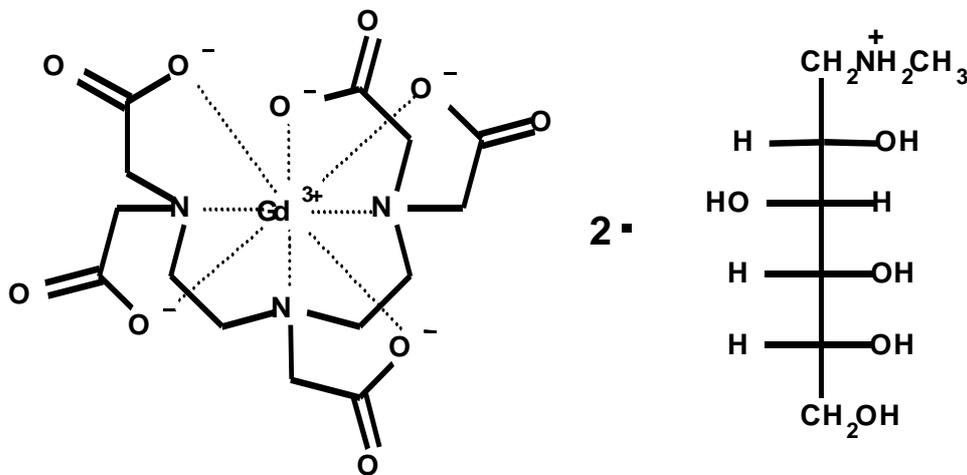


Abb. 8

Strukturformel von Gd-DTPA. Aufgrund der zweifach negativen Ladung des Moleküls wird Gd-DTPA als Dimegluminsalz in Lösung gebracht.

Die speziellen Eigenschaften von Gd-BOPTA sind durch die Anbindung einer lipophilen Gruppe bedingt, welche sowohl für eine höhere Relaxivität des Moleküls im Plasma als auch für die hepatobiliäre Aufnahme des Kontrastmittels verantwortlich ist (Abb.9).

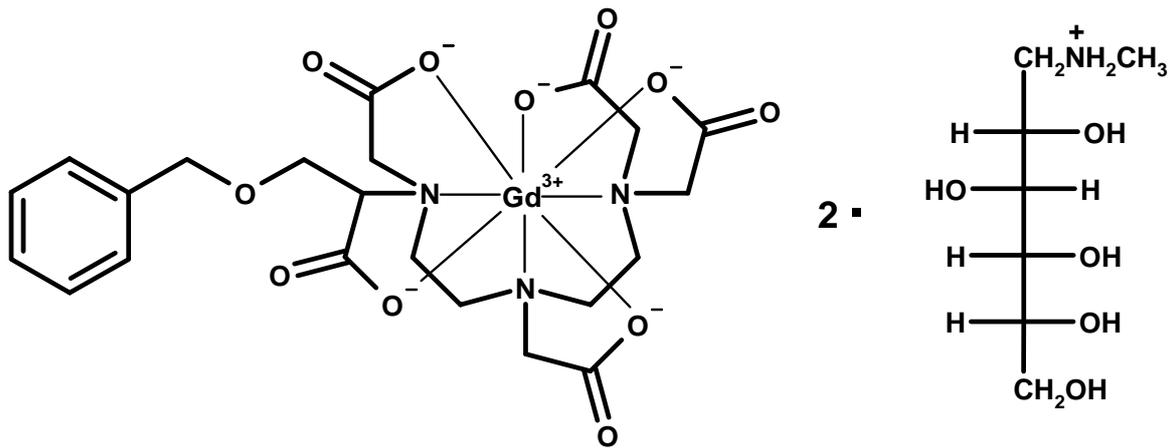


Abb. 9

Strukturformel von Gd-BOPTA. Durch die Bindung einer lipophilen Gruppe werden die pharmakokinetischen Eigenschaften in Bezug auf die Relaxivität und die hepato-biliäre Exkretion verändert.

Der benzyl-oxymethyl Substituent bewirkt zum einen die Aufnahme des Kontrastmittels in die Leberzellen, zum anderen kommt es durch diesen Substituent zu einer schwachen, hochgradig reversiblen Interaktion mit Plasmaproteinen, hauptsächlich mit Albumin, wodurch die molekulare Rotation der paramagnetischen Einheit des Moleküls verlangsamt wird. Diese Verlangsamung wiederum resultiert in einer vermehrten Interaktion zwischen Wasserstoffprotonen und Gd-BOPTA, wodurch die Relaxivitätsbeeinflussung des Moleküls deutlich gesteigert wird (de HAEN, 1999). Tab. 3 gibt einen vergleichenden Überblick der Relaxivitäten unterschiedlicher Kontrastmittel in Plasma.

|   | Gd-DTPA<br>(0.5 mol/L) | Gd-DOTA<br>(0.5 mol/L) | Gd-HP-DO3A<br>(0.5 mol/L) | Gd-DTPA-BMA<br>(0.5 mol/L) | Gd-BOPTA<br>(0.5 mol/L) |
|---|------------------------|------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------------|
| T1 Relaxivität<br>(L/mmol · s <sup>-1</sup> )<br>0.47 T in Plasma | 4.9                    | 4.3                    | 4.6                       | 4.8                        | 9.7                     |

Tab. 3

*Relaxivität unterschiedlicher Gd-Chelate in humanem Plasma*

Die selektive, spezifische Aufnahme des Kontrastmittels in die Leberzelle erfolgt mit hoher Wahrscheinlichkeit über den sogenannten "canalicular multispecific organic anion transporter", welcher ebenfalls für die Ausscheidung des Bilirubins verantwortlich ist. Bei Ratten werden ca. 55% der injizierten Kontrastmitteldosis über diesen Transporter ausgeschieden, bei Hasen sind es etwa 25% wogegen beim Menschen nur etwa 3 - 5% der injizierten Dosis über diesen Transporter ausgeschieden werden. Versuche an TR-minus Ratten, bei welchen dieser Transporter durch einen genetischen Defekt fehlt, konnten zeigen, dass Gd-BOPTA ohne diesen Transporter nicht in die Leberzelle aufgenommen werden kann.

Der Vorteil dieses Kontrastmittels liegt, wie in der Einleitung bereits erwähnt, in der Möglichkeit sowohl die extrazelluläre Verteilungsphase als auch die spezifische, hepatobiliäre Phase zur Detektion wie auch zur Differentialdiagnose fokaler Leberläsionen zu nutzen.

Das Kontrastmittel kann als Bolus appliziert werden und aufgrund der höheren Relaxivität reicht bereits eine Dosis von 0,05 mmol / kg Körpergewicht zur Bildgebung der Leber aus. Hierbei handelt es sich auch um die offiziell in Deutschland zugelassene Dosis zur Bildgebung der Leber, in Italien ist zur Untersuchung der Leber eine Dosis von 0,1 mmol/kg Körpergewicht zugelassen. Die gängigen rein extrazellulär verteilten Kontrastmittel werden typischerweise zur Untersuchung der Leber in einer Dosierung von 0,1 mmol / kg Körpergewicht appliziert. In der frühen Phase der Kontrastmittelverteilung nach Bolusinjektion verhält sich Gd-BOPTA bis zur Equilibrium Phase und weiter bis hin zu etwa 10 min post Injektion vergleichbar wie andere, rein extrazellulär verteilte Kontrastmittel. Erst in der hepatobiliären Phase, zwischen 45 und 180 Minuten nach Injektion, kommt es zur selektiven Kontrastierung funktioneller Hepatozyten,

wodurch sowohl die Detektion als auch die Differentialdiagnose fokaler Leberläsionen verbessert wird.

Interessanterweise ist die Relaxivität von Gd-BOPTA in der Leberzelle nochmals um einiges höher als im Plasma (etwa  $30 \text{ l/mmol} \cdot \text{s}^{-1}$ ), was jedoch wahrscheinlich nicht durch eine vermehrte Interaktion mit intrazellulären Proteinen als vielmehr durch eine vermehrte, intrazelluläre Viskosität in den Leberzellen zu erklären ist. In der Galle dagegen ist die Relaxivität von Gd-BOPTA relativ niedrig, da es zum einen nicht zu einer Interaktion mit Proteinen, speziell Albumin kommen kann, zum anderen scheint die chemische Zusammensetzung der Galle die Wechselwirkung zwischen Wasserstoffprotonen und der paramagnetischen Einheit zu behindern.

Eine Übersicht sowohl der physikochemischen Eigenschaften als auch der Verträglichkeit von Gd-BOPTA im Vergleich mit anderen, extrazellulären MRT-Kontrastmitteln ist in den Tab. 4 und 5 zusammengefasst.

| Charakteristik   | Gd-DTPA<br>(0.5 mol/l) | Gd-DOTA<br>(0.5 mol/l) | Gd-HP-DO3A<br>(0.5 mol/l) | Gd-DTPA-BMA<br>(0.5 mol/l) | Gd-BOPTA<br>(0.5 mol/l) |
|--|------------------------|------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------------|
| Molekulare Struktur  | Linear,<br>ionisch     | Zyklisch,<br>ionisch   | Zyklisch,<br>nichtionisch | Linear,<br>nichtionisch    | Linear,<br>ionisch      |
| Thermodynamische<br>Stabilitäts<br>Konstante<br>( $\log K_{eq}$ )    | 22.1                   | 25.8                   | 23.8                      | 16.9                       | 22.6                    |
| “Conditional stability<br>constant” bei pH 7.4                       | 18.1                   | 18.8                   | 17.1                      | 14.9                       | 18.4                    |
| Osmolalität<br>(Osm/kg)  | 1.96                   | 1.35                   | 0.63                      | 0.65                       | 1.97                    |
| Viskosität<br>( $\text{mPa} \cdot \text{s}$ bei $37^\circ\text{C}$ ) | 2.9                    | 2.0                    | 1.3                       | 1.4                        | 5.3                     |
| Metallchelate (mg/ml)  | 469                    | 278.3                  | 279.3                     | 287                        | 334                     |
| Überschüssiger<br>Chelat (mg/ml)                                     | 0.4                    | –                      | 0.23                      | 12                         | –                       |

*Tab. 4  
Physikochemische Charakteristika unterschiedlicher Gd-haltiger MRT Kontrastmittel  
im Vergleich*

|                             | Gd-DTPA<br>(0.5 mol/L) | Gd-DOTA (0.5<br>mol/L) | Gd-HP-DO3A<br>(0.5 mol/L) | Gd-DTPA-BMA<br>(0.5 mol/L) | Gd-BOPTA<br>(0.5 mol/L) |
|-----------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------------|
| Patientenzahl               | 1068                   | 149                    | 1709                      | 439 / 700                  | 2367                    |
| Kopfschmerzen               | 3.6%                   | ~ 4%                   | 0.4%                      | 1.8 / 4.4%                 | 1.9%                    |
| Nausea                      | 1.5%                   | ~ 4%                   | 1.1%                      | 0.9 / 3.6%                 | 1.3%                    |
| Geschmacks-<br>empfindungen | 0.3%                   | nicht<br>dokumentiert  | 1.2%                      | 0.9 / 2.1%                 | 1.1%                    |
| Urticaria                   | 0.3%                   | nicht<br>dokumentiert  | 0.4%                      | 0.7 / 0.1%                 | 0.3%                    |

*Tab. 5  
In klinischen Studien publizierte Inzidenzen der häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen*

Das Kontrastmittel wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit bei der Untersuchung der Leber mittels eines automatischen Injektors mit einer Flussgeschwindigkeit von 2,5 ml / s injiziert. Aufgrund der relativ geringen Kontrastmittelmengen (7,5 – 15 ml für einen 75 kg schweren Patienten) wurden direkt im Anschluss an das Kontrastmittel 20 ml einer 0,9%igen NaCl-Lösung nachinjiziert, um eine reproduzierbare Anflutung zu gewährleisten.

### 6.3 Patienten

Insgesamt wurden in dieser Studie in drei europäischen Zentren (Universitätsklinik Brescia und Verona in Italien und Universitätsklinik Homburg, Deutschland) 108 Patienten eingeschlossen. 72 Patienten mit einer oder mehreren FNHs, 27 Patienten mit 1 - 3 Leberzelladenomen sowie 8 Patienten mit einer Adenomatose der Leber, d.h. mehr als 5 Adenomen pro Patient. Von den 73 Patienten mit FNH waren 64 Frauen, 9 Patienten waren männlichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter dieser 73 Patienten lag bei 38,1 Jahren bei einer Standardabweichung von 10,5 Jahren. Die Altersspanne lag zwischen 21 und 61 Jahren.

51 der 73 Patienten hatten eine und 22 der 73 Patienten multiple FNHs. Von den 27 Patienten mit Leberzelladenomen waren 22 weiblichen und 5 männlichen Geschlechts, das Durchschnittsalter in dieser Gruppe lag bei 39,4 Jahren mit einer Standardabweichung von 13,3 Jahren. Die Altersspanne in dieser Gruppe lag zwischen 13 und 64 Jahren, wobei 23 Patienten 2 Adenome und ein Patient 3 Adenome zeigten. Die 8 Patienten mit Leberzelladenomatose hatten ein Durchschnittsalter von 39,8 Jahren bei einer Standardabweichung von 6,8 Jahren. Die Altersverteilung lag zwischen 28 und 50 Jahren wobei 7 der Patienten weiblichen und ein Patient männlichen Geschlechts war.

Es zeigten sich bezüglich der genannten Parameter keine signifikanten Unterschiede zwischen der Patientengruppe mit der Diagnose einer fokalen nodulären Hyperplasie und der Gruppe mit den Patienten welche Leberzelladenome oder eine Leberzelladenomatose aufwiesen. Dies gilt sowohl für die Altersverteilung der untersuchten Patienten ( $p=0,604$ , Student t-Test) wie auch für die Geschlechtsverteilung bezüglich Frauen und Männer ( $p=0,518$ , Fischer-Exakt-Test). Allerdings war die Verteilung zwischen Frauen und Männer innerhalb der Gruppen signifikant unterschiedlich ( $p<0,001$  für die FNH-Gruppe und  $p=0,001$  für die Leberzelladenom- und Leberzelladenomatosegruppe,  $\chi^2$ -Quadrat-Test) was jedoch die physiologisch höhere Prävalenz dieser Läsion beim weiblichen Geschlecht widerspiegelt (REDDY, 2001; HYTIROGLOU, 1998).

Die Patienten wurden für die Evaluation konsekutiv in jedem der Zentren auf Basis der endgültigen Diagnose des untersuchenden Radiologen eingeschlossen. Alle Patienten wurden im Rahmen der normalen klinischen Routine akquiriert. In der Mehrzahl der Fälle war bereits in einer anderen Untersuchung, d.h. Computer-

Tomographie oder Sonographie, eine oder mehrere Läsionen beobachtet worden, deren Dignität nun bestimmt bzw. beobachtet werden sollte. Bei den restlichen Fällen handelte es sich um Kontrolluntersuchungen bei vorher schon diagnostizierten Läsionen im Sinne einer FNH. Um einen möglichen Selektionsbias zu vermeiden wurden alle Patienten mit mindestens einer Läsion, bei welcher eine FNH oder ein Adenom oder eine Leberzelladenomatose diagnostiziert wurde, innerhalb des Studienzeitraums in die Evaluation eingeschlossen. Von Seiten der klinischen Präsentation zeigten von den 73 Patienten mit der Diagnose einer FNH 12 (16,4%) Patienten Schmerzen im oberen Abdomen. Die restlichen 61 Patienten mit der Diagnose einer FNH waren asymptomatisch. Die Beobachtung einer FNH in diesen Patienten erfolgte inzidental im Rahmen einer Abdomenuntersuchung auf Grund anderer Indikationen. Von den 35 Patienten mit der Diagnose Leberzelladenom oder einer Leberzelladenomatose dagegen hatten 21 Patienten chronische Schmerzen im oberen rechten Quadranten und nur 14 von 35 dieser Patienten waren asymptomatisch. 23 der 64 weiblichen Patienten mit FNH sowie 13 der 22 weiblichen Patienten mit Leberzelladenomen und 5 der 7 Patienten mit Leberzelladenomatose hatten oder nahmen noch zum Zeitpunkt der Untersuchung orale Kontrazeptiva ein. Keiner der männlichen Patienten in der Studie hatte eine Anamnese einer Steroidmedikation. Unter den Patienten mit fokal nodulärer Hyperplasie hatten 5 Patienten eine Brustkrebsanamnese, 2 Patienten hatten eine Melanomanamnese und ein Patient hatte ein pulmonales Karzinoid in seiner medizinischen Vorgeschichte. Eine weitere Patientin hatte eine Vorgeschichte eines Endometriumkarzinoms sowie ein Patient berichtet über eine Vorgeschichte eines retroperitonealen Schwannoms mit Infiltration der Nieren. Bei den Patienten mit der Diagnose Leberzelladenom oder Leberzelladenomatose hatte je ein Patient eine Anamnese eines Schilddrüsenkarzinoms, einer Hepatitis C sowie einer Colitis ulcerosa, ein Patient hatte eine schwer einstellbare Hypertonie und bei einem Patienten bestand die Anamnese einer perinatalen Pfortaderthrombose.

#### **6.4 Histologie**

Insgesamt wurden 128 FNHs mit einer Durchschnittsgröße von 33,3 mm (+/- 22,4 mm) diagnostiziert. Hiervon wurden 3 FNHs bei Patienten mit gleichzeitigem Leberzelladenom oder Leberzelladenomatose beobachtet. In der Gruppe der 28 Patienten mit Leberzelladenomen wurden insgesamt 32 Adenome mit einer Durchschnittsgrös-

se von 59,2 mm (+/- 45,1 mm) detektiert und bei den 7 Patienten mit Leberzelladenomatose zeigten sich mindestens 106 Leberzelladenome. Bei den 7 Patienten mit Leberzelladenomatose wurden zur Bestätigung der klinischen Diagnose mindestens 3 Läsionen histologisch untersucht, bei einem Patienten wurde nach Lebertransplantation die gesamte Leber histologisch aufgearbeitet und alle Läsionen mit einem Durchmesser von mehr als 10 mm in die Auswertung eingeschlossen. Gleiches bezüglich der Grösse der in die Auswertung eingeschlossenen Leberzelladenome galt auch für die anderen Patienten mit der Diagnose einer Leberzelladenomatose bei denen eine perkutane Biopsie der Leberläsionen durchgeführt wurde. Auch hier wurden nur Läsionen mit einem Durchmesser von 10 mm oder mehr eingeschlossen. Die Gesamtzahl der Leberzelladenomaterde in der Studie belief sich demnach auf insgesamt 75 Läsionen mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 23 mm +/- 16,3 mm was zusammen mit den 128 FNHs und den 32 Leberzelladenomen zu einer Gesamtzahl von 235 auswertbaren Läsionen führte.

Die histologische Bestätigung der Läsionen nach chirurgischer Resektion erfolgte in 19 Patienten, wobei bei 2 Patienten insgesamt 2 FNHs und in 17 Patienten insgesamt 19 Leberzelladenome reseziert wurden. Eine perkutane Biopsie erfolgte bei 29 Patienten mit einer oder multiplen FNHs, wobei insgesamt 39 FNHs biopsiert wurden. Bei einem Patienten mit Leberzelladenomatose erfolgte ebenfalls eine Feinnadelbiopsie einer fokalen nodulären Hyperplasie. In 10 Patienten mit Leberzelladenomen wurden insgesamt 13 Leberzelladenome perkutan biopsiert und bei 7 Patienten mit der Diagnose einer Leberzelladenomatose wurden insgesamt 27 Läsionen biopsiert. Mittels intraoperativem Ultraschall wurden zwei FNHs bei einem Patienten bei welchem ein solitäres Leberzelladenom reseziert wurde bestätigt. Bei einem Patient erfolgte eine orthotope Lebertransplantation, bei diesem Patient wurden 6 Läsionen einer Leberzelladenomatose mit je einem Durchmesser >10 mm histologisch bestätigt. Bei den restlichen Patienten wurde die Diagnose durch zusätzliche Untersuchungen mit anderen bildgebenden Verfahren bestätigt (11 FNHs in 7 Patienten mittels Lebersequenzsintigraphie (Technetium 99m diethyl-iminodiacetic acid scan) und 73 FNHs in 35 Patienten mittels Spiral-CT), wobei bei diesen Patienten die endgültige Diagnose sowohl auf der Basis aller vorhandenen Untersuchungen als auch auf der Basis einer Follow-up-Untersuchung mit einem Abstand von mindestens 6 Monaten zur primären Bildgebung mit Gd-BOPTA im Rahmen dieser Studie gemacht wurde.

## 6.5 Bildanalyse

Die Bildbeurteilung erfolgte im Konsensus durch die drei untersuchenden Radiologen (Luigi Grazioli, Giovanni Morana und Günther Schneider).

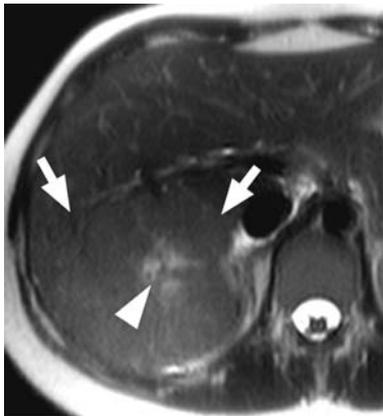
Die Evaluation der Bilder durch die Radiologen erfolgte ähnlich wie in der klinischen Routine, d.h. alle Sequenzen waren simultan zur Evaluation vorhanden. Hierbei wurde die Signalintensität der Läsionen im Bezug auf das umgebende Lebergewebe sowie die Homogenität der Signalintensität innerhalb der Läsion auf den T1-gewichteten "In-Phase" Gradienten-Echo Sequenz beurteilt.

Dies erfolgte vor Kontrastmitteladministration sowie in der dynamischen und in der hepatobiliären Phase der T1-gewichteten MR-Untersuchung. Des Weiteren wurden die Bilder bezüglich des Vorhandenseins einer typischen zentralen Narbe einer FNH (hyperintens in T2- und hypointens in T1-Wichtung, iso- oder hyperintens T1-gewichtet in der equilibrium Phase) beurteilt. Eventuelle atypischen Zeichen wurden ebenfalls dokumentiert. Das Signal einer Läsion wurde als homogen angesehen, wenn ein gleich bleibendes Signal in allen Anteilen der Läsion mit Ausnahme einer möglicherweise vorhandenen zentralen Narbe zu beobachten war. Die untersuchenden Radiologen sollten im Konsensus lediglich bestimmen ob es sich bei den detektierten Läsionen zum einen um solche mit einer homogenen oder inhomogenen Signalintensität und zum anderen um Läsionen mit Vorliegen oder Fehlen einer zentralen Narbe handelt. Des Weiteren wurde von den beurteilenden Radiologen bewertet, in wie weit nativ und in den verschiedenen Ableitungen nach Kontrastmittelgabe eine Läsion zum umliegenden Gewebe hypointens, isointens oder hyperintens zur Darstellung kommt.

Es wurde von den auswertenden Radiologen, mit Ausnahme jeweils des den Patienten untersuchenden Arztes, nicht erwartet eine Läsion als FNH, Leberzelladenom oder Leberzelladenomatose zu klassifizieren. Die gewählten Kriterien, wie auch die Vorgehensweise beim "off-site-reading", bei welchem jeweils zwei der lesenden Radiologen pro analysiertem Fall gegenüber der Patientenhistorie geblindet waren, erlaubte eine weitgehende Standardisierung der Evaluation. Erst nachdem die Signalintensität der Läsionen nach Kontrastmittelgabe im "off-site-reading" evaluiert war, wurden die Fälle mit der endgültigen histologischen Diagnose bzw. der Diagnose des Follow-up Untersuchungen zusammengeführt. Auf der Basis der dokumentierten Signalintensitäten der Läsionen nativ sowie deren Kontrastmitteleigenschaften in der

dynamischen Untersuchung und in der hepatobiliären Phase wurden im Weiteren die Läsionen als typisch oder atypisch eingeteilt.

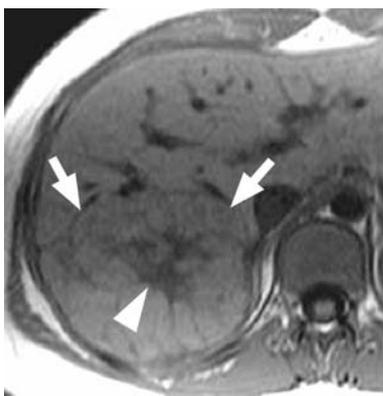
FNHs wurden als typisch angesehen, wenn sie auf den T2-gewichteten Bildern homogen isointens oder leicht hyperintens im Vergleich zum umliegenden Lebergewebe zur Darstellung kamen (Abb. 10).



*Abb. 10*

*Typische FNH im T2-gewichteten Bild mit isointensem Signal der Läsion (Pfeile) und hyperintensem Signal der zentralen Narbe (Pfeilspitze)*

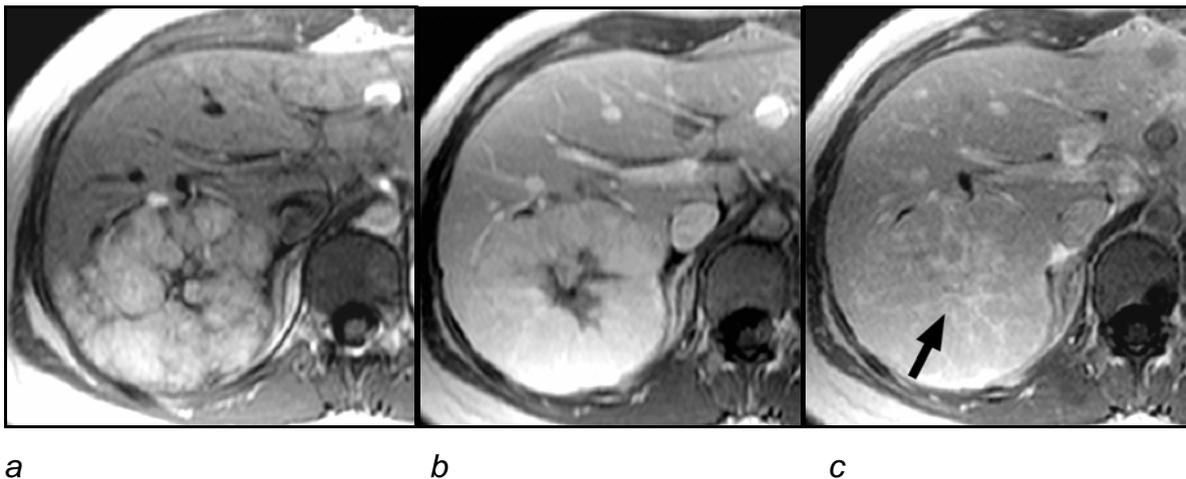
Im korrespondierenden nativen T1-gewichteten Bild galten FNHs als typisch, wenn sie ein isointenses oder leicht hypointenses Signalverhalten im Vergleich mit dem umliegenden Lebergewebe zeigten (Abb. 11).



*Abb. 11*

*Typische FNH im T1-gewichteten Bild mit isointensem Signal der Läsion (Pfeile) sowie Darstellung von kleineren fibrösen Septen und hypointensem Signal der zentralen Narbe (Pfeilspitze)*

Als typisches Verhalten von FNHs während der dynamischen Kontrastmitteluntersuchung galt ein deutliches und homogenes Enhancement in der arteriellen Phase, ein schnelles und homogenes Auswaschen des Kontrastmittels in der portalvenösen Phase und eine isointense Darstellung der Läsion in der equilibrium Phase. Eine typische zentrale Narbe ist bei einer fokal nodulären Hyperplasie durch ein hyperintensives Signal im T2-gewichteten Bild (Abb. 10), bei korrespondierend hypointensem Signal auf den T1-gewichteten Aufnahmen (Abb. 11) charakterisiert. Die typische zentrale Narbe bei FNHs zeigt in der arteriellen Phase der Kontrastmittelanflutung eine Hypovaskularisation und dementsprechend ein hypointenses Signalverhalten, welches auch in der portalvenösen Phase noch zu beobachten ist. Erst in der equilibrium Phase kommt es bei typischen zentralen Narben von FNHs zu einem Enhancement mit dann isointenser oder sogar leicht hyperintenser Darstellung der zentralen Narbe (Abb. 12 a-c).



*Abb. 12 a-c*

*Verhalten einer typischen zentralen Narbe einer FNH in der dynamischen T1-gewichteten Kontrastmitteluntersuchung. In der arteriellen (a) und portalvenösen (b) Phase der Kontrastmittelanflutung kommt die zentrale Narbe hypointens zur Darstellung, in der equilibrium Phase (c) zeigt die zentrale Narbe eine Kontrastmittelaufnahme mit nun leicht hyperintensem Signal (Pfeil in c).*

Dies ist bedingt durch den histologischen Aufbau der zentralen Narbe, man findet venöse Gefäße sowie fokale Areale einer Zirrhose, was die späte Kontrastmittelaufnahme des Gewebes erklärt. Das Vorhandensein einer zentralen Narbe wurde bei FNHs mit einem Durchmesser von mehr als 3 cm als notwendiges Kriterium zur Diagnose einer typischen FNH angesehen, bei Läsionen <3cm wurde eine Läsion auch dann als typisch bezeichnet, wenn sie keine zentrale Narbe zeigte.

Atypische Beobachtungen im Zusammenhang mit einer FNH beinhalteten folgende Bildgebungsbefunde: Eine heterogene Signalintensität der Läsion nativ oder nach Kontrastmittelgabe, eine hypointense Abbildung in der portalvenösen Phase oder der equilibrium Phase, das Fehlen einer zentralen Narbe bei Läsionen mit einem Durchmesser von mehr als 3cm, eine hypointense Darstellung der zentralen Narbe im T2 gewichteten Bild sowie eine hypointense Darstellung der zentralen Narbe in der equilibrium Phase nach Kontrastmittelgabe. Andere atypische Beobachtungen bei FNHs waren die Gegenwart einer Pseudokapsel, welche als ein kompletter hyperintenser periläsionaler Ring in der equilibrium Phase definiert war, die Gegenwart von Einblutungen und die Gegenwart von Nekrosen.

Typische Beobachtungen bei Leberzelladenomen und der Leberzelladenomatose waren eine iso- oder leicht hyperintense Darstellung im Vergleich zu umliegenden Lebergewebe im T2-gewichteten Bild (Abb. 13) und iso- oder leicht hypointense Abbildung der Läsion im T1-gewichteten Bild (Abb. 14).

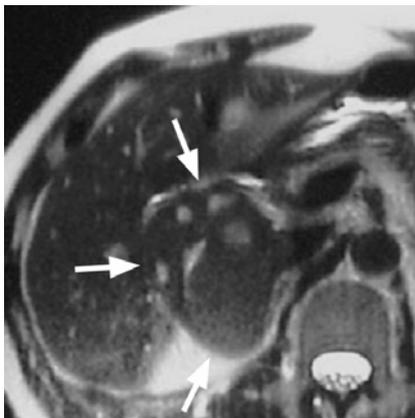


Abb. 13

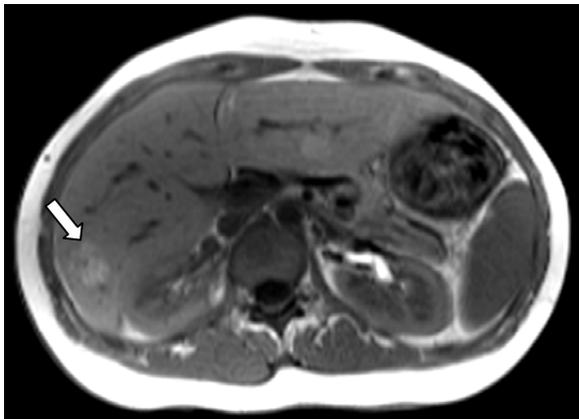
*Typisches Adenom im T2-gewichteten Bild (Pfeile) mit isointensem Signal im Vergleich zum umliegenden Lebergewebe und internen hyperintensiven Arealen im Sinne regressiver Veränderungen*



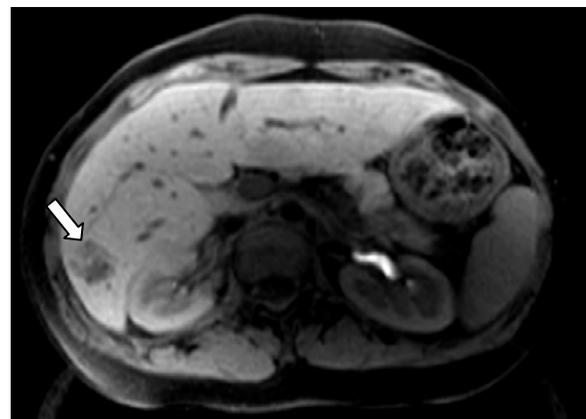
Abb. 14

*Typisches Adenom im T1-gewichteten Bild (Pfeile) mit geringgradig hypointensem Signal im Vergleich zum umliegenden Lebergewebe und internen hypointensiven Arealen im Sinne regressiver Veränderungen*

Die Beobachtung von Arealen mit erhöhter Signalintensität im T1-gewichteten Bild, bedingt durch das Vorliegen von Fett (Abb. 15 a-c)



a



b



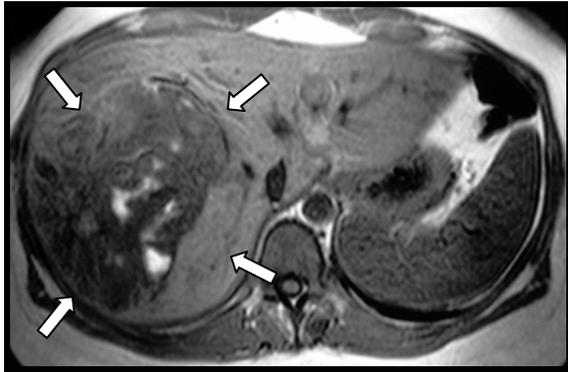
c

Abb. 15 a-c

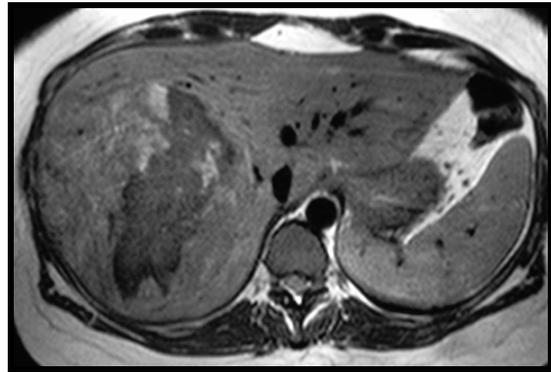
*Typische Leberzelladenome bei einer Patientin mit Leberzelladenomatose.*

*Bereits im T1-gewichteten Bild (a) zeigt sich ein Herd mit erhöhter Signalintensität (Pfeil) der im T1-gewichteten fettsupprimierten Bild (b) hypointens zur Darstellung kommt (Pfeil). Dies beweist das Vorliegen von Fett in der Läsion, wobei die opposition-Phase Sequenz (c) als sensitivstes Verfahren zum Nachweis von Fett in Leberläsionen multiple weitere hypointense Herde der Leberzelladenomatose (Pfeile), welche im T1-gewichteten und T1-gewichtet fettsupprimierten Bild nicht abgrenzbar waren, darstellt.*

oder subakuten Einblutungen sowie das Vorliegen von Läsionen mit verminderter Signalintensität durch Nekrosen oder älteren Einblutungen wurde für das Vorliegen von Leberzelladenomen ebenfalls als typisch angesehen (Abb. 16 a, b) (CHUNG, 1995; GRAZIOLI, 2000; GRAZIOLI, 2001).



a



b

Abb. 16 a, b

*Großes Leberzelladenom mit ausgedehnten regressiven Veränderungen und älteren Einblutungen. Im T2-gewichteten Bild (a) kommt eine große Raumforderung (Pfeile) mit isointensen, hyperintensen und hypointensen Anteilen im Sinne von Nekrosen und älteren Einblutungen zur Darstellung, im korrespondierenden T1-gewichteten Bild (b) zeigt die Läsion ebenfalls ein inhomogenes Signal, wobei die hyperintensen Areale subakuten Hämorrhagien entsprechen.*

Bei der dynamischen Bildgebung wurde das typische Verhalten eines Leberzelladenoms nach Gabe von Gd-BOPTA folgendermaßen definiert: Starkes Enhancement in der arteriellen Phase nach Kontrastmittelgabe, gefolgt von einem persistierenden hyperintensen Verhalten in der portalvenösen Phase und einem leicht hyperintensen oder isointensen Signalverhalten im Verhältnis zum umliegenden, normalen Lebergewebe in der equilibrium Phase (Abb. 17 a-c).

Andere Beobachtungen in der dynamischen Bildgebung, die speziell bei größeren Leberzelladenomen als typisch angesehen wurden sind fokale Heterogenitäten oder nicht kontrastmittelaufnehmende, hypointense Bezirke, welche Arealen mit Nekrosen, Kalzifikationen oder Fibrosierungen entsprechen.

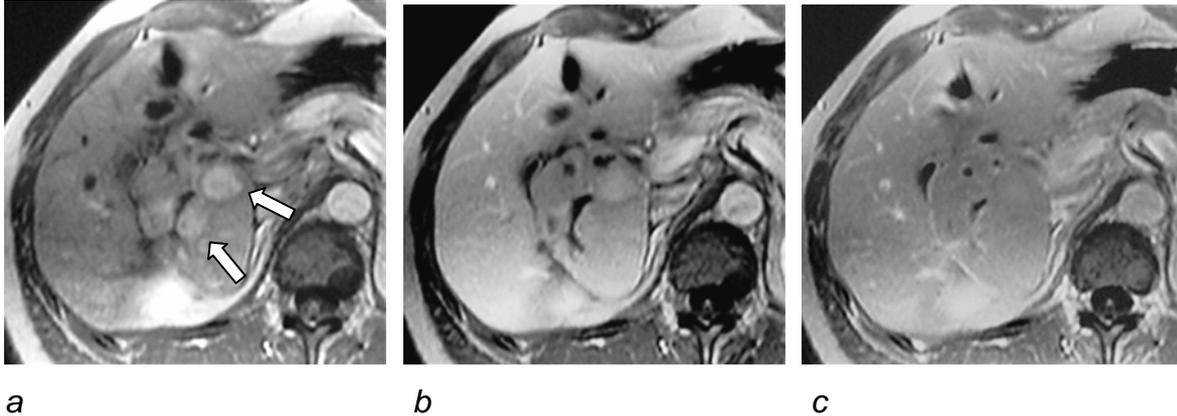


Abb. 17 a-c

*Leberzelladenom mit regressiven Veränderungen in der dynamischen Kontrastmitteluntersuchung.*

*In der arteriellen Phase (a) zeigen sich Areale mit einem starken Enhancement nach Kontrastmittelgabe (Pfeile), die in der portalvenösen Phase (b) ein persistierend hyperintenses Verhalten zeigen. In der equilibrium Phase (c) kommt das Leberzelladenom isointens zum umliegenden Lebergewebe zur Darstellung.*

Auf den Aufnahmen in der hepatobiliären Phase nach Gd-BOPTA wurden typische FNHs als Läsionen mit isointensem oder hyperintensem Signalverhalten im Vergleich mit dem umliegenden Lebergewebe definiert. Das Vorliegen einer hypointensen zentralen Narbe in FNHs > 3cm auf den Bildern der hepatobiliären Phase ist ebenfalls eine erwartete Beobachtung im Sinne einer typischen FNH.

Nach Fallberichten in der Literatur wurde zudem vermutet, dass typische Leberzelladenome und Leberzelladenomatoseherde in der hepatobiliären Phase hypointens abgebildet werden (GRAZIOLI, 2001).

## 6.6 Statistik

Ausschließlich basierend auf dem beobachteten Verhalten der Läsionen in der hepatobiliären Phase nach Gabe von Gd-BOPTA wurden die Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert, negativer prädiktiver Wert und die "overall accuracy" für die Differenzierung fokaler nodulärer Hyperplasien von Leberzelladenomen beziehungsweise Herden einer Leberzelladenomatose mit Gd-BOPTA berechnet.

Eine richtig positive Läsion war definitionsgemäß eine Läsion mit der endgültigen Diagnose einer FNH und isointensem oder hyperintensem Signal in der hepatobiliären Phase der Bildgebung nach Gabe von Gd-BOPTA. Dies galt jeweils im Vergleich zum umliegenden normalen Lebergewebe. Als eine richtig negative Läsion wurde eine Läsion mit der endgültigen Diagnose eines Leberzelladenoms oder eines Herdes einer Leberzelladenomatose mit hypointenser Darstellung in der hepatobiliären Phase definiert.

Eine falsch positive Läsion war demnach eine Läsion mit der endgültigen Diagnose eines Leberzelladenoms oder eines Herdes einer Leberzelladenomatose und isointensem oder hyperintensem Signalverhalten in der hepatobiliären Phase. Eine falsch negative Läsion war eine Läsion mit der endgültigen Diagnose einer fokalen nodulären Hyperplasie und einem hypointensen Signalverhalten im Vergleich zum umliegenden Lebergewebe in der hepatobiliären Phase der Bildgebung mit Gd-BOPTA.

Die Ergebnisse der hepatobiliären Bildgebung wurden mit dem  $\chi^2$ -Test analysiert, um die Signifikanz der Signalintensitätsdifferenzen zwischen FNH und Leberzelladenom bzw. Herden einer Leberzelladenomatose zu bestimmen. Eine mögliche Korrelation zwischen multiplen Läsionen in einem Individuum wurde durch einen zusätzlichen  $\chi^2$ -Test jeweils nur unter Berücksichtigung einer einzelnen Läsion bei diesen Patienten und durch den Einsatz von "generalized estimating equation methods" (LIANG, 1986) mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  in Betracht gezogen.

Die Power für eine gleiche Proportion hypointenser Läsion wurde ebenfalls mit dem  $\chi^2$ -Test beurteilt. Unter der Voraussetzung, dass 90% der FNHs und 10% der Leberzelladenome als entweder hyperintens oder isointens klassifiziert würden, wurde bei Anwendung eines zweiseitigen Tests mit einem Alpha von 0,05 ein Überschreiten einer Studien-Power von 99% bei 100 Läsionen in jeder Gruppe berechnet.

Alle statistischen Analysen wurden mit der SAS Software (Version 8.2, SAS Institute, Cary, NC, USA) durchgeführt.

## 7 Ergebnisse

Zusammenfassend sind die Signalintensitäten der Leberläsionen im Nativ-Bild sowie ihr Verhalten nach Kontrastmittelgabe in Tabelle 6 wiedergegeben. Um die Tabelle übersichtlich zu gestalten wurde auf die Darstellung der Beurteilung der Homogenität der Kontrastmittelaufnahme verzichtet. Auf diese wird im Weiteren im Text eingegangen.

| Signal Intensität                       | Nativ |      |     |      | Dynamische Bildgebung |      |                    |      |                   |      | Hepatobiliäre Phase |      |
|---|-------|------|-----|------|-----------------------|------|--------------------|------|-------------------|------|---------------------|------|
|   | T2w   |      | T1w |      | Arterielle Phase      |      | Portalvenöse Phase |      | Equilibrium Phase |      | 1 – 3 h post KM     |      |
|   | n     | %    | n   | %    | n                     | %    | n                  | %    | n                 | %    | n                   | %    |
| <b>Fokal noduläre Hyperplasie</b>       |       |      |     |      |                       |      |                    |      |                   |      |                     |      |
| Hyperintens                             | 46    | 35.9 | 0   | 0    | 128                   | 100  | 60                 | 46.9 | 42                | 32.8 | 87                  | 68.0 |
| Isointens                               | 54    | 42.2 | 61  | 47.7 | 0                     | 0    | 67                 | 52.3 | 85                | 66.4 | 37                  | 28.9 |
| Hypointens                              | 1     | 0.8  | 38  | 29.7 | 0                     | 0    | 1                  | 0.8  | 1                 | 0.8  | 4                   | 3.1  |
| nicht abgrenzbar                        | 27    | 21.1 | 29  | 22.7 | 0                     | 0    | 0                  | 0    | 0                 | 0    | 0                   | 0    |
| Gesamt                                  | 128   | 100  | 128 | 100  | 128                   | 100  | 128                | 100  | 128               | 100  | 128                 | 100  |
| <b>Leberzelladenome</b>                 |       |      |     |      |                       |      |                    |      |                   |      |                     |      |
| Hyperintens                             | 21    | 65.6 | 8   | 25   | 32                    | 100  | 10                 | 31.3 | 7                 | 21.9 | 0                   | 0    |
| Isointens                               | 7     | 21.9 | 12  | 37.5 | 0                     | 0    | 11                 | 34.4 | 11                | 34.4 | 0                   | 0    |
| Hypointens                              | 1     | 3.1  | 10  | 31.3 | 0                     | 0    | 11                 | 34.4 | 14                | 43.8 | 32                  | 100  |
| nicht abgrenzbar                        | 3     | 9.4  | 2   | 6.3  | 0                     | 0    | 0                  | 0    | 0                 | 0    | 0                   | 0    |
| Gesamt                                  | 32    | 100  | 32  | 100  | 32                    | 100  | 32                 | 100  | 32                | 100  | 32                  | 100  |
| <b>Herde einer Leberzelladenomatose</b> |       |      |     |      |                       |      |                    |      |                   |      |                     |      |
| Hyperintens                             | 43    | 57.3 | 13  | 17.3 | 71                    | 94.7 | 42                 | 56.0 | 8                 | 10.7 | 0                   | 0    |
| Isointens                               | 28    | 37.3 | 46  | 61.3 | 4                     | 5.3  | 24                 | 32.0 | 56                | 74.7 | 0                   | 0    |
| Hypointens                              | 0     | 0    | 11  | 14.7 | 0                     | 0    | 9                  | 12.0 | 11                | 14.7 | 75                  | 100  |

|   |     |      |     |      |     |      |     |      |     |      |     |     |
|---|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|-----|
| nicht abgrenzbar  | 4   | 5.3  | 5   | 6.7  | 0   | 0    | 0   | 0    | 0   | 0    | 0   | 0   |
| Gesamt  | 75  | 100  | 75  | 100  | 75  | 100  | 75  | 100  | 75  | 100  | 75  | 100 |
| <b>Leberzelladenome und Herde einer Leberzelladenomatose zusammen</b> |     |      |     |      |     |      |     |      |     |      |     |     |
| Hyperintens   | 64  | 59.8 | 21  | 19.6 | 103 | 96.3 | 52  | 48.6 | 15  | 14.0 | 0   | 0   |
| Isointens   | 35  | 32.7 | 58  | 54.2 | 4   | 3.7  | 35  | 32.7 | 67  | 62.6 | 0   | 0   |
| Hypointens  | 1   | 0.9  | 21  | 19.6 | 0   | 0    | 20  | 18.7 | 25  | 23.4 | 107 | 100 |
| nicht abgrenzbar  | 7   | 6.5  | 7   | 6.5  | 0   | 0    | 0   | 0    | 0   | 0    | 0   | 0   |
| Gesamt  | 107 | 100  | 107 | 100  | 107 | 100  | 107 | 100  | 107 | 100  | 107 | 100 |

*Tab. 6*

*Signalintensitäten der Leberläsionen im Nativ-Bild sowie Verhalten der Läsionen nach Kontrastmittelgabe*

### **7.1 Signalintensitätsverhalten der Läsionen im nativen T1/T2 gewichteten Bild**

Auf den nativen T2-gewichteten Turbo-spinecho Sequenzen bzw. den T2-gewichteten HASTE oder RARE Sequenzen waren 100 von 128 fokalen nodulären Hyperplasien (78,1%) entweder leicht hyperintens oder isointens zum umliegenden Leberparenchym abgebildet. Die übrigen 28 FNHs waren entweder nativ nicht sichtbar (n=27) oder sie stellten sich atypisch mit leicht hypointensem (n=1) Signalverhalten dar.

Auf den korrespondierenden nativen T1-gewichteten Gradienten-Echo-Bildern waren 99 der 128 FNHs (77,3%) isointens oder leicht hypointens im Vergleich zum umliegenden Lebergewebe. Bei den sichtbaren Läsionen zeigten alle, außer vier Läsionen, eine homogene Signalintensität.

Eine hyperintense zentrale Narbe zeigte sich auf den nativen T2-gewichteten Bildern in 36 fokalen nodulären Hyperplasien. Von diesen gehörten 29 in die Gruppe der insgesamt 60 FNHs mit einem Durchmesser von mehr als 3 cm, 7 hyperintense zentrale Narben wurden in der Gruppe der 68 Läsionen mit einem Durchmesser von we-

niger als 3cm detektiert. Dies deutet noch mal darauf hin, dass eine zentrale Narbe bei der fokalen nodulären Hyperplasie typischerweise erst ab einer gewissen Größe der Läsion zu beobachten ist.

Hypointens zur Darstellung kommende zentrale Narben auf den nativen T1-gewichteten Gradienten-Echo-Bildern zeigte sich in 40 Läsionen, wobei wiederum 34 dieser Läsionen mit zentraler Narbe zu der Gruppe der 60 FNHs mit einem Durchmesser von mehr als 3cm zugehörig waren. 6 der FNHs mit einer hypointensen zentralen Narbe im T1-gewichteten Bild gehörten zur Gruppe der 68 Läsionen mit einem Durchmesser von weniger als 3cm.

In keiner Läsion mit einem Durchmesser von weniger als 2 cm wurde sowohl im T1- wie auch im T2-gewichteten Bild eine zentrale Narbe beobachtet.

Bei der Gruppe der Leberzelladenome bzw. den Herden einer Leberzelladenomatose waren 99 von 107 Läsionen entweder leicht hyperintens oder isointens zum umliegenden Lebergewebe auf den nativen T2-gewichteten Bildern (92,5%). 7 Läsionen waren nativ T2-gewichtet nicht sichtbar und eine Läsion war im Vergleich zum umliegenden normalen Lebergewebe leicht hypointens.

Auf den nativen T1-gewichteten Gradienten-Echo-Bildern wurde bei Leberzelladenomen bzw. Herden einer Leberzelladenomatose ein variables Bild beobachtet. Ein isointenses oder leicht hypointenses natives Signalverhalten im T1-gewichteten Bild wurde bei 79 (73,8%) Leberzelladenomen bzw. Herden einer Leberzelladenomatose beobachtet, 21 (19,6%) der Läsionen waren leicht hyperintens im Vergleich mit dem umliegenden Lebergewebe.

Verglichen mit den fokalen nodulären Hyperplasien zeigten die sichtbaren Leberzelladenome seltener eine homogene Signalintensität auf den Nativbildern. Insgesamt war bei 10 der 30 sichtbaren Leberzelladenomen ein heterogenes Signal, welches auf intraläsionale Einblutungen, Fett oder Nekrosen hinweist, zu beobachten. Bei 20 der sichtbaren Leberzelladenome im T1-gewichteten Gradienten-Echo-Bild zeigte sich jedoch vergleichbar mit den fokalen nodulären Hyperplasien homogene Signalintensitäten innerhalb der Läsionen.

Bei den 75 Herden einer Leberzelladenomatose zeigten nur 6 Läsionen eine homogene Signalintensität auf den Nativbildern.

Berücksichtigt man lediglich die Darstellung der Läsionen im Nativbild, so war eine tendenzielle Diagnose in 40 (31,3%) von 128 FNHs, 10 (31,2%) von 32 Leberzelladenomen und 6 (8%) von 75 Herden einer Leberzelladenomatose möglich. Für die

übrigen 179 (76,2%) der insgesamt untersuchten 235 Läsionen waren die Ergebnisse der nativen Bildgebung von Seiten des Informationsgewinns des Signalintensitätsverhaltens im T1- und T2-gewichteten Bild nicht suffizient um eine differentialdiagnostische Einordnung zu ermöglichen.

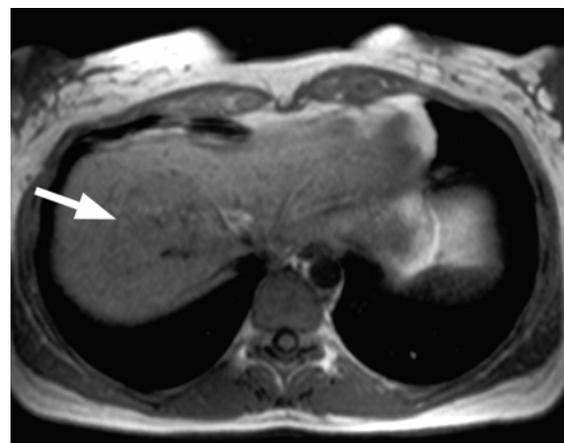
## 7.2 Befunde der Bildgebung in der dynamischen Phase der Kontrastmitteluntersuchung

Von den 128 untersuchten fokalen nodulären Hyperplasien zeigten 122 Läsionen eine homogene Kontrastmittelaufnahme in der arteriellen Phase der Kontrastmittelanflutung mit deutlich hyperintenser Darstellung im Vergleich zum umliegenden Leberparenchym. Bei 6 der 128 FNHs zeigte sich arteriell eine heterogene Hyperintensität im Sinne einer inhomogenen Vaskularisation mit vereinzelt hypointensen Arealen innerhalb der Läsionen.

Eine leichte Hyperintensität der FNHs, die noch in der portalvenösen Phase oder sogar bis hin zur equilibrium Phase zur Darstellung kam, war in 60 (46,9%) bzw. 42 (32,8%) der Läsionen zu beobachten, wobei dies wohl am ehesten durch ein vergrößertes extrazelluläres Verteilungsvolumen zu erklären ist (Abb. 18-21). Alle übrigen Läsionen waren in der portalvenösen und equilibrium Phase isointens zum umliegenden Lebergewebe mit Ausnahme einer Läsion mit einem Durchmesser von weniger als 1 cm, welche ein geringfügig hypointenses Signalverhalten in der portalvenösen und equilibrium Phase zeigte.



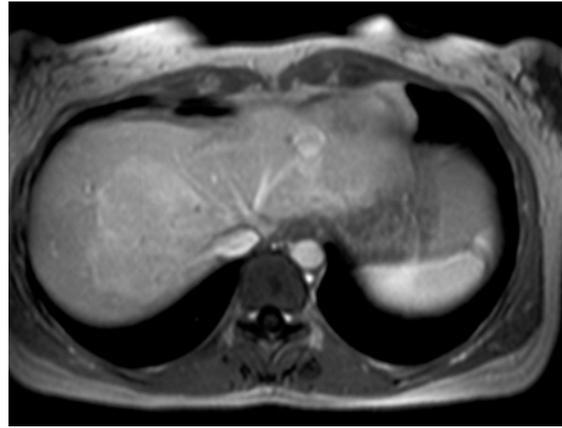
a



b



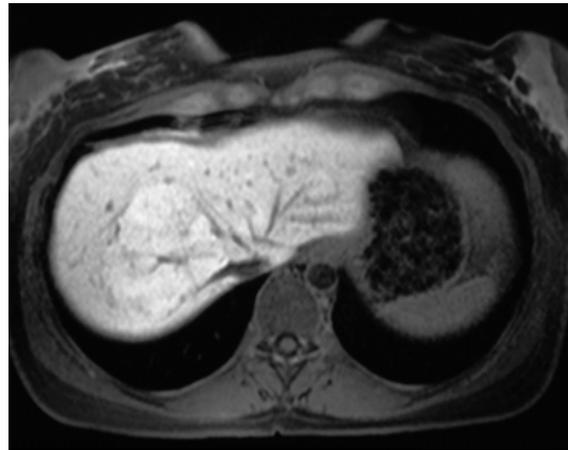
c



d



e



f

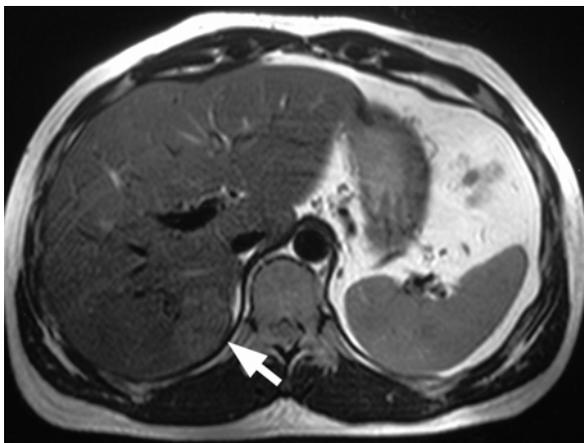
**Abb. 18 a-f**

Typische FNH bei einer 38-jährigen Patientin mit Schmerzen im oberen Abdomen und Anamnese einer 10-jährigen Einnahme oraler Kontrazeptiva.

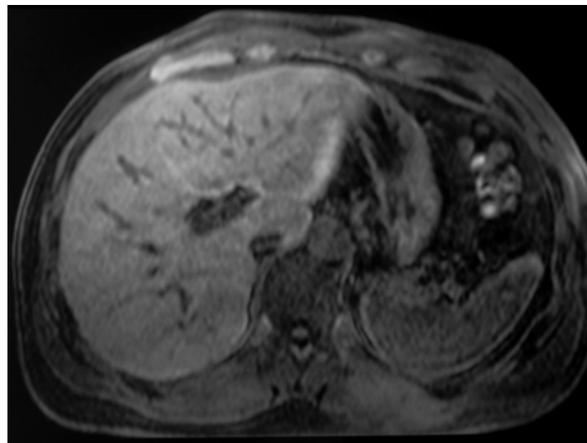
Die T2-gewichtete HASTE-Sequenz (a) zeigt eine geringfügig hyperintense Raumforderung (Pfeil) mit einem Durchmesser von ca. 8 cm in Segment VIII des rechten Leberlappens. Auf dem korrespondierenden T1-gewichteten Bild (b) zeigt die Läsion ein leicht vermindertes Signal (Pfeil) im Vergleich mit dem umliegenden Lebergewebe. In der arteriellen Phase der Kontrastmittelanflutung (c) zeigt die Läsion eine kräftige Hypervaskularisation und verbleibt leicht hyperintens in der anschließenden portalvenösen (d) und equilibrium Phase. Die FNH zeigt eine charakteristische zentrale Narbe (Pfeil in c und e) mit hypointensem Signal in der arteriellen Phase und Kontrastmittelaufnahme und resultierendem hyperintensem Signal in der equilibrium Phase. Obwohl in diesem Fall die Diagnose einer FNH schon durch die native und dynamische, kontrastverstärkte Bildgebung möglich ist, wird die Diagnose nochmals durch das deutlich hyperintense Signal im T1-gewichteten fettsupprimierten Bild der hepatobiliären Phase (f) bestätigt. Hier zeigt die FNH eine deutlich stärkere Kontrastmittelaufnahme als das umliegende, normale Lebergewebe im Sinne einer Läsion mit funktionell aktiven Hepatozyten bei abnormaler biliärer Ausscheidung. Die zentrale Narbe kommt in der hepatobiliären Phase wieder hypointens zur Darstellung.

Eine hypointense zentrale Narbe wurde in 48 von 128 Läsionen in der arteriellen Phase der Kontrastmittelanflutung beobachtet (Abb. 18). Hierbei kamen 36 der beobachteten zentralen Narben in Läsionen mit einem Durchmesser von größer 3cm und nur 12 in Läsionen mit einem Durchmesser von weniger als 3 cm zur Darstellung, wobei jedoch diese ausschließlich in Läsionen mit einem Durchmesser größer als 2 cm auftraten. 45 der 48 hypointensen Narben in der arteriellen und portalvenösen Phase waren hyperintens in der equilibrium Phase. Die übrigen 3 zentralen Narben waren entweder isointens (n=1) oder zeigten ein atypisches hypointenses Signalverhalten in der equilibrium Phase (n=2, beide Läsionen kleiner 3cm im Durchmesser). In 4 FNHs wurden atypisch hyperintense zentrale Narben in der arteriellen Phase beobachtet. Diese zentralen Narben waren in den Bildern der equilibrium Phase entweder hyperintens (n=3) oder isointens (n=1).

Insgesamt wurden bei 49 FNHs hyperintense Narben in den Bildern der equilibrium Phase beobachtet, von welchen 38 in Läsionen mit einem Durchmesser von größer 3 cm und 11 in Läsionen kleiner 3 cm aber größer 2 cm beobachtet wurden. Insgesamt wurde eine für die dynamische Kontrastmitteluntersuchung diagnostisch relevante zentrale Narbe in 53 der 128 FNHs in entweder einer oder mehreren Phasen der Kontrastmittelanflutung beobachtet. Die 75 fokalen nodulären Hyperplasien, in welchen keine zentrale Narbe auf den dynamischen Bildern zur Darstellung kam (Abb. 19), beinhalteten 54 von insgesamt 68 Läsionen mit einem Durchmesser von weniger als 3 cm und 21 von 60 Läsionen mit einem Durchmesser von größer 3 cm. Nur bei einer der 6 FNHs mit heterogener Hyperintensität in der dynamischen Bildgebung wurde eine zentrale Narbe beobachtet.



*a*



*b*

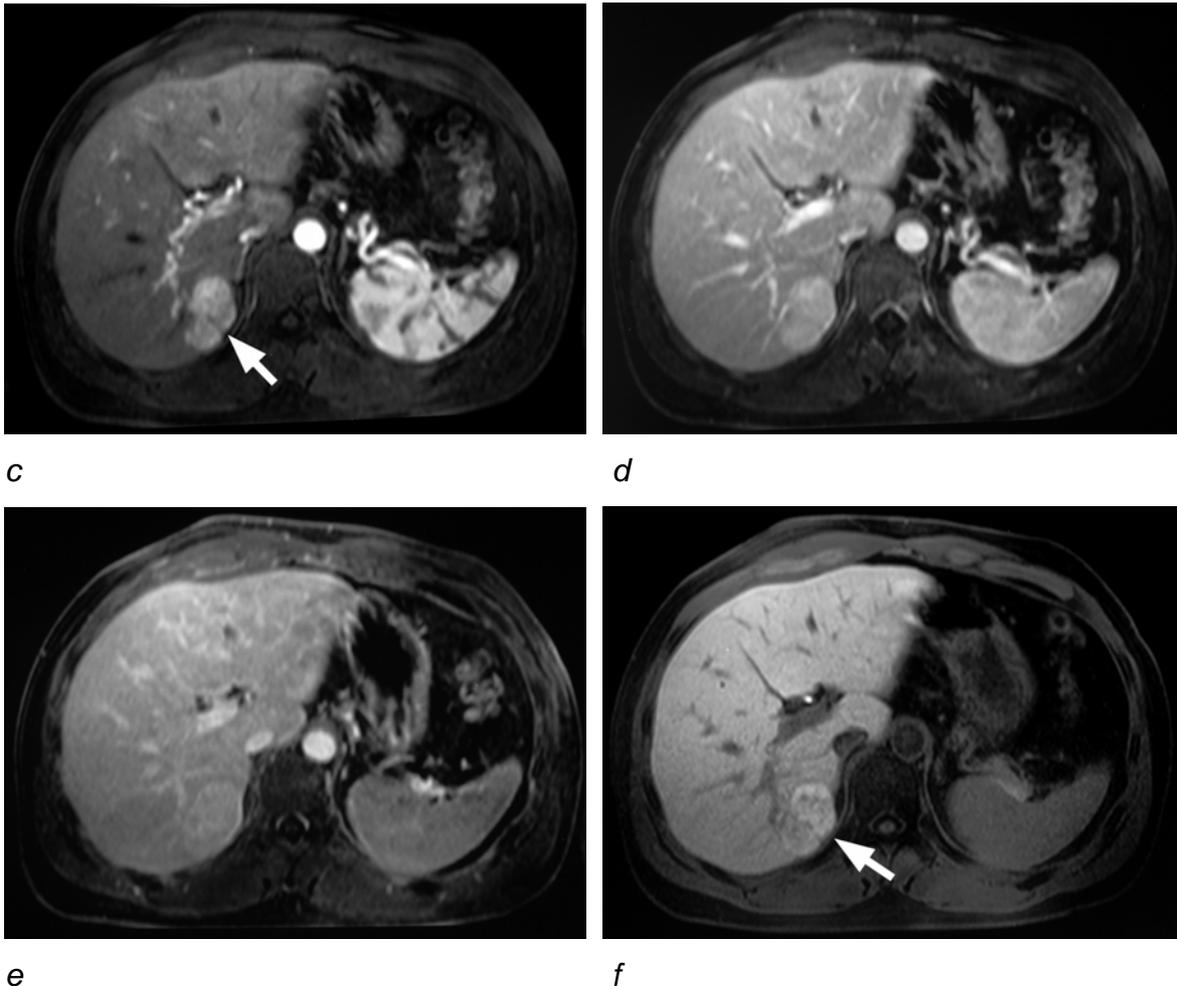


Abb. 19 a-f

Atypische FNH, ohne zentrale Narbe, bei einem 30-jährigen, asymptomatischen Patienten. Das axiale T2-gewichtete Bild (a) zeigt eine geringfügig hyperintense Läsion (Pfeil) in Segment VII des rechten Leberlappens. Auf dem korrespondierenden T1-gewichteten Bild (b) ist die Läsion leicht hypointens abgebildet. In der arteriellen Phase der Kontrastmittelanflutung (c) kommt die Läsion deutlich hypervaskularisiert (Pfeil) zur Darstellung und zeigt ein persistierend hyperintenses Signal in der portalvenösen Phase (d). In der equilibrium Phase (e) ist die Läsion iso- bis geringfügig hyperintens zum umliegenden Lebergewebe. Eine zentrale Narbe kommt bei der Läsion nicht zur Darstellung und so ist einer sichere Differentialdiagnose zwischen einer FNH und einem Leberzelladenom auf dem Boden der nativen und dynamischen kontrastverstärkten Bildgebung nicht möglich. Auf den T1-gewichteten fettsupprimierten Bildern 3 Stunden nach Gabe von Gd-BOPTA (f) ist die Läsion jedoch deutlich hyperintens im Vergleich mit dem umliegenden Lebergewebe (Pfeil) abgebildet. Diese Beobachtung erlaubt, auch wenn keine zentrale Narbe zur Darstellung kommt, die Diagnose einer FNH und damit ein konservatives Management der Läsion.

Das Signalverhalten der Leberzelladenome bzw. der Herde im Rahmen einer Leberzelladenomatose war in der dynamischen Kontrastmitteluntersuchung bis auf das

Fehlen einer zentralen Narbe vergleichbar mit dem der fokalen nodulären Hyperplasien. Insgesamt zeigten 103 ( 96,3 %) von 107 Läsionen, wobei alle solitären Leberzelladenome mit eingerechnet wurden, auf den Bildern der arteriellen Phase der Kontrastmittelanflutung eine deutliche Hyperintensität im Sinne einer Hypervaskularisation im Vergleich zum umliegenden normalen Leberparenchym. Die restlichen 4 Läsionen mit einem Durchmesser von ca. 1 cm kamen in der arteriellen Phase der Kontrastmittelanflutung isointens zur Darstellung.

Ein ähnliches Signalintensitätsverhalten, wie es bei den fokalen nodulären Hyperplasien beobachtet wurde, zeigte sich in den folgenden Bildern der portalvenösen und equilibrium Phase der Kontrastmittelanflutung auch für die Adenome bzw. die Herde einer Leberzelladenomatose.

In der equilibrium Phase zeigten 15 (14%) von 107 Läsionen, welche 7 der 32 Leberzelladenome und 8 der 75 Herde einer Leberzelladenomatose beinhalteten, ein hyperintenses Signalintensitätsverhalten im Vergleich zum umliegenden Lebergewebe. 67 (62,6%) der Läsionen waren isointens zum umliegenden Lebergewebe. Im Vergleich mit den fokalen nodulären Hyperplasien zeigte jedoch ein höherer Prozentsatz der Leberzelladenome sowie der Herde einer Leberzelladenomatose (25 von 107 Läsionen (23,4%)) ein, verglichen mit dem umliegenden Lebergewebe, leicht hypointenses Signalverhalten in der equilibrium Phase. Diese beinhalteten 14 der 32 Leberzelladenome und 11 der 75 Herde einer Leberzelladenomatose. Ein heterogenes Signalintensitätsverhalten in der dynamischen Untersuchung im Sinne von Arealen mit Einblutungen, Nekrosen und dementsprechend einem fehlenden Enhancement wurde in 10 Leberzelladenomen und 7 Herden einer Leberzelladenomatose beobachtet. Die restlichen 22 Leberzelladenome und 68 Herde einer Leberzelladenomatose zeigten ein homogenes Enhancement in der arteriellen Phase der dynamischen Kontrastmitteluntersuchung.

Basierend auf der Darstellung charakteristischer Zeichen in der dynamischen Untersuchung nach Kontrastmittelgabe konnte tendenziell eine Diagnose in 53 (41,4%) der 128 FNHs und 17 ( 15,9%) der 107 Leberzelladenome bzw. Herde einer Leberzelladenomatose gemacht werden.

Aufgrund der sich überlappenden Befunde der Bildgebung von FNHs und Leberzelladenomen bzw. Herden einer Leberzelladenomatose in den verschiedenen Phasen der dynamische Kontrastmittelanflutung und dem Fehlen charakteristischer Zeichen wie z.B. einer zentralen Narbe innerhalb einer FNH, war eine sichere Diagnose in

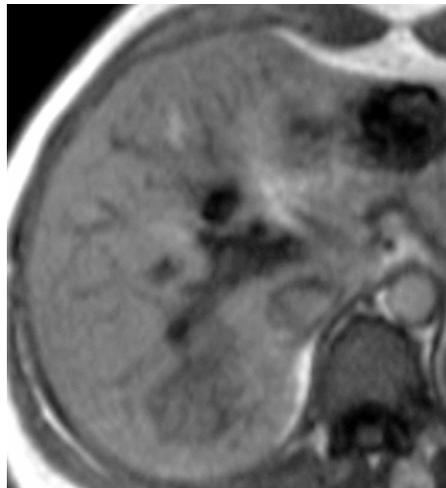
165 (79,2%) von 235 Läsionen nicht möglich. Die Anzahl der Läsionen, bei denen eine sichere Diagnose möglich war, änderte sich nicht bei Kombination der Befunde aus nativer und dynamischer kontrastverstärkter Untersuchung.

### 7.3 Signalintensitätsverhalten der Leberläsionen in der hepatobiliären Phase der Kontrastmittelausscheidung

In der hepatobiliären Phase der Kontrastmittelausscheidung, ein bis drei Stunden nach Applikation von Gadolinium-BOPTA, zeigten in den T1-gewichteten Gradienten-Echo-Bildern 124 (96,9%) von 128 fokalen nodulären Hyperplasien ein entweder hyperintenses (n=87, 68%) oder isointenses (n=37, 28,9%) Verhalten im Vergleich mit dem umliegenden Leberparenchym (Abb. 18 f, 19 f). In den restlichen 4 fokalen nodulären Hyperplasien (3,1%) zeigte sich ein leicht hypointenses, noduläres Signalverhalten im Vergleich mit dem umliegenden Lebergewebe, welches von den beurteilenden Radiologen als atypisch angesehen wurde (Abb. 20).



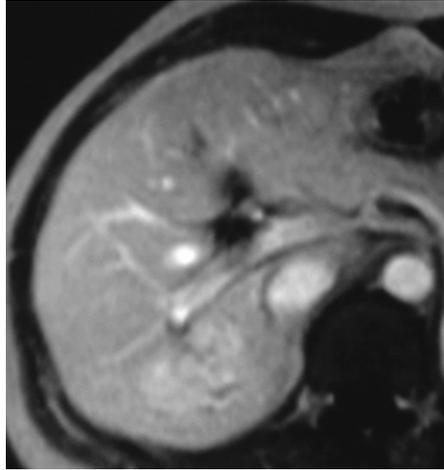
*a*



*b*



c



d



e

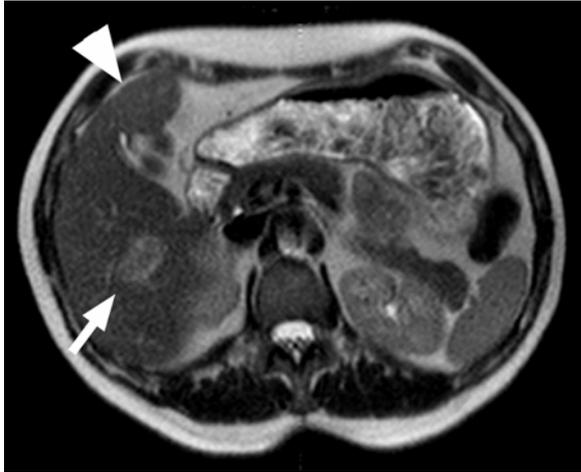
**Abb. 20 a-e**

*Atypische fokale noduläre Hyperplasie bei einer asymptomatischen 53-jährigen Patientin. Die T2-gewichtete HASTE-Sequenz (a) zeigt eine geringgradig hyperintense Läsion (Pfeil) mit einem Durchmesser von ca. 7 cm in Segment VI des rechten Leberlappens. Auf dem korrespondierenden T1-gewichteten Bild (b) ist die Läsion deutlich hypointens abgebildet, in der arteriellen Phase der Kontrastmittelanflutung (c) zeigt die Läsion eine deutliche Hypervaskularisation (Pfeil) und kommt mit einem persistierend hyperintensen Signal in der portalvenösen Phase (d) zur Darstellung. Eine zentrale Narbe kommt nicht zur Darstellung und dementsprechend ist die Diagnose auf Basis der nativen und dynamischen Bildgebung schwierig. Auf dem T1-gewichteten Bild 3 Stunden nach Gabe von Gd-BOPTA (e) zeigt die Läsion ein atypisches, hypointenses Signalverhalten (Pfeil). Zwar zeigen sich noduläre Areale mit hyperintensem und isointensem Signal im Vergleich mit dem umliegenden Lebergewebe, jedoch ist durch das Vorliegen hypointenser, am ehesten fibröser Septen das Gesamtsignal der Läsion eher hypointens und die Läsion wurde von den beurteilenden Radiologen als hypointens eingestuft. Eine Biopsie war dementsprechend indiziert und zeigte das histologische Bild einer FNH.*

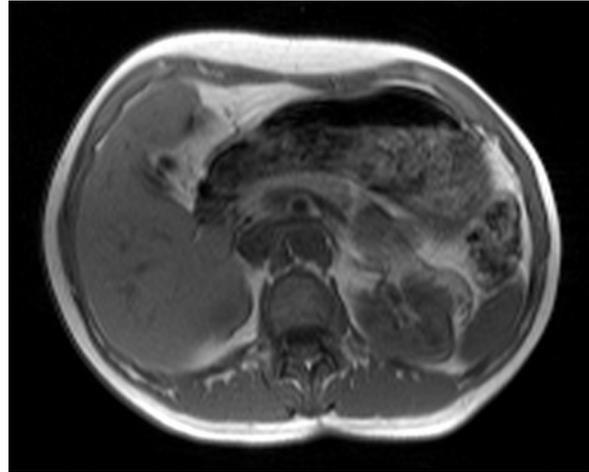
In allen Fällen, in denen Bilder in der hepatobiliären Phase an mehreren Zeitpunkten zwischen einer und drei Stunden nach Injektion angefertigt wurden, zeigten Läsionen die eine Stunde nach Kontrastmittelgabe hyperintens im Vergleich zum umliegenden Lebergewebe zur Darstellung kamen ein vergleichbares oder sogar vermehrt hyperintenses Signalverhalten zu späteren Zeitpunkten bis hin zu 3 Stunden nach Kontrastmittelinjektion. Vergleichbar zeigten FNHs, welche eine Stunde nach Kontrastmittelgabe isointens zur Darstellung kamen, ein weiterhin isointenses Signalverhalten bis hin zu drei Stunden nach Kontrastmittelgabe. In 87 von 128 (68%) der fokalen nodulären Hyperplasien wurde ein homogenes Signalverhalten in der hepatobiliären Phase beobachtet. Ein eher heterogenes Signalverhalten in der hepatobiliären Phase zeigte sich in 23 Läsionen (18%) und ein zusätzliches peripheres Randenhancement wurde in 18 (14%) der fokalen nodulären Hyperplasien beobachtet. Eine hypointense zentrale Narbe zeigte sich in der hepatobiliären Phase in 53 der 128 FNHs, wobei die Mehrzahl der zentralen Narben in Läsionen mit einem Durchmesser von größer als 3 cm zur Darstellung kamen (38 von 60 Läsionen). Nur in 15 von 68 FNHs mit einem Durchmesser von weniger als 3 cm wurde ebenfalls einen hypointense zentrale Narbe in der hepatobiliären Phase beobachtet, in 13 Fällen waren diese Läsionen größer als 2 cm, in 2 Fällen waren die fokalen nodulären Hyperplasien ca. 1,5 cm groß.

Die 4 fokalen nodulären Hyperplasien, die in den Bildern der hepatobiliären Phase atypisch mit leicht hypointensen Signal zur Darstellung kamen, zeigten alle eine noduläre Beschaffenheit (Abb. 20), wobei die einzelnen nodulären Anteile ein zumindest mit dem umliegenden Lebergewebe vergleichbares Enhancement zeigten. Die einzelnen nodulären Anteile der betroffenen FNHs waren allerdings durch hypointense, fibröse Gewebestränge separiert, wodurch das letztendlich insgesamt hypointense Signal der Läsion bedingt wurde.

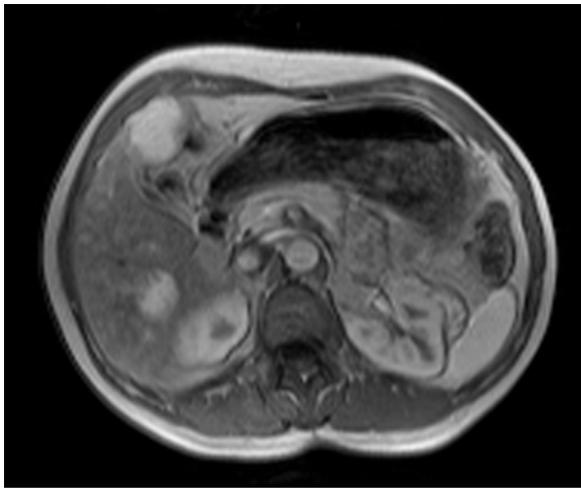
Im Gegensatz zu dem beobachteten Signalverhalten der fokalen nodulären Hyperplasien zeigten alle 107 Leberzelladenome bzw. Herde einer Leberzelladenomatose in der hepatobiliären Phase nach Kontrastmittelgabe ein hypointenses Signalverhalten im Vergleich zum normalen Lebergewebe (Abb. 21).



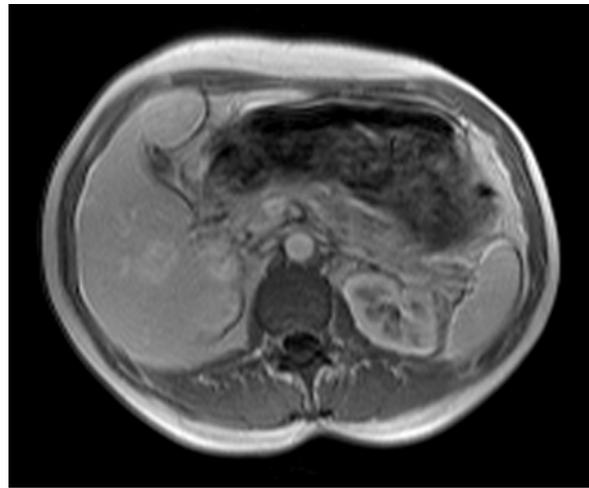
a



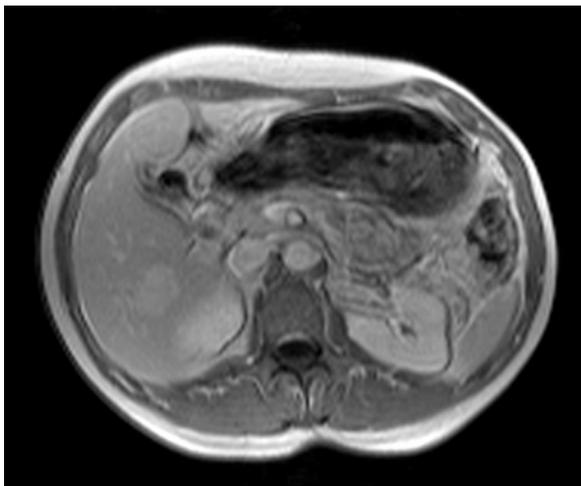
b



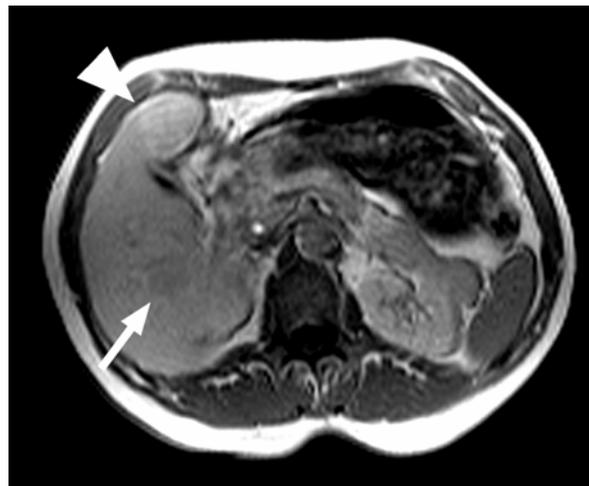
c



d



e



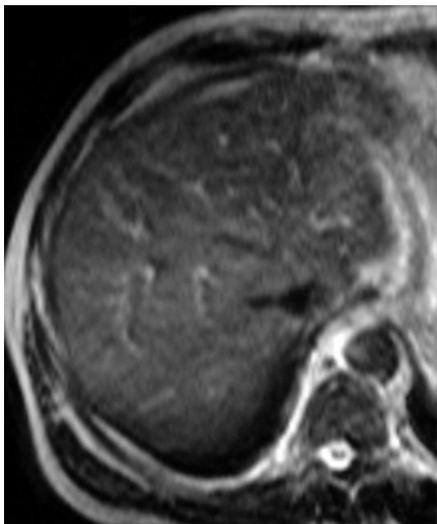
f

**Abb. 21 a-f**

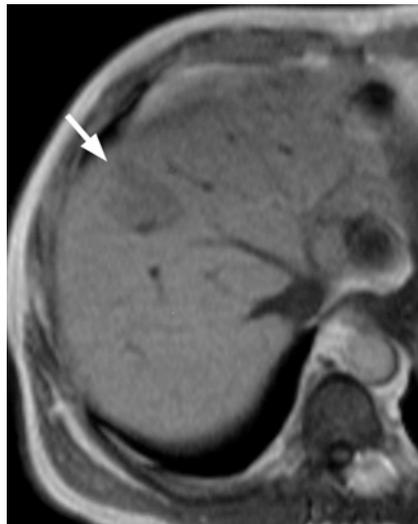
56-jährige, asymptotische Patientin unter Hormontherapie mit gleichzeitigem Auftreten einer FNH und eines Leberzelladenoms. Die T2-gewichtete Sequenz (a) zeigt 2 Leberläsionen, eine mit isointensem Signal (Pfeilspitze) in Segment IVb des rechten Leberlappens und eine Läsion mit leicht hyperintensem Signal (Pfeil) in Segment VI. Beide Läsionen sind isointens im T1-gewichteten Bild (b) und zeigen eine homo-

gene Hypervaskularisation in der arteriellen Phase der Kontrastmittelanflutung (c). In der portalvenösen Phase (d) und in der equilibrium Phase (e) zeigen die Läsionen ein persistierend hyperintenses Signal. Zwar zeigen die Bilder der dynamischen Kontrastmitteluntersuchung hypervaskularisierte Läsionen, jedoch ist eine Differenzierung der Verdachtsdiagnosen FNH bzw. Adenom nicht möglich. Auf den T1-gewichteten Bildern der hepatobiliären Phase (f) jedoch zeigt eine Läsion ein hyperintenses Signal im Vergleich zum umliegenden Lebergewebe (Pfeilspitze), wogegen die zweite Läsion (Pfeil) hypointens zur Darstellung kommt. Die hypointense Darstellung des Leberzelladenoms deutet darauf hin, dass es sich um eine Läsion handelt die chirurgisch reseziert werden sollte, wogegen das hyperintense Signal der FNH eine Läsion anzeigt, bei der nur ein Follow-up notwendig ist. Die chirurgische Resektion bestätigte den Befund eines Leberzelladenoms, die intraoperative Biopsie der FNH bestätigte auch bei dieser Läsion die Diagnose.

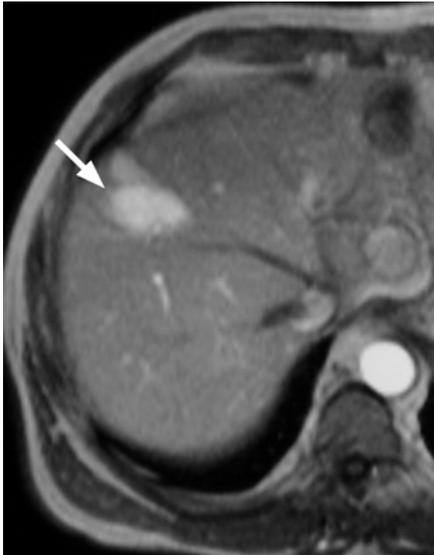
Bei den Leberzelladenomen wurde eine homogene Hypointensität in 25 von 32 Läsionen beobachtet (Abb. 22), eine heterogene Hypointensität zeigte sich in 7 der insgesamt 32 Leberzelladenome.



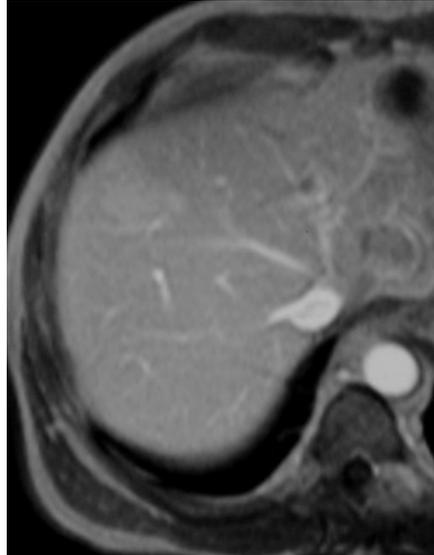
a



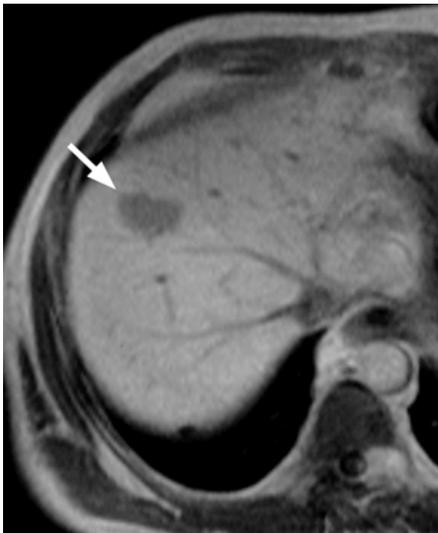
b



c



d



e

**Abb. 22 a-e**

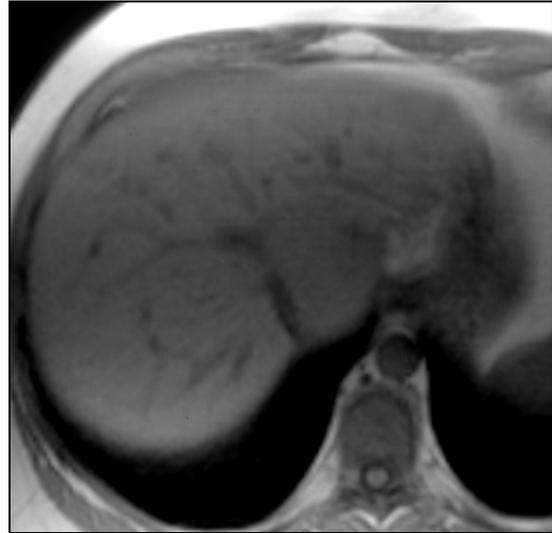
Typisches Leberzelladenom bei einem 50-jährigen, asymptomatischen Patienten. Auf dem axialen T2-gewichteten Bild (a) kann keine Leberläsion abgegrenzt werden, jedoch zeigt sich eine hypointense Läsion (Pfeil in b) auf dem korrespondierenden T1-gewichteten Bild (b). In der arteriellen Phase der Kontrastmittelanflutung zeigt die Läsion auf dem T1-gewichteten Bild (c) eine deutliche Hypervaskularisation (Pfeil) mit geringfügig hyperintensem Signal in der folgenden portalvenösen Phase (d). Eine akkurate Differenzierung zwischen FNH und Leberzelladenom ist auf der Basis der nativen und dynamischen kontrastverstärkten Bildern nicht möglich. Auf den Bildern 3 Stunden nach Injektion von Gd-BOPTA (e) zeigt die Läsion ein homogen hypointenses Signal (Pfeil), welches erlaubt eine FNH differentialdiagnostisch auszuschließen. Die Differentialdiagnose einer hypervaskularisierten Lebermetastase kann zwar auf dem Boden des isointensen Signals im nativen T2-gewichteten Bild ausgeschlossen werden, jedoch muss ein hypervaskularisiertes, gut differenziertes HCC differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. Das hypointense Signal der Läsion in

der hepatobiliären Phase sollte dementsprechend als Indiz für eine Läsion, bei der eine chirurgische Resektion durchgeführt werden sollte, angesehen werden. Die histologische Aufarbeitung des Resektats zeigte ein Leberzelladenom.

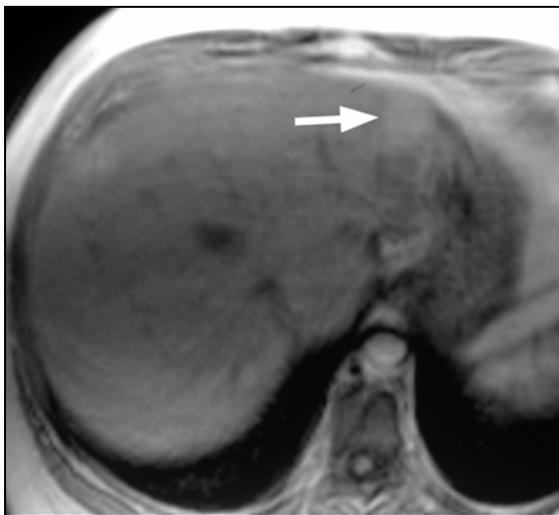
Mit Ausnahme von 2 Herden zeigten alle 75 Herde der Leberzelladenomatose ein homogen hypointenses Signalverhalten (Abb. 23).



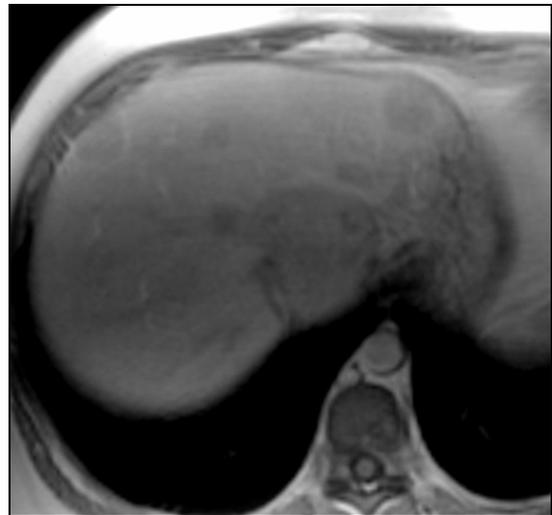
a



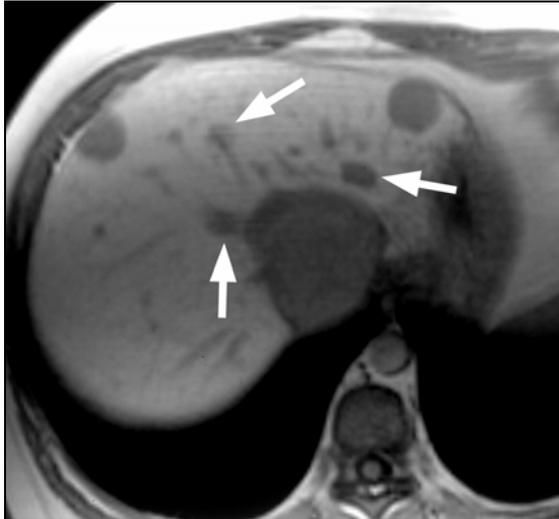
b



c



d



e

*Abb. 23 a-e*

*45-jährige Patientin mit Leberzelladenomatose und Schmerzen im oberen Abdomen. Anamnese einer 6-jährigen Einnahme oraler Kontrazeptiva.*

*Das axiale T2-gewichtete Bild (a) zeigt zwei deutlich hyperintense Leberläsionen (Pfeile) in Segment I und in Segment IVa. Auf dem korrespondierenden T1-gewichteten Bild (b) sind die Läsionen isointens zum umliegenden Lebergewebe. Die Läsionen zeigen eine nur leichte Hypervaskularisation in der arteriellen Phase der Kontrastmittelanflutung (c), wobei eine zusätzliche, nativ nicht abgrenzbare Läsion zur Darstellung kommt (Pfeil). In der portalvenösen Phase (d) sind die Läsionen bereits leicht hypointens. In der hepatobiliären Phase 3 Stunden nach Gabe von Gd-BOPTA (e) sind die nativ und in der dynamische Kontrastmitteluntersuchung abgrenzbaren Läsionen hypointens, zusätzlich können drei weitere, sehr kleine Läsionen (Pfeile) abgegrenzt werden. Die Biopsie mehrerer Läsione bestätigte die Verdachtsdiagnose einer Leberzelladenomatose.*

Die Interpretation des Signalverhaltens der Läsionen in der hepatobiliären Phase nach Kontrastmittelgabe war in den T1-gewichteten Bildern mit und ohne Fettsupprimierung vergleichbar gut möglich. Ein Vorteil der fettsupprimierten Bilder in der hepatobiliären Phase nach Kontrastmittelgabe war jedoch eine insgesamt deutlichere Darstellung der Hyperintensität der fokalen nodulären Hyperplasien im Vergleich zum umliegenden Lebergewebe, speziell bei Patienten mit einer Steatosis hepatis. Fettsupprimierte Bilder können demnach das unterschiedliche Kontrastverhalten von FNHs und Leberzelladenomen in der hepatobiliären Phase deutlicher darstellen als Bilder ohne Fettsupprimierung und sollten dementsprechend in das Protokoll der Bildgebung in der hepatobiliären Phase mit einbezogen werden.

## 7.4 Ergebnisse der statistischen Auswertung

Unter der Voraussetzung, dass eine richtig positive Läsion einer Läsion mit der endgültigen Diagnose einer FNH und isointensem oder hyperintensem Signal in der hepatobiliären Phase der Bildgebung nach Gabe von Gd-BOPTA entspricht und unter Annahme, dass eine richtig negative Läsion einer Läsion mit der endgültigen Diagnose eines Leberzelladenoms oder eines Herdes einer Leberzelladenomatose mit hypointenser Darstellung in der hepatobiliären Phase entspricht zeigen sich folgende Ergebnisse:

Für die Differenzierung einer FNH von einem Leberzelladenom bzw. eines Herdes einer Leberzelladenomatose zeigte sich eine Sensitivität von 96,9%, eine Spezifität von 100%, ein positiver prädiktiver Wert von 100%, ein negativer prädiktiver Wert von 96,4 % und eine Gesamtgenauigkeit ("Overall-Accuracy") von 98,3%. Die unterschiedliche Darstellung von FNHs und Leberzelladenomen bzw. Herden einer Leberzelladenomatose auf den hepatobiliären Bildern war hochsignifikant mit einem  $\chi^2$  von 219,5 und  $df = 2$  bei einem  $p < 0,001$ .

Zusätzliche Analysen, die durchgeführt wurden um eine mögliche Korrelation bei Patienten mit multiplen Läsionen und dementsprechend ähnlichen Befunden aufzuzeigen, belegten diese Ergebnisse. Auch hier zeigten sich hochsignifikante Unterschiede für die Differenzierung zwischen FNH und Leberzelladenom bzw. Herden einer Leberzelladenomatose. Sowohl  $\chi^2$ -Analysen von nur jeweils einer Einzelläsion in jedem Patienten ( $\chi^2 = 95,4$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0,001$ ) wie auch die Gesamtanalyse unter Verwendung von "generalized estimating equation methods" ( $Z = 6,81$ ,  $p \leq 0,0001$ ) zeigten hochsignifikante Ergebnisse. Auf der Basis dieser Ergebnisse und der Stichprobengröße war die berechnete Aussagekraft bzw. Power des Tests  $> 99,9\%$ .

## 8 Diskussion

Obwohl es sich sowohl bei der fokalen nodulären Hyperplasie, dem Leberzelladenom und den Herden einer Leberzelladenomatose um benigne fokale Leberläsionen handelt, werden doch Leberzelladenome und Läsionen einer Leberzelladenomatose aufgrund der hohen Komplikationsrate in der Mehrzahl der Fälle reseziert. Der Grund hierfür ist speziell die, bei Leberzelladenomen mit einem Durchmesser von mehr als 5 cm, hohe Inzidenz spontaner Rupturen und Einblutungen sowie das kontrovers in der Literatur diskutierte Potential der Leberzelladenome zur malignen Transformation (CHERQUI, 1995; FOSTER, 1994; CHARNY, 2001).

Es ist demnach von hohem klinischem Interesse, zwischen diesen verschiedenen Läsionen akkurat mittels nicht invasiver bildgebender Verfahren zu Differenzieren, um Biopsien der Läsionen mit einem entsprechenden Blutungsrisiko speziell beim Leberzelladenom zu vermeiden.

Leider sind die zurzeit verfügbaren bildgebenden Verfahren in der klinischen Routine nicht immer spezifisch genug für die Differentialdiagnose dieser zwei Formen fokaler Leberläsionen (WEIMANN, 1997; HERMAN, 2000; BARTOLOZZI, 1997). Des Weiteren ist das relativ häufige Auftreten atypischer Befunde im Zusammenhang mit diesen Läsionen ein weiteres nicht zu unterschätzendes Problem. Dies bedeutet, die Läsionen besitzen nicht die morphologischen Befunde, die unter Einsatz der bisher üblichen bildgebenden Verfahren, speziell der dynamischen Bildgebung im CT und in der MRT nach Bolus-Kontrastmittelgabe, als charakteristisch für den Läsionstyp angesehen werden.

Eine Studie aus dem Jahre 2001, welche den Einsatz von Gadolinium-BOPTA für die Charakterisierung von FNHs untersuchte, zeigte, dass in 21 % der untersuchten FNHs morphologisch atypische Befunde beobachtet wurden (GRAZIOLI, 2001). Autoren anderer, früherer Studien vermuteten, dass sogar 50% und mehr der fokalen nodulären Hyperplasien und Leberzelladenome nicht die typischen Eigenschaften besitzen, um sie als charakteristisch zu klassifizieren (BIOULAC-SAGE, 2001; NGUYEN, 1999; ICHIKAWA, 2000). Dies galt zum Beispiel bei der FNH in Bezug auf eine zentrale Narbe und beim Leberzelladenom in Bezug auf ein heterogenes Signal aufgrund regressiver Veränderungen oder Einblutungen.

Die Probleme eine fokale noduläre Hyperplasie von einem unkomplizierten Leberzelladenom zu differenzieren sind bekannt und wurden bei der Darstellung der Ergeb-

nisse bereits demonstriert. So zeigen beide Läsionstypen im nativen T1- und T2-gewichteten Bild und in den kontrastverstärkten Bildern nach Gabe eines konventionellen Gadoliniumkontrastmittels relativ ähnliche Eigenschaften. Beide Läsionstypen zeigen ein starkes Enhancement in der arteriellen Phase nach Kontrastmittelgabe und im weiteren in der portalvenösen und equilibrium Phase ein im Vergleich zum umliegenden Lebergewebe weiterhin leicht hyperintenses Signalverhalten oder eine isointense Signalintensität (Abb. 24).

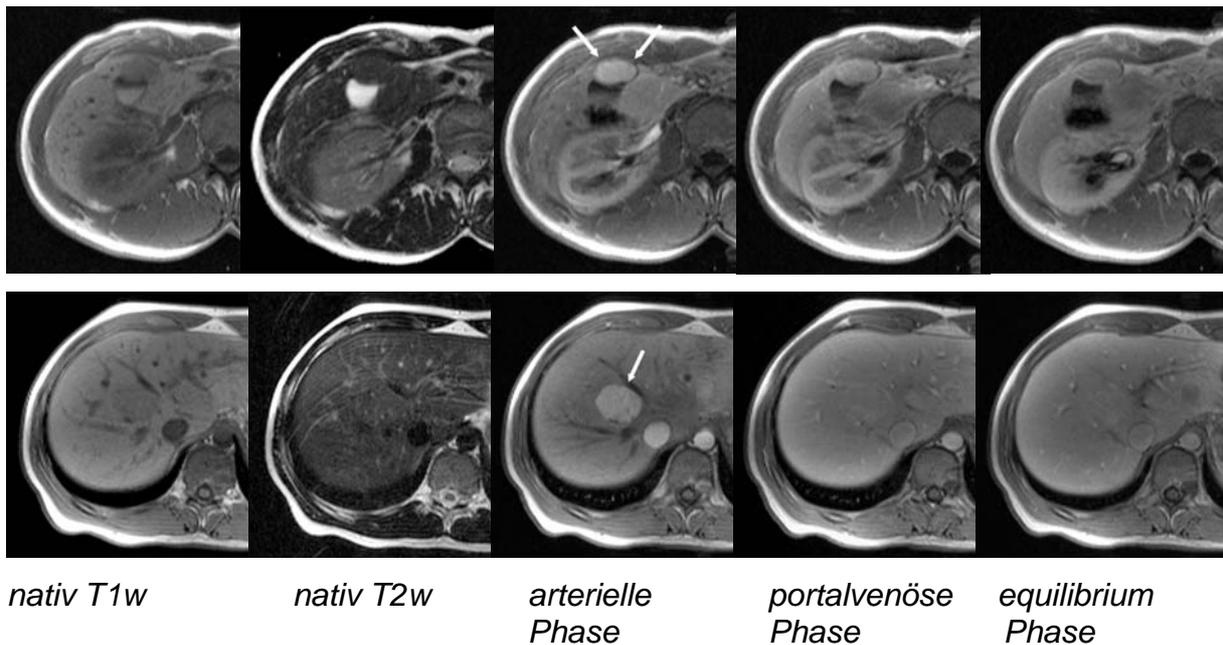


Abb. 24

*Problem der Differentialdiagnose einer kleinen FNH ohne zentrale Narbe versus einem kleinen Leberzelladenom ohne regressive Veränderungen in der dynamischen und nativen MRT Bildgebung.*

*Die obere Reihe zeigt den Befund einer FNH (Pfeil), die untere Reihe den Befund eines Leberzelladenoms (Pfeil). Auf den Bildern der dynamischen Kontrastmittelanflutung ist eine Differenzierung der beiden Befunde nicht möglich.*

Die Ergebnisse der aktuellen Studie dagegen zeigen, dass im Gegensatz zu den Problemen der Differenzierung zwischen FNH und Leberzelladenom in den nativen und dynamischen kontrastverstärkten MRT-Bildern, die Bildgebung in der hepatobiliären Phase ein bis drei Stunden nach Administration von Gd-BOPTA eine sehr akkurate Differenzierung dieser beiden Läsionstypen erlaubt. Speziell die Gesamtgenauigkeit ("Overall-Accuracy") für die Differenzierung von FNH versus Leberzelladenom und Herden einer Leberzelladenomatose auf der Basis der hepatobiliären Bilder al-

leine war 98,3%. Von den 235 untersuchten Läsionen zeigten nur 4 (3,1%) der 128 FNHs ein atypisch hypointenses Verhalten in der hepatobiliären Phase, wobei alle 4 Herde relativ klein waren. In jedem dieser 4 Fälle waren die Läsionen eher nodulär mit relativ stark ausgebildeten, hypointensen fibrösen Septen, wobei jedoch die internen nodulären Areale charakteristische Isointensität oder Hyperintensität im Vergleich mit dem umliegenden Lebergewebe in der hepatobiliären Phase zeigten. Die Leberbiopsien in diesen Fällen zeigten den typischen histologischen Befund einer FNH, wobei keine deutlichen Unterschiede zu den FNHs mit typischen homogenen hyperintensiven Enhancement in den Bildern in der hepatobiliären Phase zu beobachten waren. Dieser fehlende histologische Unterschied kann hierbei jedoch auch durch die geringe Gewebemenge einer Leberbiopsie bedingt sein.

Das generell unterschiedliche Kontrastverhalten von fokalen nodulären Hyperplasien und Leberzelladenomen in den Bildern der hepatobiliären Phase der Kontrastmittelausscheidung nach Gabe von Gd-BOPTA spiegelt letztendlich den unterschiedlichen strukturellen und funktionellen Aufbau der Läsionen wieder. Dieser Unterschied im strukturellen und funktionellen Aufbau wiederum bewirkt die vermehrte oder verminderte Kontrastmittelaufnahme der Läsionen in der hepatobiliären Phase, letztendlich über funktionell aktive Hepatozyten.

Gd-BOPTA hat bekanntermaßen im Vergleich mit den konventionellen, aktuell erhältlichen Gadoliniumchelaten zwei Eliminationswege. Zum einen die renale und zum anderen die hepatobiliäre Ausscheidung (KIRCHIN, 1998; SPINAZZI, 1999). Etwa 3 – 5 % der injizierten Dosis werden von funktionell aktiven Hepatozyten aufgenommen und über die sinusoidale Membran in die Galle ausgeschieden. Dies geschieht wahrscheinlich über den Adenosin-Triphosphat abhängigen, canalikulären, multispezifischen, organischen Anionentransporter, der Transporter, der auch für die biliäre Elimination des Bilirubins verantwortlich ist (PASCOLO, 2001; PASTOR, 2003).

Aufgrund dieser Tatsache sollten Läsionen, welche funktionell aktive Hepatozyten mit einem weitgehend normalen hepatobiliären Metabolismus enthalten, im Vergleich mit normalen Hepatozyten eine vergleichbare Kontrastmittelaufnahme zeigen.

Läsionen für die dies zutrifft sind typischerweise benigne, zum Beispiel die fokale noduläre Hyperplasie und die noduläre regenerative Hyperplasie. Sie erscheinen dementsprechend in den Bildern der hepatobiliären Phase nach Gabe von Gadolinium-BOPTA zumindest isointens im Vergleich mit dem umgebenden normalen Lebergewebe (GRAZIOLI, 2001; SCHNEIDER, 2003). Anders verhält es sich bei Läsionen,

die keine funktionell aktiven Hepatozyten enthalten oder bei Läsionen die funktionell aktive Hepatozyten enthalten, deren hepatobiliärer Metabolismus jedoch geblockt oder behindert ist. Diese Läsionen sind im Allgemeinen nicht in der Lage, das Kontrastmittel aufzunehmen und in die Galle auszuschleiden. Solche Läsionen sind typischerweise maligne, zum Beispiel das hepatozelluläre Karzinom als Läsion mit Zellen hepatozytären Ursprungs oder Metastasen. Diese Läsionen erscheinen im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe auf den Bildern der hepatobiliären Phase typischerweise hypointens.

Mehrere vorangegangene Studien konnten bestätigen, dass maligne Läsionen generell in den Bildern der hepatobiliären Phase hypointens zur Darstellung kommen (PIROVANO, 2000; CAUDANA, 1996; GRAZIOLI, 2000). Nur einige wenige, sehr gut differenzierte hepatozelluläre Karzinome zeigen eine noch verbleibende suffiziente hepatozytäre Funktion, um Gadolinium-BOPTA in einer vergleichbaren Masse wie das normale umliegende Lebergewebe aufzunehmen. Man findet in solchen gut differenzierten hepatozellulären Karzinomen typischerweise primitive Anlagen von Gallenwegen und Galleakkumulation in blind endenden Gängen (GRAZIOLI, 2000).

Sowohl fokale noduläre Hyperplasien als auch Leberzelladenome bzw. Läsionen im Rahmen einer Leberzelladenomatose sind arteriell hypervaskularisiert, was sich in ihrem vergleichbaren Verhalten in der dynamischen Phase nach Kontrastmittelgabe widerspiegelt. So stellen sich die Läsionen in der dynamischen Kontrastmitteluntersuchung nur aufgrund des unterschiedlich starken Enhancements auf dem Boden einer unterschiedlichen Vaskularisation im Vergleich mit dem normalen Leberparenchym dar, wobei dies in der Mehrzahl der Fälle für die initialen 2-3 Minuten nach Kontrastmittelgabe gilt. Anschließend sind die Läsionen meist isointens zum umgebenden normalen Lebergewebe und können so nicht mehr sicher detektiert werden.

Im Zusammenhang mit der fokalen nodulären Hyperplasie geht man davon aus, dass die Entwicklung der Läsion das Ergebnis einer Hyperplasie des Lebergewebes auf dem Boden einer vorbestehenden vaskulären Malformation ist (WANLESS, 1985). Man nimmt dabei an, dass es sich hierbei um arterio-venöse Malformationen handelt, welche zu einer vermehrten arteriellen Versorgung des betroffenen Leberparenchyms führen, wodurch das Parenchym sekundär zu einer hepatozellulären Hyperplasie angeregt wird. Histologisch ist die FNH durch das Vorhandensein normaler Hepatozyten charakterisiert, welche an ein malformiertes biliäres System angeschlossen sind. Die in einer FNH vorliegenden primären Gallenductuli sind blind en-

dend und haben keine Verbindung zu größeren Gallengängen. Als Resultat dieses histologischen Aufbaus ist die biliäre Exkretion im Vergleich mit normalen Hepatozyten verlangsamt, umgekehrt jedoch sind Substanzen, welche biliär ausgeschieden werden, über einen längeren Zeitraum innerhalb dieser Läsionen präsent (BOULAHDOUR, 1993). Da sie nicht über die Galle eliminiert werden können, kommt es zu einer Rückverteilung ("re-uptake") in die Hepatozyten und eine Umverteilung zurück in den Extrazellulärraum, was natürlich eine wesentlich längere Zeit als den Abfluß über die Galle in Anspruch nimmt.

Im Gegensatz dazu bestehen Leberzelladenome und Herde einer Leberzelladenomatose aus Leberzellen und Sinusoiden ohne typischen Läppchenaufbau. Der Aufbau entspricht strangartig arrangierten Zellbälkchen, welche in größeren Tafeln durch dilatierte Sinusoide separiert werden (MOLINA, 1999). Die Sinusoide im Leberzelladenom stellen dabei das Äquivalent von dünnwandigen Kapillaren dar. Leberzelladenome und Herde einer Leberzelladenomatose unterscheiden sich bezüglich ihrer Vaskularisation von fokalen nodulären Hyperplasien im wesentlichen durch das Fehlen einer portalvenösen Versorgung. Leberzelladenome und Herde einer Leberzelladenomatose werden ausschließlich über periphere arterielle Gefäße versorgt und werden dementsprechend mit einem arteriellen Perfusionsdruck durchblutet (SCHNEIDER, 2003). Die Hypervaskularisation von Leberzelladenomen und Herden einer Leberzelladenomatose in der Bildgebung der arteriellen Phase der Kontrastmittelanflutung ist durch die hohe sinusoidale Gefäßdichte sowie durch die multiplen, zuführenden arteriellen Gefäße bedingt. Die gleichzeitig sehr schwach ausgeprägte bindegewebige Festigung des Gewebes ist wiederum die primäre Ursache für die hohe Inzidenz von Einblutungen bzw. Rupturen in Leberzelladenomen bzw. Herden einer Leberzelladenomatose.

Der wesentliche histologische Unterschied zwischen Leberzelladenomen bzw. Herden einer Leberzelladenomatose und der fokalen nodulären Hyperplasie als Ursache der unterschiedlichen Darstellung auf den Bildern der hepatobiliären Phase der Kontrastmittelausscheidung ist jedoch die Tatsache, dass die FNH malformierte Gallenductuli enthält, wogegen bei Leberzelladenomen wie auch bei den Herden der Leberzelladenomatose primär gänzlich keine Gallengangsstrukturen zu finden sind (BOULAHDOUR, 1993; SHORTELL, 1991). Auf Grund dieses histologischen Aufbaus ist der Bilirubinmetabolismus in Leberzelladenomen und Herden der Leberzel-

ladenomatose geblockt, was sich auch im Fehlen von Galle innerhalb resezierter Leberzelladenome widerspiegelt (LEESE, 1988).

Bei der FNH ist es wahrscheinlich, dass die iso- bzw. sogar hyperintense Darstellung der Läsion in der hepatobiliären Phase der Kontrastmittelausscheidung nach Gabe von Gadolinium-BOPTA zum einen bedingt wird durch die normale Fähigkeit der Hepatozyten, das Kontrastmittel mittels des Anionentransporters über die sinusoidale Membran in die Galle auszuscheiden. Zum anderen ist aufgrund des Fehlens einer Verbindung zwischen diesen blind endenden primären Ductuli und den größeren Gallenwegen die normale hepatobiliäre Exkretion im Weiteren verhindert, was in einer Akkumulation von Gadolinium-BOPTA innerhalb dieser primitiven Ductuli resultiert. Dies erklärt letztendlich das persistierende Enhancement der Läsion, welches häufig stärker ausgeprägt ist als im umliegenden normalen Lebergewebe. Es kommt dabei mit der Zeit, wenn die normale hepatobiliäre Elimination des Kontrastmittels in dem umgebenden normalen Lebergewebe fortschreitet und dementsprechend die Signalintensität des normalen Parenchyms abfällt, zu einer zunehmend hyperintensiven Darstellung der FNH. Hierbei ist zu erwähnen, dass das Signal des Leberparenchyms in der hepatobiliären Phase der Kontrastmittelausscheidung sowohl durch Kontrastmittel in den Hepatozyten als auch durch das Kontrastmittel in den Gallengangsstrukturen bedingt ist. Kommt es nun im normalen Leberparenchym zu einem Abfließen des Kontrastmittels, verringert sich die lokale Kontrastmittelkonzentration im Bildgebungspixel, wodurch auch das Signal abfällt. Dies ist aber nur ein Teil der Mechanismen für die iso- oder sogar hyperintense Darstellung der FNH in der hepatobiliären Phase der Kontrastmittelausscheidung. Des Weiteren fällt auch das Signal in der Leberzelle des normalen Lebergewebes ab, da kein Kontrastmittel mehr aus dem Extrazellulärraum aufgenommen wird, und das intrazelluläre Kontrastmittel zunehmend in die Galle ausgeschieden wird. So verstärkt sich der Signalunterschied zwischen FNH und umliegendem Gewebe mit der Zeit immer mehr. Er wird sogar noch verstärkt, da es zu einem "Re-Uptake" von Gadolinium-BOPTA aus den blind endenden Ductuli kommt. Hierbei wird das Kontrastmittel wieder in den Hepatozyten aufgenommen und dem Konzentrationsgradienten folgend passiv in den Extrazellulärraum überführt, woraus mit der Zeit dementsprechend ein hyperintensives Signal der Läsion resultiert. Dies ist wahrscheinlich sogar der wesentlichere Faktor für das hyperintense Signal der FNH in der hepatobiliären Phase der Kontrastmittelausscheidung, da die Relaxivität von Gd-BOPTA durch Interaktion mit Proteinen in der Leber-

zelle um ca. den Faktor 20 größer ist als in der Galle (de HAEN, 1999; CAVAGNA, 1997)). Dies konnte prinzipiell auch im Rahmen dieser Studie beobachtet werden. Der Kontrast zwischen den Läsionen wurde mit der Zeit immer größer. In keinem der Fälle einer FNH wurde der Kontrast bei Messungen 3 Stunden nach Kontrastmittelgabe kleiner als bei Messungen nach einer Stunde. Auch vorangegangene Studien konnten die hyperintense Darstellung der FNH im Vergleich zum normalen Lebergewebe bestätigen. In diesen Arbeiten konnte ebenfalls gezeigt werden, dass im Vergleich zwischen Bildern eine Stunde nach Kontrastmittelgabe und Bildern drei Stunden nach Kontrastmittelgabe die Rate der deutlich hyperintens zur Darstellung kommenden fokalen nodulären Hyperplasien nach drei Stunden deutlich höher lag (GRAZIOLI, 2001).

Bei Leberzelladenomen und Herden einer Leberzelladenomatose liegt es dementsprechend nahe zu überlegen, ob das Fehlen biliärer Ductuli innerhalb der Läsion in einem veränderten hepatozellulären Transport des Kontrastmittels im Vergleich zum normalen Lebergewebe bedingt ist. Der Mechanismus der Gadolinium-BOPTA Aufnahme in die Hepatozyten von Leberzelladenomen bzw. Herden einer Leberzelladenomatose mag dabei normal sein. Da jedoch ein intrazellulärer Transportgradient durch das Fehlen des aktiven Transports über die sinusoidale Membran fehlt, ist die Aufnahme in die Hepatozyten wahrscheinlich zum einen geringer. Zum anderen resultiert im normalen Lebergewebe nach Gabe von Gadolinium-BOPTA in der hepatobiliären Phase das Signal des Lebergewebes sowohl von dem Kontrastmittel in den Hepatozyten als auch von dem Kontrastmittel in den primitiven Gallenductuli. Dementsprechend ist hier, aufgrund des Fehlens von Gallenductuli im Leberzelladenomen, ein hypointenses Signalverhalten zu erwarten.

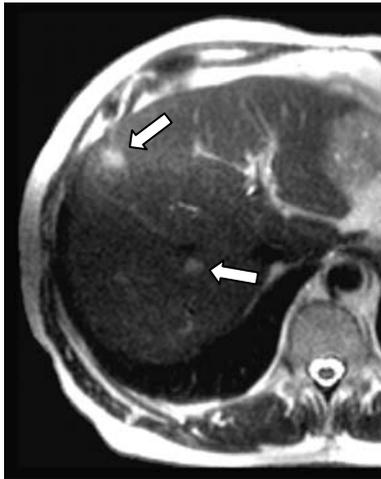
Obwohl multiple Studien versucht haben den Mechanismus des hepatozellulären Transports aufzuklären (PASCOLO, 2001; PASTOR, 2003), ist es bis heute unklar ob Gadolinium-BOPTA in den Hepatozyten passiv oder über einen energieabhängigen organischen Anionentransporter aufgenommen wird (PASTOR, 2003). Im ersten Falle käme es nur dann zu einer Aufnahme in die Leberzelle, wenn ein Transportgradient durch einen aktiven Transport über die sinusoidale Membran erfolgt. Im zweiten Falle käme es auch bei Fehlen dieses Transportgradienten zumindest zu einer geringen Aufnahme des Kontrastmittels in die Hepatozyten. Hier sind weitere Untersuchungen notwendig, um zu untersuchen, ob das hypointense Signalverhalten von Leberzelladenomen in der hepatobiliären Phase der Kontrastmittelausscheidung

nach Gadolinium-BOPTA nur durch das Fehlen eines intrazellulären Transports in Kombination mit einem freien Übertritt des Kontrastmittels in den Hepatozyten wie auch aus den Hepatozyten heraus bedingt ist, oder ob die Aufnahme von Gadolinium-BOPTA über die hepatozelluläre Membran in Leberzelladenomen komplett geblockt wird.

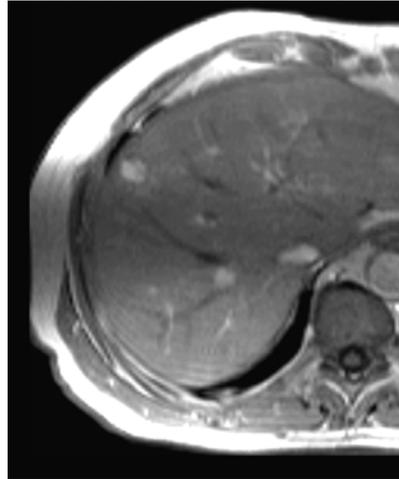
Generell ist das hypointense Signalverhalten von Leberzelladenomen bzw. Herden einer Leberzelladenomatose vergleichbar mit dem hypointensen Verhalten maligner Läsionen in der hepatobiliären Phase der Kontrastmittelausscheidung. Dennoch spielt klinisch die Differenzierbarkeit von Leberzelladenomen und echten malignen Läsionen in der hepatobiliären Phase eine untergeordnete Rolle, da prinzipiell beide Läsionstypen biopsiert bzw. gegebenenfalls chirurgisch reseziert werden sollten. Trotzdem ist es natürlich von Interesse, Leberzelladenome von diesen anderen Läsionen, welche ebenfalls hypointens in der hepatobiliären Phase nach Gabe von Gadolinium-BOPTA zur Darstellung kommen, zu differenzieren. Zu diesen gehören benigne Läsionen, wie das kapilläre Hämangiom, maligne Läsionen wie hypervaskuläre Metastasen und zum Beispiel das maligne epitheloide Hämangioendotheliom.

In Zusammenhang mit dem kapillären Hämangiom ist die akkurate Differentialdiagnose auf dem Boden des Signalverhaltens im T2-gewichteten Bild möglich. Hier zeigen kapilläre Hämangiome ein sehr hohes Signal wogegen Leberzelladenome isointens oder leicht hyperintens zur Darstellung kommen. In der arteriellen Phase der dynamischen Kontrastmitteluntersuchung zeigen zudem kapilläre Hämangiome ein deutlich stärkeres Enhancement im Vergleich mit einem Leberzelladenom und typischerweise sind kapilläre Hämangiome kleiner als 2 cm (SEMELKA, 1994).

Bei Frauen der Altersgruppe, in welcher typischerweise Leberzelladenome auftreten, sind des weiteren differentialdiagnostisch verschiedene hypervaskularisierte Metastasen in Betracht zu ziehen. Hierzu gehören typischerweise neuroendokrine Tumoren des Pankreas (Abb. 25), Nierenzellkarzinome und Karzinoide. Wenn es sich um kleinere Läsionen handelt, sind differentialdiagnostisch bei hypervaskularisierten Metastasen auch Metastasen von Mammakarzinomen, Schilddrüsenkarzinomen und Melanomen in Betracht zu ziehen (DANET, 2003).



a



b

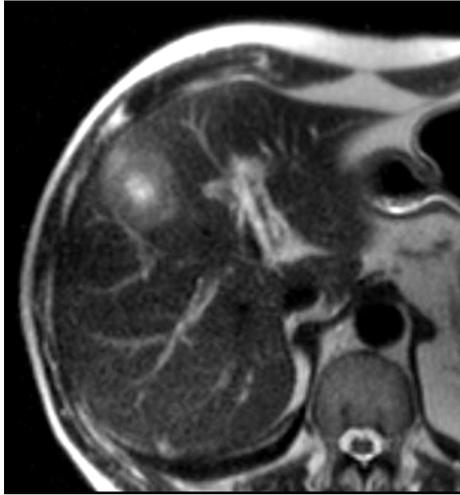
Abb. 25

Metastasen eines neuroendokrinen Pankreastumors. Im T2-gewichteten Bild (a) zeigen die Metastasen eine deutlich erhöhte Signalintensität (Pfeile) bei homogener Hypervaskularisation in der arteriellen Phase der Kontrastmittelanflutung (b).

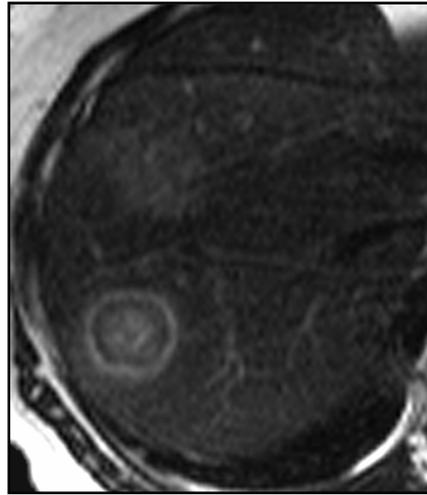
Jedoch gilt auch für diese Läsion, dass sie typischerweise im T2-gewichteten Bild mit einer hohen Signalintensität zur Darstellung kommen. Häufig können zudem zentrale Nekrosen und dementsprechend ein sogenanntes Target- oder Doughnut-Sign (Abb. 26 a, b) (DANET, 2003) beobachtet werden, des Weiteren zeigen sie irreguläre Randbegrenzungen und treten häufiger multipel auf.

Interessanterweise wurden im Rahmen dieser Studie mehrere der Patienten mit Leberzelladenomatose mit der Verdachtsdiagnose von Metastasen eines neuroendokrinen Tumors zugewiesen.

Bereits nativ können Metastasen von Leberzelladenomen des Weiteren durch das Fehlen von Fett oder Einblutungen differenziert werden, zwei Beobachtungen, die relativ häufig bei Leberzelladenomen auftreten können, jedoch nur äußerst selten bei Metastasen beobachtet werden (ICHIKAWA, 2000; SHORTELL, 1991; CHUNG, 1995).



a "Doughnut-Sign"



b "Target-Sign"

Abb. 26 a, b

Typische Darstellung von Lebermetastasen im T2-gewichteten Bild. Sowohl das "Doughnut-Sign" (a) als auch das "Target-Sign" (b) sind durch zentrale Nekrosen der Metastasen bedingt und sind hochspezifisch für die Diagnose von Metastasen eines Adenokarzinoms.

Auf ähnliche Weise können epitheloide Hämangioendotheliome von Leberzelladenomen unterschieden werden. Auch sie enthalten typischerweise kein Fett und treten typischerweise bei sehr jungen Patienten, jünger als Patienten mit Leberzelladenomen, auf. Sie liegen meistens in subkapsulärer Lokalisation, wobei in der Mehrzahl der Fälle eine Retraktion der Kapsel beobachtet werden kann. Des Weiteren zeigt sich zentral fibröses Gewebe und eine Hypervaskularisation, welche mehr auf die Peripherie beschränkt ist (MILLER, 1992).

Eine differentialdiagnostisch gelegentlich schwierige Abgrenzung zum hepatozellulären Adenom sind hypervaskularisierte hepatozelluläre Karzinome in einer nicht zirrhotischen Leber, da hier sowohl das Altersspektrum als auch das Aussehen der Läsionen dem des Leberzelladenoms ähneln kann. Generell ist es zwar so, dass beim hypervaskularisierten hepatozellulären Karzinom im T2 gewichteten Bild eine vergleichsweise höherer Signalintensität als beim Leberzelladenom zu beobachten ist und dass hepatozelluläre Karzinome ein weniger homogenes Enhancement in der arteriellen Phase der Kontrastmittelanflutung nach Gabe von Gadolinium-BOPTA zeigen, diese Unterschiede hängen allerdings stark von der Größe und der Differenzierung der Läsion ab (KADOYA, 1992). Diese Beobachtungen sind dementsprechend nicht ausreichend verlässlich, so dass die bildgebenden Befunde bezüglich

dieser Kriterien doch häufig eine Überlappung zeigen. Ein wichtiger Faktor zur Differenzierung von hepatozellulären Karzinomen vom Leberzelladenom ist in der dynamischen Anflutungsuntersuchung das frühe Auswaschen des Kontrastmittels, d.h. hepatozelluläre Karzinome zeigen häufig schon in der portalvenösen Phase ein hypointenses Signal (Abb. 27).

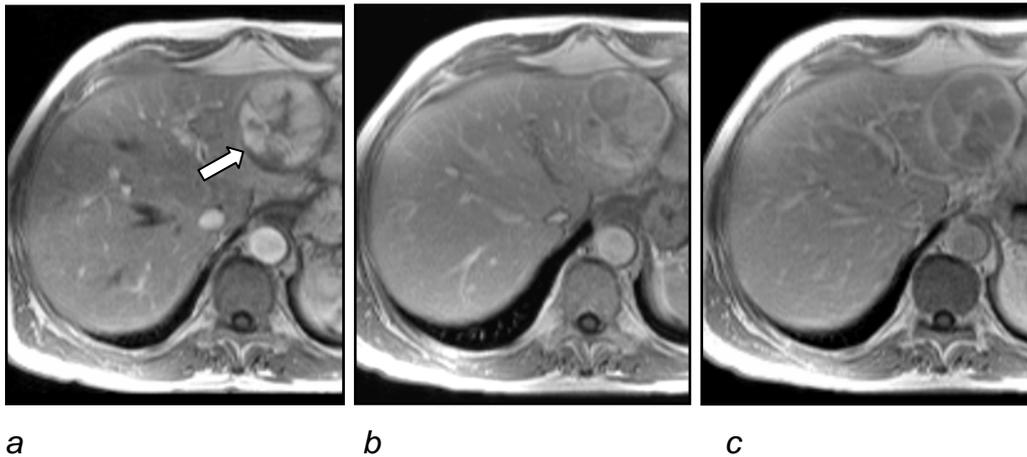


Abb. 27

*Typische Darstellung eines enkapsulierten hepatozellulären Karzinoms in der dynamischen T1-gewichteten Kontrastmitteluntersuchung. In der arteriellen Phase der Kontrastmittelanflutung (a) kommt die Läsion (Pfeil) mit einer deutlichen Hypervaskularisation zur Darstellung. Bereits in der portalvenösen Phase (b) kommt es zu einem Auswaschen des Kontrastmittels mit angedeuteter Abbildung einer Pseudokapsel. Diese kommt in der equilibrium Phase (c) noch deutlicher zur Darstellung und gilt als typisches Zeichen eines hepatozellulären Karzinoms in der dynamischen Kontrastmitteluntersuchung.*

Dies ist bedingt durch das Auftreten arterio-venöser Malformationen innerhalb der hepatozellulären Karzinome, wodurch es zu einem schnellen Abtransport des Kontrastmittels kommt. Ein weiterer Faktor, welcher hilfreich sein kann, um hypervaskularisierte hepatozelluläre Karzinome in einer nicht zirrhotischen Leber von einem Leberzelladenom zu differenzieren, ist das Vorhandensein einer peripheren Pseudokapsel in der portalvenösen bzw. equilibrium Phase (Abb. 27), dies ist eine Beobachtung die beim Leberzelladenom nur selten gemacht wird.

Zusammenfassend zeigen die gemachten Anmerkungen zur Differentialdiagnose des Leberzelladenoms von anderen Läsionen, dass bei der Beurteilung von Leberläsionen generell eine Kombination aus hepatobiliärer Phase und dynamischer Untersuchung optimal ist, da nur dann genügend Information gewonnen werden können, um eine Läsion klar einzuordnen.

Dies wiederum bedeutet, dass rein hepatobiliäre Kontrastmittel, mit welchen keine dynamischen Bilder gemacht werden können, von deutlich weniger Nutzen sind, da fundamentale Beobachtungen, wie zum Beispiel die Hypervaskularisation einer Läsion oder ein frühes Auswaschen des Kontrastmittels in der portalvenösen Phase, nicht gemacht werden können. Dementsprechend besteht ein deutlicher Vorteil von Gadolinium-BOPTA gegenüber Mn-DPDP, einem rein hepatobiliären Kontrastmittel welches nicht als Bolus appliziert werden kann (KETTRITZ, 1996).

Obwohl nur wenige Studien mit anderen leberspezifischen Kontrastmitteln zur Differenzierung zwischen FNH und Leberzelladenom publiziert sind, ist der generelle Konsens dieser Publikationen doch eine eher eingeschränkte Fähigkeit bei der Differentialdiagnose einer FNH von einem Leberzelladenom. Speziell beim Einsatz von Mangan-DPDP wird berichtet, dass sowohl die fokale noduläre Hyperplasie als auch das Leberzelladenom ein im Vergleich zum normalen Lebergewebe vermehrtes Enhancement in der hepatobiliären Phase nach Kontrastmittelgabe zeigen (COFFIN, 1999; KING, 2002), wobei dies wohl am ehesten dadurch bedingt ist, dass freies Mangan und Mangan in Bindung an Serumproteine relativ unspezifisch über Oberflächenproteine von den Leberzellen aufgenommen wird. Dies geschieht offensichtlich unabhängig davon, ob die Leberzelle Anschluß an das biliäre System besitzt oder nicht, wie auch unabhängig davon, ob spezifische Transportmechanismen vorliegen, da auch mehr als fünfzig Prozent der hepatozellulären Karzinome das Kontrastmittel aufnehmen. Diese Beobachtung erklärt sich am ehesten aus der Tatsache, dass Mangan eine toxische Substanz darstellt, die von den Leberzellen nach Bindung an Proteine aus dem Blutstrom eliminiert wird. Das zirkulierende freie Mangan erklärt auch die Beobachtung, dass es nach intravenöser Gabe von Mn-DPDP zu einem starken Enhancement des Pankreasparenchyms und des Herzmuskels kommt.

Ähnlich schwierig ist die Differentialdiagnose mit superparamagnetischen Eisenoxid-Partikeln. Bei diesen kommt es zu einem relativ großen Überlappen der Befunde im Sinne einer Kontrastmittelaufnahme durch Kupffer-Zellen. Sowohl in fokalen nodulären Hyperplasien als auch in Leberzelladenomen finden sich Makrophagen, wobei in Leberzelladenomen häufig diese eine defiziente Funktion zeigen. Umgekehrt gibt es aber auch fokale noduläre Hyperplasien, welche eine nur geringe Kontrastmittelaufnahme durch die Makrophagen innerhalb der Läsion zeigen, wodurch letztendlich in einer großen Zahl der Fälle ähnliche bildgebende Befunde auftreten (VOGL, 1996; BEETS-TAN, 1998). Des Weiteren ist es bei beiden Substanzen primär schon

schwierig die FNH oder das Leberzelladenom überhaupt in Betracht zu ziehen, da klassischerweise sowohl mit Mn-DPDP als auch mit ultrakleinen Eisenoxid-Partikeln keine dynamische Untersuchung der Leber möglich ist und dementsprechend über den Vaskularisationsgrad, d.h. ob es sich um eine hypervaskularisierte Läsion handelt, keine Aussagen gemacht werden können. Neuere Formulierungen von superparamagnetischen Eisenoxid-Partikeln lassen sich zwar nun auch als Bolus injizieren, jedoch zeigen erste Studien, dass der T1-Effekt dieser Kontrastmittel im Rahmen der Anflutungsuntersuchung zu schwach ausgeprägt ist, um verlässlich hypervaskularisierte Läsionen von Läsion mit einer nur schwach ausgeprägten Vaskularisation zu differenzieren.

Im Rahmen dieser Studie liegen zur Differenzierung von Leberzelladenomen und FNHs mittels dieser verschiedenen Kontrastmittel insgesamt drei Patienten mit 4 Leberzelladenomen und drei Patienten mit Leberzelladenomatose vor, bei welchen in separaten Untersuchungen Gadolinium-BOPTA, Mn-DPDP und superparamagnetische Eisenoxid-Partikel injiziert wurden. Hierbei zeigten alle Adenome eine Kontrastmittelaufnahme nach Gabe von Mn-DPDP und waren entweder isointens oder leicht hyperintens im Vergleich zum normalen Lebergewebe in der hepatobiliären Phase der Kontrastmittelausscheidung und dementsprechend nicht differenzierbar von fokalen nodulären Hyperplasien. Nach Gabe von superparamagnetischen Eisenoxid-Partikeln waren die Leberzelladenome entweder isointens oder hyperintens in Abhängigkeit von der Anwesenheit von Kupffer-Zellen und deren Aktivität, so dass auch hier keine verlässliche Differenzierung zur fokalen nodulären Hyperplasie möglich war.

Einschränkend ist bei der aktuellen Studie auf einige Limitationen einzugehen, obwohl dies die Aussage, in wie weit Leberzelladenome und fokale noduläre Hyperplasien verlässlich in Bildern in der hepatobiliären Phase der Kontrastmittelausscheidung nach Gabe von Gadolinium-BOPTA differenziert werden können, nur geringfügig einschränkt. Eine Limitation besteht darin, dass histologische Ergebnisse nicht für alle Herde einer fokalen nodulären Hyperplasie vorhanden sind. Hierbei ist jedoch anzumerken, dass histologische Verifikationen bei typischen fokalen nodulären Hyperplasien, auch bereits bei Untersuchungen mit lediglich extrazellulär verteilten Gd-Chelaten in der dynamischen Phase der Kontrastmittelanflutung, in der klinischen Routine nicht mehr durchgeführt werden. Zeigen sich hypervaskularisierte Läsionen mit einer typischen zentralen Narbe, welche in der equilibrium Phase Kontrastmittel

aufnimmt, ist heutzutage keine histologische Verifikation mehr notwendig. Umso mehr gilt dies für Länder in welchen Gadolinium-BOPTA inzwischen zugelassen ist. Hier erfolgt eine histologische Verifikation auch in solchen Läsionen nicht mehr, welche keine typische zentrale Narbe zeigen aber in der hepatobiliären Phase der Kontrastmittelausscheidung iso- oder hyperintens zum umliegenden Lebergewebe zur Darstellung kommen (GRAZIOLI, 2001). Voraussetzung ist hier natürlich, dass es sich nicht um einen Patienten mit einer Zirrhoseleber handelt. Liegt eine zentrale Narbe vor, zeigt die Läsion eine Hypervaskularisation und eine Isointensität bzw. Hyperintensität in der hepatobiliären Phase der Kontrastmittelausscheidung, gilt dieses aktuell von Seiten der Datenlage in der Literatur mit hoher Wahrscheinlichkeit als beweisend für eine Läsion im Sinne einer fokalen nodulären Hyperplasie. In der vorliegenden Studie wurde, wenn typische Befunde sowohl in der dynamischen Kontrastmitteluntersuchung, in den nativen Aufnahmen und in den Aufnahmen der hepatobiliären Phase vorlagen, bei FNHs auf eine Biopsie verzichtet, da von ethischer Seite her das Risiko einer Biopsie, speziell in Hinblick auf das in der Routinediagnostik durchgeführte klinische Vorgehen, nicht gerechtfertigt gewesen wäre.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Studie, dass eine hochspezifische Differenzierung zwischen fokalen nodulären Hyperplasien und Leberzelladenomen bzw. Herden einer Leberzelladenomatose in der hepatobiliären Phase der Kontrastmittelausscheidung nach Gabe von Gadolinium-BOPTA in der T1-gewichteten MRT möglich ist. Leberzelladenome bzw. Herde einer Leberzelladenomatose stellen sich in der hepatobiliären Phase der Kontrastmittelausscheidung nach Gabe von Gadolinium-BOPTA deutlich hypointens zum umliegenden normalen Leberparenchym dar. Dies sollte als Diagnosekriterium in der Form angesehen werden, dass es sich hierbei mit hoher Wahrscheinlichkeit um Läsionen handelt, die einem primär chirurgischen Procedere unterzogen werden sollten. Umgekehrt zeigen fokale noduläre Hyperplasien eine Isointensität bis hin zur Hyperintensität in der hepatobiliären Phase der Kontrastmittelausscheidung nach Gd-BOPTA, was anzeigt, dass diese Läsionen benigne sind und ein konservativer Ansatz für das Patientenmanagement gerechtfertigt erscheint.

Das Enhancement der Läsionen in der dynamischen Phase der Kontrastmittelanflutung gibt zusätzliche Informationen über die arterielle Hypervaskularisation der beiden Läsionstypen, sowohl der FNH als auch der Leberzelladenome. Im Fall der Le-

berzelladenome ermöglicht die dynamische Kontrastmitteluntersuchung dabei eine weitere Differenzierung dieser Läsionen von echten hypovaskularisierten, malignen Leberherden.

Weiterführende Arbeiten sind notwendig um den genauen Mechanismus der Kontrastmittelaufnahme weiter zu untersuchen, da scheinbar auch zwischen Gadolinium-BOPTA und Gd-EOB-DTPA Unterschiede in der Aufnahme bestehen. Erste Erfahrungen mit Gd-EOB-DTPA zeigen, dass dieses Kontrastmittel wohl ein Enhancement sowohl von FNHs als auch Leberzelladenomen zeigt, was darauf hindeutet, dass Gd-EOB-DTPA andere Transportmechanismen nutzt als Gadolinium-BOPTA. Des Weiteren müssen Untersuchungen an größeren, nicht vorselektionierten Studienkollektiven zeigen, in wieweit die Daten dieser Arbeit sich in einem echten klinischen Nutzen umsetzen lassen. In der vorliegenden Arbeit lag primär eine Vorselektion der Patienten im Sinne von Patienten mit hypervaskularisierten Läsionen vor. In einer nicht vorausgewählten Gruppe ist nun zu zeigen welche Vorteile im Patientenmanagement sich aus unseren Beobachtungen ergeben.

## 9 Literaturverzeichnis

1. Aicher KP, Laniado M, Kopp AF, Grönewäller, E, Duda SH, Claussen CD (1993) Mn-DPDP-enhanced MR imaging of malignant liver lesions: efficacy and safety in 20 patients. *Journal of magnetic resonance imaging (JMRI)* 3: 731-737
2. Bartolozzi C, Lencioni R, Paolicchi A, Moretti M, Armillotta N, Pinto F (1997) Differentiation of hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia of the liver: comparison of power Doppler imaging and conventional color Doppler sonography. *Eur Radiol* 7:1410–1415
3. Becker YT, Raiford DS, Webb L, Wright JK, Chapman WC, Pinson CW (1995) Rupture and hemorrhage of hepatic focal nodular hyperplasia. *Am Surg* 61:210–214
4. Beets-Tan RG, Van Engelshoven JM, Greve JW (1998) Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia: MR findings with superparamagnetic iron oxide-enhanced MRI. *Clin Imaging* 22:211–215
5. Bioulac-Sage P, Balabaud C, Wanless IR (2001) Diagnosis of focal nodular hyperplasia: not so easy. *Am J Surg Pathol* 25:1322–1325
6. Boulahdour H, Cherqui D, Charlotte F, Rahmouni A, Dhumeaux D, Zafrani ES, Meignan M (1993) The hot spot hepatobiliary scan in focal nodular hyperplasia. *J Nucl Med* 34:2105–2110
7. Cavagna FM, Maggioni F, Castelli PM, Daprà M, Imperatori LG, Lorusso V, Jenkins BG (1997) Gadolinium chelates with weak binding to serum proteins. *Invest Radiol* 32:780–796
8. Caudana R, Morana G, Pirovano GP, Nicoli N, Portuese A, Spinazzi A, Di Rito R, Pistolesi GF (1996) Focal malignant hepatic lesions: MR imaging enhanced

with gadolinium benzyloxypropionictetra-acetate (BOPTA) – preliminary results of phase II clinical application. *Radiology* 199:513–520

9. Charny CK, Jarnagin WR, Schwartz LH, Frommeyer HS, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH (2001) Management of 155 patients with benign liver tumours. *Br J Surg* 88: 808–813
10. Chen MF (2000) Hepatic resection for benign tumours of the liver. *J Gastroenterol Hepatol* 15:587–592
11. Cherqui D, Rahmouni A, Charlotte F, Boulahdour H, Metreau J-M, Meignan M, Fagniez P-L, Zafrani E-S, Mathieu D, Dhumeaux D (1995) Management of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma in young women: a series of 41 patients with clinical, radiological, and pathological correlations. *Hepatology* 22:1674–1681
12. Chiche L, Dao T, Salamé E, Galais MP, Bouvard N, Schmutz G, Rousselot P, Bioulac-Sage P, Ségol P, Gignoux M (2000) Liver adenomatosis: reappraisal, diagnosis, and surgical management—eight new cases and review of the literature. *Ann Surg* 231:74–81
13. Chung KY, Mayo-Smith WW, Saini S, Rahmouni A, Golli M, Mathieu D (1995) Hepatocellular adenoma: MR imaging features with pathologic correlation. *Am J Roentgenol* 165:303–308
14. Coffin CM, Diche T, Mahfouz A-E, Alexandre M, Caseiro-Alves F, Rahmouni A, Vasile N, Mathieu D (1999) Benign and malignant hepatocellular tumors: evaluation of tumoral enhancement after mangafodipir trisodium injection on MR imaging. *Eur Radiol* 9:444–449
15. Danet I-M, Semelka RC, Leonardou P, Braga L, Vaidean G, Woosley JT, Kanematsu M (2003) Spectrum of MRI appearances of untreated metastases of the liver. *Am J Roentgenol* 181:809–817

16. De Carlis L, Pirotta V, Rondinara G, Sansalone CV, Colella G, Maione G, Slim AO, Rampoldi A, Cazzulani A, Belli L, Forti D (1997) Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia: diagnosis and criteria for treatment. *Liver Transpl Surg* 3:160–165
17. De Haen C, Cabrini M, Akhnana L, Ratti D, Calabi L, Gozzini L (1999) Gadobenate dimeglumine 0.5M solution for injection (Multi-Hance): pharmaceutical formulation and physicochemical properties of a new magnetic resonance imaging contrast medium. *J Comput Assist Tomogr* 23(suppl 1):S161–S168
18. Foster JH, Berman MM (1994) The malignant transformation of liver cell adenomas. *Arch Surg* 129:712–717
19. Freeman RV, O'Donnell M, Share D, Meengs WL, Kline-Rogers E, Clark VL, DeFranco AC, Eagle KA, McGinnity JG, Patel K, Maxwell-Eward A, Bondie D, Moscucci M (2002) Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol* 90:1068-1073
20. Grazioli L, Federle MP, Ichikawa T, Balzano E, Nalesnik M, Madariaga J (2000) Liver adenomatosis: clinical, histopathologic, and imaging findings in 15 patients. *Radiology* 216:395–402
21. Grazioli L, Morana G, Caudana R, Benetti A, Portolani N, Talamini G, Colombari R, Pirovano G, Kirchin MA, Spinazzi A (2000) Hepatocellular carcinoma: correlation between gadobenate dimeglumine-enhanced MRI and pathologic findings. *Invest Radiol* 35:25–34
22. Grazioli L, Morana G, Federle MP, Brancatelli G, Testoni M, Kirchin MA, Menni K, Olivetti L, Nicoli N, Procacci C (2001) Focal nodular hyperplasia: morphological and functional information from MR imaging with gadobenate dimeglumine. *Radiology* 221:731–739

23. Grazioli L, Federle MP, Brancatelli G, Ichikawa T, Olivetti L, Blachar A (2001) Hepatic adenomas: imaging and pathologic findings. *RadioGraphics* 21:877–892
24. Gyorffy EJ, Bredfeldt JE, Black WC (1989) Transformation of hepatic cell adenoma to hepatocellular carcinoma due to oral contraceptive use. *Ann Intern Med* 110: 489–490
25. Heiken JP, Brink JA, Vannier MW (1993) Spiral (helical) CT. *Radiology* 189: 647-656
26. Herman P, Pugliese V, Machado MAC, Montagnini AL, Salem MZ, Bacchella T, D'Albuquerque LAC, Saad WA, Machado MCC, Pinotti HW (2000) Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia: differential diagnosis and treatment. *World J Surg* 24:372–376
27. Horton KM, Bluemke DA, Hruban RH, Soyer P, Fishman EK (1999) CT and MR imaging of benign hepatic and biliary tumors. *RadioGraphics* 19:431–451
28. Hytioglou P, Theise ND (1998) Differential diagnosis of hepatocellular nodular lesions. *Semin Diagn Pathol* 15:285–299
29. Ichikawa T, Federle MP, Grazioli L, Nalesnik M (2000) Hepatocellular adenoma: multiphasic CT and histopathologic findings in 25 patients. *Radiology* 214:861-868
30. Kadoya M, Matsui O, Takashima T, Nonomura A (1992) Hepatocellular carcinoma: correlation of MR imaging and histopathologic findings. *Radiology* 183:819–825
31. Kettritz U, Schlund JF, Wilbur K, Eisenberg LB, Semelka RC (1996) Comparison of gadolinium chelates with manganese-DPDP for liver lesion detection and characterization: preliminary results. *Magn Reson Imaging* 14:1185–1190

32. King LJ, Burkill GJ, Scurr ED, Vlavianos P, Murray-Lyons I, Healy JC (2002) Mn-DPDP enhanced magnetic resonance imaging of focal liver lesions. *Clin Radiol* 57:1047–1057
33. Kirchin MA, Pirovano G, Venetianer C, Spinazzi A (2001) Safety assessment of gadobenate dimeglumine (MultiHance®): Extended clinical experience from phase I studies to post-marketing surveillance. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 14 (3): 281-294
34. Kirchin M, Pirovano G, Spinazzi A (1998) Gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA): an overview. *Invest Radiol* 33:798–809
35. Leen E, Moug SJ, Horgan P (2004) Potential impact and utilization of ultrasound contrast media. *European Radiology, Suppl.* 14 (8): P16-P24
36. Leese T, Farges O, Bismuth H (1988) Liver cell adenomas: 12 years' surgical experience from a specialist hepato-biliary unit. *Ann Surg* 208:558–564
37. Liang KY, Zeger SL (1986). Longitudinal Data Analysis using Generalized Linear Models. *Biometrika* 73, 13-22
38. Libbrecht L, De Vos R, Cassiman D, Desmet V, Aerts R, Roskams T (2001) Hepatic progenitor cells in hepatocellular adenomas. *Am J Surg Pathol* 25:1388–1396
39. Miller WJ, Dodd GD 3rd, Federle MP, Baron RL (1992) Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: imaging findings with pathologic correlation. *Am J Roentgenol* 159:53–57
40. Molina EG, Schiff ER (1999) Benign solid lesion of the liver. In: Schiff's diseases of the liver. 8th ed. Vol II. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven 1254–1257

41. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. (1999) Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Eur Radiology* 9:1602-1613
42. Nagorney DM (1995) Benign hepatic tumors: focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *World J Surg* 19:13–18
43. Nguyen BN, Flejou JF, Terris B, Belghiti J, Degott C (1999) Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. *Am J Surg Pathol* 23: 1441–1454
44. Niendorf HP, Haustein J, Cornelius I, Alhassan A, Claub W (1991) Safety of gadolinium-DTPA: Extended clinical experience. *Magnetic Resonance in Medicine* 22 (2): 222-228
45. Pascolo L, Petrovic S, Cupelli F, Bruschi CV, Anelli PL, Lorusso V, Visigalli M, Uggeri F, Tiribelli C (2001) Abc protein transport of MRI contrast agents in canalicular rat liver plasma vesicles and yeast vacuoles. *Biochem Biophys Res Commun* 282:60–66
46. Pastor CM, Planchamp C, Pochon S, Lorusso V, Montet X, Mayer J, Terrier F, Vallée J-P (2003) Kinetics of gadobenate dimeglumine in isolated perfused rat liver: MR imaging evaluation. *Radiology* 229:119–125
47. Petersein J, Spinazzi A, Giovagnoni A, Soyer P, Terrier F, Lencioni R, Bartolozzi C, Grazioli L, Chiesa A, Manfredi R, Marano P, Van Persijn Van Meerten EL, Bloem JL, Petre C, Marchal G, Greco A, McNamara MT, Heuck A, Reiser M, Laniado M, Claussen C, Daldrup HE, Rummeny E, Kirchin MA, Pirovano G, Hamm B (2000) Evaluation of the efficacy of gadobenate dimeglumine in MR imaging of focal liver lesions: a multicenter phase III clinical study. *Radiology* 215:727–736
48. Pirovano G, Vanzulli A, Marti-Bonmati L, Grazioli L, Manfredi R, Greco A, Holzkecht N, Daldrup-Link HE, Rummeny E, Hamm B, Arneson V, Imperatori L,

- Kirchin MA, Spinazzi A (2000) Evaluation of the accuracy of gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging in the detection and characterization of focal liver lesions. *Am J Roentgenol* 175:1111–1120
49. Quايا E, Calliada F, Bertolotto M, Rossi S, Garioni L, Rosa L, Pozzi-Mucelli R (2004) Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: Diagnostic performance and confidence. *Radiology* 232 (2): 420-430
50. Quillin SP, Atilla S, Brown JJ, Borrello JA, Yu CY, Pilgram TK (1997) Characterization of focal hepatic masses by dynamic contrast-enhanced MR imaging: findings in 311 lesions. *Magn Reson Imaging* 15(3):275-85
51. Reddy KR, Kligerman S, Levi J, Livingstone A, Molina E, Franceschi D, Badalamenti S, Jeffers L, Tzakis A, Schiff ER (2001) Benign and solid tumors of the liver: relationship to sex, age, size of tumors, and outcome. *Am Surg* 67:173–178
52. Reimer P, Schneider G, Schima W (2004) Hepatobiliary contrast agents for contrast-enhanced MRI of the liver: Properties, clinical development and applications. *European Radiology* 14 (4) : 559-578
53. Schneider G, Grazioli L, Saini S (eds) (2003) Imaging of benign focal liver lesions. In: *MRI of the liver: imaging techniques, contrast enhancement, differential diagnosis*. Springer-Verlag, Milan, Italy
54. Semelka RC, Brown ED, Ascher SM, Patt RH, Bagley AS, Li W, Edelman RR, Shoenut JP, Brown JJ (1994) Hepatic hemangiomas: a multi-institutional study of appearance on T2-weighted and serial gadolinium-enhanced gradientecho MR images. *Radiology* 192: 401–406
55. Semelka RC, Martin DR, Balci C, Lance T (2001) Focal liver lesions: comparison of dualphase CT and multisequence multiplanar MR imaging including dynamic gadolinium enhancement. *J Magn Reson Imaging* 13:397–401

56. Shortell CK, Schwartz SI (1991) Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia. *Surg Gynecol Obstet* 173:426–431
57. Soyer P, Pocard M, Boudiaf M, Abitbol M, Hamzi L, Panis Y, Valleur P, Rymer R (2004) Detection of Hypovascular Hepatic Metastases at Triple-Phase Helical CT: Sensitivity of Phases and Comparison with Surgical and Histopathologic Findings. *Radiology* 231: 413-420
58. Spinazzi A, Lorusso V, Pirovano G, Taroni P, Kirchin M, Davies A (1998) MultiHance clinical pharmacology: biodistribution and MR enhancement of the liver. *Acad Radiol* 5(suppl 1):S86–S89
59. Spinazzi A, Lorusso V, Pirovano G, Kirchin MA (1999) Safety, tolerance, biodistribution and MR imaging enhancement of the liver with gadobenate dimeglumine. *Acad Radiol* 6:282–291
60. Tao LC. (1991) Oral contraceptive-associated liver cell adenoma and hepatocellular carcinoma: cytomorphology and mechanism of malignant transformation. *Cancer* 68:341–347
61. Terkivatan T, de Wilt JH, de Man RA, et al. Indications and long-term outcome of treatment for benign hepatic tumors: a critical appraisal. *Arch Surg* 2001 136: 1033–1038.
62. Vogl TJ, Hammerstingl R, Schwarz W, Mack MG, Müller PK, Pegios W, Keck H, Eibl-Eibesfeldt A, Hoelzl J, Woessmer B, Bergman C, Felix R (1996) Superparamagnetic iron oxide-enhanced versus gadolinium-enhanced MR imaging for differential diagnosis of focal liver lesions. *Radiology* 198:881–887
63. Wanless IR, Mawdsley C, Adams R (1985) On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatology* 5:1194–1200

64. Weimann A, Ringe B, Klempnauer J, Lamesch P, Gratz KF, Prokop M, Maschek H, Tusch G, Pichlmayr R (1997) Benign liver tumors: differential diagnosis and indications for surgery. *World J Surg* 21:983–990

## **10 Aus der Arbeit hervorgegangene Publikationen**

Grazioli L, Morana G, Kirchin MA, Schneider G (2005) Accurate differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatic adenoma at gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging: Prospective study. *Radiology* 236 (1) : 166-177

Evlampia A P, Semelka R C, Armao D, Woosley J T, Firat Z, Schneider G (2005) Hepatocellular adenomas in men: MRI findings in four patients. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 22: 258-264

Reimer P, Schneider G, Schima W (2004) Hepatobiliary contrast agents for contrast-enhanced MRI of the liver: Properties, clinical development and applications. *European Radiology* 14 (4) : 559-578

## 11 Danksagung

Prof. Dr. med. B. Kramann danke ich für die Vergabe des Themas und die guten Arbeitsbedingungen in seiner Klinik.

Frau Diane Wagner-Jochem gebührt besonderer Dank, da ohne ihren unermüdlichen Einsatz bei der Dokumentation der Daten und der Hilfe bei den klinischen Studien die Arbeit unmöglich gewesen wäre.

Den Mitarbeitern der AG Kernspintomographie, spezeill Herrn Dr. med. Peter Fries, Herrn Dr. med. Roland Seidel, Frau Tatjana Siemer, Herrn Khalil Handal und Frau Diana Mitric danke ich für die kollegiale und freundschaftliche Zusammenarbeit und den unermüdlichen Einsatz beim Umsetzen meiner Vorstellungen zur Leberbildung.

Meinen Eltern danke ich besonders für alle Unterstützung.

## 12 Curriculum vitae

Name: Dr. rer. nat. Karl Günther Schneider  
Geburtsdatum: 28. Februar 1963  
Geburtsort: Koblenz-Moselweiß, Deutschland  
Vater: Arnold Schneider, geb.: 24.08.1926  
Mutter: Renate Schneider (Geb. Tschertner), geb. 10.03.28  
Nationalität: Deutsch  
Familienstand: Verheiratet, 5 Kinder

### Schule und Universitäre Ausbildung

1973 - 1982 "Gymnasium am Rittersberg" in Kaiserslautern  
June, 24th 1982 Allgemeine Hochschulreife  
  
1982 - 1983 Grundwehrzeit

### Universitäre Ausbildung:

#### Biologiestudium

1983 - 1986 Biologiestudium an der Universität Kaiserslautern  
28. Februar 1992 Diplom in Biologie  
16. Februar 1994 Promotion zum Dr. rer. nat. im Fach Biologie

#### Medizinstudium:

1986 -1993 Medizinstudium an den Universitätskliniken des Saarlandes,  
Homburg/Saar

5. November 1992 3. Staatsexamen in Humanmedizin

12/1993 - 5/1994 AiP in der Abt. für Radiodiagnostik der Universitätskliniken des  
Saarlandes, Leiter: Prof. Dr. med. B. Kramann

20. Juni 1994      Approbation in Humanmedizin
- 06/1994 - 2/1995      Assistenzarzt in der Abt. für Radiodiagnostik der Universitätskli-  
niken des Saarlandes
- seit 1. März 1995      Oberarzt in der Abt. für diagnostische und interventionelle  
Radiologie,  
Arbeitsschwerpunkt: AG Kernspintomographie
- seit 8. Dez. 2003      Gastprofessur an der Ohio State University, Dept. of Radiology,  
Columbus, Ohio, USA

Homburg, 5. September 2005