

R. M. Hammerstingl¹ · W. Schwarz¹ · K. Hochmuth¹ · E. Staib-Sebler² · M. Lorenz² · T. J. Vogl¹

¹Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt am Main

²Institut für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt am Main

Kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie von Lebermetastasen: Positive versus negative Kontrastmittel

Zusammenfassung

Mit den Fortschritten in der onkologischen Leberchirurgie und den modifizierten interventionellen Therapiemöglichkeiten bei Lebermetastasen sind auch die Anforderungen an die bildgebende Diagnostik gestiegen. Die Entwicklung von Kontrastverstärkern für die MRT der Leber resultierte in verschiedenen Möglichkeiten mit dem gemeinsamen Ziel eines verbesserten Läsion-Leber-Kontrastes. Kontrastmittel in der MRT entfalten ihre Wirkung indirekt, indem sie auf die Relaxationszeiten einwirken. Für die Bildgebung der Leber können solche Kontrastmittel unterschieden werden, die den Extrazellulärraum beeinflussen, das hepatobiliäre System und das retikuloendotheliale System. Die beiden Erstgenannten resultieren in einem positiven Enhancement, die letzte Gruppe in einem negativen Enhancement. Positive Verstärker verbessern die Charakterisierung von Lebermetastasen durch die Möglichkeit der Anwendung dynamischer Sequenzprotokolle. Die Detektionsrate von Lebermetastasen zeigt sich bei hepatobiliären Kontrastmitteln im Vergleich zu nativen Schichtungen verbessert. Negative Verstärker, Eisenoxidpartikel dokumentieren einen verbesserten Tumor-Leber-Kontrast und damit eine gleich gute bzw. teilweise verbesserte Detektionsrate im Vergleich zu anderen bildgebenden Methoden wie CTAP bzw. Spiral-CT. Die Diffe-

renzialdiagnose von Lebermetastasen mittels eisenoxidverstärkter MRT erscheint möglich unter Einbeziehung der Morphologie in T2- und T1-Wichtung.

Schlüsselwörter

Kontrastmittel · Magnetische Resonanztomographie (MRT) · Lebermetastasen · Gadolinium-Chelate · Eisenoxide

Aufgrund ihrer zentralen Lage im portalen Stromgebiet stellt die Leber ein erstes Filterorgan für die hämatogene Metastasierung gastrointestinaler Tumoren dar. Insbesondere für das kolorektale Karzinom wurde das Phänomen der isolierten Lebermetastasierung bekannt. Das Vorhandensein von Lebermetastasen hat einen ausgeprägten Einfluss auf die Überlebensrate. Die Leber ist das Schlüsselorgan im Prozess der Metastasierung und wird selbst zum Ausgangspunkt der weiteren Metastasierung. Die Therapie von Lebermetastasen hat sich entscheidend weiterentwickelt. In den letzten 20 Jahren etablierte sich mit der Verbesserung der Operationstechniken

und damit verbunden einer Senkung der Operationsletalität eine zunehmend aggressive chirurgische Therapie mit potenziell kurativer Zielsetzung in der Behandlung von Lebermetastasen [38]. Die neo- und adjuvanten regionalen Chemotherapien als auch die interventionellen Therapiemöglichkeiten im Verlauf der Metastasierung wurden weiterentwickelt [25].

Eine genaue bildgebende Diagnostik zur verbesserten Therapieplanung präoperativ als auch im weiteren Follow-up ist von großer Bedeutung. Da Metastasen meist multifokal auftreten, ist die Frage nach der genauen Anzahl der Lebermetastasen, die exakte anatomische Lokalisation (Segmentbezeichnung und Lagebeziehung zu den Gefäßen) als auch die genaue Differenzialdiagnose gegenüber benignen Läsionen für die Resektabilität wesentlich. Das Volumen des gesunden Restparenchyms ist bei ausgedehnten Operationen von entscheidender Wichtigkeit.

Renate M. Hammerstingl
MD, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie,
Johann-Wolfgang-Goethe-Universität,
ZRAD Haus 23 A, Theodor-Stern-Kai 7,
60590 Frankfurt am Main

R. M. Hammerstingl · W. Schwarz
K. Hochmuth · E. Staib-Sebler · M. Lorenz
T. J. Vogl

Contrast-enhanced MRI of liver metastases: positive versus negative contrast agents

Abstract

The development in oncologic liver surgery as well as modified interventional therapy strategies of the liver have resulted in improved diagnostic imaging. The evolution of contrast agents for MR imaging of the liver has proceeded along several different paths with the common goal of improving liver-lesion contrast. In MRI contrast agents act indirectly by their effects on relaxation times. Contrast agents used for hepatic MR imaging can be categorized in those that target the extracellular space, the hepatobiliary system, and the reticuloendothelial system. The first two result in a positive enhancement, the last one in a negative enhancement. Positive enhancers allow a better characterization of liver metastases using dynamic sequence protocols. Detection rate of liver metastases is increased using hepatobiliary contrast-enhanced MRI compared to unenhanced MRI. Negative enhancers, iron oxide particles, significantly increase tumor-to-liver contrast and allow detection of more lesions than other diagnostic methods. Iron-oxide enhanced MRI enables differential diagnosis of liver metastases comparing morphologic features using T2 and T1-weighted sequences.

Keywords

Contrast agents · Magnetic resonance (MR) · Liver metastases · Gadolinium-chelates · Iron oxides

Bildgebende Verfahren

In der Diagnostik von fokalen Leberläsionen sind Ultraschall und Spiral-CT als Screeningmodalitäten anerkannt. Diese Verfahren ermöglichen nichtinvasiv mit einer hohen Sensitivität die Detektion fokaler Leberläsionen bei etwas geringerer Spezifität bzgl. der Differenzialdiagnose von Lebertumoren.

Im prätherapeutischen Staging hepatischer Läsionen liefern biphasische Spiral-CT, CTAP und MRT detaillierte Information bzgl. der segmentalen Anatomie mit einer ausgezeichneten Abgrenzung von topographischen Details des vaskulären, biliären Systems und extrahepatischer Strukturen.

Native MRT-Bildgebung der Leber stützt sich auf qualitative Information bzgl. der Morphologie fokaler Leberläsionen durch die Verwendung von T2- und T1-gewichteten Sequenzen als auch Protonendichte. Neuere schnelle Sequenzen wie Gradientenecho, Turbo-spinecho als auch verbesserte Techniken wie Fettsättigung und Opposed-phase-Bildgebung sind heutzutage der nichtinvasive Standard in der MRT-Diagnostik der Leber. Trotz dieser technischen Verbesserungen und Entwicklungen ist die nichtkontrastverstärkte MRT in der Diagnostik von fokalen Lebererkrankungen teilweise eingeschränkt aufgrund von schlechtem Kontrast und Abgrenzung zwischen Läsion und Lebergewebe. Eine Überschneidung im morphologischen Verhalten benignen und malignen Lebertumoren durch verschiedene Pulssequenzen stellt ein Problem dar. Eine Vielzahl von Kontrastmitteln, extrazel-

Tabelle 2

Quantitative MRT-Kriterien

- ▶ Anzahl der Läsionen
- ▶ Anzahl der betroffenen Lebersegmente
- ▶ Größe der Läsionen
- ▶ Ausdehnung größte/kleinste Läsion
- ▶ S/N-Ratio
- ▶ C/N-Ratio
- ▶ Prozentuales Enhancement
- ▶ Prozentualer Signalintensitätsverlust

luläre, hepatobiliäre und gewebespezifische, sind in klinischen Studien evaluiert wurden, um das diagnostische Potenzial bzgl. der Differenzialdiagnose aber auch der Detektion fokaler Leberläsionen für die MRT zu erhöhen.

MRT-Protokolle und technische Entwicklungen

Die diagnostische Qualität der MR-Bildgebung wird durch folgende Faktoren im Wesentlichen beeinflusst: Die relative T1- und T2-Relaxationszeit von Läsion und Leber, die verwendete Pulssequenz und das Vorhandensein von Artefakten. Die ersten beiden Faktoren können durch eine geeignete Sequenzwahl und durch spezielle Kontrastmittel beeinflusst werden. Der dritte Faktor hängt von der technischen Ausstattung des MRT-Gerätes, der Stärke des Magnetfeldes und der verfügbaren Software ab.

Das Sequenzprotokoll für die bildgebende MRT-Diagnostik der Leber beinhaltet konventionelle T2- und T1-gewichtete Spinecho-Sequenztechniken. Hierbei stellten v. a. die Herzbewegung, Atemexkursionen, Gefäßpulsation und die Darmperistaltik, also Bewegungsartefakte, ein Problem dar. Mit der Einführung von Bewegungskompensationsverfahren, wie z. B. Flussrephasierung, atemexkursionsgesteuerte Phasenkodierung und Verwendung von Vorsättigungspulsen erfuhren diese Sequenzen eine entscheidende Steigerung der Bildqualität [9]. Die dadurch entstandene Messzeitverlängerung stellte ein zusätzliches Problem dar. Um sowohl Bewegungsartefakte zu verringern als auch die Messzeit zu verkürzen, wurden schnelle Sequenzen, wie z. B. das Gradientenechoverfahren, entwickelt. Mittels eines einzigen Sequenzblockes wird die gesamte Leber in

Tabelle 1

Qualitative MRT-Kriterien

▶ Struktur des Leberparenchyms

Fibrosierungen

- Knotige Veränderungen
- Hypertrophierung von Segmenten
- Leberoberfläche

▶ Homogenität/Form der Läsion

▶ Binnenstruktur

- Nekrose
- Zentrale Narbe
- Kapsel

▶ Kontrastmittelenhancement

- Peripherie/Zentrum

Tabelle 3

Quantitative MRT-Kriterien

C/N (contrast-to-noise) Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis

$$C/N = \frac{SI_{\text{Läsion}} - SI_{\text{Leber}}}{SI_{\text{Hintergrund}}}$$

PE (percentage enhancement) Prozentuales Enhancement

$$PE = \frac{SI_{\text{postkontrast}} - SI_{\text{präkontrast}}}{SI_{\text{präkontrast}}} \times 100$$

PSIL (percentage signal intensity loss) Prozentualer Signalverlust

$$PE = \frac{SI_{\text{postkontrast}} - SI_{\text{präkontrast}}}{SI_{\text{präkontrast}}} \times 100 \times (-1)$$

Atemanhaltetechnik untersucht [10, 29]. An neueren MRT-Geräten haben sich diese schnellen Sequenzprotokolle, wie Turbospinecho, HASTE-, True-FISP-Verfahren und schnellere Gradientenechosequenzen, in der klinischen MRT-Diagnostik der Leber in den letzten Jahren etabliert [6, 34, 60]. In der klinischen Evaluierung befindet sich z. Z. die Verwendung der EPI-Sequenzen aufgrund von derzeit noch zu starker Artefaktbildung [60]. Die Verwendung von T2-gewichteten Doppelphecho-Sequenzen und Techniken wie Fettunterdrückung als auch Opposed-Phase-Verfahren zeigen Vorteile für die Detektion aber auch Gewebecharakterisierung in der MRT [21].

Probleme der schnellen Bildgebung sind das reduzierte Signal zu Rauschen und das reduzierte Kontrast zu Rauschen, und somit eine Verschlechterung der Bildqualität. Um diesem entgegen zu wirken, wurden Spezialspulen entwickelt, Oberflächenspulen, die eine höhere Signalempfindlichkeit besitzen und dadurch zu einer Steigerung des Signals, einer Reduzierung des Bildrauschens und insgesamt zu einer Zunahme des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses führen. Die Anwendung dieser Spulen erscheint für die heutige MRT-Bildgebung der Leber obligat [6, 19].

Kontrastverstärkte MRT-Bildgebung

Die Voraussetzung für eine optimale Erkennbarkeit bzw. Detektion von Leber-

tumoren ist ein möglichst hoher Kontrast zwischen der Leberläsion und dem umgebenden Lebergewebe und damit ein gutes Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis. Neben der technischen Weiterentwicklung der MRT lässt auch die Entwicklung von MRT-Kontrastmitteln für die Diagnostik der Leber eine deutliche Verbesserung der Erkennbarkeit fokaler Leberläsionen erwarten [5, 42]. Eine Vielzahl quantitativer und qualitativer Kriterien wird für die kontrastmittelverstärkte MRT der Leber verwendet, um die Diagnostik fokaler Leberläsionen zu verbessern.

Qualitative Kriterien

Homogenität und Form der Läsion werden beurteilt, das Vorhandensein oder Fehlen morphologischer Zeichen wie Nekrose, zentrale Narbe, Kapsel und das spezielle Kontrastmittelverhalten. Die genaue Evaluierung von Peripherie und Zentrum liefert Zusatzinformationen für die Charakterisierung von Lebertumoren und erfolgt im Vergleich von Schichtungen prä- und postkontrast (Tabelle 1).

Quantitative Kriterien

Hierbei sind Anzahl und Größe der Läsionen, ihre anatomische Zuordnung und die betroffenen Lebersegmente von Bedeutung. Des weiteren können Größen wie S/N (Signal zu Rauschen), C/N (Kontrast zu Rauschen), prozentuales

Enhancement und prozentualer Signalintensitätsverlust errechnet werden (Tabelle 2, 3). Die Signalintensitäten werden mittels Region-of-interest (ROI) für Läsion und normales Lebergewebe bestimmt. Für Läsionen mit zystischer Komponente oder Nekrosezone sollte die Messung im soliden Anteil des Tumors erfolgen, außerhalb von Strukturen wie Kapsel und Narbe. Größere Lebergefäße und Portaläste müssen vermieden werden. Zum Vergleich von nativen und kontrastmittelverstärkten Schichten sollte die ROI prä- und postkontrast möglichst identisch positioniert werden.

Pathophysiologie – Vaskularität

Die genaue Beschreibung der Pharmakokinetik von Kontrastmitteln wird durch die anatomischen Eigenschaften des Lebergewebes, aber auch der Lebertumoren bestimmt, die die Aufnahme und die Eliminierung der Kontrastmittel beeinflussen.

Die Leber wird über 2 Blutkreisläufe versorgt: zum einen zu ca. 25% über die A. hepatica, zum anderen zu ca. 75% über das Pfortadersystem. Die arterielle und portalvenöse Blutversorgung wird auf der Ebene der Sinusoide durchmischt. Das normale Leberparenchym wird nach einer intravenösen Kontrastmittelapplikation 2-mal durchströmt. Zunächst ca. 15–20 s nach Kontrastmittelgabe durch das kontrastierte Blut aus der A. hepatica mit einer geringen Kontrastierung, nach ca. 50–60 s über das kontrastverstärkte portalvenöse Blut mit einer starken Kontrastmittelanreicherung.

Fokale Läsionen der Leber werden im Gegensatz zum normalen Lebergewebe hauptsächlich von der A. hepatica und weniger von portalen Zuströmen

Tabelle 4

Fokale Leberläsionen – Kontrastierungsverhalten

- ▶ Zyste
- ▶ Hämangiom
- ▶ Hypervaskularisierter Tumor
 - Metastase, FNH, Adenom, HCC
- ▶ Peripher hypervaskularisierter Tumor
 - Metastase, CCC
- ▶ Hypovaskularisierter Tumor
 - Metastase, HCC, CCC, Lymphom

Tabelle 5
**Lebermetastasen –
 Vaskularisationsgrad**

- ▶ Hypervaskularisierte Läsionen**
 Neuroendokrine Tumoren (karzinoid)
 Insulinom, Gastrinom
 Phäochromozytom
 Schilddrüsenkarzinom
 Chorionkarzinom, Ovarialkarzinom
 Nierenzellkarzinom
 Adenokarzinom (Rim-Enhancement)
 Mammakarzinom (Rim-Enhancement)
 Melanom
 Sarkome
- ▶ Hypovaskularisierte Läsionen**
 Adenokarzinom
 (Gastrointestinaltrakt, Lunge)
 Mammakarzinom
 Plattenepithelkarzinom
 (HNO, Lunge, Anus)

versorgt. Sie besitzen einen unterschiedlichen Anteil an arteriellen Gefäßen. Der überwiegende Anteil fokaler Leberläsionen ist hypovaskularisiert mit einem niedrigen Anteil von zuströmenden Gefäßen. Im Gegensatz dazu liegt ein hoher Anteil an arteriellen Gefäßen bei hypervaskularisierten Läsionen vor. Das Kontrastmittelverhalten von Lebermetastasen wird ebenso wie das anderer Lebertumoren durch den Vaskularisationsgrad bestimmt (Tabelle 4 und 5).

Pathophysiologie – Spezifität

Das selektive Enhancement des Lebergewebes ist bedingt durch die selektive Aufnahme von Kontrastmitteln durch die Zellsysteme selbst: zum einen durch die Hepatozyten (hepatobiliäre Kontrastmittel), zum anderen durch die Kupffer-Sternzellen (retikuloendotheliale Kontrastmittel). Mit einer Halbwertszeit von 8–10 min werden 80% der applizierten SPIO vom retikuloendothelialen System (RES) der Leber und ca. 12% von der Milz aufgenommen.

Einteilung der Kontrastmittel

Die in der MRT verwendeten Kontrastmittel (KM) können zum einen unter besonderer Berücksichtigung der verschiedenen *Verteilungsräume* (Tabelle 6) in Anlehnung an die gebräuchliche Klas-

Tabelle 6
Kontrastmittel für die MRT

	<i>Nichtspezifische extrazelluläre Kontrastmittel</i>	<i>Leberspezifische KM</i>	
		<i>RES-spezifische</i>	<i>Hepatozyten-spezifische</i>
In klinischer Anwendung	Magnevist, Omniscan, ProHance, Dotarem, Gadovist, OptiMark	Endorem/Ferridex	MultiHance, Teslascan
Klinische Studien	–	Phase III B: Resovist, Phase III B: Sinerem	Phase III: Eovist

sifizierung der Röntgenkontrastmittel eingeteilt werden [5]:

Extrazelluläre KM verteilen sich nach intravenöser Applikation im Intra-vasalraum, diffundieren rasch in den interstitiellen Raum und werden fast ausschließlich über die Niere ausgeschieden.

Hepatobiliäre KM verhalten sich auf der einen Seite wie die extrazellulären KM. Ein unterschiedlich großer Anteil je nach Substanz wird jedoch direkt in die Hepatozyten aufgenommen und in der hepatobiliären Phase über das Gallenwegssystem ausgeschieden.

Retikuloendotheliale KM werden direkt in die Kupffer-Sternzelle der Leber aufgenommen und dort von Makrophagen phagozytiert und anschließend in den normalen Eisenpool überführt.

Eine weitere Möglichkeit der Einteilung ist die Unterscheidung in *nichtspezifische* und *leberspezifische* Kontrastmittel (s. Tabelle 6) für die MRT-Bildgebung der Leber [5, 48, 59].

Nichtspezifische Kontrastmittel sind die *extrazellulären Kontrastmittel*.

Leberspezifische sind auf der einen Seite die Gruppe der *hepatobiliären Kontrastmittel*, die selektiv vom Hepatozyten über Rezeptoren an der Zellober-

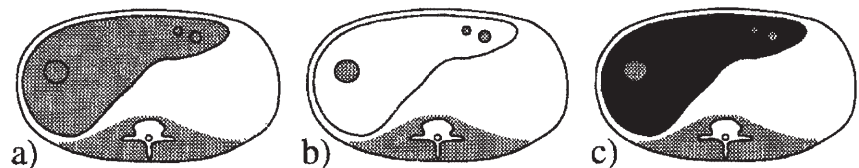
fläche aufgenommen werden. Auf der anderen Seite die Gruppe der gewebespezifischen Kontrastmittel, die *RES-Kontrastmittel*, kleine SPIO-Partikel, die sich direkt in den Lysosomen der Kupffer-Sternzelle anlagern.

Ein anderer Ansatz ist die Einteilung der MRT-Kontrastmittel nach ihrem Einfluss auf die *Signalintensität* in der Magnetresonanztomographie, durch Veränderungen der *T1- und/oder T2-Relaxationszeit* [24] (Abb. 1):

Zum einen sind die *positiven Signalverstärker* zu nennen, T1-gewichtete Kontrastmittel, die die Signalintensität anheben. Normales Lebergewebe kommt hyperintens in T1-Wichtung im Vergleich zu nativen Schichtungen zur Darstellung, Lebermetastasen stellen sich in der Spätphase hypointens ohne KM-Aufnahme dar. Positive Kontrastmittel reduzieren die T1-Relaxivität mehr als die T2-Relaxivität. In hohen Konzentration kann auch die T2-Relaxivität reduziert werden.

Zum anderen sind die *negativen Signalverstärker* zu nennen, T2-gewichtete Kontrastmittel, die die Signalintensität abschwächen. Normales Leberparenchym dokumentiert im Vergleich zu präkontrast mit verminderter Signalintensität, also hy-

Leberspezifische Kontrastmittel



Kontrast des normalen Leberparenchyms zu fokalen Leberläsionen

Abb. 1 ▲ Kontrastmittel für die MRT. a) ohne Kontrastverstärkung, b) positives Enhancement, c) negatives Enhancement

Tabelle 7

Sequenzprotokolle – Extrazelluläre KM

▶ T1-GRE	Localizer
▶ Turbo-T2/(T1w)	Referenzsequenz/Parenchym
▶ Turbo-T2w FS	Abgrenzung von Läsionen
Applikation von extrazellulärem KM – (i.v.-Bolus)	
▶ Dynamik (art/pv/venös)	T1-Wichtung: Vaskularität, Detektion/Charakterisierung
▶ T1-GRE	Vergleich mit nativen Schichten

Tabelle 8

Sequenzprotokolle – Hepatobiliäre KM

▶ T1-GRE	Localizer
▶ Turbo-T2(T1w)	Referenzsequenz/Parenchym
Applikation von hepatobiliären KM – (i.v.-Bolus)	
▶ Dynamik (art/pv/venös)	T1-Wichtung: Vaskularität, Detektion/Charakterisierung
▶ T1-GRE-Spätsequenz	Vergleich mit nativen Schichten, Abgrenzung von Läsionen

pointens. Metastasen sind hyperintens im Vergleich zum Lebergewebe ohne Zeichen einer KM-Aufnahme. Negative Kontrastmittel reduzieren üblicherweise die T₂-Relaxivität, bis zu einem gewissen Grade zeigen sie auch einen T₁-Effekt.

Positive Verstärker

Extrazelluläre Kontrastmittel

Extrazelluläre Kontrastmittel sind nicht-spezifische paramagnetische Substan-

zen. Sie besitzen dieselben pharmakokinetischen Eigenschaften wie die in der konventionellen Radiologie und in der Computertomographie verwendeten Kontrastmittel. Diese Substanzgruppe hat ein breites Indikationsspektrum. Neben anderen Indikationen werden sie in der Tumordiagnostik, bei entzündlichen und vaskulären Erkrankungen und auch in der kontrastverstärkten MR-Angiographie eingesetzt. Nach intravenöser Applikation verteilen sie sich rasch vom Intravasal- in den interstitiellen Raum.

Die Biodistribution ist nichtspezifisch, und die Ausscheidung erfolgt rasch und fast vollständig über die Nieren [39].

Gd-DTPA-Magnevist[®] (Gadopentate dimeglumine) (Schering, Germany) war das erste auf dem Markt befindliche MRT-Kontrastmittel für die klinische Anwendung. Es enthält einen paramagnetischen Metall-Ionen-Komplex, der eine positive Kontrastverstärkung erzeugt. Das Kontrastmittel hat eine Plasmahalbwertszeit von 90 min beim Menschen und hat keinen In-vivo-Metabolismus. Die Substanz wird fast vollständig über die Nieren innerhalb von 6 h ausgeschieden. Die übliche klinische Dosierung beträgt 0,1 mmol/kg KG. Es ist insgesamt sehr gut verträglich [32, 56, 57].

Andere Gadolinium-Chelate sind das *Gd-DOTA-Dotarem*[®] (Gadoterat-Meglumin) (Guerbet, France), *Gd-DTPA-BMA-Omniscan*[®] (Gadodiamid) (Nycomed, USA), *Gd-HP-DO₃A-Prohance*[®] (Gadoteridol) (Bracco, Italy), *Gd-DO₃A-butrol-Gadovist*[®] (Gadobutrol) (Schering, Germany) und *Gadoversetamid-Optimark*[®], (Mallinckrodt, USA). Omniscan[®], Prohance[®] und Gadovist[®] sind nichtionische Substanzen mit einer niedrigeren Osmolalität als Magnevist[®] und damit möglicherweise besseren Verträglichkeit für höhere Dosierungen und schnelle Bolusinjektionen [47, 49].

Eine zunächst für die Leberbildgebung als leberspezifisches, hepatobiliäres Kontrastmittel entwickelte Substanz, Gd-BOPTA-Gadobenat-MultiHance[®], wird fast vollständig über die Niere eli-

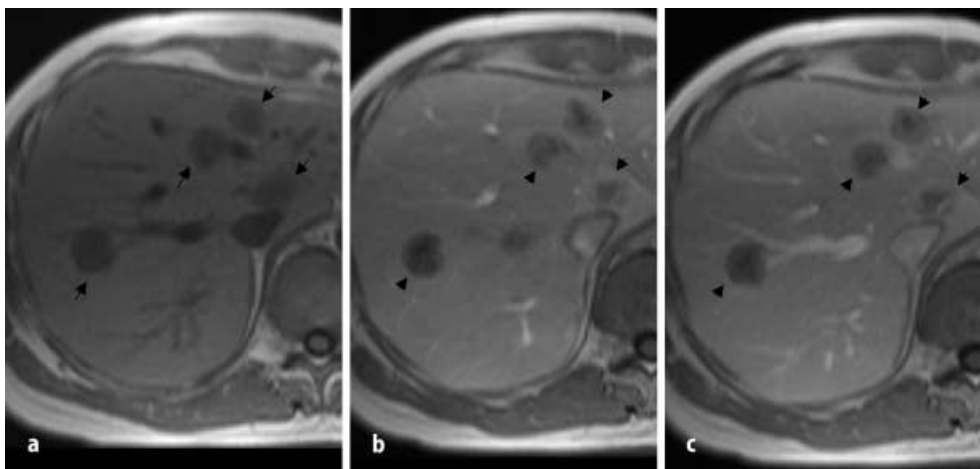


Abb. 2a–c ▲ Hypovaskularisierte Lebermetastase bei Kolonkarzinom. Dynamische T1w-GRE-Sequenz. Intravenöse Applikation von Gd-DTPA. a In Nativtechnik Dokumentation von 4 hypointensen Lebermetastasen (Pfeile) bei Zustand nach Kolonkarzinom. b In der arterielle Phase stellt sich ein Rim-Enhancement der peripheren Zone dar (Pfeile). c In der portalvenösen Phase noch diskrete periphere Kontrastmittelaufnahme (Pfeile) bei hypointensem Zentrum

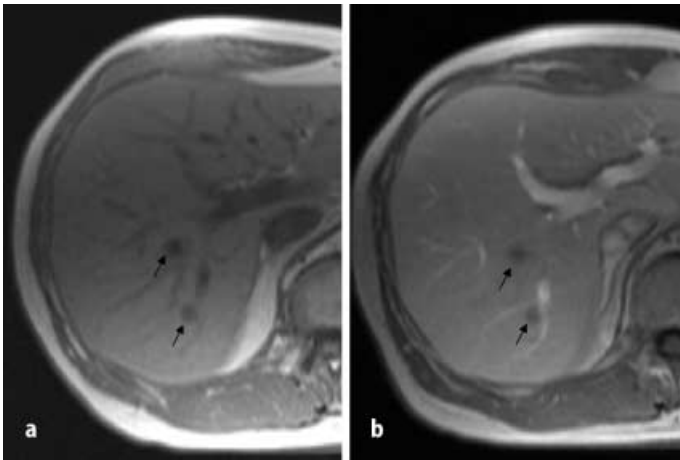


Abb. 3a,b ▲ Hypovaskularisierte Lebermetastase bei Kolonkarzinom. Statische T1w-GRE-Sequenz. Intravenöse Applikation von Gd-DTPA. a In der nativen Schichtung stellen sich 2 kleine hypointense Lebermetastasen im rechten Leberlappen dar (Pfeile). b In der statischen Phase nach 10 min zeigen sich die Läsionen mit hypointensem Zentrum ohne Rim-Enhancement diskret unschärfer im Randbereich als präkontrast (Pfeile)

minierte (ca. 96–98%) und ist damit auch als extrazelluläres Kontrastmittel zu verwenden [47].

Hepatobiliäre Kontrastmittel

Leberspezifische Kontrastmittel werden in kleineren Dosen als extrazelluläre Kontrastmittel appliziert, da sie direkt in der Leber akkumulieren. Hepatobiliäre Kontrastmittel sind Substanzen, die schnell aus dem Blut aufgenommen werden und sich über Rezeptoren an der Zelloberfläche in den Hepatozyten an-

lagern und dadurch ein selektives Enhancement der Leber bewirken. Funktionelle Informationen über die Leberfunktion können erlangt werden. Diese Kontrastmittel werden je nach Substanz über die Gallenwege als auch über das renale System ausgeschieden. Sie bewirken eine Steigerung der Signalintensität des normalen Lebergewebes in T1-Wichtung in der hepatobiliären Phase.

Gd-EOB-DTPA, Eovist® (Schering, Germany) ist eine lipophile Modifikation des Gd-DTPA mit hepatobiliärer Distribution. Es werden 47–57% biliär eli-

minierte. Die Anwendung erfolgt intravenös mittels einer Bolusinjektion. In höheren Dosen zeigt es einen den extrazellulären Substanzen vergleichbaren Effekt in der dynamischen Bildgebung [14, 53]. Diese Substanz befindet sich z. Z. in Phase III der klinischen Prüfung.

Gd-BOPTA-Gadobenat, MultiHance® (Bracco, Italy) ist ein neues lipophiles Chelat mit einer hepatobiliären Distribution. Die Eliminierung über die Galle ist mit 2–4% geringgradig anzusehen. Es wird intravenös in einer Dosierung von 0,1 mmol/kg KG (0,5 mol/l) im Bolus appliziert [54, 57].

Mn-DPDP-Mangafodipir, Teslascan® (Nycomed, USA) ist ein hepatobiliäres Kontrastmittel, das DPDP-gebundenes Mangan enthält. Dieses wird langsam im Plasma vom DPDP abgespalten. Freies Mangan gelangt über einen selektiven Transportmechanismus in die Leberzelle. Über einen unspezifischen Anionentransport wird aber auch gebundenes Mangan in die Hepatozyten aufgenommen, welches intrazellulär abgespalten wird. Im Plasma erfolgt die Dephosphorylierung von intaktem Mn-DPDP, welches zu ca. 20% renal ausgeschieden wird. Die Eliminierung von freiem Mangan erfolgt über das Gallenwegssystem, die Niere, aber auch über das Pankreas und die Magenschleimhaut. In der klinischen Anwendung erfolgt die Applikation von Mn-DPDP als langsame Kurzzeitinfusion [3, 11].

Die 3 hepatobiliären Kontrastmittel haben sich in der klinischen Prüfung

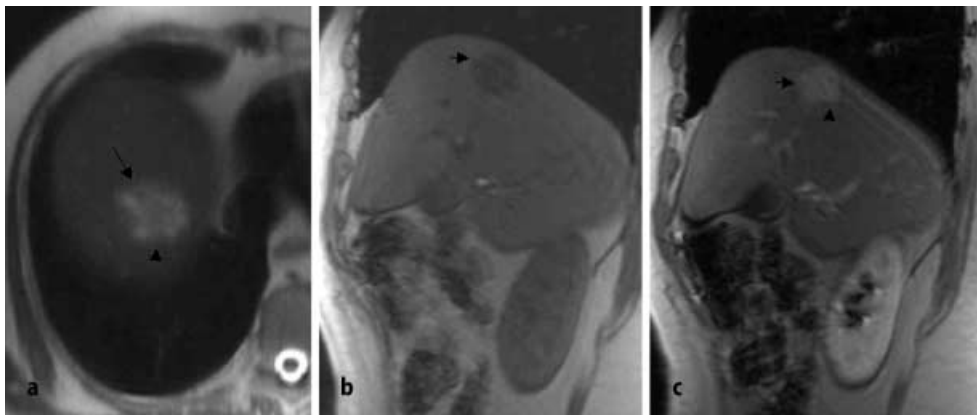


Abb. 4a–c ▲ Hypervaskularisierte Lebermetastase bei Mammakarzinom. Statische Bildgebung. Intravenöse Applikation von Gd-DTPA. a In der T2-TSE Sequenz stellt sich die Läsion (Pfeil) im rechten Leberlappen S8 mit unscharfer Randstruktur und gemischtem Signalmuster dar (Pfeilspitzen). b Exakter Nachweis einer hypointensen Läsion im Bereich der Leberkuppe in sagittaler Schichtorientierung unter Verwendung einer nativen T1-GRE-Sequenz. c In den Spätaufnahmen zeigen sich ein sog. Wash-out-Zeichen mit hypointensem Randsaum (Pfeilspitzen) und eine inhomogene Binnenstruktur der Lebermetastase

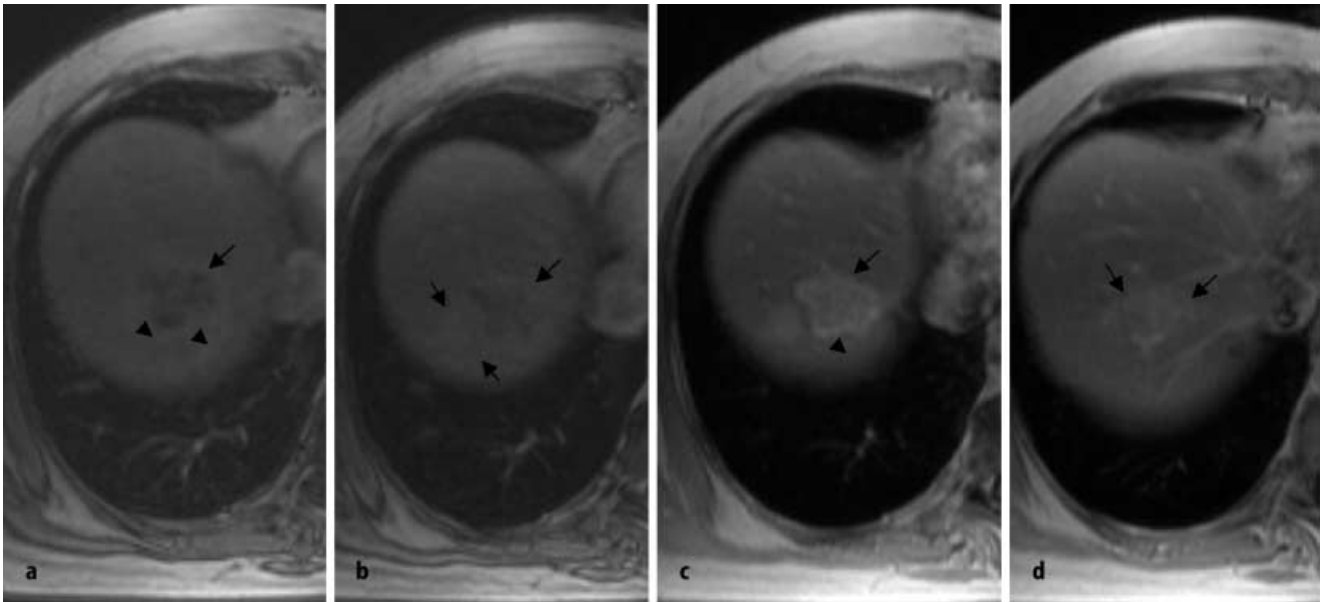


Abb. 5a–d ▲ **Hypervaskularisierte Lebermetastase bei Mammakarzinom.** Dynamische T1w-GRE-Sequenz. Intravenöse Applikation von Gd-DTPA. a Nachweis einer mäßigen inhomogenen Kontrastierung der Läsion (Pfeil) in der arteriellen Phase. Verstärktes Enhancement im Randbereich (Pfeilspitzen). b Dokumentation eines verlängerten Enhancements in der portalvenösen Phase (Pfeil) mit dreieckförmiger Kontrastmittelaufnahme im Randbereich der Metastase (Pfeilspitzen). c In der Equilibriumphase stellt sich eine randständige hyointense Pseudokapsel (Pfeilspitzen) mit inhomogener persistierender KM-Aufnahme des Zentrum (Pfeil) dar. d In der Spätphase zeigt sich die Läsion fast vollständig homogen diskret hyperintens zum umgebenden Lebergewebe dar (Pfeil). Mäßig hyointenser Randsaum abgrenzbar

bzw. Anwendung als gut verträglich erwiesen. Anfänglich beobachtete Nebenwirkungen von Mn-DPDP wie z. B. Flushsymptomatik treten mit der Verwendung einer langsamen Kurzzeitinfusion statt einer Bolusinjektion als auch einer Dosisreduktion von 10 auf 5 µmol deutlich verringert auf [30].

Negative Verstärker

Retikuloendotheliale Kontrastmittel

Superparamagnetische retikuloendotheliale Kontrastmittel (SPIO) bestehen aus Eisenoxiden, die in einer kristallinen

Lösung von Partikeln kleiner Größe vorliegen und von stabilisierendem Hüllmaterial (Dextran, Mannitol, Citrat) umgeben sind. Durch die Aufnahme in das RES erzeugen sie lokale Magnetfeldinhomogenitäten, die zu einer massiven Verkürzung der T₂-Relaxationszeit führen und damit eine Signalauslöschung in Leber und Milz bewirken. In geringen Umfang besitzen diese Partikel auch einen T₁-Effekt.

AMI-25-Endorem® (Guerbet, France) ist auf dem Markt verfügbar und wird in einer Konzentration von 0,2 mmol Fe/ml (11,2 mg Fe/ml) und einer Dosierung von 15 µmol/kg KG (0,75 ml/10 kg KG) ver-

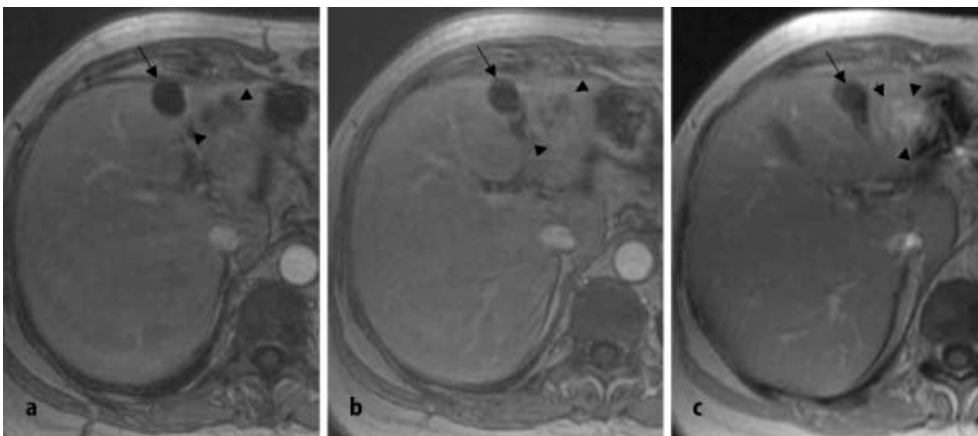


Abb. 6a–c ▲ **Lebermetastase und Leberzyste.** Dynamische T1w-GRE-Sequenz. Applikation von Gd-DTPA. a Nachweis einer hypointensen Leberzyste im Lebersegment 4B (Pfeil) und einer Lebermetastase im Lebersegment 3 direkt benachbart (Pfeilspitzen) mit charakteristischer randbetonter Hypervaskularisierung in der arteriellen Phase. b In der portalvenöse Phase stellt sich die Leberzyste unverändert dar, die hypervaskularisierte Metastase zeigt ein inhomogenes Kontrastmittelpooling. c Dokumentation eines Wash-out-Effektes der Metastase in der Spätphase (schwarze Pfeilspitze) mit relativ homogenem Zentrum (weiße Pfeile)

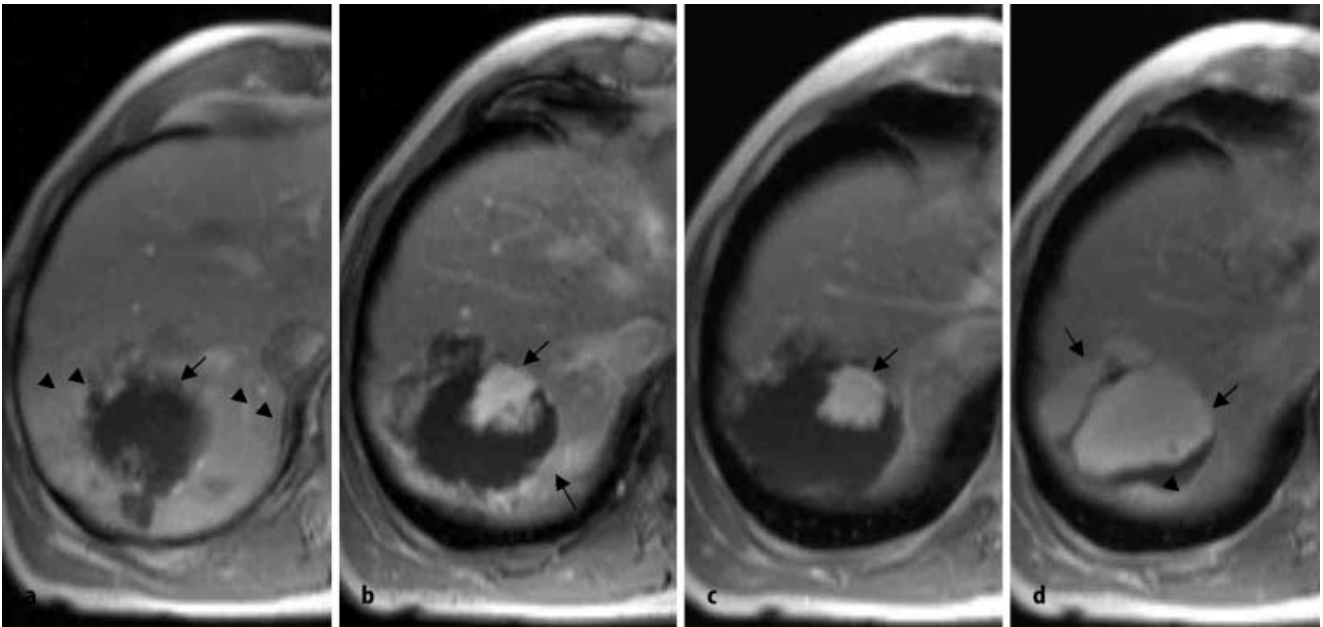


Abb. 7a–d ▲ Kavernoöses Hämangiom. Dynamische T1w-GRE-Sequenz. Applikation von Gd-DTPA. a In der arteriellen Phase stellt sich eine randständige Kontrastmittelaufnahme (Pfeilspitzen) ohne Enhancement des Zentrums des großen Hämangioms (Pfeil) im rechten Leberlappen dar. b Nachweis einer Zunahme der KM-Aufnahme von außen nach innen (weißer Pfeil). Das randständige Enhancement des umgebenden Lebergewebes nimmt diskret ab (schwarzer Pfeil). c Homogenisierung der Kontrastmittelaufnahme im weiteren Verlauf. d In der Spätphase nahezu vollständige Kontrastierung des Hämangioms (Pfeile) mit wenigen nichtkontrastierten Arealen zentral (Pfeilspitze)

wendet. Die kolloidale Lösung setzt sich aus superparamagnetischen Partikeln zweier Eisenoxide zusammen (Magnetit und das oxidierte Derivat Maghemit), umgeben mit einer niedermolekularen

Dextranhülle. Die Osmolalität beträgt 340 mOsm/kg, die mittlere Partikelgröße 80 nm. Das Kontrastmittel wird in 100 ml 5%-iger Glukoseinfusionslösung aufgelöst und über ein spezifisches Filtersy-

stem (Durchlässigkeit 5 µm) über einen Zeitraum von 30 min unter Verwendung eines zweiphasischen Infusionsprotokolls verabreicht. Nach Beendigung der Kontrastmittelgabe kann unmittelbar mit der Bildgebung begonnen werden. Ein guter Kontrast bleibt bis zu 3 h nach Kontrastmittelgabe erhalten [2, 8].

SHU 555 A-Resovist® (Schering, Germany) ist kurz vor der Zulassung und hat die klinischen Prüfphasen abgeschlossen. Es besteht aus Carboxydextran-umhüllten Eisenoxidpartikeln, die

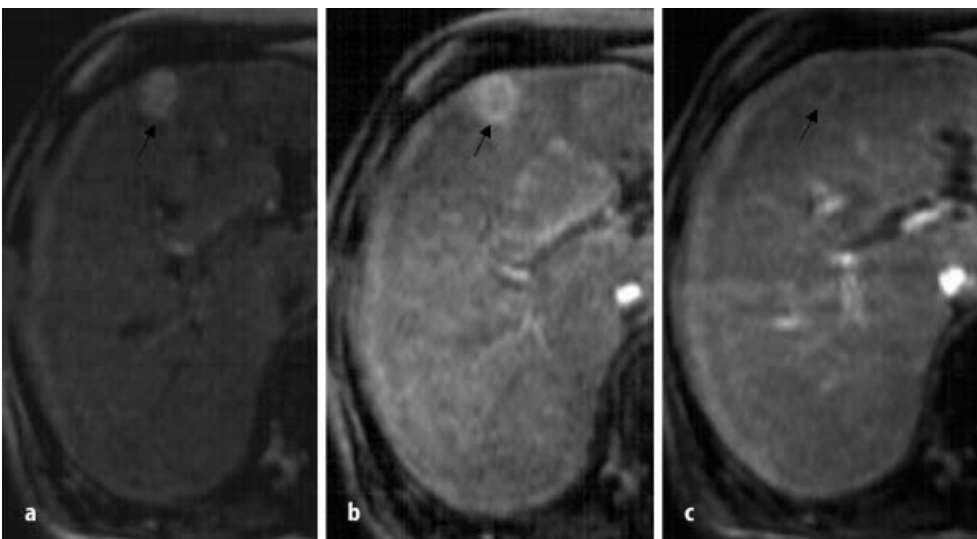


Abb. 8a–c ▲ Metastase eines Nierenzellkarzinoms. Dynamische T1w-GRE-Sequenz. Applikation von Gd-BOPTA. a Dokumentation einer kleinen hypervaskularisierten Lebermetastase im rechten Leberlappen S4A in der arteriellen Phase (Pfeil). b In der portalvenösen Phase Nachweis einer Hypervaskularisierung des Randbereiches (Pfeil) mit diskreter Hypointensität des Zentrums. c In der Spätphase diskretes Rim-Enhancement (Pfeil) mit sonst fast vollständiger Hypointensität der Lebermetastase

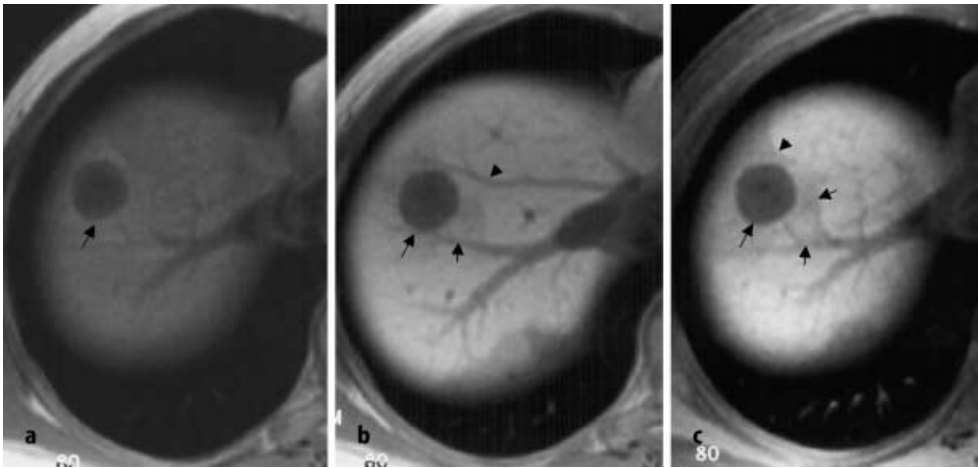


Abb. 9a–c ▲ **Metastase. Statische T1w-GRE-Sequenz. Applikation von Gd-EOB-DTPA.** a In der nativen Schichtung stellt sich eine hypointense Lebermetastase im rechten Leberlappen S8 dar (Pfeil). b 20 min nach Gabe des hepatobiliären Kontrastmittels zeigt sich ein homogenes Enhancement des gesunden Lebergewebes mit hypointensem Signalmuster der Lebermetastase (schwarzer Pfeil). Die Abgrenzung zu den Lebervenen und Pfortaderästen ist verbessert (weiße Pfeile). c Unter Anwendung eines fettunterdrückten Sequenzprotokolls stellt sich in der Spätphase ein Wedge-sign (weiße Pfeilspitze) der hypointensen Metastase (schwarzer Pfeil) dar

einen mittleren Durchmesser von 61 nm aufweisen. Das Kontrastmittel enthält 0,5 mol Fe/l, 40 mg/ml Mannitol und 2 mg/l Laktat Säure. Die Dosierung beträgt 5,8–11,7 $\mu\text{mol Fe}$ bzw. eine Dosierung von 0,9 ml (Körpergewicht kleiner 60 kg) und 1,4 ml (Körpergewicht gleich und größer als 60 kg). Die Substanz wird mit Hilfe eines Filtersystems (5 μm) intravenös im Bolus injiziert [15, 23].

Ultrakleine superparamagnetische Eisenoxide (USPIO) sind gewebespezifische MRT-Kontrastmittel, die einen stärkeren T₁-Effekt im Vergleich zu den SPIO-Partikeln besitzen. Sie können aufgrund ihrer verlängerten Blut-Halbwertszeit als Blut-Pool-Kontrastmittel verwendet werden. Sie werden wegen ihrer kleinen Größe nicht direkt vom RES phagozytiert. AMI-227-Sinerem (Guerbet, France), ein Vertreter dieser Substanzgruppe, hat eine Partikelgröße von 17–21 nm. Es wird in 100 ml NaCl-Lösung über eine Kurzzeitinfusion von 25 min Dauer durch einen Filter (5 μm) infundiert. In den klinischen Prüfphasen lagen die Dosierungen bei 0,8, 1,7 und 2,6 mg Fe/kg KG [41].

Bildgebung – Positive Verstärker

Dynamische Studien

Zur Darstellung des oben beschriebenen Kontrastverhaltens von fokalen Leberläsionen haben sich dynamische Sequenz-

protokolle in Anlehnung an CT-Protokolle bewährt. Dynamische MRT-Studien der Leber werden mittels T₁-gewichteter Gradientenechossequenzen während der intravenösen Applikation eines extrazellulären oder hepatobiliären Kontrastmittels über einen Zeitraum von ca. 5 min durchgeführt. Schnelle Gradientenechosysteme ermöglichen die Messung der kompletten Leber in Atemhaltungetechnik in ca. 20 s mit beliebig oft

schneller Wiederholung. Daher kann ein Messblock der gesamten Leber mit exaktem Timing in einer arteriellen Phase (ca. 15–25 s nach Kontrastmittelapplikation) und portalvenösen (pv) Anflutungsphase (ca. 50–70 s nach Kontrastmittelapplikation) durchgeführt werden. Hierzu können Gd-Chelate (extrazellulär oder auch hepatobiliäre positive Verstärker verwendet werden) (Tabelle 7).

Statische Studien

Bei Leberläsionen mit verzögerter, jedoch persistierender Kontrastmittelapplikation sind statische T₁-gewichtete Messungen in der Equilibriumphase (ca. 5 min nach Kontrastmittelapplikation)

Tabelle 9

Statische Sequenzprotokolle – Retikuloendotheliale KM

▶ T1-GRE	Localizer
▶ Turbo-T2(T1w)	Referenzsequenz
Applikation von Eisenoxiden	
▶ Turbo-T2(T1w)	Vergleich mit nativen Schichten
▶ Turbo-T2w FS	Abgrenzung von Läsionen
▶ T1-GRE	Detektion von Läsionen

Tabelle 10

Dynamische Sequenzprotokolle – Retikuloendotheliale KM

▶ Prä-KM-Block	
Applikation von Eisenoxiden (i.v.-Bolus)	
▶ Dynamik	T1-Wichtung: Vaskularität
	T2-Wichtung: Funktion des RES
▶ Post-KM-Block	

Tabelle 11

Detektion unter Verwendung von Eisenoxiden. Ergebnisse einiger klinischer Studien mit AMI-25

Untersucher	Jahr	n	Feldstärke	Dosis [µmol]	C/N Anstieg	Zahl Anstieg
Hagspiel et al.	1992	16	1,5	15	ja	ja
Winter et al.	1993	29	1,5	10	ja	ja
Ros et al.	1992	213	0,5–1,5	10	ja	ja
Duda et al.	1994	16	1,5	15	ja	ja
Bruel et al.	1993	467	0,5–1,5	15	ja	ja
Vogl et al.	1994	29	1,5	15	ja	ja
Hamm et al.	1994	30	1,5	15	ja	ja
Denys et al.	1994	64	1,0	15	ja	ja
Bellin et al.	1994	20	1,5	15	ja	ja

wertvoll. Weitere Spätaufnahmen können bis zu 15 min je nach Morphologie des Tumors von Nutzen sein.

Bei differenzialdiagnostischen Problemen kann ggf. eine zusätzliche Spätaufnahme in der hepatobiliären Phase nach ca. 20 min (Gd-EOB-DTPA) nach ca. 30 min (Mn-DPDP), nach ca. 60 min (Gd-BOPTA) Zusatzinformationen liefern (Tabelle 8).

Detektion

Hamm et al. verglichen native Schichtungen mit dynamischen Sequenzprotokollen. In dieser Studie zeigte sich keine signifikante Zunahme der Detektionsrate nach Gabe von Gd-DTPA für die Diagnostik von Lebermetastasen [13].

Lebermetastasen enthalten keine Hepatozyten und zeigen somit in der hepatobiliären Phase keine Kontrastmittelaufnahme. Das deutliche Enhancement des normalen Leberparenchyms bewirkt eine Verbesserung des Kontrastzu-Rausch-Verhältnisses. Aufgrund dieses Anreicherungsverhaltens der Leber zeigte die Anwendung hepatobiliärer Kontrastmittel (Gd-BOPTA, Mangan, Gd-EOB-DTPA) gegenüber nativen MRT-Schichten eine verbesserte Detektionsrate im besonderen in der hepatobiliären Spätphase [7, 37, 40].

Bildmorphologische Kriterien

Hypovaskularisierte Lebermetastasen können in der arteriellen, gelegentlich auch portalen (portovenösen) Phase einen vermehrt perfundierten Randwall aufweisen. Dieses sog. Targetzeichen oder auch Rim-Enhancement gilt als

charakteristisch. In der portalvenösen Phase findet eine langsame Rückbildung der hyperintensiven Randbegrenzung bei weiterhin hypointensem Signal der Läsion selbst statt. In der Spätphase dokumentiert sich eine Iso- bis Hypointensität des Randbereiches bei hypointenser zentraler Zone (s. Abb. 2). Bei Fehlen des Randenhancements dokumentiert sich in der arteriellen Phase kaum eine Anreicherung, während die Läsionen in der portalen (portovenösen) Phase hypointens werden aufgrund des zunehmenden Enhancements des normalen Leberparenchyms. Insgesamt sind mäßige Kontrastmittelaufnahme der gesamten Läsion und fehlendes

Enhancement in den nekrotischen Zonen in der Mitte des Herdes, das sog. Doughnut-Zeichen charakteristisch [26] (s. Abb. 3).

Hypervaskularisierte Metastasen zeigen in der arteriellen Phase eine mäßige bis starke Kontrastierung. In der portalvenösen Phase erscheinen sie isobis hypointens und sind nur schlecht abgrenzbar mit einem persistierenden verzögerten Enhancement (Kontrastmittelpooling). Je nach Primärtumor kann auch eine starke, randbetonte Hypervaskularisierung des Tumors nachgewiesen werden mit Hypointensität der zentralen Anteile. Ein sog. Wash-out-Zeichen stellt sich in den Spätaufnahmen bedingt durch ein Auswaschen in der peripheren Zone und mit Pseudokapselbildung dar. Das Zentrum ist fast vollständig homogen kontrastiert [27] (s. Abb. 4, 8).

Lebermetastasen können ein sog. Wegde-Zeichen aufweisen, eine keilförmige Aussparung peripher des Tumors gelegen, die mit einer verstärkten Kontrastmittelaufnahme in der arteriellen Phase der dynamischen Untersuchung reagiert. Hierbei handelt es sich um eine intraduktale Tumorausbreitung in die intrahepatischen Gallenwege [31] (s. Abb. 5).

In der hepatobiliären Spätphase stellen sich Lebermetastasen in der Regel hypointens ohne eine signifikante Kontrastmittelaufnahme zum umgeben-

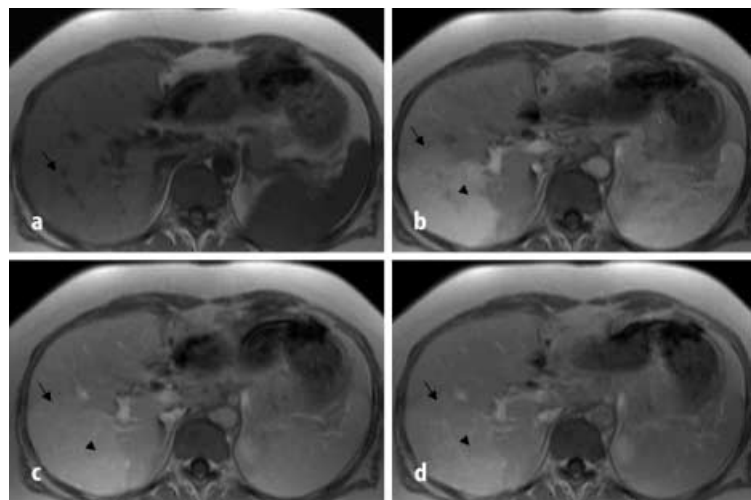


Abb. 10a–d ▲ FNH. Dynamische T1w-GRE-Sequenz. Applikation von Gd-BOPTA. a In Nativtechnik kann die FNH nicht sicher abgegrenzt werden. b In der arteriellen Phase Nachweis eines hypervaskularisierten Tumors im rechten Leberlappen Segment 7/6 (Pfeil) mit hypointenser zentraler Narbe (Pfeilspitze). c In der portalvenösen Phase gleicht sich die FNH dem Lebergewebe an. Dokumentation eines hyperintensiven Narbengewebes zentral (Pfeilspitze). d In der Equilibriumphase verstärkt sich die Kontrastmittelaufnahme der zentralen Narbe (Pfeilspitze)

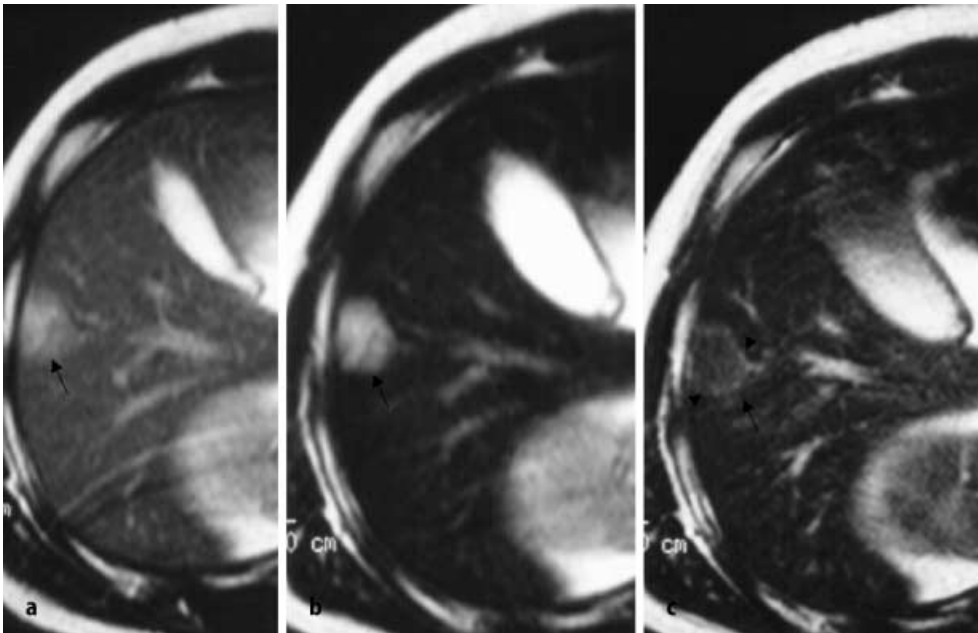


Abb. 11a–c ▲ **Metastase bei Kolonkarzinom. Applikation von Eisenoxiden (AMI-25).** a Nachweis einer hyperintensiven Lebermetastase im Lebersegment 6/5 in der T2-gewichteten TSE-Sequenz (Pfeil). b Nach SPIO-Gabe (AMI-25) stellt sich die Läsion ohne Kontrastmittelaufnahme weiterhin hyperintens mit verbesserter Abgrenzung aufgrund des Signalverlustes des gesunden Leberparenchyms dar. c In der Eisenoxid-verstärkten T1-GRE-Sequenz zeigt sich ein hyperintensives Rim-Enhancement als Zeichen für Hypervaskularität in der Peripherie der Läsion (Pfeilspitzen)

den Lebergewebe mit verbesserter Abgrenzung zu den Lebergefäßen dar [36, 50, 55] (Abb. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9).

Bildgebung – Negative Verstärker

Statische Studien

Eine komplette MRT-Untersuchung mit SPIO-Partikeln (AMI-25) besteht aus einer separaten nativen und einer kontrastverstärkten Studie, d. h. 2 verschiedenen MRT-Untersuchungen, unterbrochen von einer Kurzzeitinfusion, die außerhalb des Magneten unter Überwachung verabreicht wird. Sequenzprotokolle beinhalten sowohl T2- als auch T1-gewichtete Schichtungen prä- und postkontrast. Es haben sich hierbei mild T2-gewichtete Sequenzprotokolle zur Abgrenzung von Tumor und umgebenden Lebergewebe am besten bewährt [52] (Tabelle 9) (s. Abb. 11).

Dynamische Studie

Die intravenöse direkte Gabe von SPIO-Partikeln (Resovist) ermöglicht eine Untersuchung prä- und postkontrast ohne Unterbrechung. Die Verwendung und Wertigkeit von dynamischen SPIO-verstärkten Sequenzprotokollen muss in

großen Studienkollektiven evaluiert werden. Dabei stehen zum einen T2-gewichtete dynamische Protokolle für die Validierung des RES-Gehalts als auch T1-gewichtete Schichtungen für die Ve-

rifizierung der Vaskularität zur Verfügung [35] (Tabelle 10).

Detektion

Da Metastasen, sekundäre Absiedlungen in der Leber, keine Kupffer-Sternzellen enthalten, nehmen diese Läsionen kein Kontrastmittel auf. Das gesunde Leberparenchym zeigt in T2-gewichteten Schichtungen einen deutlichen Signalintensitätsverlust. Dadurch

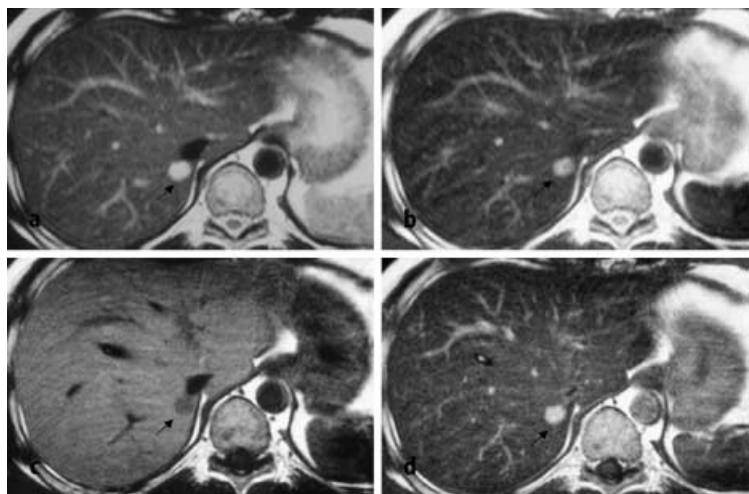


Abb. 12a–d ▲ **Hämangiom. Applikation von Eisenoxiden (AMI-25).** a Darstellung eines homogenen hyperintensiven kleinen Hämangioms in der T2-gewichteten TSE-Sequenz (Pfeil). b Nach Gabe der Eisenoxide stellt sich ein Signalverlust des Leber- und Milzgewebes als auch sehr diskret des Hämangioms dar (Pfeil). c Dokumentation einer hypointensen glattberandeten Läsion in der T1-gewichteten SE Sequenz präkontrast (Pfeil). d Postkontrast (nach AMI-25-Gabe) Nachweis eines charakteristischen Wechsels der Signalintensität von hypo- zu hyperintens (Pfeil) aufgrund des Blood-Pool-Effektes

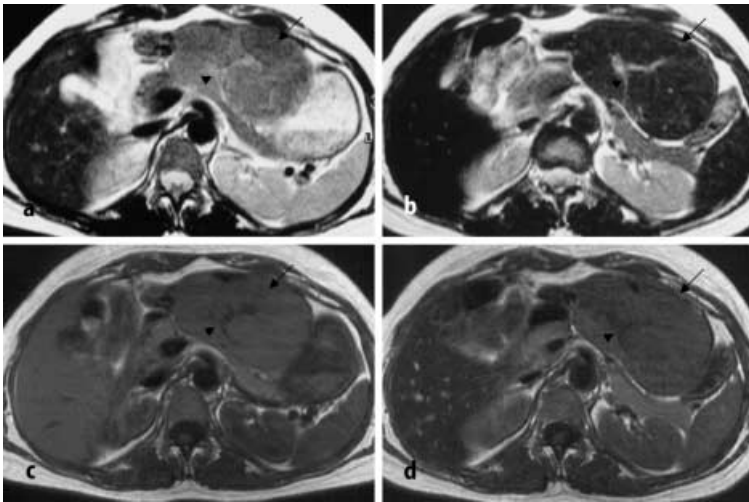


Abb. 13a–d ▲ FNH. Applikation von Eisenoxiden (AMI-25). a Große FNH im linken Leberlappen (Pfeil) mit diskreter Hyperintensität im Vergleich zum Lebergewebe in der T2-gewichteten TSE Sequenz. Zentrales hyperintensives Narbengewebe (Pfeilspitze). b In der Eisenoxid-verstärkten T2-gewichteten TSE-Sequenz stellt sich die FNH mit signifikantem Signalintensitätsverlust dar (Pfeil). Verbesserte Abgrenzung der zentralen Narbe (Pfeilspitze). Signifikanter Signalverlust des Leberparenchyms. c Isointensität der FNH in der T1-gewichteten SE-Sequenz präkontrast. d Postkontrast stellt sich ein diskreter Abfall der Signalintensität in der T1-gewichteten SE-Sequenz dar (Pfeil)

wird einerseits der Läsion-Leber-Kontrast erhöht und damit die Detektion kleiner Läsionen verbessert. Die Differenzierung zwischen lebereigenem und leberfremdem Gewebe wird erleichtert [12, 46, 58].

Die größten klinischen Erfahrungen liegen für AMI-25 (Endorem) vor. Seneterre et al. [44] konnten eine vergleichbar hohe Sensitivität gegenüber

CTAP im Nachweis von Lebermetastasen mit einer verbesserten Spezifität zeigen. Die diagnostische Genauigkeit der MRT mit AMI-25 ist der CTAP überlegen. Weitere Studien konnten diese Ergebnisse bestätigen [18, 20, 43]. Kontrastverstärkte T1-gewichtete Gradientenechoprotonen sind ebenfalls für die Tumordetektion evaluiert worden unter Verwendung der Signalinver-

sion von Läsionen [33]. Lebermetastasen stellten sich diskret hyperintens im Vergleich zum signalreduzierten Lebergewebe dar wegen der Sensibilität der Gradientenechosequenz auf Suszeptibilitätsartefakte. Eine etwas niedrigere Sensitivität als CTAP (95 vs. 84%), aber eine etwas verbesserte Spezifität (79 vs. 99%) wurde bei einer kleinen Anzahl von Patienten dokumentiert. AMI-25-verstärkte T2-gewichtete Schichtungen zeigten sich nativen Protokollen bei hohen [4] als auch niedrigen Feldstärken überlegen (Tabelle 11).

Die Verwendung von Resovist-verstärkten Schichtungen in einer Multicenterstudie im Vergleich zu CTAP, IOUS und der Histopathologie zeigte eine vergleichbare Sensitivität der SPIO-verstärkten MRT zu CTAP mit einer verbesserten Spezifität [1].

Eine ausreichende Kontrastierung ist 10 min nach intravenöser Bolusgabe der SPIO-Partikel erreicht mit signifikanter Reduzierung der Signalintensität des gesunden Leberparenchyms und damit verbesserter Detektionsrate der Leberläsionen [16, 22, 45, 51].

Bildmorphologische Kriterien

Unter Verwendung T2-gewichteter Sequenzprotokolle stellt sich bei Lebermetastasen kein signifikanter Signalintensitätsverlust dar: Die Signaltextur der Läsion bleibt unverändert im Vergleich

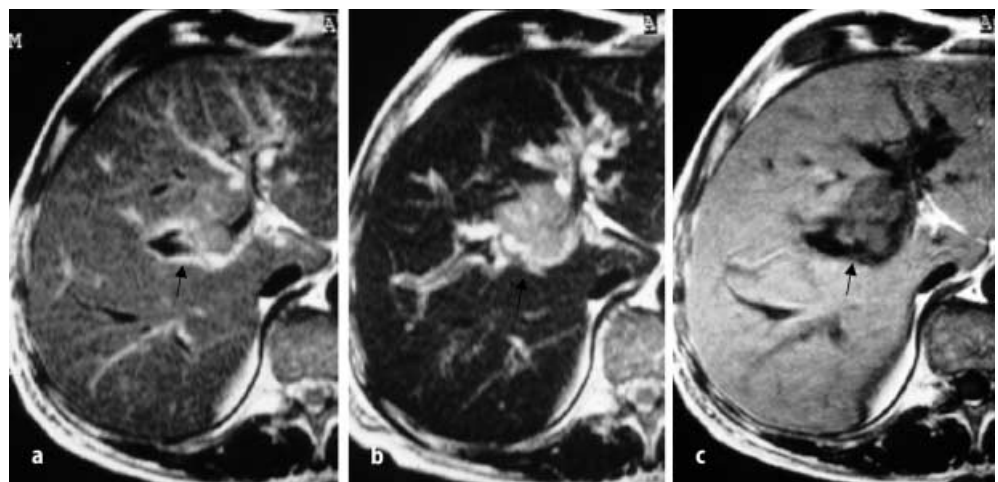


Abb. 14a–c ▲ HCC. Applikation von Eisenoxiden (AMI-25). a Diskrete Hyperintensität des HCC-Knoten im Lebersegment 8 (Pfeil) in der T2-gewichteten TSE-Sequenz. b Nach Gabe der Eisenoxide (AMI-25) kein Hinweis für einen signifikanten Signalintensitätsverlust (Pfeil) in der konventionellen T2-Wichtung. Deutlicher Signalverlust des kleinknotig veränderten Lebergewebes. c In der fettunterdrückten T2-gewichteten TSE Sequenz lassen sich postkontrast das HCC als auch die Gefäßstrukturen besser abgrenzen

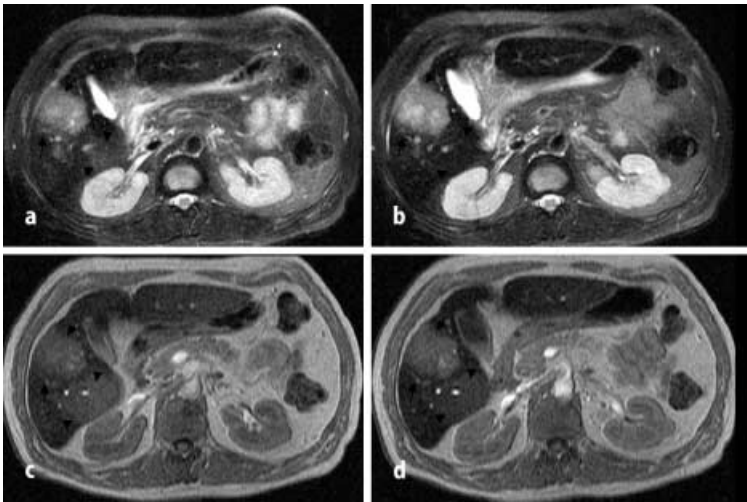


Abb. 15a–d ▲ HCC und Adenom. Applikation von Eisenoxiden (SHU 555 A). a In der T2-gewichteten TSE Sequenz mit Fettunterdrückung stellt sich präkontrast eine deutlich hyperintense Raumforderung (Pfeile) im rechten Leberlappen S5 dar. Im Bereich des S6 inhomogene teils hyperintense Struktur (Pfeilspitzen). b In der fettunterdrückten T2-gewichteten Resovist-verstärkten TSE-Sequenz dokumentiert sich ein deutlicher Signalabfall im S6 (Pfeilspitzen). Die Raumforderung im S6 dagegen zeigt keine Änderung der Signaltextur (Pfeile). c Nachweis von 2 hyperintensiven Tumoren in der nativen T1-GRE. d Nach Gabe der Eisenoxide zeigt der HCC-Knoten im S5 (Pfeile) in T1-Wichtung eine deutliche Hyperperfusion, während das Adenom im S6 einen deutlichen Signalabfall aufweist (Pfeilspitzen)

zu Schichtungen präkontrast. In T1-gewichteten Sequenzen kann sich bei hypervaskularisierten Metastasen ein peripheres Rim-Enhancement zeigen. Dieses Zeichen ist sehr spezifisch, jedoch nicht sehr sensitiv. Mergo et al. dokumentierten dieses Rim-Enhancement nach intravenöser Gabe von AMI-227 als charakteristisches Zeichen für Malignität [28].

Differenzialdiagnose von Lebermetastasen

Extrazelluläre Kontrastmittel

Hypovaskularisierte Läsionen

Zysten der Leber dokumentieren keine Kontrastmittelaufnahme. Komplizierte Zysten können Einblutungen und eine Kompression des angrenzenden Leberparenchyms aufweisen. Infizierte Zysten können in seltenen Fällen eine Kontrastmittelaufnahme im Randbereich aufweisen. Zentral zeigen Abszesse kein Enhancement. Falls in der Peripherie Granulationsgewebe vorliegt, kann eine Kontrastmittelaufnahme dokumentiert werden. Bedingt durch einen hypointensen Ödemsaum wird ein sog. Double-Target-Zeichen beschrieben. Unscharfe

Konturen präkontrast und postkontrast gelten als pathognomonisch. Charakteristisches Zeichen von *Echinokokkuszysten* (*Echinococcus granulosus*) ist das Vorhandensein von dünnen Septen und dünnen Wandverkalkungen. Von solitären Leberzysten sind sie durch eine Kontrastmittelaufnahme in der Zystenwand und den Septen zu unterscheiden (s. Abb. 6).

Hypervaskularisierte Läsionen

HCC-Knoten stellen sich in dynamischen Protokollen mit einem frühen Enhancement in der arteriellen Phase dar, gefolgt von einer Iso- bis Hypo-

intensität in der Perfusionsphase. In einzelnen Fällen stellt sich in der portalvenösen Phase eine hyperintense Kapsel bzw. Pseudokapsel mit peripherem Wash-out dar. Die Läsionen zeigen ein teilweise inhomogenes Kontrastmittelverhalten. Ein sog. Double-Ring-Zeichen kann bei großen gut differenzierten HCC-Knoten als charakteristisch angesehen werden.

Dysplastische Knoten zeigen in der arteriellen Phase eine deutliche Hypervaskularisierung, in der portalvenösen Phase diskrete Hyperintensität mit einem vermehrten Wash-out zentral als Zeichen für mögliche Malignität.

Regeneratknoten stellen sich eher homogen hypervaskularisiert in der arteriellen Phase dar.

Große *Adenome* sind gekennzeichnet durch ihre teilweise sehr unterschiedliche Binnenstruktur mit Vorliegen von Blutungsarealen und Nekrosezonen. Kleinere Adenome können eine relativ homogene Binnenstruktur aufweisen. In der arteriellen Phase dokumentieren sie normalerweise eine deutliche, homogene Hypervaskularisierung mit scharfer Berandung. In der portalvenösen Phase zeigt sich der Tumor nahezu isointens zum umgebenden Lebergewebe. In der Spätphase lässt sich die Läsion zumeist nicht mehr von der Umgebung abgrenzen. Es ist kein vermehrtes Auswaschen des Kontrastmittels nachweisbar.

Die *FNH* imponiert mit einer sehr frühen homogenen Kontrastmittelaufnahme in der arteriellen Phase mit einer schnellen Abflutung des Kontrastmittels und somit einer Isointensität in der Perfusionsphase. Das Narbengewebe stellt sich mit verzögerter Kontrastmittelaufnahme dar.

Tabelle 12

Diagnostische Strategie – RES-KM

Eisenverstärkte MRT

- ▶ Verbesserte Detektionsrate (vergleichbar CTAP)
Erstdiagnostik und präoperative Abklärung
 - ▶ Verbesserte Charakterisierung von benignen und malignen Lebertumoren
 - Grad der KM-Aufnahme (Eisenoxid)
 - Nachweis und Enhancement von Narbe und Kapsel
- Differenzialdiagnose von FNH vs. Adenom vs. HCC
Differenzialdiagnose von HCC vs. Regeneratknoten
Verdacht auf HCC in Leberzirrhose (Klinik: AFP-Erhöhung)

Tabelle 13

Diagnostische Strategie – Extrazelluläre KM**Gadolinumverstärkte MRT**

► Differenzialdiagnose:

Charakteristische Kriterien durch dynamische Bildgebung von fokalen Leberläsionen

- Vaskularität der peripheren Zone der Läsionen
- Vaskularität der zentralen Zone

Therapiemanagement nach Intervention (Chemoembolisation, LITT)

Tabelle 14

Diagnostische Strategie – Hepatobiliäre KM**MRT mit Zielort Hepatozyt**

Verbesserte Detektionsrate

Leberspezifische Komponente

Dynamische extrazelluläre Phase

(Gd-EOB-DPTA, Gd-BOPTA)

Staging von Metastasen, Rezidivdiagnostik

Differenzialdiagnose von FNH vs. Adenom vs. HCC

Vaskularität der Läsionen

Leberläsionen mit verlängerter Kontrastmittelaufnahme

Hämangiome zeigen ein sog. zentripetales Fill-in-Phänomen mit einer Kontrastmittelaufnahme von Peripherie zum Zentrum, ein Zulaufen im Sinne eines Irisblendenphänomens. Große Hämangiome stellen sich im Zentrum teilweise ohne Kontrastmittelenhancement aufgrund von regressiven Veränderungen dar (s. Abb. 7).

Cholangiozelluläre Karzinome dokumentieren eine mäßiggradige Iso- bis Hypointensität in der Perfusionsphase. CCC zeigen ein inhomogenes Kontrastmittelverhalten zentral aufgrund von nekrotischen und regressiven Arealen. Im Randbereich sind häufig kleine Satellitenherde zu finden.

Hepatobiliäre Kontrastmittel

Läsionen, die Hepatozyten enthalten, wie FNH und z. T. auch Adenome, akkumulieren hepatobiliäre Kontrastmittel mit positiver Verstärkung in T₁-gewichteten Schichtungen in der hepatobiliären Spätphase. Regeneratknoten dokumentieren je nach Gehalt der Hepatozyten ebenfalls ein positives Enhancement. Tumoren ohne das Vorhandensein von Hepatozyten wie z. B. Leberzysten oder Hämangiome zeigen in der hepatobiliären

Spätphase keine Kontrastmittelaufnahme (s. Abb. 10).

Bei Mn-DPDP stellt sich ein Zusammenhang zwischen Tumorenancement und histologischem Grading dar. Gut differenzierte HCC-Knoten zeigen eine verstärkte Anreicherung im Vergleich zu undifferenzierten HCC-Läsionen.

Retikuloendotheliale Kontrastmittel

Lebertumoren, die Kupffer-Sternzellen enthalten, weisen eine Kontrastmittelaufnahme in den T₂-gewichteten (T₂w-) Schichtungen, diskret auch in T₁-gewichteten (T₁w-) Sequenzprotokollen auf. *FNH-Knoten* stellen sich mit einem signifikanten Signalverlust in T₂w dar im Vergleich von Schichtungen prä- zu postkontrast. In T₁w dokumentiert sich eine mäßiggradige Hyperintensität nach Perfusionsgrad (s. Abb. 11). *Adenome* weisen einen guten bis mäßiggradigen Signalintensitätsverlust in Abhängigkeit des Gehaltes an RES auf. Die negative Kontrastmittelaufnahme erscheint im Randbereich im Vergleich zum Zentrum der Läsion betont. In T₁w stellt sich die unterschiedliche Durchblutung der Läsion dar (s. Abb. 15). *Hämangiome* zeigen nach SPIO-Gabe einen diskreten Signalverlust in T₂w, der durch intravasale zirkulierende Partikel bzw. durch die phagozytäre Aufnahme des Kontrastmittels in das Ge-

fäßendothel bedingt ist. Unter Verwendung von T₁w-SE-Sequenzen stellt sich der sehr charakteristische Wechsel der Signalintensität von hypo- zu hyperintensem Signalverhalten aufgrund des Blood-Pool-Effektes dar (s. Abb. 10). Die Applikation von SPIO-Partikeln ändert das Signalverhalten von blanden *Leberzysten* nicht. Bei kleinen Zysten kann im Randbereich bei T₂w der Eindruck einer Signalumkehr wegen vermehrter Speicherung von Eisenoxiden entstehen. Die T₁w-Gradientenechosequenz kann aufgrund des etwas verminderten T₁-Effektes eine verbesserte Abgrenzung bieten.

Nach Applikation von SPIO-Partikeln zeigen *HCC-Knoten* in der Regel keinen Signalintensitätsverlust in T₂w. Die T₁w-Gradientenechosequenzen dokumentieren je nach Perfusionsmuster der Läsionen deutlich bis mäßiggradige Hyperintensität gegenüber dem umgebenden Lebergewebe. Mit zunehmendem Differenzierungsgrad des HCC kann ein qualitativ nachzuweisender Signalintensitätsverlust dargestellt werden, der visuell oftmals schwer zu erkennen ist (s. Abb. 14, 15). Bei *Borderlinetumoren*, adenomatösen Dyplasien sind hier größere Überschneidungen im Signalverhalten möglich. *Regeneratknoten* stellen sich je nach Anteil an Kupffer-Sternzellen und ihrem Fibrosierungsgrad mit einer guten bis mäßiggradigen Kontrastmittelaufnahme in den T₂w- und diskret auch in den T₁w-Sequenzprotokollen dar.

CCC weisen kein RES-System auf und zeigen daher keinen signifikanten Signalintensitätsverlust in T₂w. In T₁w stellt sich als Zeichen für Malignität in einzelnen Fällen ein Rim-Enhancement mit Hyperintensität in der peripheren Zone des Tumors dar (Abb. 10, 11, 12, 13, 14, 15).

Diskussion

Zahlreiche Studien haben die Überlegenheit der kontrastverstärkten MRT für die Diagnostik und Differenzialdiagnose von Lebermetastasen gezeigt. Unsere Daten als auch die Erfahrung verschiedener anderer Gruppen propagiert die routinemäßige Verwendung von Kontrastmitteln in der MRT der Leber, um die diagnostische Sensitivität und Spezifität zu verbessern, und damit sowohl die Detektionsrate als auch die Charakterisierung.

Nach heutigem Standard zeigt sich die SPIO-verstärkte MRT in der Detekti-

on von Lebermetastasen dem ehemaligen Goldstandard der CTAP ebenbürtig, unter Einbeziehung der Differentialdiagnostik überlegen. In der präoperativen Abklärung bei Verdacht auf Lebermetastasen oder der Erstdiagnostik ist diese daher die Methode der Wahl. Die sehr genaue Abgrenzung von Lebermetastasen gegenüber dem normalen Leberparenchym als auch der Bezug zu den Gefäßstrukturen liefern wertvolle Informationen für interventionelle-therapeutische Eingriffe. Auch beim Re-Staging von Lebermetastasen unter Chemotherapie ist die negativ verstärkte MRT wertvoll. Bei zugrunde liegender Leberzirrhose oder diffuser Leberfibrosierung sollten in jedem Fall die negativen Verstärker zum Einsatz kommen. Bei Fragestellungen wie Verdacht auf HCC bei bekannter Leberzirrhose, FNH vs. Adenom, HCC vs. Regeneratknoten liefert die SPIO-verstärkte MRT wertvolle Informationen über den Grad der Kontrastmittelaufnahme, das Vorhandensein von Narbe und Kapsel, und auch eine verbesserte Abgrenzung der fokalen Leberläsion (Tabelle 12).

Die dynamische Untersuchung mittels positiver Verstärker stellt ein ausgezeichnetes Instrument für die genaue Evaluierung der Perfusion von Läsionen dar. Die Durchblutung von Peripherie und Zentrum wird genauestens dokumentiert. Nach interventioneller Therapie von Lebermetastasen wie LITT oder Chemoembolisation sind daher die positiven Verstärker zu favorisieren. In der Detektion kleiner hypervaskularisierter HCC-Knoten ist die dynamische Bildgebung von Nutzen (Tabelle 13).

Ob die dynamische Applikation von Eisenoxiden mit der Möglichkeit von T₁- und T₂-gewichteten Schichtungen eine vergleichbare Information bzgl. des Perfusionverhaltens von fokalen Leberläsionen liefern kann, müssen neuere Studien zeigen.

Der Stellenwert des neuen hepatobiliären Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA für die Detektion wird z. Z. in klinischen Studien im Vergleich zu intraoperativem Ultraschall und Histopathologie evaluiert. Endgültige abgeschlossene Daten liegen noch nicht vor. Die leberspezifische Komponente dieses Kontrastmittels bzgl. der Differenzialdiagnose wird ebenfalls z. Z. untersucht. Die Mn-DPDP- und GD-BOPTA-verstärkte MRT zeigt sich in der Detektion von Leberme-

tastasen unter Einbeziehung der Spätaufnahmen gegenüber nativen MRT-Schichtungen verbessert (Tabelle 14).

Die Anforderungen an die MRT-Diagnostik der Leber werden sich zukünftig an die therapeutischen Strategien anpassen müssen, insbesondere bzgl. der Detektion, Differenzialdiagnose und Topographie extrem kleiner fokaler Leberläsionen.

Literatur

1. Ba-Ssalamah A, Heinz-Peer G, Schima W et al. (2000) Detection of focal hepatic lesions: comparison of unenhanced and SHU 555. A enhanced MR imaging versus biphasic helical CTAP. *J Magnet Reson Imaging* 11:665–672
2. Bellin M, Zaim S, Auberton E et al. (1994) Liver metastases: safety and efficacy of detection with superparamagnetic iron oxide in MR imaging. *Radiology* 193:657–663
3. Bernardino ME, Young SW, Lee JKT et al. (1992) Hepatic MR imaging with Mn-DPDP: safety, image quality, and sensitivity. *Radiology* 183:53–58
4. Blakeborough A, Ward J, Wilson D et al. (1997) Hepatic lesion detection at MR imaging: a comparative study with four sequences. *Radiology* 203:759–765
5. Brasch RC (1992) New directions in the development of MR imaging contrast media. *Radiology* 183:1–11
6. Brinkmann G, Musiolik I, Kühn B, Steffens JC, Wesner F, Graessner J, Muhle C, Heller M (1998) Ultraschnell T₂-gewichtete MR-Bildgebung in Atemstillstand zur Untersuchung fokaler Leberläsionen: Ein Vergleich von TSE-, HASTE- und HASTE-STIR-Sequenzen unter Verwendung einer CP-Körper-Arrayspule. *Fortschr Röntgenstr* 168:330–336
7. Caudana R, Morasna G, Pirovano GP (1996) Focal malignant hepatic lesions: MR imaging enhanced with gadolinium benzyloxy-propionictetra-acetate (BOPTA) – preliminary results of phase II clinical application. *Radiology* 199:513–520
8. Denys A, Arrive L, Servois V et al. (1994) Hepatic tumors: detection and characterization at 1-T MR imaging enhanced with AMI-25. *Radiology* 193:665–669
9. Edelman RR, Atkinson DJ, Silver MS (1988) FRODO pulses: a new method for elimination of motion, flow and wraparound artifacts. *Radiology* 166:231–236
10. Edelman RR, Wallner B, Singer A, Atkinson DJ, Saini S (1990) Segmented TurboFLASH: method for breath-hold MR imaging of the liver with flexible contrast. *Radiology* 177:513–521
11. Elizondo G, Fretz C, Stark DD et al. (1991) Preclinical evaluation of Mn-DPDP: New paramagnetic hepatobiliary contrast agent for MR imaging. *Radiology* 178:73–78
12. Hahn PF, Stark DD, Weissleder R, Elizondo G, Saini S, Ferrucci JT (1990) Clinical application of superparamagnetic iron oxide to MR imaging of tissue perfusion in vascular liver tumors. *Radiology* 174:361–366
13. Hamm B, Mahfouz AE, Taupitz M (1997) Liver metastases: improved detection with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 202: 677–682
14. Hamm B, Staks T, Muhler A (1995) Phase I clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a hepatobiliary contrast agent: safety, pharmacokinetics, and MR imaging. *Radiology* 195:785–792
15. Hamm B, Staks T, Taupitz M et al. (1994) Contrast-enhanced MR imaging of liver and spleen: first experience in humans with a new superparamagnetic iron oxide. *JMRI* 4:659–668
16. Hammerstingl R, Vogl TJ, Schwarz W (1998) Contrast-enhanced MRI of focal liver lesions: differentiation and detection of primary and secondary liver lesions using resovist-enhanced versus gadolinium-enhanced MRI in the same patient. *Acta Radiol* 5 (suppl 1):75–79
17. Harisinghani M, Saini S, Weissleder R et al. (1997) Differentiation of liver hemangiomas from metastases and hepatocellular carcinomas at MR imaging enhanced with blood-pool contrast agent code-7227. *Radiology* 202:687–691
18. Helmlberger H, Mueller-Schunk S, Rothmeier R et al. (1997) MR imaging of focal liver lesions using superparamagnetic iron oxides versus spiral CTAP/spiral CTA. *RSNA* 205:372
19. Helmlberger T, Holzknicht N, Lackerbauer CA, Müller-Lisse, Schnarkowski P, Gauger J, Reiser M (1995) Array-Oberflächenspule und Atemanhaltetechnik bei der MRT der Leber. *Radiologe* 35:919–924
20. Joergensen M, Wilken J, Rosenthal H et al. (1997) Preoperative assessment of focal liver lesions: comparison of MR imaging with superparamagnetic iron oxide and double spiral CTAP. *RSNA* 205:371
21. Kanematsu M, Hoshi H, Itoh K, Murakami T, Hori M, Kondo H, Yokoyama R, Nakamura H (1999) Focal hepatic lesion detection: comparison of four fat-suppressed T₂-weighted MR imaging pulse sequences. *Radiology* 211:363–371
22. Kopp AF, Laniado M, Dammann F et al. (1997) MR imaging of the liver with resovist: safety, efficacy, and pharmacodynamic properties. *Radiology* 204:749–756
23. Lawaczek R, Bauer H, Frenzel T et al. (1997) Magnetic iron oxide particles coated with carboxydextran for parenteral administration and liver contrasting. *Acta Radiol* 38:584–597
24. Leander P (1997) Liver-specific contrast agents. *Adv X-Ray Contrast* 4:2–15
25. Lorenz M, Staib-Sebler E, Rossion I, Koch B, Gog C, Encke A (1995) Results of resection and adjuvant therapy of liver metastases of primary colorectal tumors – a review of the literature. *Zentralbl Chir* 120:769–79

26. Mahfouz AE, Hamm B, Taupitz M (1993) Hypervascular liver lesions: differentiation of focal nodular hyperplasia from malignant tumors with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 186:133–138
27. Mahfouz AE, Hamm B, Wolf KJ (1994) Peripheral washout: a sign of malignancy on dynamic gadolinium-enhanced MR images of focal liver lesions. *Radiology* 190:49–52
28. Mergo P, Helmberger T, Nicolas A et al. (1996) Ring enhancement in ultrasmall superparamagnetic iron oxide MR imaging: a potential new sign for characterization of liver lesions. *AJR* 166:379–384
29. Mirowitz G, von Hecke P, Demaerel P (1989) Rapid acquisition spin-echo (RASE) MR imaging: a new technique for reduction of artifacts and acquisition time. *Radiology* 175:131–135
30. Murakami T, Baron RL, Peterson MS (1996) Hepatocellular carcinoma: MR imaging with mangafodipir trisodium (Mn-DPDP). *Radiology* 200:69–77
31. Muramatsu M, Takayasu K, Furukawa Y et al. (1997) Hepatic tumor invasion of bile ducts: wedge-shaped sign on MR images. *Radiology* 205:81–85
32. Nelson KL, Gifford LM, Lauber-Huber C et al. (1995) Clinical safety of gadopentetate dimeglumine. *Radiology* 196:439–443
33. Oudkerk M, Heuvel AG, Wielopolski P et al. (1997) Hepatic lesions: detection with ferum-oxide-enhanced T1-weighted MR imaging. *Radiology* 203:449–456
34. Petsch R, Helmberger T, Scheidler J, Reiser M (1999) Neue Techniken und Pulssequenzen bei der MRT der Leber. *Radiologe* 39:662–670
35. Reimer P, Rummeny EJ, Daldrup HE et al. (1995) Clinical results with resovist: a phase 2 clinical trial. *Radiology* 195:489–496
36. Reimer P, Rummeny EJ, Daldrup HE et al. (1997) Enhancement characteristic of liver metastases, hepatocellular carcinomas, and hemangiomas with Gd-EOB-DTPA: preliminary results with dynamic MR imaging. *Eur Radiol* 7:275–280
37. Reimer P, Rummeny EJ, Shamsi K et al. (1996) Clinical results with Gd-EOB-DTPA: dose finding, safety aspects, and pulse sequences evaluation within a phase II trial. *Radiology* 199:177–183
38. Riesener K, Winkeltau G, Klemm M, Schumpelick V (1994) Chirurgische Therapie von Lebermetastasen. Therapieverfahren, Ergebnisse und Prognosefaktoren. *Arch Chir* 379:321–328
39. Rocklage SM, Worah D, Kim SH (1991) Metal ion release from paramagnetic chelates: what is tolerable? *Magn Reson Med* 11:509–519
40. Rummeny EJ, Torres CG, Kurzdziel JC, Nilsen G, Op de Beeck B, Lundby B (1997) MnDPDP for MR imaging of the liver. Results of an independent image evaluation of the European phase III studies. *Acta Radiol* 38:638–642
41. Saini S, Edelman RR, Sharma P, Li W, Smith M, Slater GJ, Eisenberg PJ, Hahn PF (1995) Blood-pool MR contrast material for detection and characterization of focal hepatic lesions: initial clinical experience with ultrasmall superparamagnetic iron oxide (AMI-227). *Amer J Roentgenol* 164:1147–1152
42. Saini S, Modic MT, Hamm B, Hahn PF (1991) Advances in contrast-enhanced MR imaging. *AJR* 156:235–254
43. Scharf J, Hoffmann V, Lehnert T et al. (1998) Pseudolesions at T1-weighted gradient-echo imaging after administration of superparamagnetic iron oxide: comparison with portal perfusion abnormalities at CT during arterial portography. *Radiology* 207:67–72
44. Seneterre E, Taourel, Bouvier Y et al. (1996) Detection of hepatic metastases: ferumoxides-enhanced MR imaging versus unenhanced MR imaging and CT during arterial portography. *Radiology* 200:785–792
45. Shamsi K, Balzer T, Saini S et al. (1998) Superparamagnetic iron oxide particles (SHU 555 A): evaluation of efficacy in three doses for hepatic MR imaging. *Radiology* 206:365–371
46. Stark DD, Weissleder R, Elizondo G, Hahn PF, Saini S, Todd LE, Wittenberg J, Ferrucci JT (1988) Superparamagnetic iron oxide: clinical application as a contrast agent for MR imaging of the liver. *Radiology* 168:297–301
47. Tweedle MF (1997) The ProHance story: the making of a novel MRI contrast agent. *Eur Radiol* 7 (suppl 5):225–230
48. Van Beers B, Gallez B, Pringot J (1997) Contrast-enhanced MR imaging of the liver. *Radiology* 203:297–306
49. Van Wagoner M, O'Toole M, Worah D et al. (1991) A phase I clinical trial with gadodiamide injection, a non-inionic magnetic resonance imaging enhancement agent. *Invest Radiol* 26:980–986
50. Vogl TJ, Hamm B, Schnell B et al. (1993) Mn-DPDP enhancement patterns of hepatocellular lesions on MR images. *J Magn Reson Imaging* 3:51
51. Vogl TJ, Hammerstingl R, Schwarz W (1996) Magnetic resonance imaging of focal liver lesions. Comparison of the superparamagnetic iron oxide resovist versus gadolinium-DTPA in the same patient. *Invest Radiol* 31:696–708
52. Vogl TJ, Hammerstingl R, Schwarz W (1996) Superparamagnetic iron oxide-enhanced versus gadolinium-enhanced MR imaging for differential diagnosis of focal liver lesions. *Radiology* 198:881–887
53. Vogl TJ, Kümmel S, Hammerstingl R et al. (1996) Liver tumors: comparison of MR imaging with Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA. *Radiology* 200:59
54. Vogl TJ, Pegios W, McMahon C et al. (1992) Gadobenate dimeglumine – a new contrast agent for MR imaging: preliminary evaluation in healthy volunteers. *AJR* 158:887
55. Vogl TJ, Stupavsky A, Pegios W, Hammerstingl R (1997) Hepatocellular carcinoma: evaluation with dynamic and static gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging and histopathologic correlation. *Radiology* 205:721–728
56. Weinmann MJ, Brasch RC, Press WR et al. (1984) Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. *AJR* 142:619–624
57. Weinmann HJ, Laniado M, Mutzel W (1984) Pharmacokinetics of Gd-BOPTA dimeglumine after intravenous injection into healthy volunteers. *Physiol Chem Phys Med NMR* 16:167–172
58. Weissleder R (1994) Liver MR imaging with iron oxides: toward consensus and clinical practice. *Radiology* 193:593–595
59. Weissleder R, Stark DD, Engelstad B (1989) Superparamagnetic iron oxide pharmacokinetics and toxicity. *AJR* 152:167–173
60. Yamashita Y, Tang Y, Namimoto T, Mitsuzaki K, Takahashi M (1998) MR imaging of the liver: comparison between single-shot echo-planar and half-fourier rapid acquisition with relaxation enhancement sequences. *Radiology* 207:331–337