

Aus der Klinik für Strahlenheilkunde, Campus Virchow Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Entwicklung und Evaluation eines bildgestützten
Leberfunktionstests durch T1-Mapping in der
Gd-EOB-DTPA-verstärkten MRT**
**Development and Evaluation of an image-based liver
function test by T1 mapping in
Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Ana Tsereteli
aus Tbilisi, Georgien

Datum der Promotion: 30.06.2024

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht in:

Theilig D, Tsereteli A, Elkilany A, Raabe P, Lüdemann L, Malinowski M, Stockmann M, Pratschke J, Hamm B, Denecke T, Geisel D. Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI T1 relaxometry as an imaging-based liver function test compared with ¹³C-Methacetin breath test. *Acta Radiologica*. 2020; 61(3)291-301.

Inhalt

Abbildungsverzeichnis	i
Tabellenverzeichnis.....	ii
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
Abstrakt.....	v
Hintergrund	v
Ziel:.....	v
Material und Methoden:.....	v
Ergebnisse:	v
Fazit:.....	v
Abstract.....	vi
Background.....	vi
Purpose	vi
Material and Methods	vi
Results	vi
Conclusion	vi
1 Einleitung.....	1
1.1 Die Leber.....	1
1.2 Radiologische Verfahren in der Leberdiagnostik.....	1
1.2.1 Sonographie	1
1.2.2 Computertomographie.....	2
1.2.3 Positronen-Emissions-Tomographie	2
1.2.4 Magnet-Resonanz-Tomographie.....	3
1.3 Kontrastmittel in der Leber-MRT	4
1.4 Methoden zur Erfassung der Leberfunktion.....	5
1.4.1 Klinische Scores	6
1.4.1.1 Child-Turcotte-Pugh-Score.....	6
1.4.1.2 MELD-Score.....	6
1.4.1.3 Stärke/Limitationen der klinischen Scores	7
1.4.2 Dynamische Tests (globale Leberfunktionstests).....	7
1.4.2.1 ICG-Test	7
1.4.2.2 LiMAx-Test	8

1.4.3 Nuklearmedizinische Verfahren.....	9
1.4.4 Gd-EOB-DTPA-gestützte MRT	10
1.5 Frage-/Zielstellung	11
1.6 Ziel der Studie	11
2 Material und Methoden	13
2.1 Genehmigung der Studie.....	13
2.2 Patientenkollektiv	13
2.2.1 Einschlusskriterien	13
2.2.2 Ausschlusskriterien.....	14
2.2.3 Die Patientengruppe durch MRT-Indikation.....	15
2.3 Ablauf des LiMAx-Tests	15
2.4 MRT-Untersuchung	16
2.4.1 Ablauf der MRT-Untersuchung	16
2.4.2 MRT-Geräte	16
2.4.3 MRT-Studienprotokoll/MRT-Sequenzen	17
2.5. Datenermittlung.....	20
2.5.1 Messung der Signalintensität (Signalintensitätsmessung)	21
2.5.2 Volumetrie	22
2.6 Laborwerte	23
2.7 Statistik.....	24
3 Ergebnisse	25
3.1 Patienten-Subgruppen durch den LiMAx-Test-Algorithmus	25
3.2 T1-Reduktionsrate.....	26
3.3 Totales Lebervolumen	30
3.4 Funktionelle Lebervolumen	31
3.5 T1post.....	32
3.6 Bilirubin	36
4 Diskussion.....	38
4.1 Gd-OEB-DTPA-gestützte MRT in der Leberdiagnostik.....	38
4.2 Zielsetzung.....	39
4.3 Beurteilung der Methoden	39
4.3.1 Dynamische Tests zur Bestimmung der Leberfunktion.....	39
4.3.1.1 ICG-Test	40
4.3.1.2 LiMAx-Test	40

4.3.1.3 Vergleich der dynamischen Lebertests.....	42
4.4 Beurteilung der Ergebnisse.....	42
4.4.1 T1RR.....	42
4.4.2 Totale/funktionelle Lebervolumen	43
4.4.3 T1 post	44
4.4.4 Bilirubin.....	45
4.5 Limitation der Studie	45
4.6 Lösungsansätze/Ausblick	46
5 Zusammenfassung	48
5.1 Hintergrund	48
5.2 Methoden	48
5.3 Ergebnisse.....	49
5.4 Diskussion	49
6. Literaturverzeichnis	51
Eidesstattliche Versicherung	i
Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	ii
Lebenslauf.....	iii
Publikationsliste.....	iv
Danksagung	v
Bescheinigung des akkreditierten Statistikers.....	vi

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der eingeschlossenen Patienten.....	14
Abbildung 2: MRT-Bilder eines Patienten mit normaler Leberfunktion (Patient 1) und eingeschränkter Leberfunktion (Patient 2) vor und nach intravenöser Gd-EOB-DTPA-Applikation. Beispiel für die Bestimmung der drei ROIs (Zeile 1, Spalte 2).....	20
Abbildung 3: Mapping der Milz und NBKS.....	22
Abbildung 4: Bildbeispiel der Messung des gesamten Lebervolumens.....	23
Abbildung 5: Korrelation zwischen T1RR und LiMAx-Test-Ergebnissen.....	27
Abbildung 6: Spearman Korrelation zwischen T1RR und LiMAx-Test-Ergebnissen für 1,5 T und 3,0 T MRT getrennt.....	28
Abbildung 7: ROC-Kurve mit den von der T1-Relaxometrie abgeleiteten Parametern (T1RR, T1RRxTLV, T1RRxFLV) und LiMAx-Test-Ergebnissen > 315 µg/kg/h und < 315 µg/kg/h.....	29
Abbildung 8: ROC-Kurve mit den von der T1-Relaxometrie abgeleiteten Parametern (T1RR, T1RRxTLV, T1RRxFLV) und LiMAx-Test-Ergebnissen > 140 µg/kg/h und < 140 µg/kg/h.....	30
Abbildung 9: Korrelation zwischen T1RRxTLV und LiMAx-Test-Ergebnissen.....	31
Abbildung 10: Korrelation zwischen T1RRxFLV und LiMAx-Test-Ergebnissen.....	32
Abbildung 11: Korrelation zwischen T1 post und LiMAx-Test-Ergebnissen.....	33
Abbildung 12: ROC-Kurve mit den aus der T1-Relaxometrie abgeleiteten Parametern (T1 post, Bilirubin) und LiMAx-Test-Ergebnissen > 315 µg/kg/h und < 315 µg/kg/h.....	34
Abbildung 13: ROC-Kurve mit den aus der T1-Relaxometrie abgeleiteten Parametern (T1 post, Bilirubin) und LiMAx-Test-Ergebnissen > 140 µg/kg/h und < 140 µg/kg/h.....	35
Abbildung 14: Korrelation zwischen Bilirubin und LiMAx-Test.....	36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: MRT-Indikation.....	15
Tabelle 2: Gerät MRT1 – Beschreibung.....	16
Tabelle 3: Gerät MRT2 – Beschreibung.....	17
Tabelle 4: Native Sequenz	18
Tabelle 5: Post-KM-Sequenzen	18
Tabelle 6: Sequenzen der hepatobiliären Phase	18
Tabelle 7: Mapping-Sequenzen.....	19
Tabelle 8: Charakteristika der gesamten Population.....	26
Tabelle 9: Bestimmung der LiMAx-Ergebnisse von den aus der T1-Relaxometrie abgeleiteten Parametern	35

Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area under the Curve
CCC	cholangiozelluläres Karzinom
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CT	Computertomographie
CTP	Child-Turcotte-Pugh
DOB	Delta over baseline
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
DWI	diffusionsgewichtete Pulssequenzen
EOB	Ethoxybenzyl
EZKM	extrazelluläres Kontrastmittel
FLV	funktionelles Lebervolumen
FS	Fettsättigung
FW	Flipwinkel
Gd	Gadolinium
Gd-EOB-BOPTA	Gadobenat-Dimeglumin
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GRE	Gradientenecho
HCC	hepatozelluläres Karzinom
ICG	Indocyaningrün
ICG-PDR	Plasmaverschwinderate
ICG-R15	Retention nach 15 Minuten
INR	International Normalized Ratio
IOUS	intraoperativer Ultraschall
i. v.	intravenös
Kg	Kilogramm
KM	Kontrastmittel
KP	Körpergewicht
LiMAx	Maximum Liver function capacity
MELD	Model of End-stage Liver Disease
mg	Milligramm
min	Minute

ml	Mililiter
mmol	Millimol
Mn-DPDP	Mangafodipir
MRCP	Magnetresonanzcholangiopankreatikographie
MRP	Multidrug Resistance-Related Proteine
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
MRT	Magnetrezonanztomographie
NaCL	Natrium-Clorid
NBKS	Nierenbeckenkelchsystem
NTCP	Natrium-abhängige Gallensäuretransporter
OATP	Organische Anionen-transportierende Polypeptide
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
PVE	Pfortaderembolisation
RE	relatives Enhancement
ROC-Kurve	Receiver Operating Characteristic Kurve
ROI	Region of interest
SI	Signalintensität
SPIO	superparamagnetisches Eisenoxid
T	Tesla
TIPPS	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent
TLV	totales Lebervolumen
T1RR	T1 Reduktionsrate
T1w	T1-Wichtung
T2w	T2-Wichtung
US	Ultraschall

Abstrakt

Hintergrund:

Die Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylen-Triamin-Pentaacetat-Säure(Gd-EOB-DTPA)-verstärkte Magnetrezonanztomographie (MRT) kann als bildgestützter Leberfunktionstest verwendet werden. Um diese Anwendung weiter zu untermauern, soll die Korrelation mit einem anderen hepatischen Stoffwechselweg (Cytochrom P450) untersucht werden.

Ziel:

Ziel dieser Studie ist es, die Gd-EOB-DTPA-gestützte MRT als bildgestützten Leberfunktionstest mit dem ¹³C-Methacetin-maximum-liver-capacity(LiMAx)-Test zu vergleichen.

Material und Methoden:

53 Patienten, die eine Gd-EOB-DTPA-gestützte 1,5 Tesla(T)- oder 3,0 T-MRT inklusive einer T1-Relaxometrie vor und 20 Minuten nach Kontrastmittel(KM)-Applikation sowie einen LiMAx-Test erhalten hatten, wurden retrospektiv analysiert. Die T1-Relaxationszeit des Leberparenchyms, das totale Lebervolumen (TLV) sowie das funktionelle Lebervolumen (FLV) wurden berechnet. Es wurden Pearson-Korrelationen, multiple lineare Regressionsanalysen und ROC-Analysen von Indices aus der T1-Relaxometrie, der Lebervolumetrie und von Laborparametern durchgeführt, um den besten Prädiktor der Cytochrom-P450-abhängigen Leberfunktion, bestimmt durch den LiMAx-Test, zu identifizieren.

Ergebnisse:

Die T1-Reduktionsrate (T1RR), T1RR x TLV, T1RR x FLV sowie die T1-Relaxationszeit 20 Minuten nach der KM-Applikation zeigten eine statistisch signifikante Korrelation mit dem LiMAx sowie eine gute Diskriminierung zwischen Patienten mit LiMAx-Ergebnissen > und < als 315 µg/kg/h. Von den untersuchten Indices wies T1RR die beste Unterscheidungskapazität auf und war der einzig statistisch signifikante Parameter in der multiplen linearen Regressionsanalyse.

Fazit:

Die Gd-EOB-DTPA-gestützte MRT als bildgestützter Leberfunktionstest korreliert auch mit dem LiMAx-Test, welcher die Funktion des Cytochrom P450 abbildet.

Die Bestimmung der T1RR in der Gd-EOB-DTPA-gestützten MRT ermöglicht sowohl bei 1,5 T als auch bei 3,0 T eine Abschätzung der Cytochrom P450-abhängigen Leberfunktion.

Abstract

Background

Gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA)-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) has been recently investigated as an imaging-based liver function test. To further validate this application, the aim of this study was to examine the correlation with another hepatic metabolic function: cytochrome P450.

Purpose

To correlate the imaging-based liver function test based on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI with the ¹³C-methacetin breath test.

Material and Methods

53 patients who underwent Gd-EOB-DTPA-enhanced 1.5 T and 3.0 T MRI with sequences suited as to study hepatocellular uptake as well as a LiMAx test were included retrospectively. T1 relaxation times of liver parenchyma, total liver volume (TLV) and functional liver volume (FLV) were determined. Pearson correlations, multiple linear regression analysis, and receiver-operating characteristic curve analyses were performed to identify the best predictor of liver function with the LiMAx test acting as standard of reference.

Results

T1 reduction rate (T1 RR), T1 RR TLV, T1 RR FLV, and T1 relaxation time 20 min after intravenous Gd-EOB administration showed a significant correlation with LiMAx and good capacity to discriminate between patients with LiMAx of > and <315 mg/kg/h., which serves as cut-off for surgical operability. Of the indices investigated, T1 RR yielded the best results and was the only significant parameter in multiple linear regression analysis.

Conclusion

Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI as an imaging-based liver function test correlates well with the LiMAx test which represents cytochrome P450 function. The T1 reduction rate on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI at both 1.5 T and 3.0 T allows forecasting the liver function as assessed by ¹³C-methacetin breath test.

1 Einleitung

1.1 Die Leber

Die Leber ist ein zentrales Organ im menschlichen Körper mit unterschiedlichsten Funktionen. Sie produziert Proteine und Gerinnungsfaktoren, verarbeitet die Nahrungsbestandteile, speichert Fett, Glykogen und Vitamine. Zudem sorgt die Leber für die Ausscheidung von Stoffwechselprodukten, z. B. Bilirubin, Gallensalzen und Medikamenten. Außerdem ist sie für die Homöostase der Glucose-, Fett- und Proteinstoffwechsel zuständig. Durch die Kupffer-Zellen beteiligt sich die Leber an den immunologischen Prozessen (1).

Aus diesem Grund kommen der richtigen sowie rechtzeitigen Diagnose und Klassifizierung der Lebererkrankungen in der Medizin eine zentrale Bedeutung zu. Je früher die Erkrankung festgestellt wird, desto eher kann eine adäquate Therapie begonnen werden; letztere bestimmt die Lebensqualität sowie die Überlebensdauer der Patienten.

1.2 Radiologische Verfahren in der Leberdiagnostik

In der modernen Medizin steht ein breites Spektrum radiologischer Verfahren – wie Sonographie, Computertomographie (CT), Positronen-Emissions-Tomographie (PET), Magnetresonanztomographie (MRT) – mit ihren Vor- und Nachteilen für die Leberdiagnostik zur Auswahl. Die verschiedenen apparativen Möglichkeiten weisen jeweils andere Auflösungen, Sensitivitäten und Spezifitäten auf und werden meistens kombiniert verwendet (2, 3).

1.2.1 Sonographie

Infolge ihrer Verfügbarkeit und Unbedenklichkeit sowie der niedrigen Kosten wird die Sonographie als primäre Bildgebung bei der Detektion fokaler Leberläsionen verwendet. Gleichzeitig ist die Sonographie stark von der Patientenkonstitution sowie dem Untersucher abhängig (4). Aus diesem Grund spielt sie in der Planung leberchirurgischer Prozeduren keine wichtige Rolle (5). Mit Kontrastmittelunterstützung wird die Detektionsrate verbessert (3, 6). Es ist jedoch anzumerken, dass sich ein intraoperativer Ultraschall (IOUS) sowohl bei anhaltenden, regressiven Leberläsionen als auch bei der Bestimmung der Resektionsgrenzen als unerlässlich erwiesen hat (5). So haben Cervone et al. gezeigt, dass mittels des intraoperativen Ultraschalls gesammelte Informationen über die Lokalisation der Leberläsionen die chirurgische Behandlung verändern können (7). Zudem wurde in der Studie von Conlon et al. verdeutlicht, dass – im Gegensatz zur präoperativen MRT – der intraoperative Ultraschall

zusätzliche erforderliche Informationen über die Leberläsionen hervorbrachte (8). 2010 konnten Sietses et al. in ihrer Studie von 100 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen zeigen, dass in 23 % des gesamten Patientenkollektivs durch den intraoperativen Ultraschall – im Gegensatz zur präoperativen CT – mehr maligne Leberläsionen festgestellt wurden (9).

1.2.2 Computertomographie

Die CT ist eine weitere radiologische Methode, die in der Leberdiagnostik eine große Rolle spielt. Die kontrastmittelgestützte Mehrzeilen-CT mit einem mindestens 16-Zeilen-Detektor wird für die Operationsplanung als Standard angesehen (5). Es handelt sich um eine schnelle Bildgebung, die die Fähigkeit aufweist, die unterschiedlichen Organe, wie Lungenparenchym, Knochenstruktur und Weichteilgewebe, gleichzeitig zu beurteilen. Darüber hinaus ist die CT breit verfügbar (10).

Die KM-gestützte CT ermöglicht es, detaillierte Informationen über die arteriellen anatomischen Normvarianten sowie über die Beziehungen zwischen dem Tumor und vaskulären sowie biliären Strukturen vorzulegen. Ein wichtiger Vorteil der KM-gestützten CT liegt in der Darstellung arterieller, portalvenöser und venöser Blutleiter der Leber mit einer möglichen dreidimensionalen Rekonstruktion, was für die Operationsplanung ein wichtiger Punkt ist (5).

Außerdem ermöglicht die CT durch verschiedene Programme die Berechnung sowohl des gesamten Leber- als auch Tumorumfanges sowie des postoperativ geplanten verbleibenden Restlebervolumens (11). So haben Itoh et al. gezeigt, dass das mittels 3D-CT ermittelte geplante Leberresidualvolumen mit dem postoperativen tatsächlichen Lebervolumen (gemessen am 7. Tag nach der Leberteilresektion) stark korrelierte (12). Auch Simpson hat 2014 berichtet, dass das präoperativ geplante Leberresidualvolumen (mittels 3D-CT) die Voraussage des postoperativen Restlebervolumens erlaubte (13).

Es ist jedoch anzumerken, dass die Exaktheit der Detektion der CT in der Chirurgie nicht ausreichend ist. So haben Niekel et al. in ihrer Metaanalyse prospektiver Studien gezeigt, dass die Sensitivität der KM-gestützten CT bei den kolorektalen Metastasen < 1 cm nur bei 47 % lag (5, 14). Die wichtigsten Nachteile der CT sind die Strahlenbelastung (15) und die Notwendigkeit der Kontrastmittelapplikation zur Detektion hepatischer Läsionen (2).

1.2.3 Positronen-Emissions-Tomographie

Es handelt sich hierbei um ein nuklearmedizinisches Verfahren, basierend auf der Verteilung des Radiopharmakons (Tracers) im menschlichen Körper. Sie erlaubt es, diese Verteilung zu

verfolgen und damit die metabolischen Prozesse im lebenden Organismus offenbar zu machen (16). Die PET kann auch in Kombination mit einer CT durchgeführt werden. Die Studien haben gezeigt, dass beim Nachweis der Leberläsionen PET-CT im Vergleich zur PET eine höhere Sensitivität aufweist (17). Aufgrund einiger Nachteile, wie der eingeschränkten räumlichen Auflösung sowie der hohen Hintergrundaktivität der Leber, hat sich die MRT als überlegen erwiesen (2, 18, 19). Zusätzlich haben Nickel et al. in ihrer Studie gezeigt, dass sich für die Beurteilung der kolorektalen Lebermetastasen in Patienten, die vorher keine Therapie erhalten hatten, die MRT – im Gegensatz zur PET – als bevorzugte Modalität erwiesen hat (14).

1.2.4 Magnetresonanztomographie

Die MRT ist für die exakte Detektion sowie die detaillierte Charakterisierung fokaler Leberläsionen als das effektivste Verfahren anzusehen. Die im Gegensatz zur CT fehlende Strahlenexposition sowie der bessere Weichteilkontrast ergeben wichtige Vorteile der MRT (2, 5). In der bereits beschriebenen Metaanalyse haben Nickel et al. beim Nachweis der kolorektalen Lebermetastasen < 1 cm die MRT als überlegen ermittelt (14). 2016 haben Schulz et al. diese Ergebnisse in ihrer Studie mit 46 Patienten bestätigt (20). Durch hohe zeitliche Auflösung und atemgetriggerte Techniken (schnelle 3D-Gradientenecho(GRE)-Sequenzen) können die Bewegungsartefakte reduziert werden (21). Diese 3D-Sequenzen ermöglichen die Lebervolumetrie sowie die virtuelle Resektionsplanung mit Berechnung des Restlebervolumens (5). Außerdem bieten spezielle Fettsättigungstechniken (FS) (z. B. In-/Opposed-Phase-Sequenzen, Multiecho-Dixon-Sequenz) oder die Spektroskopie die Möglichkeit einer nichtinvasiven Quantifizierung der Leberverfettung (5, 22, 23). Die Anpassung des Flipwinkels (FW) spielt in der Detektion der kleineren Leberläsionen auch eine große Rolle. So haben beispielsweise Bashir et al. 2011 nachgewiesen, dass durch die Erhöhung des Flipwinkels die Detektion fokaler Leberläsionen verbessert wird (24).

Darüber hinaus wurden diffusionsgewichtete Pulssequenzen (DWI) eingesetzt. Durch das Phänomen ‚Diffusionsrestriktion‘ erlauben diese Sequenzen nicht nur die Detektion der fokalen Leberläsionen, sondern ermöglichen es auch, die Lebermetastasen von den Läsionen mit höherer Wasserbeweglichkeit zu differenzieren (5).

Mittels der Magnetresonanztomographie (MRCP) wird die präoperative detaillierte Darstellung des Gallengangsystems ermöglicht, was in der Leberchirurgie eine zentrale Bedeutung hat (5, 25).

1.3 Kontrastmittel in der Leber-MRT

Kontrastmittel erhöhen die Signalintensitäts(SI)-Differenzen und führen damit in der diagnostischen Untersuchung zu einem verstärkten Kontrast zwischen der Läsion und dem Gewebe.

Leberspezifische Kontrastmittel werden für eine verbesserte Detektion der fokalen Leberläsionen und gleichzeitig für die verbesserte Charakterisierung und Differenzierung der Leberraumforderungen evaluiert (26-29). Mit ihrem Einsatz wird auch die anatomische Darstellung der Lebergefäße verbessert (5). Sie verändern T1- bzw. T2-Relaxationszeiten (21, 30). Die für die Leber-MRT angewandten KM können in zwei Gruppen differenziert werden: Zu der ersten Gruppe gehören extrazelluläre, so genannte unspezifische KM (EZKM), die sich nach intravenöser Injektion sowohl in den Gefäßen als auch in dem Extravasalraum ausbreiten. Sie verkürzen die T1-Relaxationszeit. Damit führen sie zu einer Signalintensitätserhöhung des Gewebes in T1-gewichteten (T1w) Sequenzen. Ihre Ausscheidung funktioniert renal. Typische Vertreter dieser Gruppe sind Gd-DTPA (Magnevist), Gd-BT-DO3A (Gadovist) und Gd-DOTA (Dotarem) (30-32).

Die zweite Gruppe der Leber-Kontrastmittel kann in zwei Subgruppen unterteilt werden: Zu 2a gehören superparamagnetische KM (z. B. superparamagnetisches Eisenoxid (SPIO)), welche spezifisch für das retikuloendotheliale System der Leber, so genannte Kupffer-Zellen, sind. Durch die Anfertigung lokaler Magnetfeldinhomogenitäten verursachen diese Substanzen einen Signalabfall in den T2-gewichteten Sequenzen. Zu dieser Gruppe gehören z. B. Resovist und Endorem (21, 30-32).

In der 2b-Subgruppe befinden sich die hepatozytenspezifischen KM, welche von Hepatozyten selbst aufgenommen und biliär ausgeschieden werden. Sie verkürzen die T1-Relaxationszeit. Damit führen sie zu einem Signalanstieg in T1-gewichteten Sequenzen (21, 30-32). Ein Vertreter dieser Gruppe, Mangafodipir (Mn-DPDP), war unter dem Handelsnamen Teslascan erhältlich und basierte auf Mangan. Es muss als langsame Infusion gegeben werden. Aus diesem Grund kann es nicht für eine dynamische Bildgebung genutzt werden. Seit 2003 ist Mn-DPDP in den USA und seit 2012 in Europa aus dem Vertrieb genommen (31, 33).

Gd-EOB-DTPA (Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylen-Triamin-Pentaacetat-Säure, SHL 569 B) ist ein in Deutschland unter dem Handelsnamen Primovist und in den USA als Eovist von Bayer Healthcare (Berlin, Deutschland) zugelassenes KM. Strukturell ist Gd-EOB-DTPA als lineares ionisches Gadolinium(GD)-Chelat dargestellt. Es hat ein Molekulargewicht von 726 g/mol, eine niedrige Osmolalität in H₂O von 0,89 osmol/kg bei 37 °C, eine niedrige Viskosität von 1,22 mPas und eine 10%ige Kapazität der Plasmaproteinbindung (32, 34).

Bei Patienten mit normaler Leber-/Nierenfunktion werden 50 % des KMs von den Hepatozyten durch organische anionentransportierende Polypeptide Typ 1B1/B3 (OATP 1B1/B3) aufgenommen. Nach intravenöser Injektion wird Gd-EOB-DTPA in den vaskulären und extravaskulären Räumen während der arteriellen, portalvenösen und späteren dynamischen Phasen sowie progressiv in die Hepatozyten und die Gallengänge während der hepatobiliären Phase verteilt. Durch die selektive Aufnahme von Hepatozyten werden sowohl die Darstellung der zusätzlichen Informationen über den Leberzustand als auch die Detektion der kleineren Leberläsionen, die während der dynamischen Bildgebung nicht sichtbar sind, ermöglicht (31-36). Wegen der fehlenden Aufnahme des KMs in nicht hepatisches Gewebe verbessert sich der Leber-Läsions-Kontrast in der hepatobiliären Phase (37).

50 % der Ausscheidung in den Gallengängen werden über Multidrug Resistance-Related Proteine TYP 2 (MRP2) durchgeführt. 50 % werden renal ausgeschieden (32, 36).

Das Anreicherungsplateau bei Gd-EOB-DTPA wird nach 15/20 mm erzielt und hält bis zu ca. zwei Stunden an (31, 34).

Gd-EOB-DTPA, ähnlich wie die anderen nichtspezifischen Gadolinium-Chelate, ist insgesamt ein gut verträgliches Kontrastmittel (32). Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Kopfschmerzen, Blutdruckanstieg sowie Schmerzen an der Injektionsstelle, werden selten nachgewiesen (38). Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, insbesondere bei solchen mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, sollte Gd-EOB-DTPA vorsichtig (nur bei essentiellen Fällen in einer möglichst niedrigsten Dosis) genutzt werden (39). Gd-EOB-DTPA wird intravenös in einer Dosierung von 0,1 ml/kg appliziert. Nach der KM-Gabe als Bolus sollte die Spülung der Kanüle mit steriler Natrium-Clorid(NaCl)-Lösung erfolgen (40).

Gd-EOB-BOPTA (Gadobenat-Dimeglumin) ist in Deutschland ein unter dem Namen MultiHance von Bracco (Mailand, Italien) zugelassenes leberspezifisches Kontrastmittel. 3–5 % des KMs werden hepatisch aufgenommen und 95–97 % renal ausgeschieden (27, 33, 41, 42). Gd-EOB-BOPTA weist ähnliche Eigenschaften wie Gd-EOB-DTPA auf, bei jedoch deutlich geringerer hepatischer Aufnahme. Aus diesem Grund hat dieses KM zum heutigen Zeitpunkt für den bildgestützten Leberfunktionstest geringe Bedeutung (27).

1.4 Methoden zur Erfassung der Leberfunktion

Eine exakte Bestimmung der Leberfunktion hat in vielen klinischen Situationen zentrale Relevanz, insbesondere bei Patienten, bei denen eine Leberteilresektion geplant wird (27, 43, 44). Zur Beurteilung des postoperativen Risikos wurden unterschiedliche Tests entwickelt (45, 46). Wie Seyama 2009 berichtete, können die bekannten Leberfunktionstests in drei Gruppen

differenziert werden: konventionelle Tests, klinische Scores und quantitative Leberfunktionstests. Konventionelle Tests bestimmen die Laborparameter (wie Bilirubin, Albumin), klinische Scores beruhen auf Laborwertergebnissen und zusätzlich auf klinischen Symptomen. Dazu gehören der Child-Turcotte-Pugh(CTP)-Score und der Model for End-Stage Liver Disease(MELD)-Score. Die quantitativen Tests – wie Indocyaningrün(ICG)-Test, LiMAx-Test – unter Verwendung bestimmter Substanzen erlauben es, die Eliminations- und Metabolisierungsfunktion der Leber zu beurteilen (43). Diese Methoden ermöglichen nur die globale Einschätzung der Leberfunktion; und bei einer nicht homogenen Funktionsverteilung, wie nach einer Pfortaderembolisation (PVE), weisen sie Limitationen auf. Im Gegensatz zu diesen Scores und Tests erlauben Gd-EOB-DTPA-gestützte MRT und nuklearmedizinische Verfahren die Darstellung einer räumlichen Verteilung der Leberfunktion (27, 44).

1.4.1 Klinische Scores

1.4.1.1 Child-Turcotte-Pugh-Score

1964 haben Child und Turcotte den Score vorgeschlagen, um das Risiko bei Patienten, die zur Behandlung einer Ösophagusvarizenblutung portosystemische Shunts erhalten hatten, zu bestimmen. 1973 hat Pugh den Score modifiziert; seitdem ist er als Child-Turcotte-Pugh-Score bekannt. Die Klassifikation basiert auf einer Ermittlung der Laborwerte, Gesamtbilirubin, Albumin, „international standardized ratio“ (INR), sowie der Abschätzung des Grades von Aszites und Enzephalopathie. Durch die Erhebung der Parameter wird eine Gesamtpunktzahl erstellt, und anschließend erfolgt dadurch die Einteilung in die Child-Pugh-Stadien (A, B und C) (47, 48).

1.4.1.2 MELD-Score

Im Jahr 2000 wurde in den USA der MELD-Score, ähnlich wie der CTP-Score, entwickelt, um das Überleben der Patienten mit Ösophagusvarizenblutung nach dem Anlegen eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPSS) zu prognostizieren. Im Gegensatz zum Child-Pugh-Score handelt es sich um die Erhebung von nur drei Laborparametern – Bilirubin, Kreatinin und INR. Anschließend wird ein Punktwert zwischen 6 bis 40 Punkten erreicht (49, 50). Später erwies sich der MELD-Score als exakter Prädiktor für die 3-Monats-Mortalität bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen. Aus diesem Grund wird der MELD-Score seit 2002 weltweit bei der Organverteilung für die Lebertransplantation benutzt (50, 51).

1.4.1.3 Stärke/Limitationen der klinischen Scores

Mehrere Studien haben gezeigt, dass zur Einschätzung des Schweregrades und der Prognose chronischer Lebererkrankungen die klinischen Scores eine wichtige Rolle spielen. So haben Shetty et al. veröffentlicht, dass der CTP-Score für die Mortalität bei primär sklerosierender Cholangitis (PSC) einen starken Prädiktor darstellt (52). Außerdem haben Botta et al. bei den zirrhotischen Patienten gezeigt, dass beide Scores zur Bestimmung sowohl des Kurzzeit- als auch des Mittelzeitüberlebens gut geeignet waren. Zusätzlich konnte in dieser Studie verdeutlicht werden, dass der MELD-Score mit dem Grad der Leberfunktionsstörung korrelierte (53).

Auf der anderen Seite weisen die laborparametrischen Scores neben den Vorteilen auch Limitationen auf. Dazu gehört die Subjektivität des Untersuchers, bezogen auf Parameter wie Enzephalopathie und Aszitesgrad des Child-Pugh-Scores (51). Unterschiedliche Vorerkrankungen oder die Konstitution der Patienten können verschiedene Parameter alterieren. So kann Kreatinin durch die Skelettmuskelmasse beeinflusst werden. Auch die zirrhotischen Patienten zeigen als Folge der fortgeschrittenen Leberschädigung meist verminderte Kreatininwerte (54). Ähnlich, weil Bilirubin ein Abbauprodukt des Hämoglobins und damit der Erythrozyten ist, ist bei Patienten mit verstärkter Hämolyse ebenso das Bilirubin erhöht. Die Probleme in dem Gerinnungssystem können INR manipulieren (55).

Gleichzeitig gibt es Schwierigkeiten bei der Verwendung von Laborparametern. Sie können durch unterschiedliche notwendige Therapien, wie Dialyse und Diuretika, beeinflusst werden (55). Zudem existieren verschiedene Methoden für die Bestimmung von Laborparametern, die auch unterschiedliche Resultate ergeben können (56).

Es ist jedoch anzumerken, dass die klinischen Scores die Leberschädigung bei der Zirrhose einschätzen und keine direkte Information über die verbleibende Leberfunktion nach der Leberteileresektion geben (57, 58).

1.4.2 Dynamische Tests (globale Leberfunktionstests)

1.4.2.1 ICG-Test

Der ICG-Test wurde initial in der Herzdiagnostik für die Messung des Blutflusses entwickelt (44). Danach hat sich sein diagnostischer Verwendungsbereich verbreitet. Er wird aktuell zur präoperativen Evaluation der globalen Leberfunktion verwendet (44, 59).

Nach der intravenösen Applikation des Farbstoffes wird ICG im Blut an Albumin und geringfügig an Lipoproteine (α_1 und β) gebunden (44, 60) und durch die zwei

Transporter – organische Anionen-transportierende Polypeptide (OATP1B3) und Natrium-abhängige Gallensäuretransporter (NTCP) – in die Leber transportiert (44, 61). Anschließend wird es zu 97 % unverändert durch das Multidrug-Resistance Protein biliär ausgeschieden (44) – es zeigt folglich einen gemeinsamen Stoffwechselweg mit Gd-EOB-DTPA (62). Durch das nicht invasive sogenannte Pulsoxymeter wird die ICG-Plasmaverschwinderate (ICG-PDR) oder Retention nach 15 Minuten (ICG-R15) gemessen und damit die Information über die Leberfunktion ermittelt (44, 63, 64). Um die Beweiskraft des ICG-Tests als Leberfunktionstest zu bestätigen, werden in der Literatur diskrepante Ergebnisse beschrieben. Einerseits haben Stremmel et al. nachgewiesen, dass im Gegensatz zu den anderen Tests nur der ICG-Test die Kapazität zeigte, gesunde und zirrhotische Patienten zu unterscheiden (63). Zusätzlich haben Ishikawa et al. verdeutlicht, dass durch ein präoperatives ICG-Ergebnis die postoperativen Komplikationen nach einer Leberteilresektion vorhergesagt werden konnten (65).

Andererseits berichteten Albers et al., dass in den zirrhotischen Patienten der Child-Pugh-Score – im Gegensatz zum ICG-Test – eine bessere prognostische Leistung hatte (66). Zusätzlich konnten Lam et al. nachweisen, dass die Patienten mit normaler und eingeschränkter präoperativer Leberfunktion (dargestellt mittels des ICG-Tests) nach der Leberteilresektion eine ähnliche postoperative Mortalität und Mobilität aufwiesen (67).

1.4.2.2 LiMAx-Test

Er wurde als neuer Bedside-Test zur Bestimmung der globalen Leberfunktion in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité Universitätsmedizin entwickelt (46). Basierend auf guten bisherigen Studienergebnissen wird der LiMAx-Test seit einigen Jahren an der Charité verwendet (46, 68-70).

Zwölf Minuten vor der Injektion des ^{13}C -Methacetins wird die normale $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration in der Ausatemluft des Patienten gemessen. Danach wird das ^{13}C -Methacetin intravenös verabreicht. Es wird in der Leber durch das Cytochrom P4501A2 zu Paracetamol und zum Schluss zu $^{13}\text{CO}_2$ verstoffwechselt sowie über die Lungen abgeatmet. In den anschließenden 60 Minuten nach der Applikation wird in der Ausatemluft die zunehmende Konzentration des $^{13}\text{CO}_2$ ununterbrochen gemessen. Damit kann die Leberfunktion beurteilt werden (71). So haben Stockmann et al. 2009 gezeigt, dass nach der Leberteilresektion aufgetretene Leberversagen und die Mortalität durch präoperative LiMAx-Tests vorhergesagt werden können (46). In einer weiteren Studie 2010 hat die gleiche Arbeitsgruppe einen LiMAx-Test-Algorithmus zur Bestimmung der Leberfunktion vor der Leberteilresektion eingeführt (72). Nach diesem Algorithmus wird vorgeschlagen, dass ein LiMAx-Test-Ergebnis > 315 eher eine

normale Leberfunktion zeigen und eine Resektion von bis zu vier Lebersegmenten erlauben könnte. Ein Ergebnis < 140 weist auf eine stark eingeschränkte Leberfunktion hin. Weitere Studien haben diesen Algorithmus bestätigt. So haben Jara et al. ermittelt, dass sich durch den Bezug des LiMAX-Algorithmus die postoperative Mortalität und Leberversagen verringert haben (73).

Es ist jedoch anzumerken, dass der postoperative LiMAX-Wert nach der Leberteilresektion besser mit dem Restlebertvolumen korreliert als der postoperative ICG-Wert. So haben Stockman et al. verdeutlicht, dass der LiMAX-Test – im Gegensatz zum ICG-Test – die Vorhersage des Restlebertvolumens ausreichend erlaubt. Aus diesem Grund könnte der LiMAX-Test dem ICG-Test gegenüber überlegen sein (71).

1.4.3 Nuklearmedizinische Verfahren

Nach intravenöser Verabreichung eines Tracers werden mittels der Gammakamera die Konzentration des Pharmakons und damit die Aktivität von Hepatozyten gemessen. Die Tracer beruhen auf ^{99m}Tc Technetium. Für die Messung der Leberfunktion mittels Szintigraphie werden aktuell ^{99m}Tc -Galaktosyl (GSA) und ^{99m}Tc -Mebrofenin angewandt. ^{99m}Tc -Galaktosyl bindet mit dem Asialoglykoprotein-Rezeptor und wird von der Leber aufgenommen. Es wird gegenwärtig nur in Japan verwendet. ^{99m}Tc -Mebrofenin wird in Verbindung mit Albumin zu der Leber transportiert, wo seine hepatische Aufnahme über den OATP1B1/B3-Transporter funktioniert. Anschließend wird es biliär über MRP 2 ausgeschieden, zeigt also den gleichen Stoffwechselweg wie ICG (27, 44, 61). Aus diesem Grund korreliert die ^{99m}Tc -Mebrofenin-Szintigraphie mit dem ICG-Test und mit der postoperativen Leberfunktion (27, 44). So haben Erdogan et al. eine starke Korrelation zwischen der präoperativen ^{99m}Tc -Mebrofenin-Aufnahmerate (gemessen mittels Szintigraphie) und dem ICG-Test-Ergebnis gezeigt ($r = 0,73$); und sie berichteten, dass durch die Szintigraphie die Leberfunktion bestimmt werden könnte (74). Zudem konnte in der Studie von Dinant et al. gezeigt werden, dass die anhand präoperativer Szintigraphie gemessene ^{99m}Tc -Mebrofenin-Aufnahmerate in der Restleber – im Vergleich zur präoperativen CT-gestützten Volumetrie – das postoperative Risiko nach der Leberteilresektion besser einschätzen konnte (75).

Wie bereits beschrieben, ermöglicht die Szintigraphie die räumliche Darstellung der Leberfunktion (27, 44). 2014 haben Sumiyoshi et al. in Patienten mit Cholangiokarzinom nachgewiesen, dass nach Erhalt der Drainagen oder PVE die regionale Leberfunktion signifikant unterschiedlich verteilt war (76).

Es kann die Bildaquisition planar, durch Einzel- oder Doppelkopf-Gammakamera oder anhand

dreidimensionaler Methoden (SPECT) durchgeführt werden (27, 44).

1.4.4 Gd-EOB-DTPA-gestützte MRT

Im Gegensatz zur Szintigraphie ermöglicht die Gd-EOB-DTPA-gestützte MRT wegen der fehlenden Strahlenexposition sowie durch die höhere zeitliche und räumliche Auflösung einen besseren Einsatz in der routinemäßig stattfindenden präoperativen Bildgebung (27).

Als grundsätzliche Verfahren zur Messung der Leberfunktion mittels Gd-EOB-DTPA-gestützter MRT, die aktuell verwendet werden, haben sich die biliäre SI-Messung und die Messung des KM-Verhaltens des Leberparenchyms über die Zeit erwiesen (27). So haben Takao et al. gezeigt, dass die biliäre SI mit der Leberfunktion korreliert und diese widerspiegeln konnte (77). Außerdem berichteten Yamada et al., dass die Leberfunktion (gemessen mittels ICG-PDR) aus den SI-Indices sowie dem Volumen von Leber und Milz eingeschätzt werden kann (78).

Gleichzeitig haben mehrere Studien gezeigt, dass das relative Enhancement (RE) des Leberparenchyms sowohl mit der Leberfunktion (abgeschätzt mittels des MELD-Scores) korrelierte (79) als auch die Abschätzung der postoperativen Mortalität nach Lebertransplantation erlaubte (80). Außerdem konnten Wibmer et al. 2013 darlegen, dass das RE des Leberparenchyms das Risiko des Leberversagens nach der Leberteileresektion zu beurteilen ermöglicht (81).

Auf der anderen Seite erlaubt eine Relaxometrie, die absoluten Relaxationszeiten zu messen. Sowohl die T1- als auch die T2*-Relaxationszeit sind abhängig von der Gd-EOB-DTPA-Konzentration. So konnten Katsube et al. unter Verwendung der Relaxometrie die Korrelation zwischen der T1-Reduktionsrate (T1RR) und der Leberfunktion (dargestellt mittels des Child-Pugh-Scores) aufzeigen (27, 82). Außerdem haben Haimerl et al. verdeutlicht, dass durch die Post-KM-T1-Relaxationszeit die Differenzierung der Patienten mit normaler und eingeschränkter Leberfunktion möglich ist (27, 83).

Einige Studien zeigen, dass für die Abschätzung der Leberfunktion aus der T1-Relaxometrie abgeleitete Indices den auf der SI basierenden Indices überlegen sind (84, 85). Kamimura et al. haben 2014 ermittelt, dass im Vergleich zu den SI-Indices die von der T1-Relaxometrie abgeleiteten Indices mit Leberfunktion (dargestellt mittels des ICG-Tests) stärker korrelierten (84). Dies haben Haimerl et al. 2017 bestätigt (85).

Es bleibt jedoch die Frage, welcher T1-Relaxometrie-abgeleitete Index die Leberfunktion am besten beurteilt und ob seine Exaktheit durch den Bezug des individuellen Lebervolumens optimiert werden kann (78, 86, 87). Die vorangegangenen Studien empfehlen allerdings, das

Lebervolumen für die Messung der Leberfunktion in Betracht zu ziehen (78, 86, 87).

1.5 Frage-/Zielstellung

Die in unserer Studie untersuchte Gd-EOB-DTPA-gestützte MRT ist als Leberfunktionstest mit den unterschiedlichen oben genannten Methoden, wie Child-Turcotte-Pugh (77, 82, 84, 88) und MELD-Scores (79, 80, 83), ICG-Plasmaverschwinderate (77, 78, 84-88) und ^{99m}Tc-Mebrofenin-Szintigraphie, verglichen worden (88, 89). Im Gegensatz zu diesen Tests lässt die Gd-EOB-DTPA-gestützte MRT die Funktion der einzelnen Leberanteile ohne Verwendung ionisierender Strahlung zur Darstellung kommen (27).

Auf der anderen Seite hat sich der LiMax-Test als neuer globaler Leberfunktionstest entwickelt und sich gegenüber dem bisher anerkannten ICG-Test als überlegen erwiesen (46, 59, 70). Außerdem haben Lock et al. in ihrer Studie nachgewiesen, dass nach der Leberteilektomie der LiMax-Test die Leberfunktion besser darstellen konnte als die CT-gestützte Volumetrie allein (90).

Zusätzlich ist anzumerken, dass ICG und Gd-EOB-DTPA einen gemeinsamen Stoffwechselweg aufweisen. Ihre hepatische Aufnahme läuft über die organischen Anion-transportierenden Polypeptide und die biliäre Ausscheidung über das Multidrug-Resistance-Protein (44, 62). Dieser gemeinsame Stoffwechselweg könnte eine mögliche Erklärung dafür sein, warum die durch ICG-PDR- und Gd-EOB-DTPA-gestützte MRT abgeleiteten Parameter besser miteinander als mit der tatsächlichen Leberfunktion korrelieren.

Gleichzeitig handelt es sich bei dem LiMax-Test um die hepatische Aufnahme von ¹³C-Methacetins und Metabolisierung durch das Cytochrom P450 1A2 – er zeigt folglich einen anderen Stoffwechselweg als Gd-EOB-DTPA (46). Aus diesem Grund könnte der Vergleich zwischen Gd-EOBDTPA-gestützter MRT und den LiMax-Test-Ergebnissen durch andere Faktoren weniger beeinflusst werden. Deswegen könnte der LiMax-Test – im Gegensatz zu dem ICG-Test – ein geeigneterer Parameter für die Bestimmung der aus der T1-Relaxometrie abgeleiteten Parameter sein.

Nach unserem Wissen ist bis zum heutigen Zeitpunkt der Vergleich zwischen Gd-EOB-DTPA-gestützter T1-Relaxometrie und LiMax-Test-Ergebnissen nicht durchgeführt worden.

1.6 Ziel der Studie

Wie ausgeführt, spielt die Bestimmung der Leberfunktion in der Medizin eine große Rolle. In unserer Arbeit wurden zwei unterschiedliche Methoden miteinander verglichen. Einerseits handelt es sich um die Gd-EOB-DTPA-gestützte MRT und andererseits um den globalen

Leberfunktionstest LiMAx.

Anschließend sollten in unserer Studie folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- 1) Welcher der aus der Gd-EOB-DTPA T1-Relaxometrie abgeleiteten Indices ist der beste Prädiktor für die Bestimmung der Leberfunktion?
- 2) Wie korrelieren die aus der T1-Relaxometrie abgeleiteten Indices mit den LiMAx-Test-Ergebnissen zur Beurteilung der Leberfunktion?

2 Material und Methoden

2.1 Genehmigung der Studie

Die durchgeführte Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin bewilligt. Nach mündlicher sowie schriftlicher Aufklärung über die KM-Applikation und sämtliche möglichen Risiken der MRT- Untersuchung haben alle Patienten ihre Einwilligung schriftlich bestätigt.

2.2 Patientenkollektiv

2.2.1 Einschlusskriterien

Innerhalb eines Zeitraumes von Januar 2015 bis Oktober 2016 wurden 597 Patienten in der Klinik für Radiologie Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus-Virchow für die Leberdiagnostik mittels Gd-EOB-DTPA-gestützter MRT mit T1-Relaxometrie vor und 20 Minuten nach intravenöser (i. v.) KM-Applikation untersucht. Retrospektiv wurde festgestellt, dass von der gesamten Population 168 Patienten zusätzlich den LiMAX-Test erhalten hatten. Unter den 53 Patienten betrug der Abstand zwischen MRT-Untersuchung und LiMAX-Test maximal 30 Tage (Abbildung 1). Alle Patienten, die keine sichtbaren Ausschlusskriterien aufwiesen, wurden in die Studie eingeschlossen.

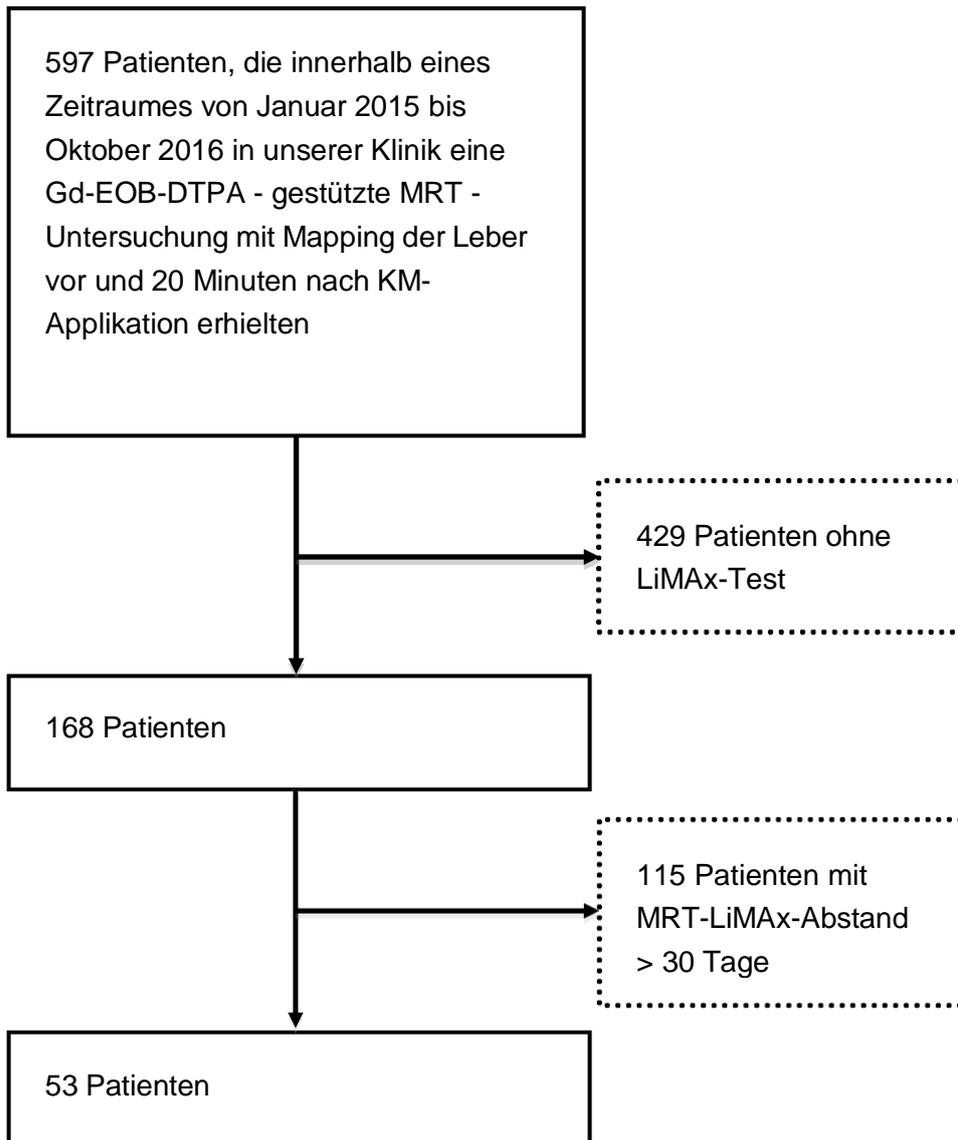


Abbildung 1: Schematische Darstellung der eingeschlossenen Patienten (eigene Darstellung)

2.2.2 Ausschlusskriterien

Für den Ausschluss der Patienten in der Studie wurden einige Kriterien in Betracht gezogen.

Dazu gehören

- Schwangerschaft,
- bekannte allergische Reaktion auf KM,
- Kontraindikation gegen eine MRT-Untersuchung (nicht MRT-geeignete Implantate – Chochleaimplantat, Herzschrittmacher, Defibrilatoren) sowie
- Klaustrophobie.

2.2.3 Die Patientengruppe durch MRT-Indikation

Es wurde die gesamte Population durch MRT-Indikation in vier verschiedene Gruppen unterteilt, wie in der Tabelle 1 beschrieben.

Tabelle 1: MRT-Indikation

MRT-Indikation	hepatozelluläres Karzinom	16
	cholangiozelluläres Karzinom	13
	sekundäre Malignität der Leber	14
	benigne Leberläsion	1
	benigne biliäre oder andere diffuse Lebererkrankung	9

2.3 Ablauf des LiMAX-Tests

Der LiMAX-Test wurde als neuer Bedside-Test zur Beurteilung der Leberfunktion entwickelt. Die Testsubstanz ¹³C-Methacetin wird in der Leber durch das Cytochrom P4501A2 zu Paracetamol und endlich zu ¹³CO₂ verstoffwechselt sowie über die Lungen abgeatmet (46, 73). Nach einer 8-stündigen Nahrungskarenz wurde die Untersuchung an den horizontal liegenden Patienten durchgeführt. Am Anfang des Tests haben die Patienten eine spezielle Atemmaske erhalten und wurden dadurch mit einem NDIRS-Gerät FANci2db-16 (Fischer ANalysen Instrumente GmbH, Leipzig) verbunden. In den ersten zwölf Minuten vor der Injektion wurde in diesem Gerät mittels nichtdispersiver isotopenselektiver Infrarot-Spektroskopie die Baseline ¹³CO₂-¹²CO₂-Verhältnis in der Ausatemungsluft gemessen. Danach haben die Patienten einen intravenösen Zugang in einer Unterarmvene bekommen. Nach intravenöser Bolusinjektion von ¹³C-Methacetins in einer Dosis 2 mg/kg Körpergewicht (KP) mit 20 ml NaCl Nachspülung erfolgte innerhalb von 60 Minuten die kontinuierliche Messung der zunehmenden Konzentration des ¹³CO₂/¹²CO₂-Verhältnisses. Der Unterschied zwischen der maximalen Menge des ¹³CO₂/¹²CO₂-Verhältnisses und der Baseline wurde als DOBmax dargestellt. Anschließend wurde nachfolgender Formel der individuelle LiMAX-Wert ermittelt:

$$\text{LiMAX} = (\text{DOB}_{\text{max}} \times \text{RPDB} \times \text{P} \times \text{M}) / \text{Körpergewicht}.$$

Formel 1: Ermittlung des LiMAX-Werts.

DOB_{max} entspricht dem maximalen Delta over Baseline, RPDB der Pee Dee Belemnite Konstante von 0,011237, P der geschätzten Rate der CO₂-Produktion [300 mmol/h Körperoberfläche in m²] und M entspricht der molaren Masse des ¹³C-Methacetins.

2.4 MRT-Untersuchung

2.4.1 Ablauf der MRT-Untersuchung

Alle Patienten haben nach der Aufklärung einen Zugang für die KM-Applikation in einer Unterarm- oder Ellenbogenvene erhalten. Die Untersuchung wurde bei auf dem Rücken liegenden Patienten durchgeführt. Wegen der ateminduzierten Bewegung wurde der Bauch mit einem speziellen Gurt fixiert. Die Patienten bekamen sowohl einen Gehörschutz als auch einen Ball. Durch den Druck auf diesen Ball konnten sie mit dem sich außerhalb des MRT-Raumes befindenden medizinischen Personal über eine Gegensprechanlage kommunizieren.

Nach der Anfertigung der nativen Aufnahmen wurde KM appliziert und mit 0,9%iger NaCl-Lösung nachgespült. Danach wurden die dynamischen und anschließend, nach 20 Minuten, die hepatobiliären Aufnahmen durchgeführt.

Um auf eventuell verzögerte Komplikationen des KMs möglichst schnell reagieren zu können, wurden die Patienten nach der Untersuchung bis zu 90 Minuten unter Beobachtung gehalten.

2.4.2 MRT-Geräte

Die Analyse der Patienten wurde an zwei MRT-Geräten durchgeführt. 23 Patienten wurden am 1,5 T Siemens Magnetom Avanto und 30 Patienten am 3,0 T Siemens Magnetom Skyra (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) untersucht. In den Tabellen 2 und 3 werden die MRT-Geräte technisch charakterisiert.

Tabelle 2: Gerät MRT1 – Beschreibung

Siemens Magnetom Avanto	
Jahr der Anschaffung	2016
Feldstärke	1,5 Tesla
Gradientensystem	Q-engine (33 mT/m @ 125 T/m/s) SQ-engine (45 mT/m @ 200 T/m/s)
Software-Version	Syngo MR B17
Spulen	8-Kanal-Phased-Array-Spule

Tabelle 3: Gerät MRT2 – Beschreibung

Siemens Magnetom Skyra	
Jahr der Anschaffung	2016
Feldstärke	3,0 Tesla
Software-Version	Syngo MR B17
Spulen	8-Kanal-Phased-Array-Spule

2.4.3 MRT-Studienprotokoll/MRT-Sequenzen

Am Anfang der Untersuchung erfolgten native Sequenzen: Localizer, axiale T1-Flash-Doppelecho-Sequenz sowie axiale T1-VIBE-Sequenzen. Nach bolusförmiger intravenöser Applikation einer gewichtsadaptierten Dosis (0,1 ml/kg Körpergewicht) GD-EOB-DTPA (Primovist, Bayer Schering Pharma, Berlin, Deutschland) wurde eine axiale T1-VIBE-Dynamik zu mehreren Zeitpunkten (15 Sekunden, 90 Sekunden, 4 Minuten), post KM T2-HASTE, T2-TSE mit PACE, DWI/ADC des Oberbauches durchgeführt. Anschließend erfolgten die hepatobiliäre (Spätphase)-sagittale T1-Flash sowie axiale und koronare T1-VIBE mit Fettsättigung.

Zusätzlich zum routinemäßigen MRT-Untersuchungsprotokoll wurde ein T1-Mapping der Leber vor und 20 Minuten nach der KM-Applikation durch das MapIt-Software-Paket (Siemens) durchgeführt. Die kombinierte Softwarelösung bestand aus dem B1-Mapping zur Messung der räumlichen Flip-Winkelverteilung und dem T1-Mapping mit einer Flip-Winkel-Methode. Das B1-Mapping wurde mit einer Doppelwinkel-Methode generiert, basierend auf der 2D-Gradient-Echo-Sequenz (2D-TurboFlash/-2D-GRE). Die T1-Zeiten wurden mit einer Doppelwinkel-Methode berechnet, basierend auf der 3D-Gradient-Echo-Sequenz und der zuvor bestimmten korrigierten Flip-Winkelverteilung.

Tabelle 4: Native Sequenz

Sequenzname	T1 VIBE FS		
TR	3,95		
TE	1,92		
Flip-Winkel	9		
Schichtdicke	3		
SL	106,5		
Spule	8-Kanal-Bodyspule		
Aquisition	1		
Ebene	Axial (transversal)		

Tabelle 5: Post-KM-Sequenzen

Sequenzname	T2-HASTE	T2-TSE	DWI/ADC
TR	1.600	10.325,6	5.600
TE	93	100	55
Flip-Winkel	160	156	90
Schichtdicke	6	6	5
SL	101,79	108,81	102
Spule			
Aquisition	1	1	1
Ebene	Axial	Axial	Axial

Tabelle 6: Sequenzen der hepatobiliären Phase

Sequenzname	20 Min T1 Flash	20 Min T1 VIBE FS	20 Min T1 VIBE FS
TR	152	3,95	3,91
TE	2,46	1,92	1,78
Flip-Winkel	70	9	9
Schichtdicke	6	3	3
SL	-155,253	106,5	-98,8943
Spule			
Aquisition	1	1	1
Ebene	Sagital	Axial (transversal)	Koronar

Tabelle 7: Mapping-Sequenzen

Sequenzname	T1-Mapping	B1-Mapping
TR	5,01	5050
TE	2,3	1,83
Flip-Winkel	3 ⁰ /15 ⁰	8 ⁰ /80 ⁰
SL	64	18
Matrix	448 x 360	64 x 52
FOV	380 x 305 x 256	375 x 305 x 288
Ebene	Axial	Axial

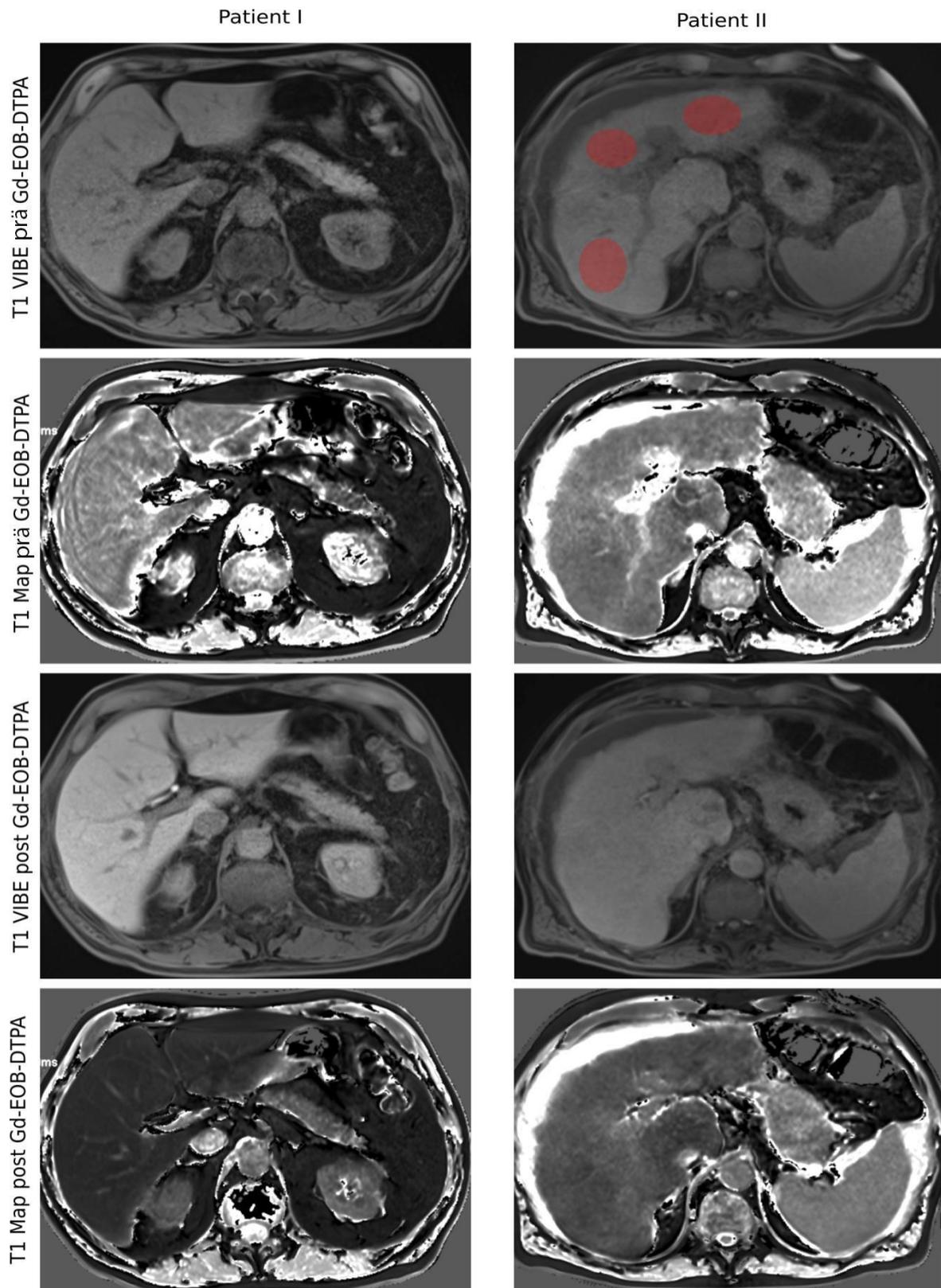


Abbildung 2: MRT-Bilder eines Patienten mit normaler Leberfunktion (Patient 1) und eingeschränkter Leberfunktion (Patient 2) vor und nach intravenöser Gd-EOB-DTPA-Applikation. Beispiel für die Bestimmung der drei ROIs (Zeile 1, Spalte 2)

2.5. Datenermittlung

Anschließend erfolgte die retrospektive Bearbeitung der Daten von 53 Patienten aus dem

Bilderarchiv (PACS – Picture Archiving and Communication System, General Electric (GE) Centricity) der Charité Universitätsmedizin Berlin. Die Auswertung der Daten fand mit einem im klinischen Alltag benutzten Personal Computer (PC) statt. Für die Beurteilung der MRT-Bilder wurde das Programm Centricity RIS 5.0i (GE Medical Systems, [Chalfont St Giles](#), Großbritannien) genutzt. Die Volumetrie wurde mit dem Programm Visage Software 7.1 (Pro Medicus Limited, Richmond, Australien) durchgeführt.

2.5.1 Messung der Signalintensität (Signalintensitätsmessung)

Die Messung der Signalintensität wurde in der nativen T1w-Aufnahme sowie 20 Minuten nach KM-Applikation in der T1w-Spätphase vorgenommen. Sowohl in der nativen Aufnahme als auch in der Post-KM-Spätphase wurden drei Regions of Interest (ROIs) im rechten und drei ROIs im linken Leberlappen von ca. 1–2 cm² bestimmt, die keine großen (> 1 cm Durchmesser) Gefäße, Gallengänge oder Läsionen beinhalteten. In den beiden Phasen wurden möglichst gleichgroße ROIs in möglichst gleicher Position erfasst. Danach wurde aus der Signalintensität der drei ROIs ein Mittelwert für die beiden Phasen berechnet.

Um die SI der Milz und des Nierenbeckenkelchsystems NBKS bds. zu bestimmen, wurden eine ROI in der Milz, eine ROI im rechten und eine ROI im linken NBKS sowie sowohl in der nativen als auch in der Post-KM-Spätphase festgelegt.

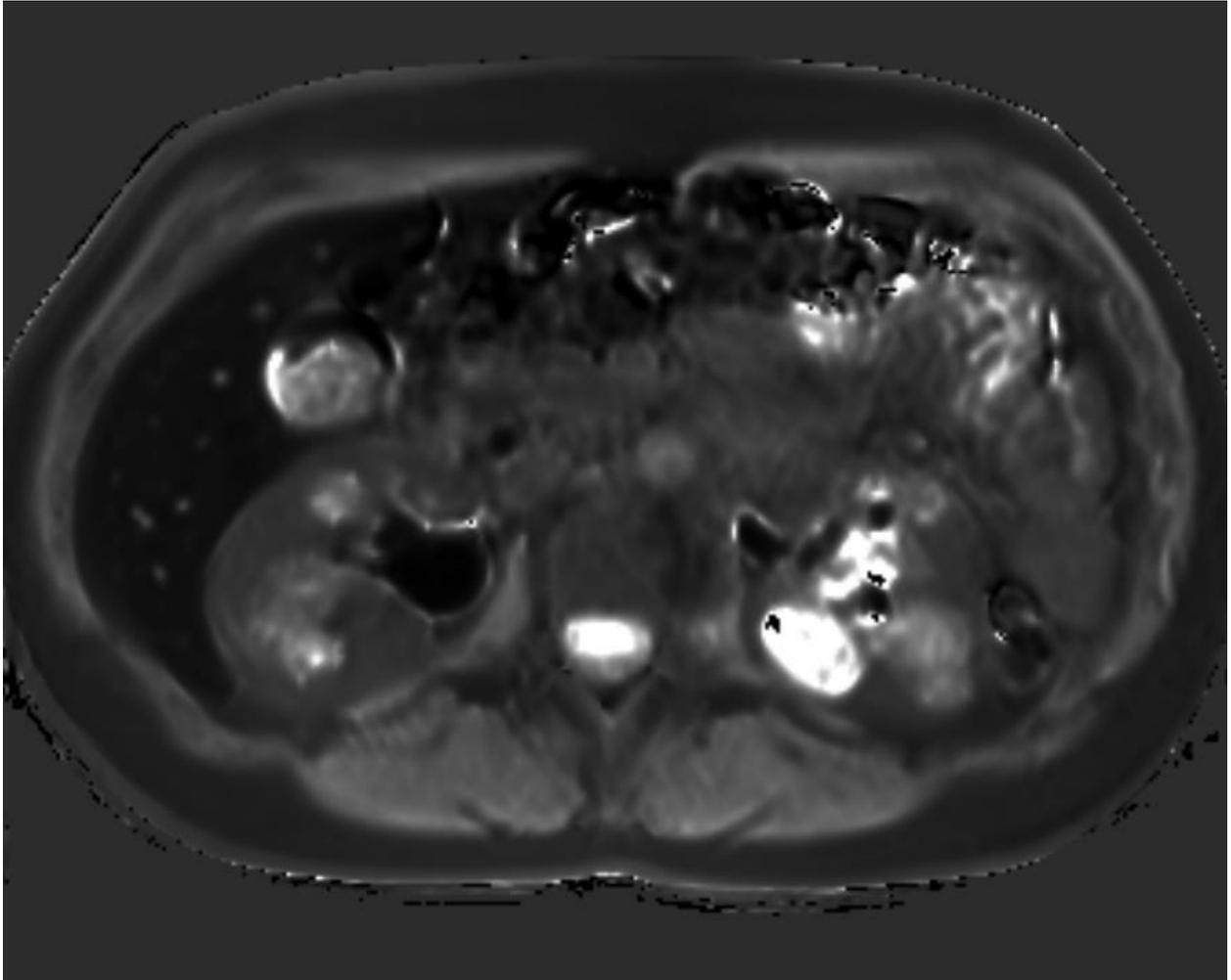


Abbildung 3: Mapping der Milz und NBKS

Zusätzlich wurde zur Einschätzung der biliären Ausscheidung des KMs in der Spätphase die Kontrastmittelanreicherung im DHC beurteilt.

2.5.2 Volumetrie

Es wurden totale und funktionelle Lebervolumen mittels Visage Software 7.1 (Pro Medicus Limited, Richmond, Australien) berechnet. Das totale Lebervolumen wurde durch manuelle Abgrenzung der Lebergrenzen bestimmt. Bei Patienten mit diffusem Tumor oder mit multiplen Leberläsionen wurde der prozentuale Anteil des Tumolvolumens von einem erfahrenen Radiologen visuell eingeschätzt sowie das funktionelle Lebervolumen durch Abziehen des Tumolvolumens von dem totalen Lebervolumen berechnet.

Für die Messung der T1-Relaxationszeiten des Leberparenchyms in der nativen (T1 prä) und 20 Minuten nach KM-Applikation (T1 post) wurden drei ROIs im rechten sowie drei ROIs im linken Leberlappen in den beiden Phasen festgelegt. Danach wurde der Mittelwert aus den rechts- und linkshepatischen ROIs in der nativen Phase sowie in der Spätphase ausgerechnet.

Das gesamte T1 wurde nach folgender Formel berechnet:

$$T1 = \text{Mittelwert T1 rechts} + \text{Mittelwert T1 links}/2.$$

Anschließend wurde die T1-Reduktionsrate (T1RR) nach folgender Formel ermittelt:

$$T1RR = (T1 \text{ prä} - T1 \text{ post})/T1 \text{ prä} \times 100.$$

Es wurde T1RR des rechten Leberlappens, des linken Leberlappens und der gesamten Leber ausgerechnet. Zum Schluss wurden mit diesen Werten T1RRxTLV und T1RRxFLV ausgewertet.

Zusätzlich, um eine „virtuelle“ T1RR zu erhalten, wurden unter Verwendung der veröffentlichten T1-Relaxationsunterschiede für das menschliche Lebergewebe (91) und T1-Relaxivitäten für GD-EOB im menschlichen Blut (92) die T1-Relaxationszeiten vor sowie 20 Minuten nach der Gd-EOB-Applikation für 1,5 T auf 3,0 T übertragen. Die virtuelle T1RR wurde mit einem „realen“ T1RR für 3,0 T zusammengefasst und gab den Parameter mit einem Begriff T1RR virtual.

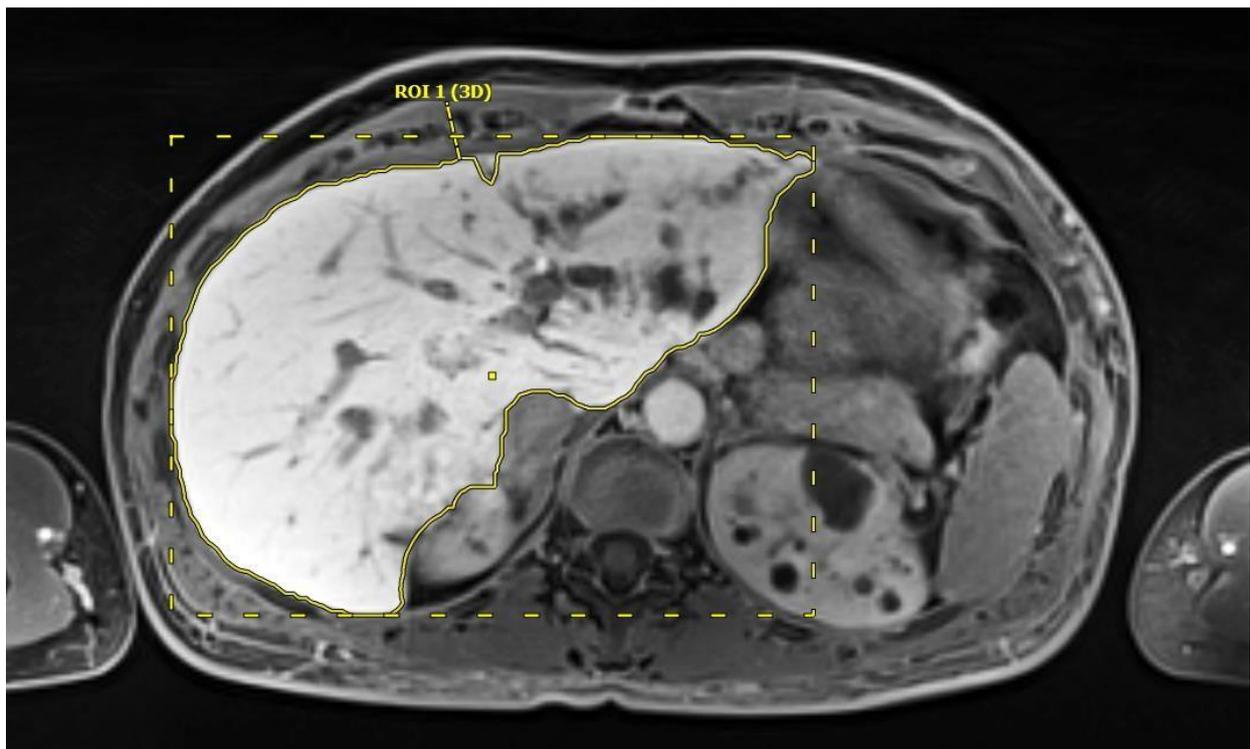


Abbildung 4: Bildbeispiel der Messung des gesamten Lebervolumens

2.6 Laborwerte

Die Laborwerte wurden nur in dem Fall eines routinemäßigen Labortests herangezogen, wenn

die Blutentnahme im Zeitraum von maximal 30 Tagen hinsichtlich der MRT-Untersuchung durchgeführt wurde. Dazu gehören

- Bilirubin,
- ALT,
- AST,
- YGT,
- INR,
- Albumin sowie
- Kreatinin.

2.7 Statistik

Alle erfassten Daten wurden als Microsoft-Excel-Tabelle (Version 16) aufgebaut und nach jeder Erfassung aktualisiert. Anschließend wurde die statistische Analyse der Daten mit dem „Superior Performing Software System“ (SPSS) 23 (IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt.

Um den Grad des linearen Zusammenhangs der untersuchten Parameter zu bestimmen, wurde die Korrelationsanalyse nach Pearson und Spearman-Rho herangezogen.

Für die Erklärung einer abhängigen Variablen (LiMAx-Test-Ergebnisse) durch die unabhängigen Variablen (MRT-Parameter) wurde die multiple lineare Regressionsanalyse mit schrittweiser Vorwärtsvariablenauswahl und Rückwärtsvariableneliminierung durchgeführt.

Um die prognostische Güte der untersuchten T1-Relaxometrie-Parameter zu beurteilen, wurden zwei Receiver-Operating-Characteristic(ROC)-Kurven erstellt. Als Cut-offs wurden LiMAx von 315 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ und LiMAx von 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ verwendet. Der Punkt auf der ROC-Kurve mit dem geringsten Abstand zur oberen linken Ecke wurde als der kritische Wert festgestellt (91). Sofern nicht anders erwähnt, sind sämtliche Daten als arithmetischer Mittelwert \pm Standardabweichung festgesetzt. Ein P-Wert $< 0,05$ wurde für alle statistischen Tests als statistisch signifikant betrachtet.

3 Ergebnisse

Innerhalb des Zeitraumes von Januar 2015 bis Oktober 2016 wurden für unsere Studie ursprünglich 597 Patienten evaluiert. Anschließend wurden von der gesamten Population 53 Patienten eingeschlossen, bei denen der Zeitabstand zwischen der Gd-EOB-DTPA-gestützten MRT-Untersuchung und dem LiMAX-Test maximal 30 Tage betrug. Es handelte sich um 34 Männer und 19 Frauen im Alter von 61 (± 15).

Sowohl die Gd-EOB-DTPA-gestützte MRT-Untersuchung als auch der LiMAX-Test wurden bei allen Patienten ohne Komplikationen oder unerwünschte Nebenwirkungen durchgeführt.

3.1 Patienten-Subgruppen durch den LiMAX-Test-Algorithmus

Die gesamte Studienpopulation wurde nach dem LiMAX-Test-Algorithmus in drei Subgruppen unterteilt (69, 73).

- 1) Die Patienten mit LiMAX-Ergebnissen $> 315 \mu\text{g/kg/h}$ wurden als Patienten mit normaler Leberfunktion betrachtet.
- 2) Die Patienten mit LiMAX-Ergebnissen $< 315 \mu\text{g/kg/h}$ wurden berücksichtigt, um eine eingeschränkte Leberfunktion zu erhalten.
- 3) Die Patienten mit LiMAX-Ergebnissen $< 140 \mu\text{g/kg/h}$ zeigten eine stark eingeschränkte Leberfunktion.

In der Tabelle 8 sind die Merkmale der untersuchten Patienten dargestellt.

Tabelle 8: Charakteristika der gesamten Population

	Alle Patienten	LiMA_x > 315 (normale Leberfunktion)	LiMA_x < 315 (eingeschränkte Leberfunktion)	LiMA_x < 140 (stark eingeschränkte Leberfunktion)
Patientenanzahl (n)	53	31	22	8
Durchschnittliches Alter [Jahren]	61 (±15)	61 (±16)	61 (±13)	57 (±12)
Verhältnis weiblich zu männlich	19 : 34	12 : 19	7 : 15	4 : 4
Bilirubin [mg/dl]*	2,00 (±3,68)	1,79 (±3,90)	2,29 (±3,43)	3,02 (±3,70)
Creatinin [mg/dl]**	0,95 (±0,38)	1,79 (±3,90)	0,93 (±0,35)	0,83 (±0,13)
LiMA_x [µg/kg/h]	329 (±166)	440 (±109)	172 (±84)	82 (± 35)
Totales Lebervolumen (TLV) [ml]	1424 (±419)	1417 (±463)	1433 (±359)	1461 (±331)
Funktionelles Lebervolumen (FLV) [ml]	1335 (±410)	1321 (±427)	1354 (±393)	1461 (±331)
MRT-LiMA_x-Abstand	5 (±6)	4 (±6)	5 (±6)	4 (±5)
T1-Relaxationszeit prä [ms]	896 (±143)	913 (±125)	873 (±165)	910 (±183)
T1-Relaxationszeit post [ms]	427 (±176)	332 (±79)	560 (±189)	714 (±108)
T1-Reduktionsrate (T1RR) [%]	52 (±20)	63 (±8)	35 (±20)	21 (±8)
T1 RR x TLV	738 (±376)	901 (±331)	507 (±314)	312 (±155)
T1 RR x FLV	686 (±352)	841 (±312)	468 (±287)	312 (±155)
1,5 T MRT	23	8	15	7
3,0 T MRT	30	23	7	1

3.2 T1-Reduktionsrate

In der durchgeführten Pearson Korrelationsanalyse wurde eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem T1-Relaxometrie-Parameter T1RR und den LiMA_x-Test-

Ergebnissen erkennbar, $R^2 = 0,654$ ($P < 0,001$).

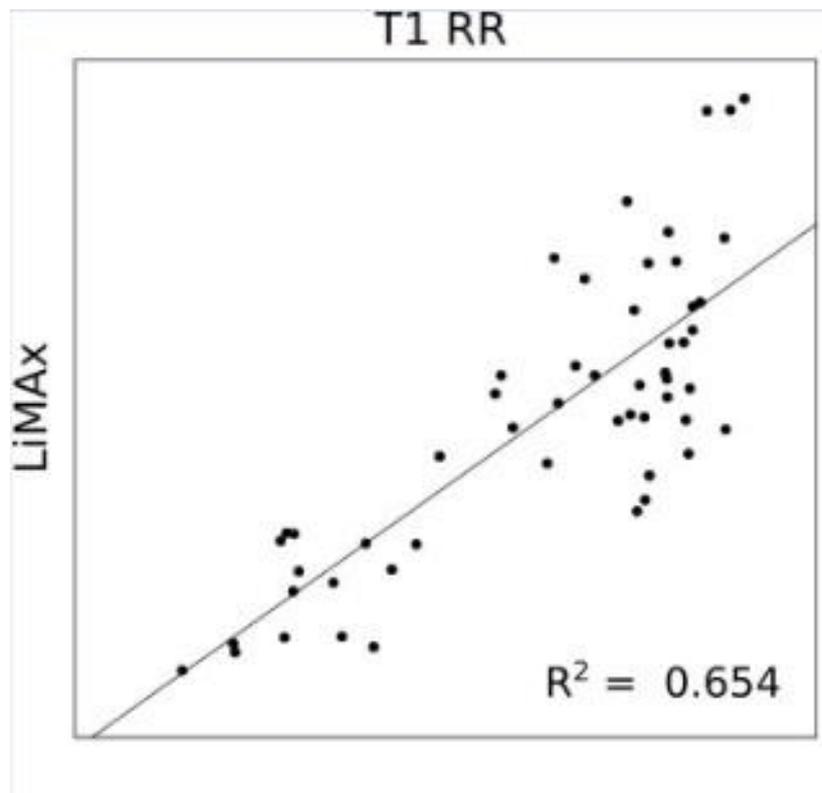


Abbildung 5: Korrelation zwischen T1RR und LiMAX-Test-Ergebnissen

Ähnlich wie in der ROC-Analyse mit T1RR und LiMAX-Test-Ergebnissen $> 315 \mu\text{g/kg/h}$ und $< 315 \mu\text{g/kg/h}$ zeigte T1RR eine statistisch signifikante diskriminierende Kapazität zwischen Patienten mit normaler und solchen mit eingeschränkter Leberfunktion ($P < 0,001$). Für die Area under the Curve (AUC) ergab sich ein Wert von 0,859, der für eine hohe Trennschärfe der Fähigkeit, die Patienten zu unterscheiden, sprach. Ein T1RR-kritischer Wert von 47 % konnte das LiMAX-Test-Ergebnis $> 315 \mu\text{g/kg/h}$ mit einer Sensitivität von 94 % und einer Spezifität von 73 % einschätzen lassen.

Bei einer separaten Beobachtung der 1,5 Tesla- und 3,0 Tesla-MRT-Scans hat der T1RR in der Spearman-Korrelation mit den LiMax-Ergebnissen auch stark korreliert ($P < 0,001$).

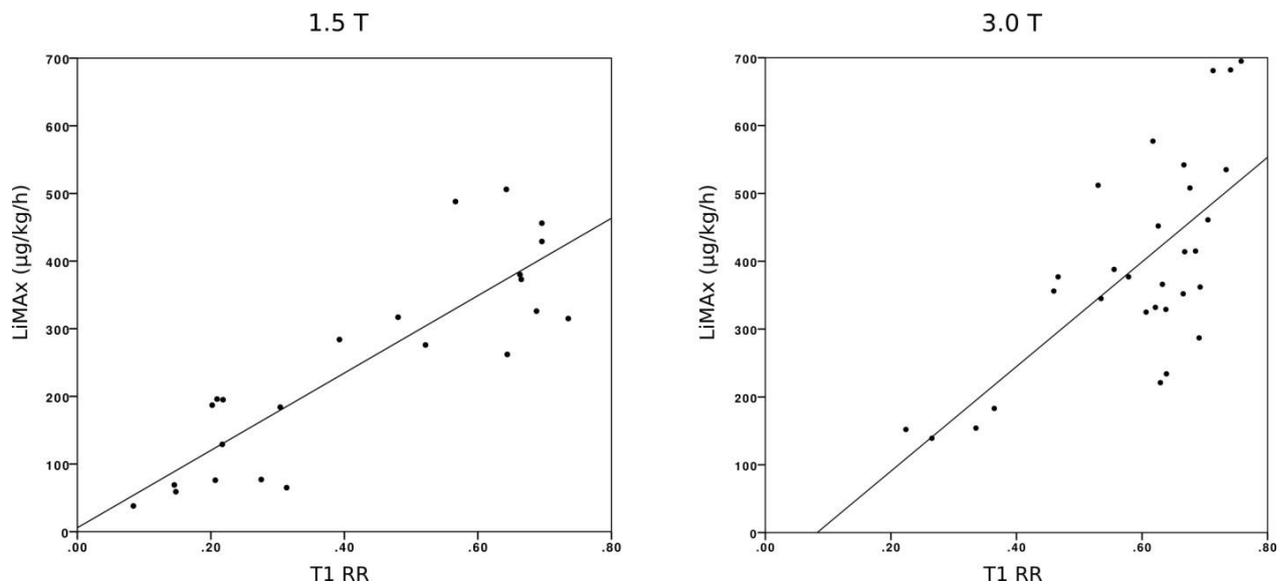


Abbildung 6: Spearman-Korrelation zwischen T1RR und LiMAX-Test-Ergebnissen für 1,5 T- und 3,0 T-MRT getrennt

Die ROC-Analyse hat in den beiden Subgruppen ebenfalls entsprechende Ergebnisse gezeigt. Zusätzlich zum Vergleich der Ratio von LiMax und T1RR zwischen 1,5 T und 3,0 T (mittels eines Mann-Whitney-U-Tests) waren die Mittelwerte zwischen den beiden Feldstärken statistisch nicht unterschiedlich.

Um einen Verdacht zu untersuchen, dass der Einfluss der Feldstärke auf den T1RR die Ergebnisse dieser Studie in ihrer Aussagekraft einschränken könnte, haben wir virtuelle T1RR gerechnet. Dafür wurde mit dem Einsatz der publizierten T1-Relaxationsunterschiede für das menschliche Lebergewebe (92) und T1-Relaxivitäten für GD-EOB im menschlichen Blut (93) vor und 20 Minuten nach Gd-EOB-Applikation von 1,5 T auf 3,0 T übertragen.

Die virtuelle T1RR und die T1post wurden in die Korrelationsanalyse sowie der ROC-Analyse eingeschlossen. Tatsächlich haben sie sich als relativ ähnlich wie kumulative T1RR und T1 post erwiesen.

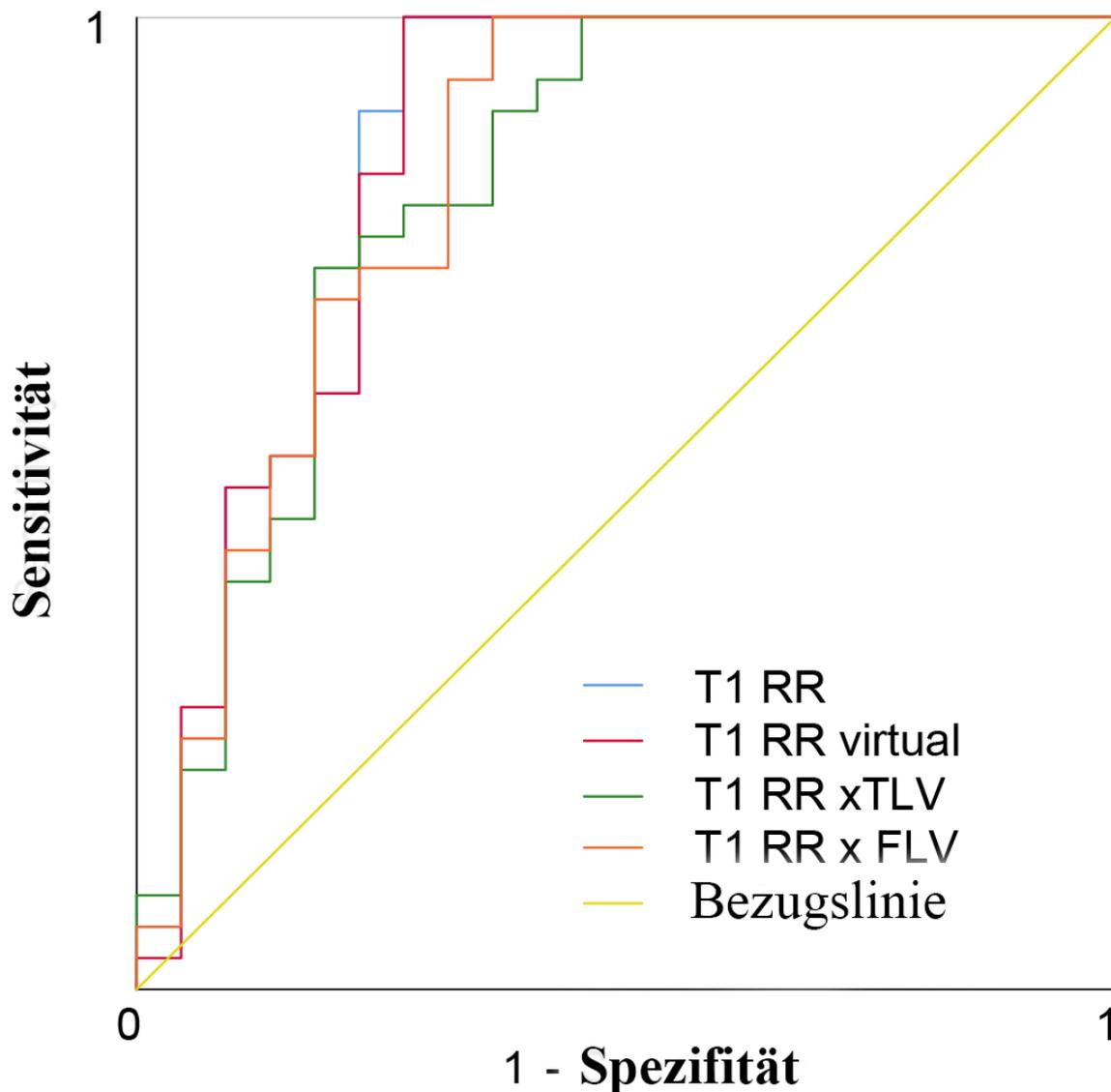


Abbildung 7: ROC-Kurve mit den von der T1-Relaxometrie abgeleiteten Parametern (T1RR, T1RRxTLV, T1RRxFLV) und LiMAX-Test-Ergebnissen $> 315 \mu\text{g/kg/h}$ und $< 315 \mu\text{g/kg/h}$

Bei einem Versuch, die Patienten mit LiMAX-Test-Ergebnissen $> 140 \mu\text{g/kg/h}$ und $< 140 \mu\text{g/kg/h}$ zu differenzieren, wies T1RR eine statistisch signifikante Diskriminierungsfähigkeit auf ($P < 0,001$). Es ergab sich der AUC-Wert von 0,956, welcher für eine starke Trennschärfe der Möglichkeit, die Patienten mit eingeschränkter und stark eingeschränkter Leberfunktion abzugrenzen, sprach. Ein T1RR-kritischer Wert von 32 % konnte LiMAX $< 140 \mu\text{g/kg/h}$ mit

100 % Sensitivität und 89 % Spezifität bestimmen.

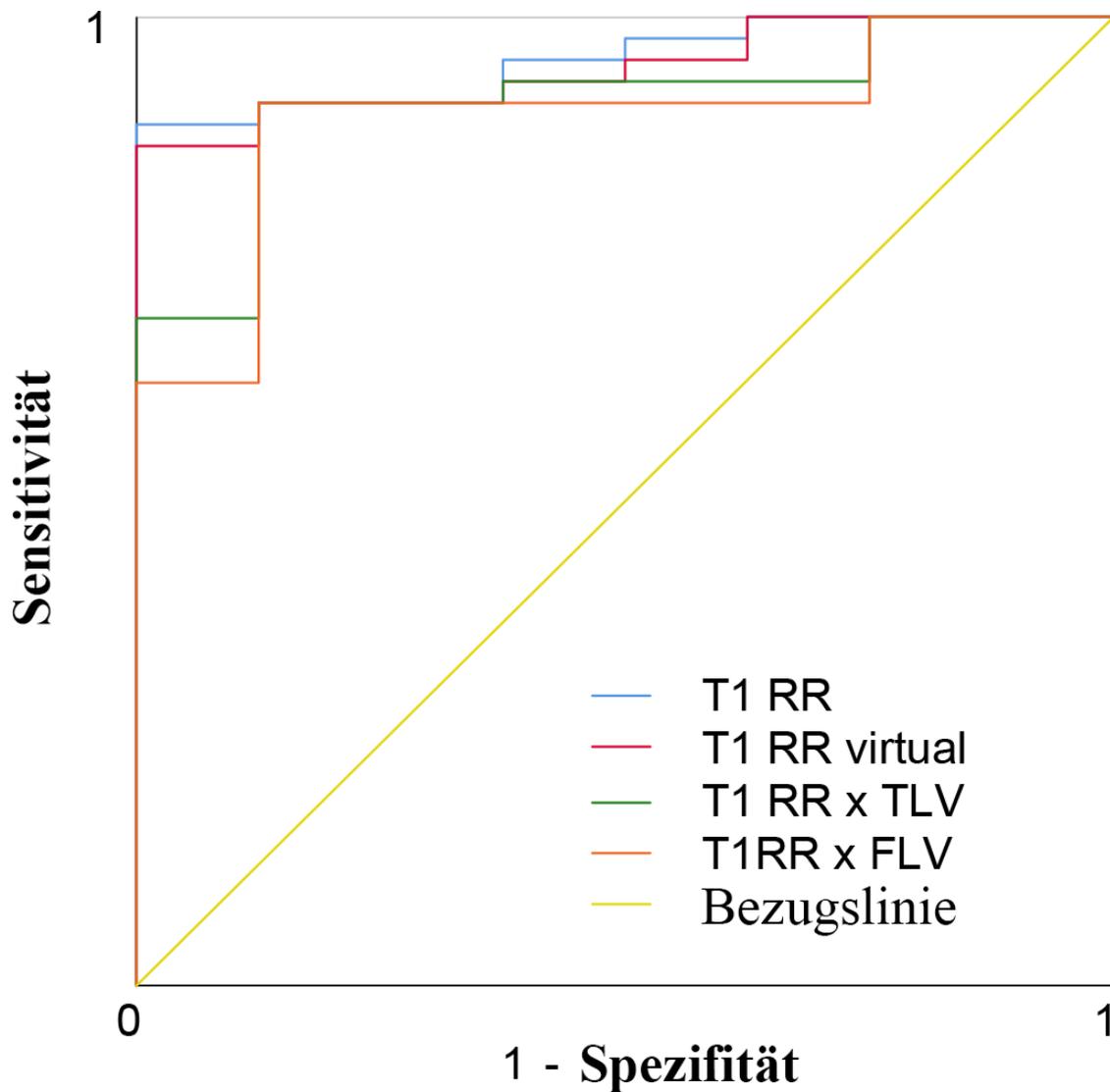


Abbildung 8: ROC-Kurve mit den von der T1-Relaxometrie abgeleiteten Parametern (T1RR, T1RRxTLV, T1RRxFLV) und LiMAX-Test-Ergebnissen $> 140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ und $< 140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$

3.3 T1RR x totales Lebert Volumen

In der Korrelationsanalyse bestand eine positive Korrelation zwischen T1RR x totalem Lebert Volumen und den LiMAX-Test-Ergebnissen, $R^2 = 0,305$ ($P < 0,001$).

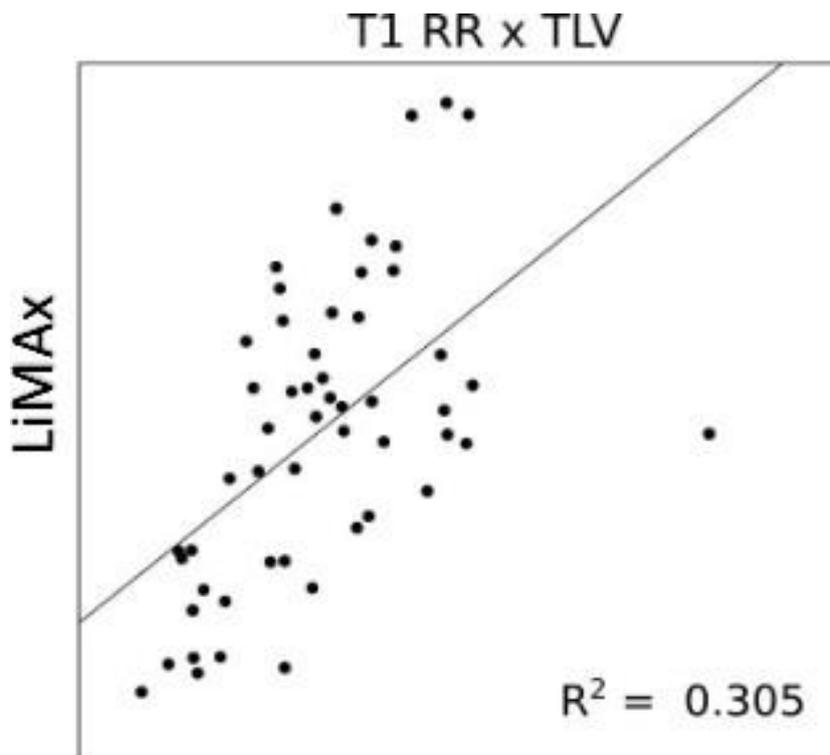


Abbildung 9: Korrelation zwischen T1RRxTLV und LiMAX-Test-Ergebnissen

In der ROC-Analyse mit T1RR x totalem Lebervolumen und LiMAX-Test- Ergebnissen $> 315 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ und $< 315 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ bewies das T1RR x totale Lebervolumen die statistisch signifikante Fähigkeit, die Patienten mit normaler und eingeschränkter Leberfunktion auseinanderzuhalten ($P < 0,001$). Es ergab eine AUC von 0,827, welche für eine hohe Trennschärfe des Unterscheidungsvermögens von Patienten sprach.

Bei der Erstellung einer ROC-Kurve mit T1RR x totalem Lebervolumen und LiMAX-Test- Ergebnissen $> 140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ und $< 140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ zeigte das T1RR x totale Lebervolumen auch eine statistisch signifikante Unterscheidungskapazität zwischen Patienten mit eingeschränkter und solchen mit stark eingeschränkter Leberfunktion ($P < 0,001$). Ein AUC von 0,914 wurde erhoben, welcher für eine gute Trennschärfe der Fähigkeit, die Patienten in zwei Subgruppen zu teilen, sprach.

3.4 T1RR x funktionelles Lebervolumen

Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen T1RR x funktionellem Lebervolumen und den LiMAX-Test-Ergebnissen, $R^2 = 0,331$ ($P < 0,001$).

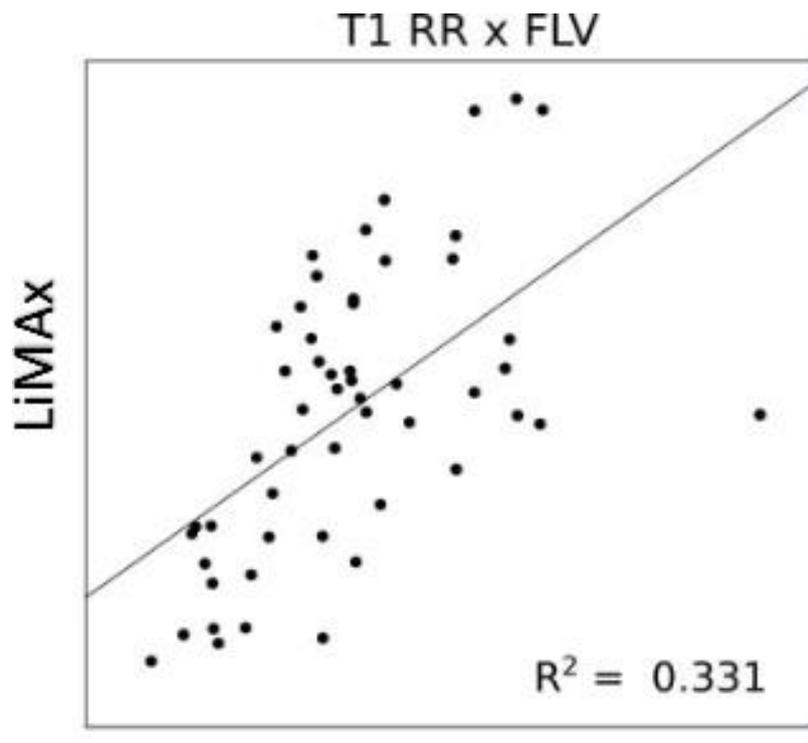


Abbildung 10: Korrelation zwischen T1RRxFLV und LiMAX-Test-Ergebnissen

Bei der Erstellung einer ROC-Kurve mit T1RR x funktionellem Lebervolumen und LiMAX-Test-Ergebnissen $> 315 \mu\text{g/kg/h}$ und $< 315 \mu\text{g/kg/h}$ zeigte das T1RR x FLV eine statistisch signifikante diskriminierende Kapazität zwischen Patienten mit normaler und solchen mit eingeschränkter Leberfunktion ($P < 0,001$). AUC wurde von 0,839 ermittelt, was für eine gute Trennschärfe der Abgrenzung von Patienten sprach.

In der ROC-Analyse mit T1RR x funktionellem Lebervolumen und Limax-Test- Ergebnissen $> 140 \mu\text{g/kg/h}$ und $< 140 \mu\text{g/kg/h}$ wies das T1RR x FLV eine statistisch signifikante Möglichkeit auf, die Patienten von zwei verschiedenen Subgruppen abzugrenzen ($P < 0,001$). Der ermittelte AUC-Wert von 0,897 zeigte eine gute Trennschärfe der Differenzierungsfähigkeit von T1RR x FLV an.

3.5 T1 post

In der einfachen linearen Regressionsanalyse korrelierte T1 post mit den LiMAX-Test-Ergebnissen positiv, $R^2 = 0,560$ ($P < 0,001$).

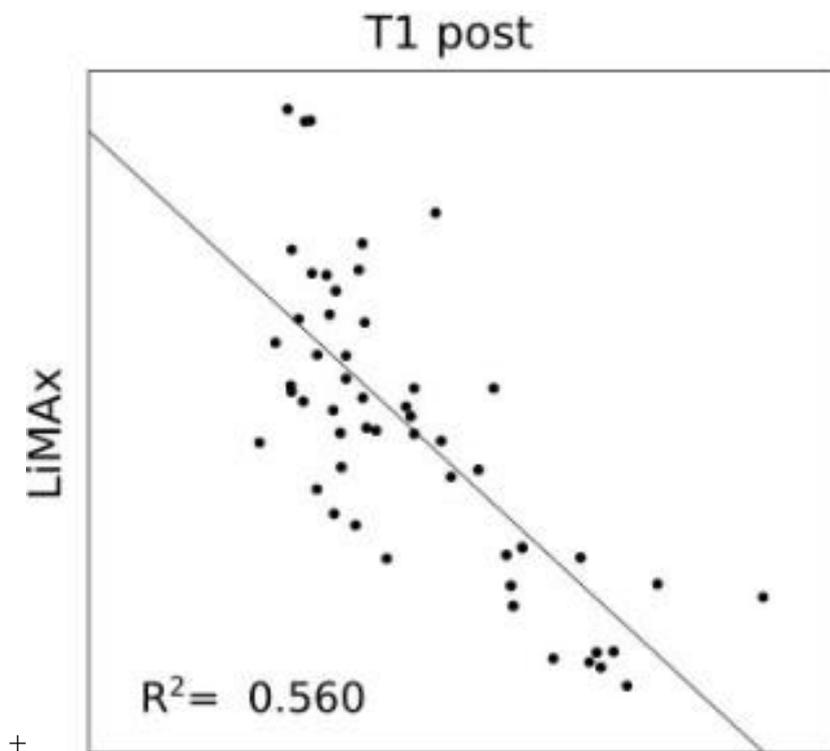


Abbildung 11: Korrelation zwischen T1 post und LiMAX-Test-Ergebnissen

Die erstellte ROC-Kurve mit T1 post und LiMAX-Test-Ergebnissen $> 315 \mu\text{g/kg/h}$ und $< 315 \mu\text{g/kg/h}$ konnte eine signifikant zu unterscheidende Kapazität der T1 post zwischen Patienten mit normaler und eingeschränkter Leberfunktion aufzeigen ($P < 0,001$). Der erhobene AUC-Wert von 0,806 sprach für eine hohe Trennschärfe der Möglichkeit von T1 post, die Patienten in zwei verschiedene Subgruppen zu teilen.

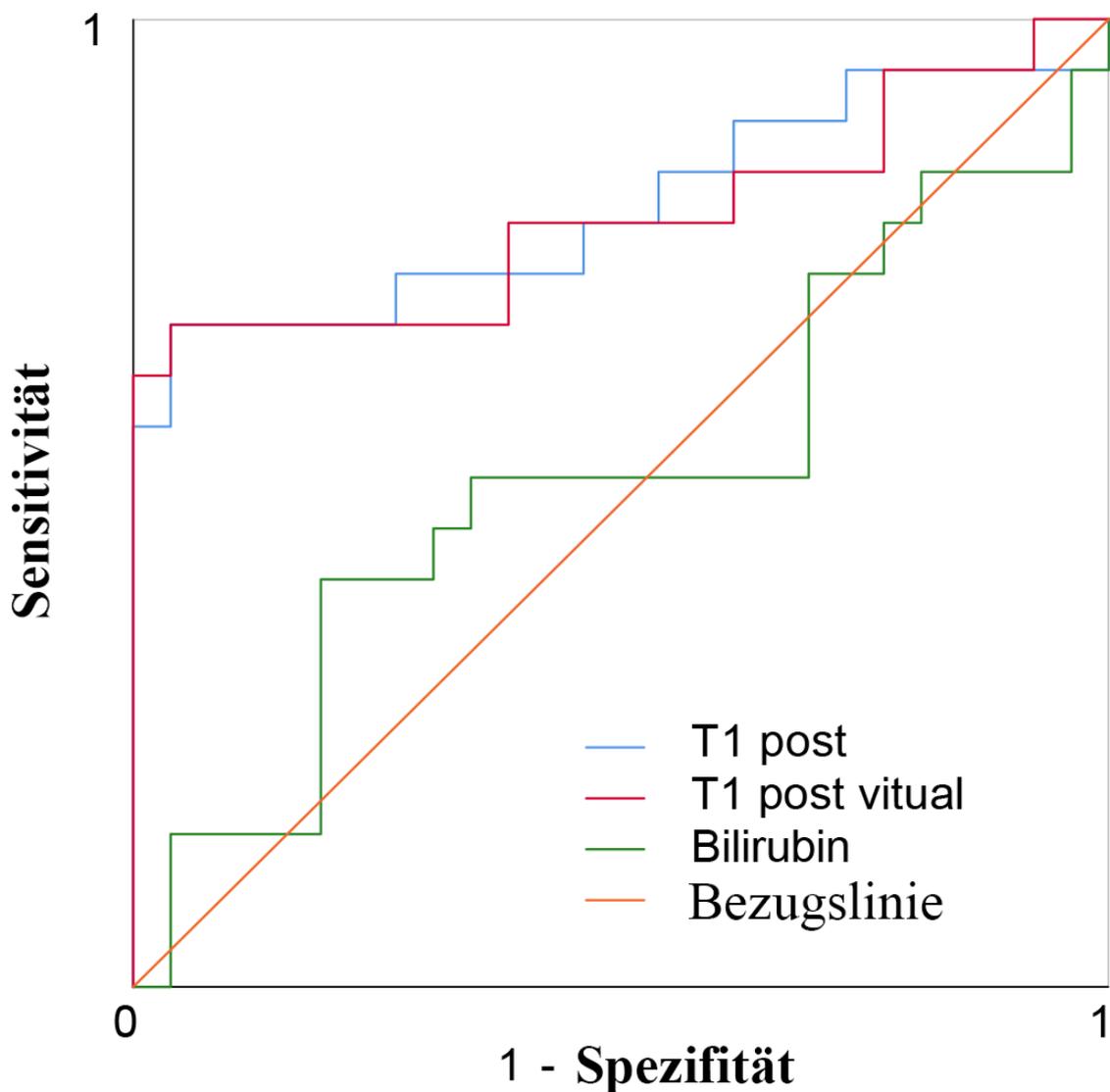


Abbildung 12: ROC-Kurve mit den aus der T1-Relaxometrie abgeleiteten Parametern (T1 post, Bilirubin) und LiMAx-Test-Ergebnissen > 315 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ und < 315 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$

In der ROC-Analyse mit T1 post und LiMAx-Test-Ergebnissen > 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ und < 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ zeigte T1 post mit einem AUC-Wert von 0,966 die beste diskriminierende Kapazität zwischen Patienten mit eingeschränkter und solchen mit stark eingeschränkter Leberfunktion ($P < 0,001$). Ein T1-post-kritischer Wert von 573 ms konnte LiMAx < 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ mit 100 % Sensitivität und 91 % Spezifität voraussagen.

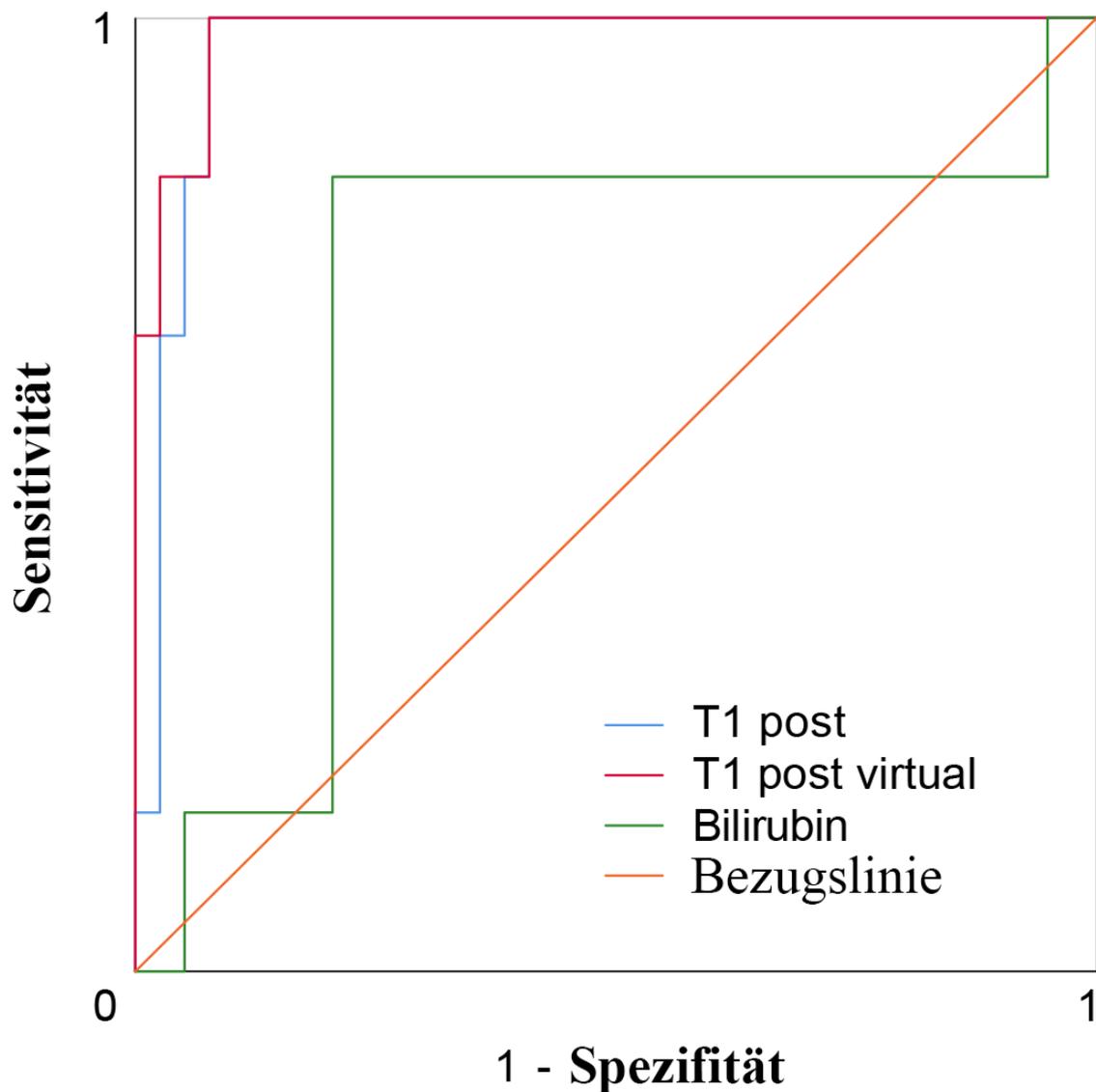


Abbildung 13: ROC-Kurve mit den aus der T1-Relaxometrie abgeleiteten Parametern (T1 post, Bilirubin) und LiMAx-Test-Ergebnissen $> 140 \mu\text{g/kg/h}$ und $< 140 \mu\text{g/kg/h}$

Tabelle 9: Bestimmung der LiMAx-Ergebnisse von den aus der T1-Relaxometrie abgeleiteten Parametern

Parameter	Kritischer Wert	Sensitivität	Spezifität
T1 RR bestimmt LiMAx > 315	47 %	94 %	73 %
T1 post bestimmt LiMAx < 140	573 ms	100 %	91 %
T1 RR bestimmt LiMAx > 140	32 %	100 %	89 %

3.6 Bilirubin

Von der gesamten Population lag bei acht Patienten kein Gesamt-Bilirubin-Wert vor. Bei 18 Patienten konnte ein erhöhtes Gesamt-Bilirubin mit Werten von 1,3 bis 20,56 mg/dl nachgewiesen werden.

In der Korrelationsanalyse zeigte Bilirubin keine signifikante Korrelation mit LiMAX-Test-Ergebnissen, $R^2 = 0,019$ ($P = 0,365$).

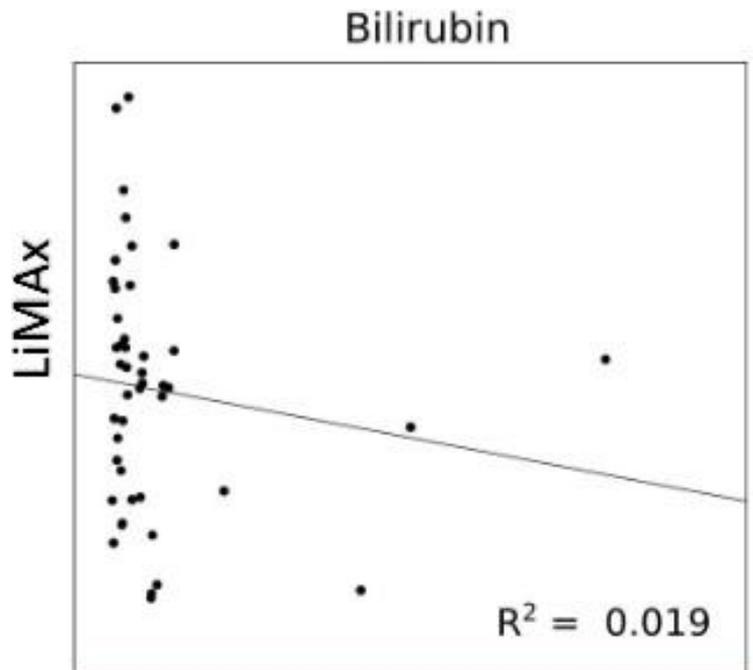


Abbildung 14: Korrelation zwischen Bilirubin und LiMAX-Test

In der ROC-Analyse mit Bilirubin und LiMAX-Test-Ergebnissen $> 315 \mu\text{g/kg/h}$ und $< 315 \mu\text{g/kg/h}$ wies Bilirubin keine statistisch signifikante Unterscheidungskapazität zwischen Patienten mit normaler und solchen mit eingeschränkter Leberfunktion auf. Es ergab sich ein AUC von 0,526, welcher für eine fehlende Trennscharfe des Unterscheidungsvermögens von Bilirubin sprach.

Auch bei der Erstellung einer ROC-Kurve mit Bilirubin und LiMAX-Test-Ergebnissen $> 140 \mu\text{g/kg/h}$ und $< 140 \mu\text{g/kg/h}$ zeigte Bilirubin keine signifikante Diskriminierungsfähigkeit zwischen den Patienten der zwei verschiedenen Subgruppen. Der ermittelte AUC-Wert von 0,697 sprach nur für eine schwache Trennschärfe der Differenzierungsfähigkeit von Bilirubin. Zusammenfassend hat sich lediglich T1RR in der multiplen linearen Regressionsanalyse mit

schrittweiser Vorwärtsvariablenauswahl und Rückseitenvariableneliminierung und LiMAx als abhängige Variable als statistisch signifikanter Parameter ($P < 0,001$) für die Vorhersage des Outcomes erwiesen, während T1RR x TLV, T1RR x FLV, T1 post und Bilirubin dies nicht gezeigt haben. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit den aus der ROC-Analyse erhaltenen Ergebnissen, die ihrerseits darauf hinweisen, dass T1RR allein den besten Prädiktor der Leberfunktion darstellt.

4 Diskussion

4.1 Gd-EOB-DTPA-gestützte MRT in der Leberdiagnostik

Die Leber ist das zentrale und größte Stoffwechselorgan mit unterschiedlichen Funktionen im Gesamtorganismus. Wie in Kapitel 1.1 bereits beschrieben, spielt eine frühzeitige, exakte und akkurate Diagnostizierung der Lebererkrankungen in der Medizin eine große Rolle. Für die Detektion sowie die Charakterisierung der fokalen Leberläsionen stehen aktuell unterschiedliche radiologische Verfahren zur Auswahl.

In mehreren Studien wird die MRT mit ihren Vorteilen für die Detektion der Leberläsionen als effektivste Methode angesehen (2, 5, 14, 18). Durch die Verfeinerung der Pulssequenzen, wie schnelle 3D-GRE-Sequenzen oder die Anpassung des Flip-Winkels, wird die Detektionsrate der MRT noch gesteigert (21, 24). Außerdem wird neben der Detektion der fokalen Leberläsionen mittels diffusionsgewichteter Pulssequenzen die Differenzierung zwischen malignen und benignen Leberläsionen ermöglicht (5). Auch der Einsatz von MRT-KM erhöht die Exaktheit der Tumordetektion (5). Es wird neben den extrazellulären und superparamagnetischen KM hepatozytenspezifische KM Gd-EOB-DTPA evaluiert. Im Vergleich zu den anderen KM ermöglicht GD-EOB-DTPA durch ihre selektive hepatische Anreicherung eine verbesserte Charakterisierung der kleineren Leberläsionen und bietet zusätzliche Informationen über den Leberzustand (28, 32, 34). Kim YK et al. haben in ihrer Studie gezeigt, dass eine Gd-EOB-DTP-gestützte MRT – im Vergleich zur CT – eine bessere diagnostische Leistung nicht nur beim Nachweis von Lebermetastasen, sondern auch für die Differenzierung zwischen Lebermetastasen und benignen Leberläsionen zeigen konnte (94).

Laut der Studie von Schütte et al. nimmt die Häufigkeit der aufgetretenen malignen Lebererkrankungen zu (95). Wegen der kontinuierlichen Verfeinerung und Optimierung der onkologischen sowie der chirurgischen Methoden wird es ermöglicht, immer mehr Patienten mittels radikaler Leberchirurgie (Leberteilresektion) zu behandeln. Trotz der Entwicklung der chirurgischen Technik bleibt das postoperative Risiko nach einer Leberteilresektion noch das größte Problem. Für die Beurteilung des postoperativen Risikos spielt eine exakte präoperative Bestimmung der Leberfunktion eine große Rolle (27, 43, 44).

Die Gd-EOB-DTPA-gestützte MRT wurde als Leberfunktionstest ausführlich untersucht und ist mit den bekannten, die Leberfunktionen erfassenden Verfahren, z. B. klinischen Scores, ICG-PDR und Szintigraphie, verglichen worden (77-80, 82-89). Weil die Child-Pugh-/MELD-Scores sowie ICG-PDR die Leberfunktion nur global einschätzen und es sich bei der Szintigraphie um eine ionisierende Strahlung handelt, bietet die Gd-EOB-DTPA-gestützte

MRT eine bessere Anwendung in der routinemäßig durchgeführten Bildgebung (27).

Aktuell werden für die Gd-EOB-DTPA-gestützte Leberfunktionsmessung sowohl auf Signalintensität basierende Indices, wie RE, HUI oder Kinetic Growth Rate (KGR), als auch von der T1-Relaxometrie abgeleitete Parameter, wie T1-Relaxationszeiten vor und 20 Minuten nach KM-Applikation sowie T1RR, erfolgreich verwendet (27). Einige Studien zeigen, dass von der T1-Relaxometrie abgeleitete Indices auf Signalintensität beruhenden Indices überlegen sind (84, 85). So konnten Haimerl et al. nachweisen, dass zur Abschätzung der Leberfunktion (dargestellt mittels des ICG-Tests) T1-Relaxometrie-Parameter im Vergleich zu den auf der Signalintensität basierenden Indizes bessere Leistungen gezeigt haben (85).

4.2 Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Studie bestand darin, zu untersuchen, ob die aus der T1-Relaxometrie abgeleiteten Parameter einer Gd-EOB-DTPA-gestützten MRT den besten Prädiktor für die Bestimmung der Leberfunktion darstellen und wie die aus der T1-Relaxometrie abgeleiteten Parameter mit den LiMAX-Testergebnissen der Leberfunktion korrelierten. Auch wenn ursprünglich für die Studie 597 Patienten evaluiert wurden, haben wir nur 53 Patienten ausgewählt, weil bei den verbleibenden der Abstand zwischen der MRT-Untersuchung und dem LiMAX-Test mehr als 30 Tage betrug.

Es erfolgte die retrospektive Beurteilung der Daten der Gd-EOB-DTPA-gestützten MRT-Untersuchung und der LiMAX-Test-Ergebnisse. Aus den MRT-Daten wurden totale Lebervolumen, funktionelle Lebervolumen, native und post KM T1-Relaxationszeiten gemessen. Anschließend fand die Auswertung von T1RR, T1RR x TLV und T1RR x FLV statt. Zusätzlich wurden die Labordaten, unter anderem Bilirubin, erhoben.

4.3 Beurteilung der Methoden

Es handelte sich nun um eine Studie von 53 Patienten, die in der Klinik für Radiologie Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow mittels Gd-EOB-DTPA-gestützter MRT untersucht wurden.

Sowohl die MRT-Datenauswertung als auch die Erhebung der LiMAX-Test-Ergebnisse wurden unabhängig von den für die Untersuchung zuständigen Personen durchgeführt.

4.3.1 Dynamische Tests zur Bestimmung der Leberfunktion

Um die Gd-EOB-DTPA-gestützte MRT als Leberfunktionstest zu evaluieren, wurden in vielen Studien MRT-Parameter mit dem bekanntesten ICG-Test verglichen (77, 78, 84-87).

4.3.1.1 ICG-Test

Es handelt sich um eine Messung des aus dem Blut eliminierten Farbstoffes (ICG). Wie in Kapitel 1.4.2.1 bereits beschrieben, wird das ICG durch zwei Transporter, OATP1B3 und NTCP, hepatisch aufgenommen und anschließend energieabhängig biliär ausgeschieden (61). Es teilt somit seinen Transportweg mit Bilirubin und Gallensäuren. Einerseits könnte als Vorteil des Tests eingeschätzt werden, dass die beiden Parameter aufgrund des gemeinsamen Transportwegs stark miteinander korrelieren, aber andererseits ist anzumerken, dass das Bilirubin sowie andere anionische Substanzen dem ICG überlegen sind und die Elimination von ICG aus dem Blut selbst inhibieren können. Das bedeutet, dass bei Patienten mit Hyperbilirubinämie oder erhöhten Cholestaseparametern die ICG-PDR irrtümlich und unabhängig von der eingeschränkten Leberfunktion vermindert wird (71, 96).

Ein weiteres Problem des ICG-Tests zeigt sich dahingehend, dass er von mehreren Faktoren, z. B. der Konzentration des Albumins, abhängig ist. Wie in Kapitel 1.4.2.1 dargestellt, wird ICG im Blut mit Albumin verbunden und in die Leber transportiert. Es wurde 2009 eine Studie veröffentlicht, in der nachgewiesen werden konnte, dass die verringerte Konzentration des Albumins die Clearance des ICG verändert (94). Gleichzeitig ist der Test wesentlich von der Leberperfusion abhängig, was das Test-Ergebnis ebenfalls beeinflussen könnte (63). So haben Sharpe et al. gezeigt, dass sich nach Infusion des Dopamins und des Dopexamins die Leberperfusion (gemessen mittels ICG-PDR) erhöht hat (97).

Zusätzlich haben Bruegger et al. demonstriert, dass beim ICG-Test in der anhepatischen Phase einer Lebertransplantation geringe PDR gemessen werden konnte. Folglich kommt nicht ausschließlich eine Leberspezifität vor (98). Wie die Autoren meinten, könnte dies insbesondere aus einer Umverteilung in dem Interstitialraum resultieren.

Trotz der beschriebenen Probleme wird der ICG-Test aktuell zur präoperativen Bestimmung der globalen Leberfunktion häufig genutzt (44, 59). Der Grund dafür liegt darin, dass es sich einerseits bei ICG um einen gut verträglichen Farbstoff handelt und andererseits der Test selbst einfach sowie schnell durchzuführen ist (71).

4.3.1.2 LiMAx-Test

Der LiMAx-Test hat sich als neuer Test zur Bestimmung der globalen Leberfunktion bewährt und wird aktuell in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité Universitätsmedizin Berlin erfolgreich angewandt (46, 68, 73).

Im Gegensatz zum ICG-Test handelt es sich nicht um die Eliminierung des Farbstoffes, sondern um die hepatische Metabolisierung des ¹³C-Methacetins durch das Cytochrom P450 1A2

(Cytochrom-P450-Familie) zu Paracetamol und anschließend zu $^{13}\text{CO}_2$, was in der Ausatemungsluft gemessen wird. Das bedeutet, dass durch diesen Test, anders als beim ICG-Test, die Metabolisierungsfunktion der Leber gemessen werden kann und die unterschiedlichen hämodynamischen Pathologien auf das Testergebnis vermutlich weniger Auswirkung haben können (46).

Im Vergleich zu den anderen Isoenzymen in der Cytochrom-P450-Familie ist für CYP1A2 die homogene Verteilung über die gesamte Leber charakteristisch. Damit besitzt es in der Familie die beste Leberspezifität. So haben Palmer et al. gezeigt, dass CYP1A2 über alle Zonen des Acinus verteilt wurde, während die CYP3A-Subfamilie bevorzugt in der Acinus-Zone 3 lokalisiert war (99).

2003 verdeutlichten Ding et al., dass das Enzym – außer in der Leber – meist in den Atemwegen und verschiedenen Teilen des gastrointestinalen Traktes erscheint (100). Aber anschließend hat Stockmann 2009 klar gezeigt, dass bei dem LiMax-Test in den anhepatischen Phasen einer Lebertransplantation keine messbare Verstoffwechslung des Methacetins festgestellt wurde (71).

Weitere denkbare Einflüsse auf den LiMax-Test wären alle Faktoren, die das CYP1A2-System inhibieren oder induzieren können. Im Vergleich zu den anderen Enzymsystemen wird CYP1A2 nur von wenigen Substanzen beeinflusst. Eine Einwirkung haben Zigarettenrauch und wenige Medikamente (101, 102). Allerdings konnte Stockman zeigen, dass das Rauchen hauptsächlich bei normaler Leberfunktion das Testergebnis beeinflussen kann sowie bei geschädigter Leber und niedrigen LiMax-Werten keine relevante Rolle spielt (71).

Zudem konnten Thorn et al. 2012 veröffentlichen, dass nur für 9 % aller verschreibungspflichtigen Medikamente CYP1A2 ein metabolisierendes Enzym ist, während 37 % der Arzneimittel über CYP3A4/5 (anderes Isoenzym der Cytochrom-P450-Familie) metabolisiert werden (101).

Allerdings wird das CYP1A2-System durch genetische Polymorphismen kaum beeinflusst (103).

Anschließend ist anzumerken, dass ^{13}C -Methacetin eine gut verträgliche Substanz ist und fast keine Nebenwirkungen mit sich bringt (71).

Auch ist zu erwähnen, dass einzelne Nahrungsmittel unterschiedliche Mengen ^{13}C -Methacetin enthalten können. Aus diesem Grund kann durch die Nahrung eine unterschiedliche Konzentration des ^{13}C -Methacetins aufgenommen werden, was zu verfälschten Ergebnissen führt. Dies gilt auch bei den Infusionen (104). Deswegen wurden in unserer Arbeit die Patienten nach einer 8-stündigen Nahrungskarenz mittels des LiMax-Tests untersucht.

4.3.1.3 Vergleich der dynamischen Lebortests

Einige Studien haben gezeigt, dass aufgrund der besseren Korrelation zwischen Rest-LiMAX und Restlebertvolumen gegenüber der Korrelation zwischen Rest-ICG und Restlebertvolumen der LiMAX-Test dem ICG-Test überlegen ist. So konnten Stockman et al. Folgendes nachweisen: Während der ICG-Test die Prädiktion des Restlebertvolumens nicht ausreichend erlaubte ($R^2 = 0,39$), war das beim LiMAX-Test befriedigend möglich ($R^2 = 0,88$) (71). Gleichzeitig hat sich der präoperative LiMAX als der beste Parameter für die Prognose eines Leberversagens und einer Leberinsuffizienz nach der Lebertransplantation erwiesen (70). Zusätzlich haben Kaffarnik et al. in ihrem Papier 2013 veröffentlicht, dass der LiMAX-Test (Cut-off $< 100 \mu\text{g/kg/h}$) mit 100 % Sensitivität und 77 % Spezifität zusätzlich die Prädiktion der Patientenmortalität erlaubte, während beide Tests eine frühere Erkennung der Leberfunktionsstörung bei septischen Patienten ermöglichten (105). 2003 haben Carcillo et al. gezeigt, dass bei Kindern mit Sepsis der CYP 450-vermittelte Arzneimittelmetabolismus deutlich vermindert war (106). Weil das Testsubstrat auch durch das Cytochrom P450 1A2 metabolisiert wird, könnte eine mögliche Erklärung lauten, dass der LiMAX-Test das septische Leberversagen früher zu erkennen und durch die Sepsis in der Leber ausgelöste Prozesse besser zu reflektieren ermöglichte. Zusätzlich muss angemerkt werden, dass der LiMAX-Test nach der Leberteileresektion zur Bestimmung der Leberfunktion eine bessere Leistung zeigt als allein die CT-gestützte Volumetrie (90). Außerdem haben Lock et al. verdeutlicht, dass durch den präoperativen LiMAX-Test eine Chemotherapie-assoziierte Leberschädigung vorausgesagt werden konnte (107).

Andererseits ist anzumerken, dass das beim LiMAX Test verwendete ^{13}C -Methacetin und Gd-EOB-DTPA unterschiedlich metabolisiert werden, während sich ICG und Gd-EOB-DTPA einen gemeinsamen Stoffwechselweg teilen. Auf diesen Gründen möchten wir auch argumentieren, dass zur Erfassung der Leberfunktion der LiMAX-Test im Vergleich zum ICG-Test zuverlässiger und weniger störanfällig ist.

4.4 Beurteilung der Ergebnisse

4.4.1 T1RR

In der vorliegenden Studie konnte eine statistisch signifikante Korrelation ($P < 0,001$) zwischen dem von der T1-Relaxometrie abgeleiteten Parameter T1RR und LiMAX-Test-Ergebnissen nachgewiesen werden. Auch in der ROC-Analyse, wenn LiMAX von $315 \mu\text{g/kg/h}$ als Cut-off-Point verwendet wurde, zeigte T1RR von den untersuchten Parametern die beste

diskriminierende Kapazität zwischen Patienten mit normaler und eingeschränkter Leberfunktion. Es ergab einen kritischen Wert von 47 %, der das LiMAx-Test-Ergebnis > 315 mit 94 % Sensitivität und 73 % Spezifität beurteilen konnte. Dementsprechend erwies es sich als der einzige signifikante Parameter in der multiplen linearen Regressionsanalyse.

In der ROC-Analyse mit dem Cut-off-Point LiMAx von $140 \mu\text{g/kg/h}$ konnten ein wenig voneinander abweichende Ergebnisse erhalten werden. In diesem Fall zeigte T1RR nach der T1 post die zweitbeste Diskriminierungsfähigkeit zwischen Patienten mit eingeschränkter und solchen mit stark eingeschränkter Leberfunktion. Es ergaben sich AUC-Werte von 0,966 und 0,956. Da der Unterschied zwischen den beiden Parametern eher klein ausfiel und in unserer Auswahl nur wenige Patienten (8) mit stark eingeschränkter Leberfunktion auftraten, sind weitere Studien, einschließlich mehr Patienten mit LiMAx-Test-Ergebnis < 140 , erforderlich, um dieses Ergebnis zu bestätigen oder zu widerlegen.

Einige vorangegangene Studien konnten jedoch die Korrelation zwischen dem aus der T1-Relaxometrie abgeleiteten Parameter T1RR und der Leberfunktion (dargestellt mittels des Child-Pugh-Scores bzw. des Meld-Scores) zeigen (82, 83). Zusätzlich hat sich T1RR in der Studie von Ding Y et al. 2015 als chancenreicher Parameter für die Beurteilung der Leberfunktion bei Patienten mit HBV-bezogenen HCC erwiesen (108). Zou et al. haben nachgewiesen, dass T1RR eine gute diagnostische Leistung zur Evaluation der segmentalen Leberfunktion vorweist (109).

4.4.2 Totale/funktionelle Lebervolumen

De Graaf et al. konnten ermitteln, dass die Lebervolumetrie ungenügend sein könnte, um das Risiko eines postoperativen Leberversagens vorherzusagen, insbesondere bei Patienten mit bekannter Schädigung des Leberparenchyms (110).

Dies stimmt mit den Ergebnissen von Dinant et al. (75) sowie Chapelle et al. (111) überein, die 2007 und 2016 berichteten, dass zur Abschätzung der postoperativen Leberversangsmortalität nach Leberteilresektion die Messung des Restlebvolumens nicht ausreichend sein könnte.

In der vorliegenden Studie konnte nachgewiesen werden, dass sowohl in der ROC-Analyse als auch in der multiplen linearen Regressionsanalyse das Hinzuziehen des gesamten oder des funktionellen Lebervolumens für die Prädiktion der LiMAx-Test-Ergebnisse keine Erhöhung der Genauigkeit erreichen konnte. Dies steht im geringen Widerspruch zu den vorangegangenen Studien, die auf einen potenziellen Vorteil der Berücksichtigung des Lebervolumens hinweisen (78, 86, 87). So haben z. B. Yoneyama et al. dargelegt, dass die durch Gd-EOB-DTPA gestützten MRT-Parameter, die mit dem Lebervolumen kombiniert wurden, die Leberfunktion

besser abschätzen konnten (86). Zusätzlich haben Haimerl et al. gezeigt, dass durch den Bezug zum Lebervolumen die MRT-Relaxometrie mit der Leberfunktion stärker korrelieren konnte (87). Diese Diskrepanz könnte auf der Tatsache beruhen, dass alle diese Studien als Output-Parameter ICG-PDR verwendeten, während wir als Vergleichswert das LiMAx-Test-Ergebnis eingesetzt haben. Weil die Messung des LiMAx-Tests die CO₂-Produktionsrate beinhaltet, die andererseits unter anderem auf der Körperoberfläche basiert, könnte eine mögliche Erklärung sein, dass der LiMAx-Test indirekt bereits das Lebervolumen berücksichtigt, da Körperfläche und Lebervolumen miteinander korrelieren. So haben Vauthy et al. in ihrer Studie verdeutlicht, dass das Lebervolumen, gemessen mittels dreidimensionaler CT, mit der Körperoberfläche oder dem Körpergewicht korrelierte (112). Zudem konnten Chun YS et al. 2007 in 68 nichtcirrhotischen Patienten nachweisen, dass die auf dem Körpergewicht sowie auf der Körperoberfläche basierenden Restleber volumensmessungen stark miteinander korrelierten und beide eine ähnliche Kapazität sowie postoperative Leberfunktionsstörungen voraussagen konnten. Aus diesem Grund könnten die beiden Methoden zur Bestimmung des Lebervolumens erfolgreich verwendet werden (113).

Darüber hinaus ist anzumerken, dass das totale Lebervolumen in unserer Studienpopulation nicht variiert hat. Deshalb gelten unsere Ergebnisse möglicherweise nicht für die Patienten mit extrem großem und kleinem Lebervolumen und sicherlich nicht für die Patienten, die eine Leberteileresektion bekommen haben. Weil die Lebervolumetrie zeitaufwändig ist, ist zu beachten, dass sie für die Patienten mit normaler Leberfunktion keinen Mehrwert hat und deswegen sollte sie in diesem Kontext nicht betrachtet werden. Unabhängig von der möglichen Erklärung der Ergebnisse konnten neuere Studien die Superiorität des LiMAx-Tests gegenüber ICG-PDR bei der Prädiktion der Leberfunktion nachweisen (46).

4.4.3 T1 post

In unserer Studie hat der T1 post eine positive Korrelation ($R^2 = 0,560$) mit den LiMAx-Ergebnissen gezeigt. Wie bereits oben beschrieben (Kapitel 3.5), hat T1 post in der ROC-Analyse mit einem Cut-off-Point LiMAx von 140 µg/kg/h die beste Fähigkeit (AUC-Wert von 0,966), die Patienten mit eingeschränkter (LiMAx > 140 µg/kg/h) und stark eingeschränkter Leberfunktion (LiMAx < 140 µg/kg/h) zu differenzieren. Es ergab sich ein kritischer Wert von 573 ms mit 100 % Sensitivität und 91 % Spezifität (Tabelle 9). Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen früherer Studien, die zeigten, dass T1 post ein geeigneter Parameter zur Bestimmung der Leberfunktion ist. In einer Arbeit mit 233 Patienten hat T1 post einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit normaler und eingeschränkter

Leberfunktion (dargestellt mittels des MELD-Scores) gezeigt. Anschließend unterstützten die Autoren die Meinung, dass die T1 post zur Überwachung der Leberfunktion verwendet werden könnte (83).

2017 berichteten Zhou et al., dass die T1-Relaxationszeit 20 Minuten nach Gd-EOB-DTPA (T1 post) für die Entwicklung der segmentalen Leberfunktion ein hohes Potenzial habe (109). Zusätzlich haben Nakagawa et al. gezeigt, dass T1 post ein gut passender Parameter zur Bestimmung der Leberfunktionsreserve war (88).

4.4.4 Bilirubin

Das Bilirubin wird in der Leberdiagnostik erfolgreich verwendet. Wie in Kapitel 1.4.1 bereits beschrieben, wird in den bekannten klinischen Scores auch Bilirubin genutzt. Li et al. haben gezeigt, dass das Bilirubin bei Patienten mit schwerer medikamenteninduzierter Lebererkrankung mit Leberversagen und Mortalität verbunden war (114). 2014 wurde nachgewiesen, dass das gesamte Bilirubin (wie auch die Prothrombin-Zeit) bei den Patienten, die eine Haupthepatektomie mit extrahepatischer Gallengangsresektion bekommen hatten, die Prädiktion der postoperativen Mortalität ermöglichte (115). Es ist jedoch anzumerken, dass Bilirubin, wie andere Laborwerte, gleichzeitig Limitationen aufweist. Sie alle können nur die globale Leberfunktion einschätzen lassen und bei unterschiedlichen Leberfunktionen kommen sie an ihre Grenze (27).

In der vorliegenden Studie hat Bilirubin keine signifikante Korrelation mit den LiMAX-Test-Ergebnissen gezeigt ($R^2 = 0,019$) ($P = 0,365$). Ähnlich erwies sich in der ROC-Analyse keine signifikante diskriminierende Fähigkeit zwischen Patienten mit normaler, eingeschränkter und stark eingeschränkter Leberfunktion. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Kaffarnik et al., die bei septischen Patienten gezeigt haben, dass durch Bilirubin die Differenzierung zwischen überlebenden und nicht überlebenden Patienten in der zehntägigen Beobachtungszeit nicht möglich war. Nur bei 25 % der Patienten wurden pathologische Bilirubin-Werte an der Basislinie festgestellt und die anwachsende Häufigkeit während zehn Tagen betrug 50 % (105). Auch Kimura et al. berichteten, dass das Bilirubin, im Vergleich zur Konstante der Indocyaningrün-Eliminationsgeschwindigkeit, weniger Sensitivität hinsichtlich der Leberfunktionsstörung in den ersten 24 Stunden nachweisen konnte (116).

4.5 Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie besitzt verschiedene Limitationen. Dazu gehören folgende:

1) Die geringe Gesamtzahl von nur 53 Patienten und insbesondere die geringe Anzahl von

Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (8) beschränken die Beweiskraft der Arbeit.

- 2) In unserem Patientenkollektiv betrug der Abstand zwischen LiMAX-Test und MRT-Untersuchung maximal 30 Tage. Diese Zeitdauer könnte einen Einfluss auf das Ergebnis nehmen und sollte in zukünftigen Studien verkürzt werden.
- 3) Ungeachtet dessen, dass die unterschiedliche Feldstärke auf die T1-Relaxationszeit einen Einfluss haben könnte, wurden die MRT-Untersuchungen bei 1,5 T sowie bei 3,0 T durchgeführt. Es wurde jedoch vermutet, dass der Einfluss auf die Reduktionsraten minimal ist, weil nur der relative Unterschied bewertet wird. Diese Vermutung wurde bei der Bewertung eines virtuellen T1RR im Vergleich zur T1RR validiert (Kapitel 3.2).
- 4) Darüber hinaus, wie in der Literatur beschrieben (117), wurden in unserer Studie die T1-Relaxationszeiten des Leberparenchyms nur nach 20 Minuten der Gd-EOB-Applikation gemessen, während einige Studien zeigen, dass ein kürzeres Intervall auch möglich sein könnte (118). Jedoch ist anzumerken, dass eine kürzere Zeit bei Patienten, die eine stark eingeschränkte Leberfunktion haben, zu einem zu geringen GdEOB-Uptake führt, wodurch die Ergebnisse beeinträchtigt werden können.
- 5) Wenn wir über die Leberfunktion reden, wird primär nur auf die Ausscheidungskapazität der Leber verwiesen; und die anderen wichtigen Funktionen, beispielsweise die Proteinsynthese, werden vernachlässigt.
- 6) Als weitere Einschränkung könnten die erhöhten Bilirubin-Werte angesehen werden. Weil sich Bilirubin und Gd-EOB-DTPA einen gemeinsamen Stoffwechselweg teilen (33), könnte eine Hyperbilirubinämie aufgrund einer Cholestase die Ergebnisse verfälschen. Durch die statistische Auswertung konnte keine Differenz zwischen den Ergebnissen der Patienten mit normalen und solchen mit erhöhten Bilirubin-Werten nachgewiesen werden.
- 7) Bei den gesunden Patienten wird Gd-EOB-DTPA bis 50 % renal ausgeschieden. Deshalb könnte die eingeschränkte Nierenfunktion die SI verfälschen (33). Dies könnte als weitere Limitation der Studie angesehen werden. Weil in der durchgeführten Arbeit nur 13 Patienten mit GFR < 80 ml/min auftraten, wären weitere Studien mit einer größeren Anzahl erforderlich, um den Einfluss der Nierenfunktion auf die SI zu beobachten.

4.6 Lösungsansätze/Ausblick

Die Nutzung der T1-Mapping-Sequenzen erlaubt es, die absoluten Relaxationszeiten zu messen. Dies dient einer besseren Vergleichbarkeit zwischen unterschiedlichen Geräten und Sequenztypen (27). Es wurden verschiedene Studien publiziert, die die Möglichkeit zur Bestimmung der Leberfunktion durch die Änderung der T1-Relaxationszeiten vor und nach

einer KM-Gabe veröffentlichten (82, 83). So haben beispielsweise Katsube et al. gezeigt, dass durch diese Technik die Beurteilung des Leberfunktionszustands möglich ist (82).

Die T1-Relaxometrie ist noch nicht Teil der meisten Standard-MRT-Protokolle. Aus diesem Grund sind weitere Studien erforderlich, um das relative Enhancement und die T1-Relaxometrie mit dem LiMAX-Test zu vergleichen und die Überlegenheit der T1-Relaxometrie gegenüber dem relativen Enhancement zu bestätigen, wenn der LiMAX als Vergleichswert verwendet wird.

Darüber hinaus sollte in weiteren Studien nach der Leberteileresektion die durch präoperative T1-Relaxometrie vorhergesagte Leberfunktion mit der postoperativ bestimmten tatsächlichen Leberfunktion korreliert werden.

Wenn sich die T1-Relaxometrie zur Bestimmung der Leberfunktion im Vergleich zum LiMAX-Test als besser oder gleichwertig erweisen sollte, würde dies einen großen Einfluss auf die Patientenversorgung haben. Dies hat folgende Gründe:

- 1) Im Gegensatz zum LiMAX-Test ist die MRT-Untersuchung in den meisten Fällen bereits Teil der routinemäßigen präoperativen Abklärung.
- 2) Die T1-Relaxometrie würde kein weiteres invasives Verfahren für die Patienten mit sich bringen und addiert sich nur unwesentlich zur Gesamtuntersuchungszeit.
- 3) Zusätzlich muss erwähnt werden, dass durch die T1-Relaxometrie die räumliche Verteilung der Leberfunktion ermittelt werden kann. Eine präoperative T1-Relaxometrie könnte die unregelmäßig verteilte Leberfunktion nachweisen, während die globalen Tests wie der LiMAX-Test nur die globale Leberfunktion einzuschätzen erlauben.

5 Zusammenfassung

5.1 Hintergrund

Die Bestimmung der Leberfunktion ist in der Leberchirurgie für die Planung der Leberteileresektion, für die Beurteilung des postoperativen Leberversagens und gleichzeitig für die Abschätzung des postoperativen Verlaufes essentiell. Obwohl dafür mehrere unterschiedliche klinische Verfahren entwickelt wurden und zum Teil gute Ergebnisse gezeigt haben, ist ein flächendeckender Einsatz eines klinischen Leberfunktionstests bisher noch nicht gelungen (27, 43-46, 57).

Im Gegensatz zu anderen leberfunktionserfassenden Verfahren ermöglicht die Gd-EOB-DTPA-gestützte MRT die Darstellung der räumlichen Verteilung der Leberfunktion ohne die Verwendung ionisierender Strahlung. Zudem bietet die Gd-EOB-DTPA-gestützte MRT eine bessere Integration in die routinemäßige präoperative Diagnostik (27).

Der LiMAx-Test als globaler Leberfunktionstest schätzt durch die Bestimmung der maximalen Enzymkapazität von Cytochrom P450 1A2 die globale Leberfunktion (46, 69-71) und wurde insbesondere zur Abschätzung eines chirurgischen Risikos entwickelt.

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, welcher Parameter der Gd-EOB-DTPA-gestützten MRT-T1-Relaxometrie, die Leberfunktion – gemessen mittels des LiMAx- Tests – am besten abschätzen konnte und wie die Ergebnisse mit den LiMAx-Test-Ergebnissen korrelieren.

Das bei dem weitverbreitetsten globalen Leberfunktionstest, dem ICG-Test, verwendete ICG zeigt mit Gd-EOB-DTPA einen gemeinsamen Stoffwechselweg, während ¹³C-Methacetin und Gd-EOB-DTPA unterschiedlich metabolisiert werden (46, 72). Die Korrelation der Gd-EOB-DTPA-verstärkten MRT mit dem ICG-Test wurde bereits nachgewiesen und ist aufgrund des gemeinsamen Stoffwechselweges auch naheliegend (77, 78, 84-88). Aus diesem Grund haben wir als Vergleichswert für die Bestimmung der Leberfunktion das LiMAx-Test-Ergebnis verwendet.

5.2 Methoden

Es wurden 597 Patienten, die innerhalb des Zeitraumes von Januar 2015 bis Oktober 2016 für die Leberdiagnostik in der Klinik für Radiologie eine Gd-EOB-DTPA-gestützte MRT-Untersuchung inklusive einer T1-Relaxometrie vor und 20 Minuten nach KM-Applikation erhalten haben, in diese Studie eingeschlossen. Aus diesem Kollektiv wurden die Patienten selektiert, die innerhalb von 30 Tagen vor oder nach der Gd-EOB-DTPA-gestützten MRT in

der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie mittels des LiMAx-Tests untersucht wurden. Die Anzahl dieser Patienten betrug 53.

Anhand der T1-Relaxometrie wurde die T1-Relaxationszeit einmal nativ und einmal 20 Minuten post KM gemessen. Mittels Volumetrie wurden das totale sowie das funktionelle Lebert Volumen ausgewertet. Zum Schluss wurden T1 RR, „virtueller“ T1RR, T1 RR x TLV und T1 RR x FLV berechnet. Gleichzeitig wurden auch die Labordaten, unter anderem Bilirubin, erhoben.

5.3 Ergebnisse

Das Patientenkollektiv wurde nach dem LiMAx-Test-Algorithmus in drei Gruppen unterteilt (69, 73):

- 1) Patienten mit normaler Leberfunktion (LiMAx-Ergebnis $> 315 \mu\text{g/kg/h}$).
- 2) Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (LiMAx-Ergebnis $< 315 \mu\text{g/kg/h}$).
- 3) Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (LiMAx-Ergebnis $< 140 \mu\text{g/kg/h}$).

Von den untersuchten MRT-Parametern zeigten T1 RR und T1 post eine starke Korrelation mit den LiMAx-Test-Ergebnissen ($R^2 = 0,654$ und $R^2 = 0,560$ ($P < 0,001$)). Auffällig war, dass sowohl T1RR x TLV als auch T1RR x FLV eine niedrigere Korrelation mit den LiMAx-Test-Ergebnissen als T1RR allein aufwiesen ($R^2 = 0,305$ und $R^2 = 0,331$ ($P < 0,001$)). Gleichzeitig zeigte Bilirubin keine signifikante Korrelation mit den LiMAx-Test-Ergebnissen ($R^2 = 0,019$) ($P = 0,365$).

Um zwischen Patienten mit normaler und solchen mit eingeschränkter Leberfunktion zu unterscheiden, erwies sich T1 RR als der genaueste Parameter mit einem AUC-Wert von 0,859. Zusammenfassend konnte in der durchgeführten Studie nachgewiesen werden, dass die Gd-EOB-DTPA verstärkte MRT sowohl bei 1,5 T als auch bei 3,0 T als bildgestützter Leberfunktionstest mit dem LiMAx-Test korreliert, welche andererseits die Cytochrom P450-Funktion zeigt.

Bei den aus der T1-Relaxometrie abgeleiteten Parametern hat sich T1RR als bester Prädiktor der Leberfunktion, gemessen durch den LiMAx-Test, erwiesen.

5.4 Diskussion

Da die Aussagekraft der vorliegenden Studie wegen der geringen Patientenzahl eingeschränkt ist und der Vergleich zwischen Gd-EOB-DTPA-gestützter T1-Relaxometrie und LiMAx-Test noch nicht ausführlich untersucht wurde, wären weitere Studien mit einer höheren Patientenzahl sinnvoll. Gleichzeitig wäre die Verkürzung des Zeitabstands zwischen MRT-

Untersuchung und LiMAx-Test erstrebenswert. Es sollte auch geklärt werden, wie sich die eingeschränkte Nierenfunktion und Hyperbilirubinämie auf die T1-Zeiten auswirken. Außerdem sollte nach der Leberteileresektion die mittels präoperativer T1-Relaxometrie abgeschätzte Leberfunktion mit der postoperativ bestimmten Leberfunktion korreliert werden. Infolge der vielfältigen Vorteile der Gd-EOB-DTPA-gestützten MRT und ihres Einsatzes in der Routinebildgebung sowie einer einfachen Integrierbarkeit der T1-Relaxometrie in ein vorhandenes MRT-Protokoll könnte die Gd-EOB-DTPA-gestützte MRT mit T1-Relaxometrie zukünftig ein weiteres Hilfsmittel in der Leberchirurgie zur Abschätzung eines postoperativen Risikos werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Kuntz E KH-D. Biochemistry and Function of the Liver. Hepatology Textbook and Atlas 3rd ed Heidelberg, Germany. Springer Medizin Verlag; 2008: 31-71.
2. Frankel TL, Gian RK, Jarnagin WR. Preoperative imaging for hepatic resection of colorectal cancer metastasis. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2012;3(1):11-8.
3. Cantisani V, Grazhdani H, Fioravanti C, Rosignuolo M, Calliada F, Messineo D, et al. Liver metastases: Contrast-enhanced ultrasound compared with computed tomography and magnetic resonance. *World J Gastroenterol*. 2014;20(29):9998-10007.
4. Cohen MP, Herman P, Chojniak R, Poli MR, Barbosa PN, Bitencourt AG. Focused abdominal ultrasound in preoperative liver surgery staging: a prospective study. *World journal of surgical oncology*. 2013;11:138.
5. Schoening WN DT, Neumann UP. Präoperative Bildgebung/Operationsplanung für die Leberchirurgie. *Der Chirurg* 2015; 86: 1167-82. 2015.
6. Wong GL-H, Xu H-X, Xie X-Y. Detection of focal liver lesions in cirrhotic liver using contrast-enhanced ultrasound. *World J Radiol*. 2009;1(1):25-36.
7. Cervone A, Sardi A, Conaway GL. Intraoperative ultrasound (IOUS) is essential in the management of metastatic colorectal liver lesions. *The American surgeon*. 2000;66(7):611-5.
8. Conlon R, Jacobs M, Dasgupta D, Lodge JP. The value of intraoperative ultrasound during hepatic resection compared with improved preoperative magnetic resonance imaging. *European journal of ultrasound : official journal of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology*. 2003;16(3):211-6.
9. Sietses C, Meijerink MR, Meijer S, van den Tol MP. The impact of intraoperative ultrasonography on the surgical treatment of patients with colorectal liver metastases. *Surgical endoscopy*. 2010;24(8):1917-22.
10. D'Ippolito G, Torres LR, Saito Filho CF, Ferreira RM. CT and MRI in monitoring response: state-of-the-art and future developments. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the So*. 2011;55(6):603-19.
11. Mise Y, Satou S, Shindoh J, Conrad C, Aoki T, Hasegawa K, et al. Three-dimensional volumetry in 107 normal livers reveals clinically relevant inter-segment variation in size. *HPB (Oxford)*. 2014;16(5):439-47.
12. Itoh S, Shirabe K, Taketomi A, Morita K, Harimoto N, Tsujita E, et al. Zero mortality in more than 300 hepatic resections: validity of preoperative volumetric analysis. *Surgery today*. 2012;42(5):435-40.
13. Simpson AL, Geller DA, Hemming AW, Jarnagin WR, Clements LW, D'Angelica MI, et al. Liver planning software accurately predicts postoperative liver volume and measures early regeneration. *Journal of the American College of Surgeons*. 2014;219(2):199-207.
14. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology*. 2010;257(3):674-84.
15. Sodickson A, Baeyens PF, Andriole KP, Prevedello LM, Nawfel RD, Hanson R, et al. Recurrent CT, cumulative radiation exposure, and associated radiation-induced cancer risks from CT of adults. *Radiology*. 2009;251(1):175-84.
16. u. KW. a.: PET: Grundlagen und Anwendungen der Positronen-emissions-tomographie. Springer, 1989. 1989.

17. Fin L, Daouk J, Bailly P, Slama J, Morvan J, El Esper I, et al. Improved imaging of intrahepatic colorectal metastases with 18F-fluorodeoxyglucose respiratory-gated positron emission tomography. *Nuclear medicine communications*. 2012;33(6):656-62.
18. Chan VO, Das JP, Gerstenmaier JF, Geoghegan J, Gibney RG, Collins CD, et al. Diagnostic performance of MDCT, PET/CT and gadoxetic acid (Primovist®)-enhanced MRI in patients with colorectal liver metastases being considered for hepatic resection: initial experience in a single centre. *Irish journal of medical science*. 2012;181(4):499-509.
19. Maffione AM, Lopci E, Bluemel C, Giammarile F, Herrmann K, Rubello D. Diagnostic accuracy and impact on management of (18)F-FDG PET and PET/CT in colorectal liver metastasis: a meta-analysis and systematic review. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2015;42(1):152-63.
20. Schulz A, Viktil E, Godt JC, Johansen CK, Dormagen JB, Holtedahl JE, et al. Diagnostic performance of CT, MRI and PET/CT in patients with suspected colorectal liver metastases: the superiority of MRI. *Acta Radiol*. 2016;57(9):1040-8.
21. Ward J. New MR techniques for the detection of liver metastases. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*. 2006;6(1):33-42.
22. Yoshimitsu K, Kuroda Y, Nakamuta M, Taketomi A, Irie H, Tajima T, et al. Noninvasive estimation of hepatic steatosis using plain CT vs. chemical-shift MR imaging: significance for living donors. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2008;28(3):678-84.
23. Bashir MR, Zhong X, Nickel MD, Fananapazir G, Kannengiesser SA, Kiefer B, et al. Quantification of hepatic steatosis with a multistep adaptive fitting MRI approach: prospective validation against MR spectroscopy. *AJR American journal of roentgenology*. 2015;204(2):297-306.
24. Bashir MR, Merkle EM. Improved liver lesion conspicuity by increasing the flip angle during hepatocyte phase MR imaging. *European radiology*. 2011;21(2):291-4.
25. Hyodo T, Kumano S, Kushihata F, Okada M, Hirata M, Tsuda T, et al. CT and MR cholangiography: advantages and pitfalls in perioperative evaluation of biliary tree. *Br J Radiol*. 2012;85(1015):887-96.
26. Halavaara J, Breuer J, Ayuso C, Balzer T, Bellin MF, Blomqvist L, et al. Liver tumor characterization: comparison between liver-specific gadoxetic acid disodium-enhanced MRI and biphasic CT--a multicenter trial. *Journal of computer assisted tomography*. 2006;30(3):345-54.
27. Geisel D, Lüdemann L, Hamm B, Denecke T. Imaging-Based Liver Function Tests--Past, Present and Future. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2015;187(10):863-71.
28. Ringe KI, Husarik DB, Sirlin CB, Merkle EM. Gadoxetate disodium-enhanced MRI of the liver: part 1, protocol optimization and lesion appearance in the noncirrhotic liver. *AJR American journal of roentgenology*. 2010;195(1):13-28.
29. Grazioli L, Morana G, Kirchin MA, Schneider G. Accurate differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatic adenoma at gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging: prospective study. *Radiology*. 2005;236(1):166-77.
30. Gerald CF, Laurent S. Classification and basic properties of contrast agents for magnetic resonance imaging. *Contrast media & molecular imaging*. 2009;4(1):1-23.
31. Ba'ssalamah A HB, Kettenbach J. MRT der Leber: Klinische Bedeutung nichtspezifischer und leberspezifischer MRT-Kontrastmittel, 2004. 2004.
32. Van Beers BE, Pastor CM, Hussain HK. Primovist, Eovist: what to expect? *J Hepatol*. 2012;57(2):421-9.
33. Reimer P, Schneider G, Schima W. Hepatobiliary contrast agents for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development and applications. *European radiology*. 2004;14(4):559-78.

34. Reimer P, Vosshenrich R. Detection and characterization of liver lesions using gadoxetic acid as a tissue-specific contrast agent. *Biologics* [Internet]. 2010 2010/08//; 4:[199-212 pp.]. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/20714357>
<https://doi.org/10.2147/btt.s6479>
<https://europepmc.org/articles/PMC2921257>
<https://europepmc.org/articles/PMC2921257?pdf=render>.
35. Kim MJ. Current limitations and potential breakthroughs for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Gut and liver*. 2011;5(1):15-21.
36. Haimerl M, Wächtler M, Platzek I, Müller-Wille R, Niessen C, Hoffstetter P, et al. Added value of Gd-EOB-DTPA-enhanced Hepatobiliary phase MR imaging in evaluation of focal solid hepatic lesions. *BMC medical imaging*. 2013;13:41.
37. Reimer P, Rummeny EJ, Daldrup HE, Hesse T, Balzer T, Tombach B, et al. Enhancement characteristics of liver metastases, hepatocellular carcinomas, and hemangiomas with Gd-EOB-DTPA: preliminary results with dynamic MR imaging. *European radiology*. 1997;7(2):275-80.
38. Hammerstingl R, Huppertz A, Breuer J, Balzer T, Blakeborough A, Carter R, et al. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. *Eur Radiol*. 2008;18(3):457-67.
39. Leiner T, Kucharczyk W. NSF prevention in clinical practice: summary of recommendations and guidelines in the United States, Canada, and Europe. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2009;30(6):1357-63.
40. Rote P. Fachinformationen P. Rote Liste Service GmbH. . Mai 2016.
41. Shellock FG, Parker JR, Venetianer C, Pirovano G, Spinazzi A. Safety of gadobenate dimeglumine (MultiHance): Summary of findings from clinical studies and postmarketing surveillance. *Investigative radiology*. 2006;41(6):500-9.
42. Park Y, Kim SH, Kim SH, Jeon YH, Lee J, Kim MJ, et al. Gadoxetic acid (Gd-EOB-DTPA)-enhanced MRI versus gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA)-enhanced MRI for preoperatively detecting hepatocellular carcinoma: an initial experience. *Korean journal of radiology*. 2010;11(4):433-40.
43. Seyama Y, Kokudo N. Assessment of liver function for safe hepatic resection. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2009;39(2):107-16.
44. Hoekstra LT, de Graaf W, Nibourg GAA, Heger M, Bennink RJ, Stieger B, et al. Physiological and Biochemical Basis of Clinical Liver Function Tests: A Review. *Annals of Surgery*. 2013;257(1).
45. Fazakas J, Mándli T, Ther G, Árkossy M, Pap S, Füle B, et al. Evaluation of Liver Function for Hepatic Resection. *Transplantation Proceedings*. 2006;38(3):798-800.
46. Stockmann M, Lock JF, Riecke B, Heyne K, Martus P, Fricke M, et al. Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity. *Ann Surg*. 2009;250(1):119-25.
47. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. Major problems in clinical surgery. 1964;1:1-85.
48. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *The British journal of surgery*. 1973;60(8):646-9.
49. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2000;31(4):864-71.
50. Singal AK, Kamath PS. Model for End-stage Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2013;3(1):50-60.

51. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464-70.
52. Shetty K, Rybicki L, Carey WD. The Child-Pugh classification as a prognostic indicator for survival in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1997;25(5):1049-53.
53. Botta F, Giannini E, Romagnoli P, Fasoli A, Malfatti F, Chiarbonello B, et al. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut*. 2003;52(1):134-9.
54. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2003;41(2):269-78.
55. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *Journal of hepatology*. 2005;42 Suppl(1):S100-7.
56. Cholongitas E, Marelli L, Kerry A, Senzolo M, Goodier DW, Nair D, et al. Different methods of creatinine measurement significantly affect MELD scores. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2007;13(4):523-9.
57. Schneider PD. Preoperative assessment of liver function. *The Surgical clinics of North America*. 2004;84(2):355-73.
58. Chen TW, Chu CM, Yu JC, Chen CJ, Chan DC, Liu YC, et al. Comparison of clinical staging systems in predicting survival of hepatocellular carcinoma patients receiving major or minor hepatectomy. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2007;33(4):480-7.
59. Sakka SG. Assessing liver function. *Current opinion in critical care*. 2007;13(2):207-14.
60. Cherrick GR, Stein SW, Leevy CM, Davidson CS. Indocyanine green: observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction. *The Journal of clinical investigation*. 1960;39(4):592-600.
61. de Graaf W, Häusler S, Heger M, van Ginhoven TM, van Cappellen G, Bennink RJ, et al. Transporters involved in the hepatic uptake of (99m)Tc-mebrofenin and indocyanine green. *Journal of hepatology*. 2011;54(4):738-45.
62. Jia J, Keiser M, Nassif A, Siegmund W, Oswald S. A LC-MS/MS method to evaluate the hepatic uptake of the liver-specific magnetic resonance imaging contrast agent gadoxetate (Gd-EOB-DTPA) in vitro and in humans. *Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. 2012;891-892:20-6.
63. Stremmel W, Wojdat R, Groteguth R, Zoedler M, Ebener T, Niederau C, et al. [Liver function tests in a clinical comparison]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 1992;30(11):784-90.
64. Imamura H, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2005;12(1):16-22.
65. Ishikawa M, Yogita S, Miyake H, Fukuda Y, Harada M, Wada D, et al. Clarification of risk factors for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepato-gastroenterology*. 2002;49(48):1625-31.
66. Albers I, Hartmann H, Bircher J, Creutzfeldt W. Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1989;24(3):269-76.

67. Lam CM, Fan ST, Lo CM, Wong J. Major hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with an unsatisfactory indocyanine green clearance test. *The British journal of surgery*. 1999;86(8):1012-7.
68. Malinowski M, Jara M, Lüttgert K, Orr J, Lock JF, Schott E, et al. Enzymatic liver function capacity correlates with disease severity of patients with liver cirrhosis: a study with the LiMAX test. *Dig Dis Sci*. 2014;59(12):2983-91.
69. Jara M, Bednarsch J, Valle E, Lock JF, Malinowski M, Schulz A, et al. Reliable assessment of liver function using LiMAX. *J Surg Res*. 2015;193(1):184-9.
70. Jara M, Malinowski M, Lüttgert K, Schott E, Neuhaus P, Stockmann M. Prognostic value of enzymatic liver function for the estimation of short-term survival of liver transplant candidates: a prospective study with the LiMAX test. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2015;28(1):52-8.
71. M. S. Wertigkeit eines neu entwickelten Verfahrens zur Bestimmung der Leberfunktion in der Leberchirurgie (LiMAX-Test). Berlin: Charité Universitätsmedizin Berlin; 2009. 2009.
72. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Niehues SM, Seehofer D, Neuhaus P. The LiMAX test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery. *HPB (Oxford)*. 2010;12(2):139-46.
73. Jara M, Reese T, Malinowski M, Valle E, Seehofer D, Puhl G, et al. Reductions in post-hepatectomy liver failure and related mortality after implementation of the LiMAX algorithm in preoperative work-up: a single-centre analysis of 1170 hepatectomies of one or more segments. *HPB (Oxford)*. 2015;17(7):651-8.
74. Erdogan D, Heijnen BH, Bennink RJ, Kok M, Dinant S, Straatsburg IH, et al. Preoperative assessment of liver function: a comparison of 99mTc-Mebrofenin scintigraphy with indocyanine green clearance test. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2004;24(2):117-23.
75. Dinant S, de Graaf W, Verwer BJ, Bennink RJ, van Lienden KP, Gouma DJ, et al. Risk assessment of posthepatectomy liver failure using hepatobiliary scintigraphy and CT volumetry. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2007;48(5):685-92.
76. Sumiyoshi T, Shima Y, Okabayashi T, Noda Y, Hata Y, Murata Y, et al. Functional discrepancy between two liver lobes after hemilobe biliary drainage in patients with jaundice and bile duct cancer: an appraisal using (99m)Tc-GSA SPECT/CT fusion imaging. *Radiology*. 2014;273(2):444-51.
77. Takao H, Akai H, Tajima T, Kiryu S, Watanabe Y, Imamura H, et al. MR imaging of the biliary tract with Gd-EOB-DTPA: effect of liver function on signal intensity. *European journal of radiology*. 2011;77(2):325-9.
78. Yamada A, Hara T, Li F, Fujinaga Y, Ueda K, Kadoya M, et al. Quantitative evaluation of liver function with use of gadoxetate disodium-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2011;260(3):727-33.
79. Verloh N, Haimerl M, Zeman F, Schlabeck M, Barreiros A, Loss M, et al. Assessing liver function by liver enhancement during the hepatobiliary phase with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI at 3 Tesla. *European radiology*. 2014;24(5):1013-9.
80. Wibmer A, Aliya Q, Steininger R, Trauner M, Maresch J, Mühlbacher F, et al. Liver transplantation: impaired biliary excretion of gadoxate is associated with an inferior 1-year retransplantation-free survival. *Investigative radiology*. 2012;47(6):353-8.
81. Wibmer A, Prusa AM, Nolz R, Gruenberger T, Schindl M, Ba-Ssalamah A. Liver failure after major liver resection: risk assessment by using preoperative Gadoteric acid-enhanced 3-T MR imaging. *Radiology*. 2013;269(3):777-86.

82. Katsube T, Okada M, Kumano S, Hori M, Imaoka I, Ishii K, et al. Estimation of liver function using T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging. *Investigative radiology*. 2011;46(4):277-83.
83. Haimerl M, Verloh N, Fellner C, Zeman F, Teufel A, Fichtner-Feigl S, et al. MRI-based estimation of liver function: Gd-EOB-DTPA-enhanced T1 relaxometry of 3T vs. the MELD score. *Scientific reports*. 2014;4:5621.
84. Kamimura K, Fukukura Y, Yoneyama T, Takumi K, Tateyama A, Umanodan A, et al. Quantitative evaluation of liver function with T1 relaxation time index on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI: comparison with signal intensity-based indices. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2014;40(4):884-9.
85. Haimerl M, Verloh N, Zeman F, Fellner C, Nickel D, Lang SA, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for evaluation of liver function: Comparison between signal-intensity-based indices and T1 relaxometry. *Scientific reports*. 2017;7:43347.
86. Yoneyama T, Fukukura Y, Kamimura K, Takumi K, Umanodan A, Ueno S, et al. Efficacy of liver parenchymal enhancement and liver volume to standard liver volume ratio on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for estimation of liver function. *European radiology*. 2014;24(4):857-65.
87. Haimerl M, Schlabeck M, Verloh N, Zeman F, Fellner C, Nickel D, et al. Volume-assisted estimation of liver function based on Gd-EOB-DTPA-enhanced MR relaxometry. *European radiology*. 2016;26(4):1125-33.
88. Nakagawa M, Namimoto T, Shimizu K, Morita K, Sakamoto F, Oda S, et al. Measuring hepatic functional reserve using T1 mapping of Gd-EOB-DTPA enhanced 3T MR imaging: A preliminary study comparing with (99m)Tc GSA scintigraphy and signal intensity based parameters. *Eur J Radiol*. 2017;92:116-23.
89. Nishie A, Ushijima Y, Tajima T, Asayama Y, Ishigami K, Kakihara D, et al. Quantitative analysis of liver function using superparamagnetic iron oxide- and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI: comparison with Technetium-99m galactosyl serum albumin scintigraphy. *European journal of radiology*. 2012;81(6):1100-4.
90. Lock JF, Malinowski M, Seehofer D, Hoppe S, Röhl RI, Niehues SM, et al. Function and volume recovery after partial hepatectomy: influence of preoperative liver function, residual liver volume, and obesity. *Langenbeck's archives of surgery*. 2012;397(8):1297-304.
91. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian J Intern Med*. 2013;4(2):627-35.
92. de Bazelaire CM, Duhamel GD, Rofsky NM, Alsop DC. MR imaging relaxation times of abdominal and pelvic tissues measured in vivo at 3.0 T: preliminary results. *Radiology*. 2004;230(3):652-9.
93. Shen Y, Goerner FL, Snyder C, Morelli JN, Hao D, Hu D, et al. T1 relaxivities of gadolinium-based magnetic resonance contrast agents in human whole blood at 1.5, 3, and 7 T. *Invest Radiol*. 2015;50(5):330-8.
94. Kim GY, Bae KS, Noh GJ, Min WK. Estimation of indocyanine green elimination rate constant k and retention rate at 15 min using patient age, weight, bilirubin, and albumin. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2009;16(4):521-8.
95. Schütte K, Bornschein J, Malfertheiner P. Hepatocellular carcinoma--epidemiological trends and risk factors. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. 2009;27(2):80-92.
96. Hunton DB, Bollman JL, Hoffman HN, 2nd. The plasma removal on indocyanine green and sulfobromophthalein: effect of dosage and blocking agents. *The Journal of clinical investigation*. 1961;40(9):1648-55.
97. Sharpe DA, Mitchel IM, Kay EA, McGoldrick JP, Munsch CM, Kay PH. Enhancing liver blood flow after cardiopulmonary bypass: the effects of dopamine and dopexamine. *Perfusion*. 1999;14(1):29-36.

98. Bruegger L, Studer P, Schmid SW, Pestel G, Reichen J, Seiler C, et al. Indocyanine green plasma disappearance rate during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2008;12(1):67-72.
99. Palmer CN, Coates PJ, Davies SE, Shephard EA, Phillips IR. Localization of cytochrome P-450 gene expression in normal and diseased human liver by in situ hybridization of wax-embedded archival material. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1992;16(3):682-7.
100. Ding X, Kaminsky LS. Human extrahepatic cytochromes P450: function in xenobiotic metabolism and tissue-selective chemical toxicity in the respiratory and gastrointestinal tracts. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2003;43:149-73.
101. Thorn CF, Aklillu E, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for CYP1A2. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22(1):73-7.
102. Faber MS, Fuhr U. Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76(2):178-84.
103. Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, Schwab M. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2008;392(6):1093-108.
104. Schoeller DA, Klein PD, Watkins JB, Heim T, MacLean WC, Jr. ¹³C abundances of nutrients and the effect of variations in ¹³C isotopic abundances of test meals formulated for ¹³CO₂ breath tests. *The American journal of clinical nutrition*. 1980;33(11):2375-85.
105. Kaffarnik MF, Lock JF, Vetter H, Ahmadi N, Lojewski C, Malinowski M, et al. Early diagnosis of sepsis-related hepatic dysfunction and its prognostic impact on survival: a prospective study with the LiMAx test. *Critical care (London, England)*. 2013;17(5):R259-R.
106. Carcillo JA, Doughty L, Kofos D, Frye RF, Kaplan SS, Sasser H, et al. Cytochrome P450 mediated-drug metabolism is reduced in children with sepsis-induced multiple organ failure. *Intensive care medicine*. 2003;29(6):980-4.
107. Lock JF, Westphal T, Rubin T, Malinowski M, Schulz A, Jara M, et al. LiMAx Test Improves Diagnosis of Chemotherapy-Associated Liver Injury Before Resection of Colorectal Liver Metastases. *Annals of surgical oncology*. 2017;24(9):2447-55.
108. Ding Y, Rao SX, Chen C, Li R, Zeng MS. Assessing liver function in patients with HBV-related HCC: a comparison of T₁ mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging with DWI. *European radiology*. 2015;25(5):1392-8.
109. Zhou ZP, Long LL, Qiu WJ, Cheng G, Huang LJ, Yang TF, et al. Evaluating segmental liver function using T₁ mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI with a 3.0 Tesla. *BMC medical imaging*. 2017;17(1):20.
110. de Graaf W, van Lienden KP, Dinant S, Roelofs JJ, Busch OR, Gouma DJ, et al. Assessment of future remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy in patients undergoing major liver resection. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2010;14(2):369-78.
111. Chapelle T, Op De Beeck B, Huyghe I, Francque S, Driessen A, Roeyen G, et al. Future remnant liver function estimated by combining liver volumetry on magnetic resonance imaging with total liver function on (99m)Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy: can this tool predict post-hepatectomy liver failure? *HPB (Oxford)*. 2016;18(6):494-503.
112. Vauthey JN, Abdalla EK, Doherty DA, Gertsch P, Fenstermacher MJ, Loyer EM, et al. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2002;8(3):233-40.
113. Chun YS, Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, Mortenson MM, Wei SH, et al. Comparison of two methods of future liver remnant volume measurement. *Journal of*

gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2008;12(1):123-8.

114. Li B, Wang Z, Fang J-J, Xu C-Y, Chen W-X. Evaluation of prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *World J Gastroenterol.* 2007;13(4):628-32.

115. Yokoyama Y, Ebata T, Igami T, Sugawara G, Ando M, Nagino M. Predictive power of prothrombin time and serum total bilirubin for postoperative mortality after major hepatectomy with extrahepatic bile duct resection. *Surgery.* 2014;155(3):504-11.

116. Kimura S, Yoshioka T, Shibuya M, Sakano T, Tanaka R, Matsuyama S. Indocyanine green elimination rate detects hepatocellular dysfunction early in septic shock and correlates with survival. *Crit Care Med.* 2001;29(6):1159-63.

117. Okada M, Murakami T, Kuwatsuru R, Nakamura Y, Isoda H, Goshima S, et al. Biochemical and Clinical Predictive Approach and Time Point Analysis of Hepatobiliary Phase Liver Enhancement on Gd-EOB-DTPA-enhanced MR Images: A Multicenter Study. *Radiology.* 2016;281(2):474-83.

118. Zhou ZP, Long LL, Qiu WJ, Cheng G, Huang LJ, Yang TF, et al. Comparison of 10- and 20-min hepatobiliary phase images on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI T1 mapping for liver function assessment in clinic. *Abdom Radiol (NY).* 2017;42(9):2272-8.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Ana Tsereteli, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: ‘Entwicklung und Evaluation eines bildgestützten Leberfunktionstests durch T1-Mapping in der Gd-EOB-DTPA-verstärkten MRT, Development and Evaluation of an image-based liver function test by T1 mapping in the Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI‘ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxisverpflichtete.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum _____

Unterschrift _____

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Ich, Ana Tsereteli, hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Theilig D, Tsereteli A, Elkilany A, Raabe P, Lüdemann L, Malinowski M, Stockmann M, Pratschke J, Hamm B, Denecke T, Geisel D. Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI T1 relaxometry as an imaging-based liver function test compared with ¹³C-methacetin breath test. Acta Radiologica. 2020;(3):291-301.

Anteil:

- Literaturrecherche zu Relaxometrie, dem ¹³C-Methacetin-Test sowie Gd-EOB-DTPA
- Entwurf der retrospektiven Studie, u.a. Vorbereitung der eCRFs, der Tabellen sowie der zu erhebenden Daten
- Erhebung der notwendigen Daten, d.h. Recherche der Patientendaten und -variablen, der LiMAx-Ergebnisse.
- Selbstständige Auswertung der T1 Relaxometrie MRT-Daten
- Statistische Auswertung der Ergebnisse, Zusammenfassen in Tabellen und Grafiken
- Vorbereiten und Überarbeiten des Manuskriptes nach Revision durch die Co-Autoren

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Theilig D, Tsereteli A, Elkilany A, Raabe P, Lüdemann L, Malinowski M, Stockmann M, Pratschke J, Hamm B, Denecke T, Geisel D. Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI T1 relaxometry as an imaging-based liver function test compared with ¹³C-methacetin breath test. *Acta Radiologica*. 2020;(3):291-301.

Danksagung

Ich bedanke mich bei jedem Menschen, der mich während meiner wissenschaftlichen Arbeit unterstützt hat. Insbesondere danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Bernd Hamm für die Gelegenheit, meine Dissertation in seiner Arbeitsgruppe an der Klinik für Strahlenheilkunde der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin anfertigen zu dürfen.

Mein außerordentlicher Dank gilt Herrn PD Dr. med. Dominik Geisel für seine ausgezeichnete Betreuung während der gesamten Studie. Er stand jederzeit, an Sonn- und Feiertagen, für Nachfragen und Hilfe zur Verfügung. Seine fachliche als auch moralische Hilfe vom Beginn der Studie bis zur Abgabe der Doktorarbeit hat mir anstrengende Perioden leichter gemacht.

Außerdem möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Abteilung für Radiologie bedanken. Hier seien Herr PD Dr. med. Timm Denecke, Herr Dr. med. Martin Jonczyk, Herr Dr. med. Georg Böning genannt.

Für die finanzielle Unterstützung muss ich mich bei Erasmus, DAAD (Deutscher Akademischer Austauschdienst) und der Studienstiftung des Abgeordnetenhauses von Berlin bedanken.

Großer Dank geht an alle meine georgischen und deutschen Freunde, die mir während der Promotion immer geholfen haben.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Mutter bedanken, die mich während des Medizinstudiums und der Promotion unendlich unterstützt hat.

Bescheinigung des akkreditierten Statistikers



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor, Prof. Dr. Geraldine Rauch

Name, Vorname: Tsereteli, Ana

Emailadresse:

Matrikelnummer: 9014213

PromotionsbetreuerIn: Dominik Geisel

Promotionsinstitution/ Klinik: Radiologie

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Ana Tsereteli innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 13.02.2018
- Termin 2: TT.MM.JJJJ

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- ROC-Kurven, lineare Regression
-
-
-

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 23.07.2018



Name des Beraters/ der Beraterin: Klaus Lenz

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institut für Biometrie
und Klinische Epidemiologie
Institutsdirektorin
Prof. Dr. Geraldine Rauch
Campus Benjamin Franklin



Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel