

Aus der Klinik für Strahlenheilkunde  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Einfluss von extrazellulären gadoliniumhaltigen MRT-  
Kontrastmittel auf die Bildqualität der T2-gewichteten MRCP-  
Sequenzen am Beispiel der präoperativen Evaluation von  
Leberlebendspendern

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Ilka Sophie Reimers  
aus Heilbronn

Datum der Promotion: 06.03.2020

## Vorwort

Ich beschäftige mich seit 2015 mit dieser Studie zum Thema des Einflusses des unspezifischen und gadoliniumhaltigen Kontrastmittels auf die MRCP. Im Laufe des Projekts wurden erste Ergebnisse von meiner Kollegin und Zweitbetreuerin Frau Frisch im Rahmen des diesjährigen European Congress of Radiology als Vortrag mit dem Titel: „The influence of intravenous non-specific gadolinium-based contrast media application on image quality of T2-weighted MRC in preoperative evaluation of living liver donors“ vorgestellt (vgl. Kapitel 9.1). Eine Aufzeichnung der Präsentation ist im Videoformat im Onlinearchiv des European Congress Of Radiology hinterlegt und abrufbar<sup>1</sup>. In dieser Arbeit erwarten Sie detaillierte Hintergründe und eine ausführliche Aufarbeitung der Ergebnisse der Studie.

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	- 6 -
Abbildungsverzeichnis .....	- 8 -
Tabellenverzeichnis.....	- 9 -
1 Abstract .....	- 10 -
2 Kurzfassung .....	- 11 -
3 Einleitung.....	- 12 -
3.1 Überblick zum Organ: Leber .....	- 12 -
3.1.1 Die Leberlebenspende .....	- 14 -
3.2 Der Evaluationsprozess zur Leberlebenspende .....	- 16 -
3.2.1 Operationsrisiken im Rahmen der Leberlebenspende.....	- 19 -
3.2.2 Bildgebende Verfahren zur Evaluation der Leberlebenspende .....	- 22 -
3.2.3 Die Magnetresonanzcholangiopankreatikographie (MRCP) .....	- 22 -
3.3 Kontrastmittel der MR-Bildgebung.....	- 24 -
3.3.1 Orale Signalmanipulatoren.....	- 24 -
3.3.2 Intravenöse Kontrastmittel .....	- 25 -
3.4 Einschränkungen der Bildqualität im Rahmen der MRCP.....	- 27 -
3.5 Fragestellung der Studie .....	- 28 -
4 Methodik.....	- 29 -
4.1 Der Studienablauf .....	- 29 -
4.2 Die Studiengruppe .....	- 30 -
4.3 Datenerhebung.....	- 30 -
4.4 MR-Bildgebung .....	- 31 -
4.5 Qualitative Bildanalyse.....	- 34 -
4.6 Quantitative Messungen zur Bildqualität .....	- 36 -

4.7	Der intraoperative Befund als Referenzstandard.....	- 38 -
4.8	Statistische Auswertung .....	- 39 -
4.8.1	Statistik der qualitativen Analyse.....	- 40 -
4.8.2	Statistik der quantitativen Analyse.....	- 40 -
5	Ergebnisse .....	- 42 -
5.1	Patientenkollektiv .....	- 42 -
5.2	Auswertung nach MRT-Geräten .....	- 43 -
5.3	Qualitative Analyse .....	- 44 -
5.3.1	Güte des Referenzstandards .....	- 44 -
5.3.2	Sichtbarkeit anatomischer Strukturen .....	- 45 -
5.3.3	Beschreibung der intrahepatischen Gallengänge .....	- 48 -
5.3.4	Korrektes Erkennen der anatomischen Variante .....	- 50 -
5.3.5	Beeinflussung der Bildqualität .....	- 53 -
5.3.6	Konfidenz der Betrachter .....	- 58 -
5.3.7	Zufallsbefunde.....	- 59 -
5.3.8	Einfluss der Feldstärke auf die qualitative Analyse .....	- 60 -
5.4	Quantitative Analyse .....	- 61 -
5.4.1	Einfluss der Feldstärke auf das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis.....	- 61 -
5.4.2	Einfluss der Kontrastmittelgabe auf das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis.....	- 62 -
5.4.3	Einfluss der Feldstärke auf das Signal-zu-Rausch-Verhältnis .....	- 65 -
5.4.4	Einfluss der Kontrastmittelgabe auf das Signal-zu-Rausch-Verhältnis .....	- 66 -
6	Diskussion.....	- 69 -
6.1	Bildqualität und Erkennbarkeit anatomischer Varianten in Abhängigkeit von Kontrastmittelexposition und Sequenz .....	- 70 -
6.1.1	Hohe Bildqualität und hoher Visualisierungsgrad des Gallengangsystems vor und nach Kontrastmittelgabe .....	- 70 -
6.1.2	Hohe Konfidenz in der Beurteilung der anatomischen Variante vor und nach Kontrastmittelgabe.....	- 71 -

6.1.3	Reduktion von Bildartefakten in der kontrastmittelexponierten MRC .....	- 73 -
6.2	Zusammenfassung und Interpretation der quantitativen Ergebnisse .....	- 76 -
6.2.1	Konstante CNR-Werte vor und nach Kontrastmittelgabe .....	- 76 -
6.2.2	Abfall der SNR-Werte nach Kontrastmittelgabe in der MRC in 1,5 T .....	- 78 -
6.3	Einfluss der Feldstärken auf die qualitative und quantitative Analyse .....	- 78 -
6.4	Limitationen der Studie .....	- 80 -
6.4.1	Allgemeine methodische Einschränkungen im Rahmen des retrospektiven Studiendesigns .....	- 80 -
6.4.2	Limitationen der qualitativen Analyseverfahren und erschwerte Visualisierung der Gallengänge .....	- 81 -
6.4.3	Erschwerte Visualisierung der Gallengänge .....	- 82 -
6.4.4	Limitationen der quantitativen Analyseverfahren .....	- 83 -
6.5	Zusammenfassung und Ausblick .....	- 84 -
7	Literaturverzeichnis .....	- 88 -
8	Eidesstattliche Erklärung und Anteilserklärung .....	- 95 -
9	Publikationsliste .....	- 97 -
9.1	Präsentationen: .....	- 97 -
9.2	Schriftliche Publikationen: .....	- 97 -
10	Lebenslauf .....	- 98 -
11	Danksagung .....	- 99 -

## **Abkürzungsverzeichnis**

*2D zweidimensional*

*3D dreidimensional*

*ACD akzessorischer Gallengang*

*BF Bifurkation*

*CAIPI Controlled Aliasing in parallel Imaging (Siemens)*

*CHD Ductus hepaticus communis*

*CM Contrast Media*

*CNR Kontrast-zu-Rausch Verhältnis*

*CT Computertomographie*

*DC Ductus cysticus*

*DCH Ductus choledochus*

*DHC Ductus hepaticus communis*

*ERCP endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie*

*FSE Fat Spin Echo-Sequenz (GE), Fast Spin Echo*

*GE General Electric*

*GRE Gradient-Echo*

*HASTE Half fourier Acquisition Single shot Turbo spin Echo (Siemens)*

*IGG intrahepatische Gallengänge*

*IQR Interquartilbereich*

*KG Körpergröße*

*KM Kontrastmittel*

*LAVA- Flex LAVA-XV mit Separation von Wasser und Fett (GE)*

*LAVA-XV Liver Acquisition with Volume Acceleration (GE)*

*LHD Ductus hepaticus sinister*

*M Mittelwert*

*MEGX Monoethylglycinoxylidid*

*MEGX-Test Monoethylenglycinoxylidid*

*MELD Score Model for End Stage Liver Disease Score*

*MIP Maximumintensitätsprojektion*

*MR Magnetresonanz*

*MR-1 Signa Excite MR-Gerät*  
*MR-2 Magnetom Avanto MR-Gerät*  
*MR-3 Interna MR-Gerät*  
*MR-4 Magnetom Aera MR-Gerät*  
*MR-5 MAGNETOM Skyra MR-Gerät*  
*MRCP Magnetresonanzcholangiopankreatikographie*  
*MRT Magnetresonanztomographie*  
*mT/m Millitesla pro Meter*  
*MTA Medizintechnische Angestellte*  
*n Merkmalsanzahl*  
*N Grundgesamtheit*  
*PTC Perkutane transhepatische Cholangiographie*  
*RHD Ductus hepaticus dexter*  
*ROI Region of interest*  
*SD Standardabweichung*  
*SI Signalintensität*  
*SNR Signal-zu-Rausch Verhältnis*  
*SSH-TSE Single shot turbo spin echo (Philips)*  
*T/m/s Tesla pro Meter pro Sekunde*  
*TE Echozeit*  
*THRIVE T1 high Resolution isotropic Volume Examination (Philips)*  
*TR Relaxationszeit*  
*TSE Turbo Spin Echo-Sequenz (Siemens, Philips)*  
*vgl vergleiche*  
*VIBE Volume Interpolated Breathhold Examination-Sequenz (Siemens)*  
*VIBE- DIXON VIBE mit Separation von Wasser und Fett (Siemens)*

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Segmenteinteilung der Leber nach Couinaud .....	- 12 -
Abbildung 2: Chirurgische Resektionslinien der Hemihepatektomie .....	- 15 -
Abbildung 3: Ablauf einer Evaluation zur Leberlebenspende .....	- 17 -
Abbildung 4: Anatomische Nähe der Gefäße und Gallenwege zu den Resektionslinien .....	- 19 -
Abbildung 5: Varianten der Gallengangsanatomie .....	- 21 -
Abbildung 6: Schema zur Bildakquisition in Multisection Thin Slice-Technik .....	- 23 -
Abbildung 7: Schema zur Bildakquisition in Single Shot Thick Slab-Technik.....	- 24 -
Abbildung 8: Studienablauf .....	- 29 -
Abbildung 9: Übersicht der Studienpopulation.....	- 42 -
Abbildung 10: OP-Technik .....	- 45 -
Abbildung 11: Visualisierung des Verzweigungsgrads des linksseitigen Gallengangsystems	- 48 -
Abbildung 12: Die häufigsten anatomischen Varianten .....	- 51 -
Abbildung 13: Extraversorgung des Segment IV .....	- 52 -
Abbildung 15: Anteil der Sequenzen ohne Einschränkungen der Bildqualität im Vergleich..	- 54 -
Abbildung 16: Gefäßüberlagerung vor und nach KM-Gabe.....	- 55 -
Abbildung 17: Überlagerungs- und Bewegungsartefakte vor und nach KM-Gabe .....	- 57 -
Abbildung 18: Überlagerung des Gallengangsystems durch Gefäßstrukturen .....	- 58 -
Abbildung 19: Bildbeispiele - Auffälligkeiten des Gallengangsystems .....	- 60 -
Abbildung 20: Gering gefüllte Gallengänge bei einem jungen Leberlebenspender .....	- 83 -

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über biochemische Details der KM .....	- 27 -
Tabelle 2: Übersicht der verwendeten MRT-Geräte sowie deren Eigenschaften .....	- 32 -
Tabelle 3: Parameter der Multisection Thin Slice-Sequenz.....	- 33 -
Tabelle 4: Parameter der Single Shot Thick Slab-Sequenz.....	- 33 -
Tabelle 5: Interpretation der Fleiss'-Kappa Werte .....	- 40 -
Tabelle 6: Art der Leberlebendspende: Seite der Hemihepatektomie.....	- 43 -
Tabelle 7: Anzahl der Untersuchungen (nach MRT-Gerät).....	- 44 -
Tabelle 8: Visualisierung der anatomischen Strukturen .....	- 47 -
Tabelle 9: Statistische Auswertung zur Erkennbarkeit des duktales Verzweigungsgrads .....	- 49 -
Tabelle 10: Häufigkeiten der anatomischen Varianten nach angewendetem Modell .....	- 50 -
Tabelle 11: Übereinstimmung von intraoperativem Befund und der Expertenmeinung .....	- 53 -
Tabelle 12: Interrater-Reliabilität zur Analyse der Gallengangsanatomie.....	- 53 -
Tabelle 13: Häufigkeiten der aufgetretenen Faktoren zur Beeinflussung der Bildqualität.....	- 56 -
Tabelle 14: Konfidenz zur Gallengangsanatomiebestimmung in Korrelation zur Bildqualität-	59 -
Tabelle 15: Vergleich der CNR-Werte in Abhängigkeit von der Feldstärke (1,5 / 3 T).....	- 62 -
Tabelle 16: CNR vor und nach KM-Gabe bei einer Feldstärke von 1,5 T .....	- 63 -
Tabelle 17: CNR vor und nach KM-Gabe bei einer Feldstärke von 3 T .....	- 64 -
Tabelle 18: Vergleich der SNR-Werte in Abhängigkeit von der Feldstärke (1,5 / 3 T) .....	- 65 -
Tabelle 19: SNR vor und nach KM-Gabe bei einer Feldstärke von 1,5 T .....	- 67 -
Tabelle 20: SNR vor und nach KM-Gabe bei einer Feldstärke von 3 T .....	- 68 -

## 1 Abstract

**Background:** The MRCP is a common part of the examination protocol of liver MRI. A complete liver MRI includes also vascular and parenchymal imaging with intravenously administered Gadolinium based contrast material (CM). There are contradictory recommendations whether the MRCP should be done before or after the application of extracellular CM.

**Purpose:** To investigate the impact of extracellular gadolinium-based contrast media on the quality of the T2-weighted MRCP in living liver donors compared with pre-contrast MRCP.

**Study group:** From January 2010 to January 2017 58 potential donors with an average age of 35 years 6 month (range: 19-66 years) passed through the evaluation process for living liver donation and underwent MRC before and after intravenous injection of extracellular CM at 1.5 and 3 Tesla (T). Forty of those finally donated parts of their livers.

**Material and Methods:** To calculate the signal to noise ratio (SNR) and contrast to noise ratio (CNR), ROI-measurements of defined anatomic structures were conducted 3 times in all MRCP-sequences. Qualitative image analysis was performed by 3 blinded radiologists including the evaluation of image quality and biliary visualization on a 5-point Likert scale. The pre- and post-CM MRCP sequences of every patient were presented separately in a random order. The results were compared with the intraoperative findings.

**Results:** Both the quantitative and qualitative analysis show only few significant differences before and after CM application. However, the hyperintense signal of overlapping vessels impairing the image quality was reduced in post-contrast MRCP (-18% of the patients showed artefacts of vessels in the Single Shot Thick Slab-MRCP, -8% in Multisection Thin slice-MRCP). A significant increased appearance of susceptibility artefacts after CM was not observed.

**Conclusion:** In case of a common contrast media enhanced MR-examination of the liver we recommend to conduct the MRCP, as the precontrast MRCP shows qualitative benefits, solely after administration of the contrast media. To provide the optimal evaluation for living donor liver transplantations the MRCP can be performed before and after the application of CM, with the result that the advantages of both can be used: possible occurrence of susceptibility artefacts can be minimized and additionally the signals of overlapping vessels can be reduced.

## 2 Kurzfassung

**Hintergrundinformationen:** Die Magnetresonanzcholangiopankreatikographie (MRCP) eignet sich zur Beurteilung des Gallengangsystems und ist ein häufiger Protokollbestandteil der magnetresonanztomografischen Leberdiagnostik. Die MRCP wird, bei bisher widersprüchlicher Studienlage, vor und/oder nach Gabe von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel (KM) angefertigt.

**Fragestellung:** Wie beeinflusst die Anwendung von intravenösem, gadoliniumhaltigem, extrazellulärem KM die Bildqualität der MRCP-Sequenzen (Multisection Thin Slice/ Single Shot Thick Slab) in der präoperativen Evaluation von Leberlebendspendern?

**Patientengruppe:** 58 potenzielle Spender mit einem Durchschnittsalter von 35 Jahren und 6 Monaten (Bereich: 19 - 66 Jahre) durchliefen im Zeitraum vom 01.01.2010 - 31.01.2017 den Evaluationsprozess zur Leberlebendspende und erhielten in dessen Rahmen eine MRT der Leber inkl. MRCP vor und nach Gabe eines gadoliniumhaltigen extrazellulären KM an 1,5 und 3 T Geräten. Vierzig Patienten spendeten schließlich einen Teil ihrer Leber.

**Material und Methodik:** Um die Wirkung der unspezifischen, gadoliniumbasierten KM zu analysieren, wurden das Signal zu Rausch- und Kontrast zu Rausch-Verhältnis von verschiedenen anatomischen Strukturen (Ductus hepaticus communis, Ductus choledochus, Bifurkation, rechter und linker Gallenhauptgang) der nativen und KM-exponierten Sequenzen verglichen. Eine qualitative Analyse der MRCP-Sequenzen erfolgte anhand anonymisierter Daten in randomisierter Reihenfolge und wurde von drei erfahrenen Radiologen mittels Auswertungsbogen durchgeführt und die Anatomie mit dem intraoperativen Befund verglichen.

**Ergebnisse:** Sowohl die qualitative als auch die quantitative Analyse zeigen nur geringfügige Unterschiede zwischen der nativen und KM-exponierten MRCP. Die qualitative Analyse zeigte nach KM-Gabe eine Reduktion der Überlagerungen des Gallengangsignals durch, den Blutgefäßen entsprechenden, hyperintensiven Strukturen nach KM-Gabe (-8 % in den Multisection Thin Slice-, -18 % in den Single Shot Thick Slab-Sequenzen). Vermehrte Suszeptibilitätsartefakte wurden hingegen nicht beobachtet.

**Schlussfolgerung:** Die KM-exponierte MRCP zeigt qualitative Vorteile, sodass der Aufnahmezeitpunkt innerhalb der allgemeinen KM-gestützten MRT-Leberdiagnostik nach KM-Gabe denkbar ist. In Bezug auf Leberlebendspender, die eine möglichst ausführliche Evaluation benötigen, ist eine MRCP vor und nach Gabe von KM, um mögliche Suszeptibilitätsartefakte zu vermeiden und zusätzlich Gefäßsignale zu reduzieren, zu erwägen.

### 3 Einleitung

Um die Bedeutung, den Ablauf sowie die Herausforderungen der MRCP herauszustellen, werden zu Beginn die Bedeutung der Leber sowie ausgewählte, auf das Organ bezogene, chirurgische und radiologische Möglichkeiten exemplarisch an dem für die Studie gewählten Patientenkollektiv (Leberlebendspender) dargestellt.

#### 3.1 Überblick zum Organ: Leber

Die Leber ist das größte parenchymatöse Organ des Menschen, wiegt ca. 1500 g bei einem Erwachsenen und wird nach dem französischen Chirurgen Couinaud in 8 Segmente eingeteilt (vgl. Abbildung 1)<sup>2-5</sup>.

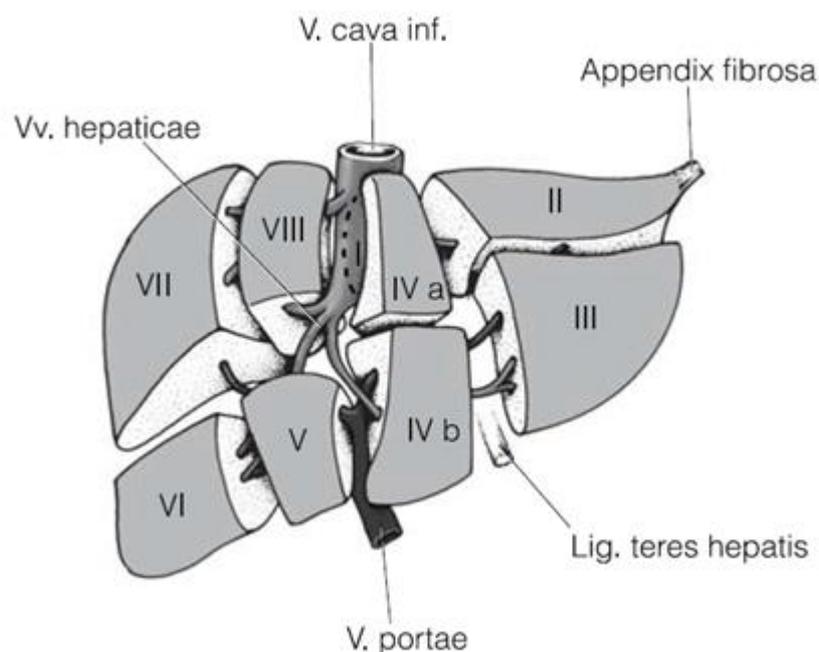


Abbildung 1: Segmenteinteilung der Leber nach Couinaud  
Segment II-VIII sind zu sehen, Segment I liegt hinter Segment II und III<sup>5</sup>

Das Organ übernimmt lebenswichtige Funktionen des Körpers, zu denen der Abbau der meisten Aminosäuren, die Plasmaproteinsynthese, die Harnstoffsynthese, die Biotransformation, die Synthese von Hormonen, die Sekretion von Gallenflüssigkeit und eine Speicherfunktion, die dem Energiestoffwechsel dient, zählen<sup>3</sup>.

Chronische Einflüsse, wie eine primäre sklerosierende Cholangitis oder die nutritivtoxische Leberzirrhose, das akute Leberversagen (verursacht z.B. durch eine Virushepatitis, eine Intoxikation oder ein destruierendes Trauma), aber auch angeborene Fehlbildungen, wie eine Gallengangatresie, können zu einem Verlust der Leberfunktion führen. Seltener sind metabolische Lebererkrankungen, wie z.B. Morbus Wilson oder maligne Erkrankungen, wie z.B. das Leberzellkarzinom oder der Klatskin-Tumor, verantwortlich<sup>2</sup>.

Diese Erkrankungen können bis zum terminalen Leberversagen, zur hepatischen Enzephalopathie, Koma und Tod führen<sup>2,6</sup>. In dieser Situation ist die einzige heilende und damit lebenserhaltende Therapie die Lebertransplantation<sup>2-5,7,8</sup>. Eine Lebertransplantation (postmortale Leberspende oder Leberlebendspende<sup>8</sup>) ist indiziert, sobald die Lebenserwartung ein Jahr unterschreitet<sup>2</sup>.

Diese Patienten werden auf eine Warteliste der Institution *Eurotransplant* gesetzt, wobei ihre Position durch den bei *Eurotransplant* geltenden MELD-Score (Model for End Stage Liver Disease Score) festgelegt wird<sup>2</sup>. *Eurotransplant* ist eine zentrale Koordinations- und Vermittlungsstelle für (postmortale) Organspenden mehrerer europäischer Länder. Sie hat sich die Registrierung von Empfängern und die Zuteilung geeigneter Spenderorgane zur Aufgabe gemacht, um die Rate von passenden Spenderorganen zu erhöhen. Mit Sitz im niederländischen Leiden umfassen die teilnehmenden Staaten Österreich, Belgien, Kroatien, Luxemburg, Deutschland, Ungarn, die Niederlande und Slowenien<sup>9</sup>. Die Wartezeit auf ein Spenderorgan betrug in den Jahren 1988 - 1997 im Durchschnitt 477 Tage<sup>10</sup>. 10 - 20 %<sup>a</sup> der Patienten auf der Warteliste starben bevor sie eine Leber erhalten konnten<sup>10-12</sup>. Um die Wartezeit kurzzeitig zu überbrücken und eine Chance auf Heilung zu erhöhen, kann ein Verfahren zum extrakorporalen Leberersatz („Fractionated Plasma Separation and Adsorption“, Prometheus<sup>®</sup>) eingesetzt werden<sup>2</sup>.

Die erste Lebertransplantation fand im Jahr 1963 in Denver, durchgeführt von Starzl und seinem Team, statt<sup>2,11,13</sup>. In den Jahren 1988/89<sup>b</sup> fanden statt daraufhin die ersten Leberlebendspenden durch die Arbeitsgruppe um Raia in Brasilien und um Strong in Australien statt<sup>11,14</sup>. Anschließend, ebenfalls im Jahr 1989, führte Herr Broelsch die erste serielle Leberlebendspende

---

<sup>a</sup> Laut Walter et al. 10%, laut Lang et al. 20%

<sup>b</sup> Hier gibt es unterschiedliche Angaben, laut Berlakovich et al. wurde die erste Spende 1988 durchgeführt.

mit 20 Patienten in Chicago durch. 1991 etablierte er das Verfahren im Universitätsklinikum Hamburg<sup>12</sup>.

Die Indikation zur Leberlebendspende wurde in Europa ursprünglich 1991 beim Vorliegen von Gallengangatresien bei Kindern eingeführt. Seit 1998 wird zudem eine Indikationserweiterung in der Versorgung von Erwachsenen praktiziert<sup>7,9</sup>. Bei vorhandener hoher Nachfrage und einem Mangel an Spenderorganen wird so eine bessere Versorgung von Erwachsenen und bei anderen Grunderkrankungen möglich gemacht<sup>2,11</sup>. Insgesamt ist die Indikation bisher nicht festgeschrieben und wird bei jedem Empfänger neu evaluiert und gestellt<sup>8</sup>.

In Deutschland erhielten im Jahr 2013 970 Patienten eine postmortale Spende und 83 Patienten eine Leberlebendspende. Die meisten Leberlebendspenden wurden in Regensburg, Hannover, Essen und Jena durchgeführt<sup>9</sup>.

### **3.1.1 Die Leberlebendspende**

Die Leberlebendspende hat gegenüber der postmortalen Leberspende einige Vorteile. Zum einen ist die Operation ein elektiver Eingriff, d.h. eine möglichst gute gesundheitliche Ausgangssituation des Spenders kann gewährleistet werden. Aber auch für den Empfänger heißt dies, dass etwaige akute Infektionen oder andere passagere leichte gesundheitliche Einschränkungen abgewartet werden können. Der Eingriff wird frühestmöglich vorgenommen, sodass ein Abwarten bis zum unausweichlichen Eintritt des terminalen Zustands der Lebererkrankung auf Seiten des Empfängers umgangen werden kann. Des Weiteren ist die Ischämiezeit des entnommenen Teilorgans während der Operation geringer und somit die Wahrscheinlichkeit der Funktionsfähigkeit nach der Spende höher<sup>8,11</sup>. Die Ischämiezeit während einer orthotopen postmortalen Spende beträgt 8 - 12 Stunden. Im Rahmen der Leberlebendspende dauert sie im Gegensatz dazu im Durchschnitt lediglich eine Stunde<sup>8</sup>. Zusätzlich stammt die gespendete Teilleber meist von verwandten Menschen. Dadurch erhöht sich die Histokompatibilität und eine geringere Abwehrreaktion des Empfängerorganismus ist anzunehmen<sup>11</sup>. Die Überlebensrate der Empfänger nach Leberlebendspende beträgt nach 3-5 Jahren 86 % und ist vergleichbar mit der postmortalen Spende (Überlebensrate nach 3-5 Jahren 92 %)<sup>15</sup>.

Als Bedingung für die Spende muss ein Spenderorgan laut der *Graft-to-Body-Ratio* mindestens 0,8 g/kg Körpergewicht des Empfängers wiegen, damit eine ausreichende Funktion für den

Empfänger gewährleistet wird. Andererseits darf dem Spender kein zu hoher Anteil seines Organs entnommen werden, da ab einer Entnahme von mehr als 60 % des Lebervolumens die Komplikationsrate deutlich ansteigt. Dementsprechend zeigt die Versorgung der pädiatrischen Patienten mittels Leberlebendspende tendenziell einen größeren Erfolg, da die Größe des Organs häufig die Möglichkeit einer Spende für erwachsene Empfänger limitiert<sup>8</sup>. Je nach Alter des erkrankten Patienten bzw. der Größe des Spenderorgans wird der linke oder rechte Leberlappen (Lobus sinister oder dexter) als Hemihepatektomie gespendet (vgl. Abbildung 2). Der Lobus sinister, bestehend aus den Segmenten II und III, entspricht ca. 40 % des Lebervolumens und wird bei der Behandlung von Kindern entnommen. Der Lobus dexter, bestehend aus Segmenten V-VIII und ca. 60 % des Lebervolumens umfassend, wird bei einer Spende für einen Erwachsenen verwendet<sup>2,8,11</sup>.

Der entnommene Leberanteil des Spenders kann sich bis zu 80 % aus den verbliebenen Leberanteilen regenerieren. Dieses Verfahren birgt daher sowohl für Spender als auch Empfänger unter einer gewissenhaften präoperativen Vorbereitung kaum Einschränkungen der postoperativen Leberfunktion<sup>2</sup>.

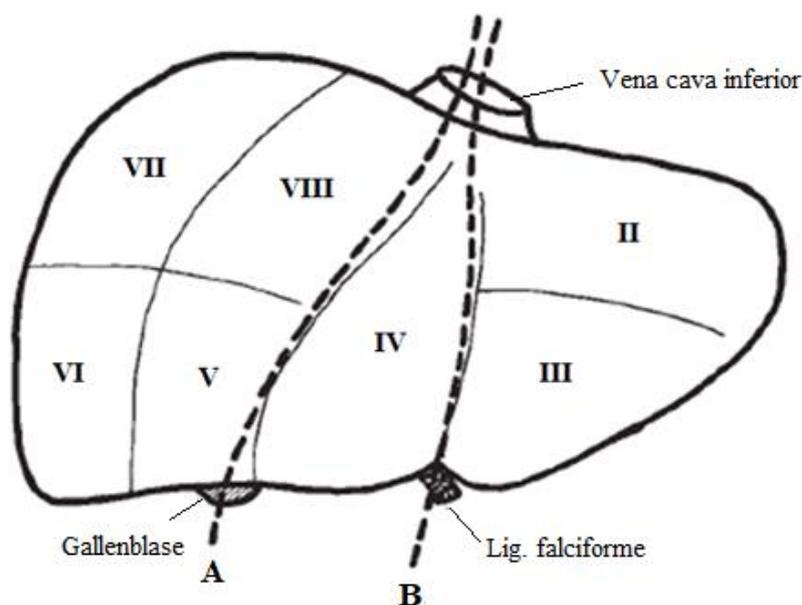


Abbildung 2: Chirurgische Resektionslinien der Hemihepatektomie im Rahmen der Leberlebendspende  
 A = Schnittführung Hemihepatektomie links/rechts, B = Schnittführung Lobektomie links/erweiterte Hemihepatektomie rechts; adaptiert nach Berlakovich et al.<sup>8</sup>

Der einzige, sehr relevante Nachteil einer Leberlebendspende ist das verhältnismäßig geringe Risiko für den Spender, postoperative Komplikationen zu erleiden (vgl. Abschnitt 3.2.1)<sup>8,11</sup>. In den ersten 14 Tagen nach der Spende (des rechten Leberlappens) ist von einer vorübergehenden

Leberinsuffizienz auszugehen, d.h. die Syntheseleistung ist passager eingeschränkt und dadurch kann eine Substitution von Gerinnungsfaktoren notwendig sein<sup>12</sup>. Bereits nach 10 Wochen sind durchschnittlich 96 % der Spender wieder an ihrem jeweiligen Arbeitsplatz tätig<sup>8</sup>.

### 3.2 Der Evaluationsprozess zur Leberlebenspende

Die Voraussetzungen für eine Leberlebenspende sind im Transplantationsgesetz enthalten. Grundsätzlich muss der Spender mindestens 18 Jahre alt und gesund sein sowie übereinstimmende Gewebsmerkmale mit dem Empfänger besitzen. Außerdem ist ein naher Verwandtschafts- bzw. Beziehungsgrad Voraussetzung<sup>c</sup>. Des Weiteren wird die Freiwilligkeit zur Spende festgestellt. Das bedeutet, dass auf den Spender kein sozialer und ökonomischer Druck ausgeübt wird oder keine zeitlich erhöhte Dringlichkeit wirkt<sup>16,17</sup>.

Um die Eignung des Spenders zu testen, werden in einem Stufenverfahren verschiedene medizinische Untersuchungen durchgeführt. Bereits nach den ersten Untersuchungen kommen ca. 2/3 der potentiellen Spender im weiteren Verlauf nicht mehr in Frage<sup>8</sup>. Um den potenziellen Spendern möglichst wenig zu schaden, ist die Evaluation nach ansteigender Invasivität der durchgeführten Untersuchungen aufgebaut<sup>8,12</sup>. Jedoch gibt es derzeit keine deutschlandweite Leitlinie. Anstatt dessen werden die Untersuchungen nach der zentrumspezifischen Reihenfolge durchgeführt<sup>8</sup>. Im folgenden Flussdiagramm (vgl. Abbildung 3) ist ein möglicher Ablauf einer Evaluation zur Leberlebenspende in seinen Grundzügen dargestellt. Sollten sich Kontraindikationen ergeben, wird die weitere Evaluation abgebrochen.

---

<sup>c</sup> „Die Entnahme einer Niere, des Teils einer Leber oder anderer nicht regenerierungsfähiger Organe ist darüber hinaus nur zulässig zum Zwecke der Übertragung auf Verwandte 1. oder 2. Grades, Ehegatten, eingetragene Lebenspartner, Verlobte oder andere Personen, die dem Spender in besonderer persönlicher Verbundenheit offenkundig nahestehen.“ ([https://www.organspende-info.de/sites/all/files/files/Gesetzestext%20Transplantationsgesetz-09\\_08\\_13-aktuell.pdf](https://www.organspende-info.de/sites/all/files/files/Gesetzestext%20Transplantationsgesetz-09_08_13-aktuell.pdf), abgerufen am 24.08.2016, 16.00 Uhr; <http://www.gesetze-im-internet.de/tpg/TPG.pdf> und [http://www.gesetze-im-internet.de/tpg/\\_8.html](http://www.gesetze-im-internet.de/tpg/_8.html), abgerufen am 05.10.2018, 11.00 Uhr)

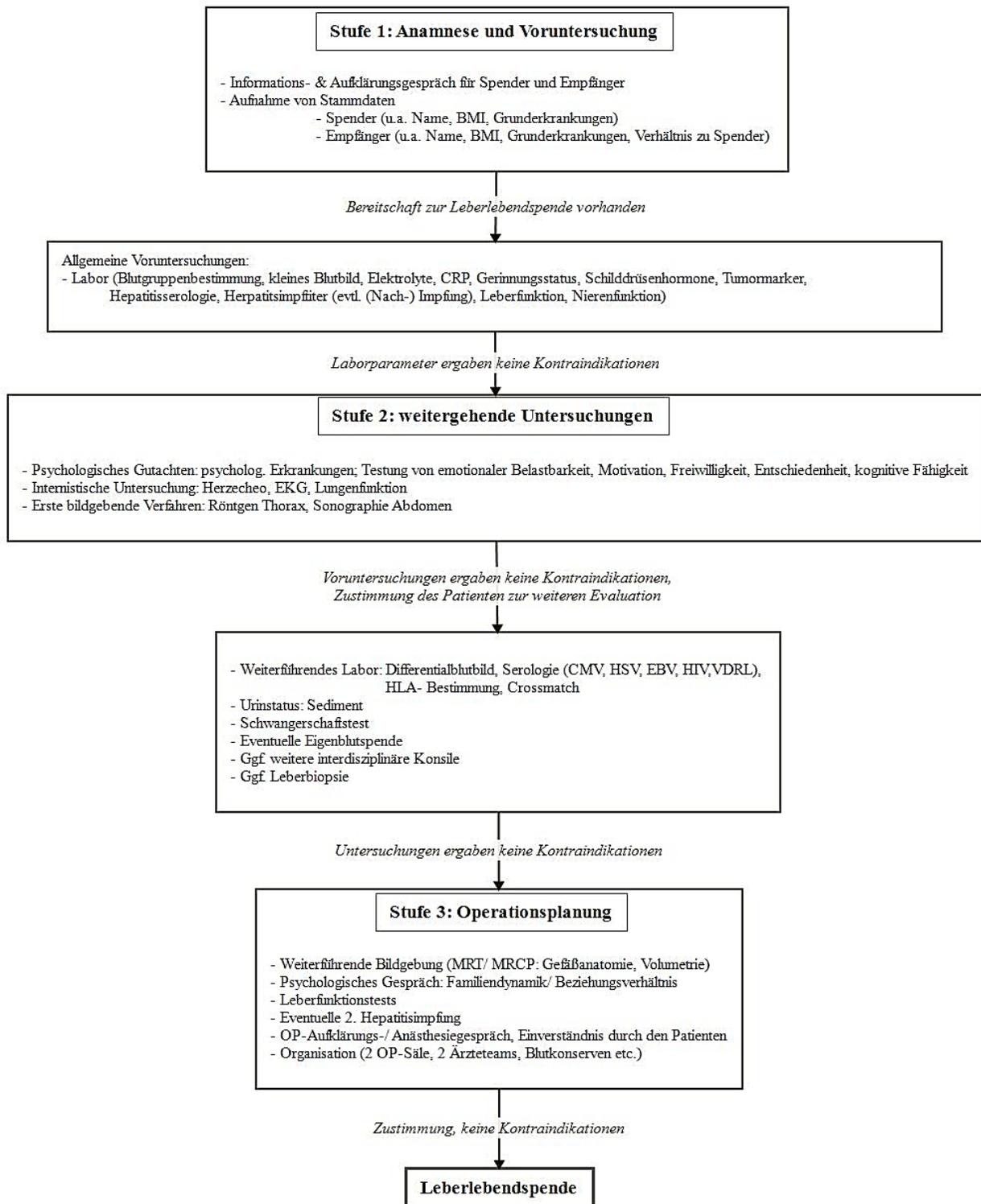


Abbildung 3: Ablauf einer Evaluation zur Leberlebenspende

Die mehrstufige Selektion beginnt mit der *Stufe 1*: In dieser werden sowohl der Empfänger als auch der Spender über die Vorgehensweise, Risiken und Erfolgsaussichten aufgeklärt. Außerdem erfolgt eine Blutabnahme seitens des Spenders und die Ermittlung von Routineparametern<sup>8,11,16</sup>.

*Stufe 2* beinhaltet weitergehende psychologische und internistische Untersuchungen zur präoperativen Vorbereitung<sup>11</sup>. Weiterführend wird ein ausführliches Labor, welches unter anderem eine serologische Bestimmung, aber auch einen Urinstatus beinhaltet<sup>8</sup>, erstellt. Bei fehlender Hepatitisimmunität findet zusätzlich die erste (Nach-)Impfung statt<sup>11</sup>. Gegebenenfalls wird eine Eigenblutspende durchgeführt<sup>11</sup>. Je nach Bedarf erfolgen in *Stufe 2* oder in den späteren Stufen weitere internistische Konsile, z.B. auch durch den Urologen oder Gynäkologen<sup>16</sup>.

In *Stufe 3* werden spezifischere Untersuchungen durchgeführt: Eine Bildgebung z.B. mittels Magnetresonanztomographie (MRT) zur Identifikation der Gefäß- und Gallengangsanatomie sowie zur Erstellung einer MRT-Volumetrie (Gesamtleber und zu spendender Anteil) findet statt<sup>8,16</sup>. Zeigt sich eine anatomische Variante, die eine Rekonstruktion der Strukturen erfordert, so gilt dies z.B. in der Uniklinik Kiel als Kontraindikation zu Spende<sup>12</sup>. Die Art der Bildgebung ist in Deutschland allerdings kein standardisiertes Verfahren. Die MRT wird im Vergleich zur Computertomographie (CT) oder weiteren bildgebenden Verfahren am häufigsten angewandt<sup>7</sup>. Leberfunktionstests (Monoethylenglycinoxylidid (MEGX)-Test, Indozianin grün-Test) werden durchgeführt. Ein Gespräch zur Ermittlung der Familiendynamik wird abgehalten. Falls notwendig, wird eine zweite Hepatitisimpfung appliziert und eine Leberbiopsie vorgenommen<sup>11</sup>. Abschließend wird die Operation (OP) vorbereitet. Stimmen weiterhin beide Parteien der Leberlebenspende zu, werden Räumlichkeiten, Operationsteams und Materialien (z.B. Blutkonserven) geplant, reserviert und bestellt<sup>8</sup>.

Absolute Kontraindikationen für eine Leberlebenspende auf Seiten des Spenders sind unter anderem ein zu geringes Lebervolumen, eine Steatosis hepatis > 10 % (bei Spende des rechten Leberlappens) bzw. > 30 % (bei Spende des linken Leberlappens<sup>12</sup>), ein Tumorleiden, eine Virusinfektion der Leber, chronische hepatische, kardiale oder pulmonale Erkrankungen, eine Schwangerschaft, weitere neurologische, infektiöse und psychiatrische Erkrankungen, sowie psychosoziale Komplikationen<sup>9</sup>. Wurde keine dieser Kontraindikationen festgestellt, wird letztlich die Leberlebenspende elektiv durchgeführt.

### 3.2.1 Operationsrisiken im Rahmen der Leberlebenspende

Die Operation birgt vor allem bei der Spende des rechten Leberlappens einige Risiken in sich. Dementsprechend wird die Spende des rechten Leberlappens mit einem Komplikationsrisiko von 33 % und die des linken Leberlappens mit 10 % beschrieben<sup>11,18</sup>. Das Gesamtrisiko beider Spenden liegt bei 10 - 25 %<sup>7</sup>. Komplikationen, wie Blutungen, Gallelecks, Strikturen der Gallenwege und die Bildung von Narbenhernien, treten häufiger auf<sup>2</sup>. Entsprechend der anatomischen Nähe der Gallenwege und des Gefäßsystems zu den Resektionslinien (vgl. Abbildung 4) tritt eine Verletzung der Gallenwege als häufigste Komplikation mit 3,4 - 10 % auf<sup>7,8,11,12</sup>. Das schwerwiegendste Risiko bei der Entnahme eines Leberlappens umfasst jedoch das akute Leberversagen, welches auftritt, wenn weniger als 30 % des funktionierenden Lebergewebes im Körper des Spenders postoperativ zur Verfügung stehen (vgl. Abschnitt 6.1.1)<sup>2,8</sup>. Das Mortalitätsrisiko in den USA und Europa beträgt insgesamt zwischen 0,2 - 0,9 %<sup>2,7-9,11,12,19</sup>. Jedoch wird eine höhere Dunkelziffer vermutet<sup>8</sup>.

Um das Komplikationsrisiko weitestgehend zu minimieren, wird sowohl bei der Spende des linken als auch des rechten Leberlappens die Anatomie der Leber begutachtet und das Volumen gemessen (vgl. Abschnitt 6.2. und Abbildung 3 (*Stufe 3*)). Die Anatomie kann mit verschiedenen bildgebenden Verfahren bewertet werden und z.B. etwaige Varianten der Gallengänge aufdecken, um so die technische Machbarkeit zu prüfen und das Risiko der Verletzung von Gallenwegen zu reduzieren<sup>7</sup>.

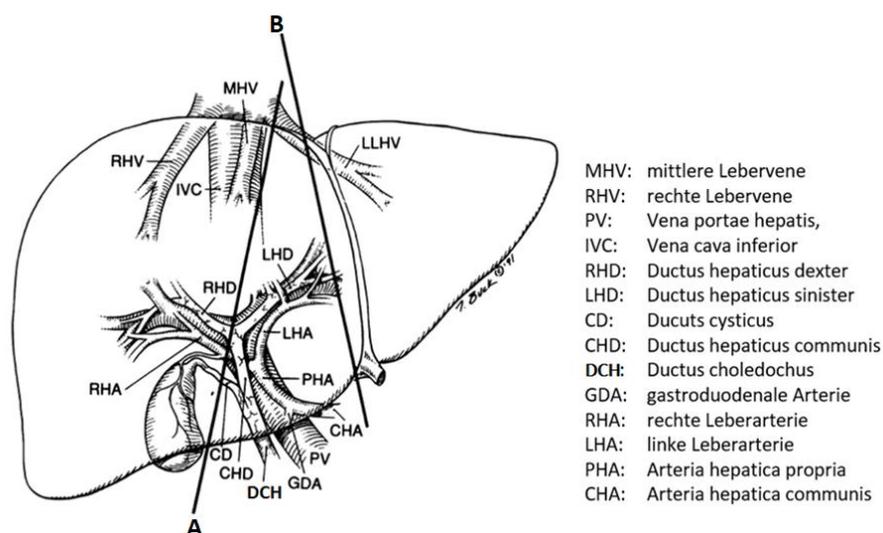


Abbildung 4: Anatomische Nähe der Gefäße und Gallenwege zu den Resektionslinien (A: Lobektomie links, B linkslaterale Spende (Segment II & III)); adaptiert nach Broelsch et al.<sup>20</sup>

Das Gallengangssystem besteht sowohl aus intrahepatischen als auch aus extrahepatischen Gallengängen. Die intrahepatischen Gallenwege verlaufen zusammen mit einem Ast der Pfortader und der Leberarterie und bilden zentral zwei Hauptgallengänge, den Ductus hepaticus sinister (LHD) und dexter (RHD). Diese gehen zusammen in den Ductus hepaticus communis (CHD) über. Die Stelle, an der der Ductus cysticus (DC) von der Gallenblase in den Ductus hepaticus communis mündet, bildet den Anfang des Ductus choledochus (DCH)<sup>4</sup>.

Die häufigste Variante des biliären Systems ist die Mündung des rechten posterioren Asts (RPSD) in den rechten anterioren Ast (RASD) (60 %) und entspricht Variante 1 des Modells (vgl. Abbildung 5). Seltener mündet er in den Ductus hepaticus sinister (15 - 20 %; Variante 3), choledochus (Variante 10) oder cysticus (Variante 5)<sup>4,21</sup>. Die Trifurkation hingegen findet sich bei ca. 10 % (Variante 2)<sup>4</sup>. Sowohl die Trifurkation als auch die Mündung des rechten posterioren Asts in den Ductus hepaticus sinister sind besonders relevant für die chirurgische Hemihepatektomie und können, falls unberücksichtigt, da nicht vorab bekannt, zu einer Gallenleckage führen<sup>21</sup>. Seltener treten akzessorische oder doppelte Gallengänge auf<sup>4</sup>. Aberrante rechte posteriore Äste sowie akzessorische Gänge (ACD) können den chirurgischen Eingriff ebenfalls erschweren<sup>4</sup>.

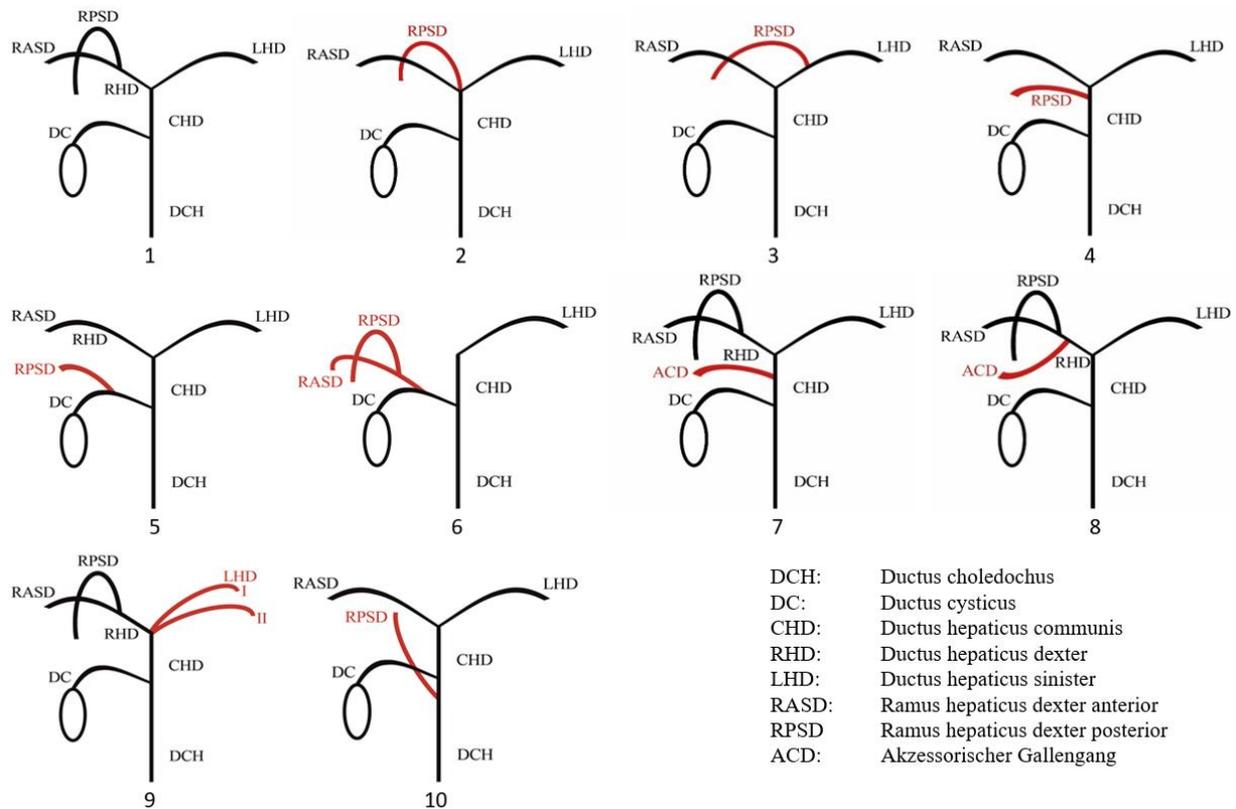


Abbildung 5: Varianten der Gallengangs anatomie  
 Adaptiert nach Vogl et al., Morita et al., Lee et al. <sup>4,22,23</sup>

- (1) typische Anatomie, RPSD mündet in den RASD, (2) Trifurkation, (3) RPSD mündet in den LHD,  
 (4) RPSD mündet in den CHD, (5) RPSD mündet in den DC, (6) RHD mündet in den DC,  
 (7) ACD mündet im CHD, (8) ACD mündet im RHD, (9) doppelter LHD, (10) RPSD mündet im DC

Da der Spender ein primär gesunder Patient ist, kommt dem medizinisch ethischen Grundsatz der Schadensvermeidung („nonmaleficence“), nach dem man einen Patienten keinen unnötigen Risiken aussetzen sollte, eine besondere Rolle zu. Eine Leberteilentnahme belastet den gesunden Spender zunächst akut. Im Langzeitverlauf sollte er jedoch keine weiteren Leiden durch den Eingriff ertragen müssen. Dementsprechend ist die Evaluation und das Erkennen von etwaigen Risiken bedeutungsvoll und die bildgebenden Verfahren zur Operationsplanung stellen einen wichtigen Schritt im Rahmen der Leberlebenspende dar<sup>11</sup>.

### 3.2.2 Bildgebende Verfahren zur Evaluation der Leberlebenspende

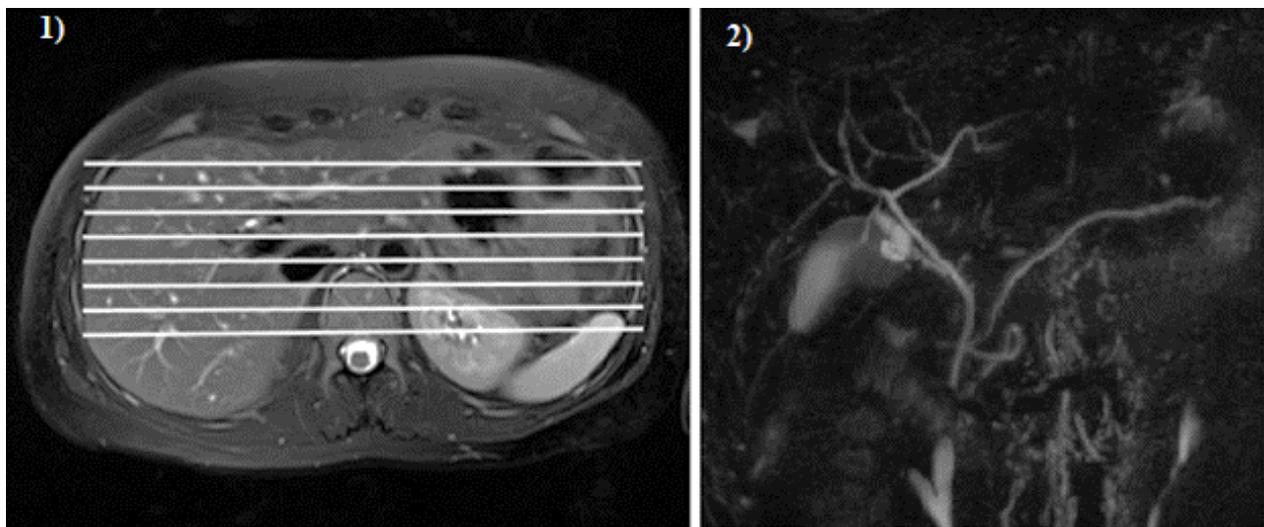
Das MRT hat neben der Sonografie einen hohen Stellenwert in der weiterführenden Diagnostik des Gallengangsystems. Die spezifische Darstellung der Gallengänge erfolgt als Magnetresonanzcholangiopankreatikographie (MRCP)<sup>4,7,21,24</sup>. Sie ist seit 1991 im klinischen Alltag etabliert<sup>25</sup> und birgt einen hohen Informationsgehalt (insb. In Verbindung mit den übrigen Leber-MRT-Sequenzen)<sup>26,27</sup>. Im Gegensatz zur endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) und der perkutanen transhepatischen Cholangiographie (PTC) bietet sie eine nicht invasive Technik und hat sich als äquivalent erwiesen<sup>4,26</sup>. Die ERCP ist im Gegensatz zur nahezu komplikationslosen MRCP mit einem Komplikationsrisiko von 0,5 - 2 %, z.B. in Form einer postinterventionellen Cholangitis oder Pankreatitis, verbunden<sup>4,24</sup>. Zusätzliche Vorteile der MRCP liegen in der Beurteilbarkeit von extrahepatischen Auffälligkeiten, welche in der ERCP nur bedingt oder indirekt möglich sind, und der nicht notwendigen Strahlenexposition des Patienten, welche bei der Schnittbildgebung mittels CT angewandt wird<sup>18,26,28</sup>.

### 3.2.3 Die Magnetresonanzcholangiopankreatikographie (MRCP)

Technisch beruht die Erstellung der MRCP auf eine stark T2-gewichtete Sequenz mit langer Echozeit (> 500 ms) und hoher Fettsättigung<sup>4</sup>. Die Signalanhebungen des Fettsignals nicht duktaler umgebender Gewebsstrukturen in nicht fettgesättigter T2-w Sequenzen werden durch die verwendete Fettunterdrückung signalarm abgebildet und die isolierte Darstellung des pankreatobiliären Gangsystems ermöglicht<sup>22,25,29</sup>. Auch fließende Flüssigkeit, wie Blut in den Gefäßen, wird signalärmer dargestellt<sup>30</sup>. Als Resultat werden statische Flüssigkeiten, sowohl intra- und extrahepatische Gallengänge, Gallenblase und Ductus pancreaticus hervorgehoben und eine spezifische Beurteilbarkeit realisiert<sup>21,24,31</sup>. Allerdings ist die Darstellung der extrahepatischen Gallengänge, der der intrahepatischen Gänge höherer Verzweigungsgrade, aufgrund des größeren Kalibers oftmals überlegen<sup>28</sup>. In konventionellen Anwendungen der MRCP, z.B. zur Diagnose einer Choledocholithiasis, erfolgt die Durchführung der MRCP-Sequenzen gewohnheitsmäßig vor der Applikation intravenöser Kontrastmittel (KM)<sup>27</sup>.

Im Rahmen der MRCP kommen mit der Multisection Thin Slice-Technik, Maximumintensitätsprojektion (MIP) und der Single Shot Thick Slab-Technik zwei verschiedene Akquisitionstechniken zur Anwendung<sup>21</sup>.

Die Multisection Thin Slice-Technik (vgl. Abbildung 6) dient der detaillierten, dreidimensionalen (3D) Darstellung des pankreatobiliären Systems. Die Bildakquisition wird mit der Atembewegung durch Überwachung der Zwerchfellposition gleichgeschaltet. Mit Hilfe einer Fast-Spin-Echo-Sequenz (FSE) wird eine lückenlose 1 mm-Schichtung erreicht. Aufgrund der langen Aufnahmezeit von 3-6 min ist diese Akquisitionstechnik anfällig für Bewegungsartefakte. Bei optimaler Umsetzung kann jedoch eine sehr gute Ortsauflösung sowie Bildqualität erreicht werden<sup>21,29</sup>.



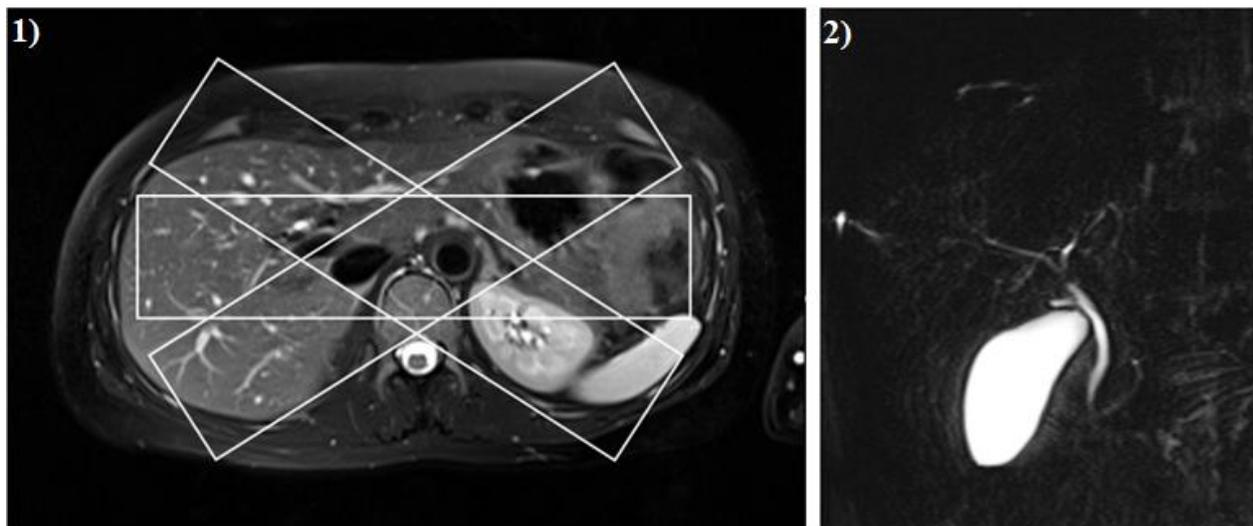
*Abbildung 6: Schema zur Bildakquisition in Multisection Thin Slice-Technik  
1) Parallel aufeinander folgende Einzelschichten mit einem Abstand von 1 mm werden atemgetriggert aufgenommen, mithilfe der Nachbearbeitung kann die 2) MIP errechnet werden.*

Als Rekonstruktion aus den Multisection Thin Slice-Bildern erhält man die MIP<sup>21</sup>. Diese Darstellung wird aus den hellsten Bildpunkten in einer Projektionsrichtung dargestellt und ist für die Evaluation von spezifischen Strukturen, z.B. Gefäßen oder Gallengängen, sinnvoll<sup>32,33</sup>. Mit diesem Algorithmus erhält man ein 3D-Modell des biliären Systems (vgl. Abbildung 6)<sup>34</sup>.

Im Gegensatz dazu ist die Akquisitionstechnik „Single Shot Thick Slab“ weniger anfällig für Bewegungsartefakte<sup>29</sup>. Diese mit einer Blockakquisition erstellten zweidimensionalen (2D) Bilder, liefern einen groben Überblick über das Gallengangsystem und werden während eines Atemstopps angefertigt (vgl. Abbildung 7). Die Auflösung ist abhängig von der gewählten Schichtdicke der gewinkelten Blöcke (40 - 90 mm). Diese Sequenz wird sehr schnell (< 2 sec)

aufgenommen und findet häufig Einsatz im klinischen Alltag<sup>21</sup>. Nachteilig stellen sich jedoch rechnerisch nicht oder nur sehr aufwendig zu eliminierende Überlagerungen durch intraabdominale Flüssigkeiten, durch die die Bildqualität negativ beeinflusst wird, dar. Es ist also empfehlenswert, Gegenmaßnahmen, wie Fasten oder orale Kontrastmittel, einzusetzen<sup>34</sup>. Durch die richtige Wahl des Bildausschnitts können Überlagerungen durch statische Flüssigkeiten des Lymph- und Nierensystems oder Spinalkanals umgangen werden<sup>30</sup>.

Die Kombination dieser beiden Aufnahmetechniken ermöglicht ein vollständiges Bild des Gallengangsystems, welches bis zur 3. - 4. Ordnung dargestellt werden kann<sup>21</sup>.



*Abbildung 7: Schema zur Bildakquisition in Single Shot Thick Slab-Technik  
1) Blockacquisition (mit einer Schichtdicke von 40-90 mm), 2) Beispielbild Single Shot Thick Slab-Sequenz.  
Der Patient muss bei dieser Aufnahme den Atem anhalten.*

### 3.3 Kontrastmittel der MR-Bildgebung

Um die Aussagekraft der MR-Bilder (Magnetresonanz-Bilder) zu erhöhen, z.B. um kleine Leberläsionen oder anatomische Besonderheiten zu erkennen, oder auch wie beschrieben, um Flüssigkeiten im Magen-Darm-Trakt zu unterdrücken, werden häufig intravenöse Kontrastmittel oder orale Signalmanipulatoren eingesetzt<sup>28</sup>. Allgemein beeinflussen Kontrastmittel die Relaxationszeit und verändern so die Signalintensität<sup>35</sup>.

#### 3.3.1 Orale Signalmanipulatoren

Die Bildqualität der MRCP und damit auch ihre diagnostische Präzision wird vor allem durch die Überlagerung von Flüssigkeiten außerhalb des pankreatobiliären Systems, wie z.B.

Flüssigkeit im Magen oder Dünndarm, eingeschränkt<sup>26,30</sup>. Diese erscheinen ebenfalls signalreich und können das Signal des pankreatikobiliären Systems überdecken. Um dies zu verhindern, wird der Patient gebeten, 4 bis 6 Stunden vor der geplanten Untersuchung zu fasten (dies begünstigt zudem die Füllung der Gallenblase und vermindert die Darmmotilität) und ca. 15 - 20 min vor Untersuchungsbeginn ein orales Kontrastmittel zur Verbesserung der Bilddarstellung zu sich zu nehmen<sup>21,26,34,36</sup>. Die Mehrheit der oralen Kontrastmittel verbleiben bis zur Ausscheidung im Gastrointestinaltrakt und werden nicht in die Gewebe selbst aufgenommen. Für die Durchführung einer MRCP werden sogenannte negative Kontrastmittel verwendet, welche bspw. unter anderem durch einen hohen Eisen- oder Mangengehalt zur Unterdrückung der Flüssigkeitssignale im Gastrointestinaltrakt führen. So können Überlagerungen des Pankreasgangs und der Gallenwege durch Signale der Darminhalte, wie Speichel oder Pankreassekret, welche durch das Fasten nicht zu vermeiden sind, dennoch unterbunden werden<sup>4,21,37</sup>. Verwendete Produkte umfassen geprüfte orale Kontrastmittel, wie z.B. Ferumoxsil (silikonbeschichtete superparamagnetische Eisenoxidpartikel; Lumirem<sup>®</sup>, Guerbet, Villepinte, Frankreich), Ferriammoniumcitrat (FAC; FerriSeltz<sup>®</sup>, Otsuka Pharmaceutical, Chiyoda, Tokyo, Japan) und LumiVision<sup>®</sup> (bender gruppe, b.e. imaging GmbH, Baden-Baden, Deutschland) oder auch ungeprüften, nicht standardisierten Produkten, wie Fruchtsäfte<sup>21,38,39</sup>.

### 3.3.2 Intravenöse Kontrastmittel

Seit 1986 werden intravenöse Kontrastmittel zur Beurteilung des Leberparenchyms und Detektion von Tumoren eingesetzt<sup>40</sup>. Zur besseren Beurteilbarkeit der parenchymatösen Oberbauchorgane und des Leberparenchyms im Speziellen werden in der Evaluation zur Leberlebendspende intravenös applizierte, gadoliniumhaltige Kontrastmittel verwendet. Hier unterscheiden sich leberspezifische Kontrastmittel, wie zum Beispiel Primovist<sup>®</sup> (Gd-EOB-DTPA, Bayer-Schering Pharma AG, Berlin, Deutschland; entsprechend Eovist<sup>®</sup> im amerikanischen Raum), die sich zuerst im Extrazellularraum anreichern und in der Spätphase von den Hepatozyten aufgenommen und sezerniert werden, von nicht hepato-spezifischen Kontrastmitteln, wie Magnevist<sup>®</sup> (Gd-DTPA, Bayer-Schering Pharma AG, Berlin, Deutschland), Gadovist<sup>®</sup> (Gd-DO3A-butrol, Bayer-Schering Pharma AG, Berlin, Deutschland), Dotarem<sup>®</sup> (Gd-DOTA, Guerbet GmbH, Sulzbach, Deutschland) oder Vasovist<sup>®</sup> (Diphenylcyclohexyl phosphodiester-Gd-DTPA / Gadofosveset trisodium, ehemals Bayer-Schering Pharma AG, Berlin, Deutschland)<sup>24,41</sup>. Alle MRT-geeigneten Kontrastmittel weisen sehr selten unerwünschte

Wirkungen auf. Anaphylaktische Reaktionen werden im Vergleich zu jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln sechsmal weniger beobachtet<sup>21</sup>.

Das hepatospezifische Kontrastmittel Primovist® wird mitunter zur Beurteilung von Tumoren der Leber, vor allem kleiner Filiae (unter 1 cm Durchmesser), verwendet<sup>24,31,42</sup>. Es weist eine niedrige Proteinbindung auf und wird zu gleichen Teilen von der Leber und der Niere eliminiert<sup>21,42-44</sup>. Aufgrund des verkürzenden Effekts der T2-Relaxationszeit von Primovist® wird eine Durchführung der konventionellen T2-w MRCP vor Kontrastmittelgabe empfohlen. Die Gallengänge würden andernfalls in den nach Kontrastmittelapplikation stark T2-w Sequenzen signalunterdrückt (hypointens) erscheinen und eine Abgrenzbarkeit bzw. Beurteilbarkeit nur eingeschränkt oder gar nicht mehr möglich machen. Der Durchführung von zusätzlichen T1-w 3D GRE Sequenzen als Spätphase (10 - 60 min nach Applikation) wird ein additiver Nutzen in der Bewertung des Gallengangsystems zugesprochen<sup>42</sup>. Bei guter hepatobiliärer Funktion des Patienten können so durch Kombination der konventionellen T2-w MRCP und kontrastmittelgestützten T1-w 3D Gradient-Echo (GRE) laut einiger Autoren sowohl morphologische als auch funktionelle Aussagen getroffen werden<sup>24,31</sup>.

Die nicht spezifischen oder auch extrazellulären Kontrastmittel besitzen physikalisch ähnliche Eigenschaften in ihrer Wirkweise. Sie reichern sich in der extrazellulären Matrix an<sup>4,21,43</sup>, wirken paramagnetisch und beeinflussen das umliegende Gewebe, wodurch die Relaxationszeit verkürzt wird<sup>35</sup>. Sie dienen ebenfalls der Detektion von Leberläsionen bzw. Leberparenchymveränderungen. Vor allem gut vaskularisierte Tumore können so erkannt werden<sup>35</sup>.

Das Gadolinium dieser Kontrastmittel ist eine hochtoxische Verbindung und wird daher an einen Chelatbildner gebunden, wird nicht in die Leberzellen aufgenommen und besitzt eine geringe Halbwertszeit von 90 min<sup>4,21,35</sup>. Ausgeschieden werden diese über die Nieren<sup>21,45-47</sup>.

Durch die Gabe von Kontrastmittel verkürzt sich die T1-Relaxationszeit, sodass das Signal bei T1-w Bildkontrast zunimmt<sup>4,21,35</sup>. Die T2-w Sequenz wird bei geringer Konzentration im Messvolumen wenig beeinflusst. Höhere Konzentrationen führen zu einer T2-Verkürzung und dadurch zu einem Signalverlust<sup>21,35,44</sup>.

Tabelle 1: Übersicht über biochemische Details der KM

	<b>Chemische Bezeichnung</b>	<b>Handelsname</b>	<b>Thermodynamische Stabilität</b>	<b>Bildungskonstante</b>	<b>Eliminierungsweg</b>
<i>linear</i>	Gadodiamide	Omniscan, 0,5 mmol/ml	16,8	14,9	Renal
	Gadoversetamide	OptiMARK, 0,5 mmol/ml	16,6	15	Renal
	Gadopentetate dimeglumine	Magnevist, 0,5 mmol/ml	22,1	17,7	Renal
	Gadobenate dimeglumine	MultiHance, 0,5 mmol/ml	22,6	18,4	93% Renal, 3 % Biliary
	Gadoxetic acid disodium	Primovist, 0,25 mmol/ml	23,5	-	50 % Renal, 50 % Biliary
	<b>Gadofosveset trisodium</b>	<b>Vasovist, 0,25 mmol/ml</b>	<b>22</b>	-	<b>91 % Renal, 9 % Biliary</b>
<i>makrozyklisch</i>	Gadoteridol	ProHance, 0,5 mmol/ml	22,8	17,1	Renal
	<b>Gadobutrol</b>	<b>Gadovist, 0,5 mmol/ml</b>	<b>21,8</b>	-	<b>Renal</b>
	<b>Gadoterate meglumine</b>	<b>Dotarem, 0,5 mmol/ml</b>	<b>25,4</b>	<b>19</b>	<b>Renal</b>

Von oben nach unten gelesen nimmt die chemische Verbindung an Stabilität zu und das Risiko der Ablagerung des KM in Geweben ab. Adaptiert nach Ramalho et al.<sup>48</sup>

Rot markiert sind die KM, die in dieser Studie Anwendung fanden.

### 3.4 Einschränkungen der Bildqualität im Rahmen der MRCP

Zu Einschränkungen der Bildqualität von MRCP-Sequenzen kann es durch verschiedene Faktoren kommen. Zum einen kann die Bildberechnung aufgrund ihrer Komplexität durch sogenannte Suszeptibilitätsartefakte gestört werden. Dies sind lokale Magnetfeldinhomogenitäten, welche z.B. durch Fremdkörper im Untersuchungsareal oder durch die Gabe von Kontrastmitteln entstehen können. Zum anderen treten häufig Bewegungsartefakte auf, die durch unruhige Patienten, der Atembewegung und Pulsation großer Blutgefäße bedingt werden. Des Weiteren können Grenzflächenartefakte an fett- und wassereichen Strukturen die Bildqualität verschlechtern<sup>24</sup>. Hyperintense Strukturen können zur Überlagerung anderer Strukturen führen, beispielsweise kann Darmflüssigkeit das Signal des Gallengangsystems in der MIP oder Gefäßstrukturen das Gallengangssystem in der MRCP überlagern. Es wird berichtet,

dass im Allgemeinen Überlagerungsartefakte durch Gefäße mittels gadoliniumhaltiger Kontrastmittel unterdrückt werden können<sup>49</sup>.

### **3.5 Fragestellung der Studie**

Es gibt derzeit eine widersprüchliche Studienlage bezüglich der Auswirkung der extrazellulären, intravenös verabreichten, gadoliniumhaltigen Kontrastmittel auf die Beurteilbarkeit der Gallengänge in T2w-Sequenzen der MRCP. Einerseits ist ein Kontrastverlust im Bereich der (insb. feinen) Gallengänge durch Gadolinium vermittelte Suszeptibilitätsartefakte in der direkten Umgebung denkbar<sup>50</sup>, andererseits ist es ebenfalls wahrscheinlich, dass die Kontrastmittel keinen bedeutsamen negativen Effekt oder sogar einen positiven Effekt, z.B. durch Auslöschung von störenden Gefäßsignalen (umgebende Lymphangien, interstitielle Flüssigkeit oder Blutgefäße) und Signalen von interstitieller Flüssigkeit, auf die Darstellung des biliären Systems ausüben<sup>49</sup>.

Daraus ergibt sich folgende Fragestellung: Welche Wirkung hat der Einsatz von nicht spezifischen, gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln auf die Bildqualität der MRCP zur Darstellung des biliären Systems am Beispiel der präoperativen Evaluation von Leberlebendspendern? Lässt sich aus den Ergebnissen eine Verfahrensempfehlung für die MRCP im Rahmen einer KM-gestützten Leber-MRT ableiten?

## 4 Methodik

### 4.1 Der Studienablauf

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden in einer retrospektiven Studie die im Rahmen einer Evaluation zur Leberlebenspende zwischen 2010 und Januar 2017 durchgeführten MRCP der potentiellen Spender analysiert (vgl.

Abbildung 8). Die Patientendaten wurden mit Hilfe einer Auflistung der seit 2010 durchgeführten Leberlebenspenden (ausgehändigt durch das Büro der Transplantationskoordination der Charité) gesichtet. Parallel dazu erfolgte die Erstellung eines Auswertungsbogen zur Bewertung der für die Leberlebenspenden durchgeführte MRCP. Alle Datensätze wurden anonymisiert und in mehreren Sitzungen mit erfahrenen Radiologen ausgewertet. Daraufhin erfolgte eine statistische Auswertung der Ergebnisse sowie deren Interpretation. Ein positives Ethikvotum zur Durchführung dieses Studienvorhabens liegt bei der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin – Berlin vor (Antragsnummer: EA2/064/16).

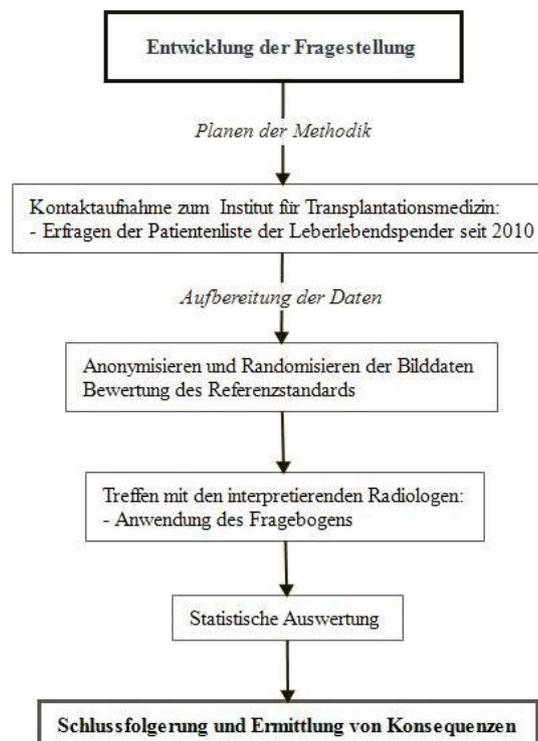


Abbildung 8: Studienablauf

## 4.2 Die Studiengruppe

Im Zeitraum vom 01.01.2010 bis 31.01.2017 durchliefen 58 Patienten eine Evaluation zur Leberlebenspende am Universitätsklinikum Charité Berlin, Standort Charité Virchow-Klinikum (CVK). Aus dieser Gruppe wurden die Patienten für die Studie ausgewählt, die volljährig und lebergesund waren, 6 h vor der Untersuchung gefastet haben und bei denen ein unspezifisches, extrazelluläres (darunter: Gadovist<sup>®</sup>, Vasovist<sup>®</sup> oder Dotarem<sup>®</sup>) als intravenöses Kontrastmittel angewendet wurden. Für die qualitative Auswertung mittels Auswertungsbogen war zusätzlich das Vorhandensein der Sequenzen vor und nach Kontrastmittelgabe sowie eine durchgeführte Leberlebenspende notwendig.

## 4.3 Datenerhebung

Aus der Datenbank der chirurgischen Klinik des Campus Virchow-Klinikums wurde eine Liste konsekutiver Leberlebenspendekandidaten, die im Haus mittels MRT evaluiert wurden, erstellt. Die Daten der potenziellen Spender wurden mit den Informationen aus den Programmen Centricity<sup>™</sup> RIS-i 5<sup>©</sup> 2015 (General Electric Company, Fairfield, USA) und SAP Logon 730<sup>©</sup> für Windows (SAP 1993-2014, Waldorf, Deutschland) an einem Computer mit dem Betriebssystem Microsoft Windows 7 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) verglichen. Bei Übereinstimmen der Daten wurden nun relevante Informationen wie Geburtsdatum, Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung, Geschlecht, durchgeführte/nicht durchgeführte Leberlebenspende, Ausschlussgrund, Untersuchungsdatum, MRT-Gerätenamen und -Feldstärke, Kontrastmitteltyp, Kontrastmitteldosis, vorhandene MRT-Sequenzen, OP-Datum, OP-Bericht inkl. intraoperative Cholangiographie, Seite der Hemihepatektomie/Leberlebenspende und mögliche Besonderheiten in einer Exceltabelle (Microsoft Excel 2010, Version für Windows, Microsoft Corporation, Redmond, USA) zusammengefasst. Es erfolgte eine Pseudonymisierung mittels einer patientenunabhängigen Nummerierung.

Anschließend erfolgte die Anonymisierung der Bilddateien zur Auswertung mittels Visage Client 7.1.6 (©Visage Imaging GmbH, Berlin, Deutschland). Als erstes wurden mittels Verknüpfung (GEPACS) die Verbindung zum Archivierungsprogramm erstellt und die Patientenbilder anhand des Patientennamens und dem Untersuchungsdatum herausgesucht. Nach Auswahl der erforderlichen Sequenz wurden diese exportiert und jeweils einzeln anonymisiert.

Parallel dazu wurden die OP-Berichte ausgewertet. Hierbei wurde festgehalten, ob eine intraoperative Cholangiographie durchgeführt wurde oder eine anatomische Präparation erfolgte. Des Weiteren wurde ermittelt, welche anatomische Variante intraoperativ festgestellt wurde.

#### **4.4 MR-Bildgebung**

Die durchgeführte Bildgebung war klinisch indiziert und von den behandelnden Stationsärzten der Allgemeinchirurgie zur Evaluation des potenziellen Leberlebendspenders angefordert. Nach der Terminvergabe, der Laborkontrolle, einer ausführlichen Aufklärung und dem Legen eines intravenösen Zugangs erfolgte die MR-Untersuchung des Patienten in Rückenlage. Die für die Untersuchung notwendige Vorbereitung des Patienten (z.B. das Ablegen von metallhaltigen Gegenständen) sowie Lagerung, Instruktion (z.B. bei Atemmanövern) und Programmierung des geplanten Protokolls wurden von ausgebildeten medizintechnischen Angestellten angeleitet bzw. überprüft.

Vor der Untersuchung wurden in der klinischen Routine alle Patienten über den Untersuchungsablauf und die Risiken der Kontrastmittelgabe durch eine dazu berechtigte Person sowohl mündlich als auch schriftlich aufgeklärt. Die Zustimmung der Patienten zur MR-Untersuchung lag vor. Die Untersuchungsdurchführung und Kontrastmittelapplikation erfolgte unter Beachtung der Kontraindikationen für eine MR-Untersuchung (z.B. Herzschrittmacher, Cochleaimplantate, Neurostimulatoren, Schwangerschaft) oder Kontrastmittelgabe (z.B. bekannte Allergie, Niereninsuffizienz).

Die MR-Untersuchungen erfolgten an fünf verschiedenen Geräten (vgl. Tabelle 2): Signa Excite (MR-1), Magnetom Avanto (MR-2), Interna (MR-3), Magnetom Aera (MR-4) und Magnetom Skyra (MR-5).

Tabelle 2: Übersicht der verwendeten MRT-Geräte sowie deren Eigenschaften

<b>Eigenschaften</b>	<b>MR-1</b>	<b>MR-2</b>	<b>MR-3</b>	<b>MR-4</b>	<b>MR-5</b>
<b>Gerätename</b>	Signa Excite	Magnetom Avanto	Gyrosan Interna	Magnetom Aera	Magnetom Skyra
<b>Hersteller</b>	General Electric Healthcare (Buckinghamshire, Großbritannien)	Siemens Healthcare (Erlangen, Deutschland)	Philips Healthcare (Best, Niederlande)	Siemens Healthcare (Erlangen, Deutschland)	Siemens Healthcare (Erlangen, Deutschland)
<b>Feldstärke</b>	1,5 T	1,5 T	1,5 T	1,5 T	3 T
<b>Gradientenstärke</b>	23/40 mT/m @ 80/150 T/m/s	45 mT/m @ 200 T/m/s	30 mT/m @ 150 T/m/s	45 mT/m @ 200 T/m/s	45mT/m @ 200 T/m/s
<b>Oberflächen-spule</b>	8-channel coil	32-channel coil	4-channel coil	32-channel coil	18-channel coil

\*Amplitude / Slew Rate

Im Folgenden werden die zur Evaluation der Leberlebenspende durchgeführten Protokolle vorgestellt. Je nach Hersteller der Geräte sind die Sequenzen unterschiedlich benannt. Im Fließtext werden die Sequenzbezeichnungen der Reihenfolge nach von Siemens AG (Berlin / München, Deutschland), Philips (Amsterdam, Niederlande) und General Electric (GE, Boston, USA) aufgelistet. Die Protokolle unterscheiden sich im Wesentlichen nicht voneinander.

Zuerst wird ein Lokalisationsscan in transversaler und koronarer Ebene angefertigt. Danach folgt eine fettgesättigte transversale T2-w Turbo Spin Echo-Sequenz (Siemens / Philips: TSE, GE: FSE). Es wird eine axiale T2-w Partial Averaging Single Shot-Sequenz (Siemens: HASTE, Philips: SSH-TSE, GE: SSFSE), sowie eine transversale, T1-w Volume Interpolated Breathhold Examination-Sequenz (Siemens: VIBE, Philips: THRIVE, GE: LAVA-XV) als Controlled Aliasing in parallel Imaging (Siemens: CAIPI) und in Phase (auch In-Phase; hier besitzen Wasser und Fett unterschiedliche Signalintensitäten) und Gegenphase (auch Opposed-Phase; hier sind die Signalintensitäten gleich) durchgeführt. Anschließend werden die MRCP-Sequenzen angefertigt. Es handelt sich um eine atemgetriggerte koronare T2-w Multisection Thin Slice- und eine koronare T2-w Single Shot Thick Slab-Sequenz.

Es folgt eine fettgesättigte axiale T1-w VIBE nativ und nach intravenöser Applikation des jeweiligen Kontrastmittels eine dynamische Bildakquisition in arterieller, venöser und spätvenöser Phase.

Des Weiteren wird eine fettgesättigte koronare und transversale T1-w VIBE-Sequenz mit einer Separation von Fett und Wasser (Siemens: VIBE-DIXON, GE: LAVA-Flex) als CAIPI durchgeführt und wiederholt die MRCP-Sequenzen (im Weiteren benannt als post-KM MRCP, siehe Tabelle 3,

Tabelle 4) angefertigt. Zusätzlich wird eine fettgesättigte transversale T1-w Starvibe-Sequenz aufgenommen. Der Vorteil dieser gewählten Patientengruppe ist, dass die MRCP-Sequenzen routinemäßig vor und nach KM-Gabe akquiriert werden.

*Tabelle 3: Parameter der Multisection Thin Slice-Sequenz*

<b>Eigenschaften</b>	<b>MR-1</b>	<b>MR-2</b>	<b>MR-3</b>	<b>MR-4</b>	<b>MR-5</b>
<b>Orientierung</b>	Koronar	Koronar	Koronar	Koronar	Koronar
<b>Schichtdicke</b>	2 mm	1 mm	1,6 mm	1 mm	1 mm
<b>TR (in ms)</b>	3000 - 4285,7	3870,3 - 5564	1151,3	4621,1	3904,8 - 7853
<b>TE (in ms)</b>	Ca. 613,1	Ca. 694	Ca. 650	Ca. 700	Ca. 700
<b>Flipwinkel</b>	90 Grad	140 Grad	90 Grad	140 Grad	120 Grad

*Tabelle 4: Parameter der Single Shot Thick Slab-Sequenz*

<b>Parameter</b>	<b>MR-1</b>	<b>MR-2</b>	<b>MR-3</b>	<b>MR-4</b>	<b>MR-5</b>
<b>Orientierung</b>	Block-akquisition	Block-akquisition	Block-akquisition	Block-akquisition	Block-akquisition
<b>Schichtdicke</b>	40 mm	50 mm	50 mm	50 mm	50 mm
<b>TR (in ms)</b>	8000,0	4500,0	8000,0	6000,0	4500,0
<b>TE (in ms)</b>	Ca. 1196,8	Ca. 751	Ca. 800	Ca. 901	Ca. 735
<b>Flipwinkel</b>	90 Grad	180 Grad	90 Grad	180 Grad	171 - 180 Grad

Innerhalb der Durchführung der Untersuchung erhielten die Patienten unterschiedliche Arten von Kontrastmitteln. Die Patienten wurden gebeten, vor der MRCP-Untersuchung 6 h zu fasten.

Zusätzlich bekamen sie 15 min vor der Untersuchung ein orales Kontrastmittel (Ferumoxsil, ab 2017 LumiVision<sup>®</sup>) verabreicht. Die Dosis des oralen Kontrastmittels betrug bei Erwachsenen bis max. 600 ml Ferumoxsil oder 500 ml LumiVision<sup>®</sup>/Wasser-Gemisch (je 250 ml).

Die intravenösen Kontrastmittel wurden während der Untersuchung in an das Körpergewicht adaptierten Dosen gegeben. Die Standarddosis von Gadovist<sup>®</sup> und Dotarem<sup>®</sup> betrug 0.1 mmol/kg/KG und von Vasovist<sup>®</sup> 0,03 mmol/kg/KG. Die manuelle Gabe der Kontrastmittel sowie die Einstellungen der Sequenzen wurden von ausgebildeten medizintechnischen Angestellten durchgeführt. Die genauen Angaben zur Dosismenge des jeweiligen Patienten konnte aus den digital gespeicherten MRT-Protokollen des Centricity<sup>TM</sup> RIS-i 5<sup>©</sup> 2015 gewonnen werden.

#### **4.5 Qualitative Bildanalyse**

Die Auswertung der Bilddateien wurde nach Anonymisierung der Bilder durch zwei Fachärzte der Radiologie (seit 2007 und 2014 Facharzt) und einer Assistenzärztin für Radiologie (mit fünf Jahren Berufserfahrung) jeweils unabhängig voneinander vorgenommen. Die Interpretation erfolgte mithilfe von Visage Client 7.1.6 an einer Workstation in randomisierter Reihenfolge (sowohl in Bezug auf den Patienten als auch auf die Sequenzen eines Patienten) und im Hinblick auf die Patientendaten verblindet. Der Patientename, die Patienten-ID sowie das Geburtsdatum wurden durch andere Daten ersetzt. Somit konnten keine Zusammenhänge oder Umkehrschlüsse auf die verschiedenen Sequenzen eines Patienten erkannt werden. Des Weiteren waren die Radiologen nicht involviert in die Erhebung der Daten des Referenzstandards.

Untersucht wurden jeweils die resultierenden Bilder der drei MRCP-Sequenzen Single Shot Thick Slab-, Multisection Thin Slice- und die aus letzteren für diesen Zweck neu rekonstruierte MIP-Sequenz.

Die Sequenzen (Multisection Thin Slice-Sequenz und daraus resultierende MIP) wurden in Zusammenschau betrachtet.

Die Single Shot Thick Slab-Sequenz wurde einzeln und unabhängig angesehen.

Die Interpretation der MR-Untersuchung erfolgte mithilfe eines standardisierten Auswertungsbogens, um eine Vergleichbarkeit sicherzustellen.

Durch Hinzunahme des Auswertungsbogens wurde sowohl die Bildqualität als auch die anatomische Variante inkl. der Konfidenz der Radiologen bzgl. der gewählten anatomischen Variante untersucht.

Als erstes wurde die Sichtbarkeit der folgenden anatomischen Strukturen unter Anwendung einer 4-Punktskala (1 = sehr gut, 2 = gut, 3 = schlecht, 4 = keine Visualisierung) beurteilt: Ductus hepaticus communis (CHD), Ductus cysticus (DC), Ductus choledochus (DCH), Ductus hepaticus dexter (RHD), Ductus hepaticus sinister (LHD) und intrahepatische Gallengänge (IGG).

Anschließend sollte das dargestellte System einer anatomischen Variante (Variante 1 - 10) zugeordnet werden (vgl. Abbildung 6). Trat eine nicht im Modell erfasste Variante auf, konnte diese mit „11 = Sonstige anatomische Variante“ bewertet werden. Falls diese Zuordnung, z.B. aufgrund einer schlechten Bildqualität, nicht möglich war, konnte die Option „12 = das Modell ist nicht anwendbar“ gewählt werden. Zunächst wurde im Rahmen der Studiauswertung die Häufigkeit der verschiedenen Modellvarianten betrachtet. Hierzu wurde ein Konsens der Radiologenmeinungen gebildet: Stimmen mindestens zwei Radiologenmeinungen in ihrer Zuordnung zum Modell überein, so wird diese Variante gewertet.

Um auch die subjektive Empfindung der erfahrenen Radiologen während der Interpretation und Zuordnung der anatomischen Variante zu erfassen, wurde die Konfidenz mittels einer Skala von 1 - 5 (1 = sehr hohe Konfidenz bis 5 = keine Konfidenz) festgelegt. War eine Aussage zur anatomischen Variante nicht möglich, konnte der Parameter „Konfidenz“ als „6 = nicht beurteilbar“ bewertet werden.

Fortführend wurde die Darstellungsqualität des biliären Gallengangsystems nochmals differenzierter erfragt. Um eine objektive Bewertung zu erhalten, wurde der Verzweigungsgrad erfasst. Hierbei kam eine 5-Punktskala zur Anwendung. Diese unterteilte sich in:

- 1 = links- bzw. rechtsseitige segmentale hepatische Gallengänge sind erkennbar (Level 3)
- 2 = links- bzw. rechtsseitige sektorale hepatische Gallengänge sind erkennbar (Level 2)
- 3 = links- bzw. rechtsseitige Gallenhauptgänge sind erkennbar (Level 1)
- 4 = lediglich der Ductus choledochus ist gut zu erkennen
- 5 = das Gallengangsystem ist nicht zu beurteilen

Falls ein visuell bedeutender Unterschied zwischen den rechtsseitigen und linksseitigen intrahepatischen Gallengängen bestand, so wurden diese getrennt voneinander bewertet.

Zum Abschluss wurde die Bildqualität in Abhängigkeit von der Sichtbarkeit der intrahepatischen Gallengänge mithilfe einer 5-Punktskala (1 = intrahepatische Gallengänge werden exzellent erkannt bis 5 = intrahepatische Gallengänge werden insuffizient erkannt) evaluiert. Um Gründe für die Abstufung der Qualität genauer beschreiben zu können, wurden zusätzlich diagnostisch relevante Artefakte erfasst:

- 1 = Bewegungsartefakte
- 2 = Überlagerungen durch hyperintense Strukturen (z.B. Zysten, Gefäßstrukturen)
- 3 = weitere Artefakte (z.B. Suszeptibilitätsartefakte)
- 4 = Sonstiges (z.B. Rekonstruktionsfehler)
- 5 = keine Limitation

Um die Auswertung der einzelnen Ursachen für eine Einschränkung in der Bildqualität durchzuführen, wurde ein sensitiver Konsens der Radiologenmeinung gebildet: Mindestens ein Radiologe musste eine Ursache identifizieren, sodass dies als Auftreten der Ursache bewertet wurde.

Bestanden laut Meinung aller Radiologen keine Einflüsse auf die Bildqualität (5) so wurde innerhalb der Auswertung dies gewertet, wenn alle 3 Radiologen keine Limitationen identifiziert haben.

## **4.6 Quantitative Messungen zur Bildqualität**

Um eine semiquantitative Analyse des Bildmaterials durchzuführen, wurde das Signal-zu-Rausch Verhältnis (SNR) und eine Kontrast-zu-Rausch Verhältnis Analyse (CNR) sowohl aller Sequenzen der nativen MRCP als auch der MRCP nach Kontrastmittelgabe angewandt<sup>51</sup>. Für die Analyse wurden Messungen mit dem Programm Visage Client 7.1.6 (Visage Imaging GmbH, Berlin, Deutschland) in verschiedenen Regionen (Region of interest: ROI) akkurat durchgeführt. Die ausgewählten Regionen der SNR-Analyse umfassten den distalen Teil des CHD, die Bifurkation (BF), RHD, LHD sowie eine Region außerhalb des Körpers (Hintergrund: Luft)<sup>23</sup>. Für die CNR-Analyse wurde zusätzlich eine ROI im Leberparenchym

angrenzend an die jeweiligen Gallengangsstrukturen gemessen. Es wurde besonders darauf geachtet, dass der Messpunkt genau in den Gängen bzw. im Parenchym liegt. Alle Messungen erfolgten dreifach<sup>28,52</sup>. Die mit den jeweiligen ROI gemessenen Signalintensitäten (SI) werden jeweils mit Minimum, Maximum und Durchschnitt bzw. die Standardabweichung (SD) erfasst. Die Größe der ROI betrug bei der Messung des Hintergrunds: 11,8 mm<sup>2</sup>, des Leberparenchyms: 11 mm<sup>2</sup>, der BF: 3 mm<sup>2</sup> RHD: 0,8 mm<sup>2</sup>, LHD 0,8 mm<sup>2</sup>, CHD 3 mm<sup>2</sup>.

Zur Errechnung des SNR wurde jeweils der M (Mittelwert) der drei gemessenen Werte der SI (Signalintensität), der ROI (Durchschnitt) des CHD, LHD und RHD (SI CHD<sub>1-3</sub>, SI LHD<sub>1-3</sub>, SI RHD<sub>1-3</sub>) durch die gemittelte Standardabweichung der drei gemessenen Werte des Hintergrunds (SD Luft<sub>1-3</sub>) dividiert<sup>28,52</sup>. Daraus ergeben sich folgende Formeln:

$$SNR (CHD) = \left( \frac{(SI CHD_1 + SI CHD_2 + SI CHD_3)}{3} \right) / \left( \frac{(SD Luft_1 + SD Luft_2 + SD Luft_3)}{3} \right)$$

$$SNR (LHD) = \left( \frac{(SI LHD_1 + SI LHD_2 + SI LHD_3)}{3} \right) / \left( \frac{(SD Luft_1 + SD Luft_2 + SD Luft_3)}{3} \right)$$

$$SNR (RHD) = \left( \frac{(SI RHD_1 + SI RHD_2 + SI RHD_3)}{3} \right) / \left( \frac{(SD Luft_1 + SD Luft_2 + SD Luft_3)}{3} \right)$$

$$SNR (BF) = \left( \frac{(SI BF_1 + SI BF_2 + SI BF_3)}{3} \right) / \left( \frac{(SD Luft_1 + SD Luft_2 + SD Luft_3)}{3} \right)$$

Die sich aus dieser Berechnung ergebenden Werte beschreiben das Hintergrundrauschen der Bilder.

Zur Errechnung des CNR wurden das durchschnittliche Signal des Leberparenchyms (SI Leber) vom durchschnittlichen Signal des CHD, LHD oder RHD (SI CHD, SI LHD, SI RHD) subtrahiert und durch den Mittelwert des Hintergrunds (SD<sub>1-3</sub> Luft) dividiert<sup>28,52</sup>. Die resultierenden Formeln lauten:

$$CNR (CHD) = \frac{(M SI CHD_{1-3} - M SI Leber_{1-3})}{M SD Luft_{1-3}}$$

$$CNR (LHD) = \frac{(M SI LHD_{1-3} - M SI Leber_{1-3})}{M SD Luft_{1-3}}$$

$$CNR (RHD) = \frac{(M SI RHD_{1-3} - M SI Leber_{1-3})}{M SD Luft_{1-3}}$$

Hieraus ergibt sich der Bildkontrast.

Die Messungen wurden bei allen Patienten durchgeführt, die eine MR-Untersuchung erhielten, d.h. auch bei den Patienten, die schließlich keine Leberlebensspende durchführten. So konnte ein größerer Stichprobenumfang erreicht werden.

#### **4.7 Der intraoperative Befund als Referenzstandard**

Der Referenzstandard ergibt sich aus dem intraoperativen Befund zur vorliegenden anatomischen Variante des Gallengangssystems, welche in den OP-Berichten festgehalten wurde. Hier konnte zwischen intraoperativer Cholangiographie und chirurgischer Präparation bzw. Sondierung unterschieden werden. Die meisten Berichte enthielten eine klare Formulierung. Bei Unstimmigkeiten wurden die OP-Kurzberichte bzw. die Nachsorgebilder angesehen, um den Resektionstyp nachzuvollziehen. Falls die anatomische Variante nicht explizit erwähnt wurde, konnte von einem Normaltyp (Typ 1 laut Modell, vgl. Abbildung 5) ausgegangen werden. Bei Unsicherheit bzgl. der anatomischen Variante wurden ebenfalls die MRT-Bildgebung der Nachsorgeuntersuchungen zu Rate gezogen und der Anastomosetyp unabhängig von oben erläuterten Analyseverfahren festgestellt.

Zusätzlich zu der Erfassung der anatomischen Variante wurde gleichzeitig der OP-Bericht bewertet, d.h. es wurde vermerkt, wie ausführlich das biliäre System (sowohl die rechtsseitigen, als auch die linksseitigen Gänge) beschrieben wurde. Des Weiteren wurde deskriptiv festgehalten, wie detailliert die Gangstruktur beschrieben wurde und wie genau daraus auf die anatomische Variante geschlossen werden konnte:

- 1) Anatomie im Detail beschrieben – intraoperative Cholangiographie vorliegend; sichere Zuordnung der Anatomie nach unserem anatomischen Modell möglich.
- 2) Anatomie im Detail beschrieben – keine intraoperative Cholangiographie vorliegend.; sichere Zuordnung der Anatomie nach unserem Modell möglich.
- 3) Anatomie nicht genau beschrieben – intraoperative Cholangiographie durchgeführt, jedoch anhand des sonstigen OP-Berichts anatomische Zuordnung nach unserem Modell sicher möglich.
- 4) Anatomie nicht genau beschrieben – intraoperative Cholangiographie nicht durchgeführt; jedoch anhand des sonstigen OP-Berichts anatomische Variante nach unserem Modell wahrscheinlich möglich.
- 5) Anatomie nicht genau beschrieben – intraoperative Cholangiographie durchgeführt, keine Zuordnung nach unserem Modell möglich.
- 6) Anatomie nicht genau beschrieben – intraoperative Cholangiographie nicht durchgeführt; keine Zuordnung möglich.
- 7) Keine Operation durchgeführt / kein Bericht vorhanden.

## 4.8 Statistische Auswertung

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte, wie die Fragestellung verlangt, als Vergleich zwischen den MRCP-Sequenzen vor und nach Kontrastmittelgabe, um Übereinstimmungen und Unterschiede herauszustellen. Hierfür wurde das Datenverarbeitungsprogramm IBM SPSS Statistics 24 (Statistical Product and Service Solutions; SPSS Inc. Chicago, USA) für das Betriebssystem Windows 10 verwendet. Mithilfe des Programms konnten zuerst Häufigkeiten für bestimmte Datensätze wie Geschlecht, Kontrastmitteltyp etc., ermittelt werden, um die Studiengruppe und den Referenzstandard näher zu beschreiben. Darauffolgend wurde festgelegt, ob sich die gesammelten Daten auf einer Ordinal-, Nominal- oder Kardinalskala bewegten und eine deskriptive Analyse durchgeführt. Zudem wurde die Verbundenheit der Variablen festgestellt und danach die geeigneten statistischen Tests durchgeführt (vgl. 4.8.1 und Abschnitt 4.8.2). Ein p-Wert (asymptotische Signifikanz) von  $< 0,05$  entsprach einem signifikanten Unterschied und wird wie folgt dargestellt: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  und \*\*\* $p < 0,001$ . Die Nullhypothese besagt, dass die Bildqualität der MRCP-Sequenzen durch die Gabe von extrazellulären gadoliniumhaltigen KM nicht beeinflusst wird.

### 4.8.1 Statistik der qualitativen Analyse

Das Ziel der Studie war, Unterschiede zwischen den nativen und den kontrastmittelexponierten Sequenzen mit der Annahme, dass sich die Visualisierung der Gallengänge durch die Signalunterdrückung umgebener Strukturen verändert, zu beobachten. Hierfür wurden verschiedene Teilgebiete, wie die Visualisierung der einzelnen anatomischen Strukturen, die Konfidenz der Radiologen und etwaige Einflussfaktoren bewertet. Für die erhobenen ordinalskalierten Daten des Auswertungsbogens wurde der Mittelwert der Radiologenmeinung errechnet und der Vorzeichentest angewandt. Um das Maß der Übereinstimmung der Zuordnung zum anatomischen Modell auszuwerten, erfolgte ein Vergleich mit dem intraoperativen Befund. Zusätzlich wurde die Interrater-Reliabilität mittels Fleiss' Kappa-Test ermittelt, um die Konkordanz der Ärzte zu bestimmen; zur Interpretation vgl. Tabelle 5.

*Tabelle 5: Interpretation der Fleiss'-Kappa Werte*

<b>K</b>	<b>Grad der Übereinstimmung</b>
> 0,8-1,0	Exzellent
> 0,6-0,8	Gut
> 0,4-0,6	Moderat
> 0,2-0,4	Mittelmäßig
> 0,0-0,2	Schlecht

*Adaptiert nach Tsang et al.<sup>53</sup>*

Der Häufigkeitsvergleich zum Auftreten der verschiedenen Ursachen, die zur Beeinflussung der Bildqualität vor und nach Kontrastmittelgabe führten, erfolgte nach Zusammenfassung der Radiologenmeinungen. Mit diesen Daten konnte ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt werden.

### 4.8.2 Statistik der quantitativen Analyse

Um die Annahme, dass Unterschiede der Signalintensitäten in Bezug auf die native und kontrastmittelexponierte MRCP bestehen, zu überprüfen, wurden das CNR und SNR vor und nach Kontrastmittelgabe verglichen. Wie das jeweilige Skalenniveau der gewonnenen Daten, der Test auf Normalverteilung und die Verbundenheit der Stichproben verlangten, wurden die statistischen Tests passend ausgewählt: Zur Erfassung des Einflusses der Feldstärke wurde der Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben angewandt. Um die ROI-Messungen

(bzw. SNR/CNR) auszuwerten, wurde der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Vor Auswertung der SNR und CNR wurde getestet, ob die Feldstärke der Geräte einen Einfluss auf die Signalintensitäten hat. Da dieser Fall eingetroffen ist, wurde die weitere quantitative Analyse nach Feldstärke getrennt durchgeführt.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bestand zunächst aus 58 Patienten. 18 Patienten wurden für die Auswertung mittels Fragebogen ausgeschlossen, da entweder keine MR-Bildgebung (2 Patienten) oder keine Leberlebendspende (16 Patienten) durchgeführt wurde (vgl. Abschnitt 4.2). Die Ablehnung der Leberlebendspende erfolgte entweder aufgrund eines inoperablen Gefäßstatus ( $n = 3$ ), aus psychosozialen Gründen ( $n = 3$ ), aufgrund eines zu geringen Lebervolumens ( $n = 1$ ), wegen einer ausgeprägten Steatosis hepatis ( $n = 1$ ) oder anlässlich von Blutgruppeninkompatibilität und Gesetzesgrundlagen (je  $n = 1$ ). Bei 6 weiteren Patienten waren die Gründe nicht bekannt. Insgesamt 40 Studienteilnehmer (50 % weiblich, 50 % männlich), die im Zeitraum vom 01.01.2010 bis 31.01.2017 in unserem Hause sowohl eine MRCP-Untersuchung und Hemihepatektomie im Rahmen einer Leberlebendspende erhielten, erfüllten die Einschlusskriterien zur Auswertung mittels Fragebogen. Das KM Gadovist® kam hierbei am häufigsten zum Einsatz (vgl. Abbildung 9).

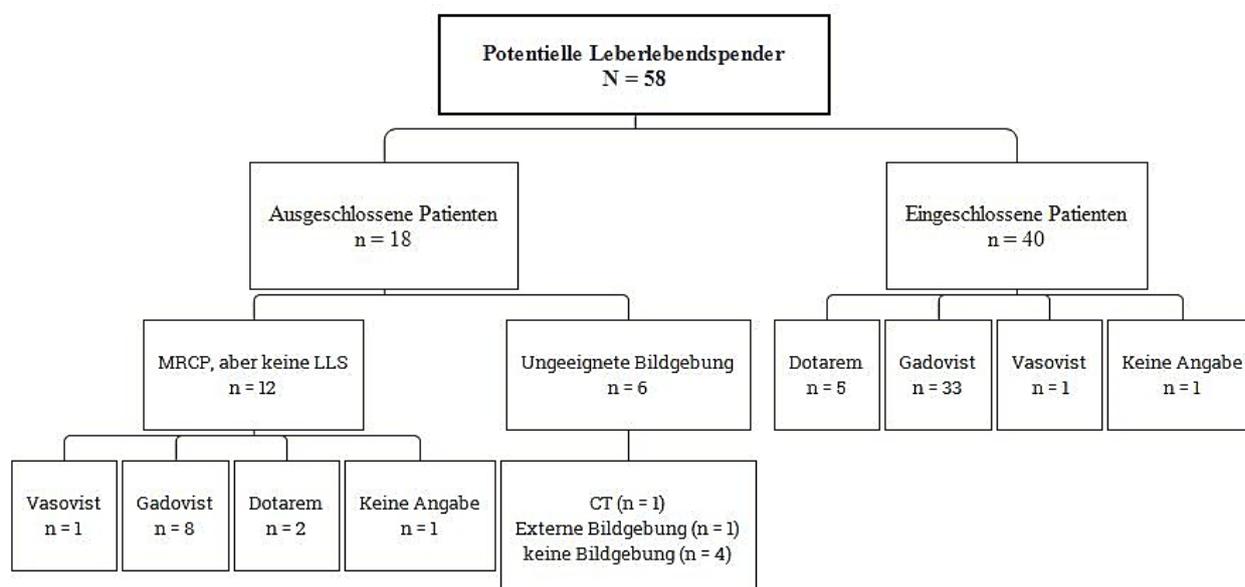


Abbildung 9: Übersicht der Studienpopulation  
( $N =$  Grundgesamtheit,  $n =$  Merkmalsanzahl)

Im Durchschnitt war die Studiengruppe zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung 35 Jahre und 6 Monate alt (Range von 19 - 66 Jahren). Innerhalb der Studiengruppe wurde am häufigsten die linkslaterale Leberlebendspende durchgeführt ( $n = 22$ ; vgl. Tabelle 6).

Tabelle 6: Art der Leberlebendspende: Seite der Hemihepatektomie

		<b>links</b>	<b>rechts</b>	<b>links lateral</b>	<b>Gesamtanzahl</b>
<i>Geschlecht</i>	Weiblich	1	6	13	20
	Männlich	3	8	9	20
<b>Gesamtanzahl</b>		4	14	22	40

Die quantitative Analyse mittels ROI-Messung konnte letztendlich bei 52 Patienten durchgeführt werden, da 12 Patienten, welche zur Auswertung mittels Fragebogen aufgrund der nicht vollzogenen Leberlebendspende zunächst ausgeschlossen wurden, den Evaluationsprozess insoweit durchlaufen hatten, dass sie eine MRT erhielten. Bei insgesamt 6 Patienten des gesamten Patientenkollektivs wurde nicht das passende (CT; externe Untersuchung) oder kein bildgebendes Verfahren durchgeführt (vgl. Abbildung 9).

## 5.2 Auswertung nach MRT-Geräten

Insgesamt 35 der zu analysierenden MRCP-Untersuchungen erfolgten an den Geräten mit einer Feldstärke von 1,5 T und 17 an den 3 T-Geräten (vgl. Tabelle 7). Die Dünnschichtsequenzen lagen in 35 Fällen in nativer und in 32 Fällen in kontrastmittelexponierter Technik vor. Insgesamt wurde bei 42 Patienten eine native und bei 34 Patienten eine Dickschichtaufnahme nach Kontrastmittelgabe angefertigt. 24 Patienten erhielten eine vollständige Untersuchung mit Vorhandensein der nativen sowie kontrastmittelexponierten Multisection Thin Slice- und Single Shot Thick Slab-Sequenzen.

Tabelle 7: Anzahl der Untersuchungen (nach MRT-Gerät)

Parameter	MR-1	MR-2	MR-3	MR-4	MR-5	$\Sigma^*$
Feldstärke (T)	1,5	1,5	1,5	1,5	3	-
Anzahl der Patienten (n)	8	25	1	1	17	52
Multisection Thin Slice-Sequenz nativ (n)	3	14	1	1	16	35
Multisection Thin Slice-Sequenzen KM (n)	1	16	0	1	14	32
Single Shot Thick Slab-Sequenzen nativ (n)	4	20	1	1	16	42
Single Shot Thick Slab-Sequenzen KM (n)	1	17	0	1	15	34

\*Gesamtanzahl

### 5.3 Qualitative Analyse

#### 5.3.1 Güte des Referenzstandards

Die als Referenzstandard verwendeten Operationsberichte beschrieben unterschiedliche Vorgehensweisen während der OP. Einige Operateure führten eine intraoperative Cholangiographie durch, andere eine anatomische Präparation und Sondierung der Gallengänge (vgl. Abbildung 10). Je nach Vorgehensweise wurde im Bericht die Betrachtung des Gallengangsystems beidseits (n = 10), ausschließlich rechts (n = 2) oder links (n = 19) beschrieben. Zu 8 Studienteilnehmern wurde keine klare Äußerung getroffen und von einem Patienten war kein Bericht vorhanden.

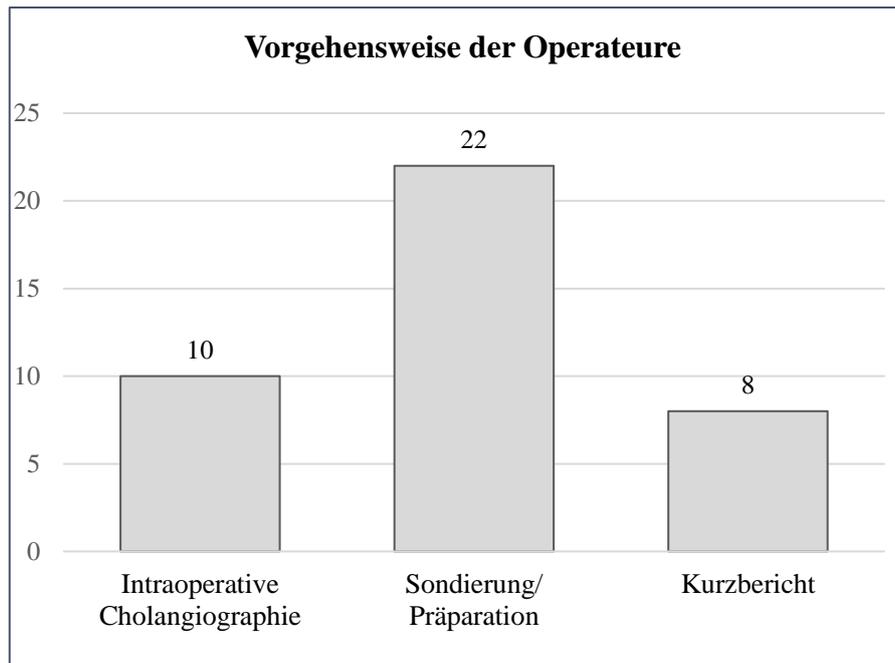


Abbildung 10: OP-Technik

*Häufig wurden die Gallengänge präpariert und sondiert, anstatt eine intraoperative Cholangiographie durchzuführen. Zum Teil lag nur ein Kurzbericht vor, der die Vorgehensweise nicht näher beschreibt.*

Des Weiteren unterschieden sich die Berichte in der Beschreibung der Anatomie. Für 10 Leberlebenspendler, die eine intraoperative Cholangiographie erhielten, wurde die Anatomie im Detail beschrieben, sodass der Bericht eine sichere Zuordnung zu einer anatomischen Variante ermöglichte. In 15 Berichten wurde die Anatomie, trotz fehlender intraoperativer Cholangiographie, ausführlich beschrieben. Die und die Zuordnung konnte ebenfalls ohne Zweifel durchgeführt werden. Durch die anatomische Beschreibung dreier Berichte war die Zuordnung wahrscheinlich. Auch, auch hier wurde ausschließlich die Sondierung / Präparation durchgeführt. Die restlichen 11 Berichte waren zum Teil Kurzberichte und/oder enthielten keine genauen Angaben, sodass eine anatomische Zuordnung nicht möglich war. Es wurde davon ausgegangen, dass nur der Normaltyp der Anatomie (Typ 1 nach unserem Modell, vgl. Abbildung 5) keine nähere Beschreibung benötigt.

### 5.3.2 Sichtbarkeit anatomischer Strukturen

Die Auswertung zur Visualisierung von CHD, DC, DCH, RHD, LHD und der IGG wies darauf hin, dass alle Strukturen überwiegend gut sichtbar waren (vgl. Tabelle 8). Außerdem zeigten sich die intrahepatischen Gallengänge – als kaliberschwächste anatomische Struktur – im Vergleich häufig am schlechtesten erkennbar (im Median 1,3 – 2). Der statistische Vergleich wurde mit den Patienten durchgeführt, die sowohl eine native als auch eine Bildgebung nach KM-Gabe

erhielten. Dies umfasste 33 Studienteilnehmer für die Single Shot Thick Slab-Sequenz und 24 Leberlebendspender für die Multisection Thin Slice-Sequenz. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich nur im Hinblick auf den CHD in der Single Shot Thick Slab-Sequenz nach Kontrastmittelgabe ( $p = 0,031$ , vgl. Tabelle 8). Die Mediane dieser Sequenz verbesserten sich tendenziell nach Kontrastmittelgabe (vgl. Skala im Abschnitt 4.5; 1 = sehr gut, 2 = gut, 3 = schlecht, 4 = keine Visualisierung): CHD und DCH gleichbleibend bei 1, DC von 1,3 zu 1, RHD und LHD von 1,3 zu 1 und schließlich die IGG von 2 zu 1,7. Innerhalb der Multisection Thin Slice-Sequenz verhielt sich die Sichtbarkeit nativ und nach Kontrastmittelgabe konstant gut. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied (vgl. Tabelle 8).

Tabelle 8: Visualisierung der anatomischen Strukturen

Technik	Skala / Statistik	Bewertung (n <sub>min</sub> - n <sub>max</sub> )						
		CHD	DC	DCH	RHD	LHD	IGG	
<i>Multisection Thin Slice-Sequenz</i>	Nativ	1	15-22	14-18	15-21	14-21	14-22	12-15
		2	1-8	3-9	2-8	2-8	2-8	5-8
		3	0-1	1	0-1	0-2	0-2	2-4
		4	0-1	0-2	0-1	0-2	0-1	0-1
		Median	1	1,3	1	1	1	1,3
		IQR	0,3	0,7	0,3	0,3	0,3	1
	KM	1	15-21	15-20	15-22	14-20	14-21	10-17
		2	2-6	2-7	2-7	1-7	1-7	4-10
		3	0-6	0-5	0-5	1-4	1-4	1-4
		4	0	0-1	0-1	1	0-1	1-2
		Median	1	1,3	1	1,2	1,2	1,3
		IQR	0,7	0,7	0,6	0,7	0,7	1,3
Nativ/ KM	<i>p-Wert</i>	<i>1</i>	<i>0,607</i>	<i>0,791</i>	<i>0,454</i>	<i>0,454</i>	<i>0,815</i>	
<i>Single Shot Thick Slab-Sequenz</i>	Nativ	1	21-29	19-21	20-27	17-26	17-28	9-16
		2	3-8	7-10	4-10	4-10	2-9	10-12
		3	1-3	2-6	2-6	3-6	3-6	6-12
		4	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-2
		Median	1	1,3	1	1,3	1,3	2
		IQR	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	1,3
	KM	1	21-30	23-25	25-30	21-27	20-28	13-17
		2	2-9	7-8	3-7	5-9	5-9	7-13
		3	1-2	1-2	0-1	1-3	0-4	5-9
		4	0-1	0	0	0	0	0-1
		Median	1	1	1	1	1	1,7
		IQR	0,3	0,5	0,3	0,7	0,5	1,5
Nativ/ KM	<i>p-Wert</i>	<i>0,031*</i>	<i>1</i>	<i>0,189</i>	<i>0,052</i>	<i>0,286</i>	<i>0,678</i>	

Dargestellt ist die Anzahl der durch die Radiologen vergebenen Bewertung unter Angabe der minimalen und maximalen Häufigkeit (n<sub>min</sub> - n<sub>max</sub>); Skala: 1 = sehr gut, 2 = gut, 3 = schlecht, 4 = keine Visualisierung; IQR = Interquartilbereich.

### 5.3.3 Beschreibung der intrahepatischen Gallengänge

Entscheidend für das Erkennen der anatomischen Variante sind vor allem die Visualisierung der Gallenhauptgänge und der intrahepatischen Gallengänge. Um die Sichtbarkeit des intrahepatischen Gallengangsystems zu bewerten, wurde als erstes der maximal erkennbare Verzweigungsgrad der Gallengänge erfragt. Die Auswertung erfolgte für die Multisection Thin Slice-Sequenzen mit 24, für die Single Shot Thick Slab-Sequenzen mit 33 Patienten. Wie in Abbildung 11 exemplarisch anhand des in der Multisection Thin Slice-Sequenz bewerteten linksseitigen Gallengangsystems dargestellt, zeigte sich kein signifikanter Unterschied für die Darstellung des Verzweigungsgrads in den nativen und nach KM-Gabe angefertigten Sequenzen (vgl. Tabelle 9).



Abbildung 11: Visualisierung des Verzweigungsgrads des linksseitigen Gallengangsystems in Abhängigkeit von der Kontrastmittelgabe. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den Multisection Thin Slice-Sequenzen ( $n = 24$ ,  $p = 0,424$ ).

Bei dem Großteil der Aufnahmen war die Abgrenzung der Gallengänge bis zum segmentalen und sektoralen Level gut möglich. So gaben die bewertenden Radiologen in den Multisection Thin Slice-Sequenzen sowohl rechts als auch links in 91,6 - 100 % der Fälle in nativer Technik versus 82,4 - 95,8 % nach KM-Gabe eine suffiziente Abgrenzbarkeit der peripheren Gallengänge an. Auch die Single Shot Thick Slab-Sequenz ermöglicht eine konstant suffiziente Darstellbarkeit der peripheren Gallengänge im Vergleich der nativen (rechts: 87,9 – 97,0 %,

links: 87,9 – 94,0 %) zur kontrastmittelexponierten Bildgebung (rechts: 87,9 - 93,9 %, links: 84,8 - 93,9 %).

Tabelle 9: Statistische Auswertung zur Erkennbarkeit des duktaalen Verzweigungsgrads

	Seite des Gallengang-systems	Technik	Bewertung (n <sub>min</sub> - n <sub>max</sub> )					Median	IQR	p-Wert
			1	2	3	4	5			
Multisection Thin Slice- Sequenz	Rechts	Nativ	15-21	3-8	0	0	0-2	1	0,6	0,791
		KM	16-21	2-5	0-2	0-1	0-1	1	0,7	
	Links	Nativ	14-21	3-9	0	0	0-2	1,3	0,7	
		KM	14-20	3-6	0-3	0-1	0-1	1	07	
Single Shot Thick Slab- Sequenz	Rechts	Nativ	16-24	5-13	1-2	0-1	0-2	1,3	0,8	0,424
		KM	19-21	10-11	2-3	0	0-1	1,3	1	
	Links	Nativ	15-22	7-15	1-2	0-1	0-2	1,3	1	1
		KM	16-21	11-14	1-4	0	0-1	1,3	1	

Darstellung der absoluten Häufigkeiten verwendeter Bewertungen (n<sub>min</sub> - n<sub>max</sub>); Skala: 1 = segmentales Level, 2 = sektorales Level, 3 = nur Gallenhauptgänge, 4 = nur der DCH, 5 = Gallengänge nicht beurteilbar.

Zusätzlich wurde mithilfe einer 5-Punktskala die Bildqualität in Hinblick auf die Sichtbarkeit der intrahepatischen Gallengänge (n = 33) bewertet (vgl. Skala im Abschnitt 4.5; 1 = intrahepatische Gallengänge werden exzellent erkannt bis 5 = intrahepatische Gallengänge werden insuffizient erkannt). Hierbei zeigte sich sowohl in Bezug auf die Multisection Thin Slice-Sequenz vor (Median<sub>nativ</sub> = 2,3) und nach Kontrastmittelgabe (Median<sub>KM</sub> = 1,7), p = 1), als auch innerhalb der angefertigten Single Shot Thick Slab-Sequenzen (Median<sub>nativ</sub> = 1,8 vs. Median<sub>KM</sub> = 1,7, p = 0,486) kein signifikanter Unterschied.

Zusammenfassend erwiesen beide Akquisitionstechniken eine konstant gute Bildqualität vor und nach Kontrastmittelgabe. Die Mediane der Multisection Thin Slice- Sequenzen in der Auswertung der IGG sind nahe zu konstant. Lediglich innerhalb der Single Shot Thick Slab-Sequenzen verbesserte sich die Sichtbarkeit der kleineren Gallengänge nach KM-Gabe zu geringem, nicht signifikantem Ausmaß.

### 5.3.4 Korrektes Erkennen der anatomischen Variante

Eine zentrale Fragestellung in der präoperativen Vorbereitung zur Leberlebenspende ist das Erkennen der vorliegenden Anatomie des biliären Systems. Insgesamt zeigte sich eine hohe Variabilität der Anatomie der Gallengänge. Der Anteil an Varianten (Varianten 2-11 nach unserem Modell, vgl. Abbildung 5), welche nicht der typischen anatomischen Gegebenheiten (Variante 1 nach unserem Modell; RPSD mündet in den RASD) entsprach, lag bei 38,2 % bzw. 48,4 % (Multisection Thin Slice-Sequenz nativ/KM) und 35,3 % bzw. 50 % (Single Shot Thick Slab-Sequenz nativ/KM).

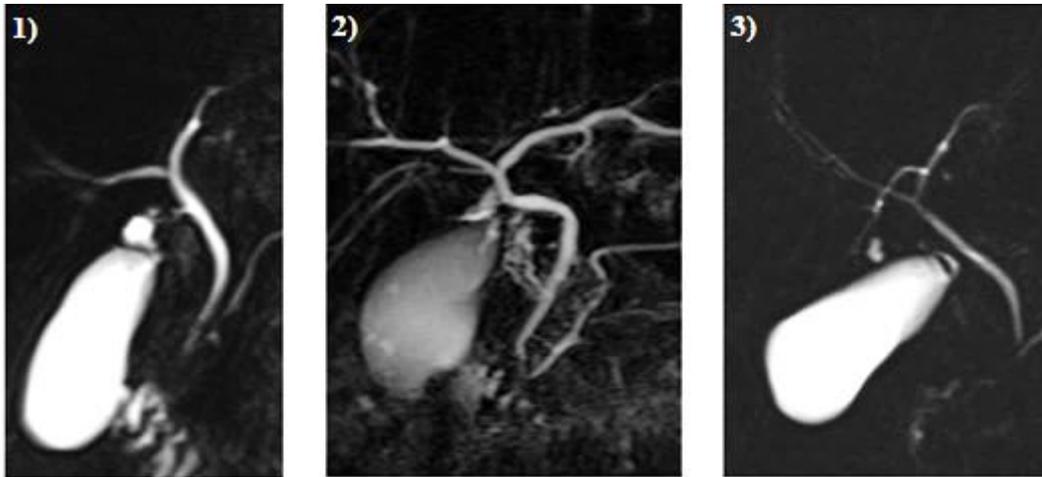
Tabelle 10: Häufigkeiten der anatomischen Varianten nach angewendetem Modell

Variante	<i>Multisection Thin Slice-Sequenz</i>		<i>Single Shot Thick Slab-Sequenz</i>	
	Nativ	KM	Nativ	KM
1	21	16	22	17
2	5	4	1	3
3	5	6	9	8
4	0	1	1	2
8	0	1	0	0
11	1	1	2	1
13	1	0	0	1
Kein Konsens	1	1	4	2
unzureichende Bildqualität	0	1	2	0
<b>Gesamtanzahl</b>	34	31	41	34

Nach Expertenmeinung traten in der nativen Multisection Thin Slice-Sequenz Variante 1 mit 61,8 %, gefolgt von Variante 2 und 3 mit je 14,7 % am häufigsten auf (vgl. Tabelle 10). Nach Kontrastmittelgabe wurde Variante 1 mit einem Anteil von 53,7 %, Variante 3 mit 22 % und Variante 2 bzw. 4 mit je 2,4 % erkannt. Für 10 % wurde kein Konsens der Radiologen gefunden und für 5 % war die Bildqualität für die Zuordnung zu gering.

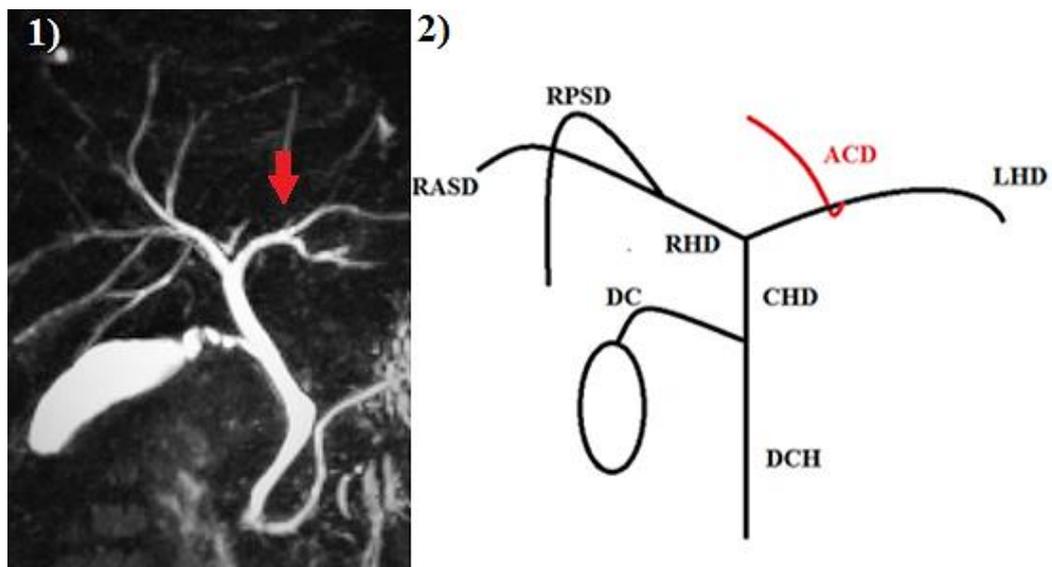
In den nativen Single Shot Thick Slab-Sequenzen verteilten sich die Varianten wie folgt: Typ 1 51,6 %, Typ 3 19,4 %, Typ 2 12,9 % sowie Typ 4 und 8 mit je 3,2 %. Hier zeigte sich für je eine Aufnahme keine Übereinstimmung der Radiologen bzw. eine zu geringe Bildqualität. Nach Kontrastmittelgabe überwog Variante 1 mit 50 %, gefolgt von Variante 3 mit 23,5 %, Variante 2

mit 8,8 % und Variante 4 mit 5,9 %. Für 2 Aufnahmen der Single Shot Thick Slab-Sequenz nach KM-Gabe wurde keine einheitliche Meinung gebildet. Die unterschiedlichen Häufigkeiten waren mitunter durch die differierenden Patientenzahlen bedingt. Wie bereits in Abschnitt 5.1 aufgezeigt, erhielt nicht jeder Studienteilnehmer das vollständige Untersuchungsprotokoll.



*Abbildung 12: Die häufigsten anatomischen Varianten  
Bildbeispiele aus dem Patientenkollektiv in der kontrastmittelexponierten Single Shot Thick Slab-Sequenz,  
1) Typ 1: typische Anatomie, RPSD mündet in den RASD, 2) Typ 2: Trifurkation, 3) Typ 3: RPSD mündet in den  
LHD.*

Während der Auswertung zeigte sich, dass das Modell eine Variante des Gallengangsystems nicht erfasst hat. Diese wurde während der Bewertung als sonstige Variante (11) und nachträglich als zusätzliche Variante (13) aufgenommen. Es handelte sich hier um eine Extraversorgung des Segments IV aus dem linken Gallenhauptgang (vgl. Abbildung 13). Die Option „sonstige Variante“ wurde in den verschiedenen Sequenzen für 2 Patienten angegeben, die genannte Variante 13 wurde insgesamt 2-mal erkannt (vgl. Tabelle 10).



*Abbildung 13: Extraversorgung des Segment IV  
 Aus dem linken Gallenhauptgang führt ein zusätzlicher Ast zum vierten Segment (native MIP-Sequenz).  
 1) Beispielbild des Patienten; 2) Schematische Darstellung der Variante.*

Die radiologische Expertenmeinung entsprach in etwas mehr als der Hälfte der Fälle mit dem operativen Befund überein (Durchschnitt nativ 62,9 %, nach KM-Gabe 57,6 %; vgl. Tabelle 11). Betrachtet man nur die Patienten, die alle vier Sequenzen mit jeweils ausreichender Bildqualität (gemessen an einer suffizienten Visualisierung der IGG; n =13) erhielten, so deckte sich die Meinung der Radiologen zu 81,3 %. Für 3 Sequenzen konnte kein Konsens gefunden werden.

Tabelle 11: Übereinstimmung von intraoperativem Befund und der Expertenmeinung

	<b>Betrachter</b>	<b>Technik</b>	<b>n</b>	<b>Übereinstimmung absolut</b>	<b>Übereinstimmung Relativ</b>
<i>Multisection Thin Slice-Sequenz</i>	Radiologe 1	Nativ	31	23	74,2 %
		KM	23	12	52,2 %
	Radiologe 2	Nativ	31	18	58,1 %
		KM	23	13	56,5 %
	Radiologe 3	Nativ	31	19	61,3 %
		KM	23	13	56,5 %
<i>Single Shot Thick Slab-Sequenz</i>	Radiologe 1	Nativ	31	19	61,3 %
		KM	25	13	52 %
	Radiologe 2	Nativ	31	19	61,3 %
		KM	25	15	60 %
	Radiologe 3	Nativ	31	19	61,3 %
		KM	25	17	68,5 %

Zusätzlich wurde der Grad der Meinungsgleichheit der Radiologen untereinander ermittelt: In den nativen Aufnahmen lag dieser bei  $\kappa > 0,55$  (vgl. Tabelle 12). Dies entsprach einer moderaten bis überwiegenden Übereinstimmung zwischen den radiologischen Expertenmeinungen (vgl. Tabelle 5). Die Gabe von KM konnte die Übereinstimmung auf  $\kappa > 0,72$  und einer somit durchweg überwiegenden Konkordanz steigern (vgl. Tabelle 12).

Tabelle 12: Interrater-Reliabilität zur Analyse der Gallengangsanatomie

<b>Parameter</b>	<i>Multisection Thin Slice-Sequenz</i>		<i>Single Shot Thick Slab-Sequenz</i>	
	<b>Nativ</b>	<b>KM</b>	<b>Nativ</b>	<b>KM</b>
<b>n</b>	34	31	41	34
<b><math>\kappa</math></b>	0,553	0,752	0,667	0,729

### 5.3.5 Beeinflussung der Bildqualität

Zu Einschränkungen der Bildqualität können einzeln oder zusammen auftretende Faktoren führen. In dieser Studie lag der Anteil von Sequenzen ohne das Vorliegen von Einflussfaktoren bei ca. einem Viertel bis zu einem Drittel der Sequenzen. Zur Auswertung standen in der Multisection Thin Slice-Sequenz 24 und in der Single Shot Thick Slab-Sequenz 33 Patienten zur

Verfügung. Im Ergebnis stieg der Anteil der kontrastmittelexponierten Sequenzen, bei denen keine Einflussfaktoren benannt wurden, um 11,7 % bei den Multisection Thin Slice-Sequenzen und um 11,1 % bei den Single Shot Thick Slab-Sequenzen (vgl. Abbildung 14). Der Unterschied zu den nativen Sequenzen war jedoch nicht signifikant (vgl. Abbildung 14). Insgesamt lag der Anteil der Sequenzen, bei denen die Bildqualität nicht beeinträchtigt war, je nach Aufnahmetechnik und Kontrastmittelexposition bei 12,4 - 32,3 % (vgl. Abbildung 14).

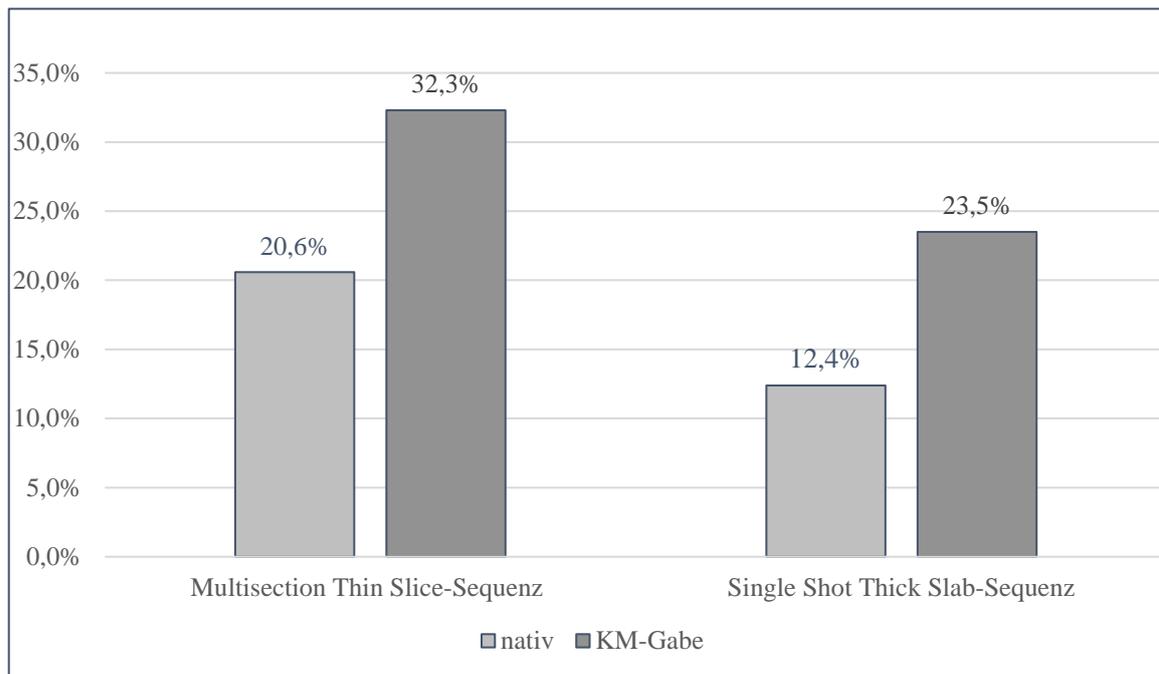
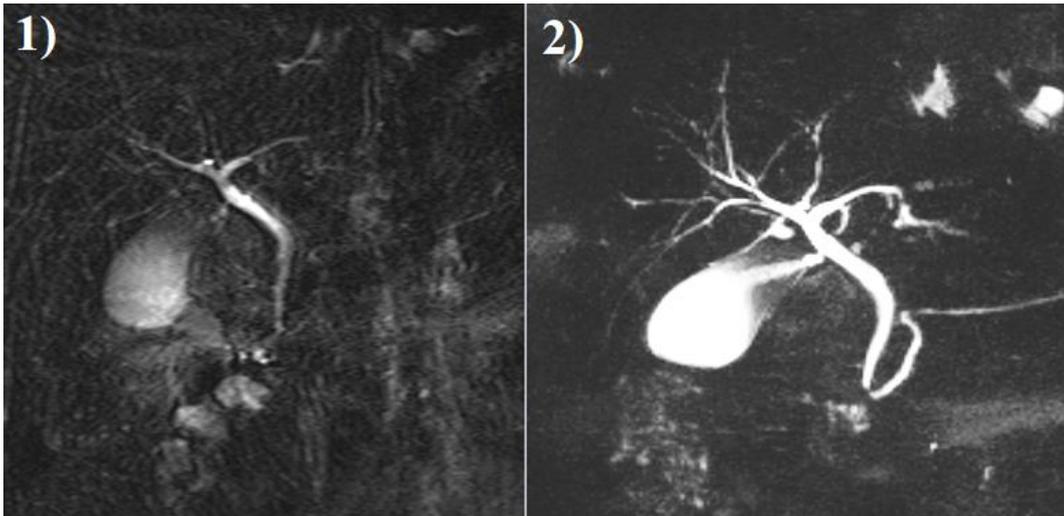


Abbildung 14: Anteil der Sequenzen ohne Einschränkungen der Bildqualität im Vergleich (vor und nach KM-Gabe). Demnach treten Sequenzen mit einer hohen Bildqualität häufiger nach Gabe von KM auf (n.s.).

Unabhängig von der KM-Gabe traten Bewegungsartefakte, gefolgt von Überlagerungsartefakten und Rekonstruktions- bzw. Berechnungsfehlern am häufigsten auf (vgl. Tabelle 13 und Abbildung 16).

Bewegungsartefakte wurden in den nach KM-Gabe akquirierten Sequenzen der Single Shot Thick Slab-Sequenz signifikant seltener identifiziert (-21 % Multisection Thin Slice-Sequenz; -30 % in der Single Shot Thick Slab-Sequenz,  $p = 0,031$ ). Ebenfalls reduzierten sich Überlagerungsartefakte um 8,33 % bzw. 18 %. (vgl. Abbildung 15).



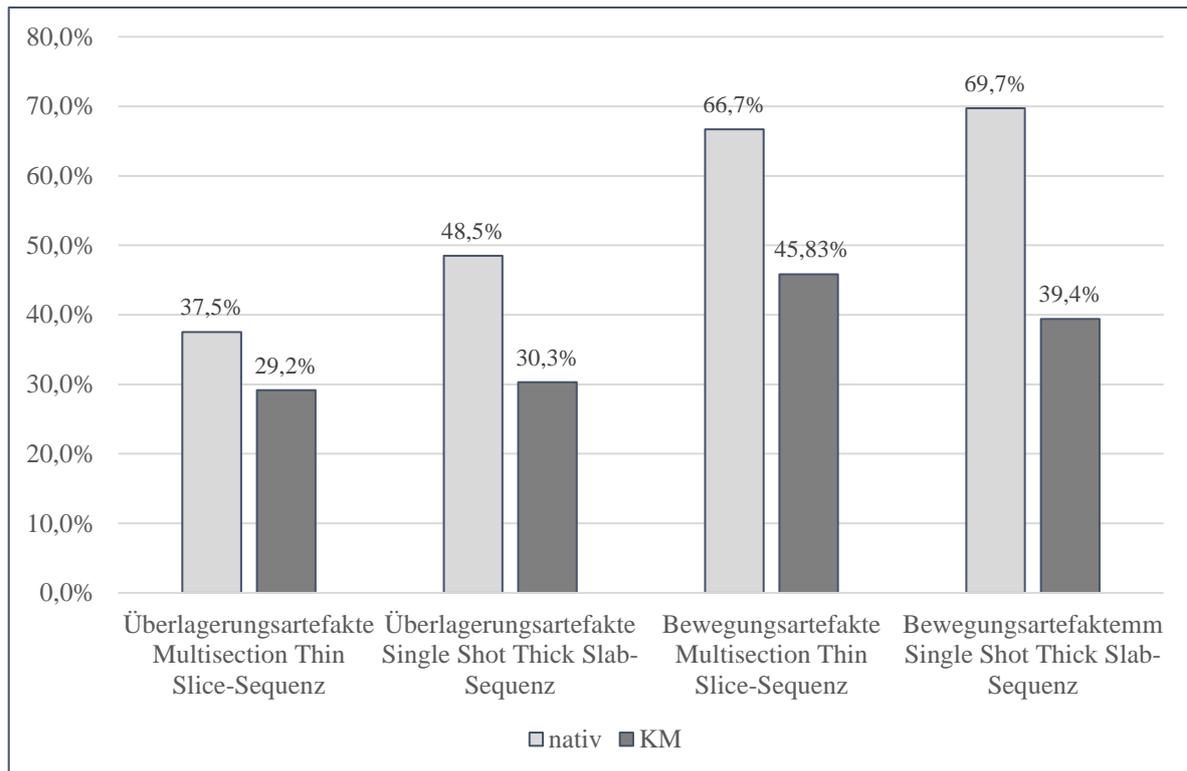
*Abbildung 15: Gefäßüberlagerung vor und nach KM-Gabe*

*Im linken Bild ist das Gallengangsystem eines Patienten in nativer Single Shot Thick Slab-Sequenz zu sehen, hier zeigt sich sowohl eine Darstellung des Gefäßsystems als auch Bewegungsartefakte. Das rechte Bild zeigt denselben Patienten nach KM-Gabe: das Signal des Gefäßsystems ist reduziert und auch die Bewegungsartefakte sind geringer dargestellt.*

Wie zu erwarten, traten die Rekonstruktions- / Berechnungsfehler und Suszeptibilitätsartefakte mit nahezu gleichen Anteilen vor und nach Kontrastmittelgabe auf (Rekonstruktionsfehler: +9 %; -15 % / Suszeptibilitätsartefakte -8 %, +9 %; vgl. Tabelle 13).

Tabelle 13: Häufigkeiten der aufgetretenen Faktoren zur Beeinflussung der Bildqualität

Parameter		<i>Multisection Thin Slice- Sequenz n = 24</i>		<i>Single Shot Thick Slab- Sequenz n = 33</i>	
		<b>Nativ</b>	<b>KM</b>	<b>Nativ</b>	<b>KM</b>
<i>Bewegungs- artefakte</i>	Absolute Häufigkeit	16	11	23	13
	Relative Häufigkeit	66,7 %	45,8 %	69,7 %	39,4 %
	<i>p-Wert</i>	0,146		0,013*	
<i>Hyperdense Strukturen</i>	Absolute Häufigkeit	9	7	16	10
	Relative Häufigkeit	37,5 %	29,2 %	48,5 %	30,3 %
	<i>p-Wert</i>	0,540		0,131	
<i>Suszeptibilitäts- artefakte</i>	Absolute Häufigkeit	2	0	6	9
	Relative Häufigkeit	8,3 %	0 %	18,2 %	27,3 %
	<i>p-Wert</i>	0,149		0,378	
<i>Rekonstruktions-/ Berechnungsfehler</i>	Absolute Häufigkeit	4	6	13	8
	Relative Häufigkeit	16,7 %	25 %	39,4 %	24,2 %
	<i>p-Wert</i>	0,477		0,186	



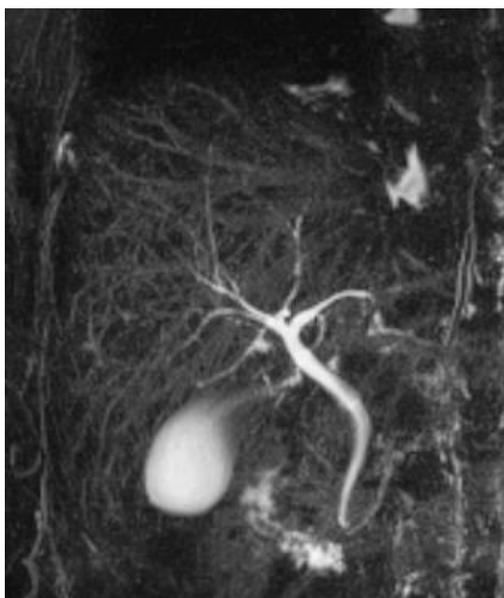
*Abbildung 16: Überlagerungs- und Bewegungsartefakte vor und nach KM-Gabe  
Sowohl die Überlagerung durch Gefäßstrukturen als auch das Auftreten von Bewegungsartefakten wurden nach Kontrastmittelgabe in geringerem Maße beobachtet*

Das Zusammenspiel mehrerer, gleichzeitig auftretender Einflussfaktoren führte in einigen Fällen dazu, dass durch die beurteilenden Radiologen keine anatomische Variante zugeordnet werden konnte. Betrachtet man die Sequenzen, denen aufgrund einer niedrigen Bildqualität durch mindestens eine Radiologenmeinung keine anatomische Variante zugeordnet werden konnte, ergeben sich fünf verschiedene Patientenfälle (zwei nativ, drei nach KM-Gabe). Es finden sich bei fünf Sequenzen Bewegungsartefakte, bei vier Überlagerungsartefakte und bei zwei Patienten jeweils Suszeptibilitätsartefakte oder Rekonstruktionsfehler.

### 5.3.6 Konfidenz der Betrachter

Die durchschnittliche Konfidenz während der Identifikation der anatomischen Variante lag unabhängig der KM-Gabe und Vorkommen von Einflussfaktoren, die die Bildqualität verschlechtern, im hohen bis sehr hohen Bereich (Multisection Thin Slice-Technik nativ: n = 34, Median = 1,7; nach KM-Gabe: n = 31, Median = 1,7; p = 1 / Single Shot Thick Slab-Technik nativ: n = 41, Median = 2,3; nach KM-Gabe: n = 34, Median = 2, p = 0,093).

Das Auftreten von Bewegungsartefakten beeinflusst die Konfidenz der Betrachter negativ. Bei einer sehr guten Bildqualität liegt diese bei einem Median von 1,67. Bei Auftreten von Atembewegungen sinkt sie auf 2 - 2,33. Bewegungsartefakte beeinflussten hierbei die Radiologen weniger als die Überlagerungen durch Gefäße (visueller Eindruck vgl. Abbildung 17), bei denen sich die Konfidenz auf bis zu 2,67 verschlechtert (vgl. Tabelle 14). Da die weiteren Störfaktoren (z.B. Rekonstruktionsfehler) in geringem Anteil auftraten, wurde auf einen Vergleich der Konfidenz verzichtet.



*Abbildung 17: Überlagerung des Gallengangsystems durch Gefäßstrukturen  
Bei diesem Patienten ist deutlich das Gefäßsystem der Leber in der nativen Single Shot Thick Slab-Sequenz zu erkennen.*

Tabelle 14: Konfidenz zur Gallengangsanatomiebestimmung in Korrelation zur Bildqualität

	<b>Bildqualität</b>	<b>Statistik</b>	<b>Nativ</b>	<b>KM</b>
<i>Multisection Thin Slice-Sequenz</i>	Hohe Bildqualität (ohne Einflussfaktoren)	n	7	10
		Median	1,7	1,7
		IQR	0,7	0,4
	Bewegungsartefakte	n	23	17
		Median	2	2,3
		IQR	1	1,3
Gefäßüberlagerung	n	12	10	
	Median	2,7	2,7	
	IQR	1	2	
<i>Single Shot Thick Slab-Sequenz</i>	Hohe Bildqualität (ohne Einflussfaktoren)	n	5	8
		Median	1,7	1,7
		IQR	0,5	0,6
	Bewegungsartefakte	n	30	14
		Median	2,3	2,0
		IQR	1,1	1
	Gefäßüberlagerung	n	19	11
		Median	2,7	2,0
		IQR	1,7	0,7

### 5.3.7 Zufallsbefunde

Bei der Auswertung der Bilddatensätze fielen einige Zufallsbefunde oder interessante Nebenbefunde auf. So wurden zwei Patienten bereits cholezystektomiert, welches zu einer Erweiterung der angeschlossenen Gallengänge geführt hat. Mehrere Patienten wiesen Gallensteine oder Zysten im Gallengangsystem auf (vgl. Abbildung 18).

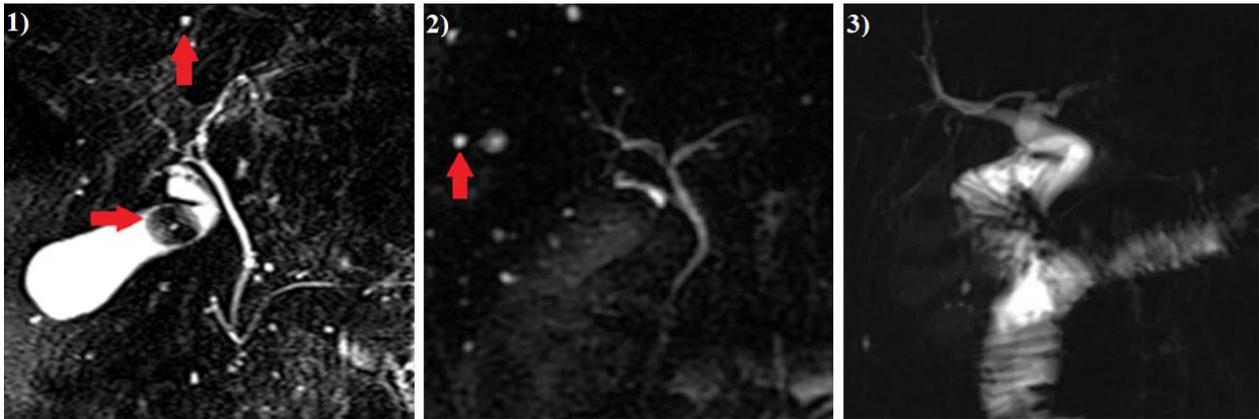


Abbildung 18: Bildbeispiele - Auffälligkeiten des Gallengangsystems  
Alle 3 Bilder stammen aus den Single Shot Thick Slab-Sequenzen.

- 1) Gallenstein im Infundibulum der Gallenblase (waagerechter Pfeil); 1) und 2) Intrahepatische Zysten (senkrechte Pfeile); 3) Zustand nach Cholezystektomie – zu erkennen ist ein erweiterter Stumpf des zurückgelassenen D. choledochus.

### 5.3.8 Einfluss der Feldstärke auf die qualitative Analyse

Die Auswertung der qualitativen Analyse abhängig von der Feldstärke der Geräte ergab für die nativen Single Shot Thick Slab-Sequenzen eine signifikante Verbesserung der Bildqualität (vgl. Abschnitt 4.5; 1 = intrahepatische Gallengänge werden exzellent erkannt bis 5 = intrahepatische Gallengänge werden insuffizient erkannt) beim Einsatz von 3 T Geräten (1,5 T / 3 T: n = 25 / 16, Median = 3,3; Median = 1,8; p = 0,000\*\*\*). Für die restlichen Sequenzen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (1,5 T / 3 T: Multisection Thin Slice-Sequenz nativ: n = 18 / 16, Median = 2,5 / 1,7, p = 0,422; KM: n = 18 / 13, Median: 2 / 3, p = 0,312; Single Shot Thick Slab-Sequenz nach KM-Gabe: n = 19 / 15; Median = 2 / 2,7, p = 0,758).

Differenziert man die Auswertung der einzelnen Kategorien der qualitativen Analyse nun nach Feldstärke, dann ergaben sich für die Bildqualität (s.o.) folgende Ergebnisse: Sie war unabhängig von der Feldstärke und dem KM-Einsatz im konstant hohen Bereich (nativ / KM; Multisection Thin Slice-Sequenz 1,5 T, n = 11: Median = 1,3 / 1,3; p = 1; 3 T, n = 13: Median = 2,7 / 3; p = 1; Single Shot Thick Slab-Sequenz 3 T, n = 18: Median = 1,7 / 2,2; p = 0,146). In der Single Shot Thick Slab Sequenz bei 1,5 T ergab sich sogar eine signifikant bessere Bildqualität der kontrastmittelexponierten Sequenzen (1,5 T, n = 15: Median = 3,3 / 2; p = 0,008\*\*).

Eine Zunahme von Suszeptibilitätsartefakten, die die Bildqualität fraglich in Abhängigkeit zur Feldstärke beeinflussen (vgl. 3.5), konnte weder in den Multisection Thin Slice-Sequenzen und Single Shot Thick Slab-Sequenzen beschrieben werden (nativ / KM: Multisection Thin Slice

Sequenz 1,5 T n = 1 / 1, 3 T n = 2 / 0; Single Shot Thick Slab-Sequenz 1,5 T n = 5 / 3, 3 T n = 4 / 5).

Auch die Konfidenz der Radiologen im Hinblick auf die Zuordnung zum Modell der Gallengangsanatomie veränderte sich nicht (nativ / KM: Multisection Thin Slice-Sequenz, 1,5 T: n = 11, Median = 1,7 / 1,7, p = 0,453; 3 T: n = 13, Median = 1,7 / 2; p = 0,549; Single Shot Thick Slab-Sequenz 1,5 T: n = 18, Median = 2,3 / 2; p = 0,092; 3 T: n = 15, Median = 2 / 2; p = 0,754).

## **5.4 Quantitative Analyse**

### **5.4.1 Einfluss der Feldstärke auf das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis**

Innerhalb der Multisection Thin Slice-Technik ergaben sich für die Untersuchungen in Geräten unterschiedlicher Feldstärken signifikante Unterschiede im Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis. Die CNR-Werte der 3 T-Datensätze für den CHD, LHD und RHD waren signifikant höher, als die der 1,5 T-Sequenzen (vgl. Tabelle 15). Innerhalb der Single Shot Thick Slab-Technik zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Als Konsequenz wurde die Analyse des CNR-Verhältnisses entsprechend der verschiedenen Feldstärken separiert.

Tabelle 15: Vergleich der CNR-Werte in Abhängigkeit von der Feldstärke (1,5 / 3 T)

		<i>Multisection Thin Slice-Sequenz</i>				<i>Single Shot Thick Slab-Sequenz</i>			
		<b>Nativ</b>		<b>KM</b>		<b>Nativ</b>		<b>KM</b>	
<b>CHD</b>	Feldstärke	1,5	3	1,5	3	1,5	3	1,5	3
	n	21	16	18	15	29	16	20	16
	M	161,2	314,2	166	563,9	123,8	107,2	82,1	117,8
	SD	±134,7	±283,5	±99	±951,9	±113,2	±60,1	±56,7	±101,1
	Median	163	249,7	150,4	241,8	79,9	99,7	62,6	90
	IQR	126,3	150,6	97,9	444,3	106,2	57,1	68,1	53,4
	Teststatistik <i>U</i>	67		60,5		219		118	
	<i>p</i> -Wert	0,002**		0,004**		0,758		0,181	
<b>RHD</b>	M	125,1	269,3	134,8	383,5	80	62,8	51,9	75,4
	SD	±127,1	±353,9	±120,7	±582,6	±123,5	±36,4	±39,1	±90,7
	Median	77,6	177,6	107,9	168,5	38,9	52,2	40,9	59,4
	IQR	84,75	150,73	72,2	272,6	43,5	41,9	37,2	56,6
	Teststatistik <i>U</i>	85,5		73		184,5		134	
	<i>p</i> -Wert	0,011*		0,016*		0,260		0,408	
<b>LHD</b>	M	125,1	173,9	126,4	263,4	82,1	59,9	61	124,4
	SD	±127,1	±104,4	±97,7	±300	±117,8	±60,7	±42,7	±106,1
	Median	77,6	146	116,8	145,8	47	41,7	45,7	94,4
	IQR	84,75	99,3	122,3	183,6	59,6	46,6	60,8	54,4
	Teststatistik <i>U</i>	91		90		213		158	
	<i>p</i> -Wert	0,018*		0,069		0,652		0,949	

#### 5.4.2 Einfluss der Kontrastmittelgabe auf das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis

Die CNR des CHD, RHD und LHD unterschieden sich vor und nach KM-Gabe nicht signifikant (vgl. Tabelle 16). Es zeigten sich insgesamt überwiegend konstante Signalintensitäten des CHD, LHD und RHD vor und nach Kontrastmittelgabe sowohl in der Multisection Thin Slice-Sequenz als auch der Single Shot Thick Slab-Sequenz (vgl. Tabelle 16 und

Tabelle 17). Eine Ausnahme bildet das CNR des CHD in den Single Shot Thick Slab-Sequenzen bei 1,5 T, welches nach KM-Gabe signifikant geringer ist (vgl. Tabelle 16).

Tabelle 16: CNR vor und nach KM-Gabe bei einer Feldstärke von 1,5 T

	<i>Multisection Thin Slice-Sequenz</i> <i>n = 12</i>		<i>Single Shot Thick Slab-Sequenz</i> <i>n = 19</i>		
	<b>nativ</b>	<b>KM</b>	<b>nativ</b>	<b>KM</b>	
<i>CHD</i>	M	191,2	189,6	118,6	85
	SD	±168,9	±103,1	±87	±56,7
	Median	181,3	167,8	116,6	64
	IQR	139,4	82,7	109,2	60,5
	Z	-0,392		-2,455	
	<i>p-Wert</i>	0,695		0,014*	
<i>RHD</i>	M	178,1	158	70,7	53,9
	SD	±184,8	±130,1	±59,5	±39
	Median	119,9	118,9	41,9	41,6
	IQR	79,2	56,5	68,9	39,8
	Z	-0,471		-1,569	
	<i>p-Wert</i>	0,638		0,117	
<i>LHD</i>	M	156,3	145,9	77,3	63,1
	SD	±160,1	±105,3	±54,7	±42,9
	Median	95,6	121,4	56,7	46,1
	IQR	131,2	80,3	54,8	60,7
	Z	-0,078		-1,730	
	<i>p-Wert</i>	0,937		0,084	

Tabelle 17: CNR vor und nach KM-Gabe bei einer Feldstärke von 3 T

		<i>Multisection Thin Slice-Sequenz</i>		<i>Single Shot Thick Slab-Sequenz</i>	
		<i>n = 14</i>		<i>n = 15</i>	
		<b>nativ</b>	<b>KM</b>	<b>nativ</b>	<b>KM</b>
<i>CHD</i>	M	317,8	539,8	103	117,8
	SD	±302,7	±980,5	±59,7	±104,7
	Median	249,7	276,9	98,3	88
	IQR	151	446,3	41	54,6
	Z	-1,287		-0,398	
	<i>p-Wert</i>	0,198		0,691	
<i>RHD</i>	M	279,6	405,9	57,9	74,3
	SD	±378,8	±597,9	±31,7	±93,7
	Median	172,2	198,1	49,9	54,1
	IQR	166,2	274,5	32,4	50,2
	Z	-1,287		-0,767	
	<i>p-Wert</i>	0,198		0,443	
<i>LHD</i>	M	178,3	276,8	59,1	78,3
	SD	±111,4	±306,6	±51,2	±94,4
	Median	149,3	186,25	39,8	40,8
	IQR	117,7	182,7	49,5	81,8
	Z	-1,099		-0,398	
	<i>p-Wert</i>	0,272		0,691	

### 5.4.3 Einfluss der Feldstärke auf das Signal-zu-Rausch-Verhältnis

Die Feldstärke der MRT-Geräte hatte ebenfalls einen Einfluss auf die SNR-Werte. Hier ergaben sich ebenfalls signifikante Unterschiede in Bezug auf die Multisection Thin Slice-Sequenz (vgl. Tabelle 18). Die Auswertung der SNR-Werte vor und nach KM-Gabe erfolgte daher nach getrennten Feldstärken.

Tabelle 18: Vergleich der SNR-Werte in Abhängigkeit von der Feldstärke (1,5 / 3 T)

	<i>Multisection Thin Slice-Sequenz</i>				<i>Single Shot Thick Slab-Sequenz</i>				
	<b>Nativ</b>		<b>KM</b>		<b>Nativ</b>		<b>KM</b>		
Feldstärke	1,5	3	1,5	3	1,5	3	1,5	3	
<i>CHD</i>	N	21	16	18	15	29	16	20	16
	M	16,81	329,8	171	590,1	139	114,8	87,4	124,4
	SD	±138	±294	±102,6	±1002,7	±126,3	±60,7	±57,4	±106,1
	Median	173,7	271,7	154,3	249	88,5	105,8	67,6	94,4
	IQR	127,8	158,3	100,5	446,1	106,6	58,1	69,5	54,4
	Teststatistik Z	64		58		223		118	
	<i>p</i> -Wert	0,001**		0,003**		0,213		0,181	
<i>BF</i>	M	143,5	303,3	155,5	407,3	117,8	89,4	72,5	105,1
	SD	±133,4	±261,6	±136,4	±448,3	±189,1	±73,5	±70,1	±103,2
	Median	113,2	279,8	139,5	211	63,2	66,6	52,7	77,7
	IQR	97,1	142,8	121,7	302,3	55	53,9	54,8	95,5
	Teststatistik Z	56		63		226		127	
	<i>p</i> -Wert	0,001**		0,009**		0,142		0,293	
<i>RHD</i>	M	143,6	284,9	139,8	409,7	95,2	70,4	57,2	82
	SD	±152	±364,7	±124,4	±631,8	±145,5	±37	±39,8	±96,2
	Median	105,5	193,1	111,6	175,3	51,7	63,8	46,9	53,2
	IQR	90,6	160,4	71,43	274,2	46,9	41,2	37,4	79,9
	Teststatistik Z	79		69		193,5		135	

	<i>p</i> -Wert	0,006**		0,009**		0,913		0,426	
<i>LHD</i>	M	132	189,5	131,3	289,6	97,2	67,5	66,3	86,1
	SD	±130,3	±113,6	±101,2	±346,9	±139,7	±50,5	±43,3	±96,2
	Median	85,4	158,1	121,4	156,2	59,1	49,2	50,1	53,2
	IQR	82,3	116,5	122,3	188,9	65,3	48	61,4	79,9
	Teststatistik Z	87		84		216		157	
	<i>p</i> -Wert	0,013*		0,042*		0,379		0,924	

#### 5.4.4 Einfluss der Kontrastmittelgabe auf das Signal-zu-Rausch-Verhältnis

Die statistische Auswertung des SNR-Verhältnisses erfolgte für 27 Fälle in Multisection Thin Slice-Technik und für 35 Fälle in Single Shot Thick Slab-Technik. Es ergab sich innerhalb der Multisection Thin Slice-Sequenz kein signifikanter Unterschied vor und nach KM-Gabe (vgl. Tabelle 19 und Tabelle 20). In den Single Shot Thick Slab-Sequenzen der 1,5 T-Geräte verschlechterte sich der Median in Bezug auf alle anatomischen Strukturen das SNR nach KM-Gabe (vgl. Tabelle 19). Hingegen zeigten sich konstante SNR der nativen und kontrastmittelexponierten Aufnahmen bei Durchführung der Untersuchung an 3 T-Geräten (vgl. Tabelle 20).

Tabelle 19: SNR vor und nach KM-Gabe bei einer Feldstärke von 1,5 T

		<i>Multisection Thin Slice-Sequenz</i>		<i>Single Shot Thick Slab-Sequenz</i>	
		<i>n = 12</i>		<i>n = 19</i>	
		<b>Nativ</b>	<b>KM</b>	<b>Nativ</b>	<b>KM</b>
<i>CHD</i>	M	198,2	194,9	132,4	90,5
	SD	±173,5	±107,7	±93,3	±57,3
	Median	187,9	172,4	131,7	69
	IQR	142,4	84,6	109	60,8
	Z	-0,235		-2,817	
	<i>p-Wert</i>	0,814		0,005**	
<i>BF</i>	M	155,1	176,7	96,2	75,1
	SD	±173	±156,1	±78,1	±71,1
	Median	107,3	157,7	65,2	56,8
	IQR	92,3	120,9	60,5	49,6
	Z	-0,784		-2,133	
	<i>p-Wert</i>	0,433		0,033*	
<i>RHD</i>	M	185,1	163,4	84,6	59,4
	SD	±189,3	±134,8	±66,5	±39,5
	Median	124,6	123,5	55,3	47,7
	IQR	83,3	56,3	71,2	41,1
	Z	-0,549		-2,757	
	<i>p-Wert</i>	0,583		0,006**	
<i>LHD</i>	M	163,3	151,3	91,1	68,5
	SD	±109,7	±109,7	±61,3	±43,4
	Median	126	126	73,7	50,8
	IQR	135,6	82,8	60,5	61,4
	Z	-0,235		-2,616	
	<i>p-Wert</i>	0,814		0,009**	

Tabelle 20: SNR vor und nach KM-Gabe bei einer Feldstärke von 3 T

		<i>Multisection Thin Slice-Sequenz</i>		<i>Single Shot Thick Slab-Sequenz</i>	
		<i>n = 14</i>		<i>n = 15</i>	
		<b>Nativ</b>	<b>KM</b>	<b>Nativ</b>	<b>KM</b>
<i>CHD</i>	M	334,2	621	110,7	124,5
	SD	±314	±1033,2	±60,4	±109,8
	Median	271,7	286,5	105,2	91,9
	IQR	157,9	457,7	41,8	56,6
	Z	-1,224		-0,454	
	<i>p-Wert</i>	0,221		0,650	
<i>BF</i>	M	301,8	427,4	84,7	104,6
	SD	±281	±573,8	±73,6	±106,8
	Median	268,9	243,9	58,4	69,8
	IQR	157,5	315,7	48,7	101,4
	Z	-0,534		-0,341	
	<i>p-Wert</i>	0,594		0,733	
<i>RHD</i>	M	296	433,1	65,6	80,9
	SD	±390,3	±648,9	±32,6	±99
	Median	193,1	205,1	63,1	59,3
	IQR	179	272,6	31,1	51,9
	Z	-1,350		-0,795	
	<i>p-Wert</i>	0,177		0,427	
<i>LHD</i>	M	194,7	304	66,8	85
	SD	±121	±355,3	±52,1	±99,5
	Median	164,5	195,4	48,1	46
	IQR	130	192,1	51,2	81,3
	Z	-1,036		-0,682	
	<i>p-Wert</i>	0,300		0,496	

## 6 Diskussion

Zur Reduktion des Operationsrisikos für den Leberlebendspender wird eine detaillierte präoperative Diagnostik durchgeführt<sup>11</sup>. Im Rahmen dieser hat sich die MRCP zur Darstellung des Gallengangsystems etabliert<sup>4,7</sup>. Eine Vielzahl von Studien (z.B. Mangold/ Cheng/ Lee et al.<sup>54-56</sup>) hat sich bereits mit den Optimierungsmöglichkeiten des Untersuchungsprotokolls (T1-/T2-w Standardsequenzen des Oberbauchs sowie die MRCP-Sequenzen Single Shot Thick Slab und Multisection Thin Slice-Aufnahmen<sup>21</sup>) befasst. Insbesondere der Einfluss des während der MR-Untersuchung des Spenders intravenös verabreichten KM auf die MRCP konnte bisher nicht abschließend geklärt werden.

Im zentralen Interesse dieser Arbeit stand, welchen Einfluss intravenös applizierte unspezifische gadoliniumhaltige Kontrastmittel auf die Bildqualität der MRCP und insbesondere auf die Visualisierung bzw. Bestimmung der anatomischen Variante des Gallengangsystems hat. Die Studienpopulation der Leberlebendspender eignet sich zur Untersuchung des Einflusses der KM-Gabe auf die MRCP, da es sich bei dieser Studiengruppe um lebergesunde Patienten mit nicht erweitertem Gallengangsystem handelt und die MRCP routinemäßig vor und nach KM-Gabe indiziert ist. Eine zusätzliche Verlängerung der Untersuchungszeit war daher nicht notwendig.

In Abhängigkeit der Ergebnisse war eine Empfehlung zum Untersuchungszeitpunkt (vor oder nach Gabe des Kontrastmittels) angestrebt. Hierzu wurde eine qualitative und quantitative Analyse (vgl. Abschnitte 4.5 und 4.6) der Bilddatensätze der Leberlebendspender durchgeführt. Drei Radiologen bewerteten die einzelnen MRCP-Sequenzen mittels standardisiertem Auswertungsbogen und betrachteten die verblindeten Bilddatensätze in randomisierter Reihenfolge. Mittels ROI-Messungen konnten die SNR- und CNR-Werte bestimmt und verglichen werden. Der OP-Bericht galt als Referenzstandard.

## **6.1 Bildqualität und Erkennbarkeit anatomischer Varianten in Abhängigkeit von Kontrastmittelexposition und Sequenz**

### **6.1.1 Hohe Bildqualität und hoher Visualisierungsgrad des Gallengangsystems vor und nach Kontrastmittelgabe**

Zur Bestimmung der anatomischen Variante sind eine hohe Bildqualität bzw. eine genaue Sichtbarkeit der Verzweigungen des biliären Systems von großer Bedeutung. Kinner et al. postulieren, dass sich zur Identifikation der intrahepatischen Gallengänge bei lebergesunden Patienten (Leberlebendspendern) insbesondere die 3D T2 TSE- und Single Slab 3D TSE-Sequenzen mit MIP eignen. Die nächst geeignetsten Sequenzen stellen die 2D MRCP Thick Slab HASTE-Sequenzen dar und können ergänzend angefertigt werden<sup>18</sup>.

Insgesamt zeigt sich in der hier durchgeführten Arbeit eine hohe Bildqualität vor und nach Kontrastmittelgabe in allen MRCP-Sequenzen, ohne dass eine wie die von Kinner et al. durchgeführte Favorisierung oder Priorisierung der MRC-Techniken möglich wäre. Die Mediane in der Bewertung der Bildqualität der verschiedenen anatomischen Strukturen sind nahezu konstant. Die Sichtbarkeit der kleinvolumigen Gallengänge (insbesondere IGG) verbesserte sich nach KM-Gabe geringfügig, jedoch nicht signifikant. Dies entspricht den Ergebnissen vorangegangener Studien zur MRCP nach intravenöser Applikation von Magnevist®, einem ebenfalls gadoliniumhaltigen KM, in denen die Sichtbarkeit des biliären Systems vor und nach KM-Gabe konstant oder in Bezug auf den CHD und Pankreashauptgang sogar verbessert erschien<sup>49,50</sup>. In beiden Studien fiel eine Reduktion von Hintergrundsignalen angrenzend der untersuchten biliären Strukturen bzw. von Überlagerungen durch das Blutgefäßsystem nach Kontrastmittelgabe auf (vgl. diesbezüglich auch Abschnitt 6.1.3). Eine Verbesserung der Visualisierung intrahepatischer Gallengänge insbesondere in den dünnenschichtigen Sequenzen im Rahmen der hier durchgeführten Evaluation, Kinner et al. Ergebnisse bestätigend, lässt sich entsprechend z.B. dadurch erklären, dass die Überlagerungen durch hyperintense Strukturen durch die Aufnahmetechnik der Blockaquisition die Auswertung eher einschränken als innerhalb der dünnenschichtigen Aufnahmen<sup>49,57,58</sup>. In der Multisection Thin Slice-Sequenz haben die bewertenden Radiologen zudem die Möglichkeit, die Gallengänge genau nachzuverfolgen. Dies ist während der Single Shot Thick Slab-Sequenz nicht möglich, sodass die einzelnen Strukturen weniger differenziert betrachtet werden können.

Erfreulicherweise können in beinahe allen Sequenzen sowohl vor als nach Kontrastmittelgabe die intrahepatischen Gallengänge bis zum 2. Verzweigungslevel erkannt werden. Dies ist für das chirurgische Vorgehen von großer Bedeutung. Zum einen ist die Gallenleckage als am häufigsten auftretende Komplikation der Leberlebendspende in der Mehrzahl der Fälle auf eine Verletzung der großen Gallengänge zurückzuführen und zum zweiten ist ein chirurgischer Verschluss (mittels Clipping) von Gallengängen mit größerem Kaliber (bis ca. zum 2. Verzweigungslevel) einfacher möglich<sup>59,60</sup>.

Insgesamt können wir bestätigen, dass die MRCP eine geeignete Methode ist, sowohl in nativer als auch kontrastmittelexponierter Durchführung eine OP-Planung mit hoher Bildqualität und guter bis sehr guter Beurteilbarkeit des Gallengangsystems bis zum 2. Verzweigungslevel zu ermöglichen.

### **6.1.2 Hohe Konfidenz in der Beurteilung der anatomischen Variante vor und nach Kontrastmittelgabe**

In der Literatur wird beschrieben, dass in der durchschnittlichen Population ca. 24-57 % der Menschen eine anatomische Variante des Gallengangsystems besitzen<sup>56,61</sup>. So ist es nicht überraschend, dass in dieser Studie ebenfalls ein hoher Anteil abweichender anatomischer Verhältnisse auftritt.

Die Häufigkeitsverteilung entspricht im Wesentlichen den Aussagen der Literatur: Die anatomische Variante 1, die in der Literatur mit einem Auftreten von 60% beschrieben ist<sup>4,21</sup>, wurde in dieser Studie mit einem Anteil von bis zu 61,8 % (Multisection Thin Slice-Sequenz, nativ) von den Radiologen genannt (vgl. Kapitel 5.3.4). Bei dieser mündet der rechte posteriore Ast (RPSD) in den rechten anterioren Ast (RASD). Die die Vereinigung bildet den rechten Gallenhauptgang (RHD), welcher im Leberhilus mit dem linken Gallenhauptgang (LHD) konfluiert und den Ductus hepaticus communis ergibt. Es treten keine akzessorischen oder zusätzlichen Gallengänge auf. Überraschenderweise wurde, obwohl in den Vorarbeiten dieser Arbeit zahlreiche Studien verglichen und Meinungen eingeholt wurden, eine chirurgisch relevante Variante (vgl. Kapitel 5.3.4) von dem angewandten Modell (vgl. Abbildung 5) nicht erfasst. Diese wurde dementsprechend nachträglich zum Modell hinzugefügt.

Um eine leberchirurgische OP-Planung zu vervollständigen- wie in diesem Fall im Rahmen einer Leberlebendspende- ist das Erkennen der anatomischen Variante des biliären Systems

erforderlich. In dieser Studie konnten die Varianten im Vergleich zum OP-Befund nativ insgesamt zu durchschnittlich 62,9 % und nach KM-Gabe zu 57,6 % erkannt werden. Dies kann als gutes Ergebnis gewertet werden, wenn man bedenkt, dass nur 25 von 41 OP-Berichten die Anatomie allgemein detailliert beschreiben. War die Beschreibung der Anatomie ausreichend, wurde von den Chirurgen häufig, je nach Art der Leberspende (linkslateral, linke / rechte Hemihepatektomie), ausschließlich die zu operierende Seite des biliären Systems beschrieben – in 19 der 41 Berichte wurde nur eine Seite näher beschreiben. Eine vollständige intraoperative Cholangiographie oder Sondierung wurde selten durchgeführt. Dies konnte dazu führen, dass Beschreibungen des Berichts nicht zweifelsfrei zur korrekten Zuordnung zum Modell der anatomischen Varianten führten. Innerhalb der Studiengruppe wurde v.a. die linkslaterale Leberlebendspende durchgeführt (vgl. Kapitel 5.1 Tabelle 6). Wurde bei diesen Patienten in den OP-Berichten nur die linke Seite des Gallengangsystems beschrieben, konnte aufgrund von Variationen der rechten Seite nicht zwischen den Modellvariante 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10 bzw. 11 unterschieden werden. In diesem Fall wurde von Modellvariante 1, als am häufigsten auftretende Variante, ausgegangen. Die Betrachtung des rechtsseitigen Gallengangsystems lässt hingegen nur eine eindeutige Zuordnung zu. Mittels MRCP konnte die Anatomie stets in der Gesamtheit betrachtet und zwischen den eben genannten Varianten unterschieden werden.

Aufgrund dieser Einschränkungen des Referenzstandards war der ergänzende Vergleich der Radiologen untereinander bedeutend. Betrachtet man zusätzlich die Konkordanz der drei erfahrenen Radiologen, so zeigt sich eine durchweg hohe Übereinstimmung, welche sich v.a. nach KM-Gabe verdeutlicht (vgl. Abschnitt 5.3.4; Single Shot Thick Slab-Sequenz  $\kappa = 0,729$ ; Multisection Thin Slice-Sequenz  $\kappa = 0,752$ ).

Auch hier muss bedacht werden, dass die Radiologen im Klinikalltag – im Gegensatz zu der Vorgehensweise in dieser Studie – alle Sequenzen in der Zusammenschau betrachten. Etwaige Unklarheiten in der einen Sequenz kann möglicherweise bei Ansicht der zweiten Sequenz beseitigt werden und zu einer eindeutigen Zuordnung der anatomischen Variante führen. In der Literatur wird bereits beschrieben, dass sich die Multisection Thin Slice-Sequenz und die Single Shot Thick Slab-Sequenz ergänzen und im Rahmen der MRCP in Kombination zum Informationsgewinn führen<sup>21,62</sup>. Lim et al. bestätigen in einer Studie über die Visualisierung der Gallengänge in nativen Single Shot Thick Slab-, Multisection Thin Slice- (inklusive MIP-)Sequenzen und 3D-T1-gewichteten kontrastmittelexponierten Sequenzen der MRC bei 33 Leberlebendspendern diese Aussage<sup>59</sup>. Es ist also davon auszugehen, dass eine gemeinsame Betrachtung aller Sequenzen zu einer weiterführenden Übereinstimmung führt. Außerdem

beschreiben Lim et al., dass in vorherigen Studien Probleme der Visualisierung der normal weiten Gallengänge in der Single Shot Thick Slab-Technik der MRCP auftreten können, sodass der Einsatz von MultiHance<sup>®</sup> (Gadobensäure, Gadolinium-BOPTA, Bracco Imaging Deutschland GmbH, Konstanz, Deutschland) und Teslascan<sup>®</sup> (Mangafodipir Trisodium, Mn-DPDP, erst: Amersham Health, Oslo, Norwegen, später: GE Healthcare, Chalfont St. Giles, Großbritannien) die Sichtbarkeit verbessern sollte. Die nativen Multisection Thin Slice- (inklusive MIP-)Sequenzen zeigten sich in der Studie von Lim et al. den anderen in Bezug auf die Identifikation der biliären Variante überlegen: Verbindungen zwischen dem rechten anterioren, posterioren Gallengang sowie LHD und CHD können mit größerer Konfidenz erkannt werden<sup>59</sup>. In unserer Studie war dementsprechend die Konfidenz der Beobachter in Bezug auf die Identifikation der anatomischen Variante in den Multisection Thin Slice-Sequenzen inkl. MIP geringfügig höher als in den Single Shot Thick Slab-Sequenzen. Die beste Bildqualität wurde durch Lim et al. hingegen nach Einsatz hepatobiliärer Kontrastmittel beschrieben (für eine weiterführende Diskussion zu hepatospezifischen Kontrastmitteln vgl. 6.4.3). Sie stellten fest, dass MultiHance<sup>®</sup> erst 1h nach Applikation in den Gallengängen nachweisbar ist. Teslascan<sup>®</sup> ist jedoch mittlerweile in einigen Regionen – z.B. Nordamerika – schon nicht mehr erhältlich. Eine Kombination der 2D- und 3D-Sequenzen (nativ und nach KM-Gabe) könne zur richtigen Information führen<sup>59</sup>.

### **6.1.3 Reduktion von Bildartefakten in der kontrastmittelexponierten MRC**

Die MRCP-Sequenzen zeigten sich besonders anfällig für Bewegungsartefakte. Überraschenderweise konnte sowohl in den Multisection Thin Slice-Sequenzen und Single Shot Thick Slab-Sequenzen nach Kontrastmittelgabe eine signifikante Abnahme dieses Einflussfaktors festgestellt werden. Das Auftreten der Bewegungsartefakte beeinflusst die Konfidenz der Radiologen negativ (vgl. Kapitel 5.3.6). Die Bewegungsartefakte werden vor allem durch die irreguläre oder eine für das Protokoll inkompatible Atmung der Patienten bzw. die Inspirations- und Expirationsbewegung des Diaphragmas verursacht<sup>63,64</sup>. Einerseits ist interessant, dass sowohl während der Blockakquisition (Atemmanöver), als auch während der dünn-schichtigen Aufnahme (Atemtriggerung) diese Artefakte gleich häufig auftreten. In der Literatur hingegen wird die Single Shot Thick Slab-Sequenz in Bezug zu Bewegungsartefakten für weniger anfällig beschrieben<sup>29</sup> Eventuell wäre eine genauere Instruktion der Patienten zur weiteren Reduktion dieser Störquellen notwendig. Da es sich um gesunde Patienten handelt, sollte es den Patienten möglich sein, die Luft dementsprechend lang anzuhalten. Die Aufnahme

der Multisection Thin Slice-Sequenz funktioniert jedoch über Atemtriggerung, genauer durch die maschinelle Beobachtung der Thoraxexkursion. Ein gleichmäßiger, ruhiger Atem seitens des Patienten ist eine Grundvoraussetzung, da nur so die Bewegungen vorausberechnet werden können. Eine Abnahme von Atemartefakten könnte einerseits durch einen Lerneffekt im zweiten Durchgang eintreten. Der Patient hat das Atemanhalten bzw. die gleichmäßige Atmung während der nativen Aufnahme kennengelernt und „trainiert“. Andererseits könnte die Aufnahme nach KM-Gabe dem Patienten von größerer Bedeutung sein, sodass er sich intensiver anstrengt. Darüber hinaus wäre es auch möglich, dass der Patient sich während der Untersuchung beruhigt und somit regelmäßiger atmet.

Da in dieser Studie Bewegungsartefakte häufig zu verzeichnen sind und die Bildqualität maßgeblich negativ beeinflussen, wäre es interessant herauszufinden, wie man diese, z.B. durch neuartige oder beschleunigte Triggertechniken, minimieren könnte. Pinho et al. beschreiben eine Verbesserung durch Optimierung des Untersuchungsprotokolls mit abgestimmter KM-Gabe und Aufnahmezeitpunkt sowie Ateminstruktionen<sup>65</sup>.

Studien, welche sich ausschließlich mit dem Auftreten von Atemartefakten nach intravenöser Gabe *unspezifischer* KM bzw. dem Vergleich unspezifischer und *leberspezifischer* KM innerhalb der MRCP befassen, existieren unseren Wissens nach bisher nicht. Im Gegensatz dazu ist das Auftreten von Bewegungsartefakten durch Atemunregelmäßigkeiten unmittelbar nach KM-Applikation *hepatospezifischer* intravenöser Kontrastmittel (Primovist®/Eovist®) in den Sequenzen der arteriellen Phase in der Literatur weitreichend bekannt und diskutiert<sup>63,64,66</sup>. In der Arbeit von Luetkens et al. wurde kein Unterschied in der Häufigkeit von Atemartefakten im Vergleich der Kontrastmittel Primovist® und Gadovist® im Rahmen von MRT-Untersuchungen des Oberbauchs festgestellt<sup>64</sup>. Insgesamt trat in dieser Studie die transiente Dyspnoe nach Primovistgabe mit 6 % im Vergleich zur weiteren Literatur (17 %) seltener auf. Dies ist vermutlich damit begründet, dass Luetkens et al. die Standarddosis und die in anderen aufgeführten Studien höhere Dosen von Primovist® verwendeten. Außerdem wurden die Aufnahmen in Endexpiration und nicht in der für Bewegungsartefakte anfälligen Endinspiration durchgeführt. Die vermehrten Atemartefakte im Zuge einer Kontrastmittelapplikation können nach Aussagen Luetkens durch unregelmäßige Atmung aufgrund für die KM-Gabe typisch auftretende Sinneswahrnehmungen, wie Temperaturempfinden, metallener Geschmack und der gleichzeitigen und überfordernden Konfrontation des Atemmanövers erklärt werden. Irreguläre Atemzüge führen auch in der Technik der Atemtriggerung zu Bewegungsartefakten. Des Weiteren gab es in der Studie von Luetkens et al. einen geringen Anteil (< 2 %) von

Untersuchungen mit starken Atemartefakten, welche den diagnostischen Wert der Aufnahmen maßgeblich einschränkten und vermutlich nach milden allergoiden Reaktionen auftraten – eine Differenzierung, ob diese nach Gabe von Primovist® oder Gadovist® zu verzeichnen waren, wurde nicht getätigt. Insgesamt traten Atemartefakte im Allgemeinen häufiger bei der älteren Patientenpopulation auf<sup>64</sup>.

Die gegensätzlichen Ergebnisse, die Abnahme der Atemartefakte nach KM-Gabe, die in der hier vorgestellten Arbeit aufgezeichnet werden konnte, könnten damit erklärt werden, dass die MRCP-Sequenzen mit zeitlichem Abstand zur arteriellen Phase akquiriert und/ oder dass unspezifische KM, bei denen das Auftreten von Atemunregelmäßigkeiten bislang nicht beobachtet wurde, angewendet werden.

Weitere Einflussfaktoren wie Überlagerungen durch hyperintense Strukturen treten nach KM-Gabe im Vergleich zur nativen Technik, wie auch von Takahashi et al. beschrieben<sup>49</sup>, seltener auf (vgl. Kapitel 5.3.5). Überlagernde hyperintense Signale im Bildausschnitt einer MRCP werden im Allgemeinen zum Beispiel durch Flüssigkeitssignale im Magen-Darm-Trakt oder Signale des Gefäßsystems verursacht. Das im Rahmen dieser Studie durchgeführte Protokoll enthält die Applikation eines oralen Signalmanipulators, welcher bereits vor der nativen MRCP von dem Patienten eingenommen wird. Ein Unterschied in der Bewertung vor und nach Kontrastmittelgabe ist demnach am ehesten auf eine veränderte Signalgebung des Gefäßsystems, genauer einer Wirkung des Kontrastmittels innerhalb des Gefäßsystems, und nicht auf Signale aus dem Magen-Darm-Trakt zurückzuführen (vgl. Abbildung 15). Nur selten traten Zysten auf, die gut abgrenzbar waren und nur zu geringen Überlagerungsartefakten führten. Die Überlagerung durch Gefäßstrukturen wurde in dieser Arbeit in nahezu gleichen Anteilen in den Multisection Thin Slice- und Single Shot Thick Slab-Sequenzen verzeichnet. Im Vergleich dazu beschreiben Yamashita et al., dass vor allem in der Single Shot Thick Slab-Sequenz Gefäßartefakte auffallen und so zu erschwerter Diagnostik führen<sup>57</sup>. Die Reduktion von Gefäßsignalen der Lebervenen mit entsprechend langsam fließendem Blut, wurde bereits in Bezug auf die Single Shot Thick Slab-Sequenz sowie dem Einsatz von Magnevist® und auch leberspezifischen KM beschrieben<sup>49,54,57,58</sup>. Interessanterweise verbessert sich die Konfidenz der radiologischen Betrachter in der hier durchgeführten Studie in der Single Shot Thick Slab-Sequenz von einem Median von 2,33 auf 2 nach KM-Gabe, was sich in Zusammenschau mit dem optischen Bildeindruck und der vorliegenden Literatur gut durch die Reduktion der Gefäßartefakte erklären lässt und einen positiven Effekt des Kontrastmittels nahelegt. Auch interessant ist, dass die Radiologen durch die Überlagerung durch Gefäßsignale stärker

beeinflusst werden als durch das Auftreten von Bewegungsartefakten (vgl. Kapitel 5.3.6). Zusammenfassend führt die Kontrastmittelgabe zu keiner Verschlechterung der Sichtbarkeit der biliären Gangstrukturen und verbessert tendenziell die Bildqualität der MRCP durch die Reduktion von Überlagerungsartefakten durch intrahepatische Gefäße.

Suszeptibilitätsartefakte und Rekonstruktionsartefakte wurden in dieser Studie selten durch die bewertenden Experten vermerkt und es zeigte sich kein Unterschied vor und nach KM-Gabe. Im Hinblick auf die Fragestellung der Studie kann die Annahme, dass Suszeptibilitätsartefakte durch den Einsatz von KM während der MRCP gehäuft auftreten, nicht bestätigt werden. Anders als die Beobachtung durch Kanematsu et al. (vgl. 6.4.3)<sup>50</sup>. Aufgrund des seltenen Auftretens wurde auf den Vergleich der Konfidenz der Betrachter verzichtet.

## **6.2 Zusammenfassung und Interpretation der quantitativen Ergebnisse**

Quantitativ lassen sich das SNR und CNR berechnen. Das SNR beschreibt die Stärke des Nutzsignals in Bezug auf das Hintergrundrauschen, entsprechend der Sichtbarkeit des Signals der gewünschten Struktur. Das CNR hingegen beschreibt den Kontrast der Nutzsignale verschiedener Strukturen (z.B. Leberparenchym vs. Gallengänge) im Vergleich zum Hintergrundrauschen, entsprechend der Abgrenzbarkeit der Strukturen untereinander. Beides sind demnach Marker der Bildqualität. Desto höher das SNR und CNR desto besser die Sichtbarkeit der einzelnen Struktur bzw. der Kontrast zu anderen Strukturen.

### **6.2.1 Konstante CNR-Werte vor und nach Kontrastmittelgabe**

Die Werte des CNR unterschieden sich in dieser Studie vor und nach KM-Gabe überwiegend nicht signifikant. Hier wäre ein Unterschied durch etwaig vermehrt oder vermindert auftretende intrahepatische Gefäßartefakte zu erwarten.

Interessanterweise zeigt sich in dieser Studie, dass die CNR nach KM-Gabe bei einer Feldstärke von 1,5 T in der Mehrheit der Fälle konstant bleibt und lediglich in vereinzelten Fällen ansteigt. Bei 3 T hingegen steigt das CNR – jedoch insgesamt nicht signifikant – in der Multisection Thin Slice-Sequenz durchweg nach KM-Gabe an. Die geringeren Gefäßartefakte könnten die verbesserten CNR erklären. Ein signifikanter Unterschied ist möglicherweise nicht nachzuweisen, da im Rahmen der hier angewandten Methodik die ROI so gewählt, dass sie der anatomischen Strukturen möglichst genau entsprechen und die ROI des Leberparenchyms keine

größeren Gefäße oder Gallengänge inkludiert (vgl. 5.3.5 und Kapitel 4.6). Die gemessenen Werte spiegeln somit nicht die visuellen Eindrücke der Radiologen (vgl. 6.4.4) wider. Takahashi et al. bestätigen bzw. ergänzen die Ergebnisse dieser Studie. Sie konnten einen signifikanten Unterschied in Hinblick auf das Nutzsignal, bei gering abweichender Methodik (Berechnung einer SI-Ratio (SI CHD/SI Leber) statt des CNRs vor und nach Anwendung des Kontrastmittels Magnevist®), in der Single Shot Thick Slab-Sequenz nach KM-Applikation nachweisen (vgl. Kapitel 6.1). Sie führen diese Verbesserung der Bildqualität ebenfalls auf die Abnahme des Signals des Blutgefäßsystems zurück<sup>49</sup>. Ähnliche Erkenntnisse veröffentlichen auch die Autoren Kanematsu et al. 2002 in ihre Studie mit Erkenntnissen bzgl. des Kontrastmitteleinflusses inklusive eines steigenden CNR in den KM-exponierten Sequenzen. Betrachtet wurden die an 1,5 T MRT-Geräten erstellten Thick-Section Half Fourier Rapid Acquisition Sequenzen von 50 Patienten mit suspekten pankreatikobiliären Erkrankungen vor und nach KM-Gabe mit Magnevist®. Die Signalintensität der Gallenblase, des CHDs und Pankreasgangs sank nach KM-Gabe, jedoch stiegen die CNR an. Die qualitative Visualisierung des biliären Systems war vor und nach KM-Gabe recht konstant, die Visualisierung der Hintergrundstrukturen und des Nierenbeckens sanken signifikant. Vergleichbare Ergebnisse wurden auch mit einem in vitro Modell erreicht. Eine bessere Visualisierung und überwiegend gesteigerte CNR nach KM-Gabe werden folgendermaßen erklärt: Gadoliniumhaltige KM verkürzen T1, T2 und T2\* und senken die Signalintensität der Bereiche, die das KM aufnehmen (vaskuläres System und Extrazellularraum). Die Stärke der Reduktion der Signale hängt von der KM-Konzentration der Struktur ab. Die Reduktion der Signalintensität der Hintergrundstrukturen wird durch die verkürzte T2-Relaxationszeit der extrazellulären Flüssigkeit erreicht. Außerdem wird das Magnetfeld lokal gestört (T2\*-shortening Effekt). Die Signalintensitätsabnahme im CHD wird durch Suszeptibilitätsartefakte des in der Nähe liegenden portalen Systems erklärt<sup>50</sup>. Letztere wurden in dieser Studie in der qualitativen Analyse vor und nach KM-Gabe in gleichem Maße beobachtet. Da die CNR-Werte konstant blieben, oder anstiegen können mit den Ergebnissen somit das vermehrte Auftreten der Suszeptibilitätsartefakte nicht bestätigt werden (vgl. Abschnitt 6.1.3).

In der Literatur wird beschrieben, dass sich unabhängig der Feldstärke signifikant höhere SNR und CNR der Multisection Thin Slice-Sequenz im Gegensatz zur Single Shot Thick Slab-Sequenz ergeben<sup>57</sup>. Dies stimmt mit unseren Ergebnissen überein und kann durch die Aufnahmetechnik nachvollzogen werden (vgl. Kapitel 3.2.3). Qualitativ konnten Ernst et al. eine bessere Bildqualität der Single Shot Thick Slab-Sequenzen gegenüber der MIP feststellen. Die

kurze Aufnahmezeit der Single Shot Thick Slab-Sequenz führt zu weniger Bewegungsartefakten und es ist keine Rekonstruktion notwendig. Allerdings beschreiben sie in der Single Shot Thick Slab-Sequenz das Auftreten von Gefäßstrukturen, die in der MIP nicht sichtbar waren<sup>58</sup>.

### **6.2.2 Abfall der SNR-Werte nach Kontrastmittelgabe in der MRC in 1,5 T**

Das SNR unterschied sich innerhalb der Multisection Thin Slice-Sequenzen vor und nach KM-Gabe nicht signifikant. Gleiche Ergebnisse zeigten auch Takahashi et al. mit Magnevist<sup>®49</sup>. Auch das SNR der Single Shot Thick Slab-Sequenz an 3 T-Geräten bleibt nach KM-Gabe konstant. Hingegen sinkt das SNR der Single Shot Thick Slab-Sequenz bei 1,5 T-Geräten nach KM-Gabe für alle untersuchten Strukturen signifikant ab. Dies ist bei gleichbleibendem SD des Hintergrunds auf eine Abnahme der Signalintensität der anatomischen Strukturen nach KM-Gabe zurückzuführen. Es wäre möglich, diese Veränderung – entsprechend der Aussagen Kanematus et al. (vgl. Abschnitt 6.2.1) – mit einer Zunahme der Suszeptibilitätsartefakte durch die angrenzenden portalen Gefäßstrukturen zu begründen. Allerdings konnte qualitativ weder eine Zunahme dieser Artefakte nach KM-Gabe beschrieben noch eine Beeinflussung der subjektiven Bildqualität beobachtet werden. Auch wäre das Auftreten laut einiger Autoren eher bei höherer Feldstärke zu erwarten<sup>67</sup> – hier betrifft es jedoch lediglich die Sequenzen bei 1,5 T. Dieses Ergebnis ist sowohl qualitativ, als auch bei höherer Feldstärke nicht reproduzierbar. Des Weiteren würde die Aufnahme des Kontrastmittels in das biliäre System eine Signalintensitätsabnahme herbeiführen. Eine biliäre Sekretion für die angewandten KM ist nicht bekannt (vgl. Abschnitt 3.3.2) und würde unabhängig der Feldstärke zu geringeren Signalintensitäten innerhalb der Multisection Thin Slice- und Single Shot Thick Slab-Sequenz führen. Dies kann durch die weiteren Ergebnisse dieser Studie widerlegt werden.

### **6.3 Einfluss der Feldstärken auf die qualitative und quantitative Analyse**

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns konnte kein Einfluss auf die Durchführung der MRT-Untersuchung ausgeübt werden. Daraus resultiert, dass die Evaluation zur Leberlebenspende je nach Verfügbarkeit im klinischen Alltag sowohl mit Bilddaten, die an 1,5 aber auch 3 T Geräten akquiriert wurden, stattfand. Laut Kinner et al. gilt die MRCP an 1,5 T als Goldstandard, da sie keine Unterschiede in Bezug auf die Visualisierung des Gallengangsystems feststellen konnten<sup>18</sup>. In dieser Studie hingegen konnten Unterschiede festgestellt werden. Innerhalb der qualitativen Auswertung der allgemeinen Bildqualität (vgl. 5.3.8) hat die

Feldstärke lediglich auf die native Single Shot Thick Slab-Sequenz einen signifikanten Einfluss zu Gunsten der Durchführung der Untersuchung an 3 T Geräten.

Für die quantitative Analyse zeigen sich zusammenfassend höhere CNR- und SNR-Durchschnittswerte bei höherer Feldstärke (3 T im Vergleich zu 1,5 T) mit signifikanten Unterschieden in der Multisection Thin Slice-Sequenz (vgl. Kapitel 5.4.1 und 5.4.3).

Bereits in mehreren Studien wurde nachgewiesen, dass eine Feldstärke von 3 T innerhalb der MRCP zu einer verbesserten Bildqualität und höherer örtlichen Auflösung führt<sup>68,69</sup>. Dies wird in unserer Studie in Bezug auf das SNR und CNR innerhalb der Multisection Thin Slice-Sequenz quantitativ bestätigt. Signifikant höhere CNR konnte die Literatur mitunter für den DHC, RHD und LHD innerhalb von 3D TSE-, HASTE- und RARE-Sequenzen beschreiben. Dieses Ergebnis wird von den Autoren damit erklärt, dass durch die höhere Feldstärke von 3 T doppelt so viele Wasserprotonen angeregt werden und sich so die Signalintensität der Strukturen erhöht<sup>70</sup>. Bei gleichbleibendem SNR ist somit eine verbesserte Signalintensität und höhere räumliche Auflösung möglich<sup>71</sup>.

O'Regan et al. beschreiben zusätzlich zu den quantitativen Ergebnissen dieser Studie darüber hinaus eine verbesserte Bildqualität durch den Einsatz von 3 T Geräten. Ein Vergleich der Sequenzen (axiale HASTE und koronare Thick Slab 2D TSE) mittels Bewertung der Sichtbarkeit verschiedener anatomischer Strukturen (6-Punkteskala bei 10 Patienten) zeigt eine signifikant bessere Visualisierung bei einer Feldstärke von 3 T statt 1,5 T<sup>72</sup>. Auch durch Merkle et al. konnte ein qualitativer Unterschied in Bezug auf die Durchführung an 3 T Geräten festgestellt werden: Der RHD wurde in den 3D TSE-Sequenzen besser visualisiert und die Konfidenz der drei Radiologen bzgl. der Sichtbarkeit der einzelnen anatomischen Strukturen stieg an<sup>70</sup>. Kim et al. konnten eine nicht signifikante aber um 7,4 - 8,4 % verbesserte Erkennbarkeit der anatomischen Variante nach KM-Gabe beschreiben<sup>73</sup>. Weitere Autoren beschreiben, dass die Feldstärke keinen Einfluss in Bezug auf die Visualisierung des Gallengangsystems hat<sup>18</sup>. Gegen eine Durchführung der MRT-Untersuchung an 3 T Geräten spricht, dass in den qualitativen Analysen das gehäufte Auftreten von diaelektrischen Effekten und Suszeptibilitätsartefakten beschrieben wird<sup>69</sup>. Die Zunahme von Suszeptibilitätsartefakten, auch wenn es sich um eine sehr kleine Stichprobe handelt, lässt sich in unserer Studie nicht bestätigen (vgl. Abschnitt 5.3.8). Auch andere Studien konnten (in Bezug auf allgemeine abdominelle MRT-Sequenzen z.B. T2-w TSE Sequenzen) keine Zunahme dieser Artefakte verzeichnen<sup>69,74</sup>.

Die MRCP ist häufig ein Teil eines umfassenden Leber-MRT-Protokolls, in dem nicht nur das Gallengangsystem, sondern auch Leberparenchymauffälligkeiten beurteilt werden sollen. Um diese zu identifizieren, ist die Durchführung der gesamten Untersuchung bei lebergesunden Patienten an 3 T Geräten, aufgrund der höheren örtlichen Auflösung<sup>71</sup> und somit vermutlich leichter Identifikation fokaler Leberläsionen, zu erwägen. Da der Einsatz von 3 T Geräten auch in Bezug auf die MRCP zu keiner schlechteren Visualisierung führt und nach unseren Ergebnissen diese sogar verbessert, ist die Durchführung an 3T-Geräten auch für eine MRCP möglich.

## **6.4 Limitationen der Studie**

### **6.4.1 Allgemeine methodische Einschränkungen im Rahmen des retrospektiven Studiendesigns**

Wie im Rahmen klinischer retrospektiver Studien häufig zu vermerken, zeigt sich die größte Einschränkung der hier durchgeführten Studie in der kleinen Studienpopulation. Einerseits ist es von Vorteil, dass die Einschlusskriterien sehr spezifisch gewählt wurden. So konnte davon ausgegangen werden, dass das Patientengut sehr ähnliche Eigenschaften mit sich bringt. Andererseits erschwert die geringe Anzahl der Studienteilnehmer, eine eindeutige Gesamtaussage treffen zu können. Insgesamt ist die Leberlebendspende, im Vergleich zu anderen abdominellen chirurgischen Eingriffen in Deutschland ein eher seltener Eingriff und lässt auch mit der lang gewählten Einschlusszeit (2010 - 2017) keine größere Population zu. Vergleichbare Projekte in der Literatur umfassen ebenfalls eine ähnlich geringe oder noch kleinere Größe der Studienpopulation<sup>18,59</sup>. Andere Indikationen waren für diese retrospektive Studie nicht verfügbar, da die aufwendige Untersuchung in Verbindung mit unspezifischem KM und dem intraoperativen aufwendigen Vorgehen mit Cholangiographie und Sondierungen ausser bei Leberlebendspendern eher unüblich sind. In einer zukünftigen Studie wäre eine Auswahl eines größeren Patientenkollektivs möglich, indem die Patientenauswahl nicht über das chirurgische Verfahren, sondern über den klinischen Status erfolgt. Patienten, die eine kontrastmittelgestützte MRT-Untersuchung anderer Körperregionen erhalten und als lebergesund gelten, könnten durch eine Erweiterung des Untersuchungsprotokolls zusätzlich angefertigte MRCP-Sequenzen erhalten. Den Patienten würde kein gesundheitlicher Schaden entstehen. Lediglich die Untersuchungszeit würde sich um ca. 15 min verlängern.

Aufgrund der kleinen Studiengruppe wurden - bezogen auf einzelne Studienparameter, wie der Kontrastmittelsorte, der Gerätetyp und der Gerätefeldstärke (1,5 T und 3 T) - in der qualitativen Analyse eine zusammenführende Gruppenbetrachtung vorgezogen. Der Großteil der Patienten erhielt das KM Gadovist<sup>®</sup>. Unter der Annahme, dass sich die Wirkweise der anderen unspezifischen KM (Dotarem<sup>®</sup> und Vasovist<sup>®</sup>) in Bezug auf die MRCP physikalisch nicht relevant von der von Gadovist<sup>®</sup> unterscheidet (vgl. Kapitel 3.3.2)<sup>35</sup>, wurden die KM zusammengefasst ausgewertet. Jedoch kann ein unterschiedliches Verteilungsmuster der KM nicht völlig ausgeschlossen werden. Auch die Benutzung verschiedener MRT-Geräte zur Bildgebung der Leberlebenspender ließ sich über den langen Einschlusszeitraum nicht vermeiden.

#### **6.4.2 Limitationen der qualitativen Analyseverfahren und erschwerte Visualisierung der Gallengänge**

Die ausgewählten radiologischen Experten sind unterschiedlich weit mit ihrer Ausbildung bzw. Berufserfahrung. Im Vergleich zu den meisten themengleichen Studien wurden in dieser Studie 3 Radiologen befragt. Prinzipiell wäre es möglich, anstatt drei Einzelwertungen der Radiologen zu sammeln und nachträglich zusammen zu fassen, ein Konsensverfahren zu wählen. Hier ist jedoch anzunehmen, dass die Meinung eines Radiologen z.B. hierarchisch höherer Stellung, anstelle einer unabhängigen Meinung, häufiger gewählt wird. Je nach Studiendesign (insbesondere in Hinblick auf die Auswahl der Experten) ist diese Option abzuwägen.

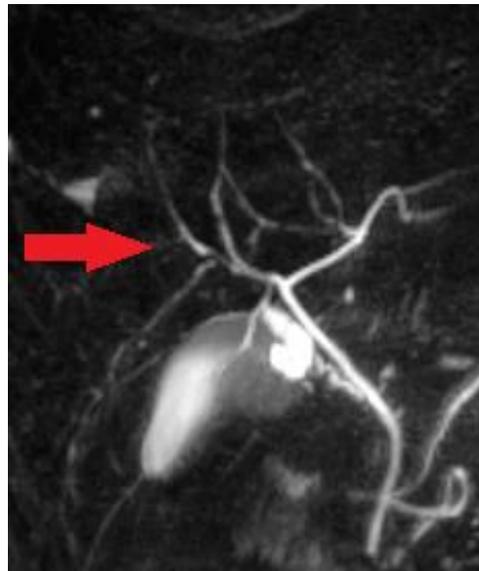
Der Referenzstandard ist, wie bereits in Abschnitt 6.1.2 beschrieben, in seiner Aussagekraft limitiert. Die Berichte sind außerdem zum Teil zeitversetzt zu der OP geschrieben worden, sodass Informationen verloren gegangen sein könnten. Da zum Vergleich auch die Konkordanz der Radiologen in Bezug auf die Zuordnung der anatomischen Variante berechnet wurde, konnten die Ergebnisse in Zusammenschau (Vergleich mit Referenzstandard und den 3 Radiologen) dennoch ausreichend interpretiert werden. Hilfreich war hierbei die Anzahl der Radiologen, die die Expertenmeinung bildeten. In einer zukünftigen Studie könnte die Aussagekraft des Referenzstandards durch eine standardisierte Durchführung einer vollständigen intraoperativen Cholangiographie und Erfassung der anatomischen Variante durch Aushändigen eines Auswertungsbogens an den chirurgischen Kollegen erfolgen.

### 6.4.3 Erschwerte Visualisierung der Gallengänge

Entsprechend der physiologischen Konfiguration des Gallengangsystems junger volljähriger, lebergesunder Patienten (mittleres Alter 35 Jahre und 6 Monate) fiel während der Studiendurchführung auf, dass ein Teil der Patienten ein filigranes intrahepatisches Gallengangsystem aufwies. In einigen Fällen erschwerte dies die Zuordnung der anatomischen Variante. Der Einschluss in den Evaluationsprozess machte eine ursächliche Erkrankung der Leber oder des biliären Systems, wie bspw. Tumore, Leberzirrhose oder eine primär sklerosierende Cholangitis, höchst unwahrscheinlich. Cheng et al. instruierten die Patienten vor der MRCP 6 h zu fasten, sodass die Gallengänge gut gefüllt sind<sup>55</sup>. Dies ist auch Teil unseres Protokolls. Jedoch kann es bei mangelnder Compliance der Patienten zu Füllungsstörungen kommen. Als andere mögliche Erklärung für den visuellen Eindruck wenig gefüllter bei v.a. großkalibrigen oder dilatierten Gallengängen beschreibt die Gruppe um David 1998, dass Flussartefakte in der Single Shot Turbo Spin Echo-Sequenz zur optischen Täuschung führen können<sup>75</sup>. Kanematsu et al. beschreiben eine veränderte Visualisierung der Gallengänge, die sie z.B. durch das Auftreten von Suszeptibilitätsartefakten, die durch mit KM verdünnten Blut im Gefäßsystem oder durch Aufnahme von KM in die Wände des Gangsystems erklärt werden können<sup>50</sup>. Auf eine quantitative oder qualitative Erfassung der Visualisierung der Diameter des biliären Systems wurde in dieser Studie verzichtet. Eine Auswertung bzgl. der Ausprägung von Suszeptibilitätsartefakten durch Kalibermessung der Gallengänge zur Einordnung in die Literatur konnte daher nicht stattfinden. Jedoch spiegelte sich das vermehrte Auftreten von Suszeptibilitätsartefakten insbesondere nach KM-Gabe in der qualitativen Analyse nicht wider.

In der Literatur wird eine bessere Visualisierung der filigranen Gallenwege durch leberspezifische KM im Vergleich zu unspezifischen KM im Rahmen von kontrastmittelgestützten MRCP-Sequenzen beschrieben<sup>54,59</sup>. Da in unserer Studie bei 82 - 100 % der Patienten das Gallengangsystem bis zum sektorialen oder segmentalen Verzweigungsgrad identifiziert werden kann, scheint es keine Schwierigkeiten bei dem Auftreten filigraner Gallengänge gegeben zu haben und die Bildgebung mit unspezifischem KM für diese Zwecke ausreichend zu sein. Bei Kindern und Patienten mit bekanntem zartem biliärem System könnte man in Zukunft die Gabe von leberspezifischen KM, wenn die Studienlage weitere Informationen liefert und die Zulassung es erlaubt, erwägen. Ansonsten birgt der Einsatz von leberspezifischer KM laut Literatur einen Vorteil zur Identifizierung von postoperativen Komplikationen, wie einem Galleleck<sup>76</sup>. Aktuell ist aus wirtschaftlicher Sicht die Anwendung

unspezifischer KM kostengünstiger als der Einsatz spezifischer KM<sup>77</sup>. Direkte Vergleiche von leberspezifischen und unspezifischen gadoliniumhaltigen KM innerhalb der MRCP wurden unserer Kenntnis nach noch nicht durchgeführt.



*Abbildung 19: Gering gefüllte Gallengänge bei einem jungen Leberlebenspender  
Native Single Shot Thick Slab-Sequenz; markiert ist beispielhaft ein wenig gefüllter Gallengang.*

#### **6.4.4 Limitationen der quantitativen Analyseverfahren**

Die Relevanz überlagernder hyperintensiver Signale der intrahepatischen Gefäße wurde in den Vorarbeiten dieser Studie nur in Ansätzen antizipiert, sodass die Methodik zur Erhebung der CNR bedingt geeignet erscheint und als Konsequenz die CNR-Werte den visuellen Bildeindruck der beurteilenden Radiologen nicht widerspiegelte, vgl. Abschnitt 6.2. Auch wenn bereits größtmögliche Durchmesser der ROI gewählt wurden, wäre in einer zukünftigen Studie eine flächenhafte oder eine punktuellen quantitative Messmethode der Signalintensität vorzuziehen. Um eine möglichst objektive quantitative Erfassung der Signalintensitäten des umgebenden Lebergewebes zu ermöglichen, müssten die eingezeichneten ROI die gesamte Leber oder aber einen Großteil davon beinhalten. Takahashi et al. konnten signifikante Ergebnisse mittels ROI-Messungen gewinnen, charakterisieren jedoch ihr Vorgehen bzgl. der Messung nicht detailliert<sup>49</sup>. Ebenso verhält es sich mit der methodischen Beschreibung der ROI-Messung durch Papanikolaou et al.<sup>78</sup>. Nur das Vorgehen von Merkle et al. kann klar nachvollzogen werden. Sie wählten deutlich größere ROIs (Hintergrund: 200 mm<sup>2</sup>, Leberparenchym: 20 mm<sup>2</sup>, Gallengänge: 5 mm<sup>2</sup>)<sup>70</sup>. In unserer Studie wurde darauf geachtet die ROIs mit größtmöglichem Durchmesser zu wählen, ohne Artefakte oder kleinere Gallengänge zu inkludieren und mit Gewissheit die jeweiligen Strukturgrenzen einzuhalten.

Darüber hinaus konnten in dieser Studie bei einem kleinen Anteil der Studiengruppe die ROI-Messungen aufgrund eines, für diese Zwecke, zu klein gewählten Bildausschnittes nicht durchgeführt werden. In diesen Fällen wurde der Bildausschnitt so gewählt, dass der Hintergrund (Luft) nicht enthalten war und in Folge dessen das SNR/CNR nicht berechnet werden konnte.

## **6.5 Zusammenfassung und Ausblick**

In der allgemeinen magnetresonanztomografischen Leberdiagnostik wird die MRCP, wegen der Dauer, routinemäßig nur einmal, vor oder nach KM-Gabe, durchgeführt. Der bestmögliche Zeitpunkt der MRCP innerhalb des Untersuchungsprotokolls wird in der Literatur widersprüchlich beschrieben (vgl. Kapitel 3.5). Der Vorteil einer kontrastmittelgestützten MRCP könnte die Auslöschung von ungewollten Signalen des Gefäßsystems (Blutgefäße und Lymphangien) und interstitieller Flüssigkeit sein, der Nachteil das vermehrte Auftreten von Suszeptibilitätsartefakten. Uns stellte sich daher die Frage, ob und wie die intravenöse Gabe von unspezifischem KM die Bildqualität bzw. Visualisierung des Gallengangsystems beeinflusst und ob daraus resultierend eine Empfehlung bezüglich des Zeitpunktes der MRCP während des Untersuchungsprotokolls ausgesprochen werden kann.

Um diese Fragestellung innerhalb einer retrospektiven Vergleichsstudie zu beantworten, war eine Studienpopulation nötig, bei der eine MRCP sowohl nativ als auch nach Gabe von unspezifischem KM auf Gadoliniumbasis durchgeführt wird. Leberlebendspendekandidaten werden am CVK besonders gründlich untersucht, was die Anfertigung von MRCP in verschiedenen Techniken zu Beginn und am Ende der Untersuchung mit einschließt. Zur optimalen Darstellung der Gefäßanatomie wird ein extrazelluläres KM verwendet. Im Falle einer nachfolgenden Leberlebendspende besteht zudem ein Referenzstandard hinsichtlich der anatomischen Varianten der Gallengänge durch die intraoperative Cholangiographie sowie die Befundbestätigung an der Resektionsfläche. Dadurch stellen sie eine geeignete Studienpopulation für einen retrospektiven Studienansatz zu dieser Fragestellung dar. Zur Beantwortung der Fragestellung wurden mit der Studiengruppe eine qualitative und eine quantitative Analyse (SNR, CNR) durchgeführt. Die qualitative Bewertung der MRCP-Untersuchungen erfolgte in randomisierter Reihenfolge durch drei erfahrene Radiologen an verblindeten Datensätzen. Bewertet wurde die Sichtbarkeit der anatomischen Strukturen (anhand

von 5-Punkt-Likert-Skalen). Es erfolgte eine Zuordnung der anatomischen Variante und das Benennen der Ursachen für eine Verschlechterung der Bildqualität.

Es zeigt sich, dass sowohl in der qualitativen als auch quantitativen Auswertung nur kleine Unterschiede zwischen der nativen und kontrastmittelexponierten Bildgebung bestehen. Die qualitative Analyse ergab, dass die durch die MRCP erkannte anatomische Variante im Vergleich zum intraoperativen Befund, unter Berücksichtigung der Einschränkungen durch die Güte des Referenzstandards (vgl. Kapitel 5.3.1) häufig übereingestimmt hat (Übereinstimmung nativ = 62,9 %, KM = 57,6 %) und die MRCP als zweckdienliche Untersuchung für Patienten, die z.B. eine leberchirurgische Intervention benötigen, wie Leberlebendspender, bestätigt. Die verschiedenen Strukturen wurden sowohl nativ als nach KM-Gabe überwiegend gut erkannt (vgl. Kapitel 5.3.2). Im Hinblick auf die filigraneren intrahepatischen Gallengänge konnte, wie bereits von Takahashi et al. beim Einsatz von Magnevist® beschrieben<sup>49</sup>, eine Tendenz zu Gunsten der Post-KM-MRCP festgestellt werden (Multisection Thin Slice-Sequenz: n = 24, Median nativ = 2, KM = 1,7, p = 0,678; Single Shot Thick Slab-Sequenz: n = 33, Median nativ = 1,3, KM = 1,3, p = 0,815). Die qualitative Analyse von Einflussfaktoren, welche die Bildqualität negativ beeinflussen, ergab, dass insbesondere überlagernde, hyperintense Signale (durch langsam fließende Lebergefäße) die Konfidenz der Bewerter negativ beeinflussen. Diese treten in den KM-exponierten MRCP-Sequenzen, wie auch von Takahashi et al. in Bezug auf Magnevist® beschrieben<sup>49</sup>, reduziert auf (Single Shot Thick Slab-Sequenz: nativ/KM -8,5 %; p = 0,540; Multisection Thin Slice-Sequenz: nativ/KM -18,2 %, p = 0,131) . Sie überlagern in der nativen Bildgebung subjektiv merklich die Darstellung der Gallengänge und können laut der der Literatur vor allem in der 2D Single Shot Thick Slab-Sequenz mehr noch als in der 3D Multisection Thin Slice-Sequenz zu Verwechslungen führen<sup>57</sup>. In dieser Studie konnte ein Vorteil der 3D-Sequenzen in Bezug auf die Überlagerung durch Blutgefäße nicht bestätigt werden (vgl. Kapitel 5.3.5).

Aufgrund von methodischen Einschränkungen wurden diese qualitativen Ergebnisse quantitativ nicht eindeutig widerspiegelt. So ergaben die quantitativen Ergebnisse weitestgehend konstante CNR vor und nach KM-Gabe. In den Multisection Thin Slice-Sequenzen konnte ein nicht signifikanter Anstieg des CNRs, welcher durch die reduzierten Signale des Blutgefäßsystems und extrazellulär Flüssigkeit erklärt werden kann, nach KM-Applikation bei Durchführung an 3-T-Geräten festgestellt werden (exemplarisch CHD: n = 14, Median nativ = 249,7, Median KM = 276,9, p = 0,298). Die SNR fielen nur in Bezug auf die Single Shot Thick Slab-Sequenz und bei Durchführung an 1,5-T-Geräten signifikant ab (exemplarisch CHD: n =

19, Median nativ = 131,7, Median KM = 69;  $p = 0,005^{**}$ ). Dies könnte durch Suszeptibilitätsartefakte, vergleichend zu Kanematsu et al. erklärt werden<sup>50</sup>, lassen sich jedoch weder durch das SNR Verhalten der Single Shot Thick Slab-Sequenzen an 3-T-Geräte reproduzieren (exemplarisch CHD:  $n = 12$ , Median nativ = 105,2, Median KM = 91,9,  $p = 0,650$ ) noch mittels qualitativer Analyse bestätigen. In der qualitativen Analyse wurde darüber hinaus kein Anstieg der Suszeptibilitätsartefakte nach Gabe von KM beobachtet werden (Multisection Thin Slice-Sequenz: nativ = 8,3 %, KM = 0 %,  $p = 0,149$ ; Single Shot Thick Slab-Sequenz: nativ = 18,2 %, KM = 27,3 %,  $p = 0,378$ ). Die SNR der Multisection Thin Slice-Sequenz der 1,5-T-Geräte blieb, wie ebenfalls von Takahashi et al. untersucht<sup>49</sup>, konstant (exemplarisch CNR CHD:  $n = 12$ ; Median nativ = 187,9, Median KM = 172,4;  $p = 0,814$ ).

Die Ergebnisse der Studie sind durch mehrere Einflussfaktoren, wie die kleine Studiengruppe und das retrospektive Studiendesign limitiert. Methodisch wäre es, in zukünftigen Studien eine flächenhafte Messung der Dichtewerte des Leberparenchyms statt kleiner ROIs durchzuführen, einen standardisierten Fragebogen zur Erfassung des intraoperativen Befunds zu erstellen statt uneinheitliche OP-Berichte als Referenzstandard zu wählen und eine quantitative Evaluation der Suszeptibilitätsartefakte z.B. mittels Kalibermessung der Gefäße zusätzlich zur rein qualitativen Erfassung der Artefakte durchzuführen. Die unterschiedlichen verwendeten Kontrastmittel stellen eine eher untergeordnete Limitation dar, da sie sich alle gleichartig verhalten hinsichtlich der Verteilung im Gewebe und Blutgefäßsystem (etwas unterschiedlich aber doch diesbezüglich ähnlich das Blutpool-KM Gadofosveset) und so nur einen geringen Einfluss auf die Ergebnisse dieser Studie haben sollten. In zukünftigen Projekten wäre interessant, diese Ergebnisse anhand einer weiteren Studienpopulation nachzuvollziehen und mithilfe einer größeren Studiengruppe zu bestätigen. Hierbei könnten die Vorschläge zur Verbesserung des methodischen Vorgehens umgesetzt werden.

Zusammenfassend kann in dieser Studie sowohl in der qualitativen als auch quantitativen Analyse kein umfassend signifikanter Unterschied in der Darstellung der Gallenwege vor und nach KM-Gabe festgestellt werden. Jedoch weist sie z.B. durch eine nicht signifikant verbesserte Darstellung der IGGs und der Reduktion der Signale des Blutgefäßsystems auf einen Vorteil der kontrastmittelexponierten Sequenzen hin. Darüber hinaus konnten in den nativen Sequenzen keine weiterführenden Informationen gegenüber den kontrastexponierten Sequenzen ermittelt werden. Aus den Ergebnissen dieser Studie ergeben sich daher folgende Schlussfolgerungen: Wie bereits in der Literatur beschrieben, ist die Durchführung sowohl der 2D als auch 3D

Sequenzen, da Artefakte häufig nur in jeweils einer der Techniken auftreten und diese somit komplementäre Informationen enthalten, sinnvoll. Eine Kontrastmittelgabe alleinig zum Zweck der Durchführung einer MRCP ist nicht gerechtfertigt, da die kontrastmittelgestützten Sequenzen keine signifikanten Vorteile aufwiesen. Ist hingegen die Gabe von unspezifischem intravenösem KM aufgrund der klinischen Fragestellung indiziert, so ist die Durchführung der MRCP, insbesondere aufgrund der reduzierten ungewollten Signalüberlagerungen, erst nach Kontrastmittelgabe tendenziell vorzuziehen. In Ausnahmefällen (z.B. Leberlebendspender), bei denen eine möglichst ausführliche Evaluation von Bedeutung ist, sollte erwogen werden auch eine native MRCP durchzuführen, um die in der Literatur beschriebene Zunahme von Suszeptibilitätsartefakten<sup>50</sup> (die sich in dieser Studie nicht bestätigen lässt), zu vermeiden und so die Vorteile beider Untersuchungszeitpunkte Beurteilung des biliären Systems zu nutzen.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Frisch A, Reimers I, Geisel D, Denecke T. 2018 The influence of intravenous non-specific gadolinium-based contrast media application on image quality of T2-weighted MRC in preoperative evaluation of living liver donors. <https://ecronline.myesr.org/ecr2018/?p=recording&t=recorded&lecture=the-influence-of-intravenous-non-specific-gadolinium-based-contrast-media-application-on-image-quality-of-t2-weighted-mrc-in-preoperative-evaluation-of-living-liver-donors>. Accessed 03.05.2019, 11.05 Uhr.
2. Müller M. Chirurgie für Studium und Praxis. Breisach am Rhein: Medizinische Verlags- und Informationsdienste; 2014.
3. Schmidt RF, Lang F. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007.
4. Vogl TJ, Reith, W., Rummeny, E. J. Diagnostische und Interventionelle Radiologie. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2011.
5. Schiebler TH. Anatomie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie. Heidelberg: Springer Verlag; 2005.
6. Mizuno S, Iida T, Yagi S, Usui M, Sakurai H, Isaji S, Uemoto S. Impact of venous drainage on regeneration of the anterior segment of right living-related liver grafts. Clin Transplant 2006;20(4):509-16.
7. Settmacher U, Theruvath T, Pascher A, Neuhaus P. Living-donor liver transplantation--European experiences. Nephrol Dial Transplant 2004;19 Suppl 4:iv16-21.
8. Berlakovich GA. Lebendspende- Lebertransplantation- auch ein unpaares Organ ist teilbar. Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen, Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstrakts 2004;2 (3):53-60.
9. Nadalin S, Capobianco I, Panaro F, Di Francesco F, Troisi R, Sainz-Barriga M, Muiesan P, Königsrainer A, Testa G. Living donor liver transplantation in Europe. Hepatobiliary Surg Nutr 2016;5(2):159-75.
10. Walter M, Pascher A, Papachristou C, Klapp BF. Psychische und somatische Aspekte der Leberlebendspende: Präoperative Evaluation und postoperativer Verlauf. DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift; 2005.
11. Lang H, Malagó M, Testa G, Nosser S, Clauer U, Broelsch CE. Die Leberlebendspende aus chirurgischer Sicht- das Risiko des Spenders. Essen: PPM Psychother Psychosom med Psychol; 2001.

12. Walter J, Burdelski M, Bröring DC. Chancen und Risiken der Leber- Lebendspende-Transplantation. *Deutsches Ärzteblatt* 2008;101-107.
13. Akbulut S, Yilmaz S. Liver transplantation in Turkey: historical review and future perspectives. *Transplant Rev (Orlando)* 2015;29(3):161-7.
14. Lu H, Lu L, Zhang F, Zhai Y, Wang X. Living donor liver transplantation: where do we stand and where are we going? *Hepatobiliary Surg Nutr* 2016;5(2):141-4.
15. Goldaracena N, Spetzler VN, Marquez M, Selzner N, Cattral MS, Greig PD, Lilly L, McGilvray ID, Levy GA, Ghanekar A and others. Live donor liver transplantation: a valid alternative for critically ill patients suffering from acute liver failure. *Am J Transplant* 2015;15(6):1591-7.
16. Nadalin S, Capbianco I, Königsrainer A. *Der Chirurg: Leberlebendspende- Indikation und Technik*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2015.
17. Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben Transplantationsgesetz. In: I B, editor. juris, das Rechtsportal, <https://www.gesetze-im-internet.de/tpg/TPG.pdf> , 29.11.2018, 09:52 Uhr2007.
18. Kinner S, Steinweg V, Maderwald S, Radtke A, Sotiropoulos G, Forsting M, Schroeder T. Comparison of different magnetic resonance cholangiography techniques in living liver donors including Gd-EOB-DTPA enhanced T1-weighted sequences. *PLoS One* 2014;9(11):e113882.
19. Broelsch CE, Malagó M, Testa G, Valentin Gamazo C. Living donor liver transplantation in adults: outcome in Europe. *Liver Transpl* 2000;6(6 Suppl 2):S64-5.
20. Broelsch CE, Whittington PF, Emond JC, Heffron TG, Thistlethwaite JR, Stevens L, Piper J, Whittington SH, Lichtor JL. Liver transplantation in children from living related donors. Surgical techniques and results. *Ann Surg* 1991;214(4):428-37; discussion 437-9.
21. Scheffel H, Alkadhi H, Boss A, Merkle EM. *Praxisbuch MRT Abdomen und Becken*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2012.
22. Morita S, Saito N, Suzuki K, Mitsuhashi N. Biliary anatomy on 3D MRCP: Comparison of volume-rendering and maximum-intensity-projection algorithms. *J Magn Reson Imaging* 2009;29(3):601-6.
23. Lee MS, Lee JY, Kim SH, Park HS, Lee JM, Han JK, Choi BI. Gadoteric acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging for biliary and vascular evaluations in preoperative living liver donors: comparison with gadobenate dimeglumine-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging* 2011;33(1):149-59.
24. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J. *Duale Reihe Radiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2011.
25. Palmucci S, Mauro LA, Coppolino M, Musumeci AG, Foti PV, Milone P, Ettorre GC. Evaluation of the biliary and pancreatic system with 2D SSFSE, breathhold 3D FRFSE and respiratory-triggered 3D FRFSE sequences. *Radiol Med* 2010;115(3):467-82.

26. Parashari UC, Khanduri S, Bhadury S, Upadhyay D, Kishore K. Diagnostic role of magnetic resonance cholangiopancreatography in evaluation of obstructive biliopathies and correlating it with final diagnosis and clinical profile of patients. *J Nat Sci Biol Med* 2015;6(1):131-8.
27. Mandelia A, Gupta AK, Verma DK, Sharma S. The Value of Magnetic Resonance Cholangio-Pancreatography (MRCP) in the Detection of Choledocholithiasis. *J Clin Diagn Res* 2013;7(9):1941-5.
28. Bae K, Na JB, Choi DS, Cho JM, Choi HC, Jeon KN, Park MJ, Choi HY, Kim JE, Chung SH. Contrast-enhanced MR cholangiography: comparison of Gd-EOB-DTPA and Mn-DPDP in healthy volunteers. *Br J Radiol* 2012;85(1017):1250-4.
29. Schaible R, Textor J, Kreft B, Neubrand M, Schild H. Value of selective MIP reconstructions in respiratory triggered 3D TSE MR-cholangiography on a workstation in comparison with MIP standard projections and single-shot MRCP. *Rofo* 2001;173(5):416-23.
30. Govindarajan A, Lakshmanan PM, Sarawagi R, Prabhakaran V. Evaluation of date syrup as an oral negative contrast agent for MRCP. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203(5):1001-5.
31. Holzapfel K, Breitwieser C, Prinz C, Rummeny EJ, Gaa J. [Contrast-enhanced magnetic resonance cholangiography using gadolinium-EOB-DTPA. Preliminary experience and clinical applications]. *Radiologe* 2007;47(6):536-44.
32. Yanagisawa S, Fujinaga Y, Watanabe T, Maruyama M, Muraki T, Takahashi M, Fujita A, Fujita S, Kurozumi M, Ueda K and others. Usefulness of three-dimensional magnetic resonance cholangiopancreatography with partial maximum intensity projection for diagnosing autoimmune pancreatitis. *Pancreatology* 2017.
33. Kramme R. *Medizintechnik: Verfahren- Systeme- Informationsverarbeitung*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006.
34. Petersein J, Reisinger W, Mutze S, Hamm B. Value of negative oral contrast media in MR cholangiopancreatography (MRCP). *Rofo* 2000;172(1):55-60.
35. Schild HH. *MRI made easy*. Bayer Schering Pharma AG, Berlin; 1997.
36. Frisch A, Walter TC, Hamm B, Denecke T. Efficacy of oral contrast agents for upper gastrointestinal signal suppression in MRCP: A systematic review of the literature. *Acta Radiol Open* 2017;6(9):2058460117727315.
37. Sakamoto K, Shinagawa Y, Inoue K, Morita A, Urakawa H, Fujimitsu R, Takano K, Yoshimitsu K. Obliteration of the Biliary System after Administration of an Oral Contrast Medium Is Probably due to Regurgitation: A Pitfall on MRCP. *Magn Reson Med Sci* 2016;15(1):137-43.
38. Small WC, DeSimone-Macchi D, Parker JR, Sukerkar A, Hahn PF, Rubin DL, Zelch JV, Kuhlman JE, Outwater EK, Weinreb JC and others. A multisite phase III study of the safety and efficacy of a new manganese chloride-based gastrointestinal contrast agent for MRI of the abdomen and pelvis. *J Magn Reson Imaging* 1999;10(1):15-24.

39. Wang YX, Hussain SM, Krestin GP. Superparamagnetic iron oxide contrast agents: physicochemical characteristics and applications in MR imaging. *Eur Radiol* 2001;11(11):2319-31.
40. Karabulut N, Elmas N. Contrast agents used in MR imaging of the liver. *Diagn Interv Radiol*; 2006. p 22-30.
41. Morana G, Salviato E, Guarise A. Contrast agents for hepatic MRI. *Cancer Imaging* 2007;7 Spec No A:S24-7.
42. Lee NK, Kim S, Lee JW, Lee SH, Kang DH, Kim GH, Seo HI. Biliary MR imaging with Gd-EOB-DTPA and its clinical applications. *Radiographics* 2009;29(6):1707-24.
43. Bollow M, Taupitz M, Hamm B, Staks T, Wolf KJ, Weinmann HJ. Gadolinium-ethoxybenzyl-DTPA as a hepatobiliary contrast agent for use in MR cholangiography: results of an in vivo phase-I clinical evaluation. *Eur Radiol* 1997;7(1):126-32.
44. Reimer P, Vossenhilch R. Kontrastmittel in der MRT. *Radiologie*. Volume 44. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2004. p 273-283.
45. Rapp JH, Wolff SD, Quinn SF, Soto JA, Meranze SG, Muluk S, Blebea J, Johnson SP, Rofsky NM, Duerinckx A and others. Aortoiliac occlusive disease in patients with known or suspected peripheral vascular disease: safety and efficacy of gadofosveset-enhanced MR angiography--multicenter comparative phase III study. *Radiology* 2005;236(1):71-8.
46. Deray G, Rouviere O, Bacigalupo L, Maes B, Hannedouche T, Vrtovsnik F, Rigother C, Billioux JM, Campioni P, Ferreiros J and others. Safety of meglumine gadoterate (Gd-DOTA)-enhanced MRI compared to unenhanced MRI in patients with chronic kidney disease (RESCUE study). *Eur Radiol* 2013;23(5):1250-9.
47. BayerAG. Fachinformation Magnevist 0,5mmol/ml, Injektionslösung; <https://www.radiologie-muenster.de/pdf/Magnevist.pdf>. In: <https://www.radiologie-muenster.de/pdf/Magnevist.pdf>, editor. 18.11.2018, 18:47 Uhr ed2016.
48. Ramalho J, Semelka RC, Ramalho M, Nunes RH, AlObaidy M, Castillo M. Gadolinium-Based Contrast Agent Accumulation and Toxicity: An Update. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37(7):1192-8.
49. Takahashi S, Kim T, Murakami T, Okada A, Hori M, Narumi Y, Nakamura H. Influence of paramagnetic contrast on single-shot MRCP image quality. *Abdom Imaging* 2000;25(5):511-3.
50. Kanematsu M, Matsuo M, Shiratori Y, Kondo H, Hoshi H, Yasuda I, Moriwaki H. Thick-section half-Fourier rapid acquisition with relaxation enhancement MR cholangiopancreatography: effects of i.v. administration of gadolinium chelate. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178(3):755-61.
51. Stelter L, Grieser C, Fernández CM, Rothe JH, Streitparth F, Seehofer D, Hamm B, Denecke T. Flip angle modulations in late phase Gd-EOB-DTPA MRI improve the identification of the biliary system. *Eur J Radiol* 2012;81(11):e991-5.

52. Stelter L, Freyhardt P, Grieser C, Walter T, Geisel D, Baur A, Seehofer D, Denecke T. An increased flip angle in late phase Gd-EOB-DTPA MRI shows improved performance in bile duct visualization compared to T2w-MRCP. *Eur J Radiol* 2014;83(10):1723-7.
53. Tsang LL, Chen CL, Huang TL, Chen TY, Wang CC, Ou HY, Lin LH, Cheng YF. Preoperative imaging evaluation of potential living liver donors: reasons for exclusion from donation in adult living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2008;40(8):2460-2.
54. Mangold S, Bretschneider C, Fenchel M, Seeger A, Kramer U, Klumpp B, Nadalin S, Königsrainer A, Claussen CD, Miller S. MRI for evaluation of potential living liver donors: a new approach including contrast-enhanced magnetic resonance cholangiography. *Abdom Imaging* 2012;37(2):244-51.
55. Cheng YF, Chen CL, Huang TL, Chen TY, Lee TY, Chen YS, Wang CC, de Villa V, Goto S, Chiang YC and others. Single imaging modality evaluation of living donors in liver transplantation: magnetic resonance imaging. *Transplantation* 2001;72(9):1527-33.
56. Lee VS, Krinsky GA, Nazzaro CA, Chang JS, Babb JS, Lin JC, Morgan GR, Teperman LW. Defining intrahepatic biliary anatomy in living liver transplant donor candidates at mangafodipir trisodium-enhanced MR cholangiography versus conventional T2-weighted MR cholangiography. *Radiology* 2004;233(3):659-66.
57. Yamashita Y, Abe Y, Tang Y, Urata J, Sumi S, Takahashi M. In vitro and clinical studies of image acquisition in breath-hold MR cholangiopancreatography: single-shot projection technique versus multislice technique. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168(6):1449-54.
58. Ernst O, Calvo M, Sergent G, Mizrahi D, Carpentier F. Breath-hold MR cholangiopancreatography using a HASTE sequence: comparison of single-slice and multislice acquisition techniques. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169(5):1304-6.
59. Lim JS, Kim MJ, Myoung S, Park MS, Choi JY, Choi JS, Kim SI. MR cholangiography for evaluation of hilar branching anatomy in transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191(2):537-45.
60. Marcos A. Right lobe living donor liver transplantation: a review. *Liver Transpl* 2000;6(1):3-20.
61. Vogl TJ, Zeuzem S, Zangos S, Hammerstingl R. Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) from a radiological and gastroenterological perspective. *Dtsch Med Wochenschr* 2009;134(19):1011-4.
62. Hänninen EL, Pech M, Jonas S, Ricke J, Thelen A, Langrehr J, Hintze R, Röttgen R, Denecke T, Winter L and others. Magnetic resonance imaging including magnetic resonance cholangiopancreatography for tumor localization and therapy planning in malignant hilar obstructions. *Acta Radiol* 2005;46(5):462-70.
63. Davenport MS, Vigilanti BL, Al-Hawary MM, Caoili EM, Kaza RK, Liu PS, Maturen KE, Chenevert TL, Hussain HK. Comparison of Acute Transient Dyspnea after Intravenous Administration of Gadoxetate Disodium and Gadobenate Dimeglumine: Effect on Arterial Phase Image Quality. Volume 266: *Radiology*; 2013.

64. Luetkens JA, Kupczyk PA, Doerner J, Fimmers R, Willinek WA, Schild HH, Kukuk GM. Respiratory motion artefacts in dynamic liver MRI: a comparison using gadoxetate disodium and gadobutrol. *Eur Radiol* 2015;25(11):3207-13.
65. Pinho DF, Lev-Cohain N, Awdeh H, Xi Y, Khatri G, Yokoo T, Pedrosa I. Optimization of breathing instructions and timing of late arterial phase acquisition on gadobutrol-enhanced MRI of the liver. *Clin Imaging* 2016;40(6):1274-1279.
66. Davenport MS, Caoili EM, Kaza RK, Hussain HK. Matched within-patient cohort study of transient arterial phase respiratory motion-related artifact in MR imaging of the liver: gadoxetate disodium versus gadobenate dimeglumine. *Radiology* 2014;272(1):123-31.
67. Edelman RR, Salanitri G, Brand R, Dunkle E, Ragin A, Li W, Mehta U, Berlin J, Newmark G, Gore R and others. Magnetic resonance imaging of the pancreas at 3.0 tesla: qualitative and quantitative comparison with 1.5 tesla. *Invest Radiol* 2006;41(2):175-80.
68. Isoda H, Kataoka M, Maetani Y, Kido A, Umeoka S, Tamai K, Koyama T, Nakamoto Y, Miki Y, Saga T and others. MRCP imaging at 3.0 T vs. 1.5 T: preliminary experience in healthy volunteers. *J Magn Reson Imaging* 2007;25(5):1000-6.
69. Onishi H, Kim T, Hori M, Murakami T, Tatsumi M, Nakaya Y, Nakamoto A, Osuga K, Tomoda K, Nakamura H. MR cholangiopancreatography at 3.0 T: intraindividual comparative study with MR cholangiopancreatography at 1.5 T for clinical patients. *Invest Radiol* 2009;44(9):559-65.
70. Merkle EM, Haugan PA, Thomas J, Jaffe TA, Gullotto C. 3.0- Versus 1.5-T MR cholangiography: a pilot study. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186(2):516-21.
71. Wallnoefer AM, Herrmann KA, Beuers U, Zech CJ, Gourtsoyianni S, Reiser MF, Schoenberg SO. [Comparison of 2D and 3D sequences for MRCP. Clinical value of the different techniques]. *Radiologe* 2005;45(11):993-4, 996-1003.
72. O'Regan DP, Fitzgerald J, Allsop J, Gibson D, Larkman DJ, Cokkinos D, Hajnal JV, Schmitz SA. A comparison of MR cholangiopancreatography at 1.5 and 3.0 Tesla. *Br J Radiol* 2005;78(934):894-8.
73. Kim SY, Byun JH, Lee SS, Park SH, Jang YJ, Lee MG. Biliary tract depiction in living potential liver donors: intraindividual comparison of MR cholangiography at 3.0 and 1.5 T. *Radiology* 2010;254(2):469-78.
74. von Falkenhausen MM, Lutterbey G, Morakkabati-Spitz N, Walter O, Gieseke J, Blomer R, Willinek WA, Schild HH, Kuhl CK. High-field-strength MR imaging of the liver at 3.0 T: intraindividual comparative study with MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 2006;241(1):156-66.
75. David V, Reinhold C, Hochman M, Chuttani R, McKee J, Waxman I, Wang L, Li W, Kaplan R, Edelman RR. Pitfalls in the interpretation of MR cholangiopancreatography. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170(4):1055-9.
76. Kul M, Erden A, Dusunceli Atman E. Diagnostic value of Gd-EOB-DTPA-enhanced MR cholangiography in non-invasive detection of postoperative bile leakage. *Br J Radiol* 2017;90(1072):20160847.

77. Carlos RC, Hussain HK, Song JH, Francis IR. Gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid as an intrabiliary contrast agent: preliminary assessment. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179(1):87-92.
78. Papanikolaou N, Prassopoulos P, Eracleous E, Maris T, Gogas C, Gourtsoyiannis N. Contrast-enhanced magnetic resonance cholangiography versus heavily T2-weighted magnetic resonance cholangiography. *Invest Radiol* 2001;36(11):682-6.

## 8 Eidesstattliche Erklärung und Anteilserklärung

### Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Ilka Reimers, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Einfluss von extrazellulären gadoliniumhaltigen MRT-Kontrastmittel auf die Bildqualität der T2-gewichteten MRCP-Sequenzen am Beispiel der präoperativen Evaluation von Leberlebendspendern“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Ort, Datum

Ilka Reimers

## Anteilserklärung

Frau Ilka Reimers hatte folgenden Anteil an dieser Publikation:

1. Jarczewski, I. Reimers, D. Geisel, T. Denecke. The influence of intravenous non-specific gadolinium-based contrast media application on image quality of T2-weighted MRC in preoperative evaluation of living liver donors. Vortrag European Congress of Radiology, Wien, Österreich: 01.03.2018, 15.04 Uhr<sup>1</sup>.

Frau Ilka Reimers war neben Herrn Prof. Dr. med. Denecke und Frau Anne Frisch an der Konzeption der Studie beteiligt, führte unter Anleitung durch Frau Anne Frisch die Erhebung der Daten (Erfassen der qualitativen Daten mittels Auswertungsbogen, Quantifizierende Bilddatenanalyse) und die statistische Auswertung nach Beratung durch den Statistiker selbstständig durch. Sie organisierte und protokollierte die verblindete Bildanalyse durch die drei unabhängige Radiologen (Herr PD Dr. med. Geisel, Frau Anne Frisch und Herr Prof. Dr. med. Denecke). Die Interpretation der Ergebnisse führte Frau Ilka Reimers mit Unterstützung durch die Koautoren durch. Frau Reimers erstellte die Grafiken der gewonnenen Ergebnisse und erstellte Fallbeispiele mit Abbildungen. Frau Anne Frisch betreute die Doktorandin Frau Reimers als Ansprechpartnerin. Sie verfasste die Kurzzusammenfassung, erstellte die Präsentation des Kongressbeitrags und hielt den Vortrag. Herr Prof. Dr. med. Denecke übernahm als Doktorvater während der gesamten Studie eine initiative, beratende und überprüfende Funktion.

Ort, Datum

Ilka Reimers

## **9 Publikationsliste**

### **9.1 Präsentationen:**

**A. Jarczewski**, I. Reimers, D. Geisel, T. Denecke. The influence of intravenous non-specific gadolinium-based contrast media application on image quality of T2-weighted MRC in preoperative evaluation of living liver donors. Vortrag European Congress of Radiology, Wien, Österreich: 01.03.2018, 15.04 Uhr.

### **9.2 Schriftliche Publikationen:**

Lia Walcher, Clara Budde, Arina Böhm, Peter S Reinach, Priyavathi Dhandapani, Nina Ljubojevic, Markus Schweiger, Henriette von der Waydbrink, Ilka Reimers, Josef Köhrle, Stefan Mergler. TRPM8 activation via 3-Iodothyronamine blunts VEGF-induced transactivation of TRPV1 in human uveal melanoma cells. *Frontiers in Pharmacology, section Pharmacology of Ion Channels and Channelopathies*.13.11.2018.

## **10 Lebenslauf**

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

## 11 Danksagung

Nach ungefähr drei Jahren liegt meine Dissertation nun vor Ihnen - Zeit mich zu bedanken. Zu allererst möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Denecke, der mich von der Bereitstellung des Themas bis zur Korrektur stets mit Engagement unterstützt hat, meinen Dank aussprechen. Ein großes Dankeschön auch an Frau Anne Frisch, die mich als Zweitbetreuerin durch die gesamte Aufarbeitung des Themas geleitet, mir neue Anregungen und Impulse aufgezeigt und auf jede meiner Fragen eine passende Antwort parat gehabt hat. Vielen Dank außerdem an das gesamte Institut für die Möglichkeit im Rahmen des Stipendiatenprogramms „hellste Köpfe“ zum deutschen Röntgenkongress 2018 zu fahren. Mein Dank gilt ebenfalls Herrn PD Dr. med. Geisel, der seine Zeit und fachlichen Kompetenz zur Bewertung der Bilddaten zur Verfügung gestellt hat.

Mein größter Dank gilt jedoch meiner Familie, die mich von klein auf unterstützt, mir das Studium ermöglicht und jeder Zeit meinen Rücken gestärkt hat. Danke für eure Geduld, Zeit und Liebe.