

Aus dem Institut für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Kombinierte morphologische und funktionelle Leber-MRT –
T1rho und Gd-EOB-DTPA in Leberparenchym

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Moritz Haase

aus Rostock

Datum der Promotion: 04.06.2021

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht in:

Jonas D Stief, Moritz Haase, Lutz Lüdemann, Dorothea Theilig, Moritz Schmelzle,
Bernd Hamm, Timm Denecke, Dominik Geisel

“Combined morphological and functional liver MRI using spin-lattice relaxation in the rotating frame (T1 ρ) in conjunction with Gadoteric Acid-enhanced MRI. Sci Rep. 2019;9(1):2083.“

Inhaltsverzeichnis

1.1 Zusammenfassung	11
1.2 Abstract	12
2. Einleitung	13
2.1 Leberfibrose und Leberzirrhose	13
2.1.1 Epidemiologie.....	13
2.1.2 Pathogenese	16
2.1.3 Diagnostik der Leberfibrose und Leberzirrhose.....	16
2.2 Grundlagen der Magnetresonanztomographie	20
2.2.1 Prinzip und Aufbau des Magnetresonanztomographen.....	20
2.2.3 Physikalische Grundlagen der MRT	21
2.2.4 Bildkontrast	24
2.2.5 Ortskodierung und Bildrekonstruktion	25
2.3 Gadoxetat – ein leberspezifisches Kontrastmittel	26
2.3.1 Eigenschaften	26
2.3.2 Funktionelle Beurteilung der Leber.....	29
2.4 T1rho	31
2.4.1 Prinzip	31
2.4.2 Klinische Anwendung	33
2.5 Fragestellung	36
3. Methodik	37
3.1 Patientenselektion	37
3.2 Software.....	37
3.3 MR-Untersuchungsprotokoll	38

3.3.1 T1rho-Protokoll	38
3.3.2 Gd-EOB-DTPA als Kontrastmittel	39
3.4 Erstellen der T1rho-Maps	40
3.5 Bildanalyse	42
3.6 Statistische Berechnungen	47
4. Ergebnisse.....	49
4.1 Studiencharakteristika.....	49
4.2 Vergleich T1rho in Zirrhose und Nicht-Zirrhose	52
4.3 Einfluss radiologischer Intervention auf T1rho	55
4.4 Vergleich Relatives Enhancement und FFQ in Zirrhose und Nicht-Zirrhose.....	59
4.5 Zusammenhang zwischen T1rho und Relativem Enhancement.....	61
4.6 ROC- Analysen vom Relativen Enhancement, T1rho und dem FFQ.....	61
4.7 Einfluss von Patienteneigenschaften auf Parameter	64
5. Diskussion	68
5.1 Interpretation.....	68
5.2 Limitationen	76
6. Literaturverzeichnis	78
7. Eidesstattliche Versicherung.....	87
8. Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen.....	88
9. Lebenslauf	89
10. komplette Publikationsliste.....	90
11. Danksagung.....	91

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Darstellung der Präzessionsbewegung um den Magnetfeldvektor M_0	22
Abbildung 2:	Graphische Darstellung von T_1 und T_2	24
Abbildung 3	Strukturformel Gd-EOB-DTPA (1).....	27
Abbildung 4:	Anwendung eines Spin-Lock-Pulses.....	32
Abbildung 5:	Serie von T1rho-gewichteten Bildern	39
Abbildung 6:	T1rho-Map ohne Leberzirrhose.....	41
Abbildung 7:	T1rho-Map mit Leberzirrhose.....	41
Abbildung 8:	Bildanalyse der Signalstärke mit ROI in Leberzirrhose in Sequenz T1 nativ.....	44
Abbildung 9:	Bildanalyse der Signalstärke mit ROI in Leberzirrhose in Sequenz T1 20 min nach Gd-EOB-DTPA-Gabe Abbildung.....	44
Abbildung 10:	Bildanalyse der Signalstärke mit ROI in Nicht-Zirrhose-Leber in Sequenz T1 nativ.....	45
Abbildung 11:	Bildanalyse der Signalstärke mit ROI in Nicht-Zirrhose-Leber in Sequenz T1 20 min nach Gd-EOB-DTPA-Gabe.....	45
Abbildung 12:	Signalmessung in T1rho-Map.....	46
Abbildung 13:	Flussdiagramm der Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten.....	49

Abbildung 14:	Box-Whisker-Plots für T1 ρ -cROI bei Zirrhose und Nicht-Zirrhose.....	54
Abbildung 15:	Box-Whisker-Plots für T1 ρ -wROI bei Zirrhose und Nicht-Zirrhose.....	54
Abbildung 16:	Box-Whisker-Plots für T1 ρ -cROI der gesamten Patientengruppe bei radiologischer Intervention.....	57
Abbildung 17:	Box-Whisker-Plots für T1 ρ -wROI der gesamten Patientengruppe bei radiologischer Intervention.....	57
Abbildung 18:	Box-Whisker-Plots für T1 ρ -wROI in der Patientengruppe ohne Leberzirrhose.....	58
Abbildung 19:	Box-Whisker-Plots für T1 ρ -cROI in der Patientengruppe ohne Leberzirrhose.....	58
Abbildung 20:	Box-Whisker-Plots für das Relative Enhancement bei Zirrhose/Nicht-Zirrhose.....	60
Abbildung 21:	Box-Whisker-Plots für den Fibrose-Funktions-Quotienten bei Zirrhose/Nicht-Zirrhose.....	60
Abbildung 22:	ROC-Analyse für die Unterscheidung zwischen Zirrhose- und Nicht-Zirrhose über den T1 ρ -wROI-Wert	62
Abbildung 23:	ROC-Analyse für die Unterscheidung zwischen Zirrhose- und Nicht-Zirrhose über das Relative Enhancement.....	62
Abbildung 24:	ROC-Analyse für die Unterscheidung zwischen Zirrhose und Nicht-Zirrhose über den Fibrose-Funktion-Quotienten.....	63
Abbildung 25:	Box-Whisker-Plots zeigen Mittelwerte des Relativen Enhancement zwischen den Geschlechtern.....	67
Abbildung 26:	Box-Whisker-Plots zeigen T1rho-Mittelwerte der Milz beider Geschlechter in der Kontrollgruppe ohne Leberzirrhose.....	67

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Ursachen einer Leberzirrhose.....	15
Tabelle 2:	Patientencharakteristika.....	51
Tabelle 3:	Vergleich der Ergebnisse zwischen Zirrhose und Nicht-Zirrhose.....	53
Tabelle 4:	T1rho-Werte für die Unterscheidung zwischen Radiologischer Intervention und ohne Intervention.....	56
Tabelle 5:	Ergebnisse von T1 ρ -cROI, T1 ρ -wROI, Relativem Enhancement und Fibrose-Funktions-Quotient in der Unterscheidung zwischen Leberzirrhose und Nicht-Zirrhose.	63
Tabelle 6:	Ergebnisse für die Messung von T1 ρ -cROI, T1 ρ -wROI, Relativem Enhancement (RE) und T1rho der Milz bei männlichen und weiblichen Nicht-Zirrhose-Patienten.....	65
Tabelle 7:	Einflussfaktoren Alter und Lebervolumen auf Signalwert T1 ρ cROI in der Kontrollgruppe (n = 166)	66
Tabelle 8:	Einflussfaktoren Alter und Lebervolumen auf das Relative Enhancement (RE) in der Kontrollgruppe (n = 166)	66

Abkürzungsverzeichnis

ABC	engl. Adenosintri-phosphat Binding Cassette
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	engl. Area under Curve
BMI	engl. Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
CT-HDRBT	CT-gesteuerte Hochdosis-Brachytherapie
CT	Computertomographie
cROI	engl. circular ROI
DIR	engl. Double Inversion Recovery
engl.	englisch
FFE	engl. Fast Field Echo
FFQ	Fibrose-Funktion-Quotient
FOV	engl. Field of View
GRE	engl. Gradient Echo
Gd-EOB-DTPA	Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylentriaminpenta-Essigsäure
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GRE	engl. Gradient Echo
HCV	Hepatitis C-Virus
HBV	Hepatitis B-Virus
ICG	Indocyaningrün
IgG	Immunglobulin
KG	Körpergewicht
Kg	Kilogramm

l	Liter
ms	Millisekunden
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MRE	Magnetresonanzelastographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MRP	engl. Multi-Drug-Resistant-Protein
MELD	engl. Model for Endstage Liver Disease
NAFLD	Nicht alkoholinduzierte Lebererkrankung
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
NEX	engl. Numbers of Excitation
OATP1B1	engl. Organic Anion Transporting Polypeptide
RFA	Radiofrequenzablation
ROI	engl. Region of Interest
ROC	engl. Receiver Operating Characteristics
RIS	Radiologieinformationssystem
RE	Relatives Enhancement
SIRT	Selektive Interne Radiotherapie
sec	Sekunde(n)
TR	Repetitionzeit
TE	Echozeit
TGF-beta	engl. Tumor Growth Factor Beta
VEGF	engl. Vascular Endothelial Growth Factor
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
VIBE	engl. Volume Interpolated Breathhold Examination

wlROI

engl. whole liver ROI

1.1 Zusammenfassung

Einleitung: Chronische Lebererkrankungen sind weltweit ein bedeutendes Gesundheitsproblem. Sie sind in der Regel mit einer fibrösen Veränderung des Parenchyms verbunden und können im Stadium der Leberzirrhose enden. Der Goldstandard, um bereits Vorstufen zu diagnostizieren, ist die Leberbiopsie. Diese stellt jedoch ein potentiell komplikationsträchtiges, invasives Verfahren dar, welches mit einigen Limitationen einhergeht. Daher wurden zuletzt verschiedene quantifizierbare, nichtinvasive Bildgebungsverfahren zur Darstellung und Einteilung von Leberfibrose untersucht.

T1rho ist eine MRT-Sequenz, die die transversale Relaxation unter Gegenwart eines sogenannten Spin-lock Radiofrequenzimpulses misst. Es zeigte sich in Vorstudien, dass diese Technik in der Lage ist, fibröse Veränderungen im Leberparenchym abzubilden. Gd-EOB-DTPA ist ein leberspezifisches Kontrastmittel, dessen Aufnahme in fortschreitender Fibrose abnimmt.

Methode: In dieser Arbeit wurden 213 Datensätze retrospektiv untersucht. Die Patienten wurden über radiologische Kriterien in eine Zirrhose- und Nicht-Zirrhose-Gruppe eingeteilt. Dabei wurde die Signalstärke der Leber vor und nach Kontrastmittelgabe gemessen und ein Quotient gebildet (RE). Der T1rho-Wert wurde über mehrere zirkuläre ROIs (T1p-cROI) und eine ROI über die gesamte Leber (T1p-wlROI) berechnet. Daraufhin wurde ein Quotient aus RE und T1p-cROI gebildet, der Fibrose-Funktion-Quotient (FFQ).

Zusätzlich wurde über zirkuläre ROIs die T1rho-Signalstärke der Milz gemessen.

Ergebnisse: Die T1rho-Werte für die Zirrhose- und Nicht-Zirrhose-Gruppe waren 51,11 ms und 47,56 ms für T1p-cROI ($p < 0,001$), 50,44 ms und 49,14 ms für T1p-wlROI ($p = 0,05$), 0,59 und 0,70 für RE ($p < 0,001$), 89,53 und 70,83 für FFQ. T1cROI korrelierte mit RE ($r = - 0,14$ ($p < 0,05$)). T1cROI, RE und FFQ hatten AUC-Werte von 0,76, 0,73 und 0,79

Die T1rho-Werte für die Gruppe mit und ohne radiologischer Intervention waren für T1cROI 48,64 ms und 47,64 ms ($p = 0,12$).

Fazit: Diese Arbeit zeigt, dass es Unterschiede in den T1rho-Werten und dem RE zwischen Zirrhose und Nicht-Zirrhose gibt. Außerdem wird gezeigt, dass beide Parameter miteinander korrelieren. Die Kombination aus beiden, der FFQ könnte ein geeigneter Parameter zur Detektion von Leberzirrhose werden. Ebenfalls zeigt die Arbeit, dass radiologische Interventionen keinen Einfluss auf die T1rho-Werte haben.

1.2 Abstract

Introduction: Chronic liver diseases are a major health problem worldwide. They are usually associated with a fibrous parenchyma transformation and may end up in the manifestation of liver cirrhosis. The gold standard for diagnosing preliminary stages is the liver biopsy. However, this is an invasive procedure with potential complications and limitations. For this reason, various quantifiable, non-invasive imaging techniques have recently been investigated to visualize and classify liver fibrosis.

T1rho is an MRI sequence that measures transverse relaxation in the presence of a so-called spin-lock radiofrequency pulse. Preliminary studies have shown that this technique is capable of imaging fibrous changes in the liver parenchyma. Gd-EOB-DTPA is a liver-specific contrast agent whose uptake decreases with progressive fibrosis.

Methods: In this study 213 data sets were examined retrospectively. Patients were divided into a cirrhosis and non-cirrhosis group by radiological criterias. The signal strength of the liver before and after administration of contrast medium was measured and a quotient was formed (RE). The T1rho value was calculated using several circular ROIs (T1p-cROI) and one ROI over the whole liver (T1p-wlROI). A quotient of RE and T1p-cROI was subsequently formed (FFQ).

In addition, the T1rho signal strength of the spleen was measured via circular ROIs.

Results: The T1rho values for the cirrhosis and non-cirrhosis group were 51.11 ms and 47,56 ms for T1p-cROI ($p < 0,001$), 50,44 ms and 49,14 ms for T1p-wlROI ($p = 0,05$), 0,59 and 0,7 for RE ($p < 0,001$), respectively 89,53 and 70,83 for FFQ. T1cROI correlated with RE $r = - 0,14$ ($p < 0,05$). T1cROI, RE and FFQ had AUC values of 0,76, 0,73 and 0,79

The T1rho values for the group with radiological intervention and without were 48,64 ms and 47,64 ms for T1cROI ($p = 0,12$).

Conclusion: This work shows that differences in T1rho values and RE between cirrhosis and non-cirrhosis exist. It also demonstrates that both parameters correlate with each other. The combination of both, the FFQ could become a suitable parameter for the detection of liver cirrhosis. The work also shows that radiological interventions have no influence on T1rho values.

2. Einleitung

2.1 Leberfibrose und Leberzirrhose

2.1.1 Epidemiologie

Die Leber, das zentrale Organ unseres Stoffwechsels, ist häufig von Krankheiten betroffen. Die meisten unbehandelten Lebererkrankungen bewirken über einen längeren Zeitraum eine fortschreitende Fibrosierung des Leberparenchyms, die im Endstadium durch die Leberzirrhose charakterisiert ist. Dieses nicht reversible Stadium entsteht aufgrund von exogen-toxischen, infektiösen, autoimmunen, vaskulären oder metabolischen Prozessen.

Die Leberzirrhose zählt zu den 20 häufigsten Todesursachen in Deutschland.

Hier wurden im Jahre 2015 18,6 je 100.000 Einwohner Sterbefälle durch Lebererkrankungen verzeichnet. Mit 9,7 je 100.000 Einwohner ist die alkoholische Lebererkrankung die häufigste Ursache (4).

In Anbetracht der Entwicklung stellt die Leberzirrhose ein zunehmendes Gesundheitsproblem dar. Zwischen 1980 und 2015 hat sich die Zahl der Todesfälle von 5 auf 9,7 nahezu verdoppelt (4).

Diese Ergebnisse decken sich mit denen aus Großbritannien, wo ein Anstieg der Lebererkrankungen innerhalb von zehn Jahren um 62 % und ein Anstieg der Leberzirrhosehäufigkeit um 40 % beschrieben wurde.

Gleichzeitig werden hier 75 % der durch Lebererkrankung verursachten Todesfälle auf den Konsum von Alkohol zurückgeführt (5). Auch wenn Alkohol die Hauptursache für eine Leberzirrhose in den industrialisierten Staaten ist, können noch zahlreiche weitere Erkrankungen zum fibrotischen Umbau der Leber führen. Die meisten Erkrankungen verlaufen zunächst über die Entwicklung der potentiell reversiblen Leberfibrose, um schließlich eine irreversible Leberzirrhose zu entwickeln (6). In Tabelle 1 werden die meisten Ursachen aufgeführt.

Zusätzlich zur hohen Rate an Alkoholmissbrauch stieg in den letzten Jahren die Prävalenz der nicht alkoholischen Lebererkrankung (NAFLD). Sie wird weltweit in der Bevölkerung auf 25 % und in Europa auf 23 % geschätzt. Von diesen Patienten entwickeln ca. 41 % eine fortschreitende Fibrose (7).

Eine kürzlich erschienene Studie ermittelte eine Prävalenz der NAFLD von 20,7 % bei jungen Erwachsenen im Alter von 23-25 Jahren in Großbritannien. Bei 2,5 % der Patienten bestand in diesem Alter bereits eine Leberfibrose (8).

Auf Basis der NAFLD kann es zur akuten Entzündung der Leber (NASH) bis hin zur Entwicklung einer Leberzirrhose und eines hepatozellulären Karzinoms kommen. Die Inzidenz bei NAFLD von hepatozellulären Karzinomen beträgt 0,44 pro 1000 Personen-Jahren und die leberspezifische Mortalität von NAFLD und NASH 0,77 beziehungsweise 11,77 pro 1000 Patientenjahre (7).

Diese hohen absoluten Prävalenzzahlen belegen die wachsende klinische und wirtschaftliche Bedeutung der nicht alkoholischen Fettlebererkrankung. Bereits heute sind Verbesserungen in der Diagnostik und Therapie notwendig. Die Früherkennung und Verlaufsbeobachtung der chronischen Umbauvorgänge stellt hier eine wichtige Säule in der Patientenversorgung dar.

Ätiologie	Krankheit
Toxisch	Alkohol, Medikamente, andere Toxine
Infektiös	Chronische Hepatitis B Chronische Hepatitis C Andere virale Hepatitiden Parasitäre Hepatitiden
Autoimmun	Autoimmunhepatitis Primär Sklerosierende Cholangitis Primär Biliäre Zirrhose IgG4-Cholangiopathie
Cholestatisch	Atresie Stenose
Venöse Abflussstörungen	Rechtsherzinsuffizienz Budd-Chiari-Syndrom Sinusoidales Obstruktionssyndrom
Speicherkrankheiten	Morbus Wilson Hämochromatose Glykogenose IV
Andere	Hepatische Porphyrien Alpha-1-Antitrypsinmangel Mukoviszidose Galaktosämie

Tabelle 1: Ursachen einer Leberzirrhose. Die Tabelle teilt in verschiedene Ätiologien ein.

2.1.2 Pathogenese

Die Leberfibrose beschreibt den fortschreitenden Umbau des Parenchyms und die Anhäufung der extrazellulären Matrix in der Leber aufgrund von chronischer Schädigung (9).

Die Antwort auf die chronischen Noxen kann als Wundheilungsprozess, bei dem die Aktivierung von hepatischen Sternzellen eine besondere Rolle spielt, verstanden werden (10). Diese vermehren sich, produzieren und verändern die extrazelluläre Matrix und schaffen bei Schädigung ein profibrogenes Milieu, indem sie proinflammatorische (z. B. Interleukin 6), fibrogene (z. B. TGF-beta) und angiogene Faktoren (z. B. VEGF) ausschütten (6).

Dieser Prozess verändert die grundlegende Gewebearchitektur und führt zu einem narbigen Umbau der Leber, der schließlich zum Bild einer Leberzirrhose führen kann (11).

Die molekulare Zusammensetzung der extrazellulären Matrix ist bei der Leberzirrhose unabhängig von der Grunderkrankung ähnlich und besteht unter anderem aus verschiedenen Kollagenen (I und III), sulfatierten Proteoglykanen und Glykoproteinen (12).

In der Regel benötigt es viele Jahre bis zur Entwicklung einer Leberzirrhose. Die Leber ist in dieser Zeit in der Lage, den progredienten Funktionsverlust zu kompensieren, was dazu führt, dass Erkrankte zunächst häufig asymptomatisch und unerkant bleiben (13).

Dennoch bestimmen zwei Mechanismen maßgeblich den klinischen Verlauf und die Prognose. Einerseits bewirkt der fortschreitende Funktionsverlust eine eingeschränkte Synthese- und Stoffwechselfunktion bis hin zur hepatischen Enzephalopathie. Zum anderen bewirkt die veränderte Gewebe- und Gefäßarchitektur einen erhöhten Widerstand im portalvenösen Gefäßbett und führt so zu einem Pfortaderhochdruck.

Dies bewirkt im Endstadium Komplikationen wie den Aszites oder ösophagogastrale Varizenblutungen, welche mit einer hohen Mortalität verbunden sind (9, 14).

2.1.3 Diagnostik der Leberfibrose und Leberzirrhose

Häufig werden chronische Lebererkrankungen erst im Endstadium der Leberzirrhose mit Komplikationen klinisch apparent.

Die Diagnostik der Leberzirrhose ist meist eine Kombination aus klinischen, laborchemischen und apparativen Befunden.

Die klinischen Symptome basieren auf der verminderten Stoffwechselfunktion und dem erhöhten portalvenösen Druck. Hinweise können bestimmte Leberhautzeichen wie Ikterus, Spider Naevi, Palmarerythem, Milchglasnägel und Lacklippen, beziehungsweise Lackzunge liefern. Weitere Befunde wie ein Aszites, ein vergrößert tastbarer Leberrand, eine Splenomegalie, das Caput Medusae, eine Gynäkomastie und eine Dupuytrensche Kontraktur können im Rahmen einer klinischen Untersuchung auffallen (15).

Laborchemisch kann eine Thrombozytopenie, verminderte Syntheseparameter wie Albumin, Cholinesterase, ein reduzierter Quick-Wert und der Anstieg von Bilirubin gemessen werden (15).

Zur Bildgebung und Diagnosefindung kann die Oberbauchsonographie, die CT und die MRT dazu gezogen werden, da hierbei Inhomogenitäten der Leberoberfläche, Kollateralkreisläufe, rarefizierte Lebervenen, ein vergrößerter Lobus Caudatus, Aszites oder eine Splenomegalie dargestellt werden können (15-17). Weitere Zeichen können ein vergrößerter periportaler Hilusraum, Kollateralkreisläufe und ein vergrößertes Gallenblasenbett sein (18, 19).

Die Leberfibrose stellt die Vorstufe der Leberzirrhose dar und ist in der Regel klinisch unauffällig. Die klinischen Zeichen der Leberzirrhose, welche oben erwähnt werden, sind bei der Leberfibrose nicht detektierbar. Ebenfalls werden keine typischen Laborkonstellationen wie bei der Zirrhose gefunden, da die verminderte Syntheseleistung der Leber durch noch erhaltenes Leberparenchym kompensiert werden kann.

Dennoch gibt es verschiedene Methoden zur Detektion einer Leberfibrose und zur Bestimmung des Stadiums der Fibrose. Erwähnt seien hier verschiedene Scoring-Systeme wie zum Beispiel der NAFLD-Fibrosis-Score, der zur Detektion einer fortgeschrittenen Leberfibrose eingesetzt wird und Angaben zum Alter, dem AST/ALT-Verhältnis, Diabetes Mellitus, BMI, Albumin und der Thrombozytenzahl enthält (20).

Außerdem gab es Versuche durch Messung verschiedener spezifischer Fibrose-Marker im Serum wie zum Beispiel dem N-terminalen Ende des Typ 3 Kollagens Aussagen über den Schweregrad der Fibrose zu treffen (21).

Der Goldstandard zur Diagnosestellung der Leberzirrhose und der Leberfibrose bleibt jedoch die Leberbiopsie, bei der meist ultraschallgesteuert über eine Punktionskanüle ein Stanzzyylinder entnommen wird (22). Anschließend wird dieser aufbereitet und histologisch untersucht.

Einige der am häufigsten angewendeten histologischen Klassifikationssysteme sind der METAVIR- und der Ishak-Score. Hierbei werden die Fibrose-Grade von 0 bis 4 bzw. 6 eingeteilt. 0 ist keine Fibrose, während 4 bzw. 6 das Endstadium der Leberzirrhose beschreiben (23, 24). Die Zwischenstufen werden als minimale, moderate oder schwere Fibrose bezeichnet. Relevante histologische Zeichen sind unter anderem die Ausdehnung von Fibrose im Portaltrakt, portalzentrale Brückenbildung und die Bildung fibröser Septen (22). Die Leberbiopsie kann zwar punktuell sehr gute Informationen liefern, sie hat aber einige Limitationen wie zum Beispiel die relativ hohe Komplikationsrate von 1 % und eine Mortalität von 0,01-0,1 %, sowie die relativ hohe Interobserver-Variabilität (22, 23). Durch die kleine Probengröße der Biopsie ist es bei heterogenen Umbauprozessen möglich, die pathologischen Areale zu verfehlen und somit zu Fehleinschätzungen zu kommen (25). Hinzu kommen der erhebliche Aufwand und die geringe Patientenakzeptanz. Daher stieg in den vergangenen Jahren das Interesse an weniger invasiven bildgebungstechnischen Methoden zur Fibrose-Detektion.

Im folgenden Abschnitt werden einige davon kurz beschrieben.

Eine nichtinvasive Bildgebungsmethode ist die ultraschallgestützte transiente Elastographie, die die Ausbreitungsgeschwindigkeit eines niederfrequenten Impulses im Lebergewebe misst. Hierbei wird die Gewebesteifigkeit mit der Einheit Kilo-Pascal gemessen und darüber auf den Bindegewebsanteil in der Leber geschlossen (26). Dabei kommen zwei unterschiedliche Messmethoden zum Einsatz. Neben der Punkt-Scherwellen-Elastographie und der zweidimensionalen Scherwellen-Elastographie, stellt die eindimensionale transiente Elastographie, bekannt als Fibroscan, die etablierteste Methode dar.

Der Fibroscan wird bereits klinisch zur Detektion und Validierung einer Leberfibrose genutzt, unterliegt jedoch einigen Stör- und Einflussfaktoren. Als Beispiele sind ein Aszites, eine Adipositas und akute Entzündungszustände zu benennen (27).

Ein anderes Verfahren zur Detektion fortgeschrittener Leberfibrosen ist die im Rahmen von Studien angewendete MRT-gestützte Elastographie (28, 29). Hierbei werden Momentaufnahmen der ausbreitenden Scherwellen zweidimensional dargestellt und mit Schnittbildern der Leber verglichen.

Dieses wesentlich teurere Verfahren kombiniert eine hochsensitive Fibrose-Darstellung mit einer großen Probengröße und einer niedrigen Untersuchervariabilität (27). Jedoch

sind hierfür spezielle Hilfsgeräte notwendig und eine Eisenüberladung, akute Entzündungsvorgänge und eine portale Hypertension stellen wichtige Störfaktoren dar (30).

Einige Studien untersuchten die Detektion der Leberfibrose über die sogenannte Texturanalyse des Leberparenchyms. Hierbei werden MRT-Bilder verschiedener Verfahren, nativ wie auch kontrastmittelverstärkt (Eisenoxid in Kombination mit Gadolinium) verwendet, um über Region of Interests (ROI) verschiedene Texturmerkmale wie zum Beispiel den retikulären Gewebeumbau zu analysieren und aus der Kombination auf die Fibrose-Grade zu schließen (31).

Beispielsweise konnten Bahl et al. durch die modellbasierte Analyse mit 91,9 % Sensitivität und 83,9 % Spezifität zwischen zwei verschiedenen Fibrose-Graden unterscheiden (32).

Eine weitere Methode ist die MR-gestützte-Perfusionsbildgebung. Dabei können Parameter durch die Gabe eines intravenösen Kontrastmittels gemessen werden. Durch den fibrotischen Umbau wird Kollagen im Disse-Raum, dem Raum zwischen den Leberkapillaren und den Hepatozyten eingelagert und die Sinusoide verändert. Dies führt zu einem erhöhten Gefäßwiderstand und folglich zu einem verringerten porto-venösem Fluss. Dieser wird durch einen erhöhten arteriellen Fluss über die Leberarterien und anschließender Kapillarkollateralbildung kompensiert (33). Hagiwara et al. und Annet et al. zeigten Unterschiede in verschiedenen Perfusionsparametern zwischen Lebergesunden und Leberkranken und sie konnten über die Messung des Distributionsvolumens mit einer Sensitivität von 76,9 % und einer Spezifität von 78,5 % schwere Fibrose-Grade detektieren (34, 35).

Jedoch zeigten Wang et al. in einer Metaanalyse, dass die Perfusions-MRT, beim Staging einer hepatischen Fibrose, der zuvor beschriebenen MR-Elastographie deutlich unterlegen ist (30).

In jüngerer Zeit zeigten Studien eine Abhängigkeit des Fibrose-Grades zu den Signalwerten der Leber in der MRT-Sequenz T1rho. Diese MRT-Sequenz, die die transversale Relaxation unter Einfluss eines Hochfrequenzimpulses misst, wird im Kapitel 2.4 näher beleuchtet.

Eine weitere Möglichkeit zur Bewertung eines Parenchym-Umbaus der Leber ist die Messung des Relativen Enhancement über das leberspezifische Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA im Lebergewebe. Diese Methode wird im Kapitel 2.3.2 ausführlicher beschrieben.

2.2 Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Im Folgenden soll auf das Prinzip der Magnetresonanz (MR) näher eingegangen und die Funktionsweise des MRT-Gerätes in Grundlagen erläutert werden.

2.2.1 Prinzip und Aufbau des Magnetresonanztomographen

Der Beginn der Magnetresonanztomographie geht zurück auf die Veröffentlichungen von Felix Bloch und Edward M. Purcell, die 1946 unabhängig voneinander erstmals theoretisch erklärten, dass sich einzelne Nuclei wie Magneten verhalten und sich Protonen um die eigene Achse rotieren und somit ein magnetisches Moment besitzen (36, 37).

Entscheidend für die Nutzung der Magnetresonanz als bildgebendes Verfahren war die Veröffentlichung der theoretischen Grundlage zur Ortskodierung 1973 durch Paul C. Lauterbur (38).

Seit den frühen Achtzigern wurden immer mehr MRT-Geräte entwickelt und vermehrt eingesetzt.

Das Prinzip basiert auf der Kombination von starken magnetischen Feldern, die zusammen mit hochfrequenten Impulsen von Radiowellen Protonen anregen. Diese entsenden daraufhin ebenfalls Radiowellen, welche detektiert und von einem Computer in Bilder umgewandelt werden können.

Folgende Bestandteile sind für den Aufbau eines Magnetresonanztomographen bedeutend:

- ein starker Magnet für die Erzeugung eines gleichmäßigen Magnetfeldes B_0
- drei Gradientenspulen für die Ortskodierung in X-, Y- und Z-Achse
- ein Hochfrequenzsender mit Sender- und Empfängerspule
- ein Computer zur Einstellung der Sequenzparameter, Auswertung der Rohdaten zur Bildgenerierung und Bilddarstellung (39)

Heutzutage werden meist supraleitende Magnete verwendet, die sich durch Generierung sehr starker Magnetfelder auszeichnen. Durch äußere Kühlung der Spule durch flüssiges Helium auf 4° Kelvin sinkt der elektrische Widerstand auf annähernd Null. Das ermöglicht einen verhältnismäßig geringen Energieaufwand und ein homogenes Magnetfeld (39).

2.2.3 Physikalische Grundlagen der MRT

2.2.3.1 Magnetisierung

Der menschliche Körper besteht zum großen Teil aus Wasser. Die Wasserstoffatome beinhalten ein Proton, welches positiv geladen ist und sich um die eigene Achse dreht (Spin), sowie einem Elektron, welches um das Proton kreist. Dieser Spin ist eine Grundeigenschaft von Elementarteilchen und stellt eine Konstante dar. Durch die Spinbewegung des Protons wird ein magnetischer Dipol aufgebaut, welcher durch äußere Magnetfelder und elektromagnetischer Wellen beeinflussbar ist (40).

In Ruhe besitzt der menschliche Körper kein gerichtetes Magnetfeld, da sich die ungeordneten Magnetfelder der einzelnen Atome ausgleichen. Wird der Körper jedoch einem starken Magnetfeld (B_0) ausgesetzt, werden die Wasserstoffprotonen in ihrer Eigenschaft wie nachfolgend beschrieben verändert (41).

Einerseits richten sich alle Protonen mit ihrem Spin in Richtung des äußeren Magnetfeldes aus. Dies kann entweder parallel oder antiparallel geschehen. Die parallele Ausrichtung stellt den energieärmeren Zustand dar, welchen je nach magnetischer Feldstärke geringfügig mehr Protonen einnehmen. Da sich die parallelen und antiparallelen Protonen in ihrer magnetischen Wirkung auflösen, wird der magnetische Vektor lediglich von den wenigen überschüssigen Protonen in paralleler Richtung gebildet. Dieser Prozess wird als Längsmagnetisierung M_z bezeichnet.

Auf der anderen Seite fangen die Protonen an, in einer bestimmten Frequenz zu präzedieren. Das heißt, dass sich die Rotationsachse des Protons in ihrer Richtung verändert und den Mantel eines gedachten Kegels mit fester Kegellachse beschreibt. Die feste Kegellachse steht in diesem Fall für die Richtung des äußeren Hauptmagnetfeldes B_0 (39, 42).

Die Frequenz dieser Präzessionsbewegung wird als Larmorfrequenz bezeichnet und berechnet sich wie folgt.

Gleichung 1:

$$\omega_0 = \gamma_0 B_0$$

ω_0 = Larmorfrequenz (MHz)

γ_0 = gyromagnetisches Verhältnis (MHz/T)

B_0 = magnetische Feldstärke (T)

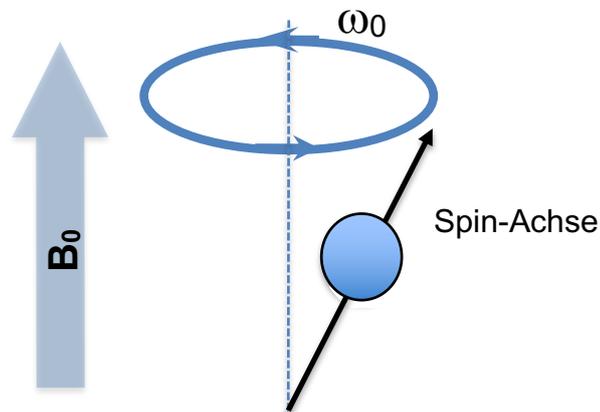


Abbildung 1: Darstellung der Präzessionsbewegung um den Magnetfeldvektor M_0 in Anlehnung an (2)

2.2.3.2 Exzitation

Wird nun ein Hochfrequenzimpuls mit einer bestimmten Stärke und für eine bestimmte Zeit in Höhe der Larmorfrequenz ausgesendet, erreichen die Protonen ein höheres energetisches Niveau und die Längsmagnetisierung M_z verändert sich wie folgt. Die Längsmagnetisierung wird aus der Z-Achse in Richtung XY-Achse abgelenkt. Dies entspricht einer Transversalmagnetisierung. Je nach Einstellung des Hochfrequenzimpulses können die Transversalmagnetisierungsvektoren 1° - 180° betragen. Bei einem Impuls, der

eine 90° Ablenkung bewirkt, spricht man von Quermagnetisierung mit dem Magnetisierungsvektor M_{XY} der nun senkrecht auf M_Z steht. Daher ist keine Längsmagnetisierung mehr messbar, weil alle parallelen wie antiparallelen Protonen in dieselbe Richtung zeigen.

Nur Protonen, die mit derselben Frequenz wie die des Hochfrequenzimpulses präzedieren, reagieren wie oben beschrieben. Dieser Vorgang wird als magnetische Resonanz bezeichnet (40, 42).

2.2.3.3 Relaxation

Die angeregten Protonen haben die Eigenschaft einen energieärmeren Zustand anzunehmen. Dies führt dazu, dass die Quermagnetisierung abnimmt und sich die Protonen allmählich wieder Richtung Hauptmagnetisierungsvektor M_Z orientieren. Bei diesem Vorgang spricht man von Relaxation, die wie folgt näher beschrieben werden kann.

T1: Longitudinale Relaxation

Nachdem die Protonen durch den Hochfrequenzimpuls angeregt wurden, geben sie in Form von Wärme und Radiowellen Energie an das umliegende Gewebe ab und richten sich wieder in der Richtung der Z-Achse aus. Dieser Vorgang wird auch als Spin-Gitter-Relaxation bezeichnet. Je nach Gewebetyp können Protonen unterschiedlich gut relaxieren, was in einer unterschiedlich schnellen Spin-Gitter-Relaxation resultiert. T1 wird definiert als die Zeit, die es benötigt, das 63 % der ursprünglichen Magnetisierung in Richtung M_Z wieder erreicht ist. Da die T1-Zeit in Geweben variiert, kann sich dies für die Kontrastdarstellung zu Nutze gemacht werden. Verwendet man eine kurze Repetitionszeit (Zeit zwischen zwei Anregungsimpulsen), so können Gewebe mit kurzen T1-Zeiten eher wieder voll angeregt werden, was somit auch zu stärker bemerkbaren Signalen führt.

T2: Transversale Relaxation

Nach dem Hochfrequenzimpuls präzedieren die Protonen in dieselbe Richtung synchron und bilden ein Quermagnetisierungsvektor M_{XY} . Sie präzedieren in der Phase 0°, was als In-Phase oder Phasenkohärenz bezeichnet wird. Durch Wechselwirkungen zwischen den Spins verlieren die Protonen diese Phasenkohärenz und M_{XY} wird geringer. Diesen Vorgang bezeichnet man als Spin-Spin-Relaxation. T2 wird definiert als Zeit, die vergeht bis nur noch 37 % des ursprünglichen M_{XY} -Wertes vorhanden sind. Wie schon bei der Spin-Gitter-Relaxation, ist auch die T2-Zeit vom Gewebetyp abhängig, jedoch besitzt sie meistens wesentlich kürzere Zeiten im Vergleich zu T1-Werten.

Beide Relaxationen geschehen unabhängig voneinander und nach Beendigung dieser wird eine Ausgangssituation wie vor dem Hochfrequenzimpuls erreicht. Die Protonen sind erneut in Richtung des externen Magnetfeldes B_0 ausgerichtet und präzedieren außer Phase (39).

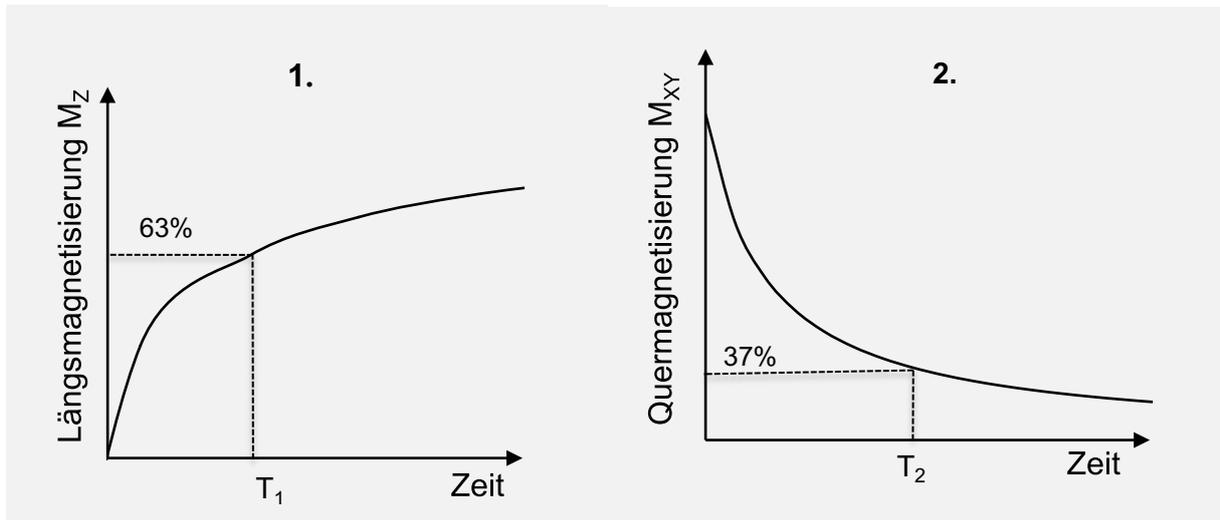


Abbildung 2: Graphische Darstellung von T_1 und T_2 (in Anlehnung an (2))

Zunahme der Längsmagnetisierung M_z mit Darstellung der T_1 -Zeit bei 63 % des Ursprungswertes (1.); Abnahme der Quermagnetisierung und Darstellung der T_2 -Zeit bei 37 % des Ursprungswertes (2.)

2.2.4 Bildkontrast

Wie bereits erwähnt laufen die T_1 - beziehungsweise die T_2 -Relaxationen gleichzeitig und unabhängig voneinander ab. Der Bildkontrast wird von diesen beiden Relaxationen entscheidend bestimmt. Für den Kontrast ist es entscheidend wie sehr man die jeweilige Relaxation zulässt. Hierbei werden sich verschiedene Einstellungen zu Nutze gemacht. Die beiden wichtigsten Parameter sind die Repetitionszeit (TR) und die Echozeit (TE). Die Repetitionszeit (TR) bezeichnet die Zeit zwischen zwei Anregungsimpulsen derselben Schicht. Diese Zeit beeinflusst entscheidend den T_1 -Kontrast. Bei niedrigen TR-Zeiten kommt es dazu, dass nur bestimmte Protonen je nach Gewebetyp die vollständige Längsmagnetisierung erreichen und somit auch erneut relaxierbar sind. Protonen, die vor dem nächsten Impuls noch nicht relaxiert sind, fallen aus der Messung heraus. Wählt

man eine lange TR haben viel mehr Protonen die Möglichkeit vollständig zu relaxieren, was dazu führt, dass alle Gewebe ähnlich viel Signal geben.

Somit sind kurze Repetitionszeiten mit kurzen Echozeiten für die T1-gewichteten Bilder charakteristisch.

Die Echozeit ist die Zeit zwischen Anregung und empfangenem Echosignal. Wird die Echozeit kurz gewählt, haben die Protonen unterschiedlicher Gewebe kaum Zeit zu dephasieren. Dies führt dazu, dass die Signalunterschiede zwischen den Geweben klein sind. Wählt man nun aber längere Echozeiten, so werden die Unterschiede der Dephasierung unterschiedlicher Gewebe größer.

Für eine T2-gewichtete Sequenz wählt man daher eine lange Repetitionszeit und eine lange Echozeit.

Wählt man eine kurze Repetitionszeit und eine lange Echozeit so fallen die Gewebeunterschiede in den Laufzeiten nicht ins Gewicht und man erhält ein Signal, welches entscheidend von der Protonendichte des Gewebes beeinflusst wird. Je mehr Protonen im Gewebe angeregt werden können, desto mehr Signal ist in Form von abgegebenen Radiowellen detektierbar (39, 41).

2.2.5 Ortskodierung und Bildrekonstruktion

Für die Ortskodierung werden zusätzliche Spulen verwendet, die verschiedene Magnetfeldgradienten erzeugen können und damit eine Zuordnung auf die X-, Y- und Z-Achse erlauben. Damit ist es beispielsweise möglich durch Hinzuschaltung eines Gradienten in Körperlängsachse (Z-Achse) nur Protonen einer bestimmten Transversalschicht anzuregen, da nur diese noch in der Larmorfrequenz rotieren. Durch den zum B_0 -Feld zusätzlich geschalteten Gradienten über die zusätzliche Spule spinnen die Protonen kranial und kaudal der angeregten Schicht ein wenig zu schnell oder zu langsam und reagieren daher nicht auf den Hochfrequenzimpuls. Der Z-Achsenwert ist definiert, man spricht von der Schichtselektion (41, 43).

In einer Schicht ist es noch notwendig den Signalen zugehörige X- und Y-Werte zuzuordnen. Es wird zusätzlich für einen kurzen Moment ein zweiter Gradient hinzugeschaltet der bewirkt, dass die Protonen, die sich nach dem Impuls in Phase befinden, je nach Lage unterschiedlich schnell rotieren. So geraten die Protonen außer Phase. Das bewirkt, dass

je nach Lage in der Y-Achse definierte Phasenunterschiede der von den Protonen ausgesendeten Radiowellen messbar sind. Dieser Schritt wird als Phasenkodierung bezeichnet (39).

Für die X- Koordinate wird zuletzt ein dritter Gradient dazu geschaltet, der zu unterschiedlich schnellen Rotationsfrequenzen in Richtung der X-Achse führt. Diese Frequenzunterschiede können gemessen werden. Durch die unterschiedlichen Geschwindigkeiten kommt es zu einer weiteren Dephasierung der Protonen, wobei jedoch der vorher geschaffene Phasenunterschied aus der Phasenkodierung weiterhin messbar bleibt.

Dieser Schritt wird als Frequenzkodierung bezeichnet (41).

Diese Rohdaten werden empfangen und zunächst in einem mathematischen Raum, dem sogenannten K-Raum, gesammelt. Der K-Raum stellt eine graphische Matrix da, in der horizontal die Frequenzrichtung und vertikal die Phasenrichtung ist. Der K-Raum besteht aus Zeilen, welche mit der Zeit gefüllt werden. Jede Zeile steht für eine Messung mit einem bestimmten Phasengradienten. Im Zentrum dieser Matrix befinden sich Informationen über den Kontrast des fertigen Schnittbildes und in der Peripherie Informationen über die räumliche Schärfe.

Für die Entstehung eines zweidimensionalen Schnittbildes wird ein mathematischer Algorithmus benötigt.

Diesen Algorithmus bildet die zweidimensionale Fourier-Transformation, durch die ein auswertbares Graustufenschnittbild entsteht (39).

2.3 Gadoxetat – ein leberspezifisches Kontrastmittel

2.3.1 Eigenschaften

Kontrastmittel stellen Substanzen dar, die zur besseren Darstellung von Morphologien und Funktionen von Organen in der Bildgebung eingesetzt werden.

In der MRT wird meist ein gadoliniumhaltiges Kontrastmittel verwendet, welches einen verkürzenden Effekt auf die T1-Relaxationszeit besitzt. Dies wird durch das lanthanoide Schwermetall Gadolinium erreicht, welches paramagnetische Eigenschaften besitzt und somit die Relaxation umliegender Wasserstoffprotonen beschleunigt (44).

Dinatriumgadoxetat oder auch Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylentriamin-Pentaessigsäure (Gd-EOB-DTPA) mit dem Handelsnamen Primovist im deutschen Raum und Eovist im amerikanischen Raum ist ein Kontrastmittel, welches spezifisch von gesunden Leberzellen aufgenommen wird und für die verbesserte MRT-Bildgebung fokaler Leberläsionen entwickelt wurde (45-47). Es erlaubt eine hohe Detektionsrate zahlreicher Leberparenchymveränderungen. Zum Beispiel maligne Leber- oder Gallenwegserkrankungen, aber auch benigne Erkrankungen wie zum Beispiel die fokal noduläre Hyperplasie oder das Leberadenom (48, 49).

Gadoxetat wurde erstmals 1991 synthetisiert und wissenschaftlich beschrieben. Es besteht aus einem Gadolinium-Diethylentriamin-Pentaessigsäure (Gd-DTPA)-Chelat-Komplex, welcher durch Bindung an einen Ethoxybenzyl-Rest spezifische Eigenschaften erhält. Der beteiligte Ethoxybenzyl-Rest führt zur spezifischen Aufnahme in die Hepatozyten (50, 51). Daher ist im Gegensatz zu anderen MRT-Kontrastmitteln eine intrazelluläre Anreicherung ermöglicht. Die Aufnahme erfolgt hauptsächlich über die organischen Anionentransporter OATP1B1 und OATP1B3 an der basolateralen beziehungsweise sinusoidalen Membran der Hepatozyten. Diese Transporter sind hochspezifisch und vermitteln auch den Transport vieler endogener und exogener Substrate wie beispielsweise Bilirubin (52-55).

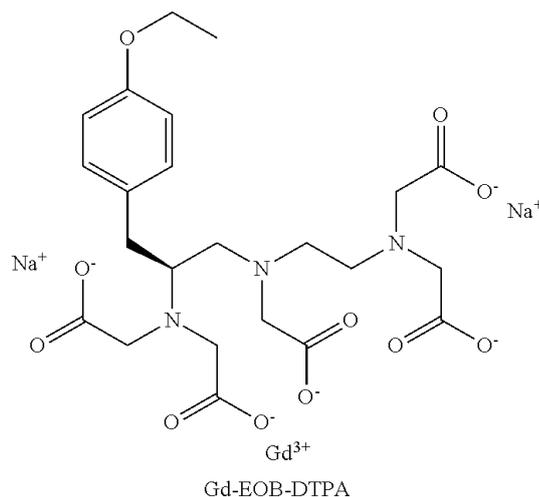


Abbildung 3:

Strukturformel Gd-EOB-GTPA (1)

Gd-EOB-DTPA wird gewichtsadaptiert mit einer Dosierung von 0,1 ml/kg KG (25 µmol/kg KG) als intravenöse Bolusinjektion injiziert (56, 57). Nach Gabe von Gadoxetat wird eine maximale Signalstärke im Leberparenchym nach 20 Minuten mit anschließender bis zu zwei Stunden anhaltender Plateauphase beobachtet. Diese Phase wird auch als hepatobiliäre Phase bezeichnet (58, 59). Neben der Darstellung des Leberparenchyms ist durch eine zeitverzögerte Exkretion somit auch die kontrastmittelverstärkte Darstellung der Gallenwege möglich (60, 61).

Die Halbwertszeit von Gd-EOB-DTPA beträgt bei gesunden Patienten 56 Minuten und es wird bis zu 50 % der Menge über die Galle ausgeschieden. Die Ausscheidung in die Gallenwege erfolgt an der apikalen bzw. kanalikulären Membran über das Multi Drug Resistance-Related Protein MRP2, welches zur Unterfamilie C der ABC-Transporter gehört (54, 55, 58, 62, 63).

Die restliche Elimination übernehmen die Nieren (45). Am Mausmodell wurde jedoch gezeigt, dass bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion das jeweils andere Organ kompensatorisch mehr Kontrastmittel ausscheidet (64).

Gd-EOB-DTPA galt bis vor kurzem als ein sicheres Kontrastmittel, welches in der Chelatform als inert eingestuft wurde und nur selten unerwünschte Nebenwirkungen bewirkte (58, 65, 66). Auch die durch gadoliniumhaltige Kontrastmittel assoziierte gefürchtete nephrogene systemische Fibrose wurde bei Gabe von Gd-EOB-DTPA bisher nicht beobachtet. Trotzdem sollte Gd-EOB-DTPA bei niereninsuffizienten Patienten mit einer GFR < 30ml/min vorsichtig verwendet werden, da fast alle Patienten mit dieser Komplikation an einer terminalen Niereninsuffizienz litten (67, 68). Durch strengere Indikationsstellungen kam es jedoch seit 2009 kaum noch zu Fällen dieses chronisch nicht heilbaren Krankheitsbildes (69).

Neue Fragen wurden besonders in der 2014 publizierte Studie von Kanda et al. zur erhöhten Signalintensität in Hirnkernen von Patienten, die bereits häufiger gadoliniumhaltige Kontrastmittel erhalten haben, aufgeworfen. Diese Erkenntnis legte die Vermutung nahe, Gadolinium lagere sich im Gehirn ab (70). In Bezug auf leberspezifische Kontrastmittel bestätigten Denecke et al. erstmals einen Zusammenhang zwischen erhöhten Signalintensitäten im Nucleus Dentatus und der Häufigkeit von Gadoxetatgaben. Patienten mit mehr als zehn Kontrastmittelgaben wiesen signifikant höhere Signalintensitäten

im Nucleus Dentatus auf als Patienten ohne Kontrastmittelgabe in der Vorgeschichte (71). Auch wenn bislang keine Zeichen einer Hirnschädigung gefunden wurden, bleibt es für die Zukunft wichtig, weitere mögliche Auswirkungen zu untersuchen.

In Bezug auf die hochspezifische Aufnahme über die OATP1B-Transporter kann Gadoxetat mit anderen Substraten konkurrieren. Dadurch ist anzunehmen, dass es durchaus Wechselwirkungen zwischen dem Kontrastmittel und anderen Medikamenten geben könnte. Bisherige Daten haben jedoch nur wenige Medikamente ermitteln können, die die Kontrastmittelaufnahme messbar beeinflussen. Weinmann et al. konnten an Ratten zeigen, dass bei einer intravenösen Gabe des Antibiotikums Rifampicin signifikant weniger Gd-EOB-DTPA aufgenommen wurde (72). Ähnliche Ergebnisse wurden durch Versuche an humanen embryonalen Nierenzellen der Reihe 293 gefunden (53).

2.3.2 Funktionelle Beurteilung der Leber

Die Messung der Leberfunktion ist für die Verlaufsbeurteilung und Therapieplanung bei chronischen Lebererkrankungen ein wichtiger Parameter. Insbesondere hilft sie bei der Beurteilung kritisch kranker Patienten in Bezug auf die Transplantationspflichtigkeit oder Operabilität (73, 74). Für die Beurteilung der Leberfunktion gibt es verschiedene bildgebende, klinische und laborparametrische Tests. Als laborparametrische und klinische Tests finden bisher der MELD-Score und der Child-Pugh-Score breite klinische Anwendung. Als dynamischer Test wurde unter anderem der Indocyaningrün-Test entwickelt, der die Clearance des Indocyanins misst und Einschätzung zur globalen Leberfunktion erlaubt (75, 76). Dieser Test ist einer der bisher am häufigsten eingesetzten dynamischen Tests (74). Globale Funktionstests sind limitiert und können keinerlei Aussage über die Funktion in Teilen der Leber treffen. Um diese Lücke zu schließen wurden radiologische und nuklearmedizinische bildgebende Messmethoden entwickelt (77).

Hierbei stellt die Untersuchung mit Gadoxetat eine neue Methode dar.

Durch die Leberspezifität kann im Fall einer beeinträchtigten Leberfunktion eine verminderte Kontrastmittelaufnahme und daher eine geringere Signalstärke vermutet werden. Untersucht wurden bisher zwei unterschiedliche Vorgehensweisen.

Einige Studien untersuchten ausschließlich die Signalstärke in den Gallengängen, da hier bereits nach 20 Minuten eine starke Anreicherung von Kontrastmittel detektiert werden kann (78). Aus der Signalstärke schlossen die Autoren auf das Exkretionsvermögen der

Leber und somit auf die Leberfunktion (61, 79, 80). Takao et al. konnten zeigen, dass sich das Relative Enhancement des Gallengangs von gesunden Patienten signifikant zu Leberzirrhose-Patienten unterschied. Außerdem konnte eine signifikante Korrelation zu den Werten des Indocyaningrün-Tests dargestellt werden (80).

Dieses Verfahren ist einfach anzuwenden, wobei es dennoch einige Limitationen gibt. Beispielsweise ist die Signalstärke nicht nur von der Exkretionsrate der Leber abhängig, sondern auch von der Effektivität des Gallenflusses (81, 82). Somit können bei Beeinträchtigung des Gallenflusses keine genauen Messungen der Leberfunktion mit dieser Technik erfolgen.

Eine zweite Möglichkeit ist die Untersuchung der Signalstärke des Leberparenchyms über die Zeit, einmal vor und nach Kontrastmittelgabe. Über interaktive Region of Interest-Messungen (ROI) lässt sich so das Verhältnis beider Signalwertmessungen, das sogenannte Relative Enhancement bestimmen. Dies erlaubt die Visualisierung des hepatischen Kontrastmittelstoffwechsels.

In Studien zeigte sich eine Korrelation zwischen klinischem Grad einer Leberzirrhose und der verminderten Aufnahme des Kontrastmittels (61, 83, 84).

Neben dem nachgewiesenen Zusammenhang zum klinischen Grad der Erkrankung, ließen sich auch Korrelationen mit anderen dynamischen Leberfunktionstests wie z. B. dem Indocyaningrün-Test aufzeigen (85, 86).

Einige Studien verglichen auch das histologische Ergebnis einer Leberbiopsie mit der MRT-Bildgebung und konnten nachweisen, dass ein verringertes Kontrastmittel-Enhancement mit einem höheren Fibrose-Grad in der Biopsie einhergeht (87-90). Verloh et al. zeigten, dass Patienten die über den Ishak-Score histologisch in verschiedene Fibrose-Grade eingeteilt wurden, signifikante Unterschiede untereinander darstellten. Hierbei ergab eine ROC-Analyse eine Sensitivität von $\geq 82\%$ und eine Spezifität von $\geq 87\%$ (88). Eine weitere Studie von Verloh et al. ergab eine Sensitivität von 87% und Spezifität von 100% in der Unterscheidung zwischen Fibrose und Nicht-Fibrose. In der Unterscheidung zwischen Zirrhose und anderen Formen der Fibrose konnte eine Sensitivität von 86% und eine Spezifität von 90% erreicht werden (91).

Feier et al. nutzten das METAVIR-Scoring-System, um Patienten in vier verschiedene Fibrose-Grade einzuteilen und konnten mit einer ROC-Analyse von 0.85 mit 73% Sensitivität und 85% Spezifität schwere Fibrosen (METAVIR-Stadien F3 und F4) detektieren (87). Ähnliche Ergebnisse konnten Nishie et al. zeigen (89). In einer Vergleichsstudie

untersuchten Choi et al. die Detektion von Fibrose über die Magnetresonanzelastographie mit der Gadoxetat-gestützten-MRT. Hierbei konnten über die MRE zwar genauere Vorhersagen zur Einteilung einer Fibrose getroffen werden, jedoch ließen sich durch die Gadoxetat-gestützte MRT ebenfalls Fibrose-Grade detektieren.

Diese Studienergebnisse legen die immer größer werdende Bedeutung von Gadoxetat in der Detektion von chronischen Umbauvorgängen der Leber nahe.

2.4 T1rho

2.4.1 Prinzip

T1rho oder auch T1ρ ist eine besondere T1-gewichtete Sequenz mit zusätzlicher Quermagnetisierung, welche theoretisch erstmalig 1955 beschrieben wurde (92). Mit der T1rho-Bildgebung werden Gewebeunterschiede durch Differenzen im T1-Zerfall (Spin-Gitter-Zerfall) unter dem Einfluss eines Hochfrequenzpulses („spin lock pulse“) dargestellt. Gemessen wird die transversale Relaxationszeit, welche als T1rho bezeichnet wird. Der Hochfrequenzimpuls unter dem die transversale Relaxation gemessen wird, zeichnet sich durch eine lange Dauer und einer niedrigen Amplitude aus (93, 94). Ähnlich wie bei der T1-Relaxation, wird in der transversalen Relaxation Energie an das umliegende Gewebe abgegeben. Die Geschwindigkeit des Energieaustausches ist hierbei von der Frequenz des Spin-Lock-Pulses abhängig. Somit kann man sagen, dass die Relaxationszeit T1rho ebenfalls von der Frequenz des Spin-Lock-Pulses abhängig ist. Die Frequenz des Spin-Lock-Pulses verhält sich direkt proportional zur Amplitude des Impulses. An den MR-Tomografen kann man manuell die Amplitude des Impulses bestimmen und somit direkt auch die Frequenz des Impulses und indirekt die Spin-Gewebe-Reaktion (3).

Es ist möglich die T1rho-Werte abzuschätzen, indem man verschiedene Impulslängen bei definierter Amplitude wählt (95).

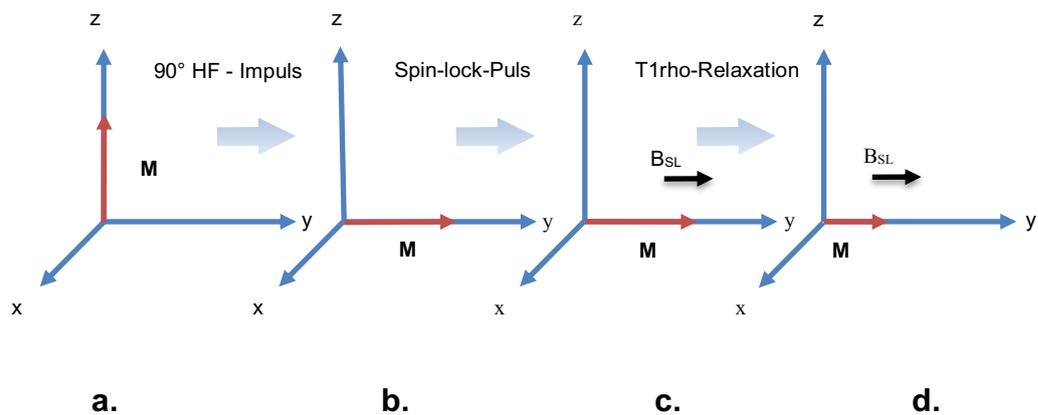


Abbildung 4: Anwendung eines Spin-Lock-Pulses. Ablenkung der anfänglichen Längsmagnetisierung M_0 (a) in die transversale Ebene in Richtung der Y-Achse M_1 (b). sofortige Applikation eines Hochfrequenzimpulses („Spin-Lock-Puls“, hier B_{SL}) in Richtung der Quermagnetisierung (c) Relaxation unter dem Einfluss des Spin-Lock-Pulses mit der Zeit $T_{1\rho}$ (d) (3).

Die am häufigsten genutzte Methode zur $T_{1\rho}$ Bilddarstellung ist das Erstellen sogenannter Karten „engl. Maps“. Hierbei werden bei gleichbleibender Spin-Lock-Frequenz verschiedene Spin-Lock-Zeiten angesetzt und die Signale gemessen. Es entstehen mehrere Bilder mit unterschiedlichen $T_{1\rho}$ -gewichteten Gewebekontrast. Zum Bestimmen des jeweiligen $T_{1\rho}$ -gewichteten Signalwerts eines jeden Voxels werden die gemessenen Daten in ein mathematisches Modell übertragen (siehe Gleichung 2) (3).

Gleichung 2:

$$S_{TSL} = S_0^{-TSL/T_{1\rho}}$$

$S_{TSL} =$ gemessene Signalintensität des Bildes bei einer bestimmten Spin-Lock-Länge (TSL)

$S_0 =$ gemessene Signalintensität bei TSL = 0

Für die T1rho-Bildgebung wird eine geringe Präzessionsfrequenz von einigen hundert bis wenigen tausend Kilohertz verwendet, die dazu führt, dass statische Prozesse und Bewegungen mit niedrigen Frequenzen sensitiver dargestellt werden. Solche Eigenschaften werden Makromolekülen wie Kollagen oder Glykosaminoglykanen zugeschrieben. Die extrazelluläre Matrix des Knorpels ist beispielhaft für eine hohe Konzentration solcher Makromoleküle, weshalb T1rho zunächst hier untersucht wurde (96, 97). Inzwischen hat sich das T1rho-Mapping als sensitive Methode zur Darstellung einer frühen Osteoarthritis und von Knorpeldegenerationen im Kniegelenk erwiesen (98)

Auch beim fibrotischen Umbau der Leber werden die Eigenschaften und die Zusammensetzung der extrazellulären Matrix verändert und zusätzlich ein proentzündliches Milieu geschaffen (12, 99).

Daher lag der Einsatz der T1rho-Bildgebung zur Detektion hepatischer Umbauprozesse nahe und es haben inzwischen einige Studien zeigen können, dass es Unterschiede der Signalstärken bei verschiedenen Lebererkrankungen gibt (100).

2.4.2 Klinische Anwendung

2011 wurde in Radiology eine Studie veröffentlicht, in der Wang et al. erstmals in einem Tiermodell nachwies, dass sich die T1rho-Werte bei Ratten, deren Hauptgallengang ligiert wurde, von unbehandelten Ratten nach Tagen unterschieden und assoziierten diese Signalerhöhung mit dem Anstieg von Kollagen in der Leber (100). Auch Zhao et al. zeigten an einem anderen Rattenmodell, bei dem die Fibrose durch Tetrachlormethan ausgelöst wurde, ähnliche Ergebnisse (101). Hierbei wurden nach repetitiver Gabe von Tetrachlormethan, das eine Fibrose auslöst, die höchsten T1rho-Werte nach 6 Wochen gemessen. Vier Wochen nach der letzten Gabe konnte histologisch gezeigt werden, dass sich die Lebern größtenteils wieder erholt hatten. Gleichzeitig sank der T1rho-Wert auf annähernd die Werte wie vor Studienbeginn. Auch Jiang et al. konnten nachweisen, dass sich der T1rho-Wert zwischen zwei verschiedenen Gruppen unterscheidet. Sie untersuchten Kaninchen, die mit Tetrachlormethan behandelt wurden, um eine Leberfibrose zu erzeugen. Hierbei zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und der Interventionsgruppe (102). Hu et al. untersuchten ebenfalls ein Tetrachlormethan-Fibrose-Modell an Ratten. Hierbei unterteilten sie die Ratten über den METAVIR-Score in verschiedene Fibrose-Gruppen und konnten signifikante Unterschiede zwischen den 5 verschiedenen Gruppen (0-4) im T1rho-Wert ermitteln (103).

Xie et al. untersuchten ein anderes Tiermodell, in dem sie Ratten unter eine Hochfett-diät setzten und so ein nicht alkoholisches Steatohepatitis-Modell erzeugten. Hier waren sie in der Lage frühe Fibrose-Grade über den T1rho-Wert zu detektieren.

In der ersten Studie beim Menschen konnten Allkemper et al. leberkranke Patienten mit Leberzirrhose und gesunde Vergleichspersonen über die T1rho-Werte unterscheiden. Es wurden signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen mit einer Area under the Curve (AUC) von 0.97 zwischen Zirrhose und Patienten ohne Leberzirrhose gefunden.

Die T1rho-Werte in der Leberzirrhose-Gruppe waren konstant höher als in der gesunden Vergleichsgruppe.

Zudem konnten signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Child-Pugh-Klassen gefunden werden. Als Referenzparameter wurde eine histopathologisch aufgearbeitete Gewebeprobe verwendet (104).

In zwei anderen Studien fanden Chen et al. und Rauscher et al. einen signifikanten Unterschied zwischen den T1rho-Werten gesunder Probanden und den Werten klinisch diagnostizierter Leberzirrhose-Patienten (105, 106). Hierbei konnten beide Studien hohe AUC-Werte von 0.88 und 0.90 für die Unterscheidung zwischen Zirrhose und Nicht-Zirrhose ermitteln.

Weitere Studien untersuchten daher die Möglichkeit bereits frühere Fibrose-Stufen über T1rho zu detektieren.

Dabei zeigten sie in der Differenzierung zwischen verschiedenen Leberfibrose-Graden unterschiedliche Ergebnisse.

Xie et al. konnten zeigen, dass sich die T1rho-Werte von Fibrose-Patienten, die noch keine Leberzirrhose hatten, zur gesunden Kontrollgruppe unterschieden (107).

Singh et al. wiesen nach, dass es eine starke Korrelation zwischen den verschiedenen Fibrose-Graden und den dazugehörigen T1rho-Werten gab (108).

Die Studienlage ist jedoch nicht durchgängig konsistent. So fanden Takayama et al. bei der Untersuchung einer kleinen Patientengruppe keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Fibrose-Graden und assoziierten T1rho-Werten, jedoch eine signifikante positive Korrelation mit den Serumspiegeln von Gesamtbilirubin, direktem Bilirubin und dem Indocyaningrün-Funktionstest.

Zusätzlich wurden auch signifikante negative Korrelationen mit den Serumspiegeln von Albumin und γ -Glutamyltranspeptidase ermittelt (109). Takayama et al. legen daher mit

ihren Ergebnissen nahe, dass zwischen T1rho und der Leberfunktion ein Zusammenhang besteht. Auch Chen et al. zeigten, dass die T1rho-Zeit negativ mit Albumin korreliert und positive Korrelationen zur Bilirubinkonzentration und der Prothrombinzeit bestehen (106).

Weitere Studien untersuchten Zusammenhänge von T1rho mit anderen Bildgebungsmethoden.

Li et al. konnten an Kaninchen nachweisen, dass es eine moderate Korrelation zwischen den Ergebnissen der ultraschallgestützten Elastographie und den T1rho-Werten gibt (110). Dabei wurden die Kaninchen im Tetrachlormethanmodell in verschiedene Fibrose-Grade eingeteilt und verglichen. Es bestätigte sich, dass der T1rho-Wert positiv zum Fibrose-Grad korreliert und ein direkter Zusammenhang zur Elastographie hergestellt werden konnte.

Beim Betrachten der Einflussfaktoren auf die Signalstärke von T1rho fallen folgende Beobachtungen auf.

Allkemper et al. zeigten keine Korrelation zwischen den T1rho-Werten verschiedener Altersklassen, trotz der Tatsache, dass sich die Struktur und die Funktion der Leber im Alter verändert (104, 111). Wang et al. fanden in ihrer Untersuchung an gesunden Probanden höhere T1rho-Werte für junge Frauen. Ein Erklärungsansatz von ihnen ist der geschlechterabhängige Hämoglobingehalt im Blut. Die T1rho-Bildgebung ist aus ihrer Sicht so sensibel, dass dieser Unterschied Auswirkungen auf den T1rho-Wert hat. Bestätigt wurde diese These bislang jedoch nicht (112).

In Bezug auf den Ernährungsstatus konnten Deng et al. zeigen, dass es zwischen gesunden Probanden nach und vor einer Mahlzeit keinen Unterschied gibt (113). Außerdem wiesen Allkemper et al. und Xie et al. nach, dass die T1rho-Werte nicht vom Grad der Steatose oder der Eisenbeladung beeinflusst werden. Sie untersuchten Gewebeproben von Zirrhose-Patienten mit unterschiedlichen T1rho-Werten auf Eisen und Fett und konnten keine Unterschiede finden (104). Xie et al. unterteilten drei Gruppen, eine Fibrose-, eine Fettleber- und eine gesunde Kontrollgruppe. Hierbei fanden sie für die Fibrose-Gruppe erhöhte T1rho-Werte, wohingegen sich die anderen beiden Gruppen nicht signifikant unterschieden (107).

Zum Erzeugen der T1rho-gewichteten Bilder wurde bisher in den meisten Studien ein MRT-Protokoll angewendet, bei dem die Bilder unterschiedlicher Spin-Lock-Zeiten zwischen den Atemzyklen aufgenommen wurden. Dafür mussten die Patienten mehrmals

den Atem anhalten oder die Aufnahmen wurden über eine Atem-Triggerung gesteuert. Die Sequenzen basieren dabei auf einem fast Gradient-Echo (GRE). Während nahezu alle Studien einen Spin-Lock-Puls von 500 Hz applizierten, finden sich in den T1rho-Protokollen durchgängig Unterschiede z. B. in der Magnetfeldstärke, der Echozeit, der Repetitionszeit, dem Flipwinkel, den Artefaktreduktionsimpulsen und in weiteren Einstellungen. Ein standardisiertes Protokoll existiert bisher nicht und daher bleibt es erschwert, die absoluten Zahlen der Studien zu vergleichen.

Mit den aufgeführten GRE-Protokollen werden erhöhte T1rho-Werte aufgrund von signalreichen Blutgefäßartefakten diskutiert (114).

Jüngere Studien untersuchten daher eine Sequenz zum Unterdrücken von Bewegungsartefakten und Blutsignalen, die sog. 2D-Black-Blood Fast Spin Echo-Sequenz mit DIR (Double Inversion Recovery) (112, 115, 116). Bei dieser Methode ist nur ein einmaliges Atemanhalten von zehn Sekunden notwendig. Zusätzlich werden die Blutsignale durch eine DIR unterdrückt. Wang et al. fanden dabei am Menschen heraus, dass sie mit dieser Methode eine höhere Reproduzierbarkeit zwischen verschiedenen Scans, niedrigere T1rho-Werte und weniger Artefakte erreichen konnten (115). Koon und Xie et al. konnten an unterschiedlichen Tier-Fibrose-Modellen nachweisen, dass sich die Sequenz ebenfalls zum Detektieren von Fibrosen eignet und der Baselinewert von T1rho in dieser Methode niedriger als in den Studien ohne Blutsuppression ist (112, 116). Somit bleibt für die Zukunft abzuwarten, ob sich diese neue Methode durchsetzen wird.

2.5 Fragestellung

Die dargestellten Studien konnten zeigen, dass es Unterschiede in der Gd-EOB-DTPA-Aufnahme zwischen lebergesunden und Leberzirrhose-Patienten gibt. Andere Studien stellten einen Zusammenhang mit dem T1rho-Signal und dem Grad der Leberfibrose her. Ziel dieser Arbeit ist es einen möglichen Zusammenhang von Gd-EOB-DTPA-gestützter MRT und der T1rho-Signalstärke zu untersuchen und herauszufinden, ob eine Kombination dieser Bildgebungsparameter zuverlässigere Vorhersagen für die Diagnostik einer Leberzirrhose ermöglicht.

Zusätzlich wird die Frage gestellt, ob die bisherigen T1rho-Studienergebnisse auf ein großes heterogenes Patientenkollektiv übertragbar sind und eventuelle Einflussfaktoren detektiert werden können.

3. Methodik

3.1 Patientenselektion

Die mit der Dissertation verbundene Studie wurde an der Klinik für interventionelle und diagnostische Radiologie – Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin am Standort Virchow durchgeführt. Alle eingeschlossenen Untersuchungen wurden im Zeitraum von Mai 2016 – Mai 2017 durchgeführt.

Eingeschlossen wurden Patienten, die sich im Rahmen der klinischen Versorgung und im genannten Zeitraum einer Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA als Kontrastmittel und einem T1rho-Mapping unterzogen haben. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité genehmigt. Die Ethikkommission verzichtete auf die Einwilligungspflicht für diese retrospektive Studie (Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Deutschland). Vor der MRT-Untersuchung wurden alle Patienten mündlich wie schriftlich über die Durchführung der Untersuchung sowie über eventuell zu erwartende Nebenwirkungen aufgeklärt. Zusätzlich erfolgte eine weitere Aufklärung über die leberspezifische Kontrastmittelgabe im Hinblick auf Verabreichung und Nebenwirkungen wie zum Beispiel Kopfschmerzen, Benommenheit, Parästhesie, Geschmacksstörungen, Vasodilatation, Hypertonie sowie Erbrechen und Übelkeit. Alle Patienten hatten eine nachgewiesene Indikation zur MRT-Darstellung der Leber und erklärten schriftlich ihre Zustimmung.

Folgende Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

Patientendaten, die eine Messung aufgrund einer zu starken Metastasierung der Leber, eines zu großen Primärtumors im rechten Leberlappen, schwerer Bildartefakte, umfangreicher rechter Leberresektion, Hämochromatose als Genese der Leberzirrhose und einer erhöhten spezifischen Absorptionsrate nicht zu ließen, wurden ausgeschlossen.

3.2 Software

Für das Rekrutieren der Patientendaten durch eine systematische Patientensuche wurde das klinikinterne Informations-Management-System Centricity RIS-i-5 von GE Healthcare genutzt. Die Software OsiriX 7.0.3 wurde für das Erstellen der T1Rho-Maps verwendet. Zum Auswerten und Messen wurde das Programm Visage Client 7.1.4 verwendet. Die

statistische Auswertung erfolgte über das Programm SPSS Statistics 24 (IBM, Armonk, NY, USA).

3.3 MR-Untersuchungsprotokoll

3.3.1 T1rho-Protokoll

Die Patienten wurden in einem 1,5 Tesla Siemens Magnetom Avanto MRT-Scanner (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) mit der Einkanal-Körperspule und 8-Kanal-Oberflächenspulen zum Senden und Empfangen von Signalen untersucht.

Vor der Verabreichung von Kontrastmitteln wurden T1rho-gewichtete Bilder aufgenommen. Die Spin-Lock-Sequenz wurde vom Center for Magnetic Resonance & Optical Imaging der Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, USA (117), bereitgestellt. Die T1rho vorbereitete Magnetisierung wurde mit einer einschichtigen 2D-Fast Low-Angle Shot (FLASH) Anzeige mit den folgenden Parametern abgebildet: TR/TE 5,1 ms / 2,4 ms, Flipwinkel 10° (α), FOV 30 cm x 30 cm, Schichtdicke 10 mm, Matrixgröße 128 x 128, NEX 1, und eine Scanzeit für jede Spin-Lock-Zeit ca. 2,5 Sekunden. Der T1rho-Kontrast wurde durch einen nichträumlich selektiven Spin-Lock-Impuls gebildet. Dieser besteht aus einem 90° Tip-Down-Impuls, einem 500 Hz Spin-Lock, einem 180° entgegengesetzten Phasen Spin-Lock, einem 90° Tip-Up-Impuls, gefolgt von einem brechenden Gradienten (crusher gradient). Der 180° -Impuls wurde orientiert an Chen et al. zur Reduktion der B1-Signalfeldinhomogenitäten eingesetzt (118).

Für jeden untersuchten Schnitt wurde eine Serie von sechs T1rho-gewichteten Bildern mit den folgenden Spin Lock Zeiten (TSL) aufgenommen: 0, 10, 20, 30, 40 und 50 ms (Abbildung 5). Insgesamt wurden zwei Schnitte gebildet. Ein Schnitt 3 cm oberhalb des Leber-Hilus und ein Schnitt 3 cm unterhalb des Leber-Hilus. (Abbildung 6/7)

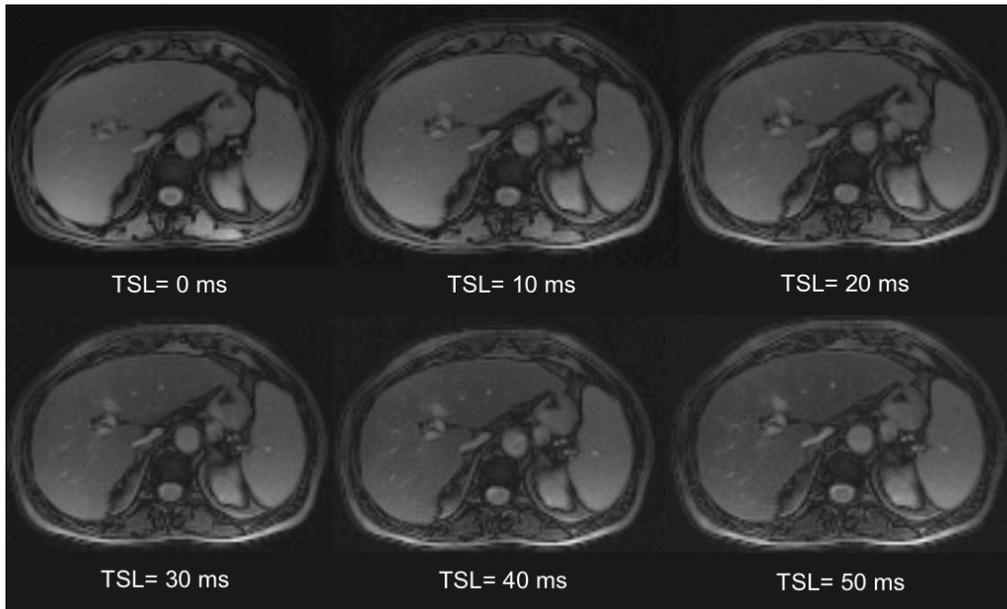


Abbildung 5: Serie von T1rho-gewichteten Bildern: T1rho-Bilder einer 81-jährigen Patientin mit unterschiedlichen Spin-Lock-Zeiten von 0-50 ms.

3.3.2 Gd-EOB-DTPA als Kontrastmittel

Für die verbesserte Darstellung von Leberparenchym wurde das leberspezifische Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA (Primovist, Bayer, Berlin, Deutschland) verwendet.

Die Bilder wurden vor und 20 Minuten nach der manuellen Bolusinjektion von 0,1 ml/kg Körpergewicht von Gd-EOB-DTPA (Primovist, Bayer, Berlin, Deutschland) aufgenommen. Es wurde eine volumeninterpolierte Atemschutzuntersuchungssequenz (VIBE) in einer axialen Ebene mit einem TR von 4,26 ms, einem TE von 1,93 ms, einem Flipwinkel von 10°, einer Schichtdicke von 3 mm und einer Matrixgröße von 256×127 aufgenommen, die die gesamte Leber mit 60-72 Schnitten und einem angepassten Sichtfeld (FOV) von 255-300 x 340-400 mm umfasst. Eine Dosis von 0,1 ml Gd-EOB-DTPA (0,025 mmol/ml) pro kg Körpergewicht wurde dann manuell in eine antekubitale Vene injiziert, gefolgt von einer Kochsalzlösung von 20 ml. Nach 20 min, in der hepatobiliären Phase, wurde die gleiche Sequenz erneut aufgenommen.

3.4 Erstellen der T1rho-Maps

Die Bilddatensätze wurden mit OsiriX 7.0.3 mit dem T2-Exponential-Regression-Plugin offline verarbeitet. Die Amplitude des T1rho-Signals hängt exponentiell von der Spin-Lock-Zeit (Gleichung 1 in (117)) wie auch der Echozeit (Gleichung 1/2 in (97)) ab. Die Echozeit wurde im Plugin manuell durch die aktuelle Spin-Lock-Zeit ersetzt und berechnete damit T1rho statt T2. Eine Reihe von mindestens fünf T1rho-gewichteten Bildern wurde verwendet, um T1rho-Maps zu erzeugen, indem jeder Pixelausdruck angepasst wurde, um den T1rho-Wert mit der linearen Methode der kleinsten Quadrate zu berechnen.

Gleichung 3:

$$\ln\left(\frac{S(\text{TSL})}{S_0}\right) = -\frac{\text{TSL}}{T_{1\rho}} + C$$

S(TSL): gemessene Signalintensität des Bildes bei einem bestimmten TSL

S0: gemessene Signalintensität bei TSL = 0

C: Schnittstellenwert

TSL: Spin-Lock-Zeit

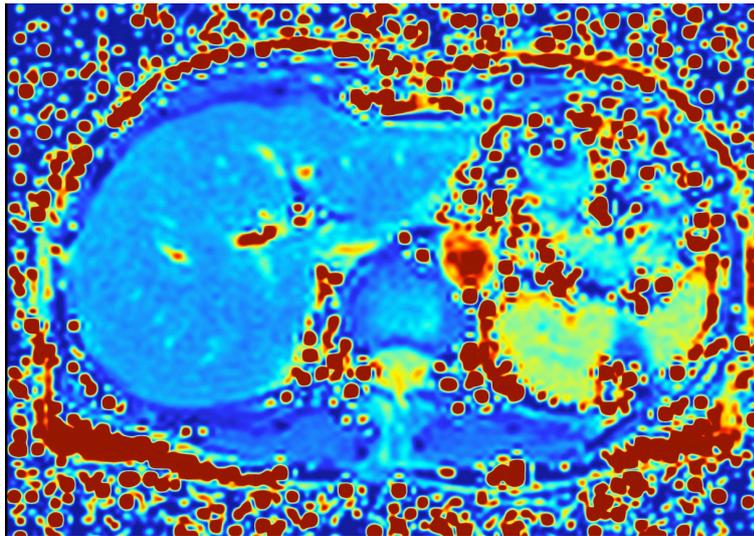


Abbildung 6: T1rho-Map ohne Leberzirrhose einer 76-jährigen Patientin

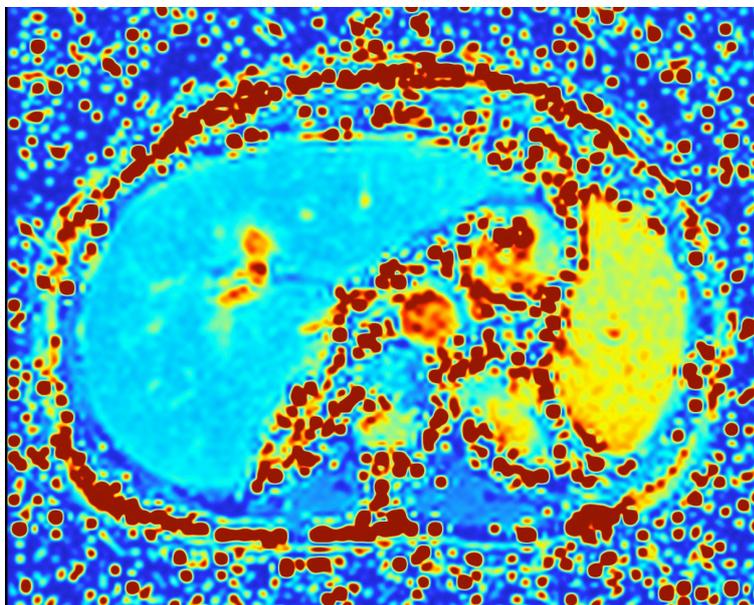


Abbildung 7: T1rho-Map mit Leberzirrhose einer 81-jährigen Patientin

3.5 Bildanalyse

Die akquirierten Bilder wurden an einer Workstation anhand eines festen Messschemas untersucht. Dafür wurde das Softwareprogramm Visage Client 7.1.10 (Visage Imaging, Richmond, NSW, Australien) verwendet. Hierzu nutzte der Untersucher die T1-nativ Sequenz, die T1-Gd-EOB-DTPA-Sequenz mit einem Flipwinkel von 10° und die beiden erstellten T1rho-Maps. Für die Messung der T1rho-Maps wurden jeweils drei kreisförmige Bereiche (Region of interest ROI) im gesunden Leberparenchym platziert. Diese ROIs hatten einen Durchmesser von mindestens 2 cm bis maximal 3 cm. Die ROIs wurden so platziert, dass jeweils einmal in der anterioren, medialen und posterioren rechten Leber gemessen wurde. Die linke Leber wurde aufgrund von möglicherweise vorkommender Pulsationsartefakten des Herzens nicht mitbeurteilt. Gefäße über 1 cm Durchmesser, Tumorgewebe und Ablationsbereiche wurden berücksichtigt und nicht in die Messung eingeschlossen. Ein Abstand von mindestens 1 cm vom Rand der Leber und Tumorgewebe wurde eingehalten.

Insgesamt wurden sechs ROIs pro untersuchten Patienten in den T1rho-Maps eingezeichnet. In einigen Untersuchungen schloss die individuelle Leberanatomie, beziehungsweise das Krankheitsstadium eine Angabe von sechs ROIs mit dem beschriebenen Messschema aus, sodass die Anzahl der ROIs entsprechend reduziert wurde. Zur Auswertung wurden Mittelwerte aus den sechs ROIs der jeweiligen T1rho-Map 3 cm oberhalb des Leberhilus und 3 cm unterhalb der Hilushöhe gebildet. Die jeweiligen Mittelwerte der Maps wurden zu einem Mittelwert (T1p-cROI) mit der Einheit Millisekunden zusammengefasst. In die Untersuchung wurden nur Patienten eingeschlossen, die eine Mindestanzahl von drei valide zu messenden ROIs aufweisen konnten.

In einer weiteren Messmethode wurde eine einzige ROI (T1p-wl (whole liver) ROI) manuell über die gesamte Leber in den jeweiligen T1rho-Maps unter Berücksichtigung von größeren Gefäßen und Tumorgewebe eingezeichnet. Hierbei wurde ein Mindestabstand von 10 mm zur Leberkapsel berücksichtigt. Dabei wurden die beiden Werte aus den T1rho-Maps zu einem Mittelwert T1p-wlROI mit der Einheit Millisekunden zusammengefasst.

Zusätzlich wurde die Signalintensität der Milz in den T1rho-Maps über mindestens eine zirkuläre ROI gemessen. Dabei wurde darauf geachtet, dass mindestens 10 mm Abstand zur Milzkapsel und großen Gefäßen gehalten wurde.

Für die Berechnung der Signalintensität in der nativen Sequenz und der Sequenz nach Kontrastmittelgabe wurden interaktive 3D-ROIs ermittelt. Hierfür wurde das Programm Visage 7.1.4 verwendet, indem für jeden der 60-72 Schnitte eine ROI über die gesamte gesunde Leber gelegt wurde (Abbildung 8 und 9, 10 und 11).

Unter Berücksichtigung von Tumorgewebe, Ablationsgewebe und Leberrand mit einem Mindestabstand von 1 cm konnte somit ein Mittelwert der Signalstärke ermittelt werden. Dadurch, dass jeder Schnitt gemessen wurde, konnte das Lebervolumen in Milliliter extrapoliert werden.

Durch die Messung vor und nach Kontrastmittelgabe konnte ein Signalverhältnis, das Relative Enhancement mit folgender Formel berechnet werden:

Gleichung 4:

$$RE = \frac{(SI_{20 \text{ min}} - SI_{\text{nativ}})}{SI_{\text{nativ}}}$$

Durch die Kombination aus mittlerer Signalstärke der T1rho-Maps und dem Relativen Enhancement konnte ein neuer Parameter, der Fibrose-Funktions-Quotient (FFQ) berechnet werden.

Gleichung 5:

$$FFQ = \frac{T1\rho - cROI}{RE}$$

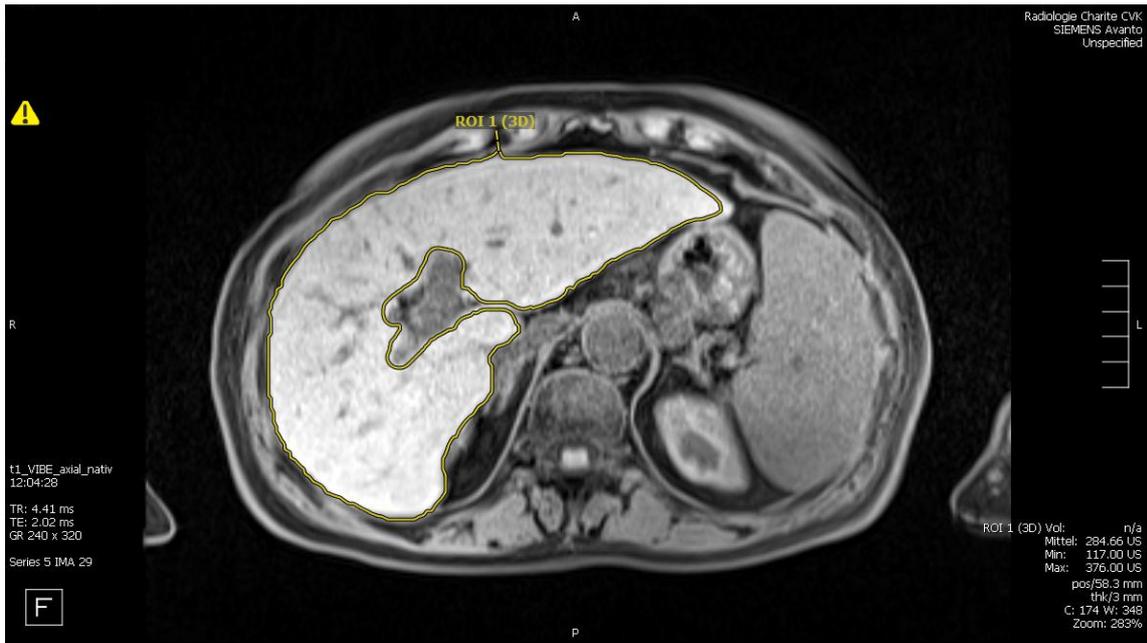


Abbildung 8: Bildanalyse der Signalstärke mit ROI in Leberzirrhose in Sequenz T1 nativ

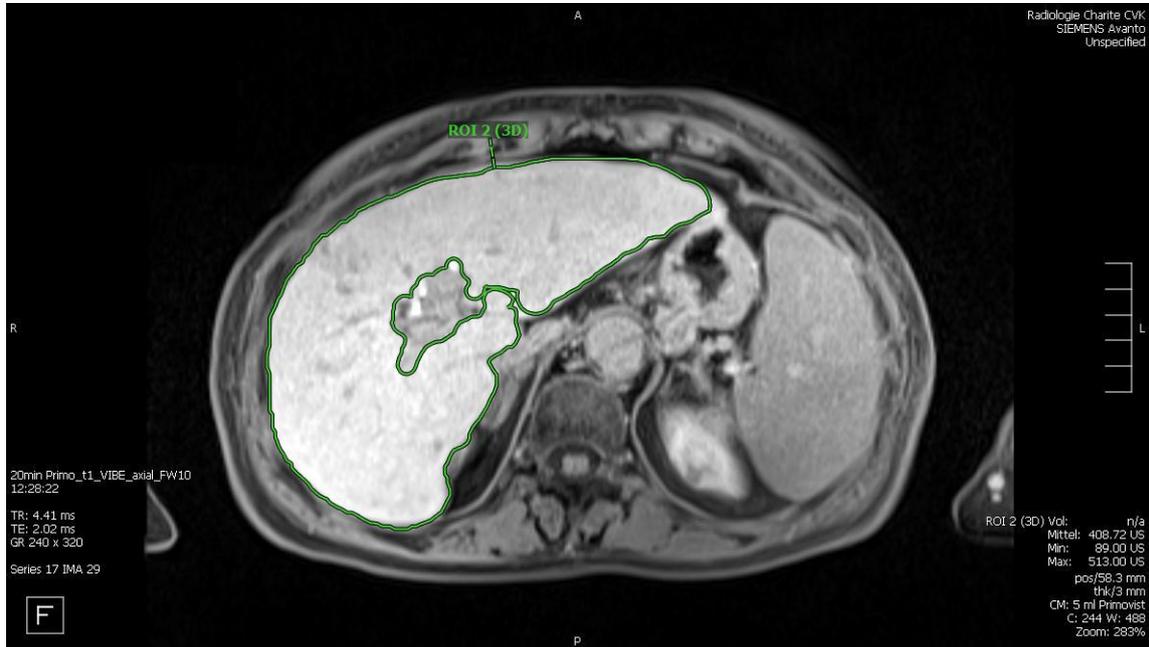


Abbildung 9: Bildanalyse der Signalstärke mit ROI in Leberzirrhose in Sequenz T1 20 min nach Gd-EOB-DTPA-Gabe

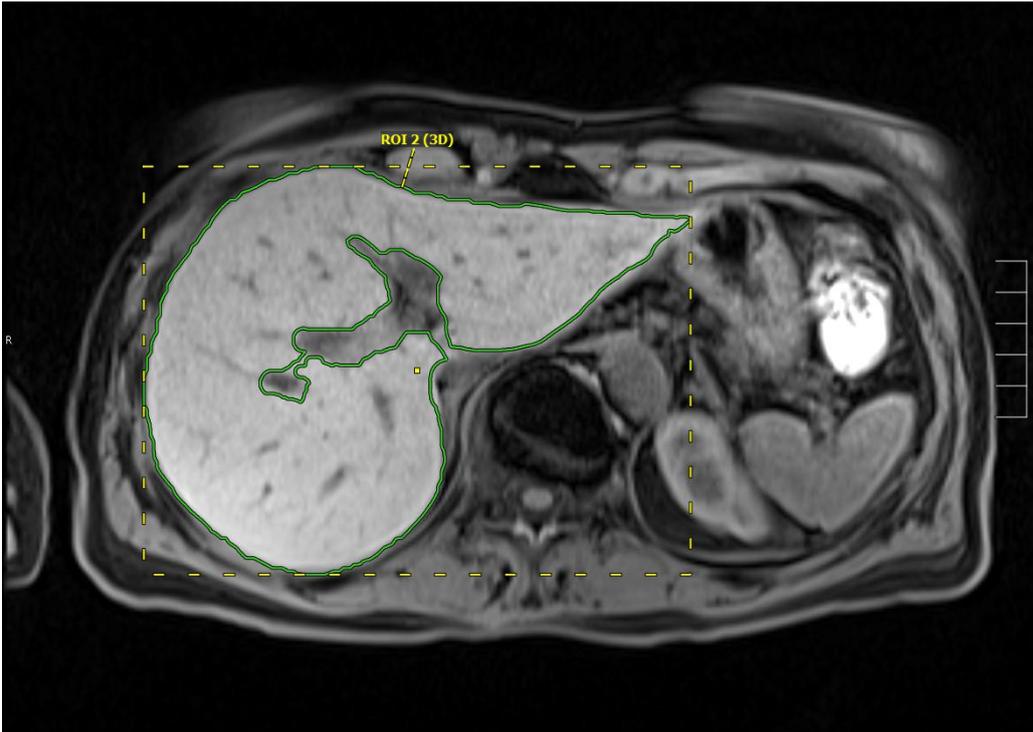


Abbildung 10: Bildanalyse der Signalstärke mit ROI in Nicht-Zirrhose-Leber in Sequenz T1 nativ

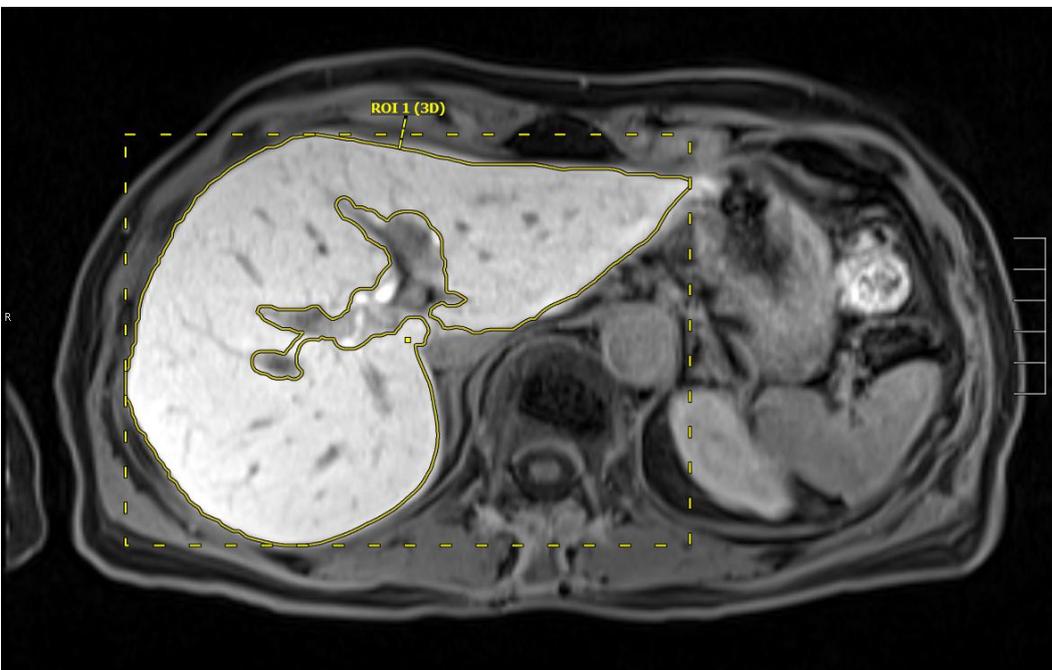


Abbildung 11: Bildanalyse der Signalstärke mit ROI in Nicht-Zirrhose-Leber in Sequenz T1 20 min nach Gd-EOB-DTPA-Gabe

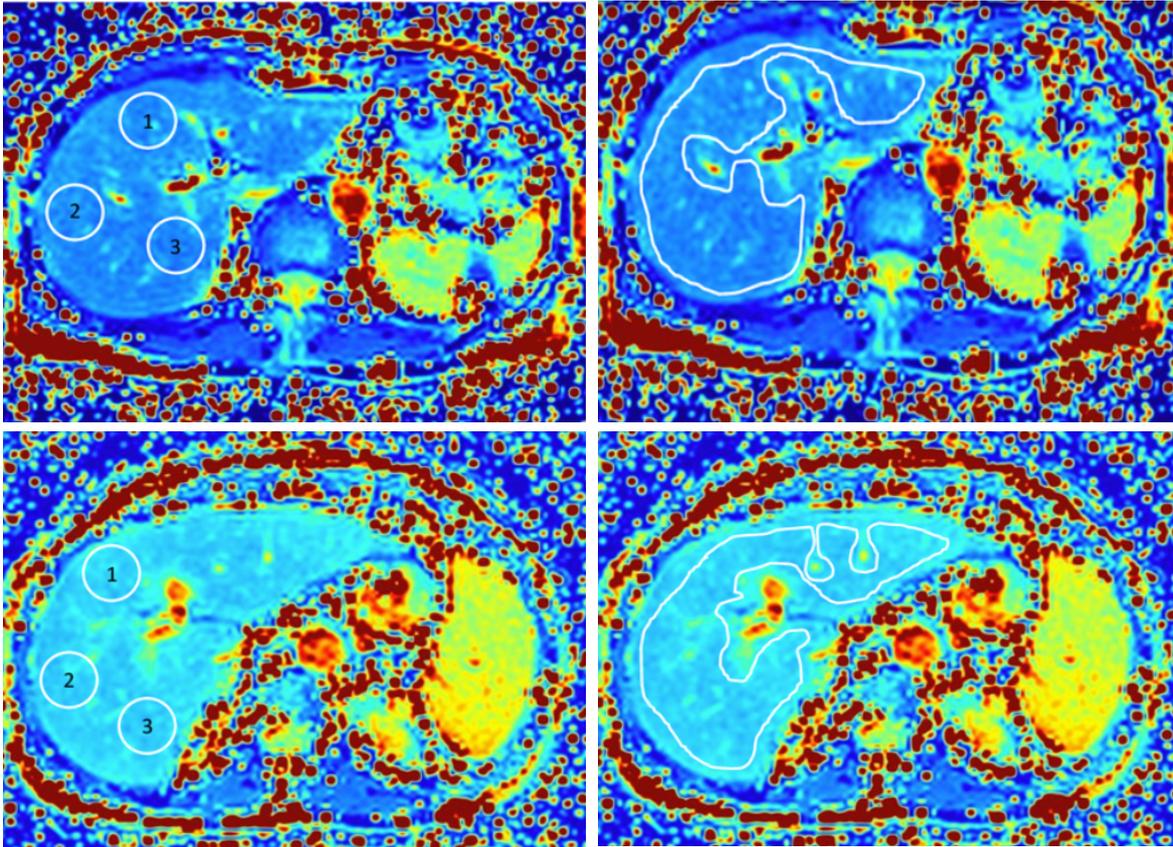


Abbildung 12: Signalmessung in T1rho-Map

oben: Messung von T1rho über drei ROIs im rechten Leberlappen (T1 ρ -cROI) und einer ROI der gesamten Leber (T1 ρ -wROI) bei gesunder Leber T1-cROI = 44,46 ms und T1 ρ -wROI = 45,30 ms

unten: Messung von T1rho über drei ROIs im rechten Leberlappen (T1 ρ -cROI) und einer ROI der gesamten Leber (T1 ρ -wROI) bei Leberzirrhose T1-cROI = 52,71 ms und T1 ρ -wROI = 52,55 ms

Die Patienten wurden verblindet von einem Radiologen mit 10 Jahren Erfahrung in abdominaler MRT-Diagnostik in zwei Gruppen unterteilt. Eine Gruppe stellt Patienten mit Leberzirrhose dar und die andere Gruppe bildet die Nicht-Zirrhose-Patienten ab. Hierbei wurde unter anderem auf Zeichen eines vergrößerten periportalen Hilusraumes, eines vergrößerten Gallenblasenbettes, einem vergrößerten Verhältnis zwischen Lobus Cau-

datum und rechtem Leberlappen, einer knötchenförmigen Oberfläche der Leber und Zeichen einer portalen Hypertension wie Kollateralkreisläufe, Aszites und einer Splenomegalie geachtet (18, 19).

3.6 Statistische Berechnungen

Die statistische Analyse wurde mit SPSS Statistics 24 (IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt.

Der Students T-Test wurde durchgeführt, um Unterschiede in den Werten von T1rho, RE und FFQ zwischen Patienten ohne und mit Leberzirrhose festzustellen.

Pearson's r wurde berechnet, um die Korrelation zwischen T1rho und RE zu analysieren. Ein p-Wert von 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Eine lineare Regressionsanalyse mit Berechnung der Effektstärke nach Cohen wurde zwischen dem Relativen Enhancement und T1p-cROI durchgeführt.

Alle quantitativen Daten werden als mittlere \pm Standardabweichung (SD) ausgedrückt, sofern nicht anders angegeben.

Für das Signifikanzniveau aller Ergebnisse gilt:

- $p > 0,05$: Nicht signifikant
- $p \leq 0,05$: Signifikant
- $p \leq 0,001$: Hoch signifikant

Zur Berechnung der Effektstärke wurde der Korrelationskoeffizient r von Pearson mit folgender Formel berechnet:

Gleichung 6:

$$r = \sqrt{\frac{t^2}{t^2 + df}}$$

t ist in diesem Fall der T-Wert und df = Freiheitsgrade

Um zu bestimmen wie groß die berechnete Effektstärke r ist, wurde sich an der Einteilung von Cohen (1992) orientiert (119):

r = ,10 entspricht einem schwachen Effekt

r = ,30 entspricht einem mittleren Effekt

r = ,50 entspricht einem starken Effekt

Ebenfalls wurde sich bei der Einschätzung eines errechneten Korrelationskoeffizienten r und der Größe des gefundenen Zusammenhangs nach Cohen (1992) orientiert (119):

r = ,10 entspricht einem schwachen Effekt

r = ,30 entspricht einem mittleren Effekt

r = ,50 entspricht einem starken Effekt

Es wurden zusätzlich ROC-Kurven (Receiver Operating Characteristic (ROC)) erstellt. Ein positiver Wert wurde definiert als das Vorhandensein einer Leberzirrhose. Die Cutoffs wurden anhand des Youden-Index ermittelt. Die Fläche unter der ROC-Kurve, Sensitivität, Spezifität, positives Wahrscheinlichkeitsverhältnis (PLR) und negatives Wahrscheinlichkeitsverhältnis (NLR) wurden berechnet. Hierfür wurde folgende Formel genutzt:

Gleichung 7: PLR = Sensitivität / 1-Spezifität

Gleichung 8: NLR = 1-Sensitivität / Spezifität

4. Ergebnisse

4.1 Studiencharakteristika

Zwischen Mai 2016 und Mai 2017 erfüllten 256 MRT-Untersuchungen die Einschlusskriterien. 43 Datensätze wurden aufgrund folgender Gründe nicht verwendet. 14 Untersuchungen wurden ausgeschlossen, da lediglich eine Auswertung des linken Leberlappens durch Leberteileresektion, Tumor oder einer disseminierten Metastasierung möglich war. zehn Untersuchungen wurden wegen eines nicht sicher abgrenzbaren Primärtumors oder einer zu starken Metastasierung ausgeschlossen. 16 Datensätze wurden aufgrund von starken Atemartefakten oder großen Signalfeldinhomogenitäten der T1rho-Maps nicht gewertet. Zwei Messungen wurden ausgeschlossen, da nicht die summierte Mindestanzahl von drei ROIs in den T1rho-Maps erreicht werden konnte. Eine einzelne Untersuchung wurde aufgrund eines falschen MRT-Protokolls mit einem Flipwinkel von 30° ausgeschlossen (Abbildung 13).

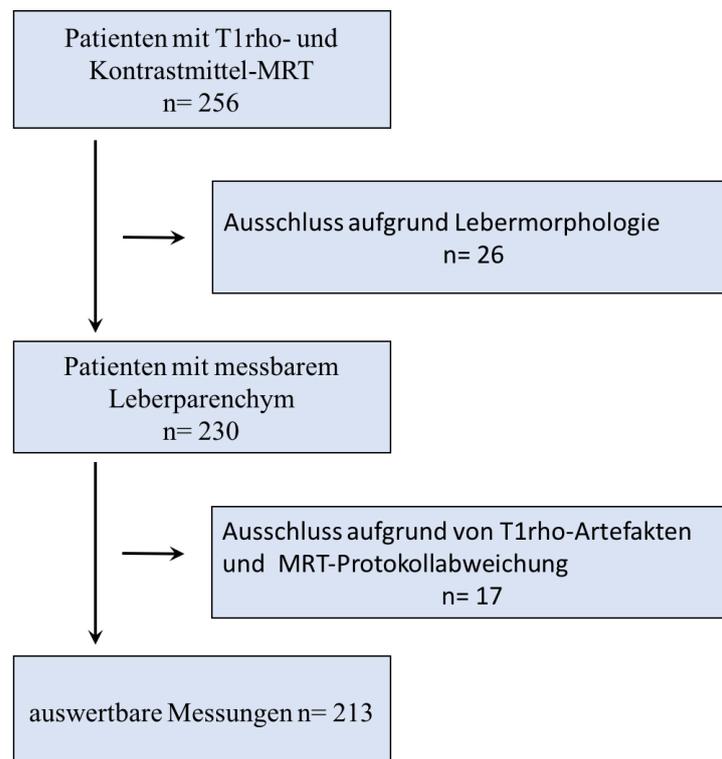


Abbildung 13: Flussdiagramm der Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten

Die Patienten hatten ein Durchschnittsalter von $65,2 \pm 13,9$ Jahren (23-88 Jahre). Von den 213 eingeschlossenen Patienten waren 129 Personen weiblich und 84 Personen männlich. Von den untersuchten Patienten wurden 150 mindestens einmal interventionell radiologisch behandelt. Hierzu zählt die transarterielle Chemoembolisation (TACE), die CT-gesteuerte Hochdosis Radio-Brachytherapie (CT-HDRBT), die Radiofrequenzablation (RFA) und die selektive interne Radiotherapie (SIRT).

Von den untersuchten Patienten erhielten 46 Patienten eine TACE, sechs eine RFA, 127 eine CT-HDRBT und 21 eine SIRT. 49 der Patienten hatten mindestens zwei verschiedene radiologische Interventionen. 41 Patienten wurden mehr als einmal untersucht und gemessen. Davon erhielten fünf Patienten drei und zwei Patienten vier MRT-Untersuchungen im Verlauf der Datenerhebung.

47 Untersuchungen zeigten Patienten mit einer radiologisch diagnostizierten Leberzirrhose, 166 wiesen keine typischen radiologischen Leberzirrhose-Zeichen auf.

Das Durchschnittsalter der Zirrhose-Patienten betrug $71,0 \pm 11,3$ Jahre (35-89 Jahre). 23 der Untersuchungen waren männlich und 24 weiblich. Das Durchschnittsalter der Nicht-Zirrhose-Patienten betrug $63,7 \pm 14,0$ Jahre (23-89 Jahre). 61 Untersuchungen wurden mit männlichen Nicht-Zirrhose-Patienten und 105 Untersuchungen mit weiblichen Nicht-Zirrhose-Patienten durchgeführt.

Merkmale	Zirrhose	Nicht-Zirrhose	gesamt
Patientenanzahl, n	47	166	213
Alter, Jahre	71,0 ± 11,3	63,7 ± 14,0	65,3 ± 13,8
Weiblich, n (%)	24 (51 %)	105 (63 %)	129 (60 %)
Radiol. Intervention, n (%)	40 (85 %)	110 (66 %)	150 (70 %)
Diagnosen	6 x Metastasen	110 x Metastasen	
	37 x HCC	29 x HCC	
	1 x AI-Hepatitis	4 x Normalbefund	
	1 x MPN	3 x Z.n. Resektion	
	1 x HepC-Zirrhose	3 x CCC	
	1 x med.tox. Zirrhose	1 x LTX	
		4 x FNH	
		4 x unklar	
		2 x Hepatitis C	
		1 x Angiomyolipom	
		1 x PSC	
		3 x Hämangiom	
		1 x PBC	

Tabelle 2: Patientencharakteristika

HCC = hepatozelluläres Karzinom, AI = Autoimmun, med.tox. = medikamentös-toxisch, CCC = cholangiozelluläres Karzinom, LTX = Lebertransplantation, FNH = Fokal Noduläre Hyperplasie, PSC = Primär sklerosierende Cholangitis, MPN = myeloproliferative Neoplasie, PBC = Primär Biliäre Zirrhose

4.2 Vergleich T1rho in Zirrhose und Nicht-Zirrhose

Die Ergebnisse der Unterscheidung zwischen Zirrhose-Patienten und Nicht-Zirrhose-Patienten werden in Tabelle 3 aufgezeigt.

Bei der Untersuchung der T1rho-Signalintensitäten über drei ROIs, jeweils eine anterior, medial und posterior im rechten Leberlappen platziert (T1p-cROI), ergaben die Untersuchungen in der Zirrhose-Gruppe einen Mittelwert von $51,11 \pm 3,45$ ms.

In der Nicht-Zirrhose-Gruppe wurde ein Mittelwert von $47,56 \pm 4,17$ ms erreicht. Dieser signifikante Unterschied ($p < 0.001$) hat eine mittlere Effektstärke nach Cohen von 0,34 (Abbildung 14).

Beim Messen der T1rho-Signalstärke mit zwei ROIs, die jeweils die gesamte tumorfreie Leber einschlossen (T1p-wlROI) wurde für die Zirrhose-Gruppe ein Mittelwert von $50,44 \pm 3,16$ ms und für die Kontrollgruppe ein Mittelwert von $49,14 \pm 4,21$ ms bestimmt. Hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) (Abbildung 15).

Beim Vergleich der T1rho-Werte der Milz (T1p-Milz) fallen keine signifikanten Unterschiede auf. Hierbei wurden Werte für die Nicht-Zirrhose-Gruppe von 78,90 ms und für die Zirrhose-Gruppe von 79,73 ms ermittelt ($p > 0,05$).

	Zirrhose	Mittel	SD	p-Wert
T1p-cROI	Ja (n = 47)	51,11	3,45	p < 0,001
	Nein (n = 166)	47,56	4,17	
T1p-wlROI	Ja	50,44	3,16	p = 0,051
	Nein	49,14	4,21	
RE	Ja	0,59	0,11	p < 0,001
	Nein	0,70	0,13	
FFQ	Ja	89,53	19,84	p < 0,001
	Nein	70,83	15,56	
LV	Ja	1128	303	p > 0,05
	Nein	1179	272	
T1p-M	Ja (n = 47)	79,73	5,57	p > 0,05
	Nein (n = 144)	78,90	5,05	

Tabelle 3: Vergleich der Ergebnisse zwischen Zirrhose und Nicht-Zirrhose

Ergebnisse für die Messung von T1p circular region of interest (cROI) in ms, T1p ganze Leber (wlROI) in ms, Relatives Enhancement (RE), Lebervolumen in ml (LV), T1p-Milz (T1p-M) und Fibrose-Funktions-Quotient (FFQ)

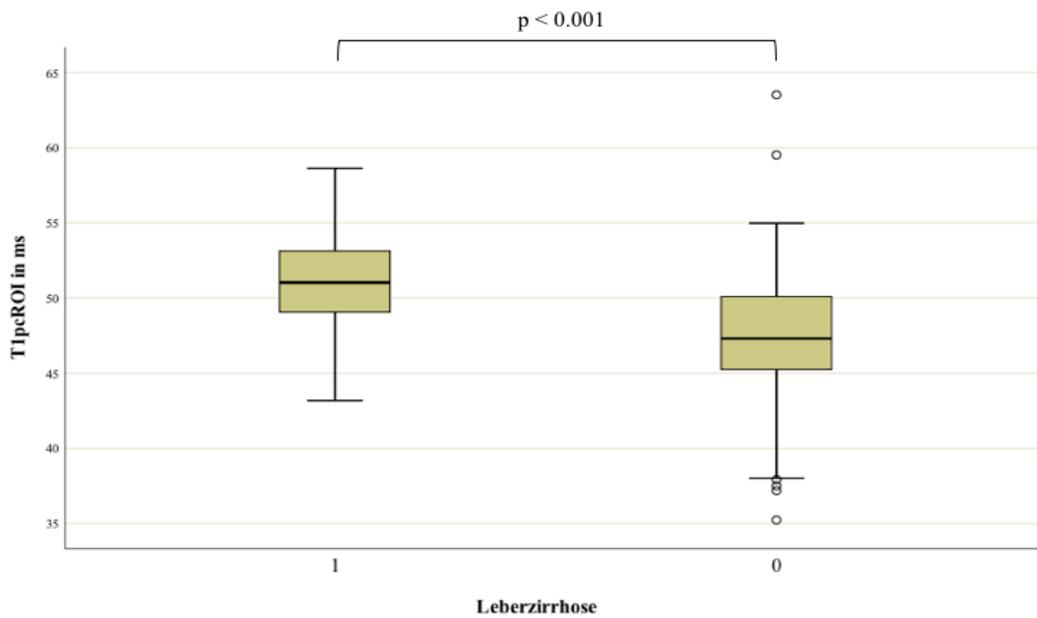


Abbildung 14: Box-Whisker-Plots für T1p-cROI bei Zirrhose und Nicht-Zirrhose. Sie zeigen die Mittelwerte im Patientenkollektiv mit Leberzirrhose und ohne Leberzirrhose; hierbei steht 1 für Zirrhose und 0 für die Patienten ohne Zirrhose

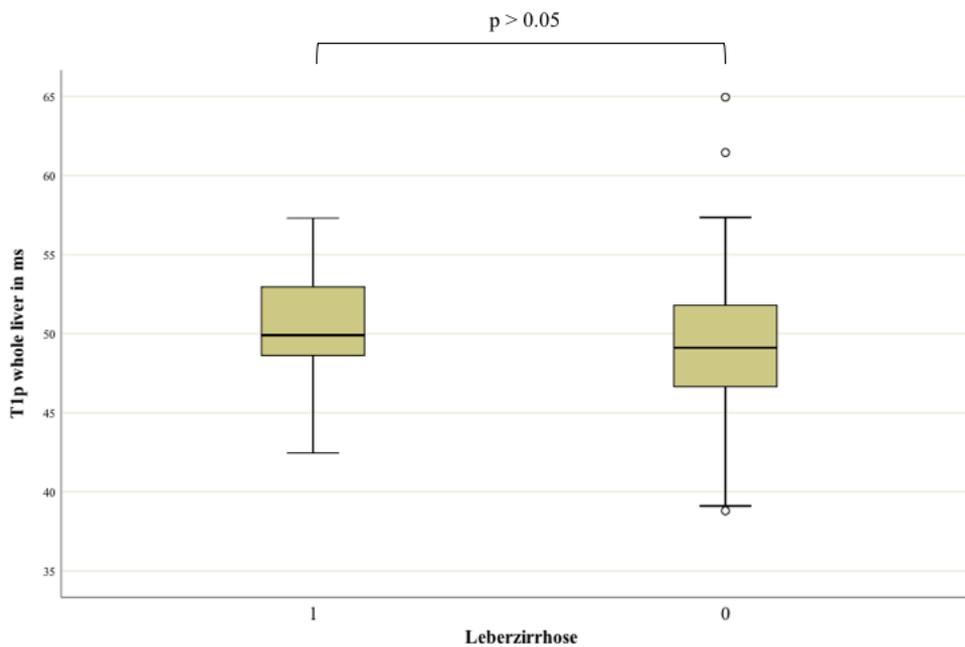


Abbildung 15: Box-Whisker-Plots für T1p-wlROI bei Zirrhose und Nicht-Zirrhose. Sie zeigen die Mittelwerte im Patientenkollektiv mit Leberzirrhose und ohne Leberzirrhose; hierbei steht 1 für Zirrhose und 0 für die Patienten ohne Zirrhose

4.3 Einfluss radiologischer Intervention auf T1rho

In der Differenzierung der Patienten ohne und mit radiologischer Intervention wurde mit beiden T1rho-Messmethoden kein signifikanter Unterschied festgestellt.

Betrachtet man das gesamte Patientenkollektiv ergab sich für T1 ρ -cROI ein Mittelwert von $48,6 \pm 4,17$ ms für Patienten mit vorangegangener radiologischer Intervention und $47,64 \pm 4,48$ ms für Patienten ohne vorherige radiologische Intervention ($p = 0,12$) (Abbildung 16).

Betrachtet man das gesamte Patientenkollektiv ergab sich für die Messmethode T1 ρ -wROI ein Mittelwert von $49,53 \pm 3,82$ ms für die Patienten mit vorangegangener radiologischer Intervention und ein Mittelwert von $49,14 \pm 4,51$ ms für Patienten ohne Intervention ($p = 0,52$) (Abbildung 17).

Betrachtet man lediglich die Patienten ohne diagnostizierte Leberzirrhose ergab sich mit der zirkulären ROI-Methode jeweils ein Mittelwert von $47,2 \pm 4,53$ ms für die Untersuchungen mit Patienten ohne vorausgegangene Intervention und ein Mittelwert von $47,73 \pm 3,98$ ms für die Interventions-Gruppe ($p = 0,43$) (Abbildung 18).

Im selben Kollektiv ergab die Untersuchung von T1 ρ -wROI Mittelwerte von $49,23 \pm 3,95$ ms für die Interventions-Gruppe und $48,93 \pm 4,70$ ms für die Kontrollgruppe ($p = 0,66$) (Abbildung 19).

a

		Intervention	Mittel	SD	p -Wert
T1ρ cROI	Ja	(n = 150)	48,63	4,17	p = 0,12
	Nein	(n = 63)	47,64	4,48	
T1ρ wROI	Ja		49,54	3,82	p = 0,52
	Nein		49,15	4,51	

b

		Intervention	Mittel	SD	p -Wert
T1ρ cROI	Ja	(n = 110)	47,73	3,98	p = 0,43
	Nein	(n = 56)	47,20	4,53	
T1ρ wROI	Ja		49,23	3,95	p = 0,66
	Nein		48,93	4,70	

Tabelle 4: T1rho-Werte für die Unterscheidung zwischen Radiologischer Intervention und ohne Intervention bei a allen Patienten und b Patienten ohne Leberzirrhose

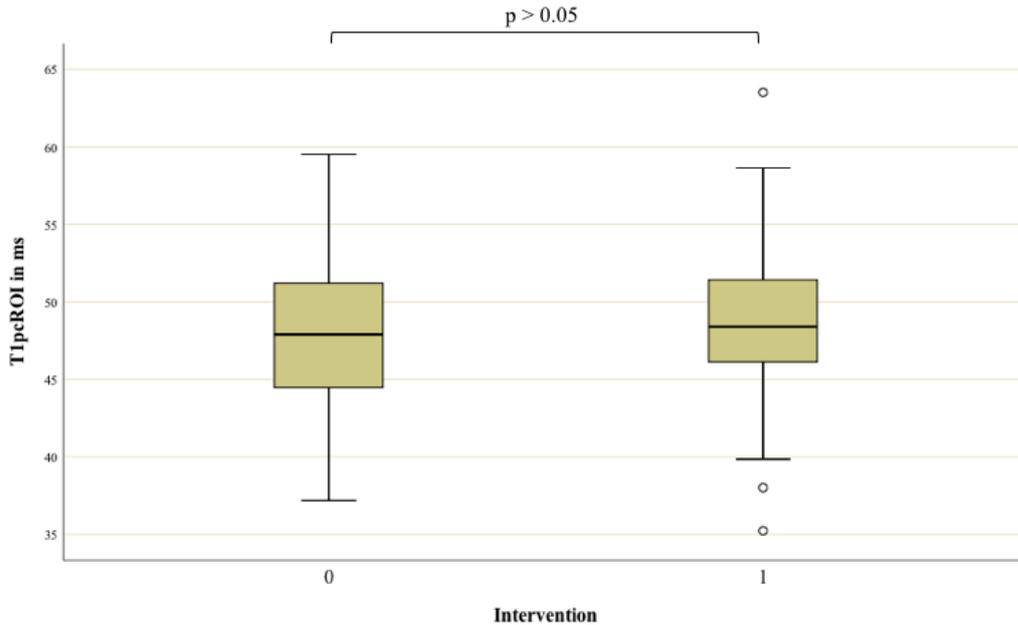


Abbildung 16: Box-Whisker-Plots für T1 ρ -cROI der gesamten Patientengruppe bei radiologischer Intervention. Die Abbildung zeigt Mittelwerte aller Patienten mit und ohne Leberzirrhose. 1 sind alle Patienten mit radiologischen Intervention in der Vorgeschichte und 0 alle Patienten ohne vorherige Intervention

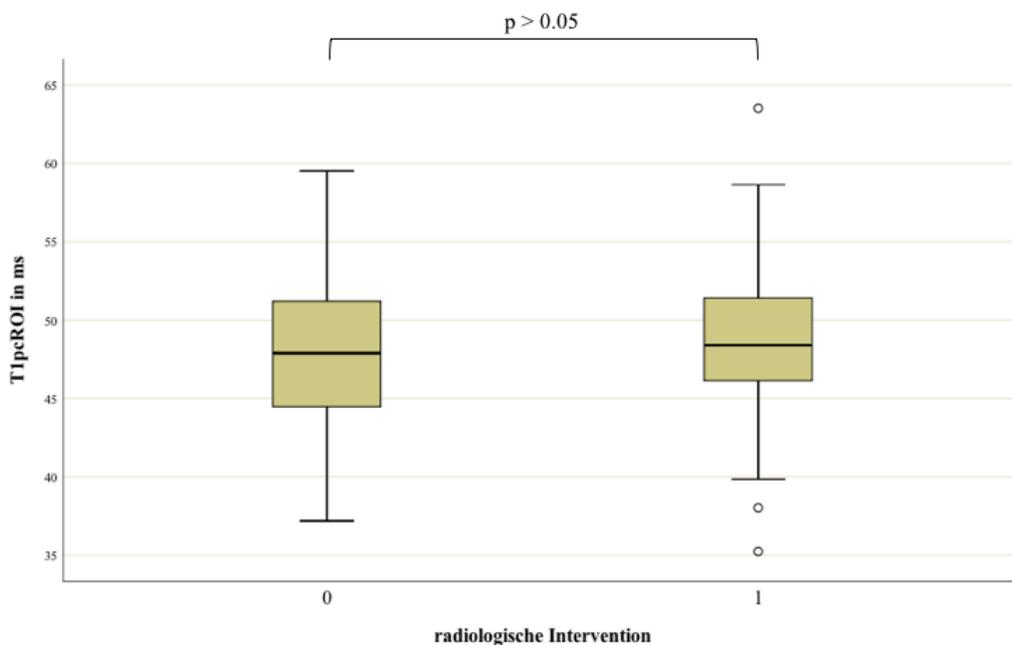


Abbildung 17: Box-Whisker-Plots für T1 ρ -wIROI der gesamten Patientengruppe bei radiologischer Intervention. Die Abbildung zeigt Mittelwerte aller Patienten mit und ohne Leberzirrhose. 1 sind alle Patienten mit radiologischer Intervention in der Vorgeschichte und 0 alle Patienten ohne vorherige Intervention.

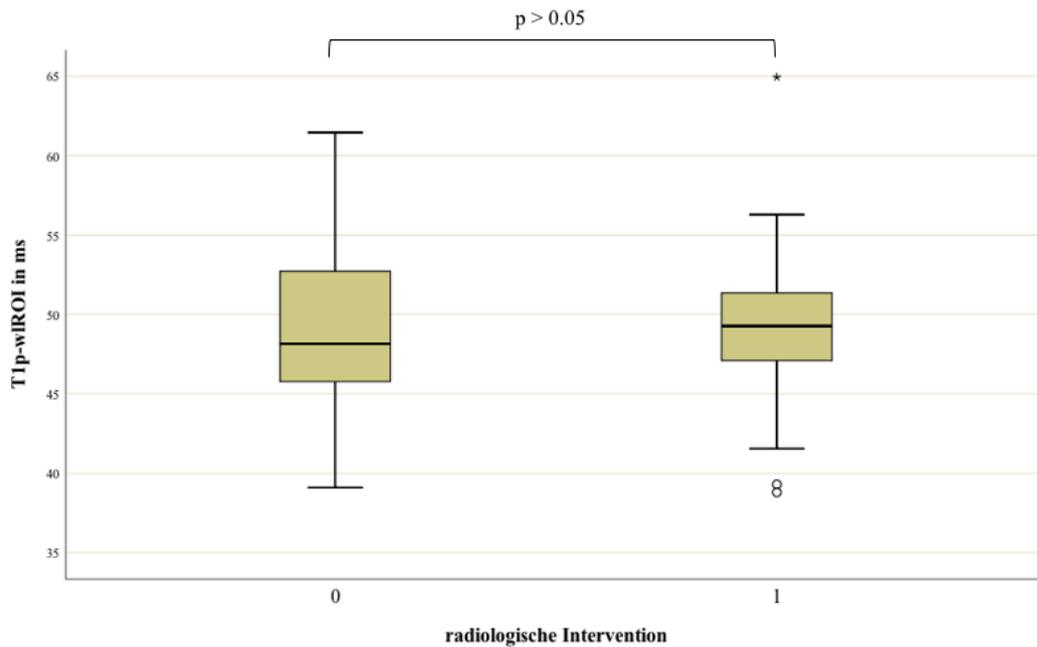


Abbildung 18: Box-Whisker-Plots für T1p-wIROI in der Patientengruppe ohne Leberzirrhose. Dargestellt werden Mittelwerte. 1 sind alle Patienten mit radiologischer Intervention in der Vorgeschichte und 0 alle Patienten ohne vorherige Intervention

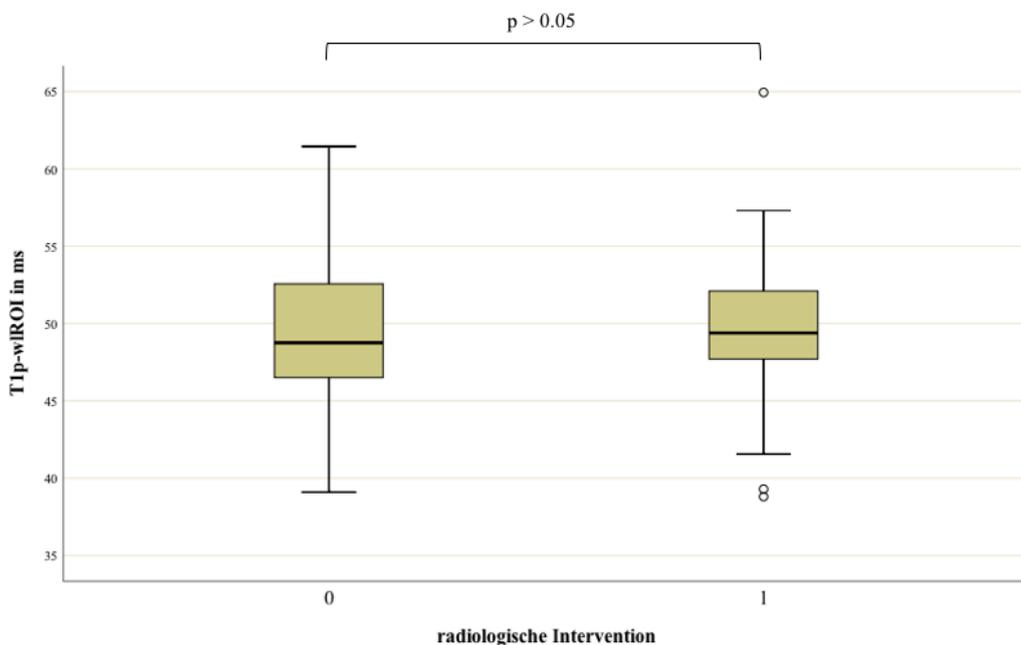


Abbildung 19: Box-Whisker-Plots für T1p-cROI in der Patientengruppe ohne Leberzirrhose. Dargestellt werden Mittelwerte. 1 sind alle Patienten mit radiologischen Interventionen in der Vorgeschichte und 0 alle Patienten ohne vorherige Intervention

4.4 Vergleich Relatives Enhancement und FFQ in Zirrhose und Nicht-Zirrhose

Die mittlere Signalstärke der nativen T1-Sequenz aller Patienten betrug $240,74 \pm 31,27$ und erreichte einen signifikanten Anstieg in der hepatobiliären Kontrastmittel-Phase mit einem Mittelwert von $403,37 \pm 64,68$ ($p < 0,001$).

Das mittlere Relative Enhancement (RE) aller Patienten betrug $0,67 \pm 0,13$.

In der nativen T1-Sequenz wurde die mittlere Signalstärke zwischen Zirrhose- und Nicht-Zirrhose-Patienten verglichen. Hierbei konnten mit $232,90 \pm 25,53$ und $242,95 \pm 32,44$ kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p > 0,05$).

Bei der Untersuchung beider Gruppen nach Kontrastmittelgabe wurde ein signifikanter Unterschied zwischen Zirrhose- und Nicht-Zirrhose-Patienten mit Mittelwerten von $371,06 \pm 48,96$ und $412,51 \pm 65,77$ gefunden ($p < 0,0001$).

Daraus wurde das Relative Enhancement berechnet welches in beiden Gruppen ebenfalls signifikante Unterschiede aufweist. Das mittlere Relative Enhancement der Zirrhose-Gruppe war $0,59 \pm 0,11$ und das der Kontrollgruppe $0,70 \pm 0,13$ ($p < 0,0001$) (Abbildung 20).

Bei der Berechnung des Fibrose-Funktions-Quotienten ergab sich bei Patienten mit Leberzirrhose im Mittel ein Wert von $89,53 \pm 19,84$ und bei Patienten der Kontrollgruppe ein Wert von $70,83 \pm 15,56$ ($p < 0,001$) (Abbildung 21).

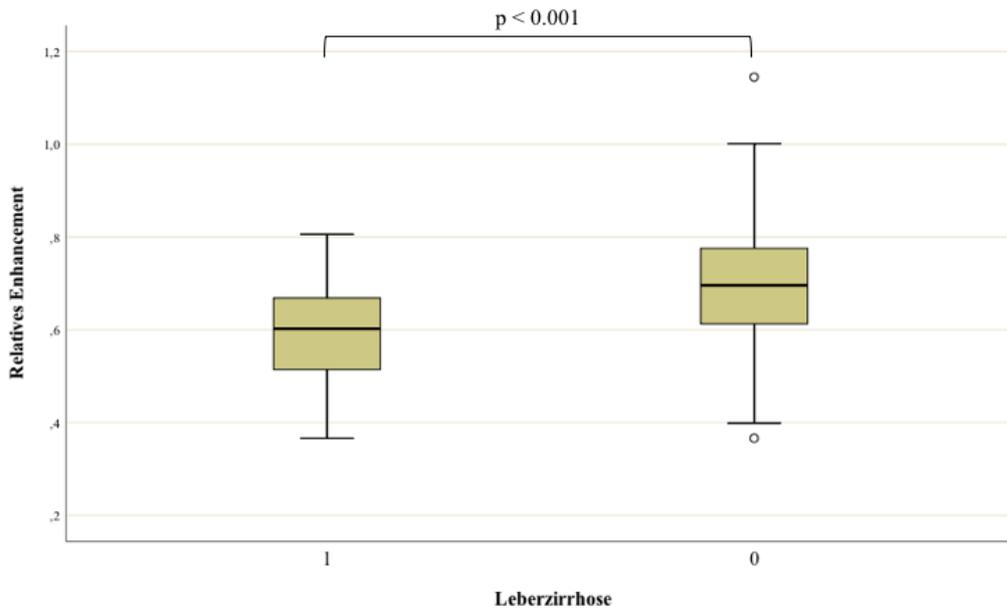


Abbildung 20: Box-Whisker-Plots zeigen das Relative Enhancement für Zirrhose/Nicht-Zirrhose. Dargestellt werden Mittelwerte. 1 sind alle Patienten mit Leberzirrhose und 0 alle Patienten ohne Leberzirrhose

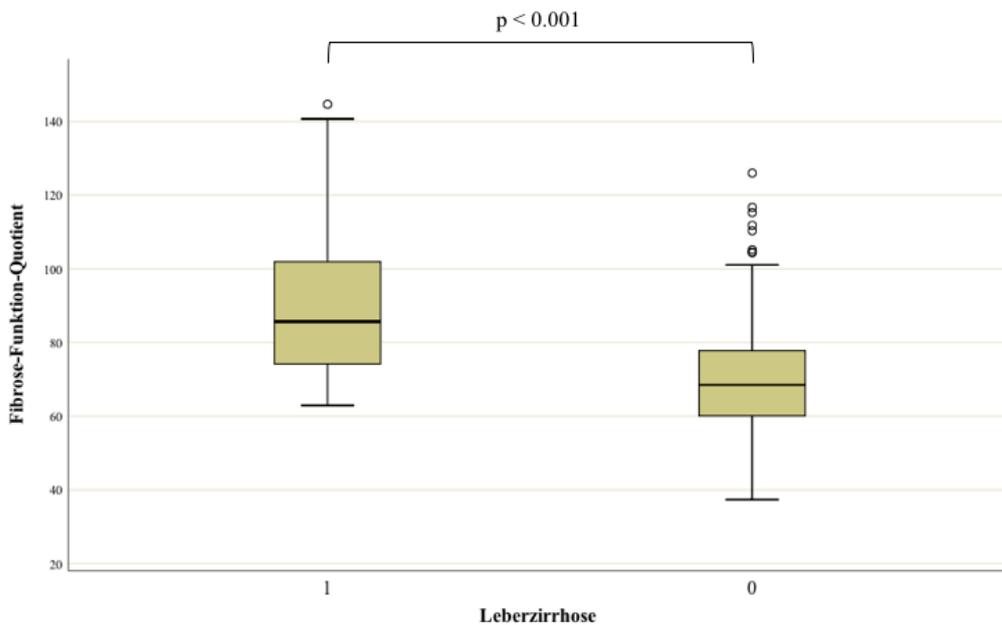


Abbildung 21: Box-Whisker-Plots zeigen den Fibrose-Funktions-Quotienten für Zirrhose/Nicht-Zirrhose. Dargestellt werden Mittelwerte. 1 sind alle Patienten mit Leberzirrhose und 0 alle Patienten ohne Leberzirrhose

4.5 Zusammenhang zwischen T1rho und Relativem Enhancement

Beim Betrachten aller Patienten auf eine Beziehung zwischen T1 ρ -cROI und dem RE ergab sich eine signifikante schwache Korrelation nach Cohen von $r = -0,14$ ($p < 0,05$). Eine lineare Regressionsanalyse zwischen T1 ρ -cROI und dem RE ergab ein korrigiertes R-Quadrat von 0,15, was nach Berechnung der Effektstärke nach Cohen einem schwachen Effekt von 0,015 entspricht.

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen T1 ρ -wl und dem RE festgestellt werden ($r = -0,08$ $p > 0,05$).

4.6 ROC- Analysen vom Relativen Enhancement, T1rho und dem FFQ

Zur Beurteilung der diagnostischen Stärke für die Unterscheidung zwischen Zirrhose und Nicht-Zirrhose, wurden ROC-Kurven erstellt. Hierbei wurde zur besseren Übersichtlichkeit das Reziproke von RE gebildet (1- RE), da RE als einziger Parameter negativ korreliert. T1 ρ -cROI zeigte eine AUC von 0,76 (Abbildung 20) und lag somit höher als bei T1 ρ -wlROI mit 0,61 (Abbildung 22). Die AUC für den Kehrwert von RE betrug 0,73 (Abbildung 23). Die ROC-Analyse des FFQ ergab eine AUC von 0,79 (Abbildung 24).

Für die Bestimmung des Schwellenwertes, um zwischen beiden Gruppen zu unterscheiden, wurde der Youden-Index verwendet.

Hierbei wurde 48,34 ms für T1 ρ -cROI als Schwellenwert bestimmt. Dabei betrug die Sensitivität 83 % und die Spezifität 60 %.

Beim Relativen Enhancement wurde ein Grenzwert von 0,70 mit einer Sensitivität von 85 % und einer Spezifität von 51 % berechnet. Bei der Untersuchung des FFQ ergab sich ein Cutoff-Wert von 78,59. Die jeweilige Sensitivität und Spezifität betrug hierbei 70,2% und 76,5 %.

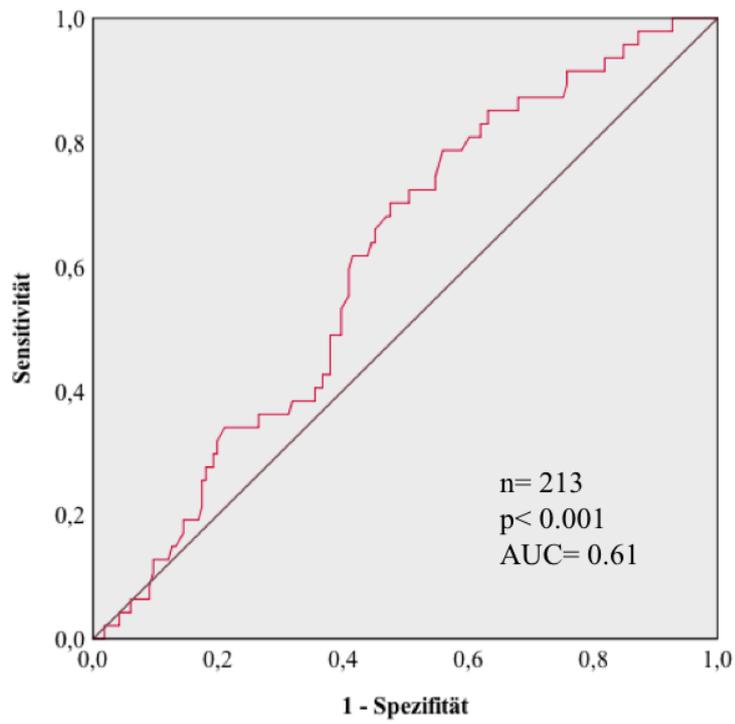


Abbildung 22: ROC-Analyse für die Unterscheidung zwischen Zirrhose- und Nicht-Zirrhose-Leberparenchym über den T1 ρ -wIROI-Wert

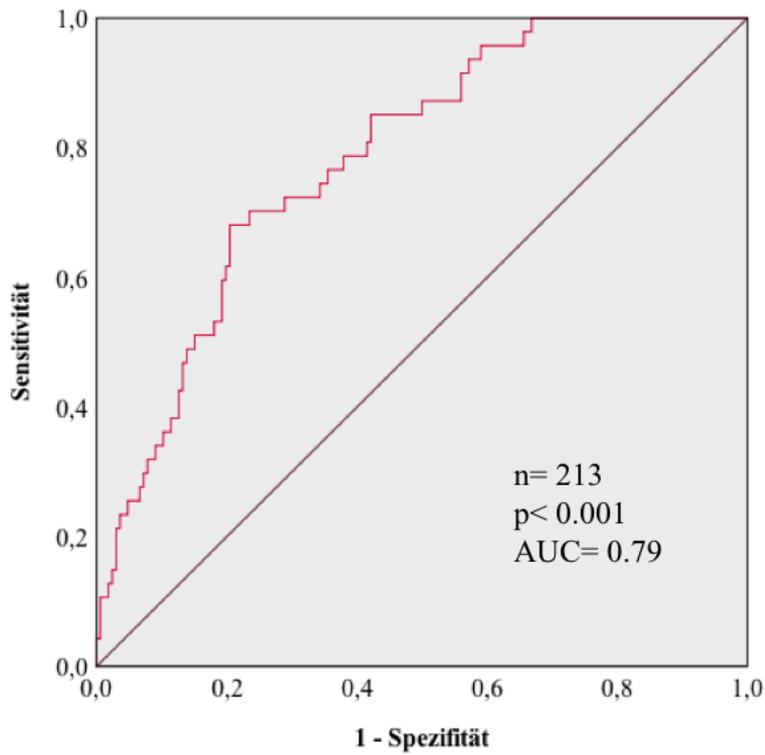
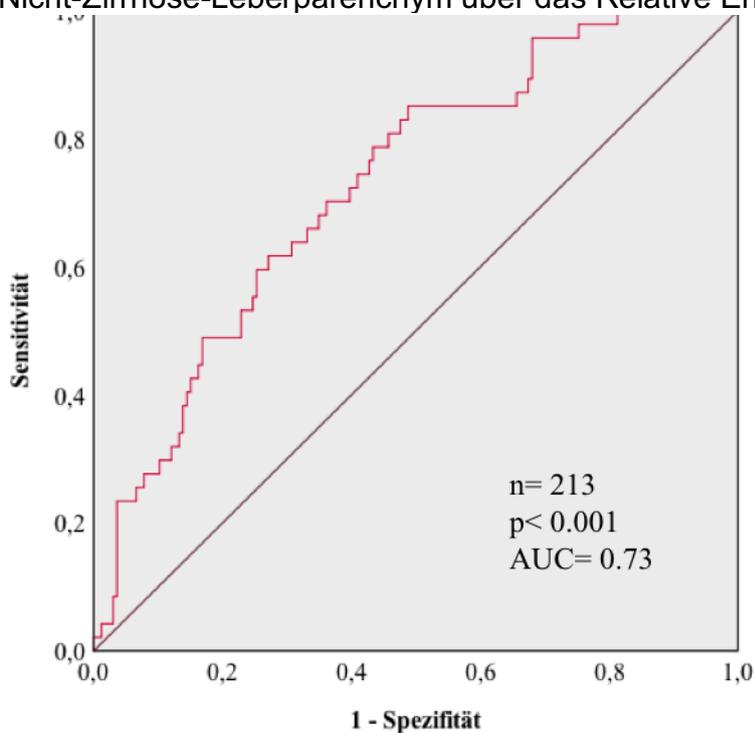


Abbildung 23: ROC-Analyse für die Unterscheidung zwischen Zirrhose- und Nicht-Zirrhose-Leberparenchym über das Relative Enhancement



relatives Enhancement	FFQ
0,73	0,79
0,70	78,59
5,1	70,2
1,2	76,5
0,84	2,99
0,29	0,39
zwischen Zirrhose- und Nicht-	
Quotienten	

Tabelle 5: Ergebnisse von T1 ρ -cROI, T1 ρ -wROI, Relativem Enhancement und Fibrose-Funktions-Quotient in der Unterscheidung zwischen Leberzirrhose und Nicht-Zirrhose.

4.7 Einfluss von Patienteneigenschaften auf Parameter

Beim Betrachten weiterer Einflussfaktoren wurde ausschließlich die Kontrollgruppe untersucht, da wir hier den Störfaktor Leberzirrhose ausschließen konnten. Dabei fällt auf, dass es zwischen den Geschlechtern in der Kontrollgruppe einen signifikanten Unterschied im Relativen Enhancement gab. Frauen wiesen hier mit 0,73 gegenüber Männern mit 0,63 ein höheres RE auf (Abbildung 25 und Tabelle 6).

Zwischen den Geschlechtern wurde jedoch kein signifikanter Unterschied bei T1 ρ -cROI und T1 ρ -wROI festgestellt ($p > 0,05$) (Tabelle 6).

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Signalwert von T1rho der Milz zwischen den Geschlechtern, der mit $r = 0,36$ einer mittleren Effektstärke entspricht (80,25 ms versus 76,53 ms $p < 0,001$) (Abbildung 26).

Beim Betrachten des Faktors Alter wurde ein signifikanter negativer Zusammenhang mit dem Relativen Enhancement deutlich ($r = - 0,21$ $p > 0,01$).

Beim Betrachten des Faktors Alter gab es bei T1 ρ -cROI in den Nicht-Zirrhose-Patienten keinen signifikanten Zusammenhang ($p > 0,05$).

Es wurde zusätzlich kein Zusammenhang zwischen dem Lebervolumen und dem Relativen Enhancement nachgewiesen ($r > 0,05$).

Es stellte sich jedoch eine negative Korrelation des Lebervolumens mit der Signalstärke von T1 ρ -cROI dar ($r = - 0,25$ $p < 0,01$).

	Geschlecht		Mittel	SD	p-Wert
T1ρ-cROI	weiblich	(n = 105)	47,87	4,28	p > 0,05
	männlich	(n = 61)	47,01	3,94	
T1ρ-wROI	weiblich		49,55	4,34	p > 0,05
	männlich		48,41	3,90	
RE	weiblich		0,73	0,12	p < 0,001
	männlich		0,63	0,10	
T1ρ-Milz	weiblich	(n = 91)	80,25	4,83	p < 0,001
	männlich	(n = 53)	76,53	4,55	

Tabelle 6: Ergebnisse für die Messung von T1ρ-cROI, T1ρ-wROI, Relativem Enhancement (RE) und T1rho der Milz bei männlichen und weiblichen Nicht-Zirrhose-Patienten.

Faktor	Korrelationskoeffizient r	p-Wert
Alter	0,01	0,856
Lebervolumen	- 0,25	0,001

Tabelle 7: Einflussfaktoren Alter und Lebervolumen auf Signalwert T1pcROI in der Kontrollgruppe (n = 166)

Faktor	Korrelationskoeffizient r	p-Wert
Alter	0,21	0,006
Lebervolumen	- 0,07	0,32

Tabelle 8: Einflussfaktoren Alter und Lebervolumen auf das Relative Enhancement (RE) in der Kontrollgruppe (n = 166)

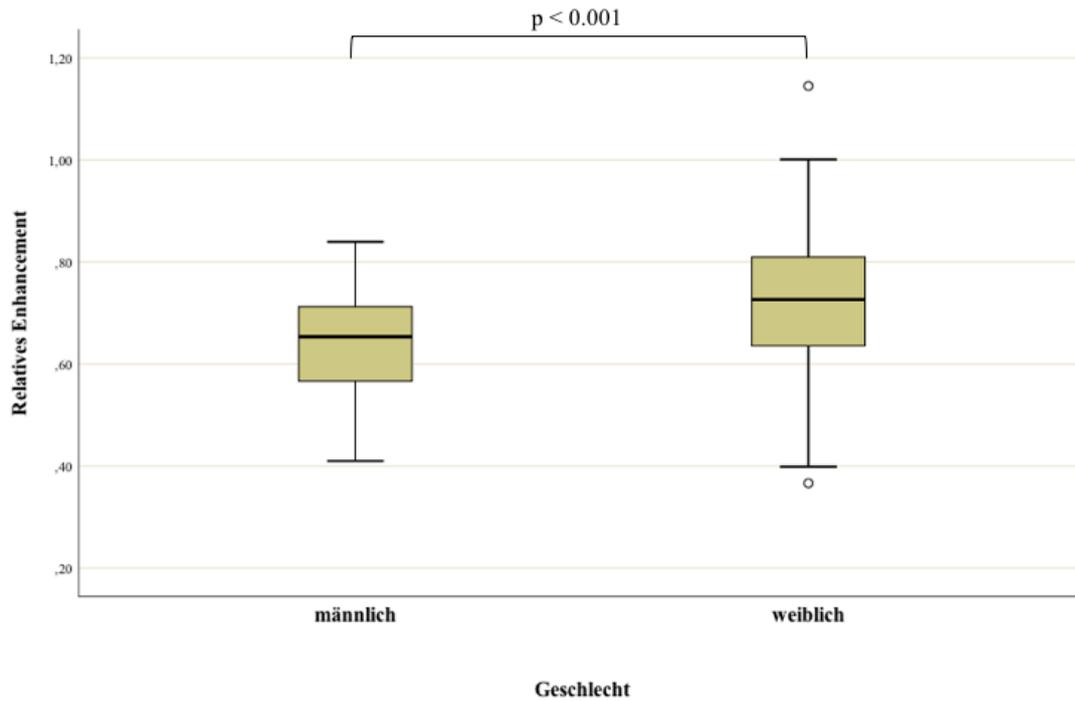


Abbildung 25: Box-Whisker-Plots zeigen Mittelwerte des Relativen Enhancement zwischen den Geschlechtern

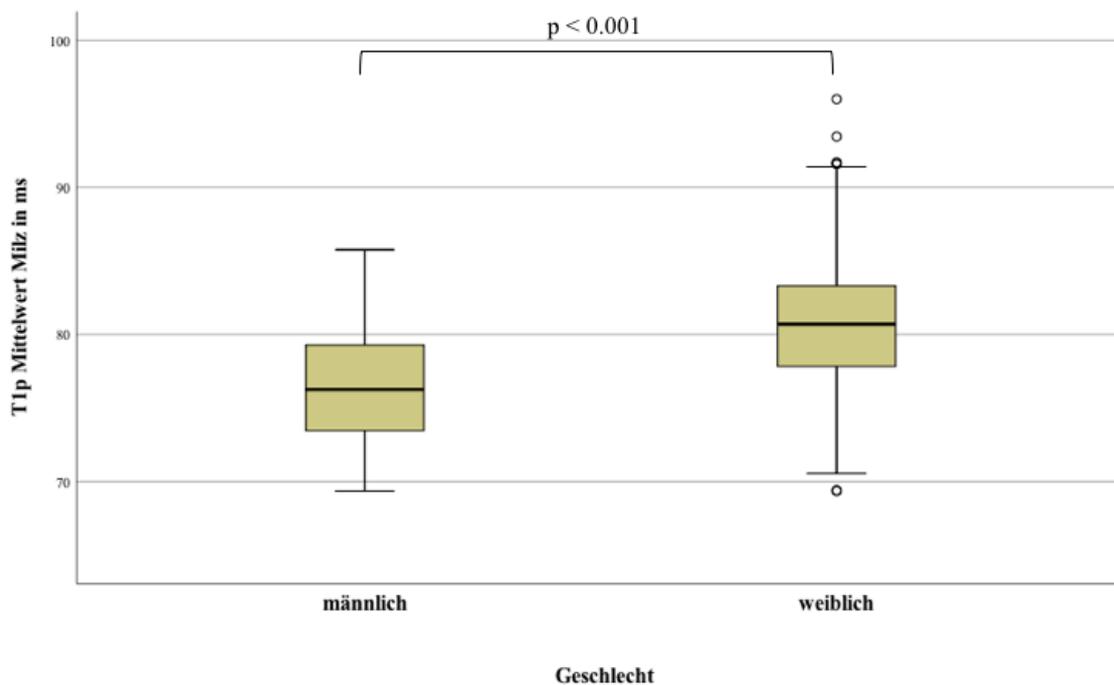


Abbildung 26: Box-Whisker-Plots zeigen T1rho-Mittelwerte der Milz beider Geschlechter in der Kontrollgruppe ohne Leberzirrhose

5. Diskussion

5.1 Interpretation

In dieser retrospektiven Analyse einer heterogenen Patientengruppe, die sich einer KM-MRT mit zusätzlicher T1rho-Sequenz unterzogen, wurde ein Zusammenhang zwischen dem Relativen Enhancement der Leber und dem T1rho-Wert dargestellt. Zusätzlich fanden sich unterschiedliche Werte für T1rho und dem Relativen Enhancement zwischen Leberzirrhose- und Nicht-Zirrhose-Patienten. Zwei T1rho-Messmethoden kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Zusätzlich wurden Einflussfaktoren auf den T1rho-Wert und das Relative Enhancement auf die Leber und die Milz geprüft.

Beim Vergleich der T1rho-cROI-Werte, bei der über drei zirkuläre, manuell eingezeichnete ROIs in zwei T1rho-Maps der mittlere Signalwert bestimmt wurde, fanden wir zwischen der Zirrhose- und Nicht-Zirrhose-Gruppe einen signifikanten Unterschied ($51,11 \pm 3,45$ ms versus $47,56 \pm 4,17$ ms $p < 0,001$).

Dieses Ergebnis bestätigt die Aussagen bisheriger Studien (105, 106, 108, 113, 120, 121).

Betrachtet man zunächst die gesunde Kontrollgruppe in den Studien fällt auf, dass die T1rho-Werte zwischen 40,9 ms und 51 ms bei 1,5 Tesla und zwischen 39,3 ms und 43 ms bei 3 Tesla lagen.

In der Zirrhose/Fibrose-Gruppe lagen die Werte zwischen 52,6 ms und 59,2 ms (105, 106, 108, 113, 120, 121).

Damit liegen unsere ermittelten Ergebnisse im Bereich der Vergleichsstudien, jedoch fällt auf, dass es in den Studien eine große Heterogenität der Mittelwerte gibt.

Hierbei zeigt sich eine Tendenz beim Betrachten von Studien mit unterschiedlichen T1rho-MRT-Protokollen. Mit einer zweidimensionalen (2D) Fast Gradient Echo (GRE) Sequenz, mit der wir auch in unserer Studie die Patienten untersucht haben, berichteten Deng et al. und Rauscher et al., dass der mittlere T1rho-Wert bei gesunden Probanden $43,0 \pm 2,4$ ms bzw. $47,8 \pm 4,2$ ms betrug (105, 113). Bei Allkemper et al., Chen et al. und Takayama et al. wurden mit einer atemgesteuerten dreidimensionalen (3D) schnellen GRE-Sequenz ein Mittelwert von $40,9 \pm 2,9$ ms, 39,37 ms respektive $39,91 \pm 4,65$ ms in der Kontrollgruppe gemessen (104, 106, 109).

Hier fällt auf, dass die zweite Messmethode offensichtlich niedrigere Werte bewirkt.

Bei den dargestellten Studien argumentieren Allkemper et al. und Wang et al. so, dass der Einfluss von Atemartefakten durch schlechtes Atemanhalten in der 2D-Fast-GRE-Sequenz zu geringen räumlichen Verschiebungen zwischen den verschiedenen Spin-Lock-Zeiten führt und so künstlich erhöhte T1rho-Werte erzeugt werden. Das würde mit-erklären, warum die Werte für die Kontrollgruppe in unserer und in Vergleichsstudien einige Millisekunden über den Kontrollgruppen aus Studien mit einer atemgesteuerten dreidimensionalen GRE-Sequenz liegen (104, 106, 114).

Yang et al. konnten in ihrer Studie, in der sie drei unterschiedliche T1rho-Sequenzprotokolle miteinander verglichen, zeigen, dass es signifikante Signalunterschiede zwischen den Methoden gibt (122). Hiermit wird die Schwierigkeit deutlich, genaue Vergleiche der absoluten Signalwerte zwischen Studien mit unterschiedlichen Protokollen zu ziehen.

Rauscher et al. hatten in ihrer Studie, in der sie ebenfalls eine 2D-GRE-Sequenz verwendeten, Normalwerte für die gesunden Kontrollprobanden von $47,8 \pm 2,9$ ms. In der hier vorgestellten Studie lag der ermittelte Wert bei $47,56 \pm 4,17$ ms.

Während bei Rauscher et al. komplett gesunde Probanden mit einem Durchschnittsalter von 42,7 Jahren untersucht wurden, waren in unserem Kontrollkollektiv Patienten mit vielfältigen Lebererkrankungen und in 66% der Fälle Patienten mit bereits erfolgter radiologischer Intervention. Somit lässt sich beim Vergleich dieser Zahlen vermuten, dass die radiologischen Interventionen keinen Einfluss auf die repräsentativen Leberareale haben und solche Patienten durchaus als Kontrollgruppe geeignet sind. Unterstützt wird diese These dadurch, dass wir keinen Unterschied zwischen den Patienten mit radiologischer Intervention und denen ohne Intervention fanden. Wir können mit unserer Studie jedoch nicht belegen, dass ein gesundes Kontrollkollektiv mit unserem MRT-Protokoll möglicherweise niedrigere Mittelwerte gezeigt hätte.

Bisher existiert nur eine einzelne Studie mit einem ähnlichen heterogenem Kontrollkollektiv wie in unserer Studie. Takayama et al. untersuchten 53 Patienten, die über eine histologische Untersuchung in Fibrose-Grade eingeteilt wurden. Hierbei konnten sie keine signifikanten Unterschiede bei den T1rho-Werten zwischen den Gruppen feststellen. Jedoch fanden sie Korrelationen zum Leberfunktionstest ICG-Test $r = 0,46$ ($p < 0,01$). Daher beziehen sie den T1rho-Wert nicht auf morphologische Veränderungen, sondern auf Veränderungen von Synthesevorgängen wie beispielsweise der Albuminsynthese. Sie fanden Mittelwerte von $39,91 \pm 4,65$ ms für die Kontrollgruppe ohne Fibrose. Wie in unserem Kollektiv waren in dieser Studie ebenfalls Patienten mit radiologischen Interventionen und Metastasen der Leber eingeschlossen.

Zwar ist die Vergleichbarkeit eingeschränkt, da sie eine atemgesteuerten dreidimensionalen GRE-Sequenz verwendeten, dennoch sehen wir die Tatsache bestätigt, dass ein heterogenes Patientenkollektiv mit schweren Vorerkrankungen, insbesondere Patienten mit Metastasen der Leber nicht automatisch mit erhöhten Signalwerten einhergehen (109).

Beim Betrachten der T1rho-Signalunterschiede unserer Kontrollgruppe fällt eine Standardabweichung von 4,17 ms auf.

In vergleichbaren anderen Studien ist ebenfalls zu beobachten, dass es innerhalb der Patientengruppen zu einer Heterogenität der Signalstärken kommt. Beim Betrachten der Kontrollgruppe zeigen die Studien am Menschen Standardabweichungen von 2,4 ms, 2,8, 2,9 ms, 4,2 ms, 4,65 ms (104, 105, 107, 109, 113)

Diese verhältnismäßig hohen Standardabweichungen lassen vermuten, dass es auch innerhalb der Kontrollgruppe noch weitere Einflussfaktoren gibt, die unabhängig vom Fibrosierungsgrad der Leber die Signalstärke von T1rho beeinflussen.

Laut Wang et al. könnte eine unterschiedlich starke Eisenkonzentration in der Leber zu unterschiedlichen Signalwerten führen (99). Die frühen Ergebnisse von Allkemper et al. konnten jedoch keinen Zusammenhang zwischen Eisenbeladung der Biopsieproben und den jeweiligen T1rho-Werten liefern (104). Somit bleibt es weiterhin unklar, warum es innerhalb der einzelnen Gruppen nach wie vor relativ große Unterschiede in den T1rho-Werten gibt.

In unserer Untersuchung stellten wir einen T1p-cROI Cutoff-Wert für die Unterscheidung zwischen Zirrhose und gesunder Leber von 48,3 ms fest. Damit erzielten wir eine Sensitivität von 83 % bei einer Spezifität von 60 % und einer AUC von 0,76 und lagen im Bereich anderer Studien, die ebenfalls eine nicht Atem-getriggerte Sequenz verwendeten. Diese fanden Cutoff-Werte von 50,1 ms bzw. 49,5 ms (105, 107). Bei Allkemper et al. liegt der Cutoff-Wert bei 42,8 ms und liegt somit deutlich niedriger. Als wesentlicher Erklärungsansatz wäre hier das unterschiedliche Atem-getriggerte 3D-MRT-Protokoll zu benennen.

Die meisten Studien zeigten für T1rho eine höhere AUC und eine bessere diagnostische Leistung.

In drei Studien an Menschen wurden ROC in der Unterscheidung zwischen Zirrhose und Nicht-Zirrhose von 0,85, 0,95 und 0,90 gefunden (104, 105, 107). Der Unterschied zu unseren Ergebnissen könnte an dem sehr heterogenem Patientenkollektiv liegen, das

zahlreiche bösartige Erkrankungen der Leber und anderer Organe aufwies. Möglicherweise wurde dadurch der T1rho-Wert mitbeeinflusst.

Außerdem hatten wir nicht die Möglichkeit die 213 Patienten über eine Kombination aus Histologie, Laborparametern und Klinik in die beiden Gruppen einzuteilen, sondern konzentrierten uns auf die Einteilung mittels Bildgebung. Zwar ist diese Methode eine etablierte Technik zur Diagnostik einer Leberzirrhose, jedoch kann nur über indirekte Zeichen auf den histologischen Umbau der Leber geschlossen werden. Der Goldstandard bleibt die Leberbiopsie und somit ist es möglich, dass histologisch eindeutige Leberzirrhose-Patienten, die in unserer Studie noch keine radiologischen Anzeichen aufwiesen, in die Kontrollgruppe eingeteilt wurden und folglich der mittlere Signalwert von T1rho höher ausfiel.

In einer zweiten Methode maßen wir den T1rho-Wert der Leber über eine einzige manuell eingezeichnete ROI in der T1rho-Map. Hierbei wurde die gesamte Leber eingeschlossen und darauf geachtet, sichtbare Gefäße und Tumorareale auszuschließen. Wir ermittelten Werte von 49,14 ms für die Kontrollgruppe und 50,44 ms für die Zirrhose-Gruppe ($p = 0.051$). Eine ähnliche Methode beschreiben Rauscher et al., jedoch zeichnen sie eine einzige große ROI manuell ausschließlich in die rechte Leber (105). Auch Wang et al. führten ihre Messungen nur im rechten Leberlappen durch, da sie behaupten, dass der linke Leberlappen weniger zirrhotisch umgebaut wird und eher hypertrophiert (114). Singh et al. verwendeten ihre ROI ausschließlich im rechten Leberlappen und verweisen zusätzlich auf Artefakte durch Signalfeldinhomogenitäten im linken Leberlappen. Diese Arbeitsgruppe verwendete ein ähnliches T1rho-MRT-Protokoll wie in der vorliegenden Arbeit. Von daher ist davon auszugehen, dass ähnliche Signalfeldinhomogenitäten im linken Leberlappen hier dazu geführt haben können, dass kein signifikanter Unterschied über T1p-wlROI detektiert wurde.

Mittlerweile konnte eine vor kurzem erschienene Studie von Chen et al. mit einer optimierten 3D-FFE-T1rho-Sequenz nachweisen, dass es zwischen den einzelnen Segmenten der Leber keine signifikanten T1rho-Unterschiede gibt (106). Das gilt sowohl für gesunde wie auch für Child A-C-Lebern. Diese Ergebnisse sprechen gegen die Hypothese, dass sich der linke Leberlappen vom rechten Leberlappen im fortschreitenden Umbau unterscheiden.

Eine weitere Schwierigkeit mit der Messmethode einer einzelnen ROI über die gesamte Leber (T1p-wlROI) in unserem Patientenkollektiv ist die Tatsache, dass viele Patienten

Tumorgewebe innerhalb der Leber aufwiesen. Hierbei fiel es beim manuellen Einzeichnen einer möglichst großen ROI auf der T1rho-Map teilweise schwer, das Tumorgewebe der Patienten ausreichend gut abzugrenzen. Daher ist es möglich, dass teilweise der Mindestabstand zum bösartigen Gewebe nicht richtig eingehalten wurde und somit die gemittelten Signalwerte beeinflusst wurden.

Mit dieser Arbeit wurde zusätzlich der Einfluss des Relativen Enhancements auf die Unterscheidung zwischen Leberzirrhose und gesunder Kontrollgruppe geprüft. Hierbei konnten wir zeigen, dass das Relative Enhancement in der Zirrhose-Gruppe signifikant abfällt (0,59 versus 0,70). Vorstudien bewiesen ebenfalls, dass Unterschiede zwischen Zirrhose und Nicht-Zirrhose-Patienten bestehen (61). In dieser Arbeit wurde ein Cutoff-Wert von 0,73 mit einer assoziierten Sensitivität von 85,1 % und einer Spezifität von 52,4 % bei einer AUC von 0,73 ermittelt.

Betrachtet man die RE-Werte beider Gruppen fällt auf, dass diese in der hepatobiliären Phase mit 0,70 für Nicht-zirrhose und 0,59 für die Zirrhose-Gruppe deutlich niedriger sind als in Vergleichsstudien (61, 83). Tamada et al. ermittelten Werte von 0,84 für Gesunde bzw. 0,76 für die Child-A-Zirrhose-Gruppe und Verloh et al. ermittelten Werte von 1,04 für gesunde Lebern versus 0,82 für Child A-Zirrhosen (61, 83). Trotz der unterschiedlichen absoluten Zahlen ist die Differenz beider verglichener Gruppen von 0,11 in unserer Arbeit, 0,12 bei Tamada et al. und 0,22 bei Verloh et al. ähnlich. Alle Studien verwendeten die gleichen Bedingungen für die Kontrastmittelgabe, wiesen jedoch einige Unterschiede im MRT-Protokoll auf (Feldstärke, TE, TR). Hier wäre ein möglicher Grund für die unterschiedlichen Werte zu finden. Zwar verwendeten die beiden Studien mehrere zirkuläre repräsentative ROIs, während wir das gesamte Leberparenchym über manuell eingezeichnete und anschließend extrapolierte 3D-ROIs bestimmten. Jedoch zeigte eine Studie aus unserer Klinik, die ebenfalls zirkuläre ROIs mit repräsentativem Lebergewebe maß, dass die RE-Werte einer großen Patientenpopulation im Bereich unserer gemessener Werte liegen (123). Theilig et al. ermittelten hierbei ein RE im gesamten Patientenkollektiv bei 554 Patienten mit 27 % Zirrhose-Anteil von 0,66. In dieser Arbeit hatten wir einen Zirrhose-Anteil von 22 % und ermittelten für 213 Patienten ein mittleres RE von 0,67.

Bisher haben Studien nachweisen können, dass das RE in Zirrhose-Patienten niedriger ist und der T1rho-Wert der Leber bei solchen Patienten steigt.

Bis zum jetzigen Zeitpunkt wurde in Studien jedoch noch nicht untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen T1rho und dem Relativem Enhancement besteht. Diese Arbeit konnte erstmalig eine signifikante negative Korrelation zwischen T1rho und dem RE mit $r = -0,14$ ($p < 0,05$) darstellen. Dieses Ergebnis unterstützt die These, dass während einer Leberzirrhose funktionstüchtige Hepatozyten zugrunde gehen, somit weniger Kontrastmittel aufnehmen können und gleichzeitig die umliegende Parenchymstruktur der Leber so verändert wird, dass das T1rho-Signal steigt. Die Korrelation fällt relativ schwach aus. Zwar fehlen Vergleichsstudien, jedoch können wir annehmen, dass unser heterogenes Patientenkollektiv, welches bereits Limitationen in der T1rho-Messung bewirkt, auch hier negativen Einfluss auf die Stärke der Korrelation hat.

In Bezug auf die diagnostische Effektstärke haben wir festgestellt, dass T1pc-ROI und das RE eine hohe AUC für die Unterscheidung zwischen Zirrhose und Nicht-Zirrhose der Leber hatten. Jedoch war die jeweilige Spezifität von 60 % respektive 52,4 % niedrig. In dieser Arbeit wurde daher für die Unterscheidung zwischen Zirrhose- und Nicht-Zirrhose erstmals ein neuer Parameter untersucht, der Fibrose-Funktions-Quotient. Dieser beschreibt den T1rho-Wert dividiert durch das RE. Durch diese Kombination beider Parameter erreichten wir eine größere AUC mit höherer Spezifität (AUC 0,79 Sensitivität 70,2 % und Spezifität 76,5 %) in der Unterscheidung zwischen Leberzirrhose und Nicht-Zirrhose. Hierbei fällt zwar eine leicht niedrigere Sensitivität auf, jedoch erreichten wir mit 76,5 % eine deutlich bessere Spezifität.

Diese Ergebnisse lassen somit vermuten, dass der FFQ ein geeigneter Parameter sein könnte, um die Leberzirrhose von der nicht-zirrhosen Leber zu unterscheiden. Mit diesen Ergebnissen sehen wir, dass die Kombination von verschiedenen bildgebungstechnischen Parametern eine höhere diagnostische Leistung schafft.

Beim Betrachten der Einflussfaktoren auf verschiedene Parameter untersuchten wir ausschließlich unsere Kontrollgruppe, da hier nicht von einer Beeinflussung der Werte durch Krankheitsfaktoren auszugehen ist.

In unserer Studie wurde kein Zusammenhang des Geschlechts mit dem T1rho-Signal gefunden. Wir untersuchten die T1rho-Werte der gesunden Kontrollgruppe und bestimmten Werte von 47,87 ms für Frauen und 47,01 ms für Männer ($p > 0,05$).

Diese Ergebnisse decken sich mit denen von Xie et al., die ebenfalls keine signifikanten Unterschiede fanden, während in den anderen Studien keine Aussage dazu getroffen wird (107). Wang et al. testeten junge gesunde Probanden und ermittelte Werte von 44,4

ms für Frauen und 42,3 ms für Männer ($p = 0,006$). Zwar verwendeten sie ein anderes MRT-Protokoll als in unseren Untersuchungen, jedoch zeigen sie, dass Frauen scheinbar höhere Werte besitzen (115). Wang et al. argumentieren, dass die Unterschiede zwischen den Geschlechtern möglicherweise auf unterschiedliche physiologische Hämoglobinwerte im Gefäßsystem zurückzuführen seien. Es ist bekannt, dass Frauen einen durchschnittlich 12 % niedrigeren Hämoglobingehalt haben als Männer (124). Diese Argumentation passt nicht zu unseren Ergebnissen der T1rho-Werte in der Leber. Jedoch maßen wir zusätzlich das erstmalig auch die T1rho-Werte der Milz.

Hierbei fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern (80,25 ms versus 76,53 ms).

Die Milz ist mit ihrem weitmaschigen Retikulum der roten Pulpa ein sehr blutreiches Organ und man könnte vermuten, dass sich hier der unterschiedliche Hämoglobingehalt der Geschlechter in der Signaldifferenz widerspiegelt (125). Leider konnten wir in unserer Studie aufgrund der fehlenden Laborwerte keinen direkt messbaren Zusammenhang nachweisen.

Frühere radiologische Eingriffe und Lebererkrankungen können das Leberparenchym bei unseren Patienten verändert haben, was bei Patienten ohne Zirrhose wahrscheinlich zu künstlich erhöhten T1rho-Werten führt. Allerdings fanden wir keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit einer Vorgeschichte von radiologischen Eingriffen und solchen Patienten ohne Intervention (47,73 ms versus 47,20 ms $p > 0,05$). Nur eine weitere veröffentlichte Studie mit retrospektivem Design wurde an einer heterogenen Patientengruppe durchgeführt (109). In dieser Studie von Takayama et al. fanden sich zwar Korrelationen zu verschiedenen Lebersyntheseparametern, jedoch konnte kein Unterschied in den T1rho-Werten festgestellt werden. In der vorliegenden Arbeit wurde ein Mindestabstand von 1 cm zum intervenierten Leberareal gewählt. Die Ergebnisse legen nahe, in zukünftigen Arbeiten keinen größeren Mindestabstand wählen zu müssen und Patienten mit vorherigen Interventionen in die Kontrollgruppe einschließen zu können.

In unserer Studie wie auch bei Xie et al. konnte keine Korrelation zwischen dem Alter und dem Signalwert von T1rho gezeigt werden (107). Jedoch fanden wir eine signifikante Korrelation zwischen dem leichten Absinken der T1rho-Werte bei zunehmendem Alter in der Kontrollgruppe im Milzparenchym mit $r = -0,17$ ($p < 0,05$).

Wang et al. stellten im Gegensatz einen Zusammenhang zwischen dem Alter und der Signalstärke dar, mit der Tendenz für niedrigere Werte im höheren Alter (107). Hier ermittelten sie ein $r = -0,23$ für Frauen ($p = 0,024$) und $r = -0,15$ für Männer ($p = 0,018$).

Ein Erklärungsansatz für diesen Zusammenhang wäre, dass während des Älterwerdens der Hämoglobinspiegel sukzessive absinkt und es hiermit über bisher unbekannte Mechanismen zur Veränderung der Signalintensität kommt (126).

Das schließt aber nicht aus, dass auch andere altersabhängige Faktoren einen unbekanntem Einfluss auf die Signalstärke haben können.

Unser Patientenkollektiv war relativ alt mit einem Mittelwert von 63,7 Jahren im Vergleich zu anderen Studien mit 28, 42,7, 51,6 und 51,8 Jahren für die Kontrollgruppe. Dieser Umstand sollte beim Vergleichen der Studien aktuell und zukünftig mitberücksichtigt werden.

Außerdem konnten wir in der Kontrollgruppe zeigen, dass das RE im Alter absinkt. Hierbei wurde eine negative Korrelation von $r = -0,21$ ($p < 0,01$) gefunden. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Aussagen von Vorstudien, die den gleichen negativen Zusammenhang nachgewiesen haben (127, 128). Es ist bekannt, dass die Leber im Alter Veränderungsprozesse durchläuft und in ihrer Stoffwechselaktivität abnimmt (129). Eine veränderte Expression der Aufnahmetransporter OATP1 könnte im Alter eine spezifische mögliche Ursache dieses Zusammenhangs sein. Einen Hinweis auf eine Altersabhängigkeit darauf gibt der bereits belegte Unterschied in der OATP1B1-Expression zwischen Kindern und Erwachsenen (130).

Weiterhin konnten wir zeigen, dass es Unterschiede im Relativen Enhancement zwischen den Geschlechtern gab. Obwohl die Altersverteilung ausgeglichen war, hatten Männer ein durchschnittliches RE von 0,63 und Frauen von 0,73 ($p < 0,01$). Theilig et al. konnten an unserer Klinik ähnliche Ergebnisse darstellen. Hier wurde an einem großen Patientenkollektiv ein Wert für Patienten ohne Leberzirrhose bei Männern von 0,67 und bei Frauen von 0,74 ermittelt ($p < 0,001$) (123).

Gd-EOB-DTPA wird gewichtsadaptiert linear dosiert (0,1ml/kg KG). Geht man davon aus, dass Männer und Frauen Gd-EOB-DTPA gleich schnell in die Leber aufnehmen, könnte möglicherweise ein neues Dosierungsschema notwendig sein, welches beispielsweise wie von Theilig et al. vorgeschlagen, exponentiell verläuft (123).

Es ist bekannt, dass Gender-Aspekte im OATP1B1-Transporter, der für die Aufnahme von Gd-EOB-DTPA verantwortlich ist, eine Rolle spielen. So konnten am Beispiel des

Schleifendiuretikums Torasemid, welches durch OATP1B1 in die Leber aufgenommen wird, Unterschiede zwischen den Geschlechtern dargestellt werden (131). Daher könnte man auch vermuten, dass Frauen eine höhere Aufnahmeleistung für Gd-EOB-DTPA durch eine veränderte OATP1B1-Aktivität als Männer haben.

Ein anderer Ansatz ist, dass durch die gewichtsadaptierte Dosierung keine genaue Aussage zur Lebergröße möglich ist.

Daher untersuchten wir den Einfluss des Lebervolumens auf das RE und konnten hier in der Kontrollgruppe keinen Zusammenhang finden. Jedoch wiesen Verloh et al. in einer anderen Studie mit einer linearen Regression nach, dass das Lebervolumen eine schwache Effektstärke auf das RE besitzt ($r^2 = 0.102$ $p < 0.001$) (132). Im Gegensatz zu Theilig et al. fanden sie aber in einer wesentlich kleineren Patientenzahl keine Unterschiede im RE zwischen den Geschlechtern.

5.2 Limitationen

Diese Arbeit weist einige Einschränkungen auf. Da die Patienten im Rahmen des regulären Screenings und des klinischen Alltags als Pilotstudie untersucht wurden, konnten die Laborparameter und klinischen Befunde nur uneinheitlich analysiert werden. Daher konnten die beiden Patientengruppen nur radiologisch in Zirrhose- und Nicht-Zirrhose-Gruppe eingeordnet werden (18, 19). Zwar zeigen andere Studien ähnliche Methoden für die Gruppeneinteilung, jedoch waren wir dadurch nicht in der Lage, die Patienten histopathologisch zu bewerten (83). Dies kann sowohl positive als auch negative Auswirkungen auf die von uns gefundenen Cut-Off-Werte und die diagnostische Leistung gehabt haben.

Darüber hinaus bedeutet der Mangel an klinischen und histopathologischen Informationen, dass wir nicht in der Lage waren, die Gruppen in verschiedene Fibrose-Grade zu differenzieren. Somit konnten wir lediglich Cut-Off-Werte für das Vorhandensein einer Zirrhose geben, aber noch keine differenzierten Aussagen zum Fibrose-Grad treffen.

Eine weitere Einschränkung betrifft die Messmethodik der Studie: Die subjektive ROI-Platzierung durch einen einzelnen Untersucher, trotz der klaren Untersuchungsvorgaben, könnte die genaue Reproduzierbarkeit der Ergebnisse einschränken. Bislang haben einige Studien gezeigt, dass eine gute Interobserver-Reproduzierbarkeit in der Detektion von T1rho-Werten über zirkuläre ROIs besteht, jedoch wäre es für die Zukunft trotzdem valider, wenn zwei Untersucher unabhängig messen würden und anschließend die Werte gemittelt würden (109, 113, 122).

In dieser Arbeit wurde einmal eine T1rho-Map 3 cm oberhalb des Leberhilus und eine andere T1rho-Map 3 cm unterhalb des Leberhilus verwendet. Die Mittelwerte beider Maps wurden als repräsentative T1rho-Werte der Leber interpretiert. In Zukunft wären noch mehr Schnitte wünschenswert, um den wahren T1rho-Wert noch repräsentativer abbilden zu können.

Eine weitere Einschränkung der Arbeit ist die schwierige Vergleichbarkeit mit anderen Studien durch die Vielfalt der Sequenzprotokolle und der Bildanalyse. Die Etablierung einer standardisierten T1rho-Sequenz und eine fest etablierte Bildanalyse ist für die Vergleichbarkeit der Daten unerlässlich.

Wir mussten einige Patienten aufgrund von Signalfeldinhomogenitäten oder Atemartefakten ausschließen. Zwar könnten sich durch verbesserte Atemschulung der Patienten in Zukunft die Atemartefakte reduzieren lassen, jedoch wäre eine Atem-getriggerte Sequenz praktikabler.

Unsere Fallzahl war sehr hoch, jedoch waren es hauptsächlich Patienten, die auch ohne Fibrose/Zirrhose bereits kranke Lebern aufwiesen und von Tumoren befallen waren. Wir konnten zwar zeigen, dass die radiologische Intervention keinen Einfluss auf den T1rho-Wert hatte, jedoch können wir nicht mit Sicherheit ausschließen, dass die Grunderkrankungen der Patienten einen Einfluss auf die T1rho-Signalstärke besitzen. Zukünftig wäre die Untersuchung eines gesunden Kontrollkollektivs, welches noch keine bestehende Lebererkrankung hat bzw. keinen soliden Tumorbefall der Leber, von Vorteil.

Zusätzlich könnte eine höhere Fallzahl und eine sicherere Messmethode bezüglich der Erfassung von T1rho noch bessere Ergebnisse liefern. Die Etablierung einer standardisierten T1rho-Sequenz und eine fest etablierte Bildanalyse ist für die Vergleichbarkeit der Daten unerlässlich.

Hierbei sollte wie in anderen Vergleichsstudien eine Atem-getriggerte 3D-GRE-Sequenz eingesetzt werden und sich an den jüngsten Studien orientiert werden.

Schafft man es in Zukunft die Reproduzierbarkeit von vergleichbaren Werten zwischen den Studien zu erreichen und Einflussfaktoren sicher zu detektieren, kann die Bildgebung der Leber über T1rho eine nichtinvasive und schonende Möglichkeit zur Detektion von Umbauvorgängen der Leber werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Platzek J, Trentmann W. Process for Preparing Crystalline 3,6,9-triaza-3,6,9-tris(carboxymethyl)-4-(4-ethoxybenzyl)undecanedioic Acid and Use for Production of Primovist®. Google Patents; 2013.
2. Lee N, Hyeon T. Designed synthesis of uniformly sized iron oxide nanoparticles for efficient magnetic resonance imaging contrast agents. *Chem Soc Rev.* 2012;41(7):2575-89.
3. Wang L, Regatte RR. T(1)rho MRI of human musculoskeletal system. *J Magn Reson Imaging.* 2015;41(3):586-600.
4. (Destatis) SB. Todesursachen in Deutschland Fallserie 12 Reihe 42015.
5. Williams R, Aspinall R, Bellis M, Camps-Walsh G, Cramp M, Dhawan A, Ferguson J, Forton D, Foster G, Gilmore I, Hickman M, Hudson M, Kelly D, Langford A, Lombard M, Longworth L, Martin N, Moriarty K, Newsome P, O'Grady J, Pryke R, Rutter H, Ryder S, Sheron N, Smith T. Addressing liver disease in the UK: a blueprint for attaining excellence in health care and reducing premature mortality from lifestyle issues of excess consumption of alcohol, obesity, and viral hepatitis. *Lancet.* 2014;384(9958):1953-97.
6. Campana L, Iredale JP. Regression of Liver Fibrosis. *Semin Liver Dis.* 2017;37(1):1-10.
7. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73-84.
8. Abeysekera KWM, Fernandes GS, Hammerton G, Portal AJ, Gordon FH, Heron J, Hickman M. Prevalence of steatosis and fibrosis in young adults in the UK: a population-based study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* 2020.
9. Friedman SL. Liver fibrosis -- from bench to bedside. *J Hepatol.* 2003;38 Suppl 1:S38-53.
10. Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011;25(2):195-206.
11. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest.* 2005;115(2):209-18.
12. Schuppan D, Ruehl M, Somasundaram R, Hahn EG. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis.* 2001;21(3):351-72.
13. Wallace K, Burt AD, Wright MC. Liver fibrosis. *Biochem J.* 2008;411(1):1-18.
14. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, Nevens F, Solinas A, Mura D, Brouwer JT, Thomas H, Njapoum C, Casarin C, Bonetti P, Fuschi P, Basho J, Tocco A, Bhalla A, Galassini R, Noventa F, Schalm SW, Realdi G. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology.* 1997;112(2):463-72.
15. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2008;371(9615):838-51.
16. Awaya H, Mitchell DG, Kamishima T, Holland G, Ito K, Matsumoto T. Cirrhosis: modified caudate-right lobe ratio. *Radiology.* 2002;224(3):769-74.
17. Ito K, Mitchell DG, Hann HW, Kim Y, Fujita T, Okazaki H, Honjo K, Matsunaga N. Viral-induced cirrhosis: grading of severity using MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;173(3):591-6.
18. Ito K, Mitchell DG. Imaging diagnosis of cirrhosis and chronic hepatitis. *Intervirol.* 2004;47(3-5):134-43.

19. Pieters PC, Miller WJ, DeMeo JH. Evaluation of the portal venous system: complementary roles of invasive and noninvasive imaging strategies. *Radiographics*. 1997;17(4):879-95.
20. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP, Lindor K, Sanderson SO, Lenzi M, Adams LA, Kench J, Therneau TM, Day CP. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846-54.
21. Frei A, Zimmermann A, Weigand K. The N-terminal propeptide of collagen type III in serum reflects activity and degree of fibrosis in patients with chronic liver disease. *Hepatology*. 1984;4(5):830-4.
22. Standish RA, Cholongitas E, Dhillon A, Burroughs AK, Dhillon AP. An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. *Gut*. 2006;55(4):569-78.
23. The METAVIR group: Pierre Bedossa PB-S, Patrice Callard, Michele Chevallier, Claude Degott, Yves Deugnier, Monique Fabre, Michel Reynes, JeanJacques Voigt, Elie Serge, Zafrani. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1994;20(1 Pt 1):15-20.
24. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, Wollman J. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981;1(5):431-5.
25. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pylsopoulos NT, Feng ZZ, Reddy KR, Schiff ER. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(10):2614-8.
26. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Ziol M, Poulet B, Kazemi F, Beaugrand M, Palau R. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29(12):1705-13.
27. Mathew RP, Venkatesh SK. Imaging of Hepatic Fibrosis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018;20(10):45.
28. Loomba R, Wolfson T, Ang B, Hooker J, Behling C, Peterson M, Valasek M, Lin G, Brenner D, Gamst A, Ehman R, Sirlin C. Magnetic resonance elastography predicts advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study. *Hepatology*. 2014;60(6):1920-8.
29. Asbach P, Klatt D, Schlosser B, Biermer M, Muche M, Rieger A, Loddenkemper C, Somasundaram R, Berg T, Hamm B, Braun J, Sack I. Viscoelasticity-based staging of hepatic fibrosis with multifrequency MR elastography. *Radiology*. 2010;257(1):80-6.
30. Wang QB, Zhu H, Liu HL, Zhang B. Performance of magnetic resonance elastography and diffusion-weighted imaging for the staging of hepatic fibrosis: A meta-analysis. *Hepatology*. 2012;56(1):239-47.
31. Yokoo T, Wolfson T, Iwaisako K, Peterson MR, Mani H, Goodman Z, Changchien C, Middleton MS, Gamst AC, Mazhar SM, Kono Y, Ho SB, Sirlin CB. Evaluation of Liver Fibrosis Using Texture Analysis on Combined-Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Images at 3.0T. *Biomed Res Int*. 2015;2015:387653.
32. Bahl G, Cruite I, Wolfson T, Gamst AC, Collins JM, Chavez AD, Barakat F, Hassanein T, Sirlin CB. Noninvasive classification of hepatic fibrosis based on texture parameters from double contrast-enhanced magnetic resonance images. *J Magn Reson Imaging*. 2012;36(5):1154-61.

33. Thng CH, Koh TS, Collins DJ, Koh DM. Perfusion magnetic resonance imaging of the liver. *World J Gastroenterol.* 2010;16(13):1598-609.
34. Hagiwara M, Rusinek H, Lee VS, Losada M, Bannan MA, Krinsky GA, Taouli B. Advanced liver fibrosis: diagnosis with 3D whole-liver perfusion MR imaging--initial experience. *Radiology.* 2008;246(3):926-34.
35. Annet L, Materne R, Danse E, Jamart J, Horsmans Y, Van Beers BE. Hepatic flow parameters measured with MR imaging and Doppler US: correlations with degree of cirrhosis and portal hypertension. *Radiology.* 2003;229(2):409-14.
36. Bloch F. Nuclear induction. *Physical review.* 1946;70(7-8):460.
37. Purcell EM, Torrey HC, Pound RV. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Physical review.* 1946;69(1-2):37.
38. Lauterbur PC. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance.
39. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. *Wie funktioniert MRI?: eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*: Springer; 2009.
40. Lipton ML. MRI Physics A User's Guide to Principles, Technology, and Applications. In: SpringerLink, editor. *Totally accessible MRI, A User's Guide to Principles, Technology, and Applications*: New York, NY : Springer New York; 2010. p. 1 online resource (333 p.)-1 online resource (p.).
41. Blink EJ. *mri: Physics*. Online PDF file. 2004.
42. Liney GP. MRI in Clinical Practice. In: SpringerLink, editor.: London : Springer London; 2007. p. 1 online resource (152 p.)-1 online resource (p.).
43. Lipton ML. MRI Physics A User's Guide to Principles, Technology, and Applications. In: SpringerLink, editor. *Totally accessible MRI, A User's Guide to Principles, Technology, and Applications*: New York, NY : Springer New York; 2010. p. 1 online resource (333 p.)-1 online resource (p.).
44. Tedeschi E, Caranci F, Giordano F, Angelini V, Coccozza S, Brunetti A. Gadolinium retention in the body: what we know and what we can do. *Radiol Med.* 2017;122(8):589-600.
45. Ringe KI, Husarik DB, Sirlin CB, Merkle EM. Gadoxetate disodium-enhanced MRI of the liver: part 1, protocol optimization and lesion appearance in the noncirrhotic liver. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195(1):13-28.
46. Cruite I, Schroeder M, Merkle EM, Sirlin CB. Gadoxetate disodium-enhanced MRI of the liver: part 2, protocol optimization and lesion appearance in the cirrhotic liver. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195(1):29-41.
47. Kudo M. Will Gd-EOB-MRI change the diagnostic algorithm in hepatocellular carcinoma? *Oncology.* 2010;78 Suppl 1:87-93.
48. Duncan JK, Ma N, Vreugdenburg TD, Cameron AL, Maddern G. Gadoxetic acid-enhanced MRI for the characterization of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging.* 2017;45(1):281-90.
49. Grazioli L, Bondioni MP, Haradome H, Motosugi U, Tinti R, Frittoli B, Gambarini S, Donato F, Colagrande S. Hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia: value of gadoxetic acid-enhanced MR imaging in differential diagnosis. *Radiology.* 2012;262(2):520-9.
50. Weinmann HJ, Schuhmann-Giampieri G, Schmitt-Willich H, Vogler H, Frenzel T, Gries H. A new lipophilic gadolinium chelate as a tissue-specific contrast medium for MRI. *Magn Reson Med.* 1991;22(2):233-7; discussion 42.
51. Clement O, Muhler A, Vexler V, Berthezene Y, Brasch RC. Gadolinium-ethoxybenzyl-DTPA, a new liver-specific magnetic resonance contrast agent.

- Kinetic and enhancement patterns in normal and cholestatic rats. *Invest Radiol.* 1992;27(8):612-9.
52. Nassif A, Jia J, Keiser M, Oswald S, Modess C, Nagel S, Weitschies W, Hosten N, Siegmund W, Kuhn JP. Visualization of hepatic uptake transporter function in healthy subjects by using gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2012;264(3):741-50.
 53. Leonhardt M, Keiser M, Oswald S, Kuhn J, Jia J, Grube M, Kroemer HK, Siegmund W, Weitschies W. Hepatic uptake of the magnetic resonance imaging contrast agent Gd-EOB-DTPA: role of human organic anion transporters. *Drug Metab Dispos.* 2010;38(7):1024-8.
 54. Narita M, Hatano E, Arizono S, Miyagawa-Hayashino A, Isoda H, Kitamura K, Taura K, Yasuchika K, Nitta T, Ikai I, Uemoto S. Expression of OATP1B3 determines uptake of Gd-EOB-DTPA in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* 2009;44(7):793-8.
 55. Pascolo L, Cupelli F, Anelli PL, Lorusso V, Visigalli M, Uggeri F, Tiribelli C. Molecular mechanisms for the hepatic uptake of magnetic resonance imaging contrast agents. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;257(3):746-52.
 56. Zech CJ, Vos B, Nordell A, Urich M, Blomqvist L, Breuer J, Reiser MF, Weinmann HJ. Vascular enhancement in early dynamic liver MR imaging in an animal model: comparison of two injection regimen and two different doses Gd-EOB-DTPA (gadoxetic acid) with standard Gd-DTPA. *Invest Radiol.* 2009;44(6):305-10.
 57. Motosugi U, Ichikawa T, Sou H, Sano K, Ichikawa S, Tominaga L, Araki T. Dilution method of gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA)-enhanced magnetic resonance imaging (MRI). *J Magn Reson Imaging.* 2009;30(4):849-54.
 58. Hamm B, Staks T, Muhler A, Bollow M, Taupitz M, Frenzel T, Wolf KJ, Weinmann HJ, Lange L. Phase I clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a hepatobiliary MR contrast agent: safety, pharmacokinetics, and MR imaging. *Radiology.* 1995;195(3):785-92.
 59. Schuhmann-Giampieri G, Schmitt-Willich H, Press WR, Negishi C, Weinmann HJ, Speck U. Preclinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a contrast agent in MR imaging of the hepatobiliary system. *Radiology.* 1992;183(1):59-64.
 60. 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. *European Radiology.* 1997;7(1):126-32.
 61. Tamada T, Ito K, Sone T, Kanki A, Sato T, Higashi H. Gd-EOB-DTPA enhanced MR imaging: evaluation of biliary and renal excretion in normal and cirrhotic livers. *Eur J Radiol.* 2011;80(3):e207-11.
 62. Van Beers BE, Pastor CM, Hussain HK. Primovist, Eovist: what to expect? *J Hepatol.* 2012;57(2):421-9.
 63. Roth M, Obaidat A, Hagenbuch B. OATPs, OATs and OCTs: the organic anion and cation transporters of the SLCO and SLC22A gene superfamilies. *Br J Pharmacol.* 2012;165(5):1260-87.
 64. Muhler A, Heinzelmann I, Weinmann HJ. Elimination of gadolinium-ethoxybenzyl-DTPA in a rat model of severely impaired liver and kidney excretory function. An experimental study in rats. *Invest Radiol.* 1994;29(2):213-6.
 65. Reimer P, Rummeny EJ, Shamsi K, Balzer T, Daldrup HE, Tombach B, Hesse T, Berns T, Peters PE. Phase II clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA: dose, safety aspects, and pulse sequence. *Radiology.* 1996;199(1):177-83.

66. Bluemke DA, Sahani D, Amendola M, Balzer T, Breuer J, Brown JJ, Casalino DD, Davis PL, Francis IR, Krinsky G, Lee FT, Jr., Lu D, Paulson EK, Schwartz LH, Siegelman ES, Small WC, Weber TM, Welber A, Shamsi K. Efficacy and safety of MR imaging with liver-specific contrast agent: U.S. multicenter phase III study. *Radiology*. 2005;237(1):89-98.
67. Lauenstein T, Ramirez-Garrido F, Kim YH, Rha SE, Ricke J, Phongkitkarun S, Boettcher J, Gupta RT, Korpraphong P, Tanomkiat W, Furtner J, Liu PS, Henry M, Endrikat J. Nephrogenic systemic fibrosis risk after liver magnetic resonance imaging with gadoxetate disodium in patients with moderate to severe renal impairment: results of a prospective, open-label, multicenter study. *Invest Radiol*. 2015;50(6):416-22.
68. Leiner T, Kucharczyk W. NSF prevention in clinical practice: summary of recommendations and guidelines in the United States, Canada, and Europe. *J Magn Reson Imaging*. 2009;30(6):1357-63.
69. Thomsen HS, Bennett CL. Six years after. *Acta Radiol*. 2012;53(8):827-9.
70. Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, Kitajima K, Takenaka D. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology*. 2014;270(3):834-41.
71. Kahn J, Posch H, Steffen IG, Geisel D, Bauknecht C, Liebig T, Denecke T. Is There Long-term Signal Intensity Increase in the Central Nervous System on T1-weighted Images after MR Imaging with the Hepatospecific Contrast Agent Gadoteric Acid? A Cross-sectional Study in 91 Patients. *Radiology*. 2017;282(3):708-16.
72. Kato N, Yokawa T, Tamura A, Heshiki A, Ebert W, Weinmann HJ. Gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine-pentaacetic acid interaction with clinical drugs in rats. *Invest Radiol*. 2002;37(12):680-4.
73. Zipprich A, Kuss O, Rogowski S, Kleber G, Lotterer E, Seufferlein T, Fleig WE, Dollinger MM. Incorporating indocyanin green clearance into the Model for End Stage Liver Disease (MELD-ICG) improves prognostic accuracy in intermediate to advanced cirrhosis. *Gut*. 2010;59(7):963-8.
74. De Gasperi A, Mazza E, Prosperi M. Indocyanine green kinetics to assess liver function: Ready for a clinical dynamic assessment in major liver surgery? *World J Hepatol*. 2016;8(7):355-67.
75. Matsumata T, Kanematsu T, Yoshida Y, Furuta T, Yanaga K, Sugimachi K. The indocyanine green test enables prediction of postoperative complications after hepatic resection. *World J Surg*. 1987;11(5):678-81.
76. Lau H, Man K, Fan ST, Yu WC, Lo CM, Wong J. Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Br J Surg*. 1997;84(9):1255-9.
77. Geisel D, Ludemann L, Hamm B, Denecke T. Imaging-Based Liver Function Tests--Past, Present and Future. *Rofo*. 2015;187(10):863-71.
78. Ringe KI, Husarik DB, Gupta RT, Boll DT, Merkle EM. Hepatobiliary transit times of gadoxetate disodium (Primovist(R)) for protocol optimization of comprehensive MR imaging of the biliary system--what is normal? *Eur J Radiol*. 2011;79(2):201-5.
79. Tschirch FT, Struwe A, Petrowsky H, Kakales I, Marincek B, Weishaupt D. Contrast-enhanced MR cholangiography with Gd-EOB-DTPA in patients with liver cirrhosis: visualization of the biliary ducts in comparison with patients with normal liver parenchyma. *Eur Radiol*. 2008;18(8):1577-86.

80. Takao H, Akai H, Tajima T, Kiryu S, Watanabe Y, Imamura H, Akahane M, Yoshioka N, Kokudo N, Ohtomo K. MR imaging of the biliary tract with Gd-EOB-DTPA: effect of liver function on signal intensity. *Eur J Radiol.* 2011;77(2):325-9.
81. 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.
82. Smith AD, Veniero JC. Gd-EOB-DTPA as a functional MR cholangiography contrast agent: imaging gallbladder filling in patients with and without hepatobiliary dysfunction. *J Comput Assist Tomogr.* 2011;35(4):439-45.
83. Verloh N, Haimerl M, Rennert J, Muller-Wille R, Niessen C, Kirchner G, Scherer MN, Schreyer AG, Stroszczyński C, Fellner C, Wiggermann P. Impact of liver cirrhosis on liver enhancement at Gd-EOB-DTPA enhanced MRI at 3 Tesla. *Eur J Radiol.* 2013;82(10):1710-5.
84. Haimerl M, Verloh N, Zeman F, Fellner C, Muller-Wille R, Schreyer AG, Stroszczyński C, Wiggermann P. Assessment of clinical signs of liver cirrhosis using T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced 3T MRI. *PLoS One.* 2013;8(12):e85658.
85. Motosugi U, Ichikawa T, Sou H, Sano K, Tominaga L, Kitamura T, Araki T. Liver parenchymal enhancement of hepatocyte-phase images in Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging: which biological markers of the liver function affect the enhancement? *J Magn Reson Imaging.* 2009;30(5):1042-6.
86. Tajima T, Takao H, Akai H, Kiryu S, Imamura H, Watanabe Y, Shibahara J, Kokudo N, Akahane M, Ohtomo K. Relationship between liver function and liver signal intensity in hepatobiliary phase of gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr.* 2010;34(3):362-6.
87. Feier D, Balassy C, Bastati N, Stift J, Badea R, Ba-Ssalamah A. Liver fibrosis: histopathologic and biochemical influences on diagnostic efficacy of hepatobiliary contrast-enhanced MR imaging in staging. *Radiology.* 2013;269(2):460-8.
88. Verloh N, Utpatel K, Haimerl M, Zeman F, Fellner C, Fichtner-Feigl S, Teufel A, Stroszczyński C, Evert M, Wiggermann P. Liver fibrosis and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI: A histopathologic correlation. *Sci Rep.* 2015;5:15408.
89. Nishie A, Asayama Y, Ishigami K, Tajima T, Kakihara D, Nakayama T, Takayama Y, Okamoto D, Taketomi A, Shirabe K, Fujita N, Obara M, Yoshimitsu K, Honda H. MR prediction of liver fibrosis using a liver-specific contrast agent: Superparamagnetic iron oxide versus Gd-EOB-DTPA. *J Magn Reson Imaging.* 2012;36(3):664-71.
90. Tamada T, Ito K, Higaki A, Yoshida K, Kanki A, Sato T, Higashi H, Sone T. Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging: evaluation of hepatic enhancement effects in normal and cirrhotic livers. *Eur J Radiol.* 2011;80(3):e311-6.
91. Verloh N, Utpatel K, Haimerl M, Zeman F, Beyer L, Fellner C, Brennfleck F, Dahlke MH, Stroszczyński C, Evert M, Wiggermann P. Detecting liver fibrosis with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI: A confirmatory study. *Sci Rep.* 2018;8(1):6207.
92. AG R. Nuclear magnetic resonance saturation and rotary saturation in solids. *Phys Rev*1955. p. 98 :1787-809.
93. Klein H-M. Das instabile Sprunggelenk. *Arthroskopie.* 2015;28(2):105-15.
94. Gilani IA, Sepponen R. Quantitative rotating frame relaxometry methods in MRI. *NMR Biomed.* 2016;29(6):841-61.

95. Wang YX, Zhang Q, Li X, Chen W, Ahuja A, Yuan J. T1rho magnetic resonance: basic physics principles and applications in knee and intervertebral disc imaging. *Quant Imaging Med Surg.* 2015;5(6):858-85.
96. Martín Noguerol T, Raya JG, Wessell DE, Vilanova JC, Rossi I, Luna A. Functional MRI for evaluation of hyaline cartilage extracellular matrix, a physiopathological-based approach. *Br J Radiol.* 2019;92(1103):20190443.
97. Regatte RR, Akella SV, Lonner JH, Kneeland JB, Reddy R. T1rho relaxation mapping in human osteoarthritis (OA) cartilage: comparison of T1rho with T2. *J Magn Reson Imaging.* 2006;23(4):547-53.
98. Trattinig S, Raudner M, Schreiner M, Roemer F, Bohndorf K. [Biochemical cartilage imaging-update 2019]. *Radiologe.* 2019;59(8):742-9.
99. Wáng YXJ, Chen W, Deng M. How liver pathologies contribute to T1rho contrast require more careful studies. *Quant Imaging Med Surg.* 2017;7(5):608-13.
100. Wang YX, Yuan J, Chu ES, Go MY, Huang H, Ahuja AT, Sung JJ, Yu J. T1rho MR imaging is sensitive to evaluate liver fibrosis: an experimental study in a rat biliary duct ligation model. *Radiology.* 2011;259(3):712-9.
101. Zhao F, Wang YX, Yuan J, Deng M, Wong HL, Chu ES, Go MY, Teng GJ, Ahuja AT, Yu J. MR T1 ρ as an imaging biomarker for monitoring liver injury progression and regression: an experimental study in rats with carbon tetrachloride intoxication. *Eur Radiol.* 2012;22(8):1709-16.
102. Jiang J, Huang B, Bin G, Chen S, Feng F, Zou L. An experimental study on the assessment of rabbit hepatic fibrosis by using magnetic resonance T1 ρ imaging. *Magn Reson Imaging.* 2016;34(3):308-11.
103. Hu G, Zhang X, Liang W, Zhong X, Chan Q, Lin X, Lin T, Li Y, Quan X. Assessment of liver fibrosis in rats by MRI with apparent diffusion coefficient and T1 relaxation time in the rotating frame. *J Magn Reson Imaging.* 2016;43(5):1082-9.
104. Allkemper T, Sagmeister F, Cicinnati V, Beckebaum S, Kooijman H, Kanthak C, Stehling C, Heindel W. Evaluation of fibrotic liver disease with whole-liver T1 ρ MR imaging: a feasibility study at 1.5 T. *Radiology.* 2014;271(2):408-15.
105. Rauscher I, Eiber M, Ganter C, Martirosian P, Safi W, Umgelter A, Rummeny EJ, Holzapfel K. Evaluation of T1 ρ as a potential MR biomarker for liver cirrhosis: comparison of healthy control subjects and patients with liver cirrhosis. *Eur J Radiol.* 2014;83(6):900-4.
106. Chen W, Chen X, Yang L, Wang G, Li J, Wang S, Chan Q, Xu D. Quantitative assessment of liver function with whole-liver T1rho mapping at 3.0T. *Magn Reson Imaging.* 2018;46:75-80.
107. Xie S, Li Q, Cheng Y, Zhang Y, Zhuo Z, Zhao G, Shen W. Impact of Liver Fibrosis and Fatty Liver on T1rho Measurements: A Prospective Study. *Korean J Radiol.* 2017;18(6):898-905.
108. Singh A, Reddy D, Haris M, Cai K, Rajender Reddy K, Hariharan H, Reddy R. T1 ρ MRI of healthy and fibrotic human livers at 1.5 T. *J Transl Med.* 2015;13:292.
109. Takayama Y, Nishie A, Asayama Y, Ushijima Y, Okamoto D, Fujita N, Morita K, Shirabe K, Kotoh K, Kubo Y, Okuaki T, Honda H. T1 ρ Relaxation of the liver: A potential biomarker of liver function. *J Magn Reson Imaging.* 2015;42(1):188-95.
110. Li RK, Ren XP, Yan FH, Qiang JW, Lin HM, Tao Wang, Zhao HF, Chen WB. Liver fibrosis detection and staging: a comparative study of T1 ρ MR imaging and 2D real-time shear-wave elastography. *Abdom Radiol (NY).* 2018;43(7):1713-22.
111. Schmucker DL. Age-related changes in liver structure and function: Implications for disease ? *Exp Gerontol.* 2005;40(8-9):650-9.

112. Koon CM, Zhang X, Chen W, Chu ES, San Lau CB, Wang YX. Black blood T1rho MR imaging may diagnose early stage liver fibrosis: a proof-of-principle study with rat biliary duct ligation model. *Quant Imaging Med Surg.* 2016;6(4):353-63.
113. Deng M, Zhao F, Yuan J, Ahuja AT, Wang YX. Liver T1 ρ MRI measurement in healthy human subjects at 3 T: a preliminary study with a two-dimensional fast-field echo sequence. *Br J Radiol.* 2012;85(1017):e590-5.
114. Wang YX, Yuan J. Evaluation of liver fibrosis with T1 ρ MR imaging. *Quant Imaging Med Surg.* 2014;4(3):152-5.
115. Wang YXJ, Deng M, Lo GG, Liang D, Yuan J, Chen W. Breath-hold black-blood T1rho mapping improves liver T1rho quantification in healthy volunteers. *Acta Radiol.* 2018;59(3):257-65.
116. Xie S, Qi H, Li Q, Zhang K, Zhang L, Cheng Y, Shen W. Liver injury monitoring, fibrosis staging and inflammation grading using T1rho magnetic resonance imaging: an experimental study in rats with carbon tetrachloride intoxication. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):14.
117. Borthakur A, Hulvershorn J, Gualtieri E, Wheaton AJ, Charagundla S, Elliott MA, Reddy R. A pulse sequence for rapid in vivo spin-locked MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2006;23(4):591-6.
118. Chen W. Errors in quantitative T1rho imaging and the correction methods. *Quant Imaging Med Surg.* 2015;5(4):583-91.
119. Cohen J. Statistical Power Analysis. *Current Directions in Psychological Science.* 1992;1(3):98-101.
120. Yuan J, Zhao F, Griffith JF, Chan Q, Wang YX. Optimized efficient liver T(1rho) mapping using limited spin lock times. *Phys Med Biol.* 2012;57(6):1631-40.
121. Zhao F, Deng M, Yuan J, Teng GJ, Ahuja AT, Wang YX. Experimental evaluation of accelerated T1rho relaxation quantification in human liver using limited spin-lock times. *Korean J Radiol.* 2012;13(6):736-42.
122. Yang Q, Yu T, Yun S, Zhang H, Chen X, Cheng Z, Zhong J, Huang J, Okuaki T, Chan Q, Liang B, Guo H. Comparison of multislice breath-hold and 3D respiratory triggered T1 ρ imaging of liver in healthy volunteers and liver cirrhosis patients in 3.0 T MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2016;44(4):906-13.
123. Theilig D, Elkilany A, Schmelzle M, Müller T, Hamm B, Denecke T, Geisel D. Consistency of hepatocellular gadoxetic acid uptake in serial MRI examinations for evaluation of liver function. *Abdom Radiol (NY).* 2019;44(8):2759-68.
124. Murphy WG. The sex difference in haemoglobin levels in adults - mechanisms, causes, and consequences. *Blood Rev.* 2014;28(2):41-7.
125. Steiniger BS. Human spleen microanatomy: why mice do not suffice. *Immunology.* 2015;145(3):334-46.
126. Nilsson-Ehle H, Jagenburg R, Landahl S, Svanborg A. Blood haemoglobin declines in the elderly: implications for reference intervals from age 70 to 88. *Eur J Haematol.* 2000;65(5):297-305.
127. Matoori S, Froehlich JM, Breitenstein S, Pozdniakova V, Reischauer C, Kolokythas O, Koh DM, Gutzeit A. Serum albumin, total bilirubin, and patient age are independent confounders of hepatobiliary-phase gadoxetate parenchymal liver enhancement. *Eur Radiol.* 2019;29(11):5813-22.
128. Geisel D, Raabe P, Lüdemann L, Malinowski M, Stockmann M, Seehofer D, Pratschke J, Hamm B, Denecke T. Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for monitoring future liver remnant function after portal vein embolization and extended hemihepatectomy: A prospective trial. *Eur Radiol.* 2017;27(7):3080-7.

129. Tajiri K, Shimizu Y. Liver physiology and liver diseases in the elderly. *World J Gastroenterol.* 2013;19(46):8459-67.
130. Mooij MG, Schwarz UI, de Koning BA, Leeder JS, Gaedigk R, Samsom JN, Spaans E, van Goudoever JB, Tibboel D, Kim RB, de Wildt SN. Ontogeny of human hepatic and intestinal transporter gene expression during childhood: age matters. *Drug Metab Dispos.* 2014;42(8):1268-74.
131. Werner U, Werner D, Heinbüchner S, Graf B, Ince H, Kische S, Thürmann P, König J, Fromm MF, Zolk O. Gender is an important determinant of the disposition of the loop diuretic torasemide. *J Clin Pharmacol.* 2010;50(2):160-8.
132. Verloh N, Haimerl M, Zeman F, Teufel A, Lang S, Stroszczynski C, Fellner C, Wiggermann P. Multivariable analysis of clinical influence factors on liver enhancement of Gd-EOB-DTPA-enhanced 3T MRI. *Rofo.* 2015;187(1):29-35.

7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Moritz Haase, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Kombinierte morphologische und funktionelle Leber-MRT – T1rho und Gd-EOB-DTPA in Leberparenchym“ bzw. „Combined morphological and functional liver MRI using spin-lattice relaxation in the rotating frame (T1ρ) in conjunction with Gadoteric Acid-enhanced MRI“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

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

Datum

Unterschrift

8. Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Ich, Moritz Haase hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation

Publikation:

Jonas D Stief, Moritz Haase, Lutz Lüdemann, Dorothea Theilig, Moritz Schmelzle, Bernd Hamm, Timm Denecke, Dominik Geisel

Combined morphological and functional liver MRI using spin-lattice relaxation in the rotating frame (T1 ρ) in conjunction with Gadoteric Acid-enhanced MRI. Sci Rep. 2019;9(1):208

Anteil:

- Miterstellen des Studiendesigns, inklusive Ein-/Ausschlusskriterien, Definieren gemessener Parameter und statistischer Berechnung
- Softwarebasierte Patientenselektion über definierte Einschlusskriterien.
- Erstellen und Messen aller T1rho-Maps
- Messung aller MRT-Bilder in verschiedenen Sequenzen T1nativ und T1 nach Gd-EOB-DTPA-Gabe
- Statistische Auswertung und Extrahierung der Rohdaten
- Erstellen von Abbildung 1 und Abbildung 3

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

Unterschrift des Doktoranden

9. Lebenslauf

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

10. komplette Publikationsliste

Aus den Daten dieser Promotionsschrift ging folgende Publikation hervor:

Jonas D Stief, Moritz Haase, Lutz Lüdemann, Dorothea Theilig, Moritz Schmelzle,
Bernd Hamm, Timm Denecke, Dominik Geisel

Combined morphological and functional liver MRI using spin-lattice relaxation in the rotating frame (T1 ρ) in conjunction with Gadoteric Acid-enhanced MRI. Sci Rep. 2019;9(1):2083.

doi:10.1038/s41598-018-37689-y.

11. Danksagung

In erster Linie bedanke ich mich bei Prof. Bernd Hamm, Direktor der Klinik für Radiologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin und meinem Doktorvater PD Dr. Dominik Geisel für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas und bei meinem Betreuer Jonas Stief, der stets erreichbar war und mir mit guten Ratschlägen zur Seite stand.

Außerdem danke ich meinen Eltern, die mich immer in Allem unterstützt und zusätzlich für die finanzielle Absicherung gesorgt haben. Ohne ihre Hilfe hätte ich die Arbeit nicht so zügig bearbeiten können.

